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

2020 年 7 月 8 日　　第 28 卷　　第 13 期　　(Volume 28 Number 13)



13/2020

《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 二零二零年七月八日 第二十八卷 第十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年7月8日 第28卷 第13期 (总第657期)

述评

511 新型冠状病毒感染后的消化系统表现评述

严兴科, 马重兵, 贾静

515 三维重建与虚拟现实技术在肝脏外科的应用

李成刚

基础研究

519 银杏内酯B改善高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪变性和炎症

龙思琴, 喻秀峰, 葛宇黎, 刘炉香

临床研究

526 原发性肝癌切除术中联合残肝断面射频消融对术后局部复发的预防

朱建平, 余国华, 薛晨辉, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉

532 虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效及机制分析

庄伟, 马永刚

538 脐针治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对脑肠肽的影响

俞蕾敏, 张娅丽, 王延武, 叶蔚, 吕宾

文献综述

544 长非编码RNA作为胃癌发生、进展及预后相关潜在标志物的研究进展

李芳, 陈子豪, 檀碧波, 李勇

临床实践

553 应用White test减少复杂肝包虫病胆漏的临床分析

朱海宏, 曹涛, 杨金煜

558 复方鳖甲软肝片配合恩替卡韦治疗肝纤维化的声辐射力脉冲成像疗效评估

冯香敏, 马明, 李浩

消　　息

531 《世界华人消化杂志》栏目设置
537 《世界华人消化杂志》正文要求
543 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
552 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染科. 苏州市感染性疾病临床医学中心主任, 江苏省肝病临床重点专科、苏州市传染病重点学科、苏州市肝炎重点专科学术带头人. 主要从事各类肝病的临床诊治和科研工作. 在国家、省、市级肝病和感染病学学会、协会担任一定的学术职务. 兼任JVH, EJGH, 世界华人消化杂志、中华医学杂志（英文版）、临床肝胆病杂志等期刊编委或审稿专家. 主持和参与国家、省、市级科研课题20余项, 获得20项省、市级科技奖励, 在国内外学术期刊发表论文100余篇, 其中SCI论文20余篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 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 2020-07-08
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)

主编
党双锁, 教授, 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
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 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, 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, 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
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 13 July 8, 2020

EDITORIAL

511 Digestive system manifestations after SARS-CoV-2 infection
Yan XK, Ma CB, Jia J

515 Application of three-dimensional reconstruction and virtual reality technology in liver surgery
Li CG

BASIC RESEARCH

519 Ginkgolide B ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice
Long SQ, Yu XF, Ge YL, Liu LX

CLINICAL RESEARCH

526 Prevention of postoperative local recurrence by combined radiofrequency ablation of residual liver section during primary liver cancer resection
Zhu JP, Yu GH, Xue CH, Mou DC, Sun WG, Li YM, Hua LL

532 Efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in treatment of active ulcerative colitis
Zhuang W, Ma YG

538 Umbilicus acupuncture for treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome: Efficacy and impact on brain-gut peptides
Yu LM, Zhang YL, Wang YW, Ye W, Lu B

REVIEW

544 Long non-coding RNAs as potential markers for occurrence, progression, and prognosis of gastric cancer
Li F, Chen ZH, Tan BB, Li Y

CLINICAL PRACTICE

553 Use of White test to reduce bile leakage in complicated hepatic echinococcosis
Zhu HH, Cao T, Yang JY

558 Therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on liver fibrosis
Feng XM, Ma M, Li H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 13 July 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, No. 10, Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Ji-Hong Liu*
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, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-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
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

COPYRIGHT
© 2020 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 2020年7月8日; 28(13): 511-514

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.511

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

述评 EDITORIAL

新型冠状病毒感染后的消化系统表现评述

严兴科, 马重兵, 贾 静

严兴科, 马重兵, 贾静, 甘肃中医药大学针灸推拿学院 甘肃省兰州市 730101

严兴科, 教授, 研究方向为针灸调节效应的生物学机制研究.

作者贡献分布: 本文由马重兵、贾静及严兴科共同完成; 马重兵负责资料收集和文献梳理; 贾静负责英文摘要翻译; 严兴科负责论文框架构思和修订工作.

通讯作者: 严兴科, 教授, 730101, 甘肃省兰州市和平开发区中医大道1号, 甘肃中医药大学针灸推拿学院. yanxk@126.com

收稿日期: 2020-04-30
修回日期: 2020-05-25
接受日期: 2020-06-09
在线出版日期: 2020-07-08

Digestive system manifestations after SARS-CoV-2 infection

Xing-Ke Yan, Chong-Bing Ma, Jing Jia

Xing-Ke Yan, Chong-Bing Ma, Jing Jia, College of Acupuncture and Tuina, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, Gansu Province, China

Corresponding author: Xing-Ke Yan, Professor, College of Acupuncture and Tuina, Gansu University of Chinese Medicine, No. 1, Zhongyi Avenue, Heping Development Zone, Lanzhou 730101, Gansu Province, China. yanxk@126.com

Received: 2020-04-30
Revised: 2020-05-25
Accepted: 2020-06-09
Published online: 2020-07-08

Abstract

In December 2019, coronavirus disease-2019 (COVID-19) was first reported in Wuhan, China. As the ongoing COVID-19 epidemic continues to spread, more than 200 countries and territories have reported COVID-19 cases, and more than 3 million people were infected. Globally, the number of deaths related to COVID-19 has surpassed 20000. COVID-19 put people at great risks of physical and mental health and even death. Some cases of COVID-19 present digestive system manifestations, including gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, and vomiting, and digestive gland disorders such as liver damage, which may be related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, adverse drug reactions, or acute stress disorder. Further studies are needed to determine the mechanism of digestive system manifestations associated with COVID-19 to better prevent and treat digestive disorders in COVID-19.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COVID-19; SARS-CoV-2; Digestive system; Liver damage; Nausea and vomiting; Diarrhea

Citation: Yan XK, Ma CB, Jia J. Digestive system manifestations after SARS-CoV-2 infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 511-514
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/511.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.511

摘要

2019-12, 在湖北武汉报告了新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)病例, 随着疫情的持续, 迄今已在全球200多个国家或地区出现的COVID-19病例已超过470万, 累计死亡病例超过31万人, 严重威胁民众的身心健康和生命安全. 部分COVID-19病例病程常合并消化系统异常表现, 主要包括消化道症状如腹泻, 恶心呕吐等, 消化腺症状如肝损伤等, 其原因可能与严重急性呼吸综合征冠状病毒感染导致消化系统损伤, 治疗药物的不良反应及急性应激反应引起. 对防治COVID-19病程中消化系统异常表现及其机制仍需要进一步研究.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒; 严重急性呼吸综合征冠状病毒; 消化系统; 肝损伤; 恶心呕吐; 腹泻; 评述

核心提要: 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)疫情被世界卫生组织称全球大流行, 部分COVID-19病例病程常合并消化系统异常, 主要包括消化道症状如腹泻, 恶心呕吐等, 消化腺症状如肝损伤等, 其原因可能与严重急性呼吸综合征冠状病毒感染导致消化系统损伤, 治疗药物的不良反应及急性应激反应引起.

文献来源: 严兴科, 马重兵, 贾静. 新型冠状病毒感染后的消化系统表现评述. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 511-514
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/511.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.511

0 引言

2019-12以来, 湖北省武汉市报告了多例由新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)病例. 近四个月来, 随着疫情的持续, 目前在国内确诊病例超过8万人, 死亡病例达到4600余人; 在国外200多个国家或地区累计报告COVID-19病例已超过470多万, 死亡病例超过31万, 给民众的身心健康和生命安全带来严重损害和威胁[1]. 中国政府及各省市相关部门迅速采取了一系列有力防控及治疗措施, 国内疫情防控和临床防治均取得价段性胜利, 湖北等重点地区疫情传播也得到根本遏制, 生产生活秩序恢复良好. 但由于现阶段国外疫情的大爆发, 境外输入风险加大, 总体防控形势依然相当严峻[2].

COVID-19由严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起, SARS-CoV-2属于β冠状病毒, 主要通过细胞受体血管紧张素转化酶II (angiotensin converting enzyme II, ACE2)进入宿主细胞, 最新研究发发现, ACE2也是SARS-CoV-2的受体. ACE2不仅在肺泡细胞高表达, 在食管, 回肠, 结肠上皮细胞中也有较高表达, 因此SARS-CoV-2也可能与消化道黏膜上皮细胞的ACE2受体结合, 进而累及消化道, 表明消化系统也可能是SARS-CoV-2感染的潜在途径之一[3]. COVID-19以发热, 干咳, 乏力为主要表现, 少数患者伴有鼻塞, 流涕, 咽痛, 肌痛和腹泻等症状[1], 但有关COVID-19的临床报告发现, 部分感染SARS-CoV-2的患者, 临床表现不一定仅以发热、乏力、干咳为主, 还伴有明显的消化道症状, 主要表现为纳差, 恶心, 呕吐, 腹痛及腹泻, 部分患者甚至以消化道症状为主或者为首发表现, 或病程中出现消化系统症状, 预示消化道也可能是新冠病毒的感染的靶器官之一. 其部分原因可能与新型冠状病毒感染所致的应激与全身炎症反应有关, 部分原因可能与原有基础疾病的激发和加重有关[4]. 本文对SARS-CoV-2感染后消化系统损伤表现及其机制进行了综述, 以期为新型冠状病毒肺炎所致消化系统损伤的防治提供依据.

1 新型冠状病毒感染后的消化系统异常症状表现

消化系统症状可能是COVID-19不典型的初发症状[5], 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)中指出, 感染后少数患者伴有腹泻等症状, 部分儿童及新生儿表现为呕吐, 腹泻等消化道症状[1], 少量重症患者并发消化道出血[5].

一项早期的临床大样本(1099例)回顾性研究表明, 患有恶心, 呕吐症状者约5.0%, 腹泻症状者约3.7%[6]. 随着对疾病临床表现, 病理认识的深入和诊疗经验的积累, 各地对病程中消化道症状的报道不同. 现有的研究中北京地区90例新型冠状病毒肺炎患者中, 纳差29例(32.2%), 恶心, 呕吐7例(7.7%), 腹痛, 腹泻5例(5.5%)[7]; 天津地区88例新型冠状病毒肺炎患者中, 恶心2例(2.3%), 腹痛3例(3.4%), 腹泻5例(5.7%)[8]; 重庆地区223例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻12例(6.7%)[9]; 甘肃地区60例普通型新型冠状病毒肺炎患者中, 食欲不振7例(11.7%), 腹泻9例(15.0%), 便秘7例(11.7%)[10]; 山东地区537例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻21例(3.9%)[11]; 安徽地区144例新型冠状病毒肺炎患者中, 纳差52例(36.11%), 腹泻23例(15.97%), 呕吐6例(4.17%)[12]; 江西地区49例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻4例(4.1%)[13]; 湖南地区918例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻52例(5.66%)[14]. 湖北地区, 武汉市55例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻1例(1.8%)[15], 武汉科技大学附属武汉市普仁医院76例新型冠状病毒肺炎患者中, 恶心呕吐及纳差17例(22.37%)[16]; 长江航运总医院96例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻11例(11.5%)[17]; 华中科技大学附属协和江南医院/江夏区第一人民医院120例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻2例(1.7%)[18]; 十堰市49例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻3例(6.12%)[19].

WHO中国新冠状病毒联合调查团报告中指出, SARS-CoV-2疾病患者肠道症状中腹泻约占4%-14%, 恶心或呕吐占5%; 目前国外对于新冠肺炎消化道症状研究中, 新加坡一项研究表明, 18例新型冠状病毒肺炎患者中, 17%的患者报告有腹泻, 8例患者中有4例患者粪便中检测到病毒[20].

综上, SARS-CoV-2感染后消化系统表现中以腹泻发病率最高, 其次为恶心, 呕吐, 纳差等, 且部分感染者的粪便中检测到病毒核酸[21]. 从年龄阶段来看, 儿童患者易出现消化道症状; 从疾病程度来看, 重症患者消化

道症状发生比例较高; 从地域角度分析, 武汉地区消化道症状发生率明显高于其他地区.

此外, 部分患者在病程进展及药物治疗过程中患者出现了不同程度的肝功能异常, 主要表现为丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)与天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)值分别高出正常水平约28%和35%, 甚至有一例患者发生了严重的肝损伤(ALT 7950 U/L, AST 1445 U/L)[22].

根据目前有限的尸检和穿刺结果显示, 患者消化道和消化腺同时存在严重损伤[1], 表现为患者食管, 胃和肠管黏膜上皮不同程度变性, 坏死, 脱落; 肝脏体积增大, 暗红色; 肝细胞变性, 灶性坏死伴中性粒细胞浸润; 肝血窦充血, 汇管区见淋巴细胞和单核细胞细胞浸润, 微血栓形成, 胆囊高度充盈等[1].

2 SARS-CoV-2感染后消化系统损伤的机制

SARS-CoV-2感染后消化系统损伤出现的机制主要可能与SARS-CoV-2感染导致消化系统损伤, 治疗药物不良反应及急性应激反应有关.

2.1 SARS-CoV-2感染导致消化系统损伤 COVID-19是由感染SARS-CoV-2引起, SARS-CoV-2可以进入表达血管紧张素转化酶II(ACE2)的细胞, SARS-CoV-2 S蛋白与ACE2之间具有很强的结合亲和力, ACE2对于SARS-CoV-2进入细胞是必需的[23]. 研究表明, ACE2在肾脏, 心血管和胃肠道广泛分布, 特别是肠道系统[24], 且ACE2多存在于食管, 回肠和结肠细胞中, COVID-19的肠道症状可能与侵袭表达ACE2的肠上皮细胞有关, 这可能是COVID-19导致消化道损伤的主要机制[25].

SARS-CoV-2感染激活人体免疫系统, 免疫系统对新的, 高致病的病原体产生的过激反应, 导致炎症因子在体内的不受调控的过度释放, 从而引起“炎症风暴”[26], 其中, 促炎细胞因子中的肿瘤坏死因子, 白细胞介素18可导致肝脏, 肌肉, 心脏和肾脏等多器官损伤[27], 这可能是COVID-19导致肝损伤的主要机制.

2.2 治疗药物的不良反应 COVID-19患者出现消化系症状时有发生, 但不同人群的发生率报道差异较大, 具体分析时尚应排除药物相关性消化系不良反应. 在国家卫建委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中, 抗病毒治疗主要选用α-干扰素雾化吸入治疗, 洛匹那韦/利托那韦, 利巴韦林等, 同时也明确指出: “要注意洛匹那韦/利托那韦相关腹泻, 恶心, 呕吐, 肝功能损害等不良反应”, 表明在抗病毒治疗过程中可能发生药源性消化道症状, 提示在用药过程中, 需要药学监护, 保证病人的安全合理用药[28].

在国家卫建委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(第3-7版)中列出了“中医治疗”项, 并给出了相应的辨证分型和推荐处方, 与纯化学药治疗组相比, 中西医结合疗法治疗COVID-19疗效更加显著[29], 但目前推荐的中成药尚未有明显的肝脏毒性作用记载和药物警戒信息, 但处方中有一些目前明确有肝毒性的药味, 如苍术等. 临床用药规律研究表明, 在COVID-19初期苍术与麻黄合用的频次最高, 在药物使用频次方面苍术排名第8[30]. 苍术药物不良反应主要表现为肝细胞性肝炎, 同时伴有胸痛, 呕吐, 低血糖, 最终发展为肝肾功能衰竭[31]. 目前认为, 除病毒本身可能导致肝损伤外, 全身炎症反应, 缺血缺氧再灌注损伤和药物因素均可能是导致肝损伤的重要原因[4].

2.3 急性应激反应 此外, COVID-19患病后会引起患者体内严重应激反应, 强烈的应激反应在抵抗炎性反应对机体造成的伤害的同时, 也出现一系列生化反应又破坏了机体内环境稳定, 使得机体出现全身炎症反应综合征和急性呼吸窘迫综合征, 进一步诱发机体缺氧, 导致细胞代谢障碍, 继而诱发更多的细胞损伤, 坏死, 不仅导致肺损伤, 也可引起消化道, 肝, 心, 肾等多器官功能异常等[32].

3 结论

COVID-19是一种新型传染病, 传播速度极其迅速, 严重威胁民众身体健康和生命安全. 消化系统异常症状或损伤在COVID-19合并症中较为常见, 但当前对于SARS-CoV-2感染后引起消化系统损伤的机制尚无明确的结论, 现有的研究资料基本可以明确SARS-CoV-2感染后可以出现病毒感染性消化系统异常症状, 因此, 对于COVID-19引起的消化道表现的深入研究对于COVID-19的诊断和治疗具有重要临床意义. 部分患者首发症状出现于消化系统, 或病程中出现消化系统表现, 提示消化道和消化腺可能是新型冠状病毒感染的靶器官, 因此需要更加关注以消化系统异常症状为首发表现的不典型患者, 防止隐匿性传播; 此外, 部分感染者的粪便中检测到病毒核酸或拭肛因子核酸检测呈阳性, 提示潜在存在粪口传播途径的可能, 但COVID-19是否真正可能通过消化系统感染以及其感染机制仍缺乏有力的研究依据.

上述均有利于COVID-19的诊断和医务工作者的防护. 在治疗过程中, 在积极治疗原发病COVID-19的同时, 应合理地重视和治疗包括消化系统等基础疾病, 适度精简治疗药物, 同时检测消化系统相关指标. 但目前对于COVID-19合并消化系统表现研究仍存在一些问题, 如消化系统表现的定义及诊断标准, 其明确的病因及发病机制, 其临床特点及预后等. 对于防治COVID-19后消化系统损伤, 仍需通过临床及实验进一步深入研究.

4 参考文献

1 医政医管局. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). Available from: http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml
2 新华社. 中共中央政治局常务委员会召开会议 研究当前新冠肺炎疫情防控和稳定经济社会运行重点工作 中共中央总书记习近平主持会议. Available from: http://cpc.people.com.cn/n1/2020/0304/c64094-31617322.html
3 Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, Cui X, Xiao J, Meng T, Zhou W, Liu J, Xu H. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020; 927806 [DOI: 10.1101/2020.01.30.927806]
4 中国医师协会消化医师分会, 中华医学会肝病学分. 新型冠状病毒肺炎合并肝脏损伤的预防及诊疗方案. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 754-757
5 周琬琰, 陈烨. 新型冠状病毒肺炎的消化系统特征与粪口传播问题. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 143-145+152
6 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui D, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Zhong NS. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *bioRxiv* 2020 [DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974]
7 高文, 杨雪, 郑小勤, 苏璇, 窦爱华, 惠威, 刘梅, 徐斌. 北京地区90例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析. 解放军医学院学报 2020
8 孙宏源, 毕颖斐, 朱振刚, 刘旻, 刘新桥, 马兆润, 王贤良, 赵国元, 苏全, 毛静远, 张伯礼. 天津地区88例新型冠状病毒肺炎患者中医证候特征初探. 中医杂志 2020; 61: 837-841 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.10.004]
9 袁婧, 孙艳雨, 左玉洁, 陈婷颖, 曹齐, 袁国丹, 杨梅, 张维, 彭安周, 陈耀凯. 重庆市223例新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析. 西南大学学报(自然科学版) 2020; 42: 17-24 [DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.03.003]
10 宋忠阳, 雍文兴, 李娟, 张利英, 王功臣, 王庆胜, 刘永琦, 牛军强, 张志明. 甘肃地区60例普通型新型冠状病毒肺炎患者中医证候规律分析. 中国中医药信息杂志 2020
11 周生余, 王春亭, 张伟, 王锡明, 董亮. 山东省新型冠状病毒肺炎患者537例临床特征与救治效果. 山东大学学报(医学版) 2020; 58: 44-51 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2020.179]
12 周静, 陈晶晶, 张念志, 朱笑笑, 李晶, 汪诗清, 李允栋, 韩明向, 陈炜, 董梅, 刘玲, 侯浩彬, 丁震, 刘新矿, 姚莉. 安徽省144例新型冠状病毒肺炎患者中医证候特征. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 28-34 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201325]
13 向天新, 刘家明, 许飞, 程娜, 刘洋, 钱克俭, 张伟. 江西地区49例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析. 中国呼吸与危重监护杂志 2020; 19: 154-160
14 戴志辉, 高立冬, 罗垲炜, 肖洁华, 黄超洋, 曾舸, 刘子言, 赵善露, 杨浩, 孙倩莱, 张恒娇, 王娟, 胡世雄. 湖南省新型冠状病毒肺炎临床特征分析. 实用预防医学 2020; 27 (4): 396-399 [DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2020.04.004]
15 宾雁飞, 吉攀, 梁象东, 柳广南, 张剑锋. 武汉市55例新型冠状病毒肺炎病例临床特征分析及疗效评价. 广西医科大学学报 2020; 37: 338-342 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.02.034]
16 陈甜, 蒋宗焰, 许炜, 张清. 76例新型冠状病毒肺炎患者的临床及CT影像特征分析. 暨南大学学报(自然科学与医学版) 2020; 41: 111
17 王蓉, 谢伶俐, 杜鹏, 范慧倩, 宋明宇. 新型冠状病毒肺炎96例临床分析. 中国呼吸与危重监护杂志 2020; 19: 144-147 [DOI: 10.7507/1671-6205.202002066]
18 韩姣, 董咸峰, 胡芬, 杨卫兵. 核酸阳性新型冠状病毒感染120例临床特征分析. 广东医学 2020; 41: 772-775 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200488]
19 赵琴, 雷旭, 刘龙, 占国清, 李儒贵, 李金科, 李芳, 杜卫星, 李健, 杨靖, 谭华炳. 湖北省十堰市新型冠状病毒肺炎49例临床分析. 第三军医大学学报 2020; 42: 867-871 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.202002107]
20 Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488–1494 [PMID: 32125362 DOI: 10.1001/jama.2020.3204]
21 刘韬韬, 沈锡中. 消化科对新型冠状病毒防控管理的建议. 上海医学 2020
22 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
23 Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002; 532: 107-110 [PMID: 12459472 DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2]
24 苏石, 李小承, 蒿花, 王晓艳, 张明明, 耿辉, 马茂. 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的研究进展. 西安交通大学学报(医学版) 2020; Epub ahead of print
25 张明鑫, 路宁, 王佳, 朱琳, 崔曼莉. 新型冠状病毒细胞受体血管紧张素转化酶Ⅱ在消化道及其肿瘤中的表达. 现代肿瘤医学 2020; (7): 1229-1233 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.07.041]
26 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗. 中国药学杂志 2020; 55: 333-336 [DOI:10.11669/cpj.2020.05.001]
27 褚扬, 周王谊, 吴江, 乔淼, 王婉琦, 马晓慧, 周水平, 郝海平. 新型冠状病毒肺炎治疗中应关注肝损伤及防治中药概述. 世界中医药 2020; (2) [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.02.002]
28 徐永祥, 沈利汉, 韩伟超, 谢保城, 何瑞荣, 丁少波. 洛匹那韦利托那韦治疗危重型新型冠状病毒肺炎的药学监护. 中国临床药理学杂志 2020 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.07.053]
29 任伟钰, 苏敬, 刘永琦, 侯雯倩, 郑宜, 魏本君, 靳晓杰, 张利英, 张志明, 刘东玲, 宁艳梅. 全国各省区中医药治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的诊疗方案分析. 中草药 2020; 51: 1139-1146 [DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.00730]
30 王怡菲, 邱模炎, 裴颢, 闫二萍, 张琼英, 刘淑娟, 邹浩, 熊莉莉, 叶钢福, 文天才. 中医药辨治新型冠状病毒肺炎的组方及用药规律探析. 世界中医药 2020; (03) [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.03.008]
31 Georgiou M, Sianidou L, Hatzis T, Papadatos J, Koutselinis A. Hepatotoxicity due to Atractylis gummifera-L. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988; 26: 487-493 [PMID: 3230599 DOI: 10.3109/15563658809038564]
32 肖潇, 杨平, 张燕, 陈佳, 杨杰, 万晓强, 罗杰. 创伤应激性肝损伤的机制与临床. 创伤外科杂志 2019; 21: 871-873 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2019.11.18]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月8日; 28(13): 515-518

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.515

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

述评 EDITORIAL

三维重建与虚拟现实技术在肝脏外科的应用

李成刚

李成刚, 解放军总医院第一医学中心肝胆外二科 北京市 100853

李成刚, 副主任医师、副教授, 主要从事肝脏肿瘤微创外科手术.

作者贡献分布: 本论文写作由李成刚完成.

通讯作者: 李成刚, 博士, 副教授, 副主任医师, 100853, 北京市复兴路28号, 解放军总医院第一医学中心肝胆外二科. lcgang301@126.com

收稿日期: 2020-04-27
修回日期: 2020-05-17
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-07-08

Application of three-dimensional reconstruction and virtual reality technology in liver surgery

Cheng-Gang Li

Cheng-Gang Li, Second Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Cheng-Gang Li, PhD, associate professor, Associate chief physician, Second Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, No. 28, Fuxing Street, Beijing 100853, China. lcgang301@126.com

Received: 2020-04-27
Revised: 2020-05-17
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-07-08

Abstract

After three-dimensional (3D) reconstruction of the two-dimensional information obtained from routine computed tomography or magnetic resonance imaging examinations of the liver using software, surgeons can examine the volume of the liver, anatomical variation, the course of intrahepatic vessels, the location of the tumor, and its relationship with the surrounding vessels more intuitively, vividly, and from multiple angles. Preoperative 3D reconstruction and virtual reality technology can realize the measurement of liver volume and the implementation of simulated hepatectomy, which can further clarify the scope of surgical resection and ensure the residual liver volume and function to meet the needs of patients after operation. The virtual operation and image navigation before and during the operation can also prevent the injury to important blood vessels and bile ducts in the liver during the operation, significantly shorten the operation time, reduce the bleeding during the operation, and reduce the occurrence of complications such as liver dysfunction, bile leakage, and bleeding after the operation.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Three-dimensional reconstruction; Virtual reality technology; Hepatectomy

Citation: Li CG. Application of three-dimensional reconstruction and virtual reality technology in liver surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 515-518
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/515.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.515

摘要

外科医师通过软件对肝脏常规的计算机断层扫描或磁共振成像检查获得的二维信息进行三维(three-dimensional, 3D)重建后, 能更直观、形象并且多角度地显示患者肝脏体积、解剖变异、肝内脉管走行、肿瘤的部位及其与周围管道系统之间的关系. 术前3D重建和虚拟现实技术可以实现肝脏体积的测量及实施模拟肝切除术, 可以使术者进一步明确手术切除范围, 确保残余肝脏体积和残肝功能以满足患者

术后需求. 通过术前和术中的虚拟手术及影像导航还可以防止术中误伤肝内的重要血管和胆管, 显著缩短手术的时间, 减少术中出血, 减少术后肝功能不全、胆漏及出血等并发症的发生.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝脏; 三维重建; 虚拟现实技术; 肝切除

核心提要: 三维(three-dimensional, 3D)重建技术可以实现肝脏及肝内肿瘤的术前精确诊断, 还可以协助完成术前手术规划, 3D可视化外科导航技术在肝脏外科手术中已经开始得到了应用. 虚拟手术技术现在仍处于初级研发阶段, 它仅可以对肝脏3D重建模型进行模拟的手术操作, 还不能完全展示实际的手术场景. 随着计算机技术的发展及3D重建和虚拟手术技术的进一步成熟, 其在肝脏外科手术中的应用也正展现出光明的前景.

文献来源: 李成刚. 三维重建与虚拟现实技术在肝脏外科的应用. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 515-518
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/515.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.515

0 引言

三维(three-dimensional, 3D) 重建技术是利用计算机对3D物体建立的一种数学模型, 该模型可以在计算机环境下进行操作、处理和分析, 此项技术也是虚拟现实(virtual reality, VR)技术中的关键技术. 常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查仅能提供肝脏检查的二维信息, 而通过肝脏3D重建软件能更直观、形象并且多角度地显示肝脏体积、解剖、脉管的走行、肿瘤的部位及其与周围管道系统之间的关系[1-3]. 术前对患者肝脏进行3D重建可以实现肝脏体积的测量及实施模拟肝切除术, 可以使术者进一步明确手术切除范围, 确保残余肝脏体积和残肝功能满足患者术后需求, 通过术前的虚拟手术还可以防止术中误伤肝内的重要血管和胆管, 显著缩短手术的时间, 减少术中出血, 减少术后肝功能不全、胆漏及出血等并发症的发生.

目前3D重建及VR技术已经在肝脏外科中发挥着越来越大的作用, 术前已经可以实现对肝脏肿瘤重新定位、判断肿瘤与周围血管和胆管的关系、虚拟手术切割肿瘤. 以此同时还可以测算全肝体积、肿瘤体积、拟切除肝脏体积、标准肝体积及残余肝体积[4-6]. 3D重建及VR技术可以帮助外科医生优化手术方案, 提前预判术中可能遇到的意外情况, 确保肝脏手术顺利完成.

1 术前规划与虚拟手术

肝脏解剖结构复杂, 肝内血管和胆管系统变异情况较多, 肝脏切除手术目前仍是一类高风险的手术, 并发症发生率与手术病死率较高. 目前肝脏外科手术前对于肝内病变的诊断和手术方案设计还主要依赖于外科医师对连续的二维图像在人脑中进行的3D重建. 人脑3D重建需要熟练的阅片经验, 并需要一定的外科手术实践经验的积累, 经过长期的专科训练才能形成. 人脑重建图像具有临时性和不稳定性, 难以呈现在整个治疗团队面前, 每个外科医师重建的结果与实际情况符合的程度也不尽相同, 与术者的经验水平显著相关. 利用3D重建软件, 可对肝脏CT或MRI影像数据进行3D重建. 此类软件系统可充分了解肝内脉管的走行情况和是否存在变异, 同时判断肿瘤与它们的空间位置关系.

基于薄层CT或MRI数据的个体化肝脏3D重建模型, 可以使外科医生更直观、清晰并且多维度地了解肿瘤位置及其与肝内脉管之间的毗邻关系. 通过3D重建技术建立的3D模型还可根据不同需要来进行肝脏、肿瘤与脉管的自由组合或适当透明化. 通过放大、缩小和旋转等功能的变化, 可使外科医生多角度、全方位观察并分析肝内脉管的分布情况, 了解其与肿瘤的空间关系, 还可以测量肝肿瘤与相关脉管的距离. 利用3D重建技术进行术前规划和模拟手术并可以实施术中引导, 有利于缩短手术时间、提高手术安全性、同时, 3D重建技术还可以自动为肝脏分段, 精确定位肿瘤所在肝段或肝叶的位置, 利用虚拟肝切除技术可计算切除肝的体积和残余肝脏的体积. 3D重建的模型具有个体化特点, 重建的图像可以永久性地呈现在治疗团队面前[7-9].

肝脏外科手术过程中需要考虑的因素主要包括以下几点: (1)肿瘤所在部位及剩余肝脏的静脉回流系统; (2)肿瘤的血供, 肝动脉和门静脉供应分支; (3)足够的肿瘤切缘; (4)足够的剩余肝脏体积等. 3D重建模型可以显示供应肿瘤的肝动脉及门静脉分支, 并可以显示相应的回流肝静脉, 帮助外科医生判断是采取规则性肝段切除还是行不规则性肝切除等手术方式, 术前即可判断切除范围等.

3D重建技术除了可以提供精确的肝脏、肿瘤及肝内脉管系统的3D影像, 其虚拟手术功能更能协助术者设计手术规划. 虚拟手术是在3D重建肝内管道系统及肿瘤解剖结构的基础上, 通过软件建立可交互操作的平台, 模拟手术操作的过程. 虚拟手术可以提前展现真实手术过程中可能遇到的重要管道结构, 以便术者事先制定必要的防范对策. 通过计算拟切除肝脏的体积和残余肝脏的体积, 判断术后肝功能不全发生的风险, 有利于

制定个体化手术方案, 减少损伤肝内重要结构的风险并降低术后肝功能不全发生的风险[10-12].

虚拟手术的最大优点是具有任意性和可重复性. 术前预先模仿实际手术的操作过程, 可以提前发现在实际手术过程中可能出现的复杂险要情况. 如当设定的切除层面可能损伤肝内重要胆管和血管时, 术者可对手术切除层面作出相应的调整和修改. 经过模拟不同手术方案并进行比较后再制定出合理的个体化手术方案, 术者事先可以采取必要的防范措施确保实际手术的安全. 对于活体肝移植时供肝的切取, 虚拟手术可以通过多次模拟手术操作, 优化手术层面, 确定最佳的供肝切除范围, 可降低损伤残留肝脏血管和胆管的危险, 最大程度地保留供肝和残余肝脏的血液循环.

2 虚拟现实技术与术中导航

随着3D重建及VR技术的发展, 术中导航系统已经在整形外科、神经外科和颌面外科等专科中得到了越来越多的应用[13-15]. VR导航系统在肝脏外科手术中的应用也已开展, 术中导航联合术中超声引导在开腹肝切除手术中的使用已有报道, VR技术可以将术前规划的影像数据用于实时手术操作, 为术者引导切除过程, 使得肝切除手术的开展更加安全和便捷.

VR技术在肝脏手术中导航的应用主要是通过3D重建和VR交互技术来实现的: (1)肝脏3D模型的重建: 外科医师可以将肝脏的虚拟3D模型或采用3D打印的肝脏模型带进手术室, 在术中为术者进行肝脏手术的间接实时引导. 借助于这些模型的指导, 进行肝切除术时, 术者能够快速识别和定位关键部位, 精确定位肿瘤并确定手术切除平面, 还可以实时引导术者注意重要脉管的解剖和肿瘤的切除. 3D重建技术辅助的肝脏切除手术可有效减少损伤、降低并发症发生率从而提高手术的安全性; (2)VR交互: 虚拟的肝脏3D模型是透明化的, 但在真实肝脏手术过程中外科医生无法实时了解即将遇到的各种管道, 这将会增加意外出血和胆道损伤的风险. 如何能做到“知己知彼”对于术者来说尤为重要, VR交互技术的发展为肝脏外科医生提供了一双穿透肝脏的“透视眼”.

VR交互技术能够将术前3D重建的肝脏3D模型和术中患者真实的肝脏配准融合, 术者戴上专用的头罩和眼镜就可以实时看到肝脏内部的肿瘤和管道系统, 不需要医生在图像显示器和实际手术操作区域间进行视野的切换. 这一技术的使用可以改善医生手眼不协调的问题, 为肝脏切除手术提供实时的3D术中导航, 提前使医生知道即将遇到的重要血管或胆管, 从而最大限度地保证手术安全. 但在实际的肝脏手术过程中, 通常需要游离肝脏或由于术者的操作和患者呼吸运动而引起肝脏形态发生改变, 这会影响VR匹配不准等问题. 解决此类问题需要更合适的肝脏生物力学模型构建算法、更精确的图像分割算法和导航配准算法等来共同来解决. 目前国内已有很多企业或团队正在从事这些方面的研究[16-19].

近年来, 腹腔镜和机器人肝切除术已经在越来越多的单位得到了开展. 腹腔镜和机器人手术存在着一个共同的缺陷, 那就是外科医生对直接视觉和触觉反馈的丧失, 而将VR技术引入到腹腔镜和机器人肝切除手术中则可在一定程度上解决这一问题. 以机器人肝脏手术为例, 机器人手术操作系统在术者和患者之间增加了计算机界面, 这为VR技术的应用提供了很好的平台. 通过在机器人身上安装内镜照相机等辅助设备, 可以在手术操作的同时构建实时的3D图像和虚拟模型, 从而更加精确地指导手术的实施. 已有研究者将VR技术叠映至达芬奇手术机器人的主操纵系统, 从而实现最佳的工具配位方案[20-22].

VR技术帮助实现了机器人对所有肝内管道结构的精确和快速的识别, 大大提高机器人肝脏切除手术的成功率. VR技术与机器人手术操作系统的结合将是未来外科医疗发展的一个趋势. VR技术如果想在肝脏手术导航中发挥更大的作用需要依赖于生物力学建模、显示传感技术和目标识别算法的更进一步的发展.

3 结论

3D重建技术可以实现肝脏及肝内肿瘤的术前精确诊断, 还可以协助完成术前手术规划, 这对于术中精确的操作有很大帮助. 3D可视化外科导航技术在肝脏外科手术中已经开始得到了应用. 虚拟手术技术现在仍处于初级研发阶段, 它仅可以对肝脏3D重建模型进行模拟的手术操作, 还不能完全展示实际的手术场景. VR技术应用于肝脏外科, 能让我们获得更加直观具体的3D模型、更加全面的图像信息、更加通俗易懂的教学方式和医患沟通手段, 这些都将有利于更加精确地指导肝脏手术的实施和教学训练. 随着计算机科学、肝脏外科学、医学影像学的进一步交叉融合, VR技术将更好地应用于肝脏外科手术中导航及虚拟手术系统的构建, 必将给肝脏外科带来巨大的进步. 3D重建和VR技术的进一步成熟, 其在肝脏外科手术中的应用也正展现出光明的前景.

4 参考文献

1 Tang R, Ma LF, Rong ZX, Li MD, Zeng JP, Wang XD, Liao HE, Dong JH. Augmented reality technology for preoperative planning and intraoperative navigation during hepatobiliary

surgery: A review of current methods. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 101-112 [PMID: 29567047 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.02.002]
2 Yeo CT, MacDonald A, Ungi T, Lasso A, Jalink D, Zevin B, Fichtinger G, Nanji S. Utility of 3D Reconstruction of 2D Liver Computed Tomography/Magnetic Resonance Images as a Surgical Planning Tool for Residents in Liver Resection Surgery. *J Surg Educ* 2018; 75: 792-797 [PMID: 28822820 DOI: 10.1016/j.jsurg.2017.07.031]
3 王壮雄, 李林容, 王芳元, 杨涛, 郑嘉玲, 杨剑. 虚拟和增强现实技术在肝脏外科中的应用. 实用医学杂志 2018; 34: 1210-1212 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.07.040]
4 范应方, 项楠, 蔡伟, 方驰华. 三维可视化技术在精准肝切除术前规划中的应用. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 3: 8-11 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2014.05.003]
5 Zhang WW, Wang HG, Shi XJ, Chen MY, Lu SC. [Significance of three-dimensional reconstruction as a method of preoperative planning of laparoscopic radiofrequency ablation]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2016; 54: 692-699 [PMID: 27587213 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.09.009]
6 Debbaut C, Segers P, Cornillie P, Casteleyn C, Dierick M, Laleman W, Monbaliu D. Analyzing the human liver vascular architecture by combining vascular corrosion casting and micro-CT scanning: a feasibility study. *J Anat* 2014; 224: 509-517 [PMID: 24433401 DOI: 10.1111/joa.12156]
7 Conversano F, Franchini R, Demitri C, Massoptier L, Montagna F, Maffezzoli A, Malvasi A, Casciaro S. Hepatic vessel segmentation for 3D planning of liver surgery experimental evaluation of a new fully automatic algorithm. *Acad Radiol* 2011; 18: 461-470 [PMID: 21216631 DOI: 10.1016/j.acra.2010.11.015]
8 Herfarth C, Lamadé W, Fischer L, Chiu P, Cardenas C, Thorn M, Vetter M, Grenacher L, Meinzer HP. The effect of virtual reality and training on liver operation planning. *Swiss Surg* 2002; 8: 67-73 [PMID: 12013693 DOI: 10.1024/1023-9332.8.2.67]
9 Sauer IM, Queisner M, Tang P, Moosburner S, Hoepfner O, Horner R, Lohmann R, Pratschke J. Mixed Reality in Visceral Surgery: Development of a Suitable Workflow and Evaluation of Intraoperative Use-cases. *Ann Surg* 2017; 266: 706-712 [PMID: 28767561 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002448]
10 Uchida Y, Taura K, Nakao M, Uemoto S. A clinical pilot study of Resection Process Map: A novel virtual hepatectomy software to visualize the resection process, case series. *Int J Surg* 2019; 71: 36-40 [PMID: 31525504 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.09.002]
11 Takamoto T, Sano K, Hashimoto T, Ichida A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Practical Contribution of Virtual Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: a Propensity-Matched Analysis of Clinical Outcome. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 2037-2044 [PMID: 29980979 DOI: 10.1007/s11605-018-3860-4]
12 范毓东, 周代全, 王成波, 陆明, 王健, 董家鸿. 肝脏外科中的虚拟手术方案设计. 消化外科 2005; 4: 336-340
13 孙逊, 许戈良. 3D虚拟手术规划系统在精准肝脏外科中的应用. 安徽医科大学学报 2014; 49: 698-700 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2014.05.038]
14 Takamoto T, Mise Y, Satou S, Kobayashi Y, Miura K, Saiura A, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Feasibility of Intraoperative Navigation for Liver Resection Using Real-time Virtual Sonography With Novel Automatic Registration System. *World J Surg* 2018; 42: 841-848 [PMID: 28879512 DOI: 10.1007/s00268-017-4210-5]
15 Oshiro Y, Ohkohchi N. Three-Dimensional Liver Surgery Simulation: Computer-Assisted Surgical Planning with Three-Dimensional Simulation Software and Three-Dimensional Printing. *Tissue Eng Part A* 2017; 23: 474-480 [PMID: 28343411 DOI: 10.1089/ten.TEA.2016.0528]
16 Soler L, Nicolau S, Pessaux P, Mutter D, Marescaux J. Real-time 3D image reconstruction guidance in liver resection surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 73-81 [PMID: 24812598 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.03]
17 白军军, 李航, 孙宝震, 翟振洪, 季德刚. 数字化三维重建技术在肝癌精准肝切除术中的应用. 中国普通外科杂志 2018; 27: 826-833 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.005]
18 王松平, 李建生, 马金良, 荚卫东, 葛勇胜, 余继海. 三维重建技术在精准肝切除中的临床应用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2169-2174 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i15.2169]
19 Buchs NC, Volonte F, Pugin F, Toso C, Fusaglia M, Gavaghan K, Majno PE, Peterhans M, Weber S, Morel P. Augmented environments for the targeting of hepatic lesions during image-guided robotic liver surgery. *J Surg Res* 2013; 184: 825-831 [PMID: 23684617 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.032]
20 Chen G, Yang SZ, Wu GQ, Wang Y, Fan GH, Tan LW, Fang B, Zhang SX, Dong JH. [Development and clinical application of 3D operative planning system of live in virtual reality environments]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009; 47: 1620-1623 [PMID: 20137395]
21 Chen G, Li XC, Wu GQ, Wang Y, Fang B, Xiong XF, Yang RG, Tan LW, Zhang SX, Dong JH. The use of virtual reality for the functional simulation of hepatic tumors (case control study). *Int J Surg* 2010; 8: 72-78 [PMID: 19944191 DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.11.005]
22 周林, 史海达, 史宪杰, 梁雨荣, 郑永根, 杜国盛, 蒙轩, 马焕先, 齐瑞兆, 金鑫, 张庆鹏. CT三维重建可视化系统在原发性肝癌肝切除中的应用. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2018; 7: 454-459 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2018.06.006]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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 2020年7月8日; 28(13): 519-525

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.519

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

基础研究 BASIC RESEARCH

银杏内酯B改善高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪变性和炎症

龙思琴, 喻秀峰, 葛宇黎, 刘炉香

龙思琴, 葛宇黎, 刘炉香, 丽水市人民医院感染科 浙江省丽水市 323000

喻秀峰, 丽水市人民医院急诊科 浙江省丽水市 323000

龙思琴, 住院医师, 主要从事脂肪肝的诊断与治疗方面的工作.

作者贡献分布: 此课题由龙思琴与喻秀峰设计; 研究过程由龙思琴与葛宇黎操作完成; 研究所用试剂由龙思琴提供; 数据分析由刘炉香完成; 本论文写作由龙思琴与喻秀峰完成.

通讯作者: 龙思琴, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院感染科. longsiqin1256@126.com

收稿日期: 2020-04-07
修回日期: 2020-06-01
接受日期: 2020-06-12
在线出版日期: 2020-07-08

Ginkgolide B ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice

Si-Qin Long, Xiu-Feng Yu, Yu-Li Ge, Lu-Xiang Liu

Si-Qin Long, Yu-Li Ge, Lu-Xiang Liu, Department of Infectious Diseases, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Xiu-Feng Yu, Department of Emergency Medicine, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Si-Qin Long, Department of Infectious Diseases, Lishui City People's Hospital, No. 15, Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. longsiqin1256@126.com

Received: 2020-04-07
Revised: 2020-06-01
Accepted: 2020-06-12
Published online: 2020-07-08

Abstract

BACKGROUND

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver injury caused by a series of inflammation, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress responses induced by lipid accumulation in the liver. Ginkgolide B (GB) has the functions of anti-inflammation, antioxidant stress, and maintenance of lipid metabolism homeostasis, and therefore may have a therapeutic effect on NAFLD.

AIM

To explore whether GB has a therapeutic effect on NAFLD and analyze its mechanism.

METHODS

C57BL/6J mice were divided into a normal control group (NC), 8 mg/kg GB group, high fat diet (HFD) group, HFD + 2 mg/kg GB group, HFD + 4 mg/kg GB group, and HFD + 8 mg/kg GB group. NAFLD was induced in mice by HFD feeding. Blood and liver tissues were collected for biochemical, pathological, and Western blot analyses.

RESULTS

Pathological results showed that GB improved hepatic steatosis and reduced inflammatory response and lipid accumulation in liver cells caused by HFD feeding. Biochemical results showed that GB reduced the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, triglyceride, and total cholesterol in serum as well as the levels of interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor-α in live tissues in HFD-fed mice. Western blot results showed that GB inhibited the phosphorylation level of eukaryotic translation initiation factor-2α, and the expression of fatty acid synthase and activating transcription factor 4 in liver tissues induced by HFD feeding.

CONCLUSION

GB has a protective effect on the liver of mice with NAFLD induced by HFD feeding, and the protective effect is related to the reduction of liver damage, steatosis,

and endoplasmic reticulum stress.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ginkgolide B; Nonalcoholic fatty liver disease; Hepatic steatosis; Inflammatory response; Endoplasmic reticulum stress

Citation: Long SQ, Yu XF, Ge YL, Liu LX. Ginkgolide B ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 519-525
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/519.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.519

摘要

背景

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由于肝脏脂质蓄积诱发的一系列炎症、氧化应激和内质网应激反应导致的的一种慢性肝损伤疾病. 银杏内酯B (ginkgolide B, GB)具有抗炎、抗氧化应激和维持脂代谢稳态的作用, 提示其可能具有治疗NAFLD的作用.

目的

探究GB是否对NAFLD具有治疗作用并分析其机制.

方法

C57BL/6J小鼠分为正常对照(normal control, NC)组、NC+8 mg/kg GB组、高脂饮食(high fat diet, HFD)组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组. 通过HFD诱导法建立NAFLD小鼠模型. 收集各组小鼠血液和肝组织并分别进行生化、病理学和Western blot检测.

结果

病理学结果显示, GB改善HFD导致的肝脏脂肪变性, 减少炎症和肝细胞中脂质蓄积. 生化结果显示, GB降低HFD喂养的小鼠的血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶、甘油三酯和总胆固醇的水平和肝组织中白介素-6、白介素-1β、肿瘤坏死因子-α的水平. Western blot结果显示, GB抑制HFD诱导的肝组织中真核翻译起始因子2α亚基的磷酸化水平和脂肪酸合酶与活化转录因子表达.

结论

GB对HFD诱导的NAFLD小鼠具有肝保护作用, 且保护作用与其减轻HFD引起的肝损伤、脂肪变性和减弱内质网应激相关.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 银杏内酯B; 非酒精性脂肪肝病; 肝脂肪变性; 炎症反应; 内质网应激

核心提要: 银杏内酯B (ginkgolide B, GB)能改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠的肝损伤、肝细胞脂肪变性和脂质蓄积, 并减弱肝脏炎症和内质网应激反应, 提示GB是抗NAFLD的潜在药物.

文献来源: 龙思琴, 喻秀峰, 葛宇黎, 刘炉香. 银杏内酯B改善高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪变性和炎症. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 519-525
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/519.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.519

0 引言

脂肪肝分为酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)两种类型[1]. 其中NAFLD与肥胖、胰岛素抵抗、高血压和血脂异常等代谢性疾病密切相关, 因此NAFLD属于慢性代谢异常性肝脏类疾病[2]. NAFLD的突出特征在于病程的持续性病理改变, 从最初(排除明确的损肝因素)机体代谢紊乱所致的肝细胞脂肪变性发展为非酒精性脂肪性肝炎, 随后发生肝纤维化和肝硬化, 甚至最终可能导致肝细胞肝癌发生, 因此, NAFLD是原发性肝细胞癌发生的潜在因素[3]. 且, NAFLD约影响全球范围内30%的成年人的身体健康[4]. 故, NAFLD已成为一个与我们生活密切相关的公共卫生问题. 尽管已开展了许多用于NAFLD治疗策略, 但目前尚无特异性针对NAFLD的治疗药物[5].

银杏内酯B(Ginkgolide B, GB)是从银杏叶中提取的一种药理活性最高的二萜内酯类活性单体. GB具有包含抗氧化应激、抗炎、扩血管和维持脂代谢稳态等多种药理作用[6,7]. 在肝病领域方面的研究显示, GB能改善CCl_4诱导大鼠的肝脏的炎症与纤维化[8]. 基于NAFLD为肝细胞脂代谢紊乱导致的应激性和炎症性肝损伤[2,3],以及GB的药理作用[6-8], 推测GB可能具有抗NAFLD的作用, 而GB对NAFLD的影响和机制尚未见报道. 因此, 本研究主要探究GB是否在NAFLD中具有肝保护作用以及其机制.

1 材料和方法

1.1 实验动物、试剂与抗体 36只SPF级8周龄雄性C57BL/6J小鼠购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2019-0001], 饲养于SPF级动物房(无病原体条件; 12 h光/暗循环; 室温维持在23-25 ℃; 湿度维持在55%-65%), 在给予特殊饮食之前, 小鼠随意饮食和水. 银杏内酯B (货号: B21581, 纯度≥98%)购于上海源叶生物科技有限公司; 油红O染液(货号: D027)购于上海雅吉

生物公司; 白介素6 (interleukin 6, IL-6) ELISA试剂盒(货号: GRS13-515)购于上海广锐生物科技有限公司; 白介素1β (interleukin 1β, IL-1β) ELISA试剂盒(货号: H002)、肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor α, TNF-α) ELISA试剂盒(货号: H052)、甘油三酯(triglyceride, TG)比色法试剂盒(货号: F001-1-1)和总胆固醇(total cholesterol, TC)比色法试剂盒(货号: F002-1-1)购于南京建成生物公司; RIPA缓冲液(货号: P0013C)、BCA蛋白定量试剂盒(货号: P0010S)、β-actin抗体(货号: AF5001)和HRP缀合的二抗(货号: A0208)购于上海碧云天生物科技有限公司; 真核翻译起始因子2α亚基(phospho-eukaryotic translation initiation factor-2α, eIF2α, 货号: #9722S)和磷酸化真核翻译起始因子2α亚基(eukaryotic translation initiation factor-2α, p-eIF2α, 货号: #3398T)抗体购于美国Cell Signaling Technology公司; 脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS, 货号: sc-8009)和活化转录因子4 (activating transcription factor 4, ATF-4, 货号: sc-390063)抗体购于美国Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 非酒精性脂肪肝小鼠建模: 通过高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导法建立NAFLD小鼠模型[9]. 将小鼠随机分为正常对照组(normal control, NC)、NC+8 mg/kg GB组、HFD组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组, 每组6只. NC组和NC+8 mg/kg GB组小鼠采用普通饲料喂养10 wk; HFD组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组采用HFD饲料(60%普通饲料、35%脂肪和5%胆固醇)喂养10 wk. NC+8 mg/kg GB组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组小鼠在喂养第7-10周每天分别腹腔注射8 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg和8 mg/kg GB, NC组和HFD组在同时间段给予腹腔注射等体积的生理盐水. 在第10周末, 称重后, 麻醉小鼠后处死, 断头取血, 解剖取肝脏并称重.

1.2.2 血生化检测: 将血液样本置于真空抗凝管中静置10 min, 在室温下以3000 r/min离心20 min以收集血清, 然后用全自动生化仪分析血清中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、TG和TC水平.

1.2.3 HE染色: 将肝脏组织在4%甲醛溶液中浸泡过夜, 然后包埋固定于石蜡, 并制作5 μm后肝切片. 肝切片经常规脱蜡复水后, 行HE染色, 显微镜下观察肝组织病理学的变化并拍照.

1.2.4 油红O染色: 将肝组织制成10 μm厚的切片, 蒸馏水洗涤后将切片用60%异丙醇中漂洗20-30 s, 滴加油红O染液并室温孵育10 min后, 用60%异丙醇稍洗去多余染液, 再用蒸馏水洗除异丙醇, 苏木素染核, 并用1%盐酸酒精分化. 最后用水漂洗10 min, 室温晾干, 显微镜下观察肝组织脂质蓄积情况并拍照.

1.2.5 ELISA检测: 取肝组织经RIPA匀浆后, 收取匀浆液并用BCA法进行蛋白定量. 取肝组织匀浆液, 并根据试剂盒说明书的步骤, 进行ELISA检测, 反应显色后用96孔板式分光光度计(DLB-96C型, 石家庄点晶电子科技有限公司)在波长450 nm处测量吸光度值, 并根据标准品绘制标准曲线, 计算出单位mg蛋白中IL-6、IL-1β和TNF-α的含量.

1.2.6 比色法检测: 取经BCA法蛋白定量后的肝组织匀浆液样品, 按照试剂盒说明书的步骤, 进行反应, 反应完成后用分光光度计在波长505 nm处测量吸光度值, 并根据标准品绘制标准曲线, 计算出单位mg蛋白中TG和TC的含量.

1.2.7 Western blot检测: 取经BCA法蛋白定量后的肝组织匀浆液样品, 并取等量(30 mg)蛋白进行SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并转移到PVDF膜上. 封闭膜后, 4 ℃孵育1:1000稀释比例的一抗(eIF2α、p-eIF2α、ATF-4、FAS和β-actin)过夜, 用TBST洗膜3次, 将膜与1:3000稀释比例的HRP缀合的二抗孵育1 h. 化学发光法显影后, 利用Image J软件进行灰度值分析, 以β-actin灰度值对目的条带灰度值进行标准归一化处理.

统计学处理 数据表示为mean±SD, 并利用SPSS 17.0软件进行统计学分析. 数据间的两两比较采用单因素方差分事后的Bonferroni-*t*检验. $P<0.05$时被认为具有统计学差异.

2 结果

2.1 GB抑制HFD诱导的肝损伤和肝组织病理学改变 全自动生化仪检测血清中ALT和AST活性用于评估肝损伤, 结果(图1A和B)显示, HFD组血清中ALT和AST活性明显升高($P<0.01$), 而GB治疗能明显抑制HFD诱导的ALT和AST活性升高($P<0.05$或$P<0.01$), 提示GB能抑制HFD诱导的肝损伤. 进一步计算了肝体比, 结果(图1C)显示, 与NC组比较, HFD组肝体比明显增加($P<0.01$); 与HFD组比较, HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组肝体比明显降低($P<0.05$). 通过HE染色直接的观察肝组织病理学改变, 结果(图1D)显示, HFD组肝组织出现大量肝细胞空泡样改变, 且伴有炎性细胞侵润(箭头); 而在GB治疗组中HFD导致的肝病理学改变明显减轻.

2.2 GB抑制HFD诱导的肝组织炎性反应 通过ELISA检测IL-6、IL-1β和TNF-α以评估肝组织中炎性反应, 结果(图2A-C)显示, 与NC组比较, HFD组肝组织中IL-6、IL-1β和TNF-α水平明显升高($P<0.01$); 与HFD组比较,

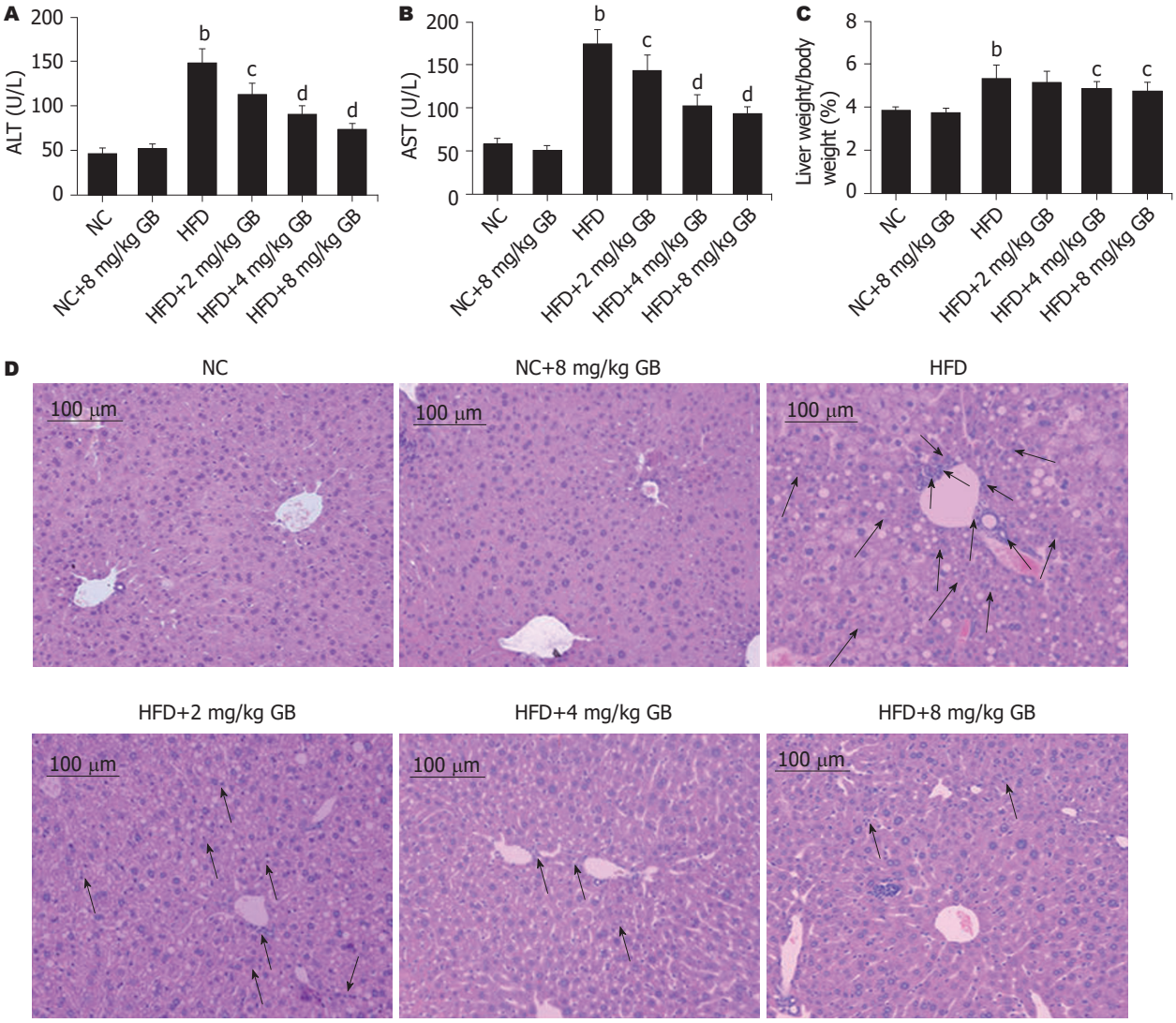


图 1　银杏内酯B抑制高脂饮食诱导的肝损伤和肝组织病理学改变. A和B: 各组血清中谷丙转氨酶(A)和谷草转氨酶(B)活性的统计结果; C: 各组肝体比统计结果; D: 各组肝组织HE染色图, 比例尺 = 100 μm. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶. $^{b}P<0.01$, 与正常对照组比较; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$, 与高脂饮食组比较; $n = 6$.

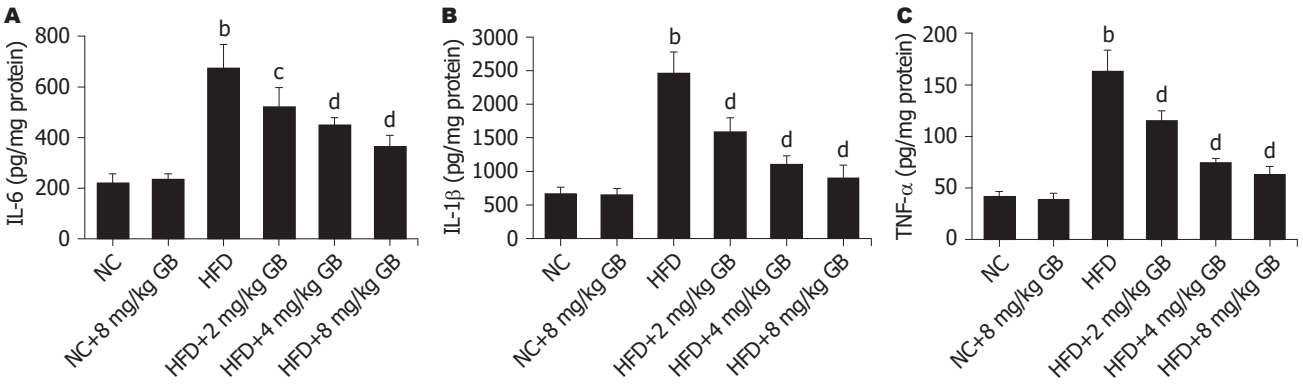


图 2　银杏内酯B抑制高脂饮食诱导的肝组织炎性反应. A-C: 各组肝组织中白介素-6 (A)、白介素-1β (B)和肿瘤坏死因子-α (C)水平的统计结果. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; IF: 白介素; TNF: 肿瘤坏死因子. $^{b}P<0.01$, 与正常对照组比较; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$, 与高脂饮食组比较; $n = 6$.

GB能以剂量依赖性降低HFD诱导的IL-6、IL-1β和TNF-α水平($P<0.05$或$P<0.01$).

2.3 GB降低HFD诱导的肝脂质蓄积 结果(图3A和B)显示, HFD组血清中TG和TC含量明显升高($P<0.01$), 而GB

治疗能明显抑制HFD诱导的TG和TC含量升高; 这一现象同样在肝组织中呈现(图3C和D). 用油红O染色观察结果(图3E)显示, 在HFD组因肝组织大量空泡脂肪样变性, 脂滴汇合成大的脂滴(红色), 大量积聚于肝细胞; GB治疗能明显改善HFD诱导的肝组织的肝细胞中脂质蓄积; 对脂滴计数, 结果(图3F)显示, HFD组肝组织脂滴数明显增加(P<0.01), 而GB治疗能浓度依赖性减少HFD诱导的肝组织细胞中脂滴积聚(P<0.01).

2.4 GB减弱HFD诱导的内质网应激水平 Western blot结果(图4)显示, 与NC组比较, HFD组肝组织中p-eIF2α、ATF-4和FAS表达水平明显升高(P<0.01); 与HFD组比较, GB治疗能抑制HFD诱导的肝组织中p-eIF2α、ATF-4和FAS高表达(P<0.01).

3 讨论

肝脏中肝细胞脂肪变性与脂质积聚为NAFLD的关键性病理变化, 也是触发后续肝功能减退与肝损伤的关键因素[3]. 文献表明[10,11], HFD诱发的代谢紊乱可使得TC与TG水平的异常升高, 特别是TC与TG异常沉积于肝脏,能促使肝细胞脂肪性变性, 并且TC与TG的持续积累能促使肝脏对炎症敏感, 促进NAFLD的进展. 本研究显示, GB能降低HFD诱导小鼠血清和肝组织中TC与TG含量, 并减少HFD导致的肝组织中肝细胞脂肪变性和肝细胞中脂质蓄积. 脂质沉积造成的肝损伤和肝功能减退是NAFLD进展的驱动因素. 血清ALT和AST是NAFLD生化检查用于评估肝损伤和肝功能的重要指标[12], 长期HFD会引起肝损伤和肝功能减退并升高ALT和AST的水平[13]. 本研究结果显示, GB可显著降低HFD诱导的小鼠血清中ALT和AST水平, 提示GB可减轻HFD诱导的肝损伤. 另有, 研究[14]报道, HFD诱导的肝脏脂肪变性与慢性肝脏炎症密切相关, 肝脏脂肪变性增加了肝脏细胞对促炎性因子介导的损伤的敏感性, 并且持续的慢性炎症进一步加剧了NAFLD进展. 因此, 本研究进一步观察GB是否对NAFLD小鼠肝内肝细胞炎症反应起保护作用,结果显示, GB能改善HFD引起的小鼠肝组织内炎性侵润的病理变化, 并降低肝组织中促炎因子IL-6、IL-1β和TNF-α的分泌, 表明GB可有效抑制HFD导致的肝脏炎症反应.

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)反应是导致NAFLD肝损伤的主要毒性事件之一[15]. 低氧、脂质过度负荷、炎症等病理因素可打破内质网稳态, 引发肝细胞中ERS[15,16], 其中, eIF2α在ERS中发挥重要作用. 有研究[17]发现激活eIF2α/ATF-4信号能通过上调FAS的表达促进乳腺上皮细胞的脂源性分化和细胞内脂质合成. Oyadomari等[18]在动物实验中观察到ERS激动剂诱导的小鼠表现为脂肪肝, 而eIF2α去磷酸化后, 小鼠的脂肪肝明显改善. 另外, p-eIF2α可以上调ATF-4的表达, 进而激活核内的固醇调节元件结合蛋白-1c、乙酰辅酶A羧化酶2和FAS等脂质合成相关基因的表达[19], ATF-4基因敲除小鼠能抵抗HFD诱导的肥胖、高甘油三脂血症和NAFLD[20]. 以上证据表明了eIF2α/ATF-4在NAFLD肝细胞脂质合成和代谢中的作用. 本研究结果也显示, 在HFD诱导的NAFLD小鼠肝组织中p-eIF2α、ATF-4和FAS高表达, 而GB能抑制HFD诱导的小鼠肝组织中的高水平p-eIF2α、ATF-4和FAS, 说明GB可通过减弱ERS进而减轻HFD诱导的NAFLD.

综上所述, HFD诱导的NAFLD小鼠表现为肝细胞弥漫大泡性脂肪变性和过量脂质异常沉积于脂肪变性的肝细胞且伴随肝损伤、肝脏炎症和肝ERS反应; 而GB能改善HFD导致的肝组织中肝细胞脂肪变性和肝细胞中脂质蓄积并减少肝脏炎症和减弱肝ERS反应, 提示GB可作为抗NAFLD的潜在药物.

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率呈逐年增加趋势, 其不仅危害患者的身体健康, 且其还具体诱发肝癌的风险. 而目前尚无特异性治疗NAFLD的药物, 因此, 继续研究或筛选NAFLD的潜在治疗剂是目前一项刻不容缓的科研任务.

实验动机

银杏内酯B (ginkgolide B, GB)具有抗炎、抗氧化和维持脂代谢稳态的作用, 提示GB可能具有改善NAFLD的作用.

实验目标

探讨GB对NAFLD小鼠肝损伤和脂肪变性的影响, 并分析其中的机制.

实验方法

用高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导法建立NAFLD小鼠模型, 并给予低、中和高剂量的GB治疗. 收集小鼠血液样品, 生化法检测血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶、甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)的水平. 收集小鼠肝组织样品, HE染色观察病理形态学改变; 油红O染色观察脂质蓄积情况; ELISA法检测白介素-6、白介素-1β和肿瘤坏死因子-α的水平; 比色法检测TG和TC的水平; Western blot检测内质网应激关键蛋白表达.

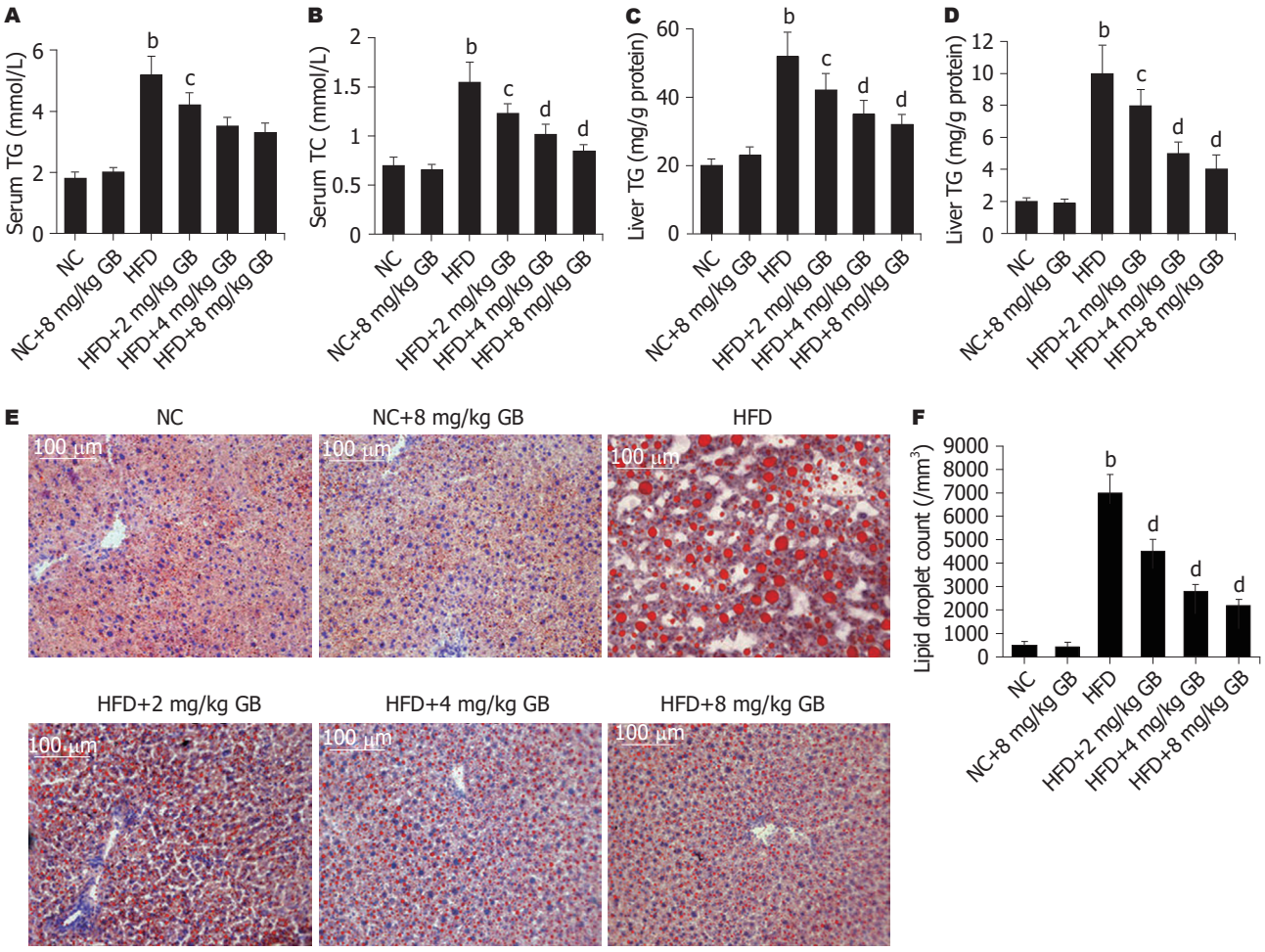


图 3　银杏内酯B降低高脂饮食诱导的肝脂质蓄积. A: 各组血清中甘油三酯(triglyceride, TG)含量的统计结果; B: 各组血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)含量的统计结果; C和D: 各组肝组织中TG (C)和TC (D)含量的统计结果; E: 各组肝组织油红O染色图(比例尺 = 100 μm); F: 脂滴计数的统计结果. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇. $^{b}P<0.01$, 与正常对照组比较; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$, 与高脂饮食组比较; $n = 6$.

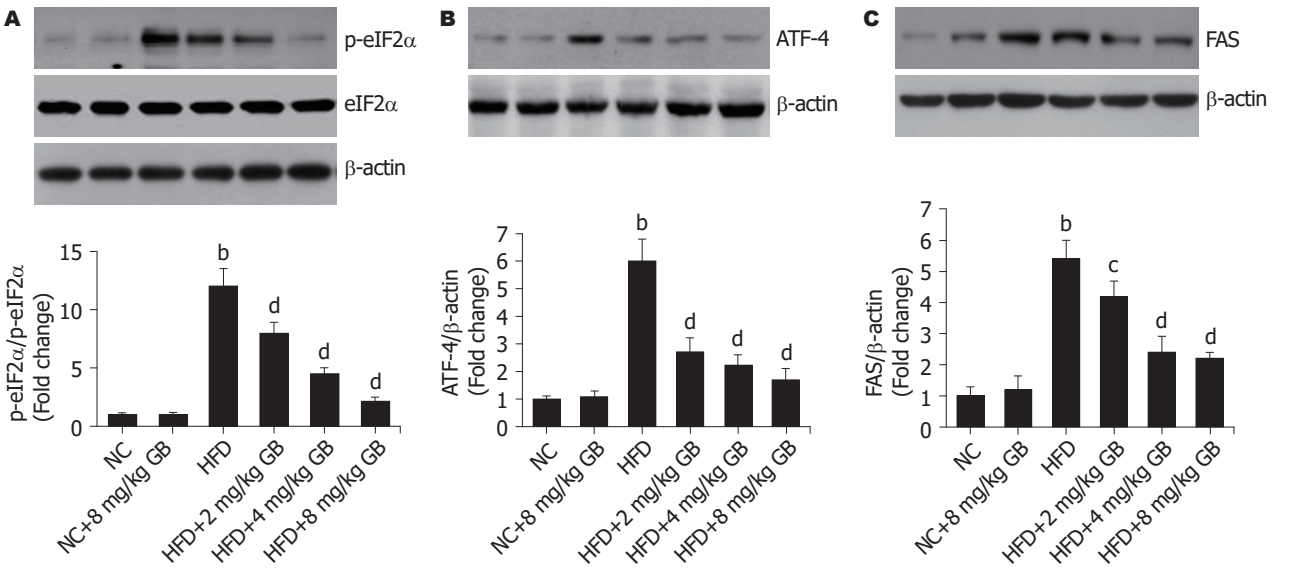


图 4　银杏内酯B减弱高脂饮食诱导的内质网应激水平. A: Western blot检测各组肝组织中磷酸化真核翻译起始因子2α亚基和真核翻译起始因子2α亚基的蛋白表达; B: Western blot检测各组肝组织中活化转录因子4的蛋白表达; C: Western blot检测各组肝组织中脂肪酸合酶的蛋白表达. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; eIF2α: 真核翻译起始因子2α亚基; p-eIF2α: 磷酸化真核翻译起始因子2α亚基; ATF-4: 活化转录因子4; FAS: 脂肪酸合酶. $^{b}P<0.01$, 与NC组比较; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$, 与HFD组比较; $n = 6$.

实验结果

GB改善了HFD导致的肝脏脂肪变性, 降低了肝损伤和炎症反应, 并维持了肝细胞中脂代谢稳态. 另外, GB减弱了HFD导致的内质网应激反应.

实验结论

GB能通过减轻肝损伤、脂肪变性和减弱内质网应激来改善HFD诱导的小鼠NAFLD.

展望前景

GB具有改善HFD导致的小鼠肝细胞脂肪变性和脂质异常蓄积并减弱肝脏炎症和内质网应激反应的作用, 提示GB可作为潜在的抗NAFLD的药物.

4 参考文献

1 Sookoian S, Pirola CJ. Systems biology elucidates common pathogenic mechanisms between nonalcoholic and alcoholic-fatty liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e58895 [PMID: 23516571 DOI: 10.1371/journal.pone.0058895]

2 朱方超, 黄智铭. 非酒精性脂肪肝危险因素流行病学论述. 实用医学杂志 2010; 26: 3452-3454 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.18.082]

3 Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6571-6592 [PMID: 29085206 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6571]

4 Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276 [PMID: 29307986 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263]

5 王梦瑶, 黄志军. 非酒精性脂肪肝治疗新药研究进展. 中国临床药理学杂志 2018; 34: 2452-2455 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.20.017]

6 Wang G, Liu Z, Li M, Li Y, Alvi SS, Ansari IA, Khan MS. Ginkgolide B Mediated Alleviation of Inflammatory Cascades and Altered Lipid Metabolism in HUVECs via Targeting PCSK-9 Expression and Functionality. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7284767 [PMID: 31281844 DOI: 10.1155/2019/7284767]

7 Feng Z, Yang X, Zhang L, Ansari IA, Khan MS, Han S, Feng Y. Ginkgolide B ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction via modulating Lectin-like ox-LDL-receptor-1 and NADPH oxidase 4 expression and inflammatory cascades. *Phytother Res* 2018; 32: 2417-2427 [PMID: 30136446 DOI: 10.1002/ptr.6177]

8 吴灿, 王蓉. 银杏内酯B对大鼠肝纤维化的防治作用及Nrf2/HO-1和Bcl-2/Bax途径的影响. 中国新药杂志 2018; 27: 2686-2692

9 虞玲燕, 李卫英, 林佳. 胡桃苷对非酒精性脂肪性肝小鼠中肝脂质代谢紊乱、肝损伤以及小肠完整性的改善作用. 世界华人消化杂志 2020; 28: 113-121 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i4.113]

10 Kim MJ, Lee KJ. Analysis of the dietary factors associated with suspected pediatric nonalcoholic fatty liver disease and potential liver fibrosis: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2014-2017. *BMC Pediatr* 2020; 20: 121 [PMID: 32171275 DOI: 10.1186/s12887-020-02022-y]

11 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]

12 Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-1066 [PMID: 16140415 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.008]

13 Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35 [PMID: 27995906 DOI: 10.1038/ajg.2016.517]

14 Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 23-37 [PMID: 29128059 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.007]

15 Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 927-947 [PMID: 29940269 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008]

16 Sharma RS, Harrison DJ, Kisielewski D, Cassidy DM, McNeilly AD, Gallagher JR, Walsh SV, Honda T, McCrimmon RJ, Dinkova-Kostova AT, Ashford MLJ, Dillon JF, Hayes JD. Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2). *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 5: 367-398 [PMID: 29552625 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.11.016]

17 Hazari YM, Habib M, Bashir S, Bashir A, Hilal N, Irfan S, Ul Haq E, Fazili KM. Natural osmolytes alleviate GRP78 and ATF-4 levels: Corroboration for potential modulators of unfolded protein response. *Life Sci* 2016; 146: 148-153 [PMID: 26792058 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.01.002]

18 Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M, Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2alpha enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab* 2008; 7: 520-532 [PMID: 18522833 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.04.011]

19 Enos RT, Velázquez KT, Carson MS, McClellan JL, Nagarkatti P, Nagarkatti M, Davis JM, Murphy EA. A Low Dose of Dietary Quercetin Fails to Protect against the Development of an Obese Phenotype in Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0167979 [PMID: 27959936 DOI: 10.1371/journal.pone.0167979]

20 Cho EJ, Yoon JH, Kwak MS, Jang ES, Lee JH, Yu SJ, Kim YJ, Kim CY, Lee HS. Tauroursodeoxycholic acid attenuates progression of steatohepatitis in mice fed a methionine-choline-deficient diet. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1461-1474 [PMID: 24865256 DOI: 10.1007/s10620-014-3217-0]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月8日; 28(13): 526-531

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.526

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

原发性肝癌切除术中联合残肝断面射频消融对术后局部复发的预防

朱建平, 余国华, 薛晨辉, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉

朱建平, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉, 北京市第一中西医结合医院肿瘤中心肝胆外科 北京市 100018

余国华, 贵州省玉屏侗族自治县人民医院普外科 贵州省玉屏县 554000

薛晨辉, 河北省保定市唐县康定医院外科 河北省保定市 072350

朱建平, 主任医师, 研究方向为肝胆胰胃肠微创外科和肿瘤微创介入消融治疗的临床应用及中西医结合六位一体绿色抗癌防癌康养疗法的临床与基础研究.

作者贡献分布: 此研究由朱建平主持设计和完成文稿; 朱建平、余国华、薛晨辉及牟东成共同完成手术; 临床资料收集由孙伟光、李永猛及华玲莉完成.

通讯作者: 朱建平, 本科, 主任医师, 100018, 北京市朝阳区东坝路13号, 北京市第一中西医结合医院肿瘤中心肝胆外科. zhujianpingwz@126.com

收稿日期: 2020-04-07
修回日期: 2020-05-18
接受日期: 2020-06-09
在线出版日期: 2020-07-08

Prevention of postoperative local recurrence by combined radiofrequency ablation of residual liver section during primary liver cancer resection

Jian-Ping Zhu, Guo-Hua Yu, Chen-Hui Xue, Dong-Cheng Mou, Wei-Guang Sun, Yong-Meng Li, Ling-Li Hua

Jian-Ping Zhu, Dong-Cheng Mou, Wei-Guang Sun, Yong-Meng Li, Ling-Li Hua, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Center of Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100018, China

Guo-Hua Yu, Department of General Surgery, Yuping Dong Autonomous County Peoples Hospital, Yuping 554000, Guizhou Province, China

Chen-Hui Xue, Department of Surgery, Tang County Kangding Hospital, Baoding 072350, Hebei Province, China

Corresponding author: Jian-Ping Zhu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Center of Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, No. 13, Dongba Road, Chaoyang District, Beijing 100018, China. zhujianpingwz@126.com

Received: 2020-04-07
Revised: 2020-05-18
Accepted: 2020-06-09
Published online: 2020-07-08

Abstract

BACKGROUND

Surgical resection is the main method that may cure liver cancer. Radiofrequency ablation treatment of small liver cancer can also achieve the same effect as surgical resection, but the high postoperative recurrence rate greatly limits its therapeutic effect. To prevent or reduce local recurrence of postoperative residual liver section, we designed a combined treatment method.

AIM

To explore the preventive effect of a new method for treating residual liver section during primary liver cancer resection on local tumor recurrence after surgery.

METHODS

The clinical data of 17 cases undergoing primary liver cancer resection by surgery combined with radiofrequency ablation (8 cases of laparoscopy and 9 cases of open surgery) from October 2016 to September 2019 were retrospectively reviewed to analyze local tumor recurrence after operation.

RESULTS

No severe postoperative complications occurred in all patients. The patients were followed every 3 mo after surgery, and had been followed for 6 mo to 36 mo,

with a median follow-up time of 25.7 mo ± 4.4 mo. No local recurrence of residual liver section occurred in all patients. There was one case of abdominal lymph node metastasis at 15 mo after operation and one case of new intrahepatic tumor away from the residual liver section at 18 mo after surgery. These two cases were further treated with modern integrated traditional Chinese and Western medicine, and live well with tumor now. All other cases are in good condition now. No deaths occurred.

CONCLUSION

Radiofrequency ablation of residual liver section during resection of primary liver cancer can significantly reduce local tumor recurrence and improve patient survival.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary liver cancer; Liver resection; Radiofrequency ablation; Cancer metastasis; Local tumor recurrence; Residual liver section treatment

Citation: Zhu JP, Yu GH, Xue CH, Mou DC, Sun WG, Li YM, Hua LL. Prevention of postoperative local recurrence by combined radiofrequency ablation of residual liver section during primary liver cancer resection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 526-531
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/526.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.526

摘要

背景

手术切除是可能治愈肝癌的主要方法, 小肝癌的射频消融治疗也能达到手术切除的相同效果, 但术后的高复发率很大程度上制约了其治疗效果, 为预防或减少术后肝断面的局部复发, 我们设计了本联合处理方法, 初步效果良好.

目的

为探讨原发性肝癌切除手术中残肝断面处理的新方法对患者术后肿瘤局部复发的预防作用.

方法

回顾2016-10/2019-09期间17例原发性肝癌切除术中联合残肝断面使用射频消融(腹腔镜手术8例, 开腹手术9例)患者的临床资料, 分析其术后肿瘤局部复发情况.

结果

所有患者无严重术后并发症, 术后每3 mo随访复查, 已坚持随访6-36 mo, 中位随访时间25.7 mo±4.4 mo, 所有患者残肝断面局部无复发; 术后15 mo腹腔淋巴结转移1例, 术后18 mo远离肝断面的新发肝内癌灶1例, 这2例患者均采用现代中西医结合模式进一步治疗, 现带瘤生存良好, 其他患者状况良好, 全组无死亡.

结论

原发性肝癌切除术中应用射频消融处理残肝断面可显著降低肿瘤局部复发, 在提高患者生存方面有积极的临床意义, 值得临床推广应用.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 肝切除术; 射频消融; 癌转移; 局部肿瘤复发; 肝断面处理

核心提要: 原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 发病率居全球第五位, 死亡率为第三位, 我国发病率占全球50%以上, 大多发现时已属中晚期, 而且大部分合并严重的肝炎后肝硬化, 手术切除后易复发, 尤其以手术区域即残肝断面的复发最为常见, 我们提出肝癌切除术中联合应用射频消融处理残肝断面的方法在降低术后肿瘤局部复发率、提高患者无瘤生存时间等方面的临床实践中, 取得了初步积极预防作用, 建议临床推广应用.

文献来源: 朱建平, 余国华, 薛晨辉, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉. 原发性肝癌切除术中联合残肝断面射频消融对术后局部复发的预防. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 526-531
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/526.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.526

0 引言

我国是世界上原发性肝癌(本文也简称“肝癌”)的高发国家, 占世界肝癌发病人数的一半以上, 而且大部分发现时已属中晚期, 仅小部分早中期患者能行手术切除, 但术后复发率依然较高[1,2]. 肝癌术后复发是制约肝癌手术疗效的重要因素, 而且以术后残肝断面复发最常见, 如何处理肝脏断面以预防或减少肝癌术后局部复发是提高肝癌手术长期生存疗效的关键因素之一, 也是目前研究的热点[3,4]. 我们回顾性分析2016-10/2019-09期间17例原发性肝癌切除术中残肝断面联合使用射频消融(radiofrequency ablation, RFA)患者的临床资料进行分析, 结合文献报告如下.

1 材料和方法

1.1 一般资料 本组男12例, 女5例, 年龄38-75岁, 中位年龄51.5岁±7.8岁, 合并乙肝后肝硬化14例, 酒精性肝硬化1例, 另有2例无明显肝病史; 肝功能Clild-Pugh分级: A级15例, B级2例; 术前均未接受介入、化疗和放疗等, 术前影像学没有发现脉管癌栓、也无肝内、肺部、淋巴结和骨等远处转移, 全部为单个瘤体; 无心肺脑肾严重伴随疾病, 无手术禁忌症, 术前向患者及家属充分沟通说明, 均签署手术知情同意书.

1.2 术中肝断面RFA方法 患者均给予常规术前准备, 包括保肝降酶、纠正低蛋白和腹水等治疗, 术后均给予保肝、预防感染和营养支持. 采用规划的肝切除方法[5,6], 术中均未行肝门阻断,肉眼肝切缘距肿瘤1.0 cm的整块肝脏切除; 手术切除肝脏肿瘤后, 肝脏整个断面再联合应用RFA处理, 术前影像与术中情况见图1-3所示; 射频设备型号为WB991029 (奥林巴斯Olympus Celon, 德国), 设定功率为20 W, 消融时间9 min, 有重点地在肝断面地毯式全覆盖RFA, 消融深度1.0-2.0 cm, 肝断面形成均匀的凝固性坏死带.

1.3 随访观察指标 所有患者术后每3 mo门诊或住院严密随访1次; 定期复查肝功能、肿瘤标记物(AFP+CEA+Ca199)[7]、胸片和腹部彩超, 必要时行肝脏增强计算机断层摄影(computed to mography, CT)/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射计算机断层显像(positron emission to mography, PET)等检查[8], 如图4所示术后影像情况.

随访关注重点: 彩超有阳性发现或虽彩超无阳性发现但肿瘤标记物指标异常升高者, 行肝脏增强CT或MRI检查; 如果还没能发现复发癌灶的病例则行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或PET-CT检查, 以确定有无复发癌灶的存在.

肝脏局部肿瘤复发判定标准: 术中未发现残余癌灶及脉管癌栓、肝周及腹腔无转移; 术后出现的手术部位或肝切缘旁新发的癌灶, 以影像检查确认时间作为复发的时间.

2 结果

本组腹腔镜手术8例, 开腹手术9例. 其中行右半肝切除术4例, 左半肝切除术3例, 扩大右半肝切除1例, 左外叶肝切除3例, 右后叶肝切除1例, 不规则肝切除5例; 其中有11例同时行胆囊切除术; 手术中位时间157.6 min±30.7 min; 患者术中出血较少, 中位出血量120.6 mL±35.5 mL, 均没有输血, 均顺利完成手术, 无手术死亡.

术后病理诊断情况: 原发性肝细胞型肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)15例(其中高分化7例、中分化6例、中-低分化2例), 中-低分化胆管细胞型肝癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)1例, 中-低分化HCC-ICC混合型肝癌合并门静脉脉管癌栓1例; 肿瘤直径1.8-15.5 cm (其中肿瘤直径≥10.0 cm者共3例), 中位直径7.8 cm±2.5 cm, BCLC分期: A期2例, B期14例, C期1例. 所有患者术后康复顺利, 术后无高热, 体温、血WBC在3-5 d恢复正常, 腹腔引流量少, 均在3-6 d拔除腹腔引流管; 肝功能指标在5-8 d恢复正常, 无术后大出血、胆瘘、术区感染、肝功能衰竭等手术相关并发症, 术后8-15 d均痊愈出院.

所有患者均得到持续随访, 无失访, 术后每3 mo随访复查, 随访时间均超过6 mo, 已随访6-36 mo, 中位随访时间25.7 mo±4.4 mo, 所有患者肝断面局部无复发; 术后15 mo腹腔淋巴结转移1例, 经放射治疗[9,10]病情稳定; 术后18 mo远离肝断面的新发肝内癌灶1例, 经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)[11,12]联合经皮穿刺RFA[13]病情稳定; 所有患者全程坚持采用现代中西医结合治疗, 随访期无死亡.

3 讨论

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 根治性切除术后1年为复发高峰[3,14], 复发率超过40%, 术后3年复发率超过60%, 5年复发率约80%; 非根治性切除的术后复发更高, 吴力群等[15]对528例HCC肝切除术后1年生存分析结果显示, 非R0切除(切缘<1.0 cm)术后局部复发率高达78.1%, 是导致患者术后早期死亡(1年内死亡率59.3%)的主要因素, 局部的复发与瘤体周围微转移灶的存在有关, 而绝大部分微转移灶存在于肿瘤周围1.0-2.0 cm范围内, 肝癌术后复发是制约肝癌手术疗效的重要因素, 如何有效地预防肝癌术后复发是目前研究的重点和难点. 完整切除并保证肿瘤边缘有足够的安全距离是肿瘤外科基本原则, 目前对肝癌安全肝切缘(R0切除)的标准宽度仍存在争论[1,16-19]. 一般主张切缘1.0-3.0 cm, 无肉眼残癌为R0根治切除条件, 切缘>2.0-3.0 cm能有效提高无瘤生存率,但肝硬化及肝脏解剖特点使得切缘往往难以达此标准, 但强调1.0 cm切缘是R0切除的最低必需条件. 有研究显示广泛切缘有较低的复发率和更好的长远存活预后[20,21], 对不同肝硬化背景的患者最佳切缘的宽度很难明确, 多数医生支持术中应尽量使肝切缘距肿瘤≥1.0 cm. 复旦大学肝癌研究所汤钊猷院士等对距肿瘤边缘2.0 cm及1.0 cm的肝癌切除术进行比较研究[22], 结果发现前者局部复发率明显降低, 3年及5年生存率明显提高. 也有研究表明肝癌术后3-6 mo内出现的肿瘤多为残癌[23-25], 源于肿瘤的播散和侵袭, 即使是根治性手术, 其术后的残癌率亦可高达37.6%, 但大部分肝癌患者就诊时病情较晚, 肿瘤较大或无完整包膜, 或邻近重要血管, 而且我国的原发性肝癌大部分合并肝炎后肝硬化, 难以耐受较大范围的根治性肝切除术, 这类患者切缘很难达到根治切除的标准, 切缘残癌阳性率势必较高, 而绝大部分微转移灶或变异细胞群存在于肿瘤周围1.0-2.0 cm的移行范围内, 这些残留灶由于现有影像学技术的限制而难以在术前或术中发现, 是术后肿瘤局部复发的至关重要因素, 也是制约原发性肝癌手术远期效果的主要原因.

因此, 对于这类难以完全满足根治切除的原发性肝

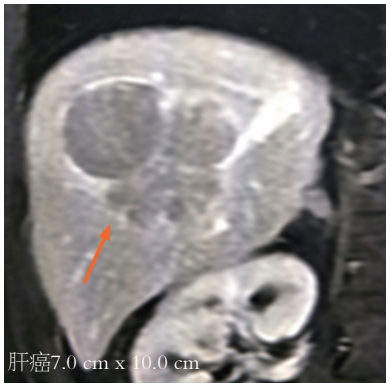


图 1　原发性肝癌术前计算机断层摄影.

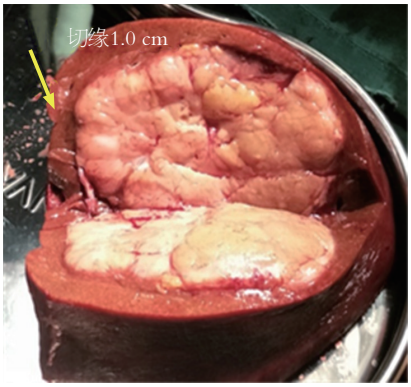


图 2　右半肝切除标本.



图 3　残肝断面射频消融.

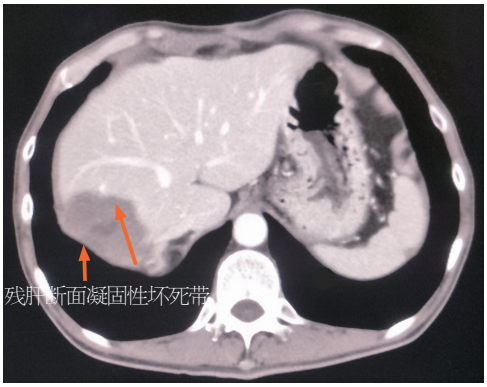


图 4　术后6 mo计算机断层摄影示肝断面凝固性坏死带.

癌患者或者肿瘤较大、无完整包膜的胆管细胞型肝癌和混合型肝癌, 如何处理好肝脏断面, 以完全杀灭切缘残留癌细胞或变异细胞群, 是降低残癌、减少肿瘤复发以及提高患者远期生存的关键.

RFA治疗原发性肝癌是近年来快速发展的新技术, 对不宜进行肝切除的肝癌和复发癌灶均获得了良好的治疗效果[26-28]. 其原理是通过射频能量的输入, 使局部组织达到高温灭活及固化, 热辐射范围可累及治疗针周边1.0-2.0 cm, 而且微转移灶癌细胞对热敏感性高, 容易造成细胞凝固性坏死. 术中在直视下完成对残肝断面的RFA, 避免了对肝内血管及胆管各分支的损伤, 在手术切除1.0 cm的基础上, 又增加了1.0-2.0 cm的消融带, 满足了肝切缘>2.0-3.0 cm的高标准要求, 尤其对ICC或HCC-ICC能增加足够宽的切缘, 既提高了手术的安全性, 又有效预防了术后残肝断面的局部复发[13,29].

RFA在肝胆外科术中的应用更具有止血速度快, 止血彻底, 损伤小, 术后并发症低和弥补手术不足的优势[30]. 在肝脏肿瘤手术中用于止血的同时, 又能有效杀灭肝断面残留肿瘤细胞, 还额外增加了有效切缘深度1.0-2.0 cm, 对肝硬化患者明显起到弥补肝切缘距离不足的顾虑, 能显著减少术后的肿瘤局部复发. RFA还能诱发宿主抗肿瘤免疫效应, 进一步提高了患者临床疗效和生存时间[31].

结合我们的初步体会: 在原发性肝癌切除术中联合残肝断面RFA能增加手术切缘的有效深度, 对预防肝切除残肝断面局部肿瘤复发有很好的潜在价值, 并延长了患者的无瘤生存时间.

在原发性HCC肝切除手术中, 如果手术切缘不能满足安全切缘, 我们建议术中联合RFA处理这类患者肝脏断面; 对于胆管细胞型肝癌或混合型肝癌, 以及合并脉管癌栓患者, 除术中积极采用RFA处理残肝断面外, 术中术后还应采取更积极的预防措施, 术中应酌情再加做标准的淋巴结清扫、术后早期酌情行预防性TACE等.

由于增加了切缘深度, 杀灭了更多的残癌细胞或移行的变异细胞群, 致使肿瘤局部复发率降低. 但因影响患者术后复发及生存情况的因素较多, 我们的病例数尚少、对生存时间观察不足够长, 尚需增加更多病例数和设计随机对照研究, 并结合多因素统计分析及进一步临床对照观察和多中心研究论证.

4 结论

在肝脏储备功能良好、无手术禁忌症的条件下, 原发性

肝癌根治性切除手术中, 对于不能达根治切除标准、切缘残癌可疑阳性的HCC患者, 手术中联合应用RFA处理残肝断面, 形成良好的凝固性坏死移行带, 能更有效的杀灭残肝断面残留的可疑细胞, 降低术后肿瘤局部复发; 并且对切缘的正常细小胆管、血管等组织也均被凝固坏死、闭塞, 起到更好的止血和防治胆瘘的作用, 还能进一步减少肿瘤经血管及胆管扩散转移的机率; 对于胆管细胞型肝癌或混合型肝癌, 以及合并脉管癌栓患者, 除术中采用RFA处理残肝断面外, 术中术后还应采取更积极的预防措施.

因此, 原发性肝癌肝切除术中联合应用RFA处理残肝断面对术后肿瘤局部复发有很好的预防作用, 在提高患者生存率以及延长生存时间等方面有积极的临床意义, 值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

肝癌是我国常见的恶性肿瘤, 发病率与病死率均高, 严重威胁国人的生命健康.至今传统的手术切除仍是可能治愈肝癌的主要方法, 随着现代技术的发展, 近年来小肝癌的RFA治疗效果良好、设备和技术发展迅速, 已能达到手术切除相同的效果, 而且手术操作更趋微创化, 但术后的高复发率是制约其远期疗效不佳的主要因素, 而且手术区域即残肝断面的复发最为常见.

实验动机

目前国内外研究大多聚焦于如何降低术后局部复发的临床实验研究, 本文通过传统手术与现代肿瘤消融技术-射频消融(radiofrequency ablation, RFA)的联合应用, 探讨此新方法对患者术后肿瘤局部复发的预防作用.

实验目标

本实验提出的肝癌切除术中联合应用RFA处理残肝断面的方法, 目标是为达到降低术后肿瘤局部复发率、提高患者无瘤生存时间.

实验方法

本研究通过回顾应用联合手术治疗的17例原发性肝癌患者的详细临床资料, 分析其术后肿瘤局部复发情况.

实验结果

通过17例患者的完整随访资料分析得到初步的良好结果: 所有患者无严重术后并发症, 中位随访时间25.7 mo±4.4 mo, 所有患者残肝断面局部无复发; 仅有术后15 mo腹腔淋巴结转移1例, 术后18 mo远离肝断面的新发肝内癌灶1例, 这2例患者均采用现代中西医结合模式进一步治疗, 现带瘤生存良好, 其他患者状况良好, 全组无死亡.

实验结论

原发性肝癌肝切除术中联合应用RFA处理残肝断面可显著降低肿瘤局部复发, 对术后肿瘤局部复发有很好的预防作用, 在提高患者生存率以及延长生存时间等方面有积极的临床意义, 值得临床推广应用.

展望前景

我国原发性肝癌患者, 大多合并肝炎后肝硬化, 在根治性切除手术中, 较多患者受到肝脏储备功能的限制, 将可能达不到根治切除标准或存在切缘可疑残癌, 手术中联合应用RFA处理残肝断面, 能有效弥补此类根治不足或切除不够, 将会降低术后肿瘤局部复发; 尤其对于近年发病率所有增加的胆管细胞型肝癌或混合型肝癌, 以及合并脉管癌栓患者, 除术中积极采用RFA处理残肝断面外, 术中术后还应采取更积极的预防措施以防治术后的复发转移, 此联合手术应用前景广, 值得推广应用.

5 参考文献

1 樊嘉. 我国肝癌诊疗和临床研究进展. 中国实用外科杂志 2019; 39: 1010-1014 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.10.02]
2 王征, 周俭. 肝癌术后复发转移多学科综合治疗. 中国实用外科杂志 2014; 34: 723-725 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.08.15]
3 姜艳红, 陈光意, 盛家和, 许青霞.初治原发性肝癌术后肝切缘阳性与阴性患者临床特点对比分析. 广东医学 2019; 40: 3260-3264 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20190325]
4 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 121-138 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01]
5 朱建平. 无需阻断肝门的简易区域无血肝切除术.中国现代手术学杂志 2011; 15: 249-251 [DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2011.04.003]
6 中国研究型医院学会微创外科学专业委员会. 腹腔镜肝切除术操作指南. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2016; 9: 321-324 [DOI: 10.3877/ cma.j.issn.1674-6899.2016.06.001]
7 陈志强. 糖类抗原19-9、甲胎蛋白及癌胚抗原在原发性肝癌诊断中的价值研究. 中外医学研究 2020; 18: 50-52 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2020.04.022]
8 徐勖. 肝脏增强CT与肝脏MRI在肝癌中的诊断准确率比较. 影像研究与医学应用 2019; 3: 80-81
9 李德志, 蒲萍, 李光辉. 立体定向放射治疗腹腔转移癌的临床分析. 中国肿瘤临床与康复 2007; 14: 326-328 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2007.04.011]
10 苏景伟, 祝淑钗, 刘志坤, 王玉祥. 老年腹腔淋巴结转移癌患者97例三维适形放疗的疗效. 中国老年学杂志 2012; 32: 4151-4153 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.19.018]
11 黄学楷, 刘荣梁, 钟万. 外科手术联合TACE对原发性肝癌患者疗效及远期生存率的影响. 当代医学 2019; 25: 103-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.31.041]
12 肖运平, 刘惕生, 阮天羽, 潘光栋, 肖亿. 吉西他滨联合奥沙利铂经肝动脉栓塞防治肝癌术后复发. 世界华人消化杂志 2012; 20: 238-242 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i3.238]

13 付颖, 杨薇, 陈敏华. 射频消融治疗肝内胆管细胞癌的应用现状. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 969-971 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.04.036]
14 秦建民. 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1407-1418 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i23.1407]
15 吴力群, 王祖森, 胡维昱, 韩冰, 曹景玉, 郭卫东, 张斌, 邱法波, 张顺. 528例原发性肝细胞癌患者肝切除术后1年生存分析. 中华普通外科杂志 2012; 27: 92-95 [DOI: 10.3760/ cma.j.issn.1007-631X.2012.02.002]
16 Nagasue N, Kohno H, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Uchida M, Ki moto T, Take moto Y, Nakamura T, Yukaya H. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years. *Ann Surg* 1993; 217: 375-384 [PMID: 8385442 DOI: 10.1097/00000658-199304000-00009]
17 Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Qin LX, Sun HC, Ye QH, Wang L, Zhou J, Qiu SJ, Li Y, Ji XN, Liu H, Xia JL, Wu ZQ, Fan J, Ma ZC, Zhou XD, Lin ZY, Liu KD. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 187-196 [PMID: 14685850 DOI: 10.1007/s00432-003-0511-1]
18 Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 500-507 [PMID: 10931448]
19 Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998; 22: 268-76; discussion 276-7 [PMID: 9494419 DOI: 10.1007/s002689900381]
20 刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣. 手术切除在肝癌多学科综合治疗中的地位. 中国实用外科杂志 2014; 34: 677-679 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.08.01]
21 苗雄鹰, 文字, 胡继雄, 戴卫东. 肝癌术后早期复发临床危险因素的分析. 中华肿瘤防治杂志 2009; 16: 219-222 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2009.03.018]
22 Tang YH, Wen TF, Chen X. Resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1393-1397 [PMID: 22683956 DOI: 10.5754/hge10600]
23 黄修燕, 黄自丽, 汤钊猷, 郑起. 肝细胞癌切除术标准及其临床意义. 中国肿瘤临床 2010; 37: 533-535
24 辛洋, 吴力群, 胡维昱. 原发性肝细胞癌R0切除术后肝外转移患者生存分析. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 49-53 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2015.01.010]
25 叶甲舟, 吴飞翔, 赵荫农, 黎乐群, 游雪梅. 规则性肝切除与非规则性肝切除术后肝癌肝内复发的比较: Meta分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 582-588 [DOI: 10.3760/ cma.j.issn.1007-8118.2012.08.004]
26 Le M, Nelson R, Lee W, Wiatrek R, Singh G, Garcia-Aguilar J, Kim J. An appraisal of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma: results from the surveillance, epidemiology, and end results registry. *Am Surg* 2012; 78: 1091-1095 [PMID: 23025948]
27 郑加生. 中国肝癌消融治疗现状与未来. 肝癌电子杂志 2015; 2: 1-4
28 陈敏华. 射频消融治疗难治性肝脏肿瘤操作技巧. 中国实用外科杂志 2008; 28: 665-668
29 黄志勇, 陈孝平. 肝硬化与肝癌肝切除的科学决策. 临床外科杂志 2019; 27: 631-633 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.08.001]
30 王卫东. 双极射频Habib 4X在完全腹腔镜肝切除术中的应用. 岭南现代临床外科 2014; 14: 5-7 [DOI: 10.3969/ j.issn.1009-976X.2014.01.003]
31 赵艳, 张永宏. 肝细胞癌中的免疫抑制与治疗中的免疫调节. 中国免疫学杂志 2019; 35: 1643-1645 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.13.023]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年7月8日; 28(13): 532-537

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.532

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效及机制分析

庄 伟, 马永刚

庄伟, 马永刚, 武警海警总队医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

庄伟, 主治医师, 研究方向为消化内科和消化内镜.

作者贡献分布: 此课题由庄伟与马永刚设计; 研究过程由庄伟与马永刚操作完成; 数据分析由庄伟与马永刚完成; 本论文写作由庄伟完成.

通讯作者: 庄伟, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖区南湖路16号, 武警海警总队医院消化内科. yulao19800113@163.com

收稿日期: 2020-04-29
修回日期: 2020-06-09
接受日期: 2020-06-12
在线出版日期: 2020-07-08

Efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in treatment of active ulcerative colitis

Wei Zhuang, Yong-Gang Ma

Wei Zhuang, Yong-Gang Ma, Department of Gastroenterology, General Hospital of Armed Police Navy, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Zhuang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Armed Police Navy, No. 16, Nanhu Road, Nanhu District, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. yulao19800113@163.com

Received: 2020-04-29
Revised: 2020-06-09
Accepted: 2020-06-12
Published online: 2020-07-08

Abstract

BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC) is a clinically common chronic intestinal disease with a high incidence. The clinical treatment of UC is mainly based on glucocorticoid drugs, but due to the recurrence of UC, the treatment effect is not satisfactory. Hudi enteric-coated capsules have the effect of clearing heat and cooling blood, and may have a positive effect in the treatment of UC.

AIM

To investigate the efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in the treatment of active UC.

METHODS

Using the random number table method, 106 patients with active UC who were treated at our hospital from January 2018 to October 2019 were divided into a control group (53 cases) and a study group (53 cases). The control group was treated with beclomethasone dipropionate enema alone, and the study group was treated with Hudi enteric-coated capsules plus beclomethasone dipropionate enema. The clinical curative effect, traditional Chinese medicine syndrome score, inflammatory factor levels, inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in the colonic mucosa, and immune function were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate in the study group was significantly higher than that in the control group (92.45% *vs* 77.36%, $P < 0.05$). The total syndrome score, $CD3^+$ T lymphocytes, $CD4^+$ T lymphocytes, and $CD4^+/CD8^+$ T lymphocyte ratio in the study group were significantly higher than those in the control group, but the levels of interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-α, and iNOS expression in the colonic mucosa were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema is effective in the treatment of active UC, which can significantly relieve clinical symptoms, reduce the body's inflammatory response, adjust the level of iNOS in the colonic mucosa, and improve immune function.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Active ulcerative colitis; Beclomethasone dipropionate; Enema; Hudi enteric-coated capsule; Efficacy

Citation: Zhuang W, Ma YG. Efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in treatment of active ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 532-537
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/532.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.532

摘要

背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床常见慢性肠道疾病, 发病率较高, 临床治疗UC主要以糖皮质激素类药物为主, 但由于UC病情易反复, 治疗效果不佳. 虎地肠溶胶囊有清热凉血之功效, 可能对治疗UC有一定积极作用.

目的

探讨虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效及机制.

方法

根据随机数表法将2018-01/2019-10期间在我院接受治疗的106例活动期溃疡性结肠炎患者分为对照组(53例)和研究组(53例). 对照组采用二丙酸倍氯米松灌肠治疗, 研究组采用虎地肠溶胶囊+二丙酸倍氯米松灌肠治疗. 对比两组临床疗效、中医证候积分、炎性因子水平、结肠黏膜诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、免疫功能等指标.

结果

研究组治疗总有效率比对照组高(92.45% *vs* 77.36%), 差异有统计学意义(P<0.05). 研究组治疗后症候总积分、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均比对照组高, 血清白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子-α及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 差异均有统计学意义(P<0.05).

结论

虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效确切, 可明显缓解临床症状, 降低机体炎症反应, 并可调节结肠黏膜iNOS水平, 改善免疫功能.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 活动期溃疡性结肠炎; 二丙酸倍氯米松; 灌肠; 虎地肠溶胶囊; 疗效

核心提要: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)治疗周期长, 病情易反复, 传统糖皮质激素类药物治疗效果欠佳; 本研究将二丙酸倍氯米松灌肠联合中成药虎地肠溶胶囊治疗UC, 观察其临床疗效及对免疫功能、炎症水平的影响.

文献来源: 庄伟, 马永刚. 虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效及机制分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 532-537
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/532.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.532

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见慢性肠道疾病, 临床表现主要以腹泻腹痛、里急后重、脓血便等症状为主, 近年来随着人们生活节奏加快、饮食结构改变, 其发病率呈逐年上涨趋势[1]. 目前该病的具体发病机制尚不明确, 可能与炎症水平、遗传因素、免疫功能异常等多种因素有关. 由于该病治疗周期长, 且病情易反复, 癌变风险较高, 世界卫生组织已将UC定义难治性疾病[2]. 目前临床对于活动期UC的治疗, 多以糖皮质激素类药物为主, 二丙酸倍氯米松是一种新型糖皮质激素, 抗炎效果较强, 对于UC治疗可取得一定疗效, 但仍不理想[3]. 有学者指出, 中医药对于UC的治疗可发挥一定积极作用, 其中虎地肠溶胶囊具有清热凉血的功效, 可用于UC的治疗, 但临床对于该药与二丙酸倍氯米松研究较少[4]. 因此, 本研究通过对106例活动期UC患者进行分组治疗, 探讨虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效及机制, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 将2018-01/2019-10期间在我院接受治疗的106例活动期UC患者纳入研究, 根据随机数表法分为对照组(53例)和研究组(53例). 两组患者基础性资料比较, 均衡性较好(P>0.05). 详见表1.

1.1.2 纳入标准: 符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》[5]中相关诊断标准, 并经黏膜组织学确诊; 活动期, 且距最后一次缓解期3 mo以上; 自愿签署知情同意书者; Sourtherland疾病活动指数<10分.

1.1.3 排除标准: 合并肝肾等重要器官严重功能障碍者;

表 1 两组基础性资料比较(n = 53, mean ± SD)

组别	年龄(岁)	病程(年)	性别	病变范围
			男/女	左半结肠型/直乙状结肠型
对照组	37.75 ± 5.38	4.06 ± 1.24	29/24	22/31
研究组	38.30 ± 5.68	4.13 ± 1.12	28/25	20/33
t/χ^2	0.512	0.305	0.038	0.158
P值	0.610	0.761	0.846	0.691

对研究药物过敏者; 妊娠或哺乳期患者; 合并其他肠道疾病者; 治疗前1 mo接受过类固醇药物治疗者.

1.2 方法 两组均给予美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字H19980148)口服, 4片/次, 4次/d. 对照组采用丙酸倍氯米松乳膏(福元药业有限公司, 国药准字H34020372)3 mg灌肠治疗, 1次/d. 研究组在对照组基础上增用虎地肠溶胶囊(安徽九方制药有限公司, 国药准字Z20020035), 4粒/次, 3次/d. 两组患者治疗周期均为4 wk.

1.3 观察指标 (1)疗效判定标准: 参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》制定疗效判定标准, 治疗后无腹泻、腹痛、里急后重症状, 脓血便消失, 且每日大便次数未超过2次, 结肠镜检查黏膜恢复正常, 则为显效; 治疗后每日腹泻3-6次, 腹痛、里急后重、脓血便等症状有所缓解, 结肠镜检查显示有轻度炎症, 则为有效; 未达到上述标准, 或加重者, 则为无效; (2)中医症候总积分: 参考《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见》[6], 采用中医证候积分对两组患者病情进行评估, 包括腹痛、里急后重、肛门灼热、腹泻、脓血便五个维度, 每个维度0-3分, 分值与病情严重程度呈正相关. 症候总积分为各维度分值总和; (3)血清炎性因子及结肠黏膜诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平: 于治疗前、治疗后采集两组患者空腹静脉血4 mL, 转速5000 r/min作离心处理, 取上层清液待测, 白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)均采用URIT-8031全自动生化分析仪(购自武汉医之家医疗设备有限公司)测定. 并治疗前、治疗后行肠镜检查采集结肠黏膜活组织切片, 采用化学比色法对iNOS进行测定, 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司; (4)免疫功能: 于治疗前、治疗后采集两组患者空腹静脉血4 mL, 采用CyFlow Cube6流式细胞仪(购自广州吉源生物科技有限公司)对T细胞亚群表达水平进行测定.

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据处理, 计量资料以(mean±SD)表示, 采用t检验; 计数资料用百分比表示, 采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 研究组治疗总有效率比对照组高(92.45% *vs* 77.36%), 差异有统计学意义(P<0.05). 详见表2.

2.2 中医症候总积分 研究组治疗后症候总积分比对照组高, 差异有统计学意义(P<0.05). 详见表3.

2.3 血清炎性因子及结肠黏膜iNOS 治疗后研究组血清IL-6、IL-8、TNF-α及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 差异均有统计学意义(P<0.05). 详见表4.

2.4 免疫功能 治疗后研究组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均比对照组高, 差异均有统计学意义(P<0.05). 详见表5.

3 讨论

目前治疗活动期UC的一线药物主要是糖皮质激素类药物, 但传统的糖皮质激素类药物长期使用极易引发全身不良反应, 使用剂量、频率、时间均受到一定限制. 作为一种新型糖皮质激素, 二丙酸倍氯米松抗炎效果更强, 可降低远期并发症风险, 且常用于灌肠治疗, 直接作用于病变部位, 改善炎症反应的效果更强, 但仍不能让人满意[7].

近年来临床逐渐把UC的治疗研究方向转向中医药. UC在中医上属“久痢”范畴, 病因多为湿热蕴肠, 致使肠道传导失司, 血滞气凝, 腐败成疡并化为脓血[8]. 活动期UC无论是慢性复发型, 还是处发型, 多为湿热标实证, 基于此理论, 中医对于UC的治疗原则主要是健脾理气化瘀清肠[9]. 作为中药三类新药, 虎地肠溶胶囊具有凉血、清热的功效. 动物实验提示, 虎地肠溶胶囊具有抗炎、止血、抗腹泻的作用, 目前临床多将此药用于治疗温热蕴结证, 如非特异性UC等肠道疾病[10]. 本研究结果显示, 研究组治疗后症候总积分、治疗总有效率比对照组高, 表明虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠可提高活动期UC患者的治疗效果改善临床症状. 究其原因在于, 虎地肠溶胶囊主要成分有朱砂七、地榆、二色补血草、北败酱、白花蛇舌草、白及、甘草、虎杖. 其中朱砂七具有清热解毒、止血止痛的功效; 地榆则有凉血止血、解毒敛疮的功效, 多用于治疗痔血、血痢、水火烫伤等证; 二色补血草主要功效为止血补血、益脾

表 2　两组临床疗效对比[n = 53, n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	15 (28.30)	26 (63.41)	12 (22.64)	41 (77.36)
研究组	20 (37.74)	29 (54.72)	4 (7.55)	49 (92.45)
χ^2				4.711
P值				0.030

总有效率 = (显效+有效)例数/总例数×100%.

表 3　2组治疗前后中医症候总积分对比[n = 53, mean ± SD]

组别	治疗前	治疗后	t	P值
对照组	13.14 ± 1.89	4.53 ± 1.65	24.984	<0.001
研究组	13.02 ± 1.84	3.67 ± 1.52	28.521	<0.001
t	0.331	2.791		
P值	0.741	0.006		

表 4　2组治疗前后炎性因子及诱导型一氧化氮合酶对比[n = 53, mean ± SD]

时间	组别	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	iNOS (U/L)
治疗前	对照组	65.24 ± 5.73	51.35 ± 5.32	28.64 ± 5.21	141.65 ± 30.52
	研究组	66.32 ± 5.82	52.15 ± 5.44	28.29 ± 5.34	140.52 ± 29.76
	t	0.963	0.765	0.342	0.193
	P值	0.338	0.446	0.733	0.847
治疗后	对照组	28.01 ± 5.12[a]	35.94 ± 5.10[a]	14.34 ± 3.96[a]	42.35 ± 13.63[a]
	研究组	25.78 ± 4.56[a]	33.65 ± 4.47[a]	12.48 ± 3.67[a]	35.58 ± 11.24[a]
	t	2.369	2.458	2.508	2.790
	P值	0.020	0.016	0.014	0.006

[a]P<0.05, 与本组治疗前相比. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; IF: 白介素; TNF: 肿瘤坏死因子.

表 5　2组治疗前后免疫功能对比[n = 53, mean ± SD]

时间	组别	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
治疗前	对照组	37.64 ± 4.79	20.51 ± 4.31	0.96 ± 0.19
	研究组	38.19 ± 4.83	20.42 ± 4.27	0.98 ± 0.22
	t	0.589	0.108	0.501
	P值	0.557	0.914	0.617
治疗后	对照组	51.23 ± 6.16[a]	33.67 ± 4.99[a]	1.18 ± 0.36[a]
	研究组	54.63 ± 6.78[a]	36.04 ± 5.12[a]	1.35 ± 0.40[a]
	t	2.702	2.413	2.300
	P值	0.008	0.018	0.023

[a]P<0.05, 与本组治疗前相比.

散瘀; 北败酱则有清热清肿、排脓化瘀的功效, 可用于痢疾、肠炎的治疗; 白花蛇舌草、虎杖具有清热解毒、止痛散瘀的功效, 可用于治疗肠痈、疖肿疮疡等证; 甘草则可调和诸药, 使各种药物发挥更好的药效; 诸药合

用, 达到抗炎、凉血、止痛的作用[11,12]. 且虎地肠溶胶囊毒副作用较少, 长期毒性试验未见明显毒性反应, 较为安全[13].

有研究指出, 多种细胞因子参与了UC的发病过程, 多具有明显的致炎活性, 加重UC的病变程度, 其中一氧化氮(nitric oxide, NO)已被证实与UC密切相关, NO水平过高可加重炎症反应, 对组织造成损伤[14]. iNOS可通过对精氨酸产生催化作用合成NO, 过量的NO则可促使脂质、含硫基蛋白过氧化, 对细胞能量代谢、DNA的复制产生影响, 进而降低机体免疫功能. IL-6是一种炎性因子, 可对血管收缩产生抑制作用, 其水平过高可导致内环境紊乱, 已有多项研究指出, UC患者血清IL-6水平明显升高. IL-8是一种促炎症因子, 可调节血管通透性, 在UC中表达水平明显增强[15]. IL-6、IL-8可刺激中性粒细胞, 促进超氧化物歧化酶释放, 对NO分解起到抑制作用, 进而增加iNOS活性, NO水平升高, 加重UC病情. TNF-α是UC进展的一种关键细胞因子, 其水平与病情严重程度呈正相关, IL-6等炎性因子水平异常升高可对TNF-α的释放产生刺激, 加重UC病情[16]. 本研究结果显示, 研究组治疗后$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均比对照组高, 血清IL-6、IL-8、TNF-α及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 提示虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC可有效降低炎性因子及iNOS水平, 改善免疫功能.

综上所述, 虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效确切, 可明显缓解临床症状, 降低机体炎症反应, 并可调节结肠黏膜iNOS水平, 改善免疫功能.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率较高, 且治疗难度较大, 目前临床多给予糖皮质激素类药物治疗, 但效果欠佳. 近年来, 有学者将UC的治疗方向指向中医药领域, 虎地肠溶胶囊具有清热凉血功效, 可用于UC的治疗, 但联合二丙酸倍氯米松灌肠的治疗效果尚未可知.

实验动机

将虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠用于UC的治疗, 观察其治疗效果, 为临床治疗活动期UC提供依据.

实验目标

探讨虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠能否提高活动期UC治疗的疗效及具体发挥作用的机制.

实验方法

根据随机数表法将活动期溃疡性结肠炎患者分为对照组和研究组, 对照组采用二丙酸倍氯米松灌肠治疗, 研究组采用虎地肠溶胶囊+二丙酸倍氯米松灌肠治疗, 对比两组临床疗效、中医证候积分、炎性因子水平、结肠黏膜诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、免疫功能等指标.

实验结果

本研究达到试验目标, 研究组治疗总有效率(92.45%)比对照组(77.36%)高, 研究组治疗后症候总积分、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$比对照组高, 白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子-α及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 差异均有统计学意义, 建议采用虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC.

实验结论

虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC具有一定可行性, 可提高临床疗效, 改善机体炎症反应及免疫功能, 并可调节结肠黏膜iNOS水平.

展望前景

本研究尚存在一定不足: 样本量过少、未比较治疗后不良反应、未观察远期疗效等, 且虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠改善UC患者炎症反应、免疫功能等具体机制尚需进一步研究论证.

4 参考文献

1 张国兴, 石荣. 溃疡性结肠炎治疗进展. 现代中西医结合杂志 2019; 28: 2842-2845 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.25.030]
2 彭怀英, 李玲霞, 蒋丽华. 益气愈溃汤联合奥硝唑治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠道菌群和凝血指标的影响. 中国中医急症 2019; 28: 1197-1200 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.07.018]
3 Kordy K, Romeo AC, Lee DJ, Li F, Zabih S, Saavedra M, Cunningham NJ, Tobin N, Aldrovandi GM. Combination Antibiotics Improves Disease Activity and Alters Microbial Communities in Children With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: e60-e63 [PMID: 29762192 DOI: 10.1097/MPG.0000000000002034]
4 Kondo S, Araki T, Toiyama Y, Tanaka K, Kawamura M, Okugawa Y, Okita Y, Saigusa S, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Downregulation of trefoil factor-3 expression in the rectum is associated with the development of ulcerative colitis-associated cancer. *Oncol Lett* 2018; 16: 3658-3664 [PMID: 30127975 DOI: 10.3892/ol.2018.9120]
5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. 中华炎性肠病杂志 2018; 2: 173-190 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005]
6 中华中医药脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 891-895
7 郭玉宁, 李静, 贾雷, 王麟, 何强. 二丙酸倍氯米松与美沙拉秦灌肠治疗活动性溃疡性结肠炎的疗效比较. 中国医院用药评价与分析 2019; 19: 15-17 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2019.05.003]

8 樊振, 李瑞, 杜晓泉, 袁敏慧. 475例溃疡性结肠炎患者临床特点与中医辨证及用药规律研究. 中医药学报 2019; 47: 77-81 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.190019]
9 丁洪汇. 芍药汤变方配合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎湿热内蕴型的疗效分析.中国中医药科技 2019; 26: 744-745
10 林崖, 杨维忠, 王秋雁, 杨许威. 虎地肠溶胶囊联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床研究. 现代药物与临床 2019; 34: 2778-2781 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.045]
11 Ito A, Omori T, Hanafusa N, Tsuchiya K, Nakamura S, Tokushige K. Efficacy and safety of granulocyte adsorption apheresis in elderly patients with ulcerative colitis. *J Clin Apher* 2018; 33: 514-520 [PMID: 29687913 DOI: 10.1002/jca.21631]
12 Komoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, Yokoyama Y, Suzuki Y, Hibi T, Miura S, Hokari R. Safety and efficacy of leukocytapheresis in elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1485-1491 [PMID: 29406567 DOI: 10.1111/jgh.14116]
13 汪浩, 张明霞, 蒋俊, 钱雅琴. 虎地肠溶胶囊对宫颈癌放射治疗致急性肠损伤的防护作用. 安徽中医药大学学报 2019; 38: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2019.04.007]
14 张伟, 杨银利, 张林, 林俊超, 郝蕾, 吴洁琼, 相祎. 青柏溃结汤灌肠对溃疡性结肠炎大肠湿热证患者结肠黏膜愈合及血清炎性因子水平的影响. 新乡医学院学报 2018; 35: 474-477 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2018.06.006]
15 王琼, 朱晗婷, 吴国荣, 陈文. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的疗效及对凝血和炎性因子水平的影响. 海南医学院学报 2019; 25: 11-14 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20181206.002]
16 李茜, 张蕊, 赵经文, 刘文天. 溃疡性结肠炎白细胞介素6异常表达与基因甲基化的关系. 中华消化杂志 2019; 39: 332-336 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.012]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年7月8日; 28(13): 538-543

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.538

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

脐针治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对脑肠肽的影响

俞蕾敏, 张娅丽, 王延武, 叶 蔚, 吕 宾

俞蕾敏, 张娅丽, 叶蔚, 杭州市中医院消化科 浙江省杭州市 310007

王延武, 杭州市中医院针灸科 浙江省杭州市 310007

吕宾, 浙江省中医院消化科 浙江省杭州市 310006

俞蕾敏, 中西医结合副主任医师, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病的临床及基础研究.

基金项目: 杭州市科技计划引导项目, No. 20181228Y32; 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2019RC250.

作者贡献分布: 俞蕾敏与叶蔚负责课题设计; 俞蕾敏、张娅丽及王延武完成研究过程; 俞蕾敏完成数据分析及论文写作; 吕宾负责论文审校.

通讯作者: 叶蔚, 博士, 主任医师, 310007, 浙江省杭州市体育场路 453 号, 杭州市中医院消化科. yewei7752@163.com

收稿日期: 2020-03-30
修回日期: 2020-06-01
接受日期: 2020-06-12
在线出版日期: 2020-07-08

Umbilicus acupuncture for treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome: Efficacy and impact on brain-gut peptides

Lei-Min Yu, Ya-Li Zhang, Yan-Wu Wang, Wei Ye, Bin Lu

Lei-Min Yu, Ya-Li Zhang, Wei Ye, Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China

Yan-Wu Wang, Department of Acupuncture, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China

Bin Lu, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Guiding Plan of Hangzhou, No. 20181228Y32; Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province, No. 2019RC250.

Corresponding author: Wei Ye, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 453 Stadium Road, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China. yewei7752@163.com

Received: 2020-03-30
Revised: 2020-06-01
Accepted: 2020-06-12
Published online: 2020-07-08

Abstract

BACKGROUND

Irritable bowel syndrome (IBS) is associated with brain-gut axis disorder. Umbilicus acupuncture has the effect of relieving cramps and treating diarrhea. We hypothesized that diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS-D) has a disorderd secretion of brain-gut peptides, and umbilicus acupuncture can improve the symptoms of IBS-D patients by regulating brain-gut peptide secretion.

AIM

To investigate the efficacy of umbilical acupuncture in patients with IBS-D and its effect on serum brain-gut peptides.

METHODS

Sixty patients who met the Rome IV diagnostic criteria for IBS-D were randomly divided into two groups in a single-blined manner: 30 patients who underwent umbilical acupuncture were included in an acupuncture group and 30 patients who were treated with bacillus licheniformin capsules were included in a probiotic group. The course of treatment was 4 weeks. Thirty healthy volunteers served as baseline controls. The changes of clinical symptom scores, SF-36 scale scores, Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) scores, serum brain-gut peptides [5-hydroxytryptamine(5-HT), calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), nitric oxide (NO), and

vasoactive intestinal peptide (VIP)] after treatment were recorded. Adverse reactions were also recorded.

RESULTS

The clinical symptom scores after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment (P = 0.000). SF-36 scores of the two groups were significantly higher, while HAMD and HAMA scores were signficantly lower than those before treatment (P = 0.000). After treatment, the levels of 5-HT, CGRP, SP, NO, and VIP in the two groups decreased significantly (P < 0.0001). No adverse reactions occurred in either group.

CONCLUSION

Umbilical acupuncture can significantly improve the clinical symptoms and mental state of patients with IBS-D *via* mechanisms that may be related to regulating the secretion of 5-HT, CGRP, SP, NO, and VIP. Its therapeutic effect is equal to that of probiotics.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Diarrhea type; Umbilical acupuncture; Brain-gut peptide

Citation: Yu LM, Zhang YL, Wang YW, Ye W, Lu B. Umbilicus acupuncture for treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome: Efficacy and impact on brain-gut peptides. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 538-543
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/538.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.538

摘要

背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生与脑-肠轴失调相关. 脐针具有缓解痉挛, 治疗腹泻的作用. 我们假设: 腹泻型肠易激综合征(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)存在脑肠肽分泌紊乱, 脐针通过调控脑肠肽分泌改善IBS患者症状.

目的

探讨脐针治疗IBS-D患者的临床疗效及其对血清脑肠肽的影响.

方法

60例患者符合罗马Ⅳ制定的IBS-D的诊断标准, 单盲随机分为2组: 脐针组 30例, 予脐针; 益生菌组 30例, 予地衣芽孢杆菌胶囊治疗, 疗程均4周. 同时征集30名健康志愿者作基线检测对照. 观察2组患者治疗前后的临床症状评分, SF-36量表评分, 汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)评分, 血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), P物质(substance P, SP), 一氧化氮(nitricoxide, NO), 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)含量的变化. 试验过程中无一例出现不良反应.

结果

治疗后脐针组及益生菌组的临床症状评分明显低于治疗前(P = 0.000); 治疗后脐针组及益生菌组 SF-36量表评分明显高于治疗前(P = 0.000), HAMD及HAMA评分明显低于治疗前(P = 0.000); 治疗后脐针组及益生菌组患者血清5-HT, CGRP, SP, NO, VIP含量显著下降(P<0.0001).

结论

脐针能有效改善IBS-D患者的临床症状及心理精神状态, 提高生活质量, 其作用机制可能通过降低5-HT, CGRP, SP, NO, VIP水平, 调节脑肠肽分泌相关. 其治疗效果与益生菌制剂相当.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 腹泻型; 脐针; 脑肠肽

核心提要: 本文探讨脐针治疗腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效及其对血清脑肠肽的影响. 试验结果发现脐针能有效改善患者临床症状及心理精神状态, 提高生活质量, 其作用机制可能与调节脑肠肽(血清5-羟色胺, 降钙素基因相关肽, P物质, 一氧化氮, 血管活性肠肽)分泌相关.

文献来源: 俞蕾敏, 张娅丽, 王延武, 叶蔚, 吕宾. 脐针治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对脑肠肽的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 538-543
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/538.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.538

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠道疾病之一. 其发病机制复杂, 与遗传, 内脏高敏感, 胃肠蠕动功能, 脑-肠轴失调, 肠道低度炎症, 神经肽和激素等有关[1-4]. 全球人口的发病率高达10%-20%, 女性发病率是男性的2倍[5], 亚洲国家的发病率为6.5%-10.1%[6]. 临床上以腹泻型IBS (diarrhea- type irritable bowel syndrome, IBS-D)患者最为常见, 该疾病严重影响患者的工作和生活质量, 且西医治疗手段有限, 治疗效果差, 病情易反复. 脐针是属于微针系统的一种针刺新疗法, 脐为该疗法的独门穴, 是人体中最大的全息元. 在中医最早的经典著作《黄帝内经》中, 就有肚脐和脏腑经络联系的论述. 2019/05-2019/12, 我们采用脐针疗法治疗IBS-D患者, 并与西药(地衣芽孢杆菌胶

囊)对照, 疗效满意, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 2019/05-2019/12, 在我院消化内科门诊按罗马Ⅳ标准[7]选择病例. 共60例患者入组, 采用随机数字表法分为2组(脐针组, 益生菌组), 每组30例. 入组者无一例出现不良反应, 均未发生脱落和剔除病例. 同时征集 30名健康志愿者作基线检测对照. 本研究符合杭州市中医院临床研究伦理委员会所制定的伦理学标准(伦理研究批件号: 2019KY011), 获得研究对象的知情同意.

1.1.2 纳入标准: (1)符合腹泻型IBS罗马Ⅳ诊断标准, 入组时处于症状发作期; (2)年龄20-40岁; (3)无器质性疾病和生化异常的证据, 如甲状腺功能, 血沉, 肿瘤标志物, 粪便常规, 腹部B超, 内镜等相关检查均无异常发现; (4)与医生沟通良好, 签署知情同意书者.

1.1.3 排除标准: (1)不符合纳入标准者; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)因器质性疾病出现腹痛腹泻者; (4)有腹部手术者; (5)存在严重精神疾病及心, 脑, 肝, 肾等系统并发症的患者; (6)不同意参加调查者; (7)脐部或脐周有湿疹, 炎症, 溃疡或较大瘢痕组织者. 终止条件: (1)无法坚持治疗的受试者; (2)研究对象未能实施治疗方案; (3)严重不良事件发生; (4)在治疗过程中病情恶化.

1. 2 方法

1. 2. 1 治疗: 脐针组: 针刺艮, 巽, 坤, 乾位. 针具为一次性1寸毫针, 进针部位采0.5%碘伏消毒, 以脐蕊为中心, 向相应的脐壁横刺, 进针深度0.5-1寸留针30 min. 每天一次, 针刺5 d停2 d为1个疗程. 药物组: 地衣芽孢杆菌胶囊2粒(整肠生, 东北制药集团公司沈阳第一制药厂), po, 每日3次. 2组疗程均为4 wk, 用药前2 wk停用其他药物, 治疗结束后观察疗效.

1. 2. 2 观察指标: 临床症状评分: 对2组患者治疗前后临床症状进行评分: (1)腹痛程度: 采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分方法评定. VAS长10 cm, 从一端“无痛”到另一端“难以忍受的疼痛”对应于0-10的评分; (2)腹痛频率: 根据腹痛发作的次数量化为4个等级: 0 = 1 wk中未发生腹痛; 1 = 腹痛1-3次/wk; 2 = 腹痛4-7次/wk; 3 = 腹痛≥8 次/wk; (3)粪便性状: 采用Bristol评分[7], l-7型分别对应l-7分; (4)排便频率: 分为6级: >3 次/d, 3 次/d, 2 次/d, 1次/d, 3次/wk和≤2次/wk. 精神和心理评估: 采用SF-36量表, HAMD量表17项, HAMA量表14项进行评分, 分别于治疗前及治疗结束后进行评定. 脑肠肽指标: 分别于治疗前, 后清晨空腹采集患者静脉血8-10 mL, 3000 r/min离心15 min, 提取血清置-80 ℃冰箱保存待测. 采用ELISA法测定患者血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), P物质(substance P, SP), 一氧化氮(nitricoxide, NO), 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)含量, 试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供, 操作严格按试剂盒说明进行.

统计学处理 采用 SPSS 22.0及GraphPad Prism 6.0统计学软件进行统计学分析. 对正态分布的计量资料进行*t*检验, 非正态分布变量及计数资料进行Wilcoxon检验或卡方检验. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本资料 各组人群基本资料中年龄和性别方面, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 结果见表1.

2.2 临床症状评分 治疗前脐针组与益生菌组Bristol评分, 排便频率评分, VAS评分, 腹痛频率评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后脐针组和益生菌组Bristol评分, 排便频率评分, VAS评分, 腹痛频率评分均较治疗前下降, 差异具有统计学意义($P = 0.000$); 治疗后脐针组与益生菌组比较, Bristol评分, 排便频率评分, VAS评分, 腹痛频率评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$). 结果见表2.

2.3 精神和心理评估 治疗前脐针组与益生菌组SF-36量表评分, HAMA及HAMD量表评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性; 治疗后脐针组和益生菌组较治疗前, SF-36评分上升, HAMA及HAMD评分下降, 差异具有统计学意义($P = 0.000$); 治疗后脐针组与益生菌组比较, SF-36评分, HAMA及HAMD评分差异无统计学意义($P>0.05$). 结果见表3.

2.4 血清脑肠肽测定 治疗前脐针组及益生菌组分别与正常志愿者组比较, 血清5-HT, CGRP, NO, SP, VIP浓度升高, 差异具有统计学意义($P<0.0001$); 治疗前脐针组与益生菌组比较, 血清脑肠肽差异无统计学意义($P>0.05$); 经治疗后, 脐针组和益生菌组血清5-HT, CGRP, NO, SP, VIP浓度均较治疗前下降, 差异具有统计学意义($P<0.0001$); 治疗后脐针组与益生菌组比较, 血清CGRP, NO, SP差异无统计学意义($P>0.05$), 益生菌组5-HT及VIP下降稍明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 见表4.

3 讨论

肠易激综合征发病机制复杂, 心理社会因素被认为是引起IBS的原因之一, 在精神病患者中发生率较高[8]. 脑-肠轴成为近年来的研究热点[9]. 脑-肠轴的活动需脑肠肽参与. 脑肠肽在胃肠和神经系统双重分布, 在外周和中枢广泛地调节着胃肠道活动. 研究证实, 脑肠肽分泌异常与IBS发病密切相关, 可导致内脏高敏感和肠道运动功

表 1　三组年龄及性别组成

组别	*n* (入选)	*n* (结束)	性别(男/女)	年龄(岁, mean ± SD)
正常组	30	30	10/20	28.67 ± 1.12
脐针组	30	30	12/18	30.97 ± 0.98
益生菌组	30	30	11/19	30.07 ± 1.11

表 2　正常志愿者组及2组患者治疗前后临床症状评分[中位数(25%, 75%)]

组别	*n*	观测时点	Bristol 评分	排便频率	VAS评分	腹痛频率
正常组	30		4.00 (4.00, 5.00)	3.00 (3.00, 3.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
脐针组	30	治疗前	6.00 (6.00, 7.00)	5.00 (5.00, 6.00)	3.00 (2.00, 5.00)	1.00 (1.00, 2.00)
		治疗后	4.00 (4.00, 5.00)[a]	3.00 (3.00, 4.00)[a]	1.00 (0.00, 1.00)[a]	0.00 (0.00, 1.00)[a]
益生菌组	30	治疗前	7.00 (6.00, 7.00)	5.00 (5.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)	1.00 (1.00, 2.00)
		治疗后	4.00 (4.00, 5.00)[a]	3.00 (3.40, 4.00)[a]	1.00 (0.00, 1.00)[a]	0.00 (0.00, 1.00)[a]

[a]*P* = 0.000. 脐针组及益生菌组分别与各自治疗前比较. VAS评分: 视觉模拟量表评分.

表 3　正常志愿者组及2组患者治疗前后SF-36, 汉密尔顿抑郁量表, 汉密尔顿焦虑量表评分[中位数(25%, 75%)]

组别	*n*	观测时点	SF-36	HAMA	HAMD
正常组	30		79.00 (72.15, 89.00)	1.50 (1.00, 6.25)	2.00 (1.00, 4.00)
脐针组	30	治疗前	60.00 (54.00, 70.25)	11.00 (7.00, 15.00)	11.50 (7.75, 14.00)
		治疗后	80.00 (74.00, 85.25)[a]	4.00 (3.00, 5.25)[a]	4.00 (3.00, 6.00)[a]
益生菌组	30	治疗前	58.50 (53.75, 66.25)	9.50 (6.00, 13.00)	10.00 (7.00, 13.00)
		治疗后	75.00 (72.75, 79.00)[a]	4.00 (2.00, 5.00)[a]	4.00(2.75, 6.00)[a]

[a]*P* = 0.000. 脐针组及益生菌组分别与各自治疗前比较. HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

表 4　正常志愿者组及2组患者治疗前后脑肠肽指标(*n* = 30, mean ± SD)

组别	观测时点	5-HT (ng/mL)	CGRP (pg/mL)	NO (μmol/L)	SP (pg/mL)	VIP (pg/mL)
正常组		64.68 ± 5.09	41.49 ± 1.05	47.17 ± 1.33	85.60 ± 4.33	61.60 ± 3.97
脐针组	治疗前	240.7 ± 17.74[a]	60.13 ± 1.59[a]	61.58 ± 1.81[a]	135.4 ± 3.40[a]	119.9 ± 3.29[a]
	治疗后	106.4 ± 6.46[b]	42.97 ± 1.31[b]	50.13 ± 1.41[b]	89.37 ± 2.83[b]	86.67 ± 3.28[b]
益生菌组	治疗前	176.7 ± 17.15[a]	55.66 ± 1.87[a]	57.42 ± 1.54[a]	122.1 ± 5.51[a]	108.9 ± 5.26[a]
	治疗后	80.42 ± 5.41[bc]	44.98 ± 0.93[b]	48.66 ± 1.13[b]	87.45 ± 3.50[b]	75.71 ± 3.85[bc]

[a]*P*<0.0001, 与正常组比较, 脐针组, 益生菌组; [b]*P*<0.0001, 脐针组及益生菌组分别与各自治疗前比较; [c]*P*<0.05, 治疗后脐针组与益生菌组比较. 5-HT: 5-羟色胺; CGRP: 降钙素基因相关肽; NO: 一氧化氮; SP: P物质; VIP: 血管活性肠肽.

能紊乱, 进而出现腹泻腹胀腹痛等临床表现[10]. 参与肠道调节功能的脑肠肽主要包括5-HT, CGRP, NO, SP, VIP等. 5-HT功能障碍在IBS疾病中具有重要作用[11]. 李兆申等[12]发现IBS患者结肠粘膜VIP, CGRP, SP含量显著高于正常对照组, 提示其参与了IBS的病理生理过程. 研究亦发现IBS患者存在血清及结肠粘膜NO异常[13,14]. 本研究结果表明: IBS患者血清5-HT, VIP, CGRP, SP, NO较正常志愿者组明显升高, 与既往研究结果一致, 提示脑肠肽参与了IBS-D的病理生理过程.

针灸, 作为一个古老的治疗方法用于治疗胃肠功能性疾病已有几个世纪的历史. 其可以通过调节各种内源性神经递质而平衡脑-肠轴. 占道伟等[15]发现针刺太冲, 足三里及三阴交等穴可显著降低IBS患者血清5-HT水平, 改善内脏高敏感及肠道动力紊乱, 调节脑肠互动状

态失衡, 疗效优于药物治疗. 王艳杰等[16]予眼针针刺下焦区, 大肠区, 肝区, 脾区, 发现可降低IBS模型大鼠结肠及血清中SP和VIP含量. 针刺上巨虚穴可降低IBS大鼠血清NO及NOS水平[17]; 即刻电针天枢穴能调节机体血浆中CGRP的平衡失调[18]. 但传统针灸治疗肠易激综合征, 存在选穴差异大, 针刺手法多样, 不易掌握的缺点, 进而导致针刺疗效不一, 且部分患者对传统的定位针刺手法存在一定恐惧, 阻碍了该疗法的推广. 而脐针是近年来兴起的一种针刺疗法. 清代外治宗师吴师机的《理瀹骈文》, 认为脐疗是治疗中焦之病的第一捷法, 全身疾病皆可用之. 脐即“神阙”: “神”指人之元神, 心主神志; “阙”为中门. 故“神阙”即心之神气通行的门户. 因而与神经精神系统密切相关. 郭芸倩等[19]发现脐针可以治疗郁证. 脐又称“谷”, 指脐与消化系统及下焦各脏器相关. 脐针方位分乾, 兑, 离, 震, 巽, 坎, 艮, 坤八个方位. “四正调全身, 四隅治消化”, 故针刺“艮, 巽, 坤, 乾”可用于治疗腹泻[20]. 现代研究表示[21]: 在脐部施行针刺可达到缓解痉挛, 消炎止痛, 调节植物神经功能, 调节内分泌的作用. 地衣芽孢杆菌为单一菌种产品, 以活菌进入肠道, 具有调节肠道菌群作用, 临床疗效较好, 有助于后续开展IBS基础研究, 故予以选用作为有效性的对照组. 在本实验中, 经脐针治疗后, 患者腹痛腹泻症状改善, 心理精神状态好转, 血清5-HT, VIP, CGRP, SP, NO显著下降. 提示脐针治疗有效. 在改善症状及心理精神状态方面, 及调控血清CGRP, NO, SP取得了与益生菌组相等的治疗效果. 脐针组患者血清5-HT及VIP较治疗前下降, 但下降水平与益生菌组差异具有统计学意义, 考虑脐针与益生菌制剂在调控脑肠肽机制上可能存在不同, 需进一步研究明确.

综上所述, 脐针治疗IBS-D具有显著治疗效果, 总体治疗效果与益生菌制剂相当. 脐针治疗操作简便, 仅一个神阙穴而已, 易于学习掌握, 且经济实惠, 副作用小, 疼痛刺激小, 易于被患者接受, 故有利于在基层及社区医疗卫生单位广泛推行. 对于存在药物禁忌症的患者或不愿意接受药物治疗的患者而言, 无疑是一种较佳选择. 但因本研究周期较短, 样本量较小, 今后需进行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来进一步研究. 且对于脐针降低5-HT, CGRP, SP, NO, VIP水平的具体分子机制及主要降低哪种因子将在今后开展动物实验及细胞实验明确.

文章亮点

实验背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病率高, 发病机制复杂, 脑-肠轴失调是近年研究热点. 调控脑肠肽的释放平衡, 成为治疗IBS疾病的靶点.

实验动机

西医治疗手段有限, 治疗效果差, 病情易反复. 在中医宝库中寻找治疗IBS的有效手段并阐明其治疗机制, 将为腹泻型肠易激综合征(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)的临床诊治提供崭新思路及科学依据.

实验目标

明确脐针治疗IBS-D的临床疗效与机制, 便于今后在基层及社区医疗卫生单位广泛推行.

实验方法

采用随机数字表法将IBS-D患者纳入临床实验, 观察患者治疗前后的临床症状变化, 并采用ELISA法检测患者血清脑肠肽含量变化. 将基础研究的检测手段融入临床实验, 将临床研究与基础研究相结合, 具有先进性.

实验结果

本篇论文研究达到实验目标. 治疗后脐针组临床症状评分明显低于治疗前; 治疗后脐针组SF-36量表评分明显高于治疗前, 汉密尔顿抑郁量表及汉密尔顿焦虑量表评分明显低于治疗前; 治疗后脐针组患者血清脑肠肽含量显著下降. 故脐针治疗IBS-D具有显著疗效.

实验结论

脐针能有效提高IBS-D患者生活质量, 改善临床症状及心理精神状态, 其治疗机制可能与调节脑肠肽分泌相关. 对于存在药物禁忌症的患者或不愿意接受药物治疗的患者而言, 无疑是一种较佳选择.

展望前景

本研究部分结果局限于临床样本数量. 今后需进行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来进一步研究. 且对于脐针降低脑肠肽的具体分子机制将在今后开展基础实验明确.

4 参考文献

1 Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2018; 168: 62-66 [PMID: 28887729 DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0]

2 Sundin J, Öhman L, Simrén M. Understanding the Gut Microbiota in Inflammatory and Functional Gastrointestinal Diseases. *Psychosom Med* 2017; 79: 857-867 [PMID: 28422780 DOI: 10.1097/PSY.0000000000000470]

3 Oświęcimska J, Szymlak A, Roczniak W, Girczys-Połedniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62: 17-30

[PMID: 28135659 DOI: 10.1016/j.advms.2016.11.001]
4 Stern EK, Brenner DM. Gut Microbiota-Based Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: e134 [PMID: 29446765 DOI: 10.1038/ctg.2018.2]
5 Plavšić I, Hauser G, Tkalčić M, Pletikosić S, Salkić N. Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: Role of Potential Biomarkers. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 490183 [PMID: 26170833 DOI: 10.1155/2015/490183]
6 Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, Karatzias G, Gazouli M. Molecular basis of the irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 376-383 [PMID: 24574707 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.376]
7 Ghoshal UC. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 334-340 [PMID: 28672432 DOI: 10.5056/jnm17020]
8 Koh SJ, Kim M, Oh DY, Kim BG, Lee KL, Kim JW. Psychosocial stress in nurses with shift work schedule is associated with functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 516-522 [PMID: 25230903 DOI: 10.5056/jnm14034]
9 Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 102-117 [PMID: 26662472 DOI: 10.1111/cns.12490]
10 史瑞瑞, 王晶. 脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展. 世界科学技术-中医药现代化 2013; 15: 1747-1750 [DOI: 10.11842/wst.2013.08.013]
11 Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, Wang BM. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8137-8148 [PMID: 27688655 DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8137]
12 李兆申, 董文珠, 邹多武, 满晓华, 邹晓平, 尹宁, 朱爱勇. 肠易激综合征肠黏膜 SP、VIP、CGRP变化的研究. 第二军医大学学报 2003; 24: 147-151 [DOI: 10.3321/j.issn:0258-879X.2003.02.009]
13 穆标, 王邦茂, 刘之武, 黄乃霞, 刘文天. 一氧化氮能神经调节异常在腹泻型肠易激综合征患者中的作用. 中华消化杂志 2002; 22: 88-91 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2002.02.007]
14 张英剑, 王萍, 金建军, 颍建臣, 张世同. 肠易激综合征患者胃运动功能与胃肠激素和心理因素的关系. 临床内科杂志 2007; 24: 54-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2007.01.018]
15 占道伟, 孙建华, 罗开涛, 徐陆周, 周俊灵, 裴丽霞, 陈璐, 吴晓亮, 张佶玮. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征及其对患者血清5-羟色胺的影响. 中国针灸 2014; 34: 135-138
16 王艳杰, 王德山, 关洪全, 王健, 柴纪严, 赵金茹, 韩晓伟. 眼针对肠易激综合征大鼠血清和结肠组织中 P 物质及血管活性肠肽含量的影响. 针刺研究 2010; 35: 8-11, 26
17 王威, 吕恩基, 张燕, 赵金茹. 针刺上巨虚穴对肠易激综合征大鼠血清一氧化氮含量和一氧化氮合酶活性的影响. 河北中医 2011; 33: 914-915 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2011.06.066]
18 陈磊, 杨帅, 杨磊, 杨佳敏, 沈小雨, 孙洁, 任晓暄, 朱文莲, 张露芬. 即刻电针介入对IBS模型大鼠血浆ET, CGRP水平及结肠ETR-A, CGRPmRNA表达的影响. 现代生物医学进展 2013; 13: 6634-6637, 6736
19 郭芸倩, 张永光. 脐针配合针刺治疗躯体化障碍临床观察. 针灸临床杂志 2014; 30: 42-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2014.06.014]
20 齐永. 脐针入门. 北京: 人民卫生出版社(第1版) 2015: 181
21 杨苑, 张宁, 段渠. 脐针疗法的临床应用与研究进展. 云南中医中药杂志 2018; 39: 88-90 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2018.01.042]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年7月8日; 28(13): 544-552

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.544

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

文献综述 REVIEW

长非编码RNA作为胃癌发生、进展及预后相关潜在标志物的研究进展

李 芳, 陈子豪, 檀碧波, 李 勇

李芳, 河北医科大学第四医院病理科 河北省石家庄市 050011

陈子豪, 檀碧波, 李勇, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

李芳, 主治医师, 主要从事胃癌病理的诊断及基础研究工作.

作者贡献分布: 李芳负责此文章整理撰写; 陈子豪负责收集及筛查文献; 本论文梳理及分布由檀碧波指导; 文章由李勇设计、指导.

通讯作者: 李勇, 博士, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科. li_yong_hbth@126.com

收稿日期: 2020-03-27
修回日期: 2020-05-07
接受日期: 2020-06-09
在线出版日期: 2020-07-08

Long non-coding RNAs as potential markers for occurrence, progression, and prognosis of gastric cancer

Fang Li, Zi-Hao Chen, Bi-Bo Tan, Yong Li

Fang Li, Department of Pathology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Zi-Hao Chen, Bi-Bo Tan, Yong Li, Third Department of Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Corresponding author: Yong Li, PhD, Professor, Chief physician, Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, No. 12, Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. li_yong_hbth@126.com

Received: 2020-03-27
Revised: 2020-05-07
Accepted: 2020-06-09
Published online: 2020-07-08

Abstract

In recent years, more and more attention has been paid to the relationship between long non-coding RNAs (lncRNAs) and tumor. Abnormal expression of lncRNAs plays an oncogenic or tumor-suppressing role in gastric cancer (GC) by participating in the biological behaviors of GC cells, such as proliferation, invasion, and migration. By summarizing the relevant literature, this paper discusses the research status, detection technology, and mechanism of action of lncRNAs in GC, as well as their potential as markers for occurrence, progression, prognosis, and drug resistance of GC. It is expected that lncRNAs can play an important role in early detection, early treatment, and effective improvement of chemotherapy resistance of GC to achieve personalized precise treatment of this malignancy.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Gastric cancer; Progression; Prognosis; Drug resistance

Citation: Li F, Chen ZH, Tan BB, Li Y. Long non-coding RNAs as potential markers for occurrence, progression, and prognosis of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 544-552
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/544.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.544

摘要

近年来, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)与肿瘤的关系受到越来越多的关注, lncRNA的异常表达通过参与胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖、侵袭、迁移等生物学行为, 在GC发生中发挥着致癌/抑癌基因的作用. 本文通过总结相关文献, 对

lncRNA的研究现状、检测技术、在GC发生、进展、预后及耐药相关潜在标志物的作用机制进行分析, 以期lncRNA能作为GC靶基因在早期发现、早期治疗、有效改善化疗耐药中发挥重要作用, 提高患者生存质量, 达到GC临床个体化精准治疗.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; 胃癌; 进展; 预后; 耐药性

核心提要: 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)在胃癌(gastric cancer, GC)发生中发挥着致癌/抑癌基因的作用, 因此探讨lncRNA在GC发生、进展、预后及耐药相关潜在标志物的作用机制, 以期lncRNA能作为GC靶基因在诊断及有效改善化疗耐药中发挥重要作用.

文献来源: 李芳, 陈子豪, 檀碧波, 李勇. 长非编码RNA作为胃癌发生、进展及预后相关潜在标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 544-552

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/544.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.544

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)在全球最常见的癌症类型中位列第四, 死亡率位列第三[1]. 全世界每年约有700000例新确诊GC患者[2], 严重影响着人类健康. 许多GC患者诊断时即为晚期, 尽管在该病的诊断和治疗方面取得了许多进展, 如手术方式的改进、辅助放疗及术前新辅助化疗的进行, 增加了可切除性GC的机会[3], 但GC的预后仍然很差, 5年生存率偏低[4]. 因此, 寻找能够准确预测或反映胃癌个体癌症风险、判断不良预后的新型生物标志物对患者实施个体化精准诊治策略具有重要意义. 以往认为肿瘤是由蛋白质编码基因发生突变引起的, 近年来发现, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)能够在表观遗传学水平如染色体重塑、转录及转录后调控水平调控基因的表达, 转录后可导致基因沉默或激活, 参与多种肿瘤的发生发展, 可通过调控血管生成相关因子的表达、内皮细胞的增殖、迁移, 最终影响血管生成[5-8](表1). LncRNA因其在人类疾病中的作用而受到越来越多的关注, lncRNA的异常表达也与GC密切相关, 通过参与GC细胞增殖、侵袭、迁移等生物学行为, 影响GC进展及预后. 传统的化疗由于肿瘤细胞的多药耐药而疗效有限, 肿瘤细胞的耐药机制尚不清楚. 因此胃癌相关lncRNA可作为GC早期诊断、预测预后、探讨耐药机制的潜在生物标志物.

1 LncRNA简介

真核生物基因组可能转录几种类型的RNA, 包括蛋白编码mRNA、短和长非编码RNA. 从这些RNA中, 发现人类细胞中的非编码RNA比编码RNA多. 根据DNA基因组中, 76%的人类基因组DNA转录成RNA, 仅有2%的基因组DNA被翻译成蛋白, 证明存在大量的非编码RNA. 近年来, 对小分子RNA (micro RNA, miRNA)、小干扰RNA (small interference RNA, siRNA)、核仁小RNAs等短链非编码RNA的研究较多. 与此同时, lncRNA正受到越来越多的关注, lncRNA不仅被认为是基因组的副产品, 而且具有丰富的防御细胞功能, 许多功能与人类疾病有关[9].

LncRNA是一类长度超过200个核苷酸的的非编码RNA. 大多数lncRNA是由RNA聚合酶II合成的. 根据lncRNA在基因组上为主将其分为5类: (1)反义型; (2)增强子型; (3)基因内型; (4)基因间型; (5)双向型. LncRNA在染色质、DNA、转录和转录后水平调控基因表达, 影响mRNA的转录、剪切、翻译、输出、输入和稳定性, 从而影响各种疾病的发生和预后. 调控机制可能包括干扰编码基因的翻译, 抑制聚合酶II的活性, 促进转录后修饰, 与功能蛋白结合, 或作为小分子RNA的前体物质与染色体结合, 调控信号通路[10]. 与短链非编码RNA相比, lncRNA的机制功能多样化, 增加了该基因家族的复杂性, 而短链非编码RNA多被认为是基因调控的结果[8](图1). 目前可能是由于lncRNA的低表达水平和组织特异性, 对其功能缺乏深入了解. 通过像DNA元素百科全书、哺乳动物基因组的功能注释、基因型-组织表达和GENCODE这样的基因组计划, 已经预测出了超过60000个lncRNA, 一些已经被证实与某些疾病密切相关. LncRNA通过与转录起始位点的相互作用、作为转录协同激活因子或作为蛋白质支架, 已被证明具有转录因子招募者的功能. LncRNA可能作为分子诱饵捕获转录因子, 从而限制转录因子与DNA结合位点的结合. 除了转录调控外, lncRNA还通过调控mRNA剪接、抑制转译、充当miRNA海绵或竞争miRNA在mRNA上的结合位点, 从而在mRNA的加工、成熟和稳定性方面发挥作用[11]. 一些lncRNA也可以编码小肽, 表明这些lncRNA可以作为一个双功能转录本, 即作为lncRNA或蛋白模板[12]. 近年来, 越来越多的lncRNA被发现在致癌过程中发挥重要作用[13,14].

2 LncRNA检测技术简述

2.1 LncRNA检测现状 LncRNA与DNA、RNA和蛋白质相互作用, 发挥功能, 使其复杂性提高到一个新的水平.

表 1　长链非编码RNA具有代表性的表观遗传调控功能

LncRNA	功能	引用文献
Airn	父体特异性沉默	Aris等[61]
CCAT1-L	影响*myc*基因的表达	Sun等[62]
CCAT1-S	影响*myc*基因的表达	Xiang等[63]
CDKN2B-HS1	抑制癌基因CDKN2A/CDKN2B的表达	Yap等[64]
GAS5	抑制miR-21的表达	Duan等[65]
GClnc1	招募WDR5和KAT2A进行特定的组蛋白修饰	Gu等[66]
H19	母体表达, 出生后的大部分组织中表达迅速下调	Yoshimura等[67]; Shen等[68]
HOTAIR	形成多个组蛋白修饰复合物, 参与组蛋白修饰反应	Tsai等[69]; Somarowthu等[70]
Linc-P21	在P53通路中发挥重要作用, P53激活细胞凋亡	Huarte等[71]
MALAT1	高表达于乳腺、结肠和前列腺中高表达; 与许多疾病相关	Li等[72]; Anko等[73]
MIAT	调节微血管功能障碍	Yan等[74]
MEG3	抑制癌症发生	Zhang等[75]
Rsx	调节X染色体沉默	Plath等[76]
SPA1	激素受体共同-激活剂	Novikova等[77]
XIST	调节X染色体沉默	Duszczyk等[78]; Wutz等[79]; Hasegawa等[80]

LncRNA: 长链非编码RNA.

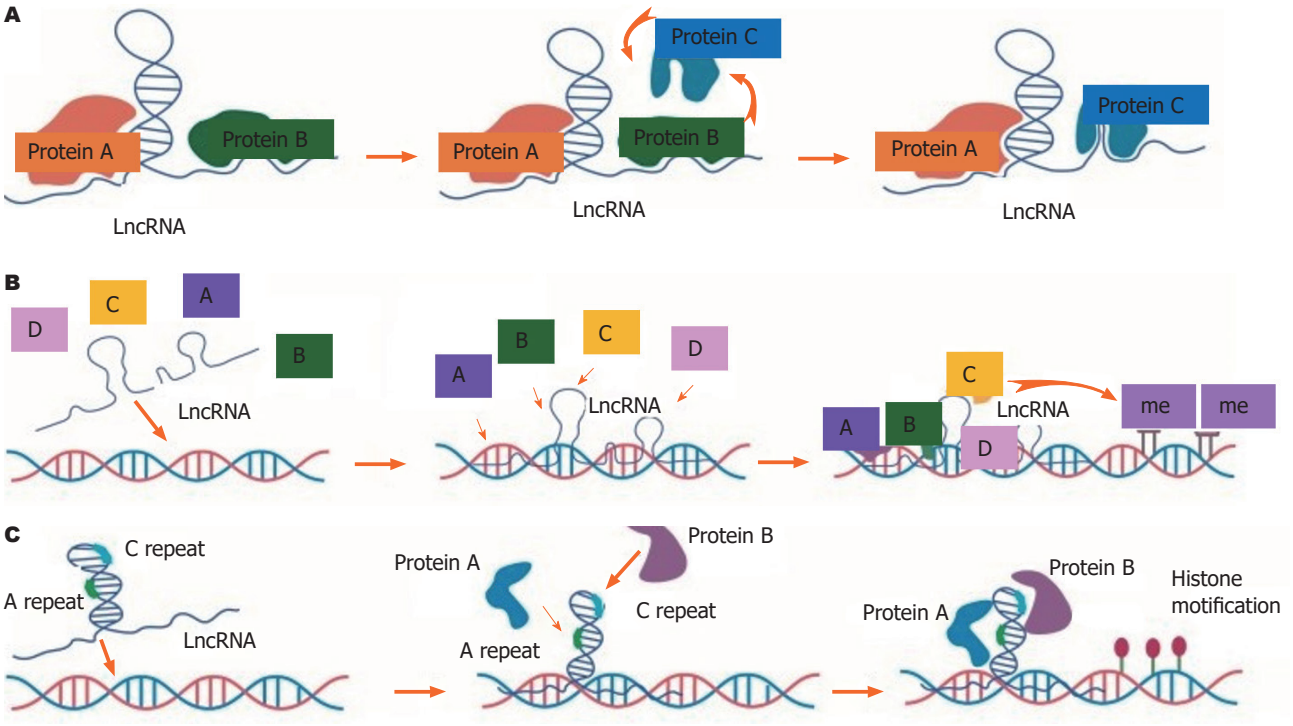


图 1　长链非编码RNA结构介导的表观遗传调控模型. A: 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)与不同配体蛋白相互作用的变构效应; B: LncRNA作为分子支架招募多种调控蛋白并与之结合; C: LncRNA通过功能区域重复元件介导组蛋白修饰. LncRNA: 长链非编码RNA.

传统的mRNA功能研究方法在lncRNA研究中效率低下, 由于lncRNA在表达上有特异性高峰的特征, 拷贝数也很低, 这些特征使检测变得极为困难. 虽然某些lncRNA组织特异性的出现有助于生物标志物的发展, 但一些情况下若出现在细胞核内, 再利用RNA干扰进行功能研究时可能会造成困难. 因此, 研究lncRNA的方法应该是高效的, 具有更高的靶向性和分辨率, 在分子水平上具有高度的可操作性.

对lncRNA的研究主要手段是对细胞或组织提取的RNA进行定量和定性分析, 常用方法有PCR、芯片

技术、测序技术、Northern blot等[15]. 传统RNA原位杂交选择放射性标记、荧光标记、生物素标记的RNA探针, 检测特异性及灵敏性较差. 针对RNA长度超过300碱基的lncRNA可采用RNAscope技术, 它是基于独特的探针设计和信号放大的原位杂交方法, 显著提高了检测的特异性和灵敏度, 已经被广泛用于lncRNA的研究.

2.2 LncRNA检测方法的选择 (1)采用lncRNA芯片、RNA-seq测序等方法进行lncRNA表达谱筛选分析. RNA-seq测序对于低丰度lncRNA无法进行准确定量, 芯片比RNA-seq更适合低丰度lncRNA表达谱的检测; (2)通过生物信息学的方法筛选出具有表达差异的lncRNA, 预测lncRNA靶基因; (3)通过构建lncRNA过表达载体进行过表达功能试验的验证; (4)通过siRNA、shRNA等方法沉默lncRNA, 敲低lncRNA表达后检测其对相关疾病信号通路相关基因表达的影响和对细胞增值、侵袭、凋亡、转移的影响; (5)通过RNA pull-down、RNA免疫沉淀、ChIRP-seq等技术检测与lncRNA结合的DNA、RNA及蛋白质; (6)通过构建动物移植瘤模型实验, 导入lncRNA表达质粒或siRNA后, 通过PCR、免疫组织化学、Western blot等方法检测相关指标的变化, 从而揭示lncRNA在疾病发生及进展中的作用机制.

3 LncRNA与GC

3.1 LncRNA与GC发生相关潜在标志物 大量研究表明, lncRNA在肿瘤发生和肿瘤进展中起着关键作用. 特别是lncRNA表达异常可能伴随DNA损伤、免疫逃逸以及癌细胞的细胞代谢紊乱. LncRNA还与上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)以及对细胞干性的调控密切相关. LncRNA目前在GC中研究尚少, 研究显示其异常表达与GC的发生、发展、侵袭、转移及预后等相关, 有可能作为GC诊断和预后的潜在标志物, 成为新的治疗靶点. Cao等[16]利用生物信息学方法检测显示, 有88种lncRNA在GC组织中存在异常表达. LncRNA的异常表达与GC的发生发展密切相关, 通过多种分子机制实现. 某些lncRNA可以与DNA、RNA 和蛋白质相互作用, 参与GC的发生和发展, 如MALAT1、GHET1和TINCR等可通过碱基互补配对与mRNA结合或与RNA结合蛋白形成复合物, 介导mRNA的稳定性和拼接. 还有些lncRNA, 如ANRIL、GACAT3、H19、MEG3和TUSC7通过与miRNAs 结合发挥生物学作用. ANRIL、H19、HOTAIR、MALAT1和PVT1, 可以通过招募组蛋白修饰物, 抑制靶基因的顺式或反式转录. CCAT1、GAPLINC、GAS5、H19、MEG3和PWRN1分别通过调节肿瘤抑制因子*p53*、癌基因*c-myc*发挥致癌或抑癌作用[17-19]. 细胞凋亡被认为是抑制细胞生长的另一种途径, caspase-3和-9是细胞凋亡的两个关键成员. TP73-AS1在GC组织标本和细胞中转录水平升高, 其高转录与肿瘤大小偏大和TNM分期偏晚密切相关, 提示TP73-AS1可能是GC的致瘤因子; TP73-AS1基因的敲除显著降低了GC细胞的生长和集落形成能力; TP73-AS1沉默后Bax、caspase-3和-9升高, 而Bcl-2降低, TP73-AS1可以通过Bcl-2/Caspase-3途径保护细胞凋亡[20]. HOTAIR在GC中表达水平越高, 存活率越低. GC细胞株转染HOTAIR后, HOTAIR水平显著升高, miR-618水平明显下降, 而转染si-HOTAIR-2则导致HOTAIR下调, miR-618上调, 由此预测miR-618是HOTAIR的直接靶点, 在GC组织和细胞中被下调[21]. PVT1在胃发育不良及GC组织中的表达显著升高, 与GC发生关系密切[22].

TP73-AS1、HOTAIR、PVT1等lncRNA在GC发生过程中发挥着重要的作用, 其发挥作用的分子学机制有待进一步研究.

3.2 LncRNA与GC进展相关潜在标志物 LncRNA与miRNA及其靶基因之间内源性竞争的调控模式与GC的发展进程密切相关, 如bc032469、GAPLINC和HOTAIR等. HOXA11-AS通过与PRC2/LSD1/DNMT1相互作用和海绵吸附miR-1297促进细胞生长和GC的侵袭潜能; HOXA11-AS可能与WDR5促进β-catenin转录, 结合EZH2 *p21*抑制转录, 并通过与STAU1交互诱导KLF2 mRNA降解, 促进GC生长和转移[23,24]. lnc00153在GC中表达增加, 通过激活EGFR/PI3K/Akt通路促进肿瘤生长和迁移[25]. lnc01939低表达与GC进展呈正相关, 高表达的患者总生存和无进展生存期预后更好, lnc01939是GC患者的独立保护因素, 可能在GC的进展和转移中起到抑制作用[26]. lnc00473是一个基因间lncRNA, 位于人类染色体6q27, 是幽门螺杆菌感染的人胃上皮细胞和组织中严重失调的lncRNA之一[27], 高表达与组织学类型分化差、临床分期晚、淋巴结转移和远处转移相关[28], 过表达与临床进展相关. RP11-789C1.1被认为是一种抑癌因子, 在GC中下调, 作为miRNA-5003-3p的内源竞争RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)海绵, 并通过EMT进一步在GC的进展和转移中发挥作用, 提示可能作为GC转移的潜在标志物[29]. M26317在61.17%的GC组织中表达上调, 与患者年龄、肿瘤大小、Lauren分型、浸润深度、淋巴结及远处转移、TNM分期、预后均有显著相关性, 提示M26317在GC发生发展过程中影响肿瘤的进展[30]. 在GC细胞中发现LOC285194的显著衰减和Wnt信号通路的强烈激活, 沉

默LOC285194可促进GC细胞集落形成、增殖、侵袭和迁移, 抑制细胞凋亡, 且LOC285194的下调通过激活Wnt信号转导促进了GC的进展, 而过表达LOC285194则可抑制GC的发展[31]. LINP1可下调RBM5, 在体内外均能显著促进GC的生长, 抑制其凋亡[32]. Ftx通过上调HK2水平促进GC进展[33], IGFL2-AS1的下调抑制了GC的发展, IGFL2-AS1/miR-802/ARPP19轴在GC的进展和转移中起关键作用[34]. TEAD4调控的MNX1-AS1部分通过抑制EZH2/BTG2和激活miR-6785-5p/BCL2导致GC进展[35]. CR749391通过海绵miR-181a作为调节KLF6表达的ceRNA, 可能是GC中的关键调控因子, CR749391的下调可能是GC进展相关的新标志物[36]. GCRL1在体内外均可调节胃细胞的增殖和转移, 通过海绵化miR-885-3p促进细胞增殖和转移, 从而在GC细胞中积极调节CDK4, 预示了包括GCRL1、miR-885-3p和CDK4GC进展的新调控轴, 也可能成为GC潜在的治疗靶点[37].

LncRNA通过结合转录因子, 干扰其与基因启动子区的结合, 调控转录; 作为分子海绵, 吸附miRNA, 抑制其与mRNA结合; 通过调控蛋白活性, 影响基因转录和表达; 与mRNA结合, 抑制翻译, 影响剪切, 影响mRNA的稳定性, lncRNA的失调可能与GC恶性进展密切相关[38].

3.3 LncRNA与GC预后相关潜在标志物 LncRNA的多样性和异质性使得肿瘤发生过程更加复杂. lnc00473高表达的GC患者总生存期明显缩短, 高表达是GC患者总生存期的独立不良预后因素. 沉默lnc00473对GC细胞活力没有影响, 但通过调节MMP2、MMP9、ecin和Vimentin的表达, 抑制了GC细胞的迁移和侵袭. lnc00473水平与TCGA数据库中GC患者无病生存时间和总生存时间呈负相关[28]. lnc00483通过上调SPAG9和激活MAPKs在体内外GC模型中促进增殖和抑制凋亡, 对GC的诊断和预后具有相当大的预测价值[39]. UFC1过表达可促进GC细胞的增殖、迁移和侵袭, 沉默后则抑制; 通过海绵吸附miR-498和作为lin28b的ceRNA发挥其致癌活性, UFC1表达水平高与GC患者病情进展及预后不良有关[40]. AFAP1-AS1过表达与GC患者生存时间缩短有关, 并促进GC细胞恶性生物学行为, 部分显著提高GC细胞E-cadherin蛋白、降低N-cadherin蛋白表达水平, 调节EMT过程, 进而影响GC预后[41,42]. MEG3在GC中表达水平明显降低, 过表达可抑制GC的肿瘤进展, 下调MEG3与GC预后不良有关[43,44]. SNHG8通过靶向miR-491/PDGFRA轴促进了GC细胞的增殖和侵袭, 从而影响GC预后[45]. GAPLINC作为miR-211-3p的分子海绵调控CD44, 增强肿瘤的迁移和侵袭, 过表达增加了G2/M细胞周期阶段的细胞数量, 增强了体内肿瘤的生长, 对细胞增殖和细胞周期进程的增强则依赖于MAPK1, 对GC预后预测具有重要价值[46].

LncRNA通过靶向调控miRNA, 从而进一步调控靶基因影响胃癌预后, 因此, 靶向lncRNA可能是一种较好的肿瘤治疗方法.

3.4 LncRNA与GC耐药相关潜在标志物 目前术前和术后联合化疗治疗方案的实施, 提高了GC患者的整体生存率, 但耐药仍然是有效进行癌症化疗的障碍之一[47]. 顺铂是进展期胃癌患者的主要化疗药物. LncRNA 已被证实参与胃癌自噬相关耐药(顺铂或长春新碱)过程[48,49], 抑制自噬可以增加GC细胞对顺铂的敏感性, 降低GC细胞的多药耐药[50]. HULC在耐药GC细胞中高表达, 促进了耐药GC细胞的自噬, 增强GC耐药细胞对顺铂的耐药性[51]. MALAT1通过调节顺铂耐药GC细胞中miR-30b/ATG5轴, 诱导自噬, 增强顺铂耐药[52]. UCA1通过影响凋亡通路调节GC中阿霉素的化学敏感性, 敲低UCA1通过上调RARP和下调Bcl-2来加速阿霉素诱导的GC细胞凋亡[53]. ANRIL在顺铂耐药和5-氟尿嘧啶耐药的GC组织和细胞中上调, ANRIL沉默可通过下调MDR1和MRP1逆转多药耐药[54]. SNHG5在顺铂耐药GC细胞中高表达, 通过介导凋亡和耐药相关基因调控GC顺铂耐药[53]. miR-145-5p可直接靶向多药耐药蛋白1, 增加化疗药物的毒性. MACC1-AS1通过拮抗miR-145-5p促进干细胞形成和耐药[55]. AK022798参与了顺铂抗性SGC7901/DDP和BGC823/DDP的形成过程, 其表达受Notch 1调控, Notch 1增强了细胞的耐药能力, 加重了肿瘤细胞的恶化, 通过干扰AK022798的表达, MRP1和P-gp的表达及细胞增殖下降, SGC7901/DDP和BGC823/DDP细胞的凋亡增加, 靶向AK022798表达可能为晚期GC的治疗提供一种新的方法[56]. PVT1可以激活抗凋亡因子Bcl-2的表达, 在PVT1高表达的GC患者中, PVT1增强了GC对5-Fu的耐药性, 基于非5-Fu的化疗方案可能是更好的治疗选择[57]. miR-27b通过miR-27b/CCNG1/P53/miR-508-5p轴参与GC细胞多耐药的调控. UCA1与miR-27b在GC组织中的表达呈负相关, UCA1的下调恢复了miR-27b在GC细胞中的表达, UCA1-miR-27b轴参与调控GC细胞的化学敏感性[58], 通过灭活THOR/SOX9调节轴可以减弱SCG7901-ddp细胞对顺铂的耐药, THOR在顺铂耐药中的作用, 为靶向THOR治疗GC新发或获得性耐药患者提供了新的选择[59]. HOTAIR作为内源性海绵, 通过竞争性结合和抑制miR-126的表达, 激活PI3K/AKT/MRP1通路的表达和活性, 诱导miR-126靶向VEGFA和PIK3R2在GC细胞中的表达. HOTAIR过表达可通过诱导肿瘤细胞增殖和减少凋亡, 促进GC顺

铂耐药[60].

目前化疗药物耐药是限制GC临床治疗效果的一项重要因素, 从lncRNA着手攻克肿瘤耐药问题成为治疗热点. 随着越来越多GC耐药相关lncRNA陆续被研究发现, 但仍处于基础研究阶段, 如何将lncRNA耐药相关的基础研究转化为临床领域的应用还需要多中心、大数据的进一步研究.

4 结论

由于高通量测序技术、基因组图谱以及生物信息学工具的快速发展, 已经发现了lncRNAs的大量信息. LncRNA在GC发生中发挥着致癌/抑癌基因的作用, 通过多种相关分子机制及信号通路影响着GC的进展及预后. 化疗耐药是临床治疗GC面临的困境, 直接影响着患者的生存. 某些lncRNA可增加或减少对抗肿瘤药物的敏感性, 由于多数研究目前集中在体外细胞学和动物学实验, 对人体肿瘤的具体应用和临床实施还存在着诸多挑战. 早发现、早治疗、有效改善化疗耐药仍然是提高GC患者生存率的关键, 有望通过检测GC发生、进展及预后相关的lncRNA潜在标志物, 预测个体化GC诊治策略, 实现临床实践中的精准治疗.

5 参考文献

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

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

3 Ba MC, Ba Z, Long H, Cui SZ, Gong YF, Yan ZF, Lin KP, Wu YB, Tu YN. LncRNA AC093818.1 accelerates gastric cancer metastasis by epigenetically promoting PDK1 expression. *Cell Death Dis* 2020; 11: 64 [PMID: 31988283 DOI: 10.1038/s41419-020-2245-2]

4 Tang CT, Liang Q, Yang L, Lin XL, Wu S, Chen Y, Zhang XT, Gao YJ, Ge ZZ. RAB31 Targeted by MiR-30c-2-3p Regulates the GLI1 Signaling Pathway, Affecting Gastric Cancer Cell Proliferation and Apoptosis. *Front Oncol* 2018; 8: 554 [PMID: 30534536 DOI: 10.3389/fonc.2018.00554]

5 Ghafouri-Fard S, Esmaeili M, Taheri M. H19 lncRNA: Roles in tumorigenesis. *Biomed Pharmacother* 2020; 123: 109774 [PMID: 31855739 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109774]

6 任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4048-4057 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4048]

7 Sun LL, Li WD, Lei FR, Li XQ. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4568-4587 [PMID: 29956461 DOI: 10.1111/jcmm.13700]

8 Wang C, Wang L, Ding Y, Lu X, Zhang G, Yang J, Zheng H, Wang H, Jiang Y, Xu L. LncRNA Structural Characteristics in Epigenetic Regulation. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2659 [PMID: 29292750 DOI: 10.3390/ijms18122659]

9 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 47-62 [PMID: 26666209 DOI: 10.1038/nrg.2015.10]

10 Geisler S, Coller J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 699-712 [PMID: 24105322 DOI: 10.1038/nrm3679]

11 Lau E. Non-coding RNA: Zooming in on lncRNA functions. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 574-575 [PMID: 25048169 DOI: 10.1038/nrg3795]

12 Richard JLC, Eichhorn PJA. Deciphering the roles of lncRNAs in breast development and disease. *Oncotarget* 2018; 9: 20179-20212 [PMID: 29732012 DOI: 10.18632/oncotarget.24591]

13 Mao Z, Li H, Du B, Cui K, Xing Y, Zhao X, Zai S. LncRNA DANCR promotes migration and invasion through suppression of lncRNA-LET in gastric cancer cells. *Biosci Rep* 2017; 37: BSR20171070 [PMID: 28951520 DOI: 10.1042/BSR20171070]

14 Zhou Y, Chen Y, Ding W, Hua Z, Wang L, Zhu Y, Qian H, Dai T. LncRNA UCA1 impacts cell proliferation, invasion, and migration of pancreatic cancer through regulating miR-96/FOXO3. *IUBMB Life* 2018; 70: 276-290 [PMID: 29500870 DOI: 10.1002/iub.1699]

15 Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 333-351 [PMID: 27184599 DOI: 10.1038/nrg.2016.49]

16 Cao WJ, Wu HL, He BS, Zhang YS, Zhang ZY. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3658-3664 [PMID: 23801869 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3658]

17 Li T, Mo X, Fu L, Xiao B, Guo J. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 8601-8612 [PMID: 26788991 DOI: 10.18632/oncotarget.6926]

18 Fang XY, Pan HF, Leng RX, Ye DQ. Long noncoding RNAs: novel insights into gastric cancer. *Cancer Lett* 2015; 356: 357-366 [PMID: 25444905 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.005]

19 Chen Z, Ju H, Yu S, Zhao T, Jing X, Li P, Jia J, Li N, Tan B, Li Y. Prader-Willi region non-protein coding RNA 1 suppressed gastric cancer growth as a competing endogenous RNA of *miR-425-5p*. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 1003-1019 [PMID: 29535266 DOI: 10.1042/CS20171588]

20 Zhang W, Zhai Y, Wang W, Cao M, Ma C. Enhanced expression of lncRNA TP73-AS1 predicts unfavorable prognosis for gastric cancer and promotes cell migration and invasion by induction of EMT. *Gene* 2018; 678: 377-383 [PMID: 30118890 DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.055]

21 Xun J, Wang C, Yao J, Gao B, Zhang L. Long Non-Coding RNA HOTAIR Modulates KLF12 to Regulate Gastric Cancer Progression via PI3K/ATK Signaling Pathway by Sponging miR-618. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 10323-10334 [PMID: 31819516 DOI: 10.2147/OTT.S223957]

22 Niu J, Song X, Zhang X. Regulation of lncRNA PVT1 on miR-125 in metastasis of gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2020; 19: 1261-1266 [PMID: 31966056 DOI: 10.3892/ol.2019.11195]

23 Sun M, Nie F, Wang Y, Zhang Z, Hou J, He D, Xie M, Xu L, De W, Wang Z, Wang J. LncRNA HOXA11-AS Promotes Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Scaffolding the Chromatin Modification Factors PRC2, LSD1, and DNMT1. *Cancer Res* 2016; 76: 6299-6310 [PMID: 27651312 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0356]

24 Jiang J, Wang X, Gao G, Liu X, Chang H, Xiong R, Lu J, Sun Z. Silencing of lncRNA HOXA11-AS inhibits cell migration,

invasion, proliferation, and promotes apoptosis in human glioma cells via upregulating microRNA-125a: *in vitro* and *in vivo* studies. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6382-6392 [PMID: 31737190]
25 Zhou J, Zhi X, Wang L, Wang W, Li Z, Tang J, Wang J, Zhang Q, Xu Z. Linc00152 promotes proliferation in gastric cancer through the EGFR-dependent pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 135 [PMID: 26538117 DOI: 10.1186/s13046-015-0250-6]
26 Chen CL, Ke Q, Luo M, Gao ZY, Li ZJ, Luo ZG, Liu DB. Loss of LINC01939 expression predicts progression and poor survival in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1539-1543 [PMID: 30017335 DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.007]
27 Zhang L, Wang Y, Li X, Xia X, Li N, He R, He H, Han C, Zhao W. ZBTB7A Enhances Osteosarcoma Chemoresistance by Transcriptionally Repressing lncRNALINC00473-IL24 Activity. *Neoplasia* 2017; 19: 908-918 [PMID: 28942243 DOI: 10.1016/j.neo.2017.08.008]
28 Zhang W, Song Y. LINC00473 predicts poor prognosis and regulates cell migration and invasion in gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 1-6 [PMID: 30071345 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.061]
29 Chen Z, Wu J, Huang W, Peng J, Ye J, Yang L, Yuan Y, Chen C, Zhang C, Cai S, He Y, Wu S, Song W. Long Non-Coding RNA RP11-789C1.1 Suppresses Epithelial to Mesenchymal Transition in Gastric Cancer Through the RP11-789C1.1/MiR-5003/E-Cadherin Axis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47: 2432-2444 [PMID: 29991048 DOI: 10.1159/000491617]
30 Li L, Wang YY, Mou XZ, Ye ZY, Zhao ZS. Up-regulation of long noncoding RNA M26317 correlates with tumor progression and poor prognosis in gastric cancer. *Hum Pathol* 2018; 78: 44-53 [PMID: 29698700 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.008]
31 Zhong B, Wang Q, He J, Xiong Y, Cao J. LncRNA LOC285194 modulates gastric carcinoma progression through activating Wnt/β-catenin signaling pathway. *Cancer Med* 2020; 9: 2181-2189 [PMID: 31991056 DOI: 10.1002/cam4.2844]
32 Lu XC, Zhou HY, Wu J, Jin Y, Yao XM, Wu XY. LncRNA LINP1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells by repressing RBM5. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 137-144 [PMID: 31957826 DOI: 10.26355/eurrev_202001_19904]
33 Zhu L, Jia R, Zhang J, Li X, Qin C, Zhao Q. Quantitative Proteomics Analysis Revealed the Potential Role of lncRNA Ftx in Promoting Gastric Cancer Progression. *Proteomics Clin Appl* 2020; 14: e1900053 [PMID: 31709769 DOI: 10.1002/prca.201900053]
34 Ma Y, Liu Y, Pu YS, Cui ML, Mao ZJ, Li ZZ, He L, Wu M, Wang JH. LncRNA IGFL2-AS1 functions as a ceRNA in regulating ARPP19 through competitive binding to miR-802 in gastric cancer. *Mol Carcinog* 2020; 59: 311-322 [PMID: 31943339 DOI: 10.1002/mc.23155]
35 Shuai Y, Ma Z, Liu W, Yu T, Yan C, Jiang H, Tian S, Xu T, Shu Y. TEAD4 modulated LncRNA MNX1-AS1 contributes to gastric cancer progression partly through suppressing BTG2 and activating BCL2. *Mol Cancer* 2020; 19: 6 [PMID: 31924214 DOI: 10.1186/s12943-019-1104-1]
36 Shi S, Li D, Li Y, Feng Z, Du Y, Nie Y. LncRNA CR749391 acts as a tumor suppressor to upregulate KLF6 expression via interacting with miR-181a in gastric cancer. *Exp Ther Med* 2020; 19: 569-578 [PMID: 31853323 DOI: 10.3892/etm.2019.8226]
37 Lin Z, Zhou Z, Guo H, He Y, Pang X, Zhang X, Liu Y, Ao X, Li P, Wang J. Long noncoding RNA gastric cancer-related lncRNA1 mediates gastric malignancy through miRNA-885-3p and cyclin-dependent kinase 4. *Cell Death Dis* 2018; 9: 607 [PMID: 29789536 DOI: 10.1038/s41419-018-0643-5]
38 Yu Z, Zeng J, Liu H, Wang T, Yu Z, Chen J. Role of HDAC1 in the progression of gastric cancer and the correlation with lncRNAs. *Oncol Lett* 2019; 17: 3296-3304 [PMID: 30867763 DOI: 10.3892/ol.2019.9962]
39 Li D, Yang M, Liao A, Zeng B, Liu D, Yao Y, Hu G, Chen X, Feng Z, Du Y, Zhou Y, He J, Nie Y. Linc00483 as ceRNA regulates proliferation and apoptosis through activating MAPKs in gastric cancer. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 3875-3886 [PMID: 29761936 DOI: 10.1111/jcmm.13661]
40 Zhang X, Liang W, Liu J, Zang X, Gu J, Pan L, Shi H, Fu M, Huang Z, Zhang Y, Qian H, Jiang P, Xu W. Long non-coding RNA UFC1 promotes gastric cancer progression by regulating miR-498/Lin28b. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 134 [PMID: 29970131 DOI: 10.1186/s13046-018-0803-6]
41 Han X, Wang L, Ning Y, Li S, Wang Z. Long non-coding RNA AFAP1-AS1 facilitates tumor growth and promotes metastasis in colorectal cancer. *Biol Res* 2016; 49: 36 [PMID: 27578191 DOI: 10.1186/s40659-016-0094-3]
42 Luo HL, Huang MD, Guo JN, Fan RH, Xia XT, He JD, Chen XF. AFAP1-AS1 is upregulated and promotes esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation and inhibits cell apoptosis. *Cancer Med* 2016; 5: 2879-2885 [PMID: 27577754 DOI: 10.1002/cam4.848]
43 Sun M, Xia R, Jin F, Xu T, Liu Z, De W, Liu X. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 1065-1073 [PMID: 24006224 DOI: 10.1007/s13277-013-1142-z]
44 Dan J, Wang J, Wang Y, Zhu M, Yang X, Peng Z, Jiang H, Chen L. LncRNA-MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA-21 in gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2018; 99: 931-938 [PMID: 29710493 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.164]
45 Zhang P, Li S, Chen Z, Lu Y, Zhang H. LncRNA SNHG8 promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting the miR-491/PDGFRA axis. *Hum Cell* 2020; 33: 123-130 [PMID: 31620977 DOI: 10.1007/s13577-019-00290-0]
46 He Y, Wu Z, Qiu C, Wang X, Xiang Y, Lu T, He Y, Shang T, Zhu Q, Wang X, Zeng Q, Zhang H, Li D. Long non-coding RNA GAPLINC promotes angiogenesis by regulating miR-211 under hypoxia in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 8090-8100 [PMID: 31589383 DOI: 10.1111/jcmm.14678]
47 Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635-1649 [PMID: 24587643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635]
48 Xi Z, Si J, Nan J. LncRNA MALAT1 potentiates autophagy-associated cisplatin resistance by regulating the microRNA-30b/autophagy-related gene 5 axis in gastric cancer. *Int J Oncol* 2019; 54: 239-248 [PMID: 30365113 DOI: 10.3892/ijo.2018.4609]
49 YiRen H, YingCong Y, Sunwu Y, Keqin L, Xiaochun T, Senrui C, Ende C, XiZhou L, Yanfan C. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 174 [PMID: 29162158 DOI: 10.1186/s12943-017-0743-3]
50 Kumar A, Singh UK, Chaudhary A. Targeting autophagy to overcome drug resistance in cancer therapy. *Future Med Chem* 2015; 7: 1535-1542 [PMID: 26334206 DOI: 10.4155/fmc.15.88]
51 Liu T, Liu Y, Wei C, Yang Z, Chang W, Zhang X. LncRNA HULC promotes the progression of gastric cancer by regulating miR-9-5p/MYH9 axis. *Biomed Pharmacother* 2020; 121: 109607

[PMID: 31726371 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109607]
52 Zhang YF, Li CS, Zhou Y, Lu XH. Propofol facilitates cisplatin sensitivity via lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 axis through suppressing autophagy in gastric cancer. *Life Sci* 2020; 244: 117280 [PMID: 31926239 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117280]
53 Li M, Zhang YY, Shang J, Xu YD. LncRNA SNHG5 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via inhibiting cell apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4185-4191 [PMID: 31173289 DOI: 10.26355/eurrev_201905_17921]
54 Verstraelen J, Reichl S. Multidrug resistance-associated protein (MRP1, 2, 4 and 5) expression in human corneal cell culture models and animal corneal tissue. *Mol Pharm* 2014; 11: 2160-2171 [PMID: 24456047 DOI: 10.1021/mp400625z]
55 He W, Liang B, Wang C, Li S, Zhao Y, Huang Q, Liu Z, Yao Z, Wu Q, Liao W, Zhang S, Liu Y, Xiang Y, Liu J, Shi M. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer. *Oncogene* 2019; 38: 4637-4654 [PMID: 30742067 DOI: 10.1038/s41388-019-0747-0]
56 Hang Q, Sun R, Jiang C, Li Y. Notch 1 promotes cisplatin-resistant gastric cancer formation by upregulating lncRNA AK022798 expression. *Anticancer Drugs* 2015; 26: 632-640 [PMID: 25763542 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000227]
57 Du P, Hu C, Qin Y, Zhao J, Patel R, Fu Y, Zhu M, Zhang W, Huang G. LncRNA PVT1 Mediates Antiapoptosis and 5-Fluorouracil Resistance via Increasing Bcl2 Expression in Gastric Cancer. *J Oncol* 2019; 2019: 9325407 [PMID: 31205469 DOI: 10.1155/2019/9325407]
58 Fang Q, Chen X, Zhi X. Long Non-Coding RNA (LncRNA) Urothelial Carcinoma Associated 1 (UCA1) Increases Multi-Drug Resistance of Gastric Cancer via Downregulating miR-27b. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3506-3513 [PMID: 27694794 DOI: 10.12659/msm.900688]
59 Song H, Xu Y, Shi L, Xu T, Fan R, Cao M, Xu W, Song J. LncRNA THOR increases the stemness of gastric cancer cells via enhancing SOX9 mRNA stability. *Biomed Pharmacother* 2018; 108: 338-346 [PMID: 30227327 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.057]
60 Yan J, Dang Y, Liu S, Zhang Y, Zhang G. LncRNA HOTAIR promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-126 to activate the PI3K/AKT/MRP1 genes. *Tumour Biol* 2016; Epub ahead of print [PMID: 27900563 DOI: 10.1007/s13277-016-5448-5]
61 Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, Ontjes DA. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 941-946 [PMID: 10988110 DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.2002051]
62 Sun TT, He J, Liang Q, Ren LL, Yan TT, Yu TC, Tang JY, Bao YJ, Hu Y, Lin Y, Sun D, Chen YX, Hong J, Chen H, Zou W, Fang JY. LncRNA GClnc1 Promotes Gastric Carcinogenesis and May Act as a Modular Scaffold of WDR5 and KAT2A Complexes to Specify the Histone Modification Pattern. *Cancer Discov* 2016; 6: 784-801 [PMID: 27147598 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0921]
63 Xiang JF, Yang L, Chen LL. The long noncoding RNA regulation at the MYC locus. *Curr Opin Genet Dev* 2015; 33: 41-48 [PMID: 26254776 DOI: 10.1016/j.gde.2015.07.001]
64 Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, Gil J, Walsh MJ, Zhou MM. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Mol Cell* 2010; 38: 662-674 [PMID: 20541999 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.03.021]
65 Duan Z, Choy E, Nielsen GP, Rosenberg A, Iafrate J, Yang C, Schwab J, Mankin H, Xavier R, Hornicek FJ. Differential expression of microRNA (miRNA) in chordoma reveals a role for miRNA-1 in Met expression. *J Orthop Res* 2010; 28: 746-752 [PMID: 20041488 DOI: 10.1002/jor.21055]
66 Gu Y, Chen T, Li G, Yu X, Lu Y, Wang H, Teng L. LncRNAs: emerging biomarkers in gastric cancer. *Future Oncol* 2015; 11: 2427-2441 [PMID: 26289363 DOI: 10.2217/fon.15.175]
67 Yoshimura H, Matsuda Y, Yamamoto M, Kamiya S, Ishiwata T. Expression and role of long non-coding RNA H19 in carcinogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018; 23: 614-625 [PMID: 28930564 DOI: 10.2741/4608]
68 Shen Y, Zhang S, Li H, Ren Y, Liu H. Efficient synthesis of lactic acid by aerobic oxidation of glycerol on Au-Pt/TiO2 catalysts. *Chemistry* 2010; 16: 7368-7371 [PMID: 20486113 DOI: 10.1002/chem.201000740]
69 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689-693 [PMID: 20616235 DOI: 10.1126/science.1192002]
70 Somarowthu S, Legiewicz M, Chillón I, Marcia M, Liu F, Pyle AM. HOTAIR forms an intricate and modular secondary structure. *Mol Cell* 2015; 58: 353-361 [PMID: 25866246 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.006]
71 Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, Khalil AM, Zuk O, Amit I, Rabani M, Attardi LD, Regev A, Lander ES, Jacks T, Rinn JL. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142: 409-419 [PMID: 20673990 DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.040]
72 Li JH, Liu S, Zhou H, Qu LH, Yang JH. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D92-D97 [PMID: 24297251 DOI: 10.1093/nar/gkt1248]
73 Ankö ML, Neugebauer KM. RNA-protein interactions in vivo: global gets specific. *Trends Biochem Sci* 2012; 37: 255-262 [PMID: 22425269 DOI: 10.1016/j.tibs.2012.02.005]
74 Yan B, Yao J, Liu JY, Li XM, Wang XQ, Li YJ, Tao ZF, Song YC, Chen Q, Jiang Q. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res* 2015; 116: 1143-1156 [PMID: 25587098 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305510]
75 Zhang X, Rice K, Wang Y, Chen W, Zhong Y, Nakayama Y, Zhou Y, Klibanski A. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions. *Endocrinology* 2010; 151: 939-947 [PMID: 20032057 DOI: 10.1210/en.2009-0657]
76 Plath K, Fang J, Mlynarczyk-Evans SK, Cao R, Worringer KA, Wang H, de la Cruz CC, Otte AP, Panning B, Zhang Y. Role of histone H3 lysine 27 methylation in X inactivation. *Science* 2003; 300: 131-135 [PMID: 12649488 DOI: 10.1126/science.1084274]
77 Novikova IV, Hennelly SP, Sanbonmatsu KY. Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 5034-5051 [PMID: 22362738 DOI: 10.1093/nar/gks071]
78 Duszczyk MM, Wutz A, Rybin V, Sattler M. The Xist RNA A-repeat comprises a novel AUCG tetraloop fold and a platform for multimerization. *RNA* 2011; 17: 1973-1982 [PMID: 21947263 DOI: 10.1261/rna.2747411]
79 Wutz A, Rasmussen TP, Jaenisch R. Chromosomal silencing and localization are mediated by different domains of Xist RNA. *Nat Genet* 2002; 30: 167-174 [PMID: 11780141 DOI: 10.1038/ng820]

80 Hasegawa Y, Brockdorff N, Kawano S, Tsutui K, Tsutui K, Nakagawa S. The matrix protein hnRNP U is required for chromosomal localization of Xist RNA. *Dev Cell* 2010; 19: 469-476 [PMID: 20833368 DOI: 10.1016/j.devcel.2010.08.006]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年7月8日; 28(13): 553-557

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.553

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

应用White test减少复杂肝包虫病胆漏的临床分析

朱海宏, 曹 涛, 杨金煜

朱海宏, 曹涛, 杨金煜, 青海省人民医院普外科 青海省西宁市 810007

曹涛, 青海大学研究生院 青海省西宁市 810016

朱海宏, 主任医师, 主要从事肝胆胰外科方向.

基金项目: 青海省自然科学基金项目, No. 2017-ZJ-914.

作者贡献分布: 朱海宏与杨金煜负责课题设计, 资料分析及撰写论文; 朱海宏、杨金煜及曹涛参与收集数据, 修改论文; 朱海宏与曹涛负责拟定写作思路, 指导撰写文章及最后定稿.

通讯作者: 杨金煜, 教授, 主任医师, 810007, 青海省西宁市城东区共和路2号,青海省人民医院普通外科. qhyjy333@163.com

收稿日期: 2020-04-24
修回日期: 2020-06-06
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-07-08

Use of White test to reduce bile leakage in complicated hepatic echinococcosis

Hai-Hong Zhu, Tao Cao, Jin-Yu Yang

Hai-Hong Zhu, Tao Cao, Jin-Yu Yang, General Surgery Department, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Tao Cao, Graduate School of Qinghai University, Xining 810016, Qinghai Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Qinghai Province, No. 2017-ZJ-914.

Corresponding author: Jin-Yu Yang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, No. 2, Gonghe Road, Chengdong District, Xining 810007, Qinghai Province, China. qhyjy333@163.com

Received: 2020-04-24
Revised: 2020-06-06
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-07-08

Abstract

BACKGROUND

Complicated hepatic echinococcosis is characterized by being multiple, large residual lumen, and secondary biliary fistula. The prevention and treatment of postoperative biliary leakage should be focused on intraoperative biliary leakage clearance. During laparoscopy, injection of a visible contrast agent into the biliary tract system is advantageous for the surgeon to remove the bile leakage point.

AIM

To analyze the postoperative complications of different surgical methods in patients with hepatic echinococcosis, and discuss the application of White test + endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) + laparoscopy in such patients.

METHODS

A retrospective analysis was performed on 43 patients who were diagnosed with hepatic echinococcosis and treated by surgery from January 2017 to January 2019, including 15 patients undergoing laparotomy alone, 14 patients undergoing preoperative ERCP + endoscopy , and 14 patients undergoing White test + ERCP + endoscopy.

RESULTS

The incidence of short-term residual bile leakage in the White test + ERCP + endoscopy group was significantly lower than that in the laparotomy group, and the incidence of long-term (3-month) bile leakage in the White test + ERCP + endoscopy group and the ERCP + endoscopy group was significantly lower than that in the laparotomy group.

CONCLUSION

White test + ERCP + endoscopic treatment can effectively prevent the occurrence of postoperative bile leakage in

patients with complicated hepatic echinococcosis.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: White test; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Laparoscopy; Hepatic echinococcosis; Bile leakage

Citation: Zhu HH, Cao T, Yang JY. Use of White test to reduce bile leakage in complicated hepatic echinococcosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 553-557
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/553.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.553

摘要

背景

复杂性肝包虫病具有多发、残腔大, 继发胆汁瘘等特点, 术后并发胆漏的防治重心应倾向于术中对胆漏点的清除. 腹腔镜下术中若胆道系统给与注射肉眼可见的显影剂, 有利于术者对胆漏点进行清除.

目的

分析复杂肝包虫病患者不同术式术后并发症探讨White test+内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) +腹腔镜术式在此类患者中的应用.

方法

回顾性分析2017-01/2019-01诊断纳入复杂肝包虫病并经手术治疗的患者43例,其中开腹组15例(A组), 术前行ERCP+腔镜组14例(B组) , White test+ERCP+腔镜组14例(C组), 分析比较三组术后临床效果.

结果

行White test+ERCP+腔镜组术后短期残腔胆漏发生率明显低于开腹组, White test+ERCP+腔镜组及ERCP+腔镜组术后远期(3 mo)胆漏发生率明显低于开腹组.

结论

复杂肝包虫病患者行White test+ERCP+腔镜治疗术, 可有效预防术后胆漏的发生.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: White test; 内镜逆行胰胆管造影; 腹腔镜; 肝包虫病; 胆漏

核心提要: 本文亮点主要为在现代微创外科腹腔镜下, 借助White test对复杂肝包虫病术中胆瘘的查找和判断, 明显减少了术后胆瘘发生.

文献来源: 朱海宏, 曹涛, 杨金煜. 应用White test减少复杂肝包虫病胆漏的临床分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 553-557
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/553.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.553

0 引言

包虫病是一种常见于我国西藏、青海、新疆等高海拔牧区的人畜共患性寄生虫疾病, 主要侵犯人体肝脏组织, 形成肝包虫病, 若未得到及时治疗, 可累及整个肝脏, 严重可致肝功能衰竭, 尤其是复杂肝包虫病. 复杂性肝包虫病具有囊腔大且多发的特点, 往往合并胆汁漏或继发感染, 且临床或术中较难, 如果在手术过程中仔细寻找胆漏部位并可靠结扎[1,2], 可降低肝脏术后胆漏发生率. 目前国内外传统的手术方法有大网膜填塞术、囊内胆瘘缝扎术、外膜内完整摘除术等, 这些方法一期处理后发生残腔感染、积液、胆漏等并发症的发生率甚至仍高达10.8%-65.8%, 合并胆瘘临床治疗比较棘手, 部分患者需长期带管引流, 极大地影响疗效和生存质量, 往往最后依旧需要手术干预[3]. 为探讨肝包虫病患者经过三种不同手术方式治疗的效果, 我们引入了一种术中检测胆漏的新型染料剂- White test[4]. White test, 也称为白色试验, 一种用于在肝切除术中术中检测胆汁渗漏的新型染料(5%的无菌脂肪乳剂)测试试验, 利用其安全性及白色特性, 术者运用于肝切除术术中更易发现胆漏点, 并予以对症处理, 降低术后胆漏发生率. 通过分析新型染料剂+内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) +腔镜治疗术与另外两种治疗术术后胆漏等并发症的发生率, 旨在探讨White test+ERCP+腔镜治疗术在肝切除术术后发生胆漏的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2017-01/2019-01于本院接诊符合纳入标准的复杂肝包虫病患者43例, 其中传统开腹手术治疗的患者15例(A组), 男8例, 女7例, 年龄18-70岁, 平均年龄54.6岁±12.1岁其同期术前行ERCP+传统腹腔镜肝手术切除患者14例(B组), 男7例, 女7例, 年龄20-69岁, 平均年龄54.2岁±13.1岁. 同期术前行ERCP, 术中腹腔镜手术结合White test治疗患者14例(C组), 男8例, 女6例, 年龄25-73岁, 平均年龄53.6岁±12.3岁. 比较三组患者一般资料, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表1.

1.1.2 纳入标准[5]: (1)多发(至少3个以上); (2)囊腔较大者(直径>10 cm); (3)囊腔有感染、胆漏及出血者; (4)外囊壁有皮革样变或有钙化者; (5)局限于1个肝段和肝叶的

表 1 43例肝包虫病不同术式三组患者一般资料对比

组别	例数	肝功能分级		病变类型				
		A级	B级	乙型肝炎合并肝硬化	丙型肝炎合并肝硬化	肝内胆管结石	原发肝血管瘤	原发性肝癌
A组	15	10	5	6	1	1	0	0
B组	14	9	5	7	3	1	1	0
C组	14	11	3	5	3	2	1	0

泡型肝包虫病; (6)符合以上 5项中的1项及以上者定为复杂肝包虫病, 并自愿签署知情同意书.

1.1.3 排除标准: (1)有腹部手术史; (2)合并其他脏器及系统代谢消耗性基础疾病患者, 如糖尿病、恶性肿瘤等; (3)巨大泡型病灶, 例如侵犯半肝以上, 甚至有肝外脏器侵犯.

1.2 手术方法 各组患者均采取常规气管插管及全身麻醉方式, 对照组15例(A组)行常规开腹手术, B组14例术前行常规ERCP, 再行腹腔镜肝叶切除术: 常规ERCP手术操作[6], 局麻成功后, 患者取左侧卧位, 经口插入电子十二指肠镜, 注入碘海醇造影剂约10-20 mL, 观察胆管情况, 发现胆总管下端狭窄2例, 胆总管下端结石1例, 胆总管内网篮取出“粉皮样”物质1例, 余患者未见明显胆管异常情况. 14例患者均行内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincteropapillotomy, EST), 其中网篮取石1例, 网篮取出“粉皮样”物质1例考虑为肝包虫破入胆管引起的残留物, 均行球囊扩张. ERCP术后常规抗炎补液等治疗, 预防胰腺炎发生. 14例患者完善术前相关辅助检查, 排除手术禁忌症后行腹腔镜下肝切除术[7](不再赘述). C组14例, 术前行常规ERCP检查(同上), 发现1例胆总管下端狭窄, 1例胆总管内“粉皮样”异物, 网篮取出, 考虑为肝包虫破入胆道引起的残留物(同上), 14例患者仍均行EST及球囊扩张, EST术后常规抗炎补液等治疗, 14例患者完善术前相关辅助检查, 排除手术禁忌症后行腹腔镜下肝切除术, 在腹腔镜肝切除术结束时, 将一根橄榄头样套管通过胆囊管缓慢注入10-20 mL的5%无菌脂肪乳剂, 同时夹闭远端胆总管, 随着脂肪乳化液的注入, 白色液体在切除缘的表面出现泄漏, 探测到的泄漏通过单针闭合, 在封闭泄漏口胆汁后, 生理盐水冲洗切除缘表面残留脂肪乳剂, 并重复进行White test以检测和/或排除其他胆汁渗漏[4]. 在White test结束后, 将残余的脂肪乳剂通过30-50 mL生理盐水从胆道中冲洗出来. 术后常规抗炎补液对症治疗治疗.

1.3 观察指标 不同术式术后并发症: 术后病灶是否残留, 残腔感染发生率, 腹腔积液, 残腔胆漏发生率. 不同术式术后3 mo随访病: 灶清除情况, 切口是否感染及胆漏发生率.

统计学处理 采用SPSS 22.0进行数据分析, 计数资料采用相对数描述, 率间比较采用χ^2检验或者确切概率法, 检验水准$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 三组患者术后并发症 术后腹腔积液、病灶残留、残腔感染发生率差异无统计学意义(P>0.05), 术后胆漏发生率分别为60.0%, 21.4%, 0.0%, 差异有统计学意义(P<0.017), 见表2.

2.2 随访结果 术后3 mo随访. 三组患者均无术中死亡, 三组患者病灶清除率比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 见表3. 三组患者术后3 mo随访并发症发生率分别为100%, 42.8%, 15.8%, 差异有统计学意义, (P<0.017), 见表3.

3 讨论

胆漏是指胆汁通过胆道系统非正常通道漏出, 胆汁通过异常通道进入腹腔可引起腹腔内感染, 消化系统紊乱及水电解质失衡等问题. 胆漏发生后, 若处理不当, 其并发症严重者可危及患者生命[8]. 而复杂肝包虫病往往伴随着胆漏的发生, 而肝包虫病患者术后胆漏发生率较高, 因此胆漏仍是复杂肝包虫病患者术后并发症需要确切关注的问题.

针对胆漏的防治, 我们考虑从复杂肝包虫病患者术前术中进行干预. 在长期大量的临床实践工作中我们发现, 复杂肝包虫病患者常常合并肝内外胆管结石, 胆总管狭窄及胆总管下端梗阻如结石、包虫种植异物等, 这些合并症往往致使胆管流出道梗阻, 导致术后胆汁漏的发生. 处理胆瘘的关键在于术前术中发现胆瘘, 一方面术前ERCP[9]检查可直接显示胆总管及部分胆管内部情况, 我们的研究通过ERCP EST, 发现胆总管狭窄、异物储积等并给与适当对症处理, 以解除胆道梗阻. 另一方面, 于术中发现手术肝切除面细小胆漏点, 我们通过术中利用5%无菌脂肪乳剂行White test, 发现术中细小胆漏, 给与闭合, White test如此反复进行, 提高术中胆漏点闭合率, 降低术后胆漏发生率.

White test[4]与其他胆汁泄漏测试(例如等渗氯化钠溶液)相比具有明显的优势: 5%无菌脂肪乳剂呈白色, 通常用于胃肠外营养, 不仅利于腹腔镜下术者识别, 且

表 2　43例肝包虫病不同术式三组患者术后并发症比较(例)

组别	例数	腹腔积液	病灶残留	感染	胆漏	胆漏发生率(%)
A组	15	4	2	3	8	60.0
B组	14	3	1	1	3	21.4
C组	14	2	0	1	0[a]	0.0[a]
*P*值		0.893	0.762	0.593	0.002	0.002

[a]*P*<0.017, 与A组比.

表 3　43例肝包虫病三组患者不同术式术后3 mo随访结果比较[*n* (%)]

组别	例数	病灶清除率(%)	并发症			
			切口感染	混合感染	胆漏	发生率(%)
A组	15	13 (86.7)	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (53.3)	16 (100.0)
B组	14	14 (100.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	3 (21.4)	6 (42.8)[a]
C组	14	14 (100.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (15.8)[a]
χ^2						26.535
*P*值		0.318[1]				<0.001

[a]*P*<0.017, 与A组比. [1]确切概率法.

对组织无害, 无论胆汁泄露处大小如何, White test都能精确检测, 它可被冲洗吸净而不会弄脏肝切除面, 术中无限次重复使用发现胆漏, 对于肝包虫腹腔镜下肝切除术检测并定位胆漏点提供可靠方法. 结合我们研究结果发现, 术后3 mo随访术前进行ERCP结合腹腔镜手术治疗的B组和C组均显著降低术后胆漏发生率, 可见复杂肝包虫病远期胆漏的预防可积极联合ERCP和腹腔镜术式, 可能是因为ERCP术前疏通胆道及发现部分胆漏点; 而术后三组并发症比较发现, 术前ERCP结合White test+腹腔镜术式较常规开腹手术降低了胆漏的发生率, 而单纯的术前ERCP联合腹腔镜术式并未凸显其优势, 我们认为White test于术中尽可能多的发现潜在的胆漏点, 便于术中腹腔镜下观察及夹闭, 术后短期预防胆漏效果明显, 而单纯ERCP联合腹腔镜术式未能显示短期预防胆漏作用, 而显示出长远预防作用(3 mo), 可能与腹腔镜下未发现的微小胆漏点愈合有关. 综合考虑, 我们建议对部分复杂肝包虫病患者行术前ERCP联合腹腔镜术式及术中行White test, 可一定意义上降低肝切除术后及远期的胆漏发生, 值得在治疗和预防肝包虫病术后胆漏方向进行推广.

文章亮点

实验背景

肝脏切除术后并发胆漏是当前临床工作中面临的一项难题, 而复杂性肝包虫病又具有多发、残腔大, 继发胆汁瘘等特点, 其术后并发胆漏的概率大大提升, 当前有多种多样并发胆漏后的治疗方案, 而我们倾向于对其进行防治. 胆漏的防治重点在于术中对胆漏点的发现和清除, 因此我们结合微创技术, 术前行内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 术中在腹腔镜下利用白色显示剂对胆漏点进行排查, 以期夹闭更多胆漏点, 减少术后胆漏的发生, 提高患者预后及生活质量.

实验动机

本研究通过对诊断为复杂肝包虫病患者术前行ERCP疏通胆道系统, 同时在造影剂下明确部分胆漏点在病灶内的大致位置, 于术中对胆道系统给与注射白色显示剂, 在腹腔镜下发现胆漏点, 并予以清除. 通过利用ERCP打造影剂及术中使用肉眼可见的白色试剂有, 利于术者在术中发现胆漏点, 提高了胆漏点的清除率. 通过该研究, 降低肝脏切除术后患者胆漏的发生率, 提高该类患者生活质量及预后.

实验目标

该临床研究的目的在于发现降低肝脏术后胆漏发生率的方法. 通过本文的研究,发现对复查肝包虫病患者, 术前行ERCP, 结合现代微创技术, 术中给与白色试剂, 在腹腔镜下判断胆漏点并予以处理, 能显著提高胆漏点的

清除率, 降低术后胆漏的发生. 结合该研究的结果, 我们认为, 针对需要手术切除的肝脏疾病, 均可考虑通过肉眼可见的白色试剂来降低胆漏的发生率, 值得在肝脏预防胆漏的领域予以推广.

实验方法

本文通过严格的纳入标准及排除标准, 对实验对象进行择取, 实验数据采用spss 22.0进行数据分析, 计数资料采用相对数描述, 率间比较采用χ^2检验或者确切概率法, 检验水准$\alpha = 0.05$.

实验结果

本实验显然达到了我们预期的实验目的, 结果显示出ERCP+White test+腹腔镜术式及ERCP+腹腔镜术式较常规开腹组在远期胆漏发生率的预防中有积极意义, 而ERCP+White test+腹腔镜术式较常规开腹手术在术后胆漏(近期)的发生率中有显著的临床意义. 说明对于复杂肝包虫疾病的患者, 采用ERCP+White test+腹腔镜术式能更好的降低术后胆漏的发生率. 我们建议对部分复杂肝包虫病患者行术前ERCP联合腹腔镜术式及术中行White test, 可一定意义上降低肝切除术后及远期的胆漏发生, 值得在治疗和预防肝包虫病术后胆漏方向进行推广.

实验结论

(1)本研究发现复杂肝包虫疾病患者术前行ERCP, 术中给于肉眼可见且对人体无害的白色试剂, 看提高胆漏点的发现; (2)ERCP在胆总管内疾病情况的诊断地位是当前医疗环境下仍然不可替代的; (3)胆漏的发生仍然是临床面临的一大难题, 我们应该主要着手于胆漏的预防进行研究, 提高患者预后及生活质量; (4)本文运用的White test与其他胆汁泄漏测试(例如等渗氯化钠溶液)相比具有明显的优势: 5%无菌脂肪乳剂呈白色, 通常用于胃肠外营养, 不仅利于腹腔镜下术者识别, 且对组织无害, 无论胆汁泄露处大小如何, White test都能精确检测, 它可被冲洗吸净而不会弄脏肝切除面, 术中无限次重复使用发现胆漏, 对于肝包虫腹腔镜下肝切除术检测并定位胆漏点提供可靠方法; (5)本研究中运用的白色试剂可在肝脏手术中广泛推广, 提高术中胆漏诊断率及清除率, 降低术后胆漏发生率.

展望前景

通过本次研究, 我们探索了一条预防胆漏发生的新途径, 为临床工作提供参考.本文的研究重点在于运用了肉眼可见且无毒无害的白色试剂. 期望在未来的研究中, 有更为高端的技术, 能在肝脏术中发现胆漏点.

4 参考文献

1 段宏泰. 肝包虫病患者合并术后胆漏的临床观察. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 69, 73 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.15.040]
2 赵晋明, 李海涛, 白磊, 吐尔干艾力, 邵英梅, 温浩. 肝囊型包虫病术后残腔并发症的治疗体会. 新疆医科大学学报 2009; 32: 927-929 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2009.07.034]
3 强巴旦增, 顾炯, 侯辉. 西藏山南市肝包虫病外科治疗经验. 肝胆外科杂志 2019; 27: 225-227 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2019.03.020]
4 Leelawat K, Chaiyabutr K, Subwongcharoen S, Treepongkaruna SA. Evaluation of the white test for the intraoperative detection of bile leakage. *HPB Surg* 2012; 2012: 425435 [PMID: 22547901 DOI: 10.1155/2012/425435]
5 艾尔肯, 袁德安, 高文宽. 复杂性肝包虫病手术及残腔处理的体会. 肝胆胰外科杂志 2000; (3): 163 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2000.03.035]
6 Borahma M, Afifi R, Benelbarhdadi I, Ajana FZ, Essamri W, Essaid A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in ruptured liver hydatid cyst. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 330-334 [PMID: 26345677 DOI: 10.1007/s12664-015-0585-0]
7 谭琴, 母齐鸣, 杨娟, 贺伟. 腹腔镜下不同术式治疗肝包虫病的临床疗效对比研究. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2020; 14: 186-188 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2020.02.023]
8 Reed DN Jr, Vitale GC, Wrightson WR, Edwards M, McMasters K. Decreasing mortality of bile leaks after elective hepatic surgery. *Am J Surg* 2003; 185: 316-318 [PMID: 12657381 DOI: 10.1016/s0002-9610(02)01419-8]
9 El-Gendi AM, El-Shafei M, Bedewy E. The Role of Prophylactic Endoscopic Sphincterotomy for Prevention of Postoperative Bile Leak in Hydatid Liver Disease: A Randomized Controlled Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 990-996 [PMID: 29641366 DOI: 10.1089/lap.2017.0674]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月8日; 28(13): 558-562

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i13.558

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

复方鳖甲软肝片配合恩替卡韦治疗肝纤维化的声辐射力脉冲成像疗效评估

冯香敏, 马 明, 李 浩

冯香敏, 嘉兴市秀洲区王店人民医院中医内科 浙江省嘉兴市 314011

马明, 浙江省嘉兴市第二医院超声科 浙江省嘉兴市 314000

李浩, 杭州市中医院超声科 浙江省杭州市 310013

冯香敏, 主治医师, 主要从事中医内科工作.

作者贡献分布: 此课题由冯香敏设计; 研究过程由冯香敏、马明及李浩共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由冯香敏提供; 数据分析及论文写作由冯香敏完成.

通讯作者: 李浩, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市西湖区体育场路453号, 杭州市中医院超声科. f2018smallsun@163.com

收稿日期: 2020-03-23
修回日期: 2020-05-28
接受日期: 2020-06-12
在线出版日期: 2020-07-08

摘要

背景

慢性乙型肝炎(CHB)患者常长期遭受慢性炎症刺激, 易发生肝纤维化. 抗病毒治疗联合传统中医药是治疗肝纤维化的主要手段. 声辐射力脉冲成像(ARFI)可用于定量评估肝脏硬度, 从而为临床无创评估抗纤维化效果提供影像学手段.

目的

评估恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化的ARFI疗效.

方法

选取92例CHB肝纤维化患者为研究对象. 所有患者均给予恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗. 治疗前后均行ARFI检查, 同时检测血清肝纤维化指标及肝功能指标, 并与肝穿刺活检结果进行比较.

结果

治疗后, 血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、透明质酸、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白及ARFI值均较治疗前显著降低($P < 0.05$). ARFI值与治疗前后肝纤维化分期呈正相关($r = 0.82$, 0.84, $P < 0.05$).

Revised: 2020-05-28
Accepted: 2020-06-12
Published online: 2020-07-08

Therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on liver fibrosis

Xiang-Min Feng, Ming Ma, Hao Li

Xiang-Min Feng, Department of Traditional Chinese Medicine, Jiaxing Xiuzhou Wangdian People's Hospital, Jiaxing 314011, Zhejiang Province, China

Ming Ma, Department of Ultrasonography, the Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Hao Li, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hao Li, associate chief physician, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hangzhou, No. 453, Stadium Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. f2018smallsun@163.com

Received: 2020-03-23

Abstract

BACKGROUND

Chronic hepatitis B (CHB) patients often suffer from chronic inflammatory stimulation for a long time and are prone to liver fibrosis. Antiviral therapy combined with traditional Chinese medicine is the main treatment for liver fibrosis. Acoustic radiation force imaging (ARFI) can be used to quantitatively evaluate the hardness of the liver, thus providing an imaging means for clinical noninvasive evaluation of anti-fibrosis effect.

AIM

To evaluate the therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on CHB liver fibrosis by ARFI.

METHODS

Ninety-two patients with CHB liver fibrosis were selected as study subjects. All patients were treated with entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets. ARFI was performed before and after treatment. Meanwhile, the indexes of serum liver fibrosis and liver function were measured before and after treatment. The results were compared with those of liver biopsy.

RESULTS

After treatment, serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, hyaluronic acid, type IV collagen, and laminin, and ARFI value decreased significantly ($P < 0.05$). ARFI values were positively correlated with the stages of liver fibrosis before and after treatment ($r = 0.82$, 0.84, $P < 0.05$).

CONCLUSION

ARFI can accurately reflect the change of CHB liver fibrosis degree before and after treatment of entecavir and compound Biejia Ruangan tablets, and provides a new imaging method for curative effect evaluation.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acoustic radiation force imaging; Entecavir; Compound Biejia Ruangan tablets; Liver fibrosis

Citation: Feng XM, Ma M, Li H. Therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(13): 558-562
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/558.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.558

摘要

背景

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者长期受到慢性炎症刺激, 容易发生肝纤维化. 抗病毒配合中药治疗是目前治疗肝纤维化的主要手段. 声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)能定量评估肝脏硬度状态, 可为临床无创性评估抗纤维化疗效提供影像学手段.

目的

探讨ARFI评估恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化的疗效.

方法

选取在我院诊治的92例CHB肝纤维化患者作为研究对象. 所有患者均接受恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗, 治疗前后行ARFI检查, 测定肝组织ARFI值, 同期测定血清肝纤维化指标、肝功能指标, 并与肝穿刺活检结果进行比较.

结果

治疗后, 患者肝功能指标丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶较治疗前明显下降(P<0.05); 治疗后, 患者肝纤维化指标透明质酸、IV型胶原、层粘连蛋白较治疗前明显下降(P<0.05); 治疗后, 患者肝组织ARFI值较治疗前明显下降(P<0.05); 治疗前后ARFI值均与肝纤维化病理分期呈正相关(r = 0.82、0.84, P<0.05).

结论

ARFI能无创性准确反映恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化前后的肝纤维化程度变化, 可为临床疗效评估提供一种全新的影像学方法.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 声辐射力脉冲成像; 恩替卡韦; 复方鳖甲软肝片; 肝纤维化

核心提要: 早期准确评估药物对慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的治疗效果, 有着重要临床意义. 声辐射力脉冲成像作为一种能有效监测肝脏硬度变化的超声新技术, 可为临床评估疗效提供无创性影像学方法.

文献来源: 冯香敏, 马明, 李浩. 复方鳖甲软肝片配合恩替卡韦治疗肝纤维化的声辐射力脉冲成像疗效评估. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 558-562
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/558.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.558

0 引言

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)可引起肝组织炎症反应以及纤维化, 若不及时干预, 可发展为肝硬化, 甚至诱发肝癌[1]. 因此, 早期准确评估CHB肝纤维化程度对指导治疗以及评估预后具有重要临床意义. 肝穿刺活检是评估肝纤维化程度的“金标准”, 但具有创伤性, 临床应用受到一定限制. 声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)能测定目标组织的横向剪切波速度, 从而定量评估组织硬度状态[2]. 本研究采用ARFI定量评估CHB肝纤维化患者经恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗前后的肝纤维化程度变化, 并与血清肝纤维化指标和肝穿刺活检结果比较, 探讨ARFI在临床疗效评估中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2017-02/2019-11期间, 在我院诊治的92例CHB肝纤维化患者作为研究对象. 男64例, 女28例, 年龄26-68岁, 平均46.62岁± 12.27岁. 临床主要表现为食欲减退、乏力、上腹部隐痛不适等.

1.1.2 纳入标准: (1)符合CHB肝纤维化诊断标准[3]; (2)具有抗病毒、抗纤维化治疗指征; (3)无合并肝癌或其它恶性肿瘤; (4)未曾接受过抗病毒、抗纤维化治疗. 本研究获本院伦理委员会审查通过, 患者知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法 患者均接受恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗: 恩替卡韦, 口服, 0.5 mg/次, 1次/d; 复方鳖甲软肝片, 口服, 4片(2.0 g)/次, 3次/d. 疗程为48 wk.

1.3 血清肝纤维化及肝功能指标测定 治疗前后, 清晨, 空腹状态, 抽取患者8 mL静脉血, 采用放射免疫法测定血清肝纤维化指标: 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)、层粘连蛋白(laminin, LN). 采用全自动生化分析仪测定肝功能指标: 丙氨酸

转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST).

1.4 ARFI检查 采用西门子Acuson S2000超声诊断仪, 配有4C1凸阵探头(频率: 2.0-4.0 MHz),机械指数设定为1.7. 嘱患者取平卧位, 首先行肝脏常规超声检查. 嘱患者屏气, 启动ARFI系统, 选取右前叶肝组织作为感兴趣区, 避开可见胆管及较大血管, 测定并记录ARFI值. 多点重复测量10次, 取平均值. 见图1.

1.5 肝穿刺活检 治疗前后, 患者均行超声引导下肝穿刺活检, 选择ARFI检查区域进行肝穿刺活检, 对肝组织标本固定包埋、切片染色后, 光学显微镜下观察, 参照2009年版《肝纤维化诊断及疗效评估共识》进行肝纤维化病理分期(S0\S1\S2\S3\S4期)[4].

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据. 计量资料以(mean±SD)表示, 治疗前后比较采用配对样本*t*检验; 相关性采用Spearman相关分析. $P<0.05$认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前后临床指标比较 治疗后, 患者肝功能指标ALT、AST较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 患者肝纤维化指标HA、IV-C、LN较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表1. 男性患者治疗前后临床指标与女性患者比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 年龄≥46.62岁患者治疗前后临床指标与年龄<46.62岁患者比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$).

2.2 治疗前后ARFI值比较 治疗后, 患者肝组织ARFI值较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2. 男性患者治疗前后ARFI值与女性患者比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 年龄≥46.62岁患者治疗前后ARFI值与年龄<46.62岁患者比较, 差异无统计学意义($P>0.05$).

2.3 治疗前后ARFI值与肝纤维化病理分期相关性 治疗前肝纤维化病理分期: S1期15例、S2期34例、S3期29例、S4期14例; 治疗后肝纤维化分期: S0期10例、S1期31例、S2期28例、S3期17例、S4期6例. 治疗前ARFI值与肝纤维化病理分期呈正相关, $r = 0.82$, $P<0.05$. 治疗后ARFI值与肝纤维化病理分期呈正相关, $r = 0.84$, $P<0.05$. 见图2-3.

3 讨论

CHB患者在慢性炎症反应的长期刺激作用下, 肝脏星状细胞被激活, 致使细胞外基质大量积聚, 引发肝纤维化, 最终可导致肝硬化[5]. 肝纤维化发展成为肝硬化是一个可逆转的病理过程. 因此, 早期准确评估CHB患者肝纤维化程度, 对于临床评估治疗以及预后有着重要临床意义.

目前, 抗病毒配合中药治疗是临床治疗肝纤维的主要手段. 恩替卡韦作为首选抗乙型肝炎病毒及抗肝纤维化药物, 不仅可通过与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷酸竞争性抑制乙型肝炎病毒复制活性, 而且具有极强耐药基因屏障[6]. 而复方鳖甲软肝片作为治疗肝纤维化的常用中成药物, 经大量药理学研究证实, 该药能有效降解胶原, 抑制肝纤维结缔组织增生, 改善肝纤维化程度[7]. 本研究结果显示, 治疗后, 患者肝功能指标ALT、AST较治疗前明显下降($P<0.05$), 且治疗后, 患者肝纤维化指标HA、IV-C、LN较治疗前明显下降($P<0.05$). 说明恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化能有效改善患者肝功能状态以及肝纤维化程度, 发挥良好的临床治疗效果. 这与以往研究结果相一致[8]. 恩替卡韦是一种能强效抑制乙型肝炎病毒复制活性的鸟嘌呤核苷酸类似药物, 而复方鳖甲软肝片能有效抑制肝内胶原纤维合成. 两者联合治疗CHB肝纤维化, 可充分发挥抗病毒和抗肝纤维化的“双抗”治疗作用, 从而提高临床疗效. 姚云洁等[9]研究显示, 抗病毒药物治疗的同时联合中药抗纤维化治疗, 可取得较单纯抗病毒治疗更优的临床效果, 说明两者联合存在协同作用. 本研究结果中治疗前后临床指标、ARFI值在不同性别及年龄上比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$). 提示恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化, 在性别和年龄上疗效相同.

临床评估肝纤维化程度的主要方法有影像学检查、实验室检查以及肝穿刺活检. 肝穿刺活检作为肝纤维化诊断的“金标准”, 因其具有创伤性, 难以广泛开展. ARFI是一种能无创性评估肝组织硬度的超声新技术, 其原理是通过向目标组织发射推进脉冲, 使局部组织发生形变并产生横向剪切波, 经系统采集剪切波信号后计算出剪切波速度, 进而获得局部组织的弹性模量评估[10]. 本研究结果显示, 治疗后, 患者肝组织ARFI值较治疗前明显下降($P<0.05$), 证实了恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片能获得较好的抗肝纤维化临床疗效. 同时说明ARFI可通过反映肝纤维化程度变化, 评估恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化的疗效. 本研究结果显示, 治疗前后ARFI值均与肝纤维化病理分期呈正相关($r = 0.82$、0.84, $P<0.05$), 提示ARFI值越高, 肝纤维化程度越重, 肝纤维化病理分期越高. 表明ARFI能客观反映CHB患者的肝纤维化程度, 可作为肝纤维化病理分期的重要参考. 治疗前后通过对患者进行ARFI检查, 可有效评估临床疗效, 指导治疗. 同时ARFI检查操作简便,

表 1　治疗前后临床指标比较

指标	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	HA (ng/L)	IV-C (ng/L)	LN (ng/L)
治疗前	133.41 ± 30.73	117.20 ± 27.54	175.47 ± 43.41	168.62 ± 28.70	153.41 ± 30.73
治疗后	43.93 ± 20.98	36.13 ± 12.62	117.73 ± 29.66	97.66 ± 21.32	103.26 ± 26.84
t/*P*值	19.815/0.000	23.049/0.000	10.490/0.000	18.787/0.000	11.195/0.000

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; HA: 透明质酸; IV-C: IV型胶原; LN: 层粘连蛋白.

表 2　治疗前后声辐射力脉冲成像值比较

指标	治疗前	治疗后	*t*/*P*值
ARFI值(m/s)	1.8107 ± 0.3373	1.1766 ± 0.2132	16.379/0.000

ARFI: 声辐射力脉冲成像.

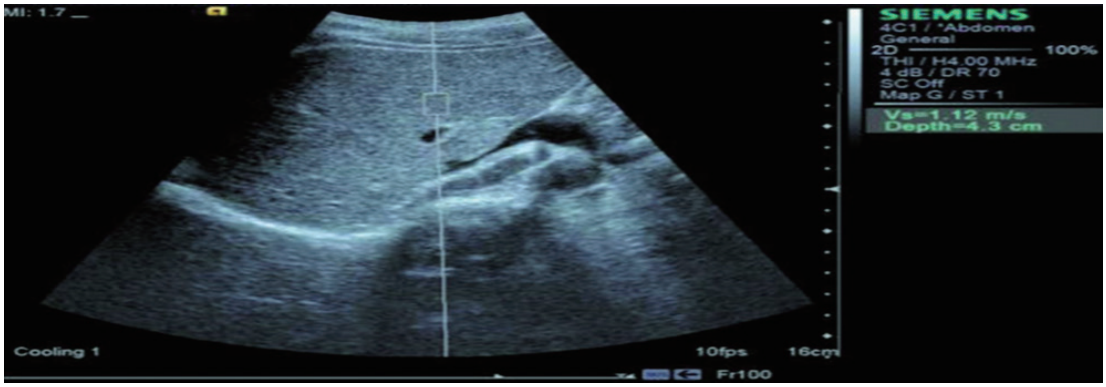


图 1　声辐射力脉冲成像检查示意图. 声辐射力脉冲成像测值为1.12 m/s.

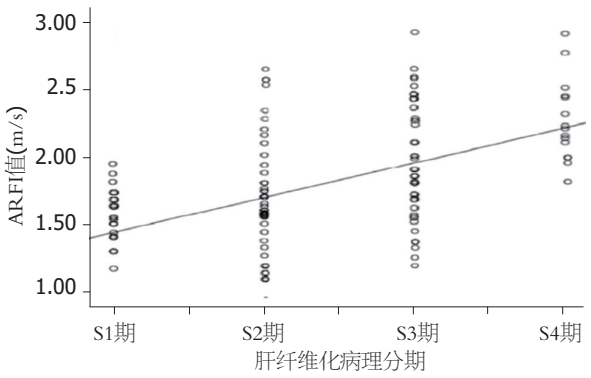


图 2　治疗前声辐射力脉冲成像值与肝纤维化病理分期相关性. ARFI: 声辐射力脉冲成像.

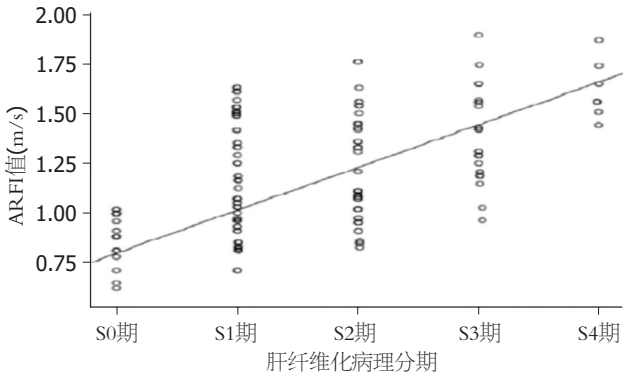


图 3　治疗后声辐射力脉冲成像值与肝纤维化病理分期相关性. ARFI: 声辐射力脉冲成像.

重复性好, 即使对肥胖患者或肝萎缩患者, ARFI检查均能成功完成, 显示出良好的应用前景.

综上所述, ARFI能无创性准确反映恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化前后的肝纤维化程度变化, 可为临床疗效评估提供一种全新的影像学方法.

文章亮点

实验背景

准确监测治疗前后慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝纤维化程度变化, 可为临床评估疗效

提供有价值的参考.

实验动机

运用声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)定量分析治疗前后CHB肝纤维化状态, 并探讨ARFI值与肝纤维化病理分期的相关性, 以期为临床评估疗效提供参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨ARFI评估治疗前后CHB肝纤维化程度变化. 结果显示ARFI能无创性监测治疗前后CHB肝纤维化程度变化, ARFI值与肝纤维化病理分期相关性良好, 可为临床评估疗效提供一种全新的方法.

实验方法

本篇论文为了达到目标运用ARFI分析治疗前后CHB肝纤维化程度. ARFI能通过测量肝脏组织的横向剪切波速度, 定量分析其硬度状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示治疗后, 患者肝功能指标ALT、AST, 肝纤维化指标HA、IV-C、LN以及肝组织ARFI值较治疗前明显下降(P<0.05); 治疗前后ARFI值均与肝纤维化病理分期呈正相关(r = 0.82、0.84, P<0.05). 本研究结果说明ARFI能客观反映治疗前后CHB肝纤维化程度变化, 其测值与临床指标变化相一致, 并与肝纤维化病理分期相关性良好, 有助于临床无创性评估疗效.

实验结论

CHB肝纤维化患者经恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗后肝脏硬度状态可发生变化. ARFI能定量分析肝脏硬度状态, 进而评估药物疗效. ARFI可为临床评估恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化的疗效提供肝脏硬度信息, 为临床无创性评估疗效提供一种全新的影像学方法.

展望前景

患者呼吸运动、较大胆管及血管可影响ARFI值的准确性, 因此测量ARFI值时应嘱患者屏气, 尽可能避开可见胆管及较大血管. 未来研究的方向为不同超声弹性成像定量技术对CHB肝纤维化程度的诊断价值. 最佳方法是ARFI联合血清学指标评估CHB肝纤维化程度.

4 参考文献

1 Quiroga JA, González O, Carreño V, Mora I, Porres JC, Gutiez J, Hernández-Guío C. Radioimmunoassay for detecting hepatitis B core antigen in serum from patients with chronic hepatitis B infection. *Clin Chem* 1985; 31: 831-834 [PMID: 3995760 DOI: 10.2217/fon.09.91]

2 Nagolu H, Kattoju S, Natesan C, Krishnakumar M, Kumar S. Role of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in the Characterization of Focal Solid Hepatic Lesions. *J Clin Imaging Sci* 2018; 8: 5 [PMID: 29541491 DOI: 10.4103/jcis.JCIS_64_17]

3 病毒性肝炎防治方案: 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修. 肝脏 2000; 5: 257-263

4 王金锐, 徐荣. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 中华肝脏病杂志 2009; 10: 327-328 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2002.05.002]

5 Liu SY, Zhang YQ, Liu YL, Guo P, Zhou CM. [Intervention of chronic hepatitis B liver fibrosis patients in different stages by syndrome typing and different activating blood removing stasis methods: a clinical study]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2013; 33: 1457-1461 [PMID: 24483103 DOI: 10.1002/ptr.6009]

6 Papatheodoridis G, Goulis J, Manolakopoulos S, Margariti A, Exarchos X, Kokkonis G, Hadziyiannis E, Papaioannou C, Manesis E, Pectasides D, Akriviadis E. Changes of HBsAg and interferon-inducible protein 10 serum levels in naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under 4-year entecavir therapy. *J Hepatol* 2014; 60: 62-68 [PMID: 24012614 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.023]

7 张旭东, 董占军. 复方鳖甲软肝片治疗乙肝肝纤维化临床研究概况. 河北中医药学报 2016; 31: 62-64

8 谌翠容, 过建春, 俞秀丽, 王宇芳. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察. 浙江中医药大学学报 2010; 34: 370-371 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2010.03.046]

9 姚云洁, 杨才兴, 巫继. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎患者疗效观察. 实用肝脏病杂志 2015; 18: 356 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2015.04.006]

10 童瑾, 曹春莉, 马婷, 刘闪闪, 康燕飞, 徐丽红, 杜婷婷, 李军. 声脉冲辐射力弹性成像评估肝纤维化程度的动物实验研究. 中国全科医学 2019; 22: 3005-3010 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.273]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月8日; 28(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:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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.

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 ofMedical 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
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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 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.

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

© 2020 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

2020 年 7 月 28 日　　第 28 卷　　第 14 期　　(Volume 28 Number 14)



14/2020

《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
14
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年七月二十八日 第二十八卷 第十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年7月28日 第28卷 第14期 (总第658期)

述评

563 新型冠状病毒通过消化道感染与传播的可能性浅析
刘纯杰

570 抑癌基因miR-302b在恶性肿瘤中的调控机制
李敏娜, 路宁, 王艺璇, 张晓庆, 周莹, 张明鑫

基础研究

581 二甲双胍增强索拉菲尼诱导HepG2细胞凋亡的分子机制
叶艳清, 曾斌, 廖跃光, 刘茂生, 华宗荣

临床研究

587 低氧条件下药物性肝损伤的临床特征及预后分析
袁玲, 杨永耿

594 可溶性fms样酪氨酸激酶-1与急性胰腺炎早期严重程度预测价值的系统评价和meta分析
吕永才, 姚燕华, 雷静静, 徐菁霞

文献综述

605 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的临床研究进展
张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格

617 应激与肠道疾病发生机制
李佳佳, 任文静, 尹海燕, 赵亚飞, 唐勇

临床实践

628 新型冠状病毒肺炎患者消化系统表现的回顾性研究
吕飞, 丁祥武, 骆忠华, 方容, 郭秋霞, 吴昌维

637 管状吻合并全层间断减张缝合术可以降低食管癌术后颈部吻合口瘘
郭晓锋, 张曙光

643 经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗来源于固有肌层食管贲门粘膜下肿瘤临床效果观察
左海军, 江堤, 廖素环, 苏剑东, 乐有林, 刘美红, 张卡

研究快报

650 希望水平在食管癌化疗患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用
傅云青

消　　息

580 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
593 《世界华人消化杂志》正文要求
616 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
636 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

沙杰, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 靖江市人民医院消化科主任, 擅长消化道肿瘤的诊治及消化内镜技术, 江苏省“333高层次人才培养工程”培养对象, 江苏省中青年学术技术带头人. 《世界华人消化杂志》编委, 主要从事消化道早期肿瘤诊治的研究. 2016年受邀在美国“Digestive Disease Week, DDW”作学术报告, 论文多次在美国DDW大会壁报交流, 目前主持省级科研项目一项, 市级科研项目二项, 在国内外期刊发表论文20余篇, 其中SCI论文4篇, 中华系列杂志5篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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 2020-07-28
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)

主编
党双锁, 教授, 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
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 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, 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, 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
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 14 July 28, 2020

EDITORIAL

563 Possibility of SARS-CoV-2 infection and transmission through the digestive tract
Liu CJ

570 Regulatory mechanism of tumor suppressor gene miR-302b in malignant tumors
Li MN, Lu N, Wang YX, Zhang XQ, Zhou Y, Zhang MX

BASIC RESEARCH

581 Molecular mechanism for metformin to enhance pro-apoptotic effect of sorafenib in HepG2 cells
Ye YQ, Zeng B, Liao YG, Liu MS, Hua ZR

CLINICAL RESEARCH

587 Clinical features and prognosis of drug-induced liver injury under hypoxia conditions
Yuan L, Yang YG

594 Value of soluble fms-like tyrosine 1 in early prediction of severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis
Lv YC, Yao YH, Lei JJ, Xue JX

REVIEW

605 Clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in treatment of primary liver cancer
Zhang JZ, Ma YZ, Gu JL, Huo JG

617 Underlying mechanisms for intestinal diseases arising from stress
Li JJ, Ren WJ, Yin HY, Zhao YF, Tang Y

CLINICAL PRACTICE

628 Retrospective analysis of digestive system manifestations in patients with coronavirus disease 2019
Lv F, Ding XW, Luo ZH, Fang R, Guo QX, Wu CW

637 Tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture can reduce incidence of cervical anastomotic fistula after surgery for esophageal cancer
Guo XF, Zhang SG

643 Clinical value of submucosal tunneling endoscopic resection in submucosal tumors of the esophagus and cardia derived from the muscularis propria
Zuo HJ, Jiang D, Liao SH, Su JD, Le YL, Liu MH, Zhang K

RAPID COMMUNICATION

650 Mediating effect of hope level between psychological pain and quality of life in patients on chemotherapy for esophageal cancer
Fu YQ

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie Sha, PhD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingjiang People's Hospital, No. 28, Zhongzhou Road, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-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
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

COPYRIGHT
© 2020 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 2020年7月28日; 28(14): 563-569

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.563

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

述评 EDITORIAL

新型冠状病毒通过消化道感染与传播的可能性浅析

刘纯杰

刘纯杰, 军事科学院军事医学研究院生物工程研究所 北京市 100071

刘纯杰, 研究员, 主要从事病原微生物致病机制与基因工程疫苗研究.

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

作者贡献分布: 本文由刘纯杰完成.

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

收稿日期: 2020-04-23
修回日期: 2020-06-10
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-07-28

Possibility of SARS-CoV-2 infection and transmission through the digestive tract

Chun-Jie Liu

Chun-Jie Liu, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

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

Corresponding author: Chun-Jie Liu, PhD, Professor, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, 20 East Dajie, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj317@163.com

Received: 2020-04-23
Revised: 2020-06-10
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-07-28

Abstract

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has evolved into a global pandemic and brought great crises and disasters to mankind. The disease is transmitted mainly through respiratory droplets and close contact, but whether it can be transmitted through the digestive tract and by faeces has been a problem of great concern to the medical community and the general public. This review discusses and analyzes the problem in terms of clinical manifestations and digestive system symptoms of COVID-19, detection and isolation of virus, expression and distribution of angiotensin-converting enzyme 2 receptor, *etc*. There is a potential risk of infection and transmission of SARS-CoV-2 through the digestive tract. It is suggested to carry out further confirmatory research and strengthen effective means of prevention and control.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: SARS-CoV-2; Digestive tract; Infection; Transmission

Citation: Liu CJ. Possibility of SARS-CoV-2 infection and transmission through the digestive tract. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 563-569
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/563.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.563

摘要

由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)已经发展为全球大流行性疾病, 给人类带来了巨大的危机与灾难. 该病主要经呼吸道飞沫和密切接触传播, 但是否能够经消化道感染与传播一直是医学界和广大公众非常关注的问题. 本述评从COVID-19的临床表现与消化系统症状、病毒的检测与分离培养、宿主细胞受体血管紧张素转化酶2的表达与分布等方面, 对该问题进行了论述与分析. SARS-CoV-2存在经消化道感染与传播的潜在风险,

应加强进一步的确证研究与有效防控.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: SARS-CoV-2; 消化道; 感染; 传播

核心提要: 新型冠状病毒肺炎已经发展为全球大流行性疾病, 有超过200个国家和地区的207万以上人感染. 该病主要经呼吸道飞沫和密切接触传播, 但是部分患者具有消化道症状, 人消化道存在血管紧张素转化酶2病毒受体, 粪便中能够检测到病毒核酸与分离培养到活的病毒, 胃肠道上皮细胞中能够检测到病毒复制. 因此, 新型冠状病毒存在经消化道感染与传播的潜在风险, 应加强确证研究与有效防控.

文献来源: 刘纯杰. 新型冠状病毒通过消化道感染与传播的可能性浅析. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 563-569
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/563.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.563

0 引言

由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)从去年底首次发现并报道以来, 至今已经在全世界200多个国家和地区检出, 成为我国建国以来, 全世界二战以来最大的重大突发公共卫生事件, 并已发展为全球大流行性疾病, 给人类带来了巨大的危机与灾难.

从大量的流行病学调查资料来看, 经呼吸道飞沫和密切接触传播是该病主要的传播途径. 近来, 有人先后从粪便和唾液中检测到SARS-CoV-2核酸, 并且从粪便样本中分离到了活的病毒颗粒. 那么, COVID-19是否会经消化道感染与传播? 该问题自然成为了医学界和广大公众非常关心的问题. 本文基于现有文献报道, 拟就此做一简要述评, 以期给相关研究者和疫情防控人员一些有益的启迪与警示.

1 COVID-19的暴发流行

冠状病毒是一类较大的有包膜的病毒, 具有线性单股正链RNA基因组. 它包括4个属: α冠状病毒、β冠状病毒、γ冠状病毒和δ冠状病毒. 冠状病毒是仅能够感染脊椎动物的重要病原体, 不同的冠状病毒表现出不同的宿主范围和组织嗜性. 冠状病毒感染可引起人和动物发生呼吸道、消化道和神经系统疾病.

有四种冠状病毒HCoV-HKU1、HCoV-NL63、HCoV-229E和HCoV-OC43估计与人类已经共存了很长时间, 它们在世界范围内, 在人体中经常出现循环感染的现象, 但这些病毒的感染通常只能引起普通感冒, 是人发生普通感冒第二位的原因, 约占15%[1]. 在免疫力比较强的儿童和成人, 它们感染通常无症状或者仅引起轻度到中度的上呼吸道疾病; 在免疫功能低下的个体, 婴儿和老年人, 它们能够引起下呼吸道感染性病变, 包括细支气管炎和肺炎[2].

在过去近二十年的时间里, 由动物β冠状病毒传染给人, 导致发生了两次严重的疾病, 其中一次是2002-2003年由蝙蝠来源的β冠状病毒, 通过果子狸中间宿主, 跨种传播给人, 导致严重的急性呼吸系统综合征(severe acute respiratory syndromes, SARS)[3]. SARS最终全球有8422人感染, 916人死亡(死亡率11%). 2012年, 中东发生了中东呼吸系统综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)冠状病毒感染事件, 病毒也是来源于蝙蝠, 通过中间宿主单峰驼传染给人, 至今为止已有27个国家发现了MERS冠状病毒感染病例, 共感染2494人, 死亡858人[4](死亡率34%).

此次引起疾病暴发流行的SARS-CoV-2是目前已知的第7种可感染人类的冠状病毒. 通过病毒基因组测序与序列分析, 初步确定该病毒的自然宿主仍然是蝙蝠. 该病毒与SARS和MERS病毒同属于β类冠状病毒属, 但是亲源关系较远, 是一种全新的病毒. 2020-02-11世界卫生组织(world health organization, WHO)将新型冠状病毒肺炎疾病命名为COVID-19. 同日, 国际病毒分类委员会将新型冠状病毒命名为SARS-CoV-2. 不同于果子狸是SARS病毒的中间宿主(尽管仍有争议), 单峰骆驼是MERS病毒中间宿主, 穿山甲是否为新型冠状病毒的中间宿主还很难确定, 需要更多的动物溯源证据.

SARS-CoV-2与SARS-CoV相比, 体内复制速度更快, 表现更为隐匿, 传染性更强, 通常在症状出现之前即具有传染性. COVID-19被认为是我国新中国成立以来传播速度最快、感染范围最广、防控难度最大的一次重大突发公共卫生事件. 据国家CDC统计数据, 截止2020-04-17, 24时, 全国(含港澳台)确诊病例84180人, 死亡4642人(死亡率5.51%). 该疫情也已在全球多点暴发和快速蔓延, 成为二战以来最严重的全球危机, 是一场人类与病毒之间的世界大战, 几乎波及到了全球每一个角落, 对全球经济和金融市场造成极大威胁, 给人民生活产生重大影响. 2020-01-30, WHO宣布新冠疫情为国际关注的突发公共卫生事件; 2020-03-11, WHO评估新冠疫情具有了全球性大流行特征. 据WHO报告, 截止欧洲中部时间2020-04-17, 10时, 全球200多个国家和地区有COVID-19确诊病例, 总确诊人数超过了207万, 累计死亡139378人(死亡率6.72%). 我国COVID-19疫情发生重要时间节点见图1, 国外COVID-19疫情严重国家确诊

与死亡病例数统计结果见图2.

2 COVID-19的临床特征和消化系统症状

基于大量的流行病学调查资料, 该病的潜伏期为1-14 d, 多数为3-7 d. 患者以发热、干咳、乏力为主要表现, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻症状. 根据患者的不同表现可以分为轻型、普通型、重型和危重型四型. 轻型患者仅表现为低热、轻微乏力等, 无影像学肺炎表现; 普通型患者具有发热和呼吸道症状, 影像学可见肺炎表现; 重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、尿毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等[5].

SARS-CoV和MERS-CoV感染患者, 不仅能够引起以呼吸系统为主的临床表现, 也有一定比例的患者出现消化道症状. 如, 在2002-2003年的SARS疫情中, 16%-73%的SARS患者通常在发病的第一周内出现腹泻; 在2012年的MERS-CoV暴发疫情中, 有四分之一的MERS-CoV患者出现腹泻或腹痛等胃肠道症状.

在此次武汉发生的SARS-CoV-2感染的早期报告中, 有2%-10%的COVID-19患者出现了胃肠道腹泻、腹痛和呕吐等症状; 与不需要重症监护的患者相比, 重症监护患者的腹痛发生率更高, 有10%的患者在出现发热和呼吸道症状前1-2 d出现腹泻和恶心. 据Guan等[6]报道的在中国30个省份、552家医院, 共1099例确诊病例的临床特征分析数据, 5.0% (55例)有恶心或呕吐症状, 3.8% (42例)有腹泻症状; 在Guan等[7]另一篇报道中, 他们统计分析了来自全国31个省份、575家医院的1590例COVID-19确诊病例, 其中5.8% (80/1371)具有恶心或呕吐症状, 4.2% (57/1359)具有腹泻症状. Jin等[8]报道分析了浙江省截止2020-02-08, COVID-19有胃肠道症状的患者特征, 在651例确诊COVID-19患者中, 74例(11.4%)存在至少1种胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻), 高于武汉患者. 威海市立医院Song等[9]报道腹泻可能是新冠病毒感染的首发症状, 文章报道了一例SARS-CoV-2感染者初期持续性腹泻和低烧, 但无咳嗽, 呼吸困难和胸痛等症状.提示病毒感染相关的腹泻, 可能是有些患者的首发症状.

3 粪便与唾液的病毒检测与分离培养

COVID-19患者不仅能够在呼吸道采集样本(咽拭子、鼻拭子、肺泡灌洗液等)中检测到病毒核酸, 而且已经在多个呼吸道之外采集的样本, 包括粪便标本、肛拭子、唾液、泪液和结膜分泌物、尿液、血液和脑脊液中, 检测到了有SARS-CoV-2核酸的存在.

《新英格兰医学杂志》2020-03-05刊登了美国首例COVID-19确诊患者的诊治过程研究论文[10]. 在这位 35岁男性的检查结果中, 鼻咽拭子和口咽拭子SARS-CoV-2检测阳性, 患者入院后, 除了干咳等症状外, 还陆续出现了恶心、呕吐、排稀便和腹部不适等症状. 在发病第7天采集的粪便样品经 rRT-PCR 核酸检测呈现阳性.

中山大学附属第五医院Xiao等[11]在《胃肠病学》杂志报道了对73例SARS-CoV-2感染住院患者各类标本检测结果, 其中粪便标本SARS-CoV-2核酸阳性39例(53.42%), 男25例、女14例, 年龄范围10个月-78岁, 粪便标本阳性持续时间1-12 d. 此外, 有17例(23.29%)患者在呼吸道样本呈现阴性后, 粪便标本仍然呈阳性.

广州医科大学Xu等[12]近期报道了10例新冠病毒感染患儿的临床特征, 以及持续的肛拭子病毒核酸检测阳性现象, 提示粪口传播是SARS-CoV-2的潜在传播途径. 研究纳入10例因暴露史而进行筛查并经核酸检测确诊者, 患儿临床表现9例为轻症, 1例完全无症状. X光片检测均无明确肺炎迹象, 血象也基本正常. 有8例患儿在咽拭子检测阴性后, 肛拭子持续呈现阳性, 其中1例出院后2 wk肛拭子复阳, 1例出院1 wk后复阳, 6例症状消失后肛拭子仍阳性. 这些检测结果提示, 患儿消化道病毒载量较呼吸道高且持续时间长, 病毒有粪口传播的可能.

中山大学Wu等[13]最新研究也发现, COVID-19患者粪便核酸检测阳性的持续时间比较长. 研究者从74名患者中收集了呼吸道和粪便样本进行病毒核酸检测, 有33例(45%)的粪便样本自发病到康复均为病毒核酸阴性, 有41例患者从首次症状出现后, 呼吸道样本核酸检测阳性的平均时间为11.2 d, 而粪便样本平均维持阳性的时间为27.9 d. 有一例患者在呼吸道样本核酸检测转阴后, 连续33 d粪便样本核酸检测呈阳性; 另一例患者在首次出现症状后47 d检测其粪便样本均核酸阳性.

香港大学To等[14]对香港两所医院的SARS-CoV-2感染者后口咽(深喉)唾液中的病毒载量及血清抗体反应进行了连续动态监测. 从筛选获得的23例患者所采集标本检测结果表明, 口咽后部唾液或其他呼吸道标本的病毒载量中位数为5.2 $\log_{10}$拷贝/mL, 只有3名(13%)患者的唾液样本中未检测出新冠病毒RNA. 唾液病毒载量在症状出现后的第一周最高, 随后随时间逐渐下降. 一名患者在症状出现后25 d检测到病毒RNA. 年龄越大, 病毒载量越高. 与SARS不同, COVID-19患者的病毒载量最高, 这可能也是该病传播迅速的原因之一. 尽管尚未见同类研究报道, 本研究选择的患者人数较少, 但仍然可以表明, 从患者唾液中可以检测到SARS-CoV-2. 2020-04-13, 美国格罗斯大学宣布, 该校下属的RUCDR infinite Biological 公司及其合作者, 获得了美国FDA授予的紧急使用权, 可通过唾液检测方法来检测SARS-



图 1　我国COVID-19疫情发生重要时间节点. CDC: 疾病预防控制中心.

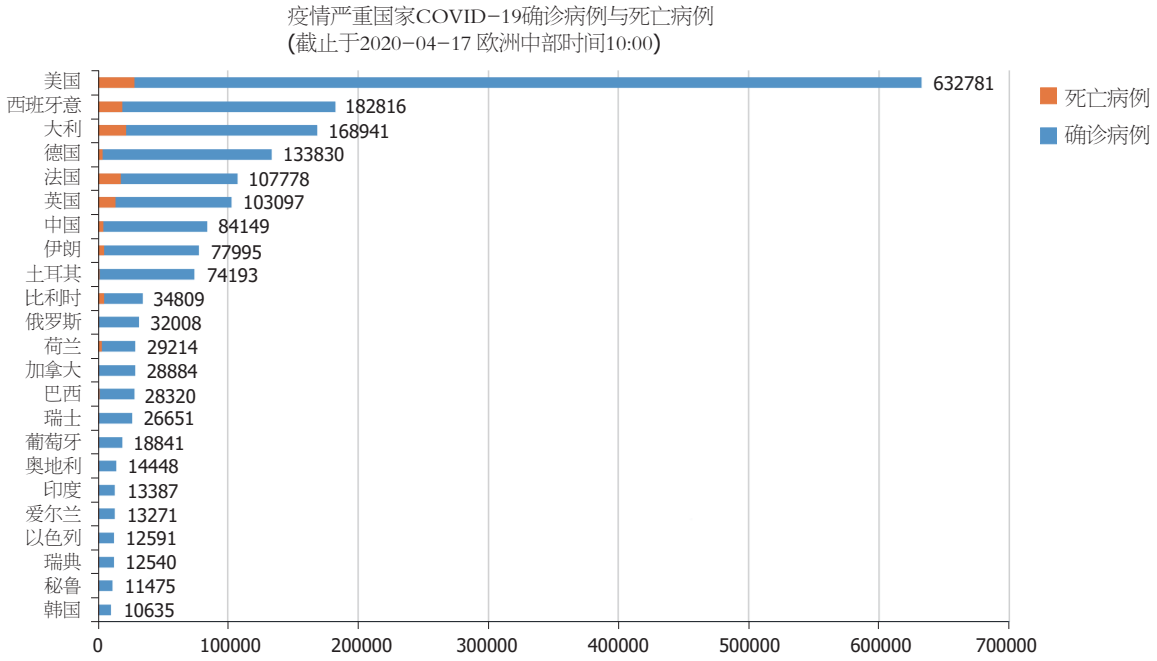


图 2　疫情严重国家新型冠状病毒肺炎确诊病例与死亡病例. COVID-19: 新型冠状病毒肺炎.

CoV-2感染.

目前, 世界各地批准使用的SARS-CoV-2检测方法主要是病毒核酸检测, SARS-CoV-2核酸检测阳性, 表明样本中存在病毒核酸片段. 但是, 能够带来粪口传播的前提是粪便中有活病毒, 是否存在活的病毒, 还需要有核酸检测之外的进一步的证据. 据新华网2020-02-13消息, 钟南山、李兰娟院士团队近日分别从新冠肺炎患者的粪便样本中分离出SARS-CoV-2. 钟南山院士团队与广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室等单位合作, 从一例COVID-19患者的粪便拭子标本中分离到一株SARS-CoV-2, 实验室通过多种细胞系接种样本并传代, 最终从Vero E6细胞中成功分离出SARS-CoV-2毒株. 与此同时, 浙江大学传染病诊治国家重点实验室李兰娟院士团队也从患者粪便样本中分离出病毒. 该实验室研究人员从5份粪便样本中, 有3份分离到了SARS-CoV-2. 在分离出的细胞里也观察到明显病变, 经过检测并常规盲传及再次标本分离都确认了病毒的存在. 这也充分说明, 粪便中不仅能检测到SARS-CoV-2核酸, 而且证明粪便中存在着活病毒粒子, 这为COVID-19的发生新增了一种新的传染源.

4 SARS-CoV-2感染的血管紧张素转化酶2受体表达与分布

病毒通过与宿主细胞表面特定的受体相结合而发生感染, 这种结合既是病毒具有细胞和组织嗜性的重要决定因素, 也是病毒获得结合其他物种相应受体能力, 实现物种间传播的先决条件. SARS-CoV-2之前的人冠状病毒, 除了HCoV-OC43和HCoV-HKU1是与糖分子(9-O-乙酰唾液酸)结合实现细胞附着外, 其余四个人冠状病毒均以蛋白肽酶为识别受体. HCoV-229E与人氨基肽酶N结合, MERS-CoV与人二肽基肽酶4相互作用. 尽管SARS-CoV和hCoV-NL63属于不同的冠状病毒属, 但是它们均与人血管紧张素转化酶2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)相互识别进入宿主细胞. COVID-19疫情暴发后, 我国科学家迅速确定SARS-CoV-2的结合受体也是ACE2[15]. ACE2是一类跨膜糖蛋白, 表达ACE2的细胞可作为SARS-CoV-2感染的靶细胞, 分析不同器官、组织和细胞类型的ACE2表达模式可以揭示SARS-CoV-2感染的潜在风险.

冠状病毒进入感染细胞的过程是由嵌入包膜的位于病毒表面的刺突糖蛋白(S蛋白)介导的. 在大多数情况下, S蛋白会被宿主蛋白酶切割为分别负责受体识别和膜融合的S1和S2亚基. S1可以进一步分为N末端结构域(N-terminal domain, NTD)和C末端结构域(C-terminal domain, CTD), SARS-CoV和MERS-CoV利用S1 CTD识别受体, 称为受体结合结构域(receptor-binding domain, RBD), 小鼠肝炎冠状病毒则是利用S1 NTD与受体结合. SARS-CoV-2 S蛋白是在蝙蝠冠状病毒序列中融入了穿山甲的冠状病毒的S蛋白序列, 其S蛋白中负责与ACE2相互作用的区域有待鉴定. 中国科学院联合多家单位从结构和功能角度, 揭示了SARS-CoV-2利用人ACE2进入感染细胞. 他们鉴定出S1 CTD是SARS-CoV-2与ACE2受体相互作用的关键区域, 并随后解析出SARS-CoV-2-CTD与ACE2结合的晶体结构. 与SARS-RBD相比, SARS-CoV-2-CTD中关键残基的置换, 使得SARS-CoV-2-CTD与ACE2在结合界面有更多的原子相互作用, 并导致比SARS-RBD更高的受体结合亲和力[16]. 与此同时, 美国明尼苏达大学Shang等[17]测定了SARS-CoV-2 RBD与ACE2结合复合物的晶体结构. 与SARS-CoV相比, SARS-CoV-2 RBD中的ACE2结合脊具有更紧密的构象, 且SARSCoV-2 RBD中的几个残基变化稳定了RBD/ACE2界面上的两个病毒结合热点. SARS-CoV-2 RBD的这些结构特征增强了与人ACE2结合亲和力.

Zou等[18]利用已发表的单细胞RNA-seq数据资料, 通过分析不同器官、不同类型细胞的ACE2受体表达谱, 揭示了人体不同组织器官容易发生SARS-CoV-2感染与损伤的潜在风险. 分析表明, 肺脏被认为是风险最高的. 肺脏、心脏、食道、肾脏、膀胱和回肠, 及其特定的II型肺泡上皮细胞、心肌细胞、肾近端小管细胞、回肠和食道上皮细胞以及膀胱、尿路上皮细胞易受SARS-CoV-2感染. 因此, 这些器官发生SARS-CoV-2感染的风险性高.

近期, 德国科学家Lukassen等[19]也通过单核和单细胞RNA测序的方式, 研究了受体ACE2蛋白以及S刺突蛋白切割酶: 跨膜丝氨酸蛋白酶(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)在肺组织(12个供体, 39778个细胞)和各段支气管(4个供体, 17521个细胞)中的表达水平及其在各种细胞类型中的分布. 结果表明, TMPRSS2在两种组织中都有表达, 但ACE2在各段支气管分支中主要表达于一种瞬时分泌细胞.

Xu等[20]利用来自“TCGA”和“FANTOM5 CAGE”两个公共数据库中大量的RNA-seq数据资料, 分析了13种TCGA癌旁正常组织和14种FANTOM5 CAGE正常组织的RNA序列信息, 探讨了ACE2在口腔粘膜上皮中的表达. 此外, 他们还根据一个独立的内部单细胞转录本数据资料, 鉴定与确认了口腔中表达ACE2的细胞组成和比例. 结果表明, ACE2在口腔黏膜中有表达. 有趣的是, 这种受体在舌上皮细胞中高度富集.

ACE2的表达与分布不仅可以从单细胞RNA序列信息和相关公共数据库中获得, 而且也通过RT-PCR和免疫染色等实验方法得到了验证. 2002年, Harmer 等[21]用定量 RT-PCR 的方法, 在6例尸检72种人体组织中系统检测了ACE2的分布和表达水平. 结果发现, ACE2集中分布在呼吸道和肺脏、肾脏、消化道(尤其是小肠)、心血管和皮肤组织中, 而在脑、脾脏和淋巴组织中表达量很低. Xiao等[11]通过免疫荧光染色试验表明, SARS-CoV-2受体ACE2蛋白在胃、十二指肠和直肠粘膜的腺上皮细胞有大量表达; 而在食管粘膜上皮细胞(主要为鳞状上皮细胞)中则是少有表达.

5 SARS-CoV-2经消化道感染与传播的可能性分析

SARS-CoV-2能否经消化道感染与传播, 一直是医学界和广大公众非常关心的问题. 国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》[5]指出: “经呼吸道飞沫和密切接触传播是主要的传播途径. 在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下, 存在经气溶胶传播的可能. 由于在粪便和尿液中可分离到新型冠状病毒, 应注意粪便及尿对环境污染造成气溶胶或接触传播”. 该方案提到了粪便中可以分离到SARS-CoV-2, 但没有明确消化道是否一个可能的传播途径.

其实, 某些动物冠状病毒是能够经肠道感染的, 如

猪传染性胃肠炎病毒、犬冠状病毒、猫肠道冠状病毒、兔冠状病毒和牛冠状病毒等. 人的冠状病毒HCoV-OC43, 与牛冠状病毒有着显著的抗原和基因相似性, 尽管它是通过呼吸道在人与人之间发生传播, 但在高达57%的感染者中能够引起胃肠道症状. 因此, 在冠状病毒引起的感冒中, 胃肠道症状与呼吸系统症状一样明显, 常被称为“胃流感”[22].

根据前面的论述, 我们得知: 第一, 有一定比例的COVID-19患者表现有消化道的腹部不适、腹泻、腹痛和呕吐等症状, 重症监护患者的腹痛发生率更高, 有部分患者出现的消化道症状是该病的首发症状; 第二, 在COVID-19患者的粪便和深部唾液中能够检测到SARS-CoV-2核酸, 且核酸阳性结果持续时间长、病毒载量高, 部分感染者呼吸道标本检测阴性后粪便标本仍呈阳性; 在粪便中分离到了活的病毒粒子, 它们能够引起明显的细胞病变; 第三, 在消化道和口腔粘膜上皮细胞有SARS-CoV-2受体ACE2的表达. 因此, 理论上存在着SARS-CoV-2经消化道感染的可能性.

SARS-CoV-2感染细胞后, 要利用宿主细胞进行自身核酸复制与蛋白合成. Xiao等[11]通过对病毒核衣壳蛋白染色结果表明, 在胃、十二指肠和直肠腺上皮染色结果阳性, 而食管上皮细胞阴性. 对来自粪便SARS-CoV-2 RNA检测阳性病人的胃肠组织进行染色试验, 观察到了胃肠上皮细胞ACE2和SARS-CoV-2染色阳性. 这进一步实验证明了, SARS-CoV-2确实可以感染胃肠腺上皮细胞, 并在细胞内合成病毒RNA和蛋白质, 组装成新的病毒粒子释放到胃肠道.

但到目前为止, 还没有确凿的证据表明, SARS-CoV-2能够通过摄入被污染的食物或水导致发病, 即尚缺乏临床上SARS-CoV-2经消化道感染的病例报道.

粪便中存在的病毒是否能够引起COVID-19疫情传播呢? 在SARS期间, 香港淘大花园曾发生同一楼道的小区居民集中感染的现象. 受感染者大部分没有直接接触过SARS患者, 并明显集中在E座的两个垂直单元里. 起先推测感染者可能是在电梯和楼道里, 通过呼吸飞沫发生的疫病传播, 但是经提醒居民戴口罩和避免触摸眼耳口鼻后, 传播没有减少, 反而又有很多人发生了感染. 最后经综合分析, 依据从粪便、卫生间, 以及下水管道中检测出SARS病毒, 并结合房屋结构, 香港卫生署认为, 病毒可能是经粪便排出后, 通过排泄物和废水经下水道扩散传播, 在一定条件下也可能以气溶胶或接触形式传播. 这一现象警示我们, SARS-CoV-2也可能会经过粪便扩散传播, 需要加强对感染者排泄物进行消毒处理, 避免通过废水管道或形成气溶胶扩散传播. 近日, 哈尔滨也发生了一起住在同一单元楼房, 为上、下楼邻居, 互不认识, 也没有直接接触, 但发生了感染的现象, 值得追踪探讨是否存在这种情况的可能性.

6 结论

毋容置疑, 经呼吸道飞沫和密切接触传播是COVID-19主要的传播途径. 但综上所述, 尽管至今没有COVID-19经消化道感染的明确病例报道, 也没有SARS-CoV-2通过粪便扩散传播的直接证据, COVID-19经消化道感染的可能性仍然是存在的, SARS-CoV-2仍然具有经粪便扩散传播的潜在风险.

这方面的问题不仅应该引起我们充分的关注, 而且值得我们进行深入的研究. 关于SARS-CoV-2在细胞内进行感染后复制的证据, 除了可以检测细胞具有ACE2受体, 细胞内存在病毒核酸与蛋白之外, 还可以通过检测病毒亚基因组信使RNA (subgenomic messenger RNA, sgRNA)的方式证明[23]. 病毒sgRNA只在感染细胞中转录, 且不被包装成病毒粒子, 检测sgRNA可以表明样本中存在感染细胞. 将同一样本中的病毒sgRNA与病毒基因组RNA进行比较, 可以判断病毒的复制程度.

应用动物模型或许能够验证COVID-19经消化道感染和传播的可能性. SARS-CoV-2感染的动物模型目前已经有人ACE2转基因小鼠模型、仓鼠模型、雪貂模型和非人灵长类动物(恒河猴、食蟹猴)模型等. Chan等[24]应用金黄叙利亚仓鼠模型, 模拟建立了COVID-19的临床与病理特征. 仓鼠可以感染SARS-CoV-2, 并表现为呼吸急促、体重减轻, 早期有渗出性弥漫性肺损伤, 后期肺组织增生修复. 感染仓鼠在呼吸道和肠道, 可以检测到病毒核衣壳蛋白的表达. 有意思的是, 感染仓鼠始终能够感染同笼接触的仓鼠, 并导致类似的病理变化. 由于仓鼠有食用笼中粪便的习性, 感染是由于呼吸飞沫传播, 还是接触传播, 或者粪口传播值得利用该动物模型进行SARS-CoV-2感染传播途径的深入研究.

7 参考文献

1 Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, Blomqvist S, Hyypiä T, Arstila P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 539-542 [PMID: 9466772]

2 Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490-502 [PMID: 27012512 DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003]

3 Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology* 2003; 8 Suppl: S9-14 [PMID: 15018127 DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x]

4 Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Accessed 18 Apr 2020. Available at: https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/

5 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). Available from: http://www.nhc.gov.cn/yzygj/

s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml
6 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720 [PMID: 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032]
7 Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000547 [PMID: 32217650 DOI: 10.1183/13993003.00547-2020]
8 Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 69: 1002-1009 [PMID: 32213556 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926]
9 Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, Gao XZ, Qu T, Wang MY. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020; 69: 1143-1144 [PMID: 32139552 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320891]
10 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-936 [PMID: 32004427 DOI: 10.1056/NEJMoa2001191]
11 Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158: 1831-1833.e3 [PMID: 32142773 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055]
12 Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, Guo Q, Sun X, Zhao D, Shen J, Zhang H, Liu H, Xia H, Tang J, Zhang K, Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020; 26: 502-505 [PMID: 32284613 DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4]
13 Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X, Kuang L, Fang X, Mishra N, Lu J, Shan H, Jiang G, Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 434-435 [PMID: 32199469 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2]
14 To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 565-574 [PMID: 32213337 DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1]
15 Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273 [PMID: 32015507 DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7]
16 Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, Lu G, Qiao C, Hu Y, Yuen KY, Wang Q, Zhou H, Yan J, Qi J. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* 2020; 181: 894-904.e9 [PMID: 32275855 DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045]
17 Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, Geng Q, Auerbach A, Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581: 221-224 [PMID: 32225175 DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y]
18 Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; 14: 185-192 [PMID: 32170560 DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0]
19 Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots AW, Hennig BP, Kreuter M, Conrad C, Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 2020; 39: e105114 [PMID: 32246845 DOI: 10.15252/embj.20105114]
20 Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020; 12: 8 [PMID: 32094336 DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x]
21 Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002; 532: 107-110 [PMID: 12459472 DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2]
22 Openshaw PJ. Crossing barriers: infections of the lung and the gut. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 100-102 [PMID: 19129753 DOI: 10.1038/mi.2008.79]
23 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirglmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465-469 [PMID: 32235945 DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x]
24 Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, Chan WM, Fan Z, Tsoi HW, Wen L, Liang R, Cao J, Chen Y, Tang K, Luo C, Cai JP, Kok KH, Chu H, Chan KH, Sridhar S, Chen Z, Chen H, To KK, Yuen KY. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32215622 DOI: 10.1093/cid/ciaa325]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月28日; 28(14): 570-580

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.570

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

述评 EDITORIAL

抑癌基因miR-302b在恶性肿瘤中的调控机制

李敏娜, 路 宁, 王艺璇, 张晓庆, 周 莹, 张明鑫

李敏娜, 路宁, 王艺璇, 张晓庆, 张明鑫, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

周莹, 陕西中医药大学 陕西省咸阳市 712046

张明鑫, 陕西中医药大学第二临床医学院 陕西省咸阳市 712046

李敏娜, 主要从事消化道肿瘤的临床及基础研究.

基金项目: 国家自然基金青年项目, No. 81302055.

作者贡献分布: 李敏娜、路宁、王艺璇、张晓庆及周莹主要负责文献的收集与初稿的撰写; 李敏娜与路宁负责文献的系统分析; 张明鑫负责文稿的审校.

通讯作者: 张明鑫, 副主任医师, 710077, 陕西省西安市莲湖区丰镐西路48号, 西安医学院第一附属医院消化内科. zmx3115@163.com

收稿日期: 2020-04-13
修回日期: 2020-06-07
接受日期: 2020-06-12
在线出版日期: 2020-07-28

Regulatory mechanism of tumor suppressor gene miR-302b in malignant tumors

Min-Na Li, Ning Lu, Yi-Xuan Wang, Xiao-Qing Zhang, Ying Zhou, Ming-Xin Zhang

Min-Na Li, Ning Lu, Yi-Xuan Wang, Xiao-Qing Zhang, Ming-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Ying Zhou, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China

Ming-Xin Zhang, the Second Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302055.

Corresponding author: Ming-Xin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48, Fenghao West Road, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2020-04-13
Revised: 2020-06-07
Accepted: 2020-06-12
Published online: 2020-07-28

Abstract

MicroRNAs are a class of endogenous non-coding RNA molecules that regulate the translation of proteins. They play important regulatory roles in the growth, development, and aging of organisms, as well as cell proliferation, differentiation, apoptosis, and even cancer. miR-302b can participate in the regulation of the expression of a variety of genes, and functions as a tumor suppressor gene in the occurrence, development, invasion, and metastasis of malignant tumors. This article discusses the expression of miR-302b in malignant tumors and its biological functions and molecular mechanism.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor suppressor gene; miR-302b; Malignant tumor; Regulatory mechanism

Citation: Li MN, Lu N, Wang YX, Zhang XQ, Zhou Y, Zhang MX. Regulatory mechanism of tumor suppressor gene miR-302b in malignant tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 570-580
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/570.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.570

摘要

微小RNA是一类具有调控蛋白翻译功能的细胞内源性非编码RNA分子, 对生物的生长、发育、衰老, 以及细胞的增殖、分化、凋亡, 甚至癌症等疾病的发

生起到重要的调控作用. miR-302b可参与多种基因的表达调控, 在恶性肿瘤的发生发展侵袭转移等过程中发挥抑癌基因功能. 本文就miR-302b在恶性肿瘤中的表达形式、所发挥的生物学功能及其分子机制进行述评.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抑癌基因; miR-302b; 恶性肿瘤; 调控机制

核心提要: miR-302b作为一种新型的微小RNA, 其生物学特征赋予了其独特的功能, 本文阐述了miR-302b作为抑癌基因, 通过不同的分子机制, 介导肿瘤细胞的增值、侵袭迁移、药敏、肿瘤相关炎症和自噬, 揭示了miR-302b与肿瘤的关系, 为肿瘤的治疗提供了一个新的方向.

文献来源: 李敏娜, 路宁, 王艺璇, 张晓庆, 周莹, 张明鑫. 抑癌基因miR-302b在恶性肿瘤中的调控机制. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 570-580
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/570.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.570

0 引言

肿瘤是世界范围内导致患者死亡的重要原因之一, 也是一个全球性的重大公共健康问题, 2018年全球约有1819万肿瘤新增病例以及960万肿瘤死亡病例[1]. 在我国. 肺癌(lung cancer, LC)、乳腺癌(breast cancer, BC)、胃癌(gastric cancer, GC)、食管癌(esophageal cancer, EC)、肝癌是最常见的恶性肿瘤[2], 死亡前5位的是LC、GC、肝癌、EC及结肠癌(colon cancer, CC), 占全国所有癌症死亡的69.1%[3]. 因此, 肿瘤是包括中国在内的大多数国家的主要公共卫生问题.

非编码RNA是由基因组转录产生的一类不同于信使RNA (messenger RNA, mRNA)的遗传信息分子, 深入研究非编码RNA及其调节靶基因网络, 发现由非编码RNA介导的基因表达调控通路和网络, 对于深层次揭示生命活动与疾病的本质和规律具有重要意义[4]. 微小RNA (microRNAs, miRNAs)是一类具有调控蛋白翻译功能的细胞内源性非编码RNA分子, 其长度为18-25个核苷酸. 1993年Lee在线虫中发现了第一个miRNAs, 自此之后, 大量miRNAs相继在人类、动植物、病毒等生物中被发现[5,6]. 相关研究表明[7], miRNAs主要通过完全互补或不完全互补的方式与靶基因mRNAs的3′非编码区(3′-UTR)结合而抑制蛋白的合成, 或通过降解其靶基因mRNAs沉默基因表达, 从而对生物的生长、发育、衰老, 以及细胞的增殖、分化、凋亡, 甚至癌症等疾病的发生起到重要的调控作用. 先前的报道表明, miRNAs可能在人类的癌变过程中发挥重要作用, 并且发现特定miRNAs的异常表达与多种癌症的发生和/或发展有关[8]. 近年来, 人们越来越重视miRNAs在肿瘤的早期诊断、治疗和复发预测中的作用, miRNAs在调节血管生成、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、癌症-干细胞生物学、转移和耐药性相关的分子途径中起着重要作用[9,10]. 也有研究表明, 在人类及一些动物的血清和血浆中, miRNAs均能逃避核糖核酸酶的降解, 稳定的存在[11], 相对体液中丰度较低的DNA[12], 可通过寻找恶性肿瘤患者血液中存在差异表达的miRNAs, 将miRNAs视为恶性肿瘤的临床诊断潜在标志物[13].

近年来miRNAs的研究越来越多, 其中miR-302b逐渐吸引了人们的关注. miR-302b属于miR-302基因簇, 位于4q25染色体区[14], 由四个转录为非编码RNA簇的同源miRNA组成, 在人和小鼠胚胎干细胞中特异表达[15], 并且具有脊椎动物特异性和高度保守性[14]. miR-302基因簇共有5个成员, 分别为miR-367、miR-302a、miR-302b、miR-302c、和miR-302d[16], 并且miR-302-367簇主要通过抑制靶基因蛋白质的翻译, 通过促进间质上皮化、调控细胞分化等方式诱导体细胞转化为多能干细胞, 在维持干细胞干性中发挥重要作用[17]. 越来越多的证据表明, miR-302b通过调控与肿瘤发生有关的基因和信号通路在癌症发病中发挥作用, 本文就miR-302b在恶性肿瘤中的表达形式、所发挥的生物学功能及其分子机制进行综述.

1 miR-302b与恶性肿瘤发生发展的相关性

自从20世纪90年代miR-302b被发现以来, 人们对miR-302b的研究不断深入,现已经有大量的报道证实了miR-302b与舌癌(tongue cancer, TC)、口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)、食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)、GC、BC等肿瘤密切相关, 此外, miR-302b作为潜在的抑癌基因, 它的异常表达与肿瘤的侵袭、转移、分期分型等临床特征密切相关(表1).

1.1 口腔癌 口腔恶性肿瘤是世界第6大常见癌症[18,19], 在我国呈上升趋势[20]. TC是口腔颌面部常见的恶性肿瘤, 其恶性程度高, 预后差, 且治疗棘手[21]. Yang等[22]发现, miR-302b的过表达使人TC细胞增殖率、迁移能力和侵袭能力降低, 表明miR-302b作为一种抑癌基因, 能够抑制人TC细胞的增殖、迁移和侵袭能力. OSCC是常见的恶性肿瘤之一, 其发病总量约占到口腔癌的90%[23]. Liu等[24]研究发现, 过表达的miR-302b在体外能够显著降低OSCC的侵袭与迁移能力, 体内实验结果表明, miR-302b能够降低肿瘤相关的局部淋巴管形成、颈部及腋下淋

表 1　miR-302b的异常表达与恶性肿瘤临床病理特征的关系

肿瘤类型	表达	临床病理特征	Ref.
OSCC		局部淋巴管形成/颈部及腋下淋巴结转移/肺转移率	刘佳佳等[24]
ESCC	低	肿瘤分化程度/淋巴结转移	Zhang等[29]
NSCLC	低	肿瘤分化程度/淋巴结转移	马明铭等[31]
BC	低	TNM分期/淋巴结转移/预后不良	Ma等[32]
GC	低	TNM分期/淋巴结转移/预后不良/远处转移	Liu等[36], Ma等[37]
BUC	低	复发	Li等[40]
OST	低	远处转移/肿瘤分化程度	Zhang等[44], Xie等[45]
CC	低	远处转移/肿瘤分化程度/淋巴结转移	崔曼莉等[38]

miR-302b在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、乳腺癌(breast cancer, BC)、胃癌(gastric cancer, GC)、结肠癌(colon cancer, CC)、骨肉瘤(osteosarcoma, OST)、膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BUC)中均低表达, 且miR-302b的低表达与不同的临床病理特征密切相关. 口腔鳞状细胞癌: miR-302b与肿瘤相关的局部淋巴管形成、颈部及腋下淋巴结转移和肺转移率密切相关; ESCC: miR-302b的低表达与肿瘤分化程度和淋巴结转移有显著相关性; NSCLC: miR-302b的低表达与淋巴结转移及分化密切相关; BC: miR-302b的低表达与淋巴结转移和TNM分期, 且miR-302b的下调可能是BC患者生存不良的重要预后因素; GC: miR-302b的低表达不仅与淋巴结转移、TNM分期和远处转移密切相关, 而且是一个不良的预后因素; BUC: miR-302b的低表达与BUC复发相关; OST: miR-302b的低表达与远处转移、肿瘤分化程度密切相关; CC: miR-302b的低表达与远处转移、肿瘤分化程度和淋巴结转移有显著相关性. OSCC: 口腔鳞状细胞癌; ESCC: 食管鳞状细胞癌; NSCLC: 非小细胞肺癌; BC: 乳腺癌; GC: 胃癌; CC: 结肠癌; OST: 骨肉瘤; BUC: 膀胱尿路上皮癌.

巴结转移和肺转移率.

1.2 EC EC仍然是癌症相关死亡率的主要原因之一[1]. EC通常以腺癌或鳞状细胞癌的形式出现, 后者在东亚占主导地位, 占中国所有EC病例的95%[25], 尽管其在手术、放化疗等治疗方面已取得一些进展, 但其预后仍不理想, 5年生存率低于20%[26,27], 因此, 越来越多的学者对EC发生和发展的分子机制进行了研究. Tabrizi等[28]利用RT-qPCR方法研究发现, miR-302b的表达水平无论是在癌和癌旁间还是不同恶性程度间, 都未显示其表达差异. 本团队前期研究发现[29], miR-302b在ESCC组织中低表达, 另外, 临床病理特征分析表明, miR-302b的低表达与肿瘤分化程度和淋巴结转移有显著相关性, 但与年龄、性别、吸烟、饮酒和TNM分期无关, 且miR-302b低表达是ESCC患者预后不良的独立因素.

1.3 LC LC是所有预后差的癌症中发病率和死亡率最高的一种[30]. 根据病理类型不同可以将LC分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中NSCLC较为常见, 主要包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等. 2015年本团队[31]研究发现, miR-302b在NSCLC组织内的表达明显下调, 显著低于癌旁组织, 且进一步研究发现, 其与淋巴转移及分化密切相关, 表明miR-302b在NSCLC的发展过程中可能发挥抑癌基因功能.

1.4 BC BC是女性最常见的恶性肿瘤之一, 根据世界卫生组织国际癌症研究中心发布的统计数据显示, 2012年全球新诊断BC病例170万例, 占女性恶性肿瘤发病的25%, 死亡病例52.2万例, 是女性恶性肿瘤死亡最常见的原因[18]. Ma等[32]研究发现, miR-302b在BC细胞中低表达, 并且进一步证实, miR-302b的低表达与淋巴结转移和TNM分期相关, miR-302b表达较低的患者的生存时间比miR-302b表达较高的患者的生存时间更短, 此外, miR-302b表达和TNM分期被证明是BC的独立预后因素, 表明miR-302b的下调可能是BC患者生存不良的重要预后因素.

1.5 GC GC是常见的消化道肿瘤之一, 它的发生是一个涉及多基因、多步骤的过程, 尽管近几年胃癌手术治疗和化疗取得了很大的进展, 但由于GC在早期缺乏特异性症状与体征, 导致大部分GC患者在诊断时已是晚期[33], 晚期GC患者的5年生存率<10%[34], 因此, 早期诊断和治疗对降低GC的发病率和死亡率具有重要意义. Tang等[35]研究发现, miR-302b作为胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)中含量最丰富的miRNA, 在胃腺癌中的表达水平显著降低, 且ESC特异性转录因子(OCT4、SOX2、Nanog、Rex-1)在miR-302b启动子上具有结合位点, 以上研究表明, miR-302b作为抑癌基因, 可能通过调节ESC对肿瘤的发生和发展起着重要的作用. Liu等[36]检测发现, 与正常胃组织相比, miR-302b在GC组织中的表达水平显着降低, 有淋巴结转移的GC患者中的miR-302b表达水平显着低于无淋巴结转移的GC患者, 远处转移距离为M1的患者的表达水平显着低于转移距离为M0的患者, TNM III-IV患者的表达水平显着低于TNM I-II患者, 提示miR-302b在胃组织肿瘤发生中

的潜在抑癌作用, 并且miR-302b的低表达可能是一个不良的预后因素, 可以作为胃癌早期诊断和预测预后的指标. 有研究发现, GC组织中miR-302b低表达, miR-302b表达下降的GC患者可能会出现癌症的侵袭性和进展性, 且低表达miR-302b是GC患者独立预后指标[37].

1.6 CC 早在2017年, 本团队[38]通过应用qRT-PCR法检测CC组织、癌旁组织、腺瘤性息肉组织中miR-302b的表达变化, 同时分析miR-302b的表达变化与CC患者的分化程度、淋巴转移、性别等临床病理参数的关系, 结果显示, miR-302b在腺瘤性息肉中的表达显著低于癌旁组织, 而CC组织中的表达则显著低于癌旁组织和腺瘤性息肉, 从而证实了miR-302b的表达水平随着组织异性程度的加重, 呈进行性的下调, 提示miR-302b的低表达可能与CC的发生发展密切相关, 且进一步研究发现, miR-302b的表达水平越低, 肿瘤分化程度越差, 存在淋巴结和远处转移可能性越大, 提示miR-302b的低表达促进了肿瘤的转移和侵袭, 在此研究中, miR-302b作为肿瘤抑制因子, 在CC可能发挥抑癌基因功能和抑制CC的转移和侵袭.

1.7 膀胱癌 膀胱癌是中国最常见的泌尿系生殖系统恶性肿瘤, 早期诊断新发和复发性膀胱癌, 予以及时治疗, 将有效降低其死亡率[39]. Li等[40]发现, 相比癌旁组织, miR-302b在膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BUC)组织中的表达明显下调, 进一步研究发现, miR-302b抑制了BUC细胞的迁移和增殖, 且诱导癌凋亡. 大约75%的膀胱癌患者是非肌源性膀胱癌, 60%-70%的非肌源性膀胱癌患者会复发[41,42], 分子数据表明, 大多数复发与最终治疗失败有关[43], 因此, 寻找用于膀胱癌早期诊断、治疗和复发预测的分子生物标志物具有重要的意义. Li等人通过单因素和多因素分析发现miR-302b低表达的患者有较高的复发风险, 从而得出, miR-302b是预测BUC复发的潜在生物标志物.

1.8 骨肉瘤 骨肉瘤(osteosarcoma, OST)是一种青少年和年轻人常见的高度恶性和易转移性骨肿瘤. 有研究发现[44], miR-302b在OST细胞中低表达, 并且miR-302b过表达时, 不仅显著抑制细胞的增殖、诱导细胞凋亡, 还增强了OST细胞对表柔比星的敏感性. Xie等[45]研究发现, miR-302b在OST细胞系中低表达, 并且当miR-302b过表达时, OST细胞的增殖、侵袭及迁移能力受到明显抑制, 进一步临床病理特征分析显示, miR-302b的低表达与远处转移、分化程度有显著的相关性, 与性别、原发位置无关.

2 miR-302b参与恶性肿瘤发生发展的调控机制

随着对miR-302b研究的深入, 已经有越来越多证据表明, miR-302b可通过调控不同的靶基因在肿瘤的增值、凋亡、侵袭、迁移、肿瘤相关性炎症等扮演重要的角色(图1).

2.1 调节细胞周期和肿瘤细胞增殖 细胞增殖调控是一个复杂而精确的过程, 由多种信号驱动, 这些信号通过调节细胞周期使细胞分裂和生长. 许多研究表明, miR-302b在调控肿瘤增殖方面发挥重要作用(图2). Ge等[46]通过检测38例上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)组织和16例正常卵巢组织中miR-302b和Runt相关转录因子(Runt related transcription factor, RUNX) 1的表达发现, EOC组织中miR-302b水平显著低于正常卵巢组织, 进一步研究发现, miR-302b靶向RUNX1诱导G0/G1期细胞周期阻滞和促进细胞凋亡, 抑制EOC细胞的生长和集落形成能力, 并证明miR-302b通过其靶基因RUNX1调节STAT3通路的活性, 因此, miR-302b通过靶向RUNX1调节STAT3通路, 影响EOC细胞的增殖周期, 发挥抑癌基因的功能. 有学者称, CDK2是一种在G1/S转变期和S期发挥重要作用的细胞周期蛋白激酶, 其激活导致恶性细胞增殖[35], 而细胞外调节蛋白激酶ERK信号通路参与多种细胞增殖和分化过程, 并与多种肿瘤的侵袭和转移机制有关[36], Liu等[36]人研究发现, miR-302b作为一种在GC组织显著下调的miRNAs, 可以靶向和负性调节CDK2的表达, 抑制ERK信号通路, 从而抑制GC组织细胞增殖、阻滞细胞周期, 因此, 这为GC细胞调控和增殖研究提供了新的思路, 为GC的治疗提供了新的靶点. 同样有研究发现, 在NSCLC细胞中发现了miR-302b-3p的低表达, 并且负向靶标GCNT3, 抑制ERK信号通路影响肿瘤细胞周期, 从而抑制NSCLC细胞的增值[47]. Wang等[48,49]先后做过两次关于miR-302b影响肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)增殖的研究, 2013年的研究证实[47], miR-302b在肝癌细胞中不仅低表达, 而且通过靶向表皮生长因子受体EGFR使得细胞周期相关蛋白AKT2、CCND1下调, 抑制人肝癌细胞增殖. 2014年研究[49]发现, 在临床HCC标本中以及在HCC细胞系中, miR-302b的表达水平显着降低, 并且miR-302b通过直接靶向AKT2, 调节细胞周期来抑制HCC细胞的增殖调控因子CCNA、CCND1、P27和CDK2, 抑制了HCC细胞增殖.

Khodayari等[50]研究发现, Mcl-1作为一种抗凋亡蛋白, 被发现在大多数恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)组织中过度表达, miR-302b可通过靶向Mcl-1的3'-UTR下调恶性间皮瘤细胞中Mcl-1的mRNA和蛋白表达, 来抑制恶性间皮瘤细胞的增殖和瘤球形成, 因此, miR-302b在恶性间皮瘤中通过调节Mcl-1介导细胞增殖/肿瘤球生长的速率, 从而起到抑制MPM的发展, 并且可能是一个针对MPM有希望的新治疗策

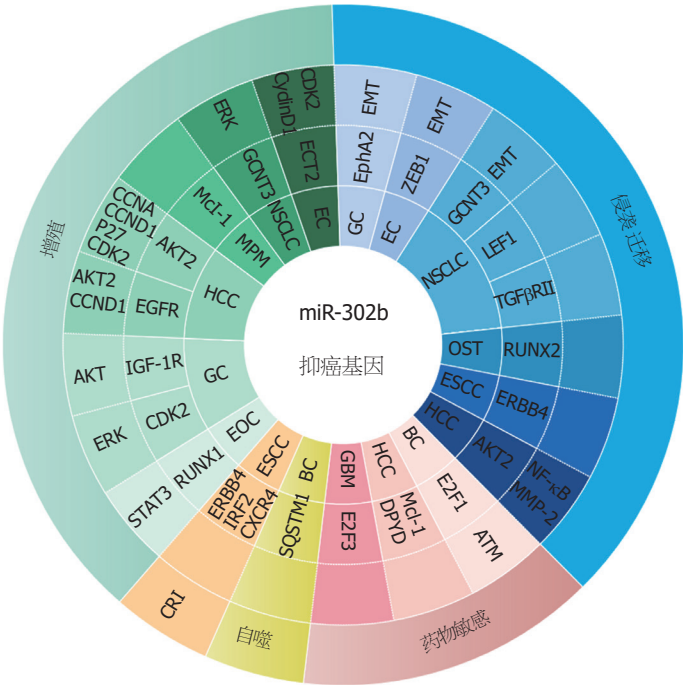


图 1　肿瘤抑制因子miR-302b在恶性肿瘤中的调控机制. miR-302b作为肿瘤抑制因子, 可通过调控下游靶基因的转录和翻译, 影响肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、耐药、药敏、自噬和CRI的过程. EOC: 上皮性卵巢癌; GC: 胃癌; HCC: 肝细胞癌; MPM: 恶性胸膜间皮瘤; NSCLC: 非小细胞肺癌; EC: 食管癌; OST: 骨肉瘤; ESCC: 食管鳞状细胞癌; BC: 乳腺癌; GBM: 多形性胶质母细胞瘤; EMT: 上皮间质转化; CRI: 肿瘤相关性炎症.

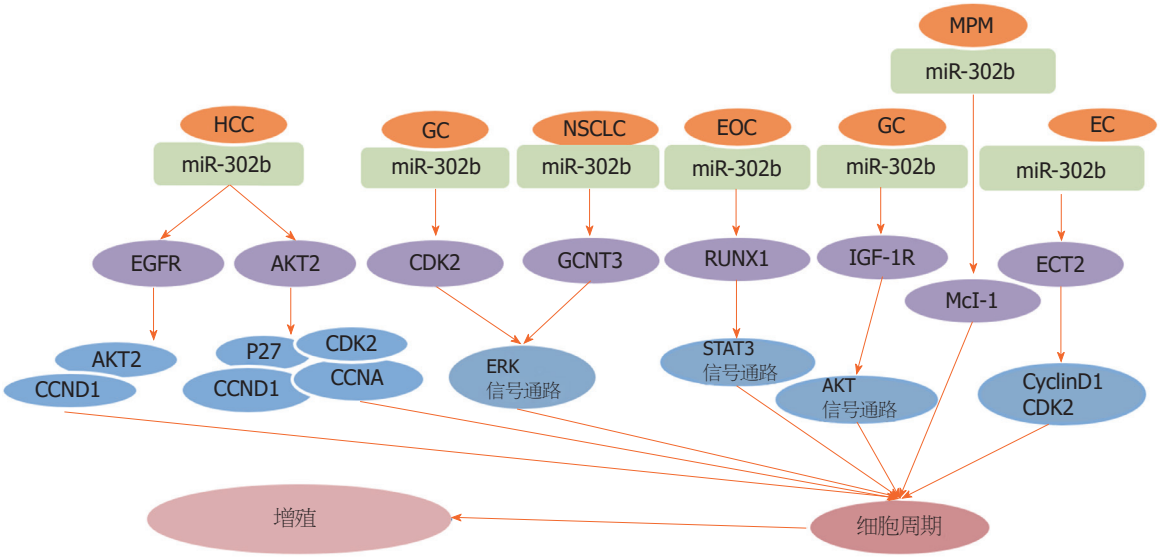


图 2　miR-302b介导肿瘤增殖的相关信号通路. 不同肿瘤中, miR-302b可通过不同的信号通路调节肿瘤细胞的增殖. HCC: 肝细胞癌; GC: 胃癌; NSCLC: 非小细胞肺癌; EOC: 上皮性卵巢癌; MPM: 恶性胸膜间皮瘤; EC: 食管癌.

略的候选者. Guo等[51]研究发现, miR-302b-3p是一种新型的肿瘤抑制因子, 可通过靶向类胰岛素生长因子1型受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)阻止AKT信号传导途径影响细胞周期G1-S过渡抑制增值, 从而阻止GC细胞的生长. 在EC细胞中, miR-302b-3p通过靶向ECT2, 下调CyclinD1和CDK2表达诱导细胞周期阻滞于G0/G1[52].

2.2 抑制肿瘤侵袭和迁移 肿瘤细胞的侵袭和迁移是导致大部分恶性肿瘤患者死亡的主要原因. 这种侵袭和迁移的能力, 使肿瘤细胞离开组织内的原发位置, 进入淋巴管和血管, 随血液循环到远处器官定植. 因此, 阐明恶性肿瘤侵袭和迁移的分子机制, 特别是导致癌细胞无控制转移的基因改变和信号传导途径, 有望改善恶性肿瘤的治疗. 许多具有上皮表型肿瘤细胞的转移、运动和入侵能力在接受刺激信号后增强这一过程称EMT[53]. EMT使肿瘤细胞失去上皮特性, 包括上皮极性和细胞-细胞

的接触结构, 取而代之的是获得了较高的转移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型, 从而使得它们侵袭并转移到邻近周围组织[54], 因此, EMT赋予肿瘤细胞离开原发肿瘤和侵入局部组织转移扩散的能力[55]. 在EMT过程中, 上皮细胞经历了细胞骨架的重塑, 可能会失去促进细胞间质接触的蛋白质, 如E-cadherin和Y-catenin, 而获得间质标记物, 如波形蛋白、纤维连接蛋白、N-cadherin、MMP-2、MMP-9, 导致细胞迁移和侵袭的增强[54]. 例如: 在NSCLC中, Tian等[47]研究发现, GCNT3作为miR-302b-3p的直接靶标, 可通过影响E-cadherin、N-cadherin和波形蛋白, 抑制NSCLC侵袭和转移, 间接揭示了GCNT3和miR-302b-3p可通过EMT影响NSCLC侵袭和转移. 在EC中, Li等[56]研究称, 锌指蛋白E-盒结合同源异形盒-1作为E-cadherin的转录抑制剂, 可直接被miR-302b-3p负向靶标抑制EMT的进程, 影响子宫内膜癌细胞的侵袭和转移. Wnt/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路在肿瘤进展过程中对EMT有重要影响, 细胞膜上的Wnt受体受信号刺激后, 促进β-catenin向细胞核的转移可能导致E-cadherin的丢失和EMT的诱导[57-59]. Huang等[60]研究表明, miR-302b可靶向生促红素人肝细胞受体酪氨酸激酶受体A2, 进而调控Wnt/β-catenin信号通路抑制了EMT, 影响了GC细胞侵袭和迁移. Jiao等[61]通过研究姜黄素在NSCLC转移中的抑制机制, 发现姜黄素作为癌症的保护因子, 可靶向且负向调控miR-302b-3p, miR-302b-3p又可负向靶标LEF1, 影响Wnt/β-catenin信号传导, 从而抑制NSCLC细胞的进展.

转化生长因子-β1 (transforming growth factor beta-1, TGF-β1)信号通路在细胞生长、分化和迁移的调节中发挥着重要作用, 已被认为是肿瘤进展的关键途径. Li等[62]研究发现, TGFβRII作为一种众所周知的跨膜受体, 与TGF-β1结合可启动TGF-β1信号通路, 此信号通路的启动上调了磷酸化ERK1/2和MMP-9的表达, 然而, TGFβRII作为肺癌细胞miR-302b的直接靶点, 抑制了TGF-β1信号通路, 因此, miR-302b通过直接靶向TGFβRII抑制TGF-β1诱导的TGF-β1/ERK途径, 从而抑制了肺癌细胞的侵袭和迁移. RUNX2是参与骨髓间质干细胞成骨分化、骨发育等过程的重要转录因子[63], 被发现在人OST细胞系中显著过表达[64], Xie等[45]研究发现, 上调或下调miR-302b的表达均会导致RUNX2水平的反向变化, 并且miR-302b可靶向RUNX2在OST的侵袭和迁移活动中发挥肿瘤抑制作用. 芬太尼作为一种强麻醉镇痛药, 广泛应用于外科手术, 有研究称芬太尼能够抑制肿瘤的进展, 包括增殖、细胞周期、凋亡、侵袭和化疗敏感性[65-68], Wang等[69]研究发现, 芬太尼通过刺激miR-302b的表达而抑制了ESCC细胞的侵袭, 但下调了erb-b2受体酪氨酸激酶4 (Erb-b2 receptor tyrosine kinase 4, ERBB4), 因此, 芬太尼可能通过miR-302b/ERBB4途径抑制ESCC细胞的侵袭. 在HCC中, Wang等[70]研究发现, miR-302b通过靶向AKT2调节NF-κB和MMP-2的表达, 抑制HCC细胞的侵袭和转移, 提示AKT2是肝癌转移和侵袭的关键信号整合因子(图3).

2.3 抑制肿瘤相关性炎症 有研究称, 肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)是长期炎性刺激(炎性因子或炎性细胞)所致细胞内的信号通路异常, 而异常的信号通路又发挥多种促肿瘤作用: 如促进细胞的增殖和存活、促进血管的新生和转移、减弱获得性免疫反应以及改变机体对化疗药物和激素的反应[71], 因此, CRI在肿瘤发生及进展中具有非常重要的作用. 本团队自2015年开始, 一直致力于探索miR-302b在肿瘤中的作用, 就miR-302b与肿瘤相关炎症关系的研究做过深入的分析, 首先明确了miR-302b在ESCC中的表达水平低于永生化食管上皮细胞, 且48 h的炎症刺激降低了ESCC中miR-302b的表达, 但对永生化食管上皮细胞没有影响, 说明miR-302b的表达水平与食管癌CRI有关[71]. 进一步研究发现, miR-302b减少了CRI的关键转录因子(NF-κB、STAT3和HIF-1α)及其下游细胞因子(IL-6、IL-23和TNF-β), 并且ESCC组织中的miR-302b与潜在的靶基因蛋白表达ERBB4, 干扰素调控因子IRF2和趋化因子受体CXCR4之间呈负相关, 这些研究表明, miR-302b可能是一种调节CRI的新型miRNA, 可通过靶向ERBB4, IRF2和CXCR4抑制CRI的关键途径和下游细胞因子的表达, 从而导致肿瘤生长减少[72].

3 miR-302b在肿瘤耐药和药敏中的作用及调控机制

miR-302b不仅可通过调控不同的靶基因在肿瘤的增值、凋亡、侵袭和迁移等方面具有重要作用, 在恢复耐药的肿瘤细胞对化疗药物的敏感性及增加药敏上亦发挥着不可忽视的作用. 肿瘤细胞产生耐药是导致患者治疗效果不理想的重要原因, 产生耐药的途径和机制多种多样, 因此, 鉴定与建立耐药表型有关的分子机制, 是制定预防或克服抗肿瘤治疗的癌症耐药新策略的迫切需要.

BC是导致女性癌症相关死亡的主要原因, BC患者通常对顺铂(cisplatin, DDP)为主的化疗有良好的初始反应, 但耐药性是治疗失败的主要原因之一, 尤其是转移性疾病患者[73,74]. Cataldo等[75]研究发现, miR-302b过表达增强了BC细胞系对DDP的敏感性, 降低了细胞存活率和对治疗的反应, 还鉴定了G1/S转换的主调节因子E2F1作为miR-302b的直接靶基因, E2F1转录激活了DNA损伤的主要细胞传感器ATM, miR-302b通过对

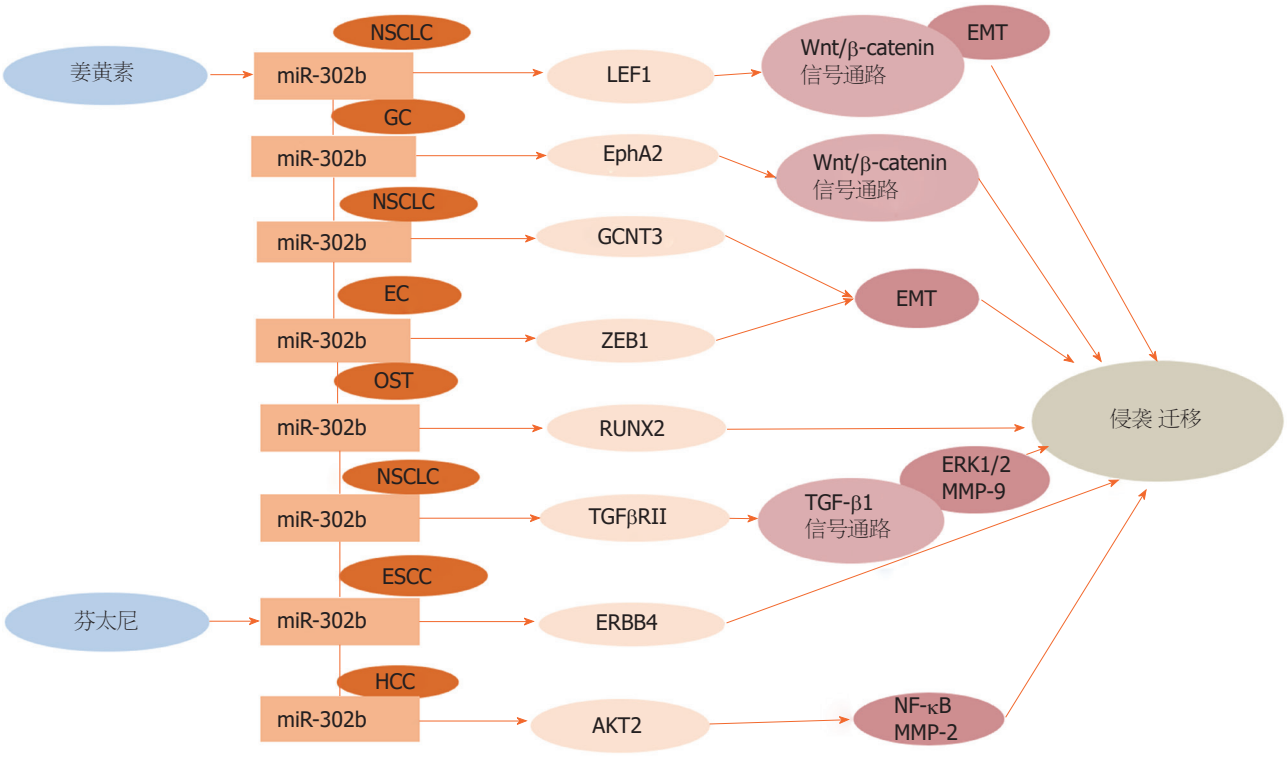


图 3　miR-302b介导肿瘤迁移和侵袭的相关信号通路. 不同肿瘤中, miR-302b可通过不同的信号通路影响肿瘤细胞的迁移和侵袭. NSCLC: 非小细胞肺癌; EC: 食管癌; OST: 骨肉瘤; ESCC: 食管鳞状细胞癌; GC: 胃癌; HCC: 肝细胞癌; EMT: 上皮间质转化.

E2F1的负调控间接影响ATM的表达, 阻断DDP治疗后细胞周期的进展. 此外, miR-302b降低了BC细胞修复受损DNA的能力, 增强了DDP治疗后细胞凋亡的激活. 因此, miR-302b通过调节E2F1/ATM轴在BC细胞对DDP的反应中发挥了相关作用, 是克服化疗耐药的有效治疗手段(图1).

肝癌是我国最常见的癌症类型之一, 也是我国死亡率最高的癌症之一[76]. 在治疗肝癌的100多种药物中, 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是目前最理想的药物, 应用广泛. 但是, 由于5-FU耐药的迅速发展, 单用5-FU治疗晚期肝癌的疗效并不理想. 因此, 许多人致力于寻找影响5-FU在肿瘤细胞中敏感性的基因, 或5-FU诱导的细胞凋亡. Cai等[77]证明了miR-302b可以增强肝癌细胞中5-FU的化疗敏感性, 诱导肝癌细胞的凋亡, 通过靶向Mcl-1和二氢嘧啶脱氢酶完成(图1), 由于其在肝癌细胞中的低表达水平, 因此, miR-302b在开发更好的基因递送系统后, 将成为潜在的候选分子, 可提高晚期肝癌患者的化疗效率.

有学者证实[78], 全反式维甲酸(all trans retinoic acid, ATRA)是维甲酸的衍生物, 作为诱导分化剂, 对多种肿瘤细胞具有诱导分化、抑制增殖并促进凋亡的作用. Chen等[79]研究发现, 因为, ATRA可通过线粒体功能紊乱、内质网应激和活性氧生成诱导胶质母细胞瘤细胞死亡, 且ATRA通过维甲酸受体a介导的途径以剂量和时间依赖的方式上调miR-302b的表达, 所以, miR-302b的过表达增强了ATRA介导的多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)细胞死亡, 进一步研究发现, E2F3作为miR-302b的直接靶基因(图1), miR-302b降低的E2F3水平与ATRA介导的胶质瘤细胞死亡有关, 因此, MiR-302b抑制的E2F3表达参与ATRA介导的细胞死亡途径, 且miR-302b及其直接靶基因可能成为未来疾病治疗的重要靶点.

4 miR-302b在肿瘤细胞自噬中的作用及调控机制

自噬是一种与凋亡、坏死并列的细胞程序性死亡方式, 又被称作是II型程序性细胞死亡. 近年来的研究发现自噬信号通路异常跟肿瘤的发生和发展密切相关, 适度的自噬可使细胞适应不利因素从而利于肿瘤细胞的存活, 但过度的自噬会损伤细胞器, 从而导致细胞发生自噬性死亡[80]. 因此以自噬为靶点, 探索miR-302b-3p调控肿瘤的自噬, 寻找肿瘤等疾病的新治疗方式, 也成为了研究的热点. Chen等[81]研究发现, SQSTM1作为多聚体泛素化合物和自噬体之间的桥梁起着作用, miR-302b-3p靶向SQSTM1的3'UTR的584-590的位置, 并会导致SQSTM1的低表达, 从而使细胞自噬相关蛋白LC3-II/LC3-I和Beclin1的表达明显上升, 最终抑制BC细胞的自噬.

5 结论

综上所述, miR-302b在以上恶性肿瘤中作为一个潜在的抑癌基因, 靶向或控制多个信号通路基因的表达, 影响肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、肿瘤相关炎症、自噬和耐药等恶性过程, 并且miR-302b在肿瘤组织中的低表达水平与临床病理特征相关. miR-302b具有广阔的临床应用前景, 其有望成为恶性肿瘤分子靶向治疗的关键靶点, 研究miR-302b在恶性肿瘤中的潜在调控机制, 对多种恶性肿瘤的诊断、治疗及疾病预后具有重要意义.

虽然近几年miR-302b的研究越发火热, 但仍存在一些问题有待进一步探究: (1)大量研究显示, miR-302b在恶性肿瘤中作为抑癌基因存在, 但也有研究发现, miR-302b在恶性生殖细胞肿瘤中的表达高于正常性腺和良性生殖细胞肿瘤[82], miR-302b-3p在睾丸生殖细胞肿瘤(testicular germ cell tumor, TGCT)中不仅高表达, 而且可能通过诱导SPRY4的表达和激活MAPK/ERK途径而成为TGCT癌基因[83], 因此, 继续完善miR-302b的功能并深入研究其作用机制, 将对肿瘤患者的诊断和治疗等有着重要意义; (2)目前, miRNA在体液中被发现, 如血清、脑脊液、尿液、精液、唾液等, 这些循环miRNA表现出非凡的稳定性和抗降解能力, 对RNA酶和极端的理化因素的处理不敏感, 这使得循环miRNA作为理想的疾病标记物, 对多种肿瘤具有诊断和预后的价值[84], 有研究发现, miR-302b-3p在OSCC患者的唾液细胞外囊泡中表达, 且具有作为生物标志物的潜力[85], 但有关循环miR-302b表达的研究少之甚少, 大部分研究的实验样本来源于组织, 因此, 循环miR-302b的表达, 且对恶性肿瘤的诊断、预后和治疗等的价值, 也是值得深入研究的; (3)miR-302b作为miR-302家族中的一员, 是否与miR-302家族存在一些功能上的交叉, 亦或是存在一定的关联, 助于明确miR-302b的作用, 这都是有待进一步的实验论证的; (4)上下游靶向调控机制的明确, 有助于丰富恶性肿瘤发生发展的分子机制, 为未来靶向治疗药物的开发提供新的思路, 有研究表明, 长链非编码RNA可以作为miR-302b的上游调控基因, 影响肿瘤的发生、发展[86], 同样有研究发现, 环状RNA可通过调节miR-302b-3p/IGF-1R轴, 影响喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)的进程[87], 但关于miR-302b上游调控机制的研究有限, 因此, 在现有研究的基础上, 更进一步的研究miR-302b的上游调控机制也是很有必要的.

6 参考文献

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

2 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Xia C, Zuo T, Yang Z, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2013. *Cancer Lett* 2017; 401: 63-71 [PMID: 28476483 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.04.024]

3 王宁, 刘硕, 杨雷, 张希, 袁延楠, 李慧超, 季加孚. 2018全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志 2019; 5: 87-97 [DOI: 10.12151/JMCM.2019.01-10]

4 甘廷庆, 蔡正文. 微小RNA-452在肿瘤中的表达及作用机制的研究进展. 广西医学 2018; 40: 1864-1866, 1871 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2018.16.24]

5 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042 DOI: 10.1038/nature02871]

6 Pfeffer S, Zavolan M, Grässer FA, Chien M, Russo JJ, Ju J, John B, Enright AJ, Marks D, Sander C, Tuschl T. Identification of virus-encoded microRNAs. *Science* 2004; 304: 734-736 [PMID: 15118162 DOI: 10.1126/science.1096781]

7 Kröger H, Donner I, Skiello G. Influence of a new virostatic compound on the induction of enzymes in rat liver. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1426-1429 [PMID: 24 DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715]

8 Hummel R, Hussey DJ, Haier J. MicroRNAs: predictors and modifiers of chemo- and radiotherapy in different tumour types. *Eur J Cancer* 2010; 46: 298-311 [PMID: 19948396 DOI: 10.1016/j.ejca.2009.10.027]

9 Kong YW, Ferland-McCollough D, Jackson TJ, Bushell M. microRNAs in cancer management. *Lancet Oncol* 2012; 13: e249-e258 [PMID: 22652233 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70073-6]

10 Bonfrate L, Altomare DF, Di Lena M, Travaglio E, Rotelli MT, De Luca A, Portincasa P. MicroRNA in colorectal cancer: new perspectives for diagnosis, prognosis and treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 311-320 [PMID: 24078989]

11 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]

12 Wu L, Qu X. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges. *Chem Soc Rev* 2015; 44: 2963-2997 [PMID: 25739971 DOI: 10.1039/c4cs00370e]

13 Yu S, Liu Y, Wang J, Guo Z, Zhang Q, Yu F, Zhang Y, Huang K, Li Y, Song E, Zheng XL, Xiao H. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2084-2092 [PMID: 22472564 DOI: 10.1210/jc.2011-3059]

14 Gao Z, Zhu X, Dou Y. The miR-302/367 cluster: a comprehensive update on its evolution and functions. *Open Biol* 2015; 5: 150138 [PMID: 26631377 DOI: 10.1098/rsob.150138]

15 Yan GJ, Yu F, Wang B, Zhou HJ, Ge QY, Su J, Hu YL, Sun HX, Ding LJ. MicroRNA miR-302 inhibits the tumorigenicity of endometrial cancer cells by suppression of Cyclin D1 and CDK1. *Cancer Lett* 2014; 345: 39-47 [PMID: 24333727 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.11.023]

16 Cao YP, Pan M, Song YL, Zhang HL, Sui HT, Shan BC, Piao HX. MiR-302 a/b/c suppresses tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma by targeting MACC1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 7863-7873 [PMID: 31599411 DOI: 10.26355/eurrev_201909_18996]

17 Rosa A, Brivanlou AH. A regulatory circuitry comprised of miR-302 and the transcription factors OCT4 and NR2F2 regulates human embryonic stem cell differentiation. *EMBO J* 2011; 30: 237-248 [PMID: 21151097 DOI: 10.1038/

emboj.2010.319]
18 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
19 Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol* 2010; 46: 407-410 [PMID: 20403722 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.015]
20 韩晟. 口腔颌面部恶性肿瘤流行病学与卫生经济学风险因素的研究. 博士论文, 第四军医大学 2010. Available from: https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode
21 刘爱芹, 李莎莎, 周旋, 王旭东, 张仑. 信号传导及转录激活因子调控微RNA-21影响人舌鳞状细胞癌细胞侵袭能力的体外研究. 中华口腔医学杂志 2013; 48: 539-544 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2013.09.006]
22 杨军成, 刘广毅, 何兴状, 牟辉. miR-302b过表达对人舌癌细胞株TSCCa增殖、迁移和侵袭的影响. 河北医药 2019; 41: 15-18, 23 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.01.003]
23 Ramos-García P, González-Moles MÁ, González-Ruiz L, Ruiz-Ávila I, Ayén Á, Gil-Montoya JA. Prognostic and clinicopathological significance of cyclin D1 expression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2018; 83: 96-106 [PMID: 30098785 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.06.007]
24 刘佳佳, 曾昕, 陈谦明, 李敬. MicroRNA-302b通过靶向FZD6抑制口腔鳞状细胞癌的侵袭迁移. 2018年中华口腔医学会第十次全国口腔黏膜病学术大会暨第八次全国口腔中西医结合学术大会论文集; 2018-08-09; 中国上海. 2018: 256-258
25 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
26 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]
27 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
28 Kong YW, Ferland-McCollough D, Jackson TJ, Bushell M. microRNAs in cancer management. *Lancet Oncol* 2012; 13: e249-e258 [PMID: 22652233 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70073-6]
29 Zhang M, Yang Q, Zhang L, Zhou S, Ye W, Yao Q, Li Z, Huang C, Wen Q, Wang J. miR-302b is a potential molecular marker of esophageal squamous cell carcinoma and functions as a tumor suppressor by targeting ErbB4. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 10 [PMID: 24438167 DOI: 10.1186/1756-9966-33-10]
30 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
31 马明铭, 张明鑫. miR-302b在非小细胞肺癌中的表达及意义. 现代肿瘤医学 2015; (19): 2741-2743 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.19.10]
32 Ma J, Zhou Z. Downregulation of miR-302b is associated with poor prognosis and tumor progression of breast cancer. *Breast Cancer* 2020; 27: 291-298 [PMID: 31721061 DOI: 10.1007/s12282-019-01022-w]
33 Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ. Screening for gastric cancer in Western countries. *Gut* 2016; 65: 543-544 [PMID: 26611232 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310356]
34 Blake SM, Klepp KI, Pechacek TF, Folsom AR, Luepker RV, Jacobs DR, Mittelmark MB. Differences in smoking cessation strategies between men and women. *Addict Behav* 1989; 14: 409-418 [PMID: 2789466 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32226-7]
35 Tang L, Hu H, He Y, Mcleod HL, Xiao D, Chen P, Shen L, Zeng S, Yin X, Ge J, Li L, Ma J, Chen Z, Huang J. The relationship between miR-302b and EphA2 and their clinical significance in gastric cancer. *J Cancer* 2018; 9: 3109-3116 [PMID: 30210634 DOI: 10.7150/jca.25235]
36 Liu FY, Wang LP, Wang Q, Han P, Zhuang WP, Li MJ, Yuan H. miR-302b regulates cell cycles by targeting CDK2 via ERK signaling pathway in gastric cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 2302-2313 [PMID: 27465546 DOI: 10.1002/cam4.818]
37 Ma G, Li Q, Dai W, Yang X, Sang A. Prognostic Implications of miR-302a/b/c/d in Human Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2017; 23: 899-905 [PMID: 28795345 DOI: 10.1007/s12253-017-0282-7]
38 崔曼莉, 叶文广, 王景杰, 张明鑫. miR-302b在结肠癌组织中的表达及意义.转化医学电子杂志 2017; 4: 34-36 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-6894.2017.05.008]
39 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
40 Li Z, Zhou L, Lin C, Pan X, Xie J, Zhao L, Quan J, Xu J, Guan X, Xu W, Li H, Chen Y, Lai Y. MiR-302b regulates cell functions and acts as a potential biomarker to predict recurrence in bladder cancer. *Life Sci* 2018; 209: 15-23 [PMID: 30075175 DOI: 10.1016/j.lfs.2018.07.057]
41 Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, Guo CC, Lotan Y, Kassouf W. Bladder cancer. *Lancet* 2016; 388: 2796-2810 [PMID: 27345655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8]
42 Berdik C. Unlocking bladder cancer. *Nature* 2017; 551: S34-S35 [PMID: 29117159 DOI: 10.1038/551S34a]
43 Grossman HB. Bladder cancer: neoadjuvant is new again. *Lancet Oncol* 2011; 12: 830-831 [PMID: 21831712 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70197-8]
44 Zhang Y, Hu H, Song L, Cai L, Wei R, Jin W. Epirubicin-mediated expression of miR-302b is involved in osteosarcoma apoptosis and cell cycle regulation. *Toxicol Lett* 2013; 222: 1-9 [PMID: 23845851 DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.06.242]
45 Xie Y, Sun W, Deng Z, Zhu X, Hu C, Cai L. MiR-302b Suppresses Osteosarcoma Cell Migration and Invasion by Targeting Runx2. *Sci Rep* 2017; 7: 13388 [PMID: 29042587 DOI: 10.1038/s41598-017-13353-9]
46 Ge T, Yin M, Yang M, Liu T, Lou G. MicroRNA-302b suppresses human epithelial ovarian cancer cell growth by targeting RUNX1. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34: 2209-2220 [PMID: 25562167 DOI: 10.1159/000369664]
47 Li Q, Ran P, Zhang X, Guo X, Yuan Y, Dong T, Zhu B, Zheng S, Xiao C. Downregulation of N-Acetylglucosaminyltransferase GCNT3 by miR-302b-3p Decreases Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cell Proliferation, Migration and Invasion. *Cell Physiol Biochem* 2018; 50: 987-1004 [PMID: 30355927 DOI: 10.1159/000494482]
48 Wang L, Yao J, Shi X, Hu L, Li Z, Song T, Huang C. MicroRNA-302b suppresses cell proliferation by targeting EGFR in human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 448 [PMID: 24083596 DOI: 10.1186/1471-2407-13-448]
49 Wang L, Yao J, Zhang X, Guo B, Le X, Cubberly M, Li Z, Nan K, Song T, Huang C. miRNA-302b suppresses human hepatocellular carcinoma by targeting AKT2. *Mol Cancer Res*

2014; 12: 190-202 [PMID: 24337067 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0411]
50 Khodayari N, Mohammed KA, Lee H, Kaye F, Nasreen N. MicroRNA-302b targets Mcl-1 and inhibits cell proliferation and induces apoptosis in malignant pleural mesothelioma cells. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 1996-2009 [PMID: 27725905]
51 Guo B, Zhao Z, Wang Z, Li Q, Wang X, Wang W, Song T, Huang C. MicroRNA-302b-3p Suppresses Cell Proliferation Through AKT Pathway by Targeting IGF-1R in Human Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42: 1701-1711 [PMID: 28743112 DOI: 10.1159/000479419]
52 刘翼, 祝琳, 康敏. miR-302b-3p对食管癌EC-109细胞增殖和凋亡的影响及其机制. 吉林大学学报(医学版) 2019; 45: 1346-1352 [DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190626]
53 Savagner P. Epithelial-mesenchymal transitions: from cell plasticity to concept elasticity. *Curr Top Dev Biol* 2015; 112: 273-300 [PMID: 25733143 DOI: 10.1016/bs.ctdb.2014.11.021]
54 郑舒丹, 程诗萌, 董亚兵, 李其富, 朱宁文. RACK1与肿瘤细胞的侵袭和转移相关性研究进展. 中国美容整形外科杂志 2019; 30: 500-503, 511
55 Antoon JW, Nitzchke AM, Martin EC, Rhodes LV, Nam S, Wadsworth S, Salvo VA, Elliott S, Collins-Burow B, Nephew KP, Burow ME. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase alters microRNA expression and reverses epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2013; 42: 1139-1150 [PMID: 23403951 DOI: 10.3892/ijo.2013.1814]
56 Li Y, Huo J, Pan X, Wang C, Ma X. MicroRNA 302b-3p/302c-3p/302d-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition and promotes apoptosis in human endometrial carcinoma cells. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 1275-1284 [PMID: 29563806 DOI: 10.2147/OTT.S154517]
57 Song S, Mazurek N, Liu C, Sun Y, Ding QQ, Liu K, Hung MC, Bresalier RS. Galectin-3 mediates nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signaling in human colon cancer cells by regulation of glycogen synthase kinase-3beta activity. *Cancer Res* 2009; 69: 1343-1349 [PMID: 19190323 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4153]
58 Heuberger J, Birchmeier W. Interplay of cadherin-mediated cell adhesion and canonical Wnt signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a002915 [PMID: 20182623 DOI: 10.1101/cshperspect.a002915]
59 Su YJ, Chang YW, Lin WH, Liang CL, Lee JL. An aberrant nuclear localization of E-cadherin is a potent inhibitor of Wnt/β-catenin-elicited promotion of the cancer stem cell phenotype. *Oncogenesis* 2015; 4: e157 [PMID: 26075748 DOI: 10.1038/oncsis.2015.17]
60 Huang J, He Y, Mcleod HL, Xie Y, Xiao D, Hu H, Chen P, Shen L, Zeng S, Yin X, Ge J, Li L, Tang L, Ma J, Chen Z. miR-302b inhibits tumorigenesis by targeting EphA2 via Wnt/β-catenin/EMT signaling cascade in gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 886 [PMID: 29273006 DOI: 10.1186/s12885-017-3875-3]
61 Jiao DM, Yan L, Wang LS, Hu HZ, Tang XL, Chen J, Wang J, Li Y, Chen QY. Exploration of inhibitory mechanisms of curcumin in lung cancer metastasis using a miRNA- transcription factor-target gene network. *PLoS One* 2017; 12: e0172470 [PMID: 28231299 DOI: 10.1371/journal.pone.0172470]
62 Li J, Yu J, Zhang H, Wang B, Guo H, Bai J, Wang J, Dong Y, Zhao Y, Wang Y. Exosomes-Derived MiR-302b Suppresses Lung Cancer Cell Proliferation and Migration via TGFβRII Inhibition. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38: 1715-1726 [PMID: 27160836 DOI: 10.1159/000443111]
63 Chu Q, Gao Y, Gao X, Dong Z, Song W, Xu Z, Xiang L, Wang Y, Zhang L, Li M, Gao Y. Ablation of Runx2 in Ameloblasts Suppresses Enamel Maturation in Tooth Development. *Sci Rep* 2018; 8: 9594 [PMID: 29941908 DOI: 10.1038/s41598-018-27873-5]
64 Sadikovic B, Thorner P, Chilton-Macneill S, Martin JW, Cervigne NK, Squire J, Zielenska M. Expression analysis of genes associated with human osteosarcoma tumors shows correlation of RUNX2 overexpression with poor response to chemotherapy. *BMC Cancer* 2010; 10: 202 [PMID: 20465837 DOI: 10.1186/1471-2407-10-202]
65 Qin Y, Li L, Chen J, Tang X, Liao C, Xie Y, Xiao Q. Fentanyl inhibits progression of human gastric cancer MGC-803 cells by NF-kappaB downregulation and PTEN upregulation in vitro. *Oncol Res* 2012; 20: 61-69 [PMID: 23193912 DOI: 10.3727/096504012x13473664562501]
66 Zong L, Abe M, Seto Y, Ji J. The challenge of screening for early gastric cancer in China. *Lancet* 2016; 388: 2606 [PMID: 27894662 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32226-7]
67 Ling H, Samarasinghe S, Kulasiri D. Computational experiments reveal the efficacy of targeting CDK2 and CKIs for significantly lowering cellular senescence bar for potential cancer treatment. *Biosystems* 2013; 111: 71-82 [PMID: 23254306 DOI: 10.1016/j.biosystems.2012.12.001]
68 Neuzillet C, Hammel P, Tijeras-Raballand A, Couvelard A, Raymond E. Targeting the Ras-ERK pathway in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 147-162 [PMID: 23085856 DOI: 10.1007/s10555-012-9396-2]
69 Wang N, Zhang Z, Lv J. Fentanyl inhibits proliferation and invasion via enhancing miR-302b expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16: 459-466 [PMID: 29928433 DOI: 10.3892/ol.2018.8616]
70 Wang L, Yao J, Sun H, Sun R, Chang S, Yang Y, Song T, Huang C. miR-302b suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting AKT2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 847-855 [PMID: 26254095 DOI: 10.1007/s13277-015-3330-5]
71 张鹏江, 崔曼莉, 张超, 王景杰, 张明鑫. 炎症相关细胞因子对食管癌细胞株miR-302b表达的影响. 现代肿瘤医学 2016; 24: 690-693 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.05.003]
72 Zhang M, Zhang L, Cui M, Ye W, Zhang P, Zhou S, Wang J. miR-302b inhibits cancer-related inflammation by targeting ERBB4, IRF2 and CXCR4 in esophageal cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 49053-49063 [PMID: 28467773 DOI: 10.18632/oncotarget.17041]
73 Roy V, Pockaj BA, Allred JB, Apsey H, Northfelt DW, Nikcevich D, Mattar B, Perez EA. A Phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every 2 weeks as preoperative therapy for stage II or III breast cancer: NCCTG study N0338. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 540-544 [PMID: 22868240 DOI: 10.1097/COC.0b013e318256f619]
74 Mayer IA, Abramson VG, Lehmann BD, Pietenpol JA. New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 782-790 [PMID: 24536073 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0583]
75 Combe B. [The immunology of rheumatoid arthritis. Influence of basic treatment]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1989; 56: 30-33 [PMID: 2662372 DOI: 10.18632/oncotarget.6381]
76 Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S, He J. Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 2-12 [PMID: 25717220 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06]
77 Cai D, He K, Chang S, Tong D, Huang C. MicroRNA-302b Enhances the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cell Lines to 5-FU via Targeting Mcl-1 and DPYD. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 23668-23682 [PMID: 26457704 DOI: 10.3390/ijms161023668]
78 周青, 魏翔, 张素梅, 汪渊. ATRA对肝癌细胞HepG2生物学行为的影响. 安徽医科大学学报 2019; 54: 1928-1933 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.018]
79 Chen PH, Shih CM, Chang WC, Cheng CH, Lin CW, Ho

KH, Su PC, Chen KC. MicroRNA-302b-inhibited E2F3 transcription factor is related to all trans retinoic acid-induced glioma cell apoptosis. *J Neurochem* 2014; 131: 731-742 [PMID: 25040912 DOI: 10.1111/jnc.12820]
80 周芳亮, 胡梅, 胡晶, 蔺婷, 何迎春. 山楂酸通过PI3K/Akt/mTOR通路诱导鼻咽癌CNE2细胞自噬研究. 中草药 2020; 51: 2481-2485
81 陈晶, 白勇, 木拉提·库尔班, 孙国辉, 叶斯波力. miR-302b-3p靶向SQSTM1调控乳腺癌MCF7细胞的自噬. 解剖学研究 2019; 41: 110-114
82 Murray MJ, Saini HK, van Dongen S, Palmer RD, Muralidhar B, Pett MR, Piipari M, Thornton CM, Nicholson JC, Enright AJ, Coleman N. The two most common histological subtypes of malignant germ cell tumour are distinguished by global microRNA profiles, associated with differential transcription factor expression. *Mol Cancer* 2010; 9: 290 [PMID: 21059207 DOI: 10.1186/1476-4598-9-290]
83 Das MK, Evensen HSF, Furu K, Haugen TB. miRNA-302s may act as oncogenes in human testicular germ cell tumours. *Sci Rep* 2019; 9: 9189 [PMID: 31235829 DOI: 10.1038/s41598-019-45573-6]
84 张春妮, 张辰宇. 体液microRNA作为新的无创伤性生物标志物的意义. 分子诊断与治疗杂志 2011; 3: 145-151 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2011.03.001]
85 Gai C, Camussi F, Broccoletti R, Gambino A, Cabras M, Molinaro L, Carossa S, Camussi G, Arduino PG. Salivary extracellular vesicle-associated miRNAs as potential biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18: 439 [PMID: 29669525 DOI: 10.1186/s12885-018-4364-z]
86 Sun L, Guo Y, He P, Xu X, Zhang X, Wang H, Tang T, Zhou W, Xu P, Xie P. Genome-wide profiling of long noncoding RNA expression patterns and CeRNA analysis in mouse cortical neurons infected with different strains of borna disease virus. *Genes Dis* 2019; 6: 147-158 [PMID: 31193942 DOI: 10.1016/j.gendis.2019.04.002]
87 Tian L, Cao J, Jiao H, Zhang J, Ren X, Liu X, Liu M, Sun Y. CircRASSF2 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-302b-3p/IGF-1R axis. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 1053-1066 [PMID: 30992382 DOI: 10.1042/CS20190110]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年7月28日; 28(14): 581-586

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.581

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

基础研究 BASIC RESEARCH

二甲双胍增强索拉菲尼诱导HepG2细胞凋亡的分子机制

叶艳清, 曾 斌, 廖跃光, 刘茂生, 华宗荣

叶艳清, 曾斌, 廖跃光, 刘茂生, 华宗荣, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

叶艳清, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤及消化内镜研究.

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划资助项目, No. 20201084.

作者贡献分布: 叶艳清、曾斌、廖跃光、刘茂生及华宗荣对此文所作贡献均等; 此课题由叶艳清与刘茂生设计; 研究过程由叶艳清、华宗荣及曾斌操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由叶艳清提供; 数据分析由廖跃光完成; 本论文写作由叶艳清与廖跃光完成.

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科. gnmu2002@126.com

收稿日期: 2020-03-24
修回日期: 2020-06-19
接受日期: 2020-06-24
在线出版日期: 2020-07-28

Molecular mechanism for metformin to enhance pro-apoptotic effect of sorafenib in HepG2 cells

Yan-Qing Ye, Bin Zeng, Yue-Guang Liao, Mao-Sheng Liu, Zong-Rong Hua

Yan-Qing Ye, Bin Zeng, Yue-Guang Liao, Mao-Sheng Liu, Zong-Rong Hua, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Jiangxi Provincial Health Commission, No. 20201084.

Corresponding author: Yan-Qing Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnmu2002@126.com

Received: 2020-03-24
Revised: 2020-06-19
Accepted: 2020-06-24
Published online: 2020-07-28

Abstract

BACKGROUND

Prolonging the survival time of patients with advanced liver cancer is a major clinical challenge. Sorafenib (Sor) is the only targeted drug for the treatment of advanced liver cancer, but drug resistance has become a problem.

AIM

To explore the effect and molecular mechanism of metformin (Met) in enhancing pro-apoptotic effect of Sor in HepG2 cells.

METHODS

MTT assay was used to evaluate the anti-proliferation effects of Met and Sor, alone or in combination. Flow cytometry was employed to analyze cell cycle and cell apoptosis. The expression of Caspase-3, Bax, AMPK, P53, and mTORC1 was evaluated by Western blot.

RESULTS

MTT assay showed that both Met and Sor decreased HepG2 cells viability, and Met combined with Sor had a synergistic inhibitory effect. The relative cell viability rates of the control group, Met group, Sor group, and combination group were 100%, 79.96% ± 4.41%, 85.33% ± 1.00%, and 68.60% ± 4.02%, respectively. Flow cytometry showed that both Met and Sor induced HepG2 cell apoptosis, and Met combined with Sor had a synergistic effect. The apoptosis rates of the control group, Met group, Sor group, and combination group were 4.47% ± 1.93%, 13.73% ± 1.18%, 9.50% ± 0.20%, and 29.03% ± 0.35%, respectively. Western blot analysis showed that both Met and Sor increased the expression of Caspase-3, Bax, P53, and AMPK and decreased the expression of mTORC1.

CONCLUSION

Met can enhance the pro-apoptotic effect of Sor in

HepG2 cells.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metformin; Sorafenib; HepG2 cell; Molecular mechanism

Citation: Ye YQ, Zeng B, Liao YG, Liu MS, Hua ZR. Molecular mechanism for metformin to enhance pro-apoptotic effect of sorafenib in HepG2 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 581-586
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/581.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.581

摘要

背景

延长进展期肝癌生存时间是目前临床上一大难点. 索拉菲尼(Sorfenib, Sor)是目前唯一用于治疗进展期肝癌的靶向药物, 但其耐药成为一个问题. 本研究拟通过实验研究二甲双胍(Metformin, Met)增强Sor的疗效, 为进展期肝癌的治疗提供参考.

目的

探讨Met增强Sor诱导人肝癌HepG2细胞凋亡及潜在分子机制.

方法

MTT法检测Met、Sor及二者联合对人肝癌HepG2细胞的增殖抑制作用,流式细胞仪测定各组的凋亡率; Western blot检测各组表达Caspase-3、Bax、AMPK、P53及mTORC1水平.

结果

MTT结果显示Met和Sor联合对HepG2细胞的增殖抑制作用强于单药组、对照组、Met组、Sor组、联合用药组的细胞相对活力分别为100%、79.96%±4.41%、85.33%±1.00%、68.60%±4.02%, 差别有统计学意义(P<0.05); 流式细胞分析结果显示Met和Sor联合对HepG2细胞的凋亡诱导作用强于单药组、对照组、Met组、Sor组、联合用药组的凋亡率分别为4.47%±1.93%、13.73%±1.18%、9.50%±0.20%、29.03%±0.35%, 差别有统计学意义(P<0.05); Western blot显示, 与对照组及单药组相比, 联合用药组Caspase-3、Bax、AMPK、P53的表达增加, 而mTORC1的表达减少.

结论

Met可增强Sor诱导人肝癌HepG2细胞凋亡.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 二甲双胍; 索拉菲尼; HepG2细胞; 分子机制

核心提要: 索拉菲尼是唯一推荐于治疗晚期肝癌的靶向药物, 但耐药是一个恼人的问题! 二甲双胍近年来广泛被报道可以抑制肿瘤增殖、诱导凋亡, 且在临床上可以改善肿瘤病人的预后. 本文就是通过二者的联合作用, 观察其联合对HepG2细胞凋亡的影响及分子机制.

文献来源: 叶艳清, 曾斌, 廖跃光, 刘茂生, 华宗荣. 二甲双胍增强索拉菲尼诱导HepG2细胞凋亡的分子机制. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 581-586
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/581.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.581

0 引言

肝细胞肝癌的发病率居恶性肿瘤第五位, 也是第三大恶性肿瘤相关性死亡中的死因[1]. 中国是乙型病毒性肝炎大国, 因此中国的肝癌占世界的一半以上. 尽管手术切除、介入消融、靶向治疗等治疗方法不断进步, 但大部分肝癌就诊时已处进展期, 因此目前肝癌的治疗仍不理想. 寻找新的进展期肝癌治疗方法, 对延长肝癌患者生存期意义重大. 索拉菲尼(Sorafenib, Sor)是一种新型口服多靶点抗肿瘤药物, 是目前唯一推荐用于治疗进展期肝癌的靶向药物, 且作用机制可能与促进肝癌细胞凋亡有关[2]. 然而, 随着Sor在临床的广泛应用, 其耐药问题又随之而来. 我们前期研究发现, 二甲双胍(Merformin, Met)可抑制HepG2细胞增殖和迁移[3]、诱导其凋亡及增加靶向药物的敏感性. 新近也有研究证实, Met与Sor通过AMPK途径联合抗肝恶性肿瘤, 但其下游分子却不清楚. 本研究就是进一步探讨Met增强Sor抑制肝癌增殖及促进凋亡的分子机制, 为肝癌的治疗提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 Met、Sor(Amresco公司); MTT、PI(Sigma公司); DMSO(BBI公司); DMEM培养基(GIBCO 公司); 胎牛血清(Clark Bio公司); 小鼠抗人AMPK抗体、小鼠抗人Caspase-3抗体、兔抗人P53抗体、兔抗人Bax抗体、兔抗人mTORC1抗体、小鼠抗人β-actin抗体(Santa Cruz公司); 硝酸纤维素膜(Millipore公司); 生物素标记的山羊抗兔(二抗)购自Sigma公司; 生物素标记的山羊抗小鼠(二抗)购自公Sigma公司; Alexa Flour555标记的羊抗兔(荧光二抗)购自Invitrogen 公司; ABC (avidin2biotin complex)试剂盒购自美国Vector Laboratories公司; ECL化学发光试剂盒购自Pierce公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HepG2细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基(含青、链霉素各100 IU/L)中, 3 d传代一次, 用0.25%的胰酶和0.01%EDTA溶液消化后, 按一比三传代到25 cm^2培养瓶中培养, 单层培养和孵化于培养

箱中, 在37 ℃, 95%湿度和5%CO_2的条件下进行培养, 24 h后进行各项预处理.

1.2.2 MTT法测定细胞相对活力: 细胞按每孔5×10^3个细胞在200 μL培养基中传代至96孔板中, 生长12 h后弃原培养基, 分别按对照组(无药物处理)、Sor组(3 μmol/L Sor)、Met处理组(5 mmol/L Met)、Met+Sor组(3 μmol/L Sor+10 mmol/L Met)进行预处理, 每孔设6个复孔, 并设调零孔; 24 h后每孔分别加入20 μLMTT (5 g/L), 继续孵育4 h后弃培养基, 加入150 μL DMSO, 避光剧烈振荡5 min后, 用酶标仪在492 nm处测吸光值. 相对细胞活力计算为加药处理组的吸光值与未加药正常组吸光值的比值.

1.2.3 细胞周期分析: 用流式细胞仪进行测定细胞周期, 分别按对照组、Sor组、Met处理组、Met+Sor组(具体浓度同MTT法)预处理后, 用0.25%的胰酶消化细胞后收集细胞. 加入300 μL的1×Binding Buffer悬浮细胞; 加入5 μL的Annexin V-FITC混匀后, 避光, 室温孵育15 min; 上机前5 min再加入5 μL的PI染色; 最后补加200 μL的1×Binding Buffer进行上机检测细胞凋亡率. 用WinMDI 2.9软件对结果进行分析.

1.2.4 免疫印迹法测定蛋白表达情况: 按前面分组进行预处理HepG2细胞24 h后,收集细胞后按试剂说明书提取细胞总蛋白, 采用Western蛋白印迹法检测Caspase-3、Bax、AMPK、P53及mTORC1表达情况. 具体来, 等量上样后用SDS-PAGE电泳, 转膜到NC膜上, 用5%脱脂牛奶室温封闭30 min, 然后分别与兔抗人Caspase-3 (1:1000)、兔抗人mTORC1 (1:1000)、兔抗人P53 (1:1000)、鼠抗人Bax (1:1000)、小鼠抗人AMPK (1:1000)在4 ℃过夜, 接着与二抗山羊抗兔(1:5000)、山羊抗鼠(1:3000)室温孵育60 min, 最后用ECL化学发光法暴光. 条带灰度用Quantity One软件进行分析.

统计学处理 所有的实验均重复3次, 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,各组数据均用mean±SD表示, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Met、Sor及双药联合对肝癌HepG2细胞增殖抑制作用 从图1可以看出, 对照组、Met组、Sor组及联合组细胞相对活力分别为100%、79.96%±4.41%、85.33%±1.00%、68.60%±4.02%, 差别有统计学意义(P<0.05, 图1).

2.2 Met、Sor及双药联合对肝癌HepG2细胞凋亡的影响 从图2及图3可以看出, 对照组、Met组、Sor组及联合组细胞经Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率明显增加, 其凋亡率分别为4.47%±1.93%、13.73%±1.18%、9.50%±0.20%、29.03%±0.35%, 差别有统计学意义(P<0.05, 图3).

2.3 Met、Sor及双药联合对肝癌HepG2细胞表达凋亡相关基因的影响 用Western blot检测对照组、Met、Sor及双药联合组HepG2细胞表达Caspase-3、Bax、AMPK、P53、mTORC1的变化, 图4可以看出, Met、Sor均可促进HepG2细胞表达Caspase-3、Bax、AMPK、P53, 且减少mTORC1的表达, 而二者联合则促进Caspase-3、Bax、AMPK、P53的表达和减少mTORC1的表达更加明显,差别有统计学意义(P<0.05).

3 讨论

Met是一种广泛用于治疗2型糖尿病的药物, 其有不导致低血糖发生、不增加体重等优点. 然而近年来, 大量流行病学与临床观察发现, 与不用Met的糖尿病患者比较, 用Met治疗的糖尿病患者发生肝癌[4]、胃癌[5]、乳腺癌[6]、前列腺癌[7]、肺癌[8]、胰腺癌[9]等恶性肿瘤风险降低, 还发现Met应用可减少多种恶性肿瘤死亡风险, 延长生存时间, 改善预后, 这引起了研究者的广泛关注[10]. 进一步的基础研究表明, Met可明显抑制多种恶性肿瘤细胞如肝癌、肺癌、卵巢癌[11]、结肠癌[12]等肿瘤细胞的增殖并促进凋亡, 但其具体机制却各不相同. 索拉非尼是是唯一推荐用于治疗进展期肝癌的靶向药物, 它可通过抑制AMPK通路上的RAF激酶诱导肝癌细胞凋亡. Chun等[13]发现, Met可提高肝癌对Sor的敏感性, 但机制却不明确.

在早期研究中我们发现, Met可明显抑制HepG2细胞的增殖, 可能与诱导凋亡有关, 且这个过程可能有VEGF的参与[3]. 本研究中, 我们首先通过MTT证实Met可以增强Sor对HepG2细胞的增殖抑制作用. 进一步通过流式细胞仪分析细胞周期还发现, 可增强Sor诱导HepG2细胞的凋亡, 且Western blot证实伴随凋亡相关蛋白Caspase-3、Bax、P53表达的增加, 以上结果表明Met可以增强Sor诱导人肝癌HepG2细胞凋亡, 与已报道的部分研究结果一致[14-16].

Met抗肿瘤机制有以下几个方面: (1)激活AMPK途径: AMPK是异三聚体的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过感受细胞内的能量变化起到相应的调节作用, 当细胞内AMP/ATP比率增高时AMPK途径被激活[17]; (2)促进细胞周期停滞: 细胞周期分为DNA复制前的G1期、DNA合成期(S期)、DNA复制后的G2期及有丝分裂期(M期)4期, 细胞周期的循环中有G1/S和G2/M两个主要限制点, 研究发现在所有的调节因子中, 只有G1期的调节因子被发现在肿瘤的发生中出现改变或突变, 从而导致细胞增殖的不可控性; (3)降低循环中胰岛素及IGFs: 大量流行病学调查及实验室数据提示胰岛素抵抗、高胰岛素血症及细胞膜上胰岛素受体异常都可能导致细胞

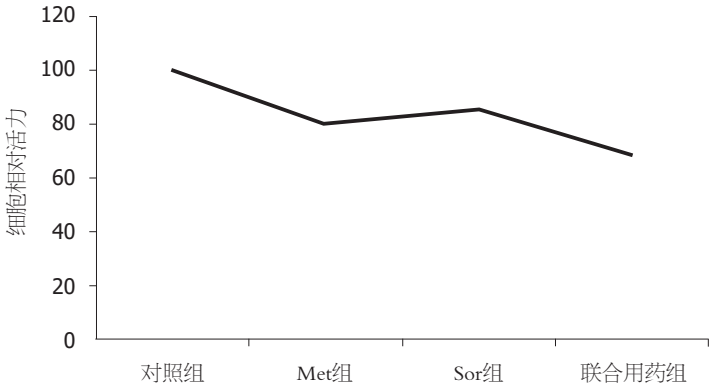


图 1　MTT测定对照组、二甲双胍处理组、索拉菲尼处理组及联合用药组处理HepG2细胞活力的变化. Met: 二甲双胍; Sor: 索拉菲尼.

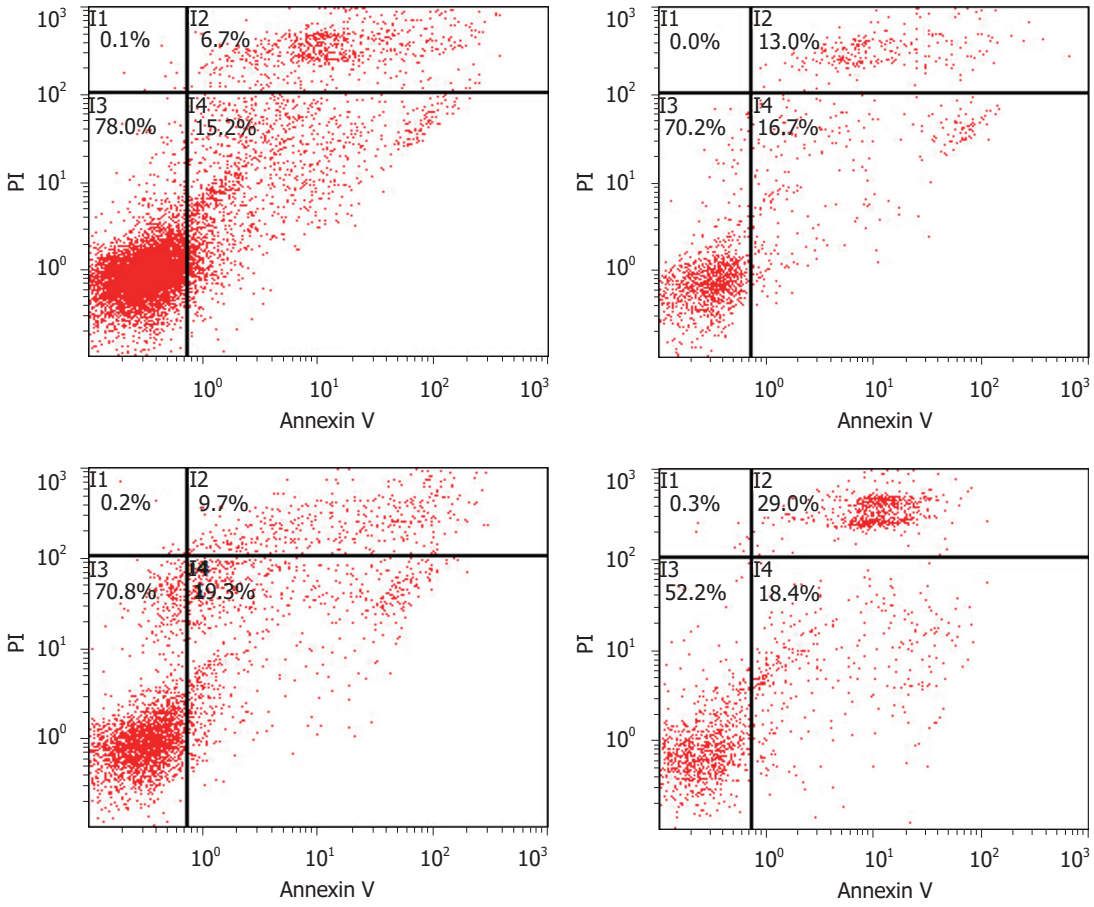


图 2　Annexin-V/PI双染流式细胞仪测定各组凋亡率. A: 对照组; B: 二甲双胍组; C: 索拉菲尼组; D: 联合用药组.

生长异常, 从而发生肿瘤[18,19]; (4)抑制肿瘤新生血管生成: Met可以抑制胰岛素和IGF-1诱导的HIF-1α和VEGF表达, 也可以抑制血管生成, 发挥抗肿瘤的作用; (5)其它: Met还有调节免疫、杀灭肿瘤干细胞、抗炎、自噬等抗肿瘤机制[20,21]. 我们的研究证实, Met联合Sor可增强AMPK的表达, 抑制mTORC1的表达, 提示Met增强Sor诱导肝癌细胞凋亡可能与活化AMPK有关.

综上所述, 我们的结果提示, Met可以增强Sor诱导肝癌HepG2细胞的凋亡, 这个过程可能与AMPK通路有关, 具体详细机制则需要进一步研究. 另外, 我们的研究均建立在单一细胞株水平的研究, 接下来还需要多株细胞株及动物水平的进一步研究来证实.

文章亮点

实验背景

我国是肝癌大国, 每年新发肝癌占世界至少一半以上. 许多肝癌诊断时已处晚期, 因此, 延长晚期肝癌的生存

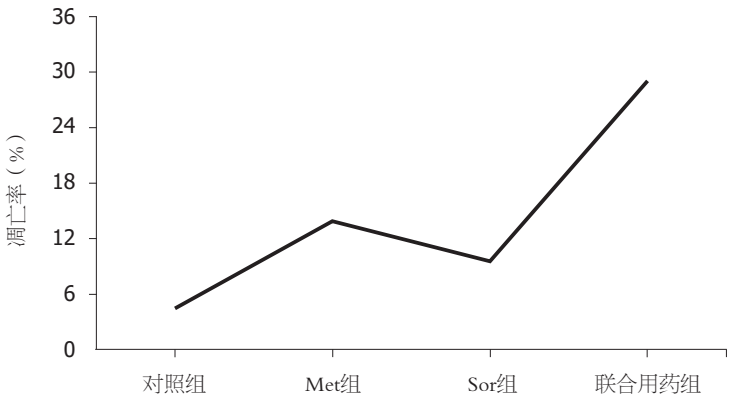


图 3　流式细胞仪测定对照组、二甲双胍处理组、索拉菲尼处理组及联合用药组处理HepG2细胞凋亡率的变化. Met: 二甲双胍; Sor: 索拉菲尼.

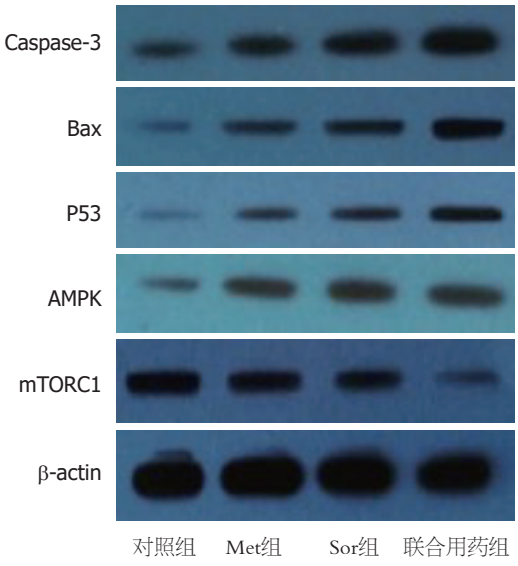


图 4　Western blot检测对照组、二甲双胍处理组、索拉菲尼处理组及联合用药组处理HepG2细胞表达Caspase-3、Bax、AMPK、P53、mTORC1的变化. Met: 二甲双胍; Sor: 索拉菲尼.

期显得尤为重要. 索拉菲尼(Sorafenib, Sor)是临床上唯一用于晚期肝癌的靶向药物, 但耐药问题同样不容乐观. 本研究拟通过细胞实验证实二甲双胍(Merformin, Met)可以增强Sor的抑制肝癌细胞增殖和促进其凋亡, 为临床提供一定的参考.

实验动机

通过细胞实验证实Met可以增强Sor的抑制肝癌细胞增殖和促进肝癌细胞凋亡, 为临床应用提供理论依据.

实验目标

通过细胞实验证实Met可以增强Sor的抑制肝癌细胞增殖作用, 同时证实其过程与促进细胞凋亡有关.

实验方法

首先通过MTT法测定单用Sor或Sor联合Met细胞增殖的影响, 再进一步用流式细胞仪测量各组的凋亡率的影响, 最后用Western-blot证实这个过程是否与相关蛋白表达的变化.

实验结果

MTT实验证实Met可以增强Sor抑制肝癌细胞的增殖, 流式细胞技术进一步证实了这个过程与促进凋亡有在. Western-blot实验证实这个过程与AMPK通路活化有关.

实验结论

Met可以增强Sor抑制肝癌细胞的增殖, 且这个过程会促进其凋亡和AMPK通路的活化.

展望前景

本研究仅建立在细胞水平的研究, 且只有一个细胞株. 未来应该增加细胞株数, 同时开展动物实验, 进一步证实其作用. 还可以在临床上对晚期肝癌合并糖尿病人应用Sor治疗进行分组, 按是否用Met分组, 观察对生存期的影响.

4　参考文献

1 La Vecchia C, Negri E. A review of epidemiological data on epilepsy, phenobarbital, and risk of liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23: 1-7 [PMID: 23492954 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32836014c8]
2 Zhang R, Chen Z, Wu SS, Xu J, Kong LC, Wei P. Celastrol Enhances the Anti-Liver Cancer Activity of Sorafenib. *Med Sci Monit* 2019; 25: 4068-4075 [PMID: 31152143 DOI: 10.12659/MSM.914060]
3 叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌. VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25: 966-973 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i11.966]
4 Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2347-2353 [PMID: 22523334 DOI: 10.1210/jc.2012-1267]
5 Li P, Zhang C, Gao P, Chen X, Ma B, Yu D, Song Y, Wang Z. Metformin use and its effect on gastric cancer in patients with type 2 diabetes: A systematic review of observational studies. *Oncol Lett* 2018; 15: 1191-1199 [PMID: 29391902 DOI: 10.3892/

ol.2017.7370]
6 De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Curr Probl Cancer* 2020; 44: 100488 [PMID: 31235186 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2019.06.003]
7 Kuo YJ, Sung FC, Hsieh PF, Chang HP, Wu KL, Wu HC. Metformin reduces prostate cancer risk among men with benign prostatic hyperplasia: A nationwide population-based cohort study. *Cancer Med* 2019; 8: 2514-2523 [PMID: 30968600 DOI: 10.1002/cam4.2025]
8 Zeng S, Gan HX, Xu JX, Liu JY. Metformin improves survival in lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Med Clin (Barc)* 2019; 152: 291-297 [PMID: 30173870 DOI: 10.1016/j.medcli.2018.06.026]
9 Wynn A, Vacheron A, Zuber J, Solomon SS. Metformin Associated With Increased Survival in Type 2 Diabetes Patients With Pancreatic Cancer and Lymphoma. *Am J Med Sci* 2019; 358: 200-203 [PMID: 31324361 DOI: 10.1016/j.amjms.2019.06.002]
10 Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 409-419 [PMID: 29807101 DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.023]
11 Zou G, Bai J, Li D, Chen Y. Effect of metformin on the proliferation, apoptosis, invasion and autophagy of ovarian cancer cells. *Exp Ther Med* 2019; 18: 2086-2094 [PMID: 31452705 DOI: 10.3892/etm.2019.7803]
12 Zhang JJ, Zhang QS, Li ZQ, Zhou JW, Du J. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6965-6976 [PMID: 31814900]
13 Chung YK, Hwang S, Song GW, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Ryoo BY, Lee SG. Absence of antitumor effects of metformin in sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma recurrence after hepatic resection and liver transplantation. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018; 22: 297-304 [PMID: 30588519 DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.4.297]
14 Chen M, Zhang J, Hu F, Liu S, Zhou Z. Metformin affects the features of a human hepatocellular cell line (HepG2) by regulating macrophage polarization in a co-culture microenviroment. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 781-789 [PMID: 26467463 DOI: 10.1002/dmrr.2761]
15 Zhu X, Yan H, Xia M, Chang X, Xu X, Wang L, Sun X, Lu Y, Bian H, Li X, Gao X. Metformin attenuates triglyceride accumulation in HepG2 cells through decreasing stearyl-coenzyme A desaturase 1 expression. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 114 [PMID: 29759071 DOI: 10.1186/s12944-018-0762-0]
16 Feng Y, Guo X, Huang X, Wu M, Li X, Wu S, Luo X. Metformin reverses stem cell-like HepG2 sphere formation and resistance to sorafenib by attenuating epithelial-mesenchymal transformation. *Mol Med Rep* 2018; 18: 3866-3872 [PMID: 30106125 DOI: 10.3892/mmr.2018.9348]
17 Luo Z, Zhu T, Luo W, Lv Y, Zhang L, Wang C, Li M, Wu W, Shi S. Metformin induces apoptotic cytotoxicity depending on AMPK/PKA/GSK-3β-mediated c-FLIP$_L$ degradation in non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 681-689 [PMID: 30666163 DOI: 10.2147/CMAR.S178688]
18 Kamarudin MNA, Sarker MMR, Zhou JR, Parhar I. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 491 [PMID: 31831021 DOI: 10.1186/s13046-019-1495-2]
19 Berstein LM. New developments of metformin in the clinical cancer area. *Oncotarget* 2018; 9: 36820-36821 [PMID: 30627318 DOI: 10.18632/oncotarget.26418]
20 Fu H, Zhang J, Pan T, Ai S, Tang L, Wang F. miR-378a enhances the sensitivity of liver cancer to sorafenib by targeting VEGFR, PDGFRβ and c-Raf. *Mol Med Rep* 2018; 17: 4581-4588 [PMID: 29328399 DOI: 10.3892/mmr.2018.8390]
21 Ye J, Chen K, Qi L, Li R, Tang H, Zhou C, Zhai W. Metformin suppresses hypoxia-induced migration via the HIF-1α/VEGF pathway in gallbladder cancer in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2018; 40: 3501-3510 [PMID: 30272364 DOI: 10.3892/or.2018.6751]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月28日; 28(14): 587-593

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.587

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

低氧条件下药物性肝损伤的临床特征及预后分析

袁 玲, 杨永耿

袁玲, 杨永耿, 青海省人民医院消化科 青海省西宁市 810000

袁玲, 主治医师, 主要研究方向为药物性肝病、脂肪肝.

作者贡献分布: 袁玲负责收集文献资料, 撰写论文; 杨永耿负责审阅和修稿.

通讯作者: 袁玲, 博士, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城东区共和路2号, 青海省人民医院消化内科. yuanling_13@163.com

收稿日期: 2020-04-20
修回日期: 2020-06-30
接受日期: 2020-07-04
在线出版日期: 2020-07-28

Clinical features and prognosis of drug-induced liver injury under hypoxia conditions

Ling Yuan, Yong-Geng Yang

Ling Yuan, Yong-Geng Yang, Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Corresponding author: Ling Yuan, PhD, Physician, Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, No. 2, Gonghe Road, Chengdong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. yuanling_13@163.com

Received: 2020-04-20
Revised: 2020-06-30
Accepted: 2020-07-04
Published online: 2020-07-28

Abstract

BACKGROUND

With the advent of new drugs, the incidence of drug-induced liver injury (DILI) has increased. However, due to the lack of specificity in DILI diagnosis, it is easy to cause missed diagnosis and misdiagnosis. Qinghai is located in the Qinghai-Tibet plateau plateau, and hypoxia is the main environmental characteristic. This paper summarized and analyzed the diagnosis and treatment of DILI at our hospital in the past 6 years, with an aim to identify the clinical characteristics of DILI under hypoxia conditions.

AIM

To investigate the clinical features and prognostic factors of DILI under hypoxia conditions.

METHODS

The data including age, gender, ethnicity, drinking history, suspected liver injury drugs, clinical manifestation, and laboratory findings of 247 cases of DILI admitted to Qinghai Provincial People's Hospital in recent 6 years were analyzed retrospectively.

RESULTS

The male-to-female ratio was 1:1.2, and the age group of 40-59 years (125 cases, 50.61%) was most commonly affected. The top three drugs were traditional Chinese medicine, cold medicine, and Tibetan medicine. A total of 245 (99.19%) patients had clinical symptoms, with fatigue being the most common. Of 247 patients included, 146 (59.11%) had hepatocellular injury type, 51 (20.65%) had cholestasis type, and 50 (20.24%) had mixed type; 232 (93.9%) improved and were discharged from hospital and 15 (6.07%) died. The prognostic risk factors were age (OR = 0.39, P = 0.05), ethnicity (OR = 3.13, P = 0.01), initial albumin level (OR = 1.01, P = 0.01), and prothrombin time [PT (OR = 1.51, P = 0.01)].

CONCLUSION

There are many kinds of drugs causing DILI, and the clinical manifestations are not specific. Patients with old age, low albumin level, and high PT have an increased risk of poor prognosis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver injury; Hypoxia; Clinical features; Prognosis; Influence factors

Citation: Yuan L, Yang YG. Clinical features and prognosis of drug-induced liver injury under hypoxia conditions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 587-593
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/587.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.587

摘要

背景

随着新药的不断问世, 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的发病率也相应增加, 但由于DILI诊断缺乏特异性, 容易造成漏诊及误诊. 青海地处高原, 低氧是主要环境特征, 本文对我院近6年DILI的诊治情况进行总结分析, 拟发现低氧条件下DILI的临床特点.

目的

探讨低氧条件下DILI的临床特征及预后的影响因素.

方法

回顾性分析青海地区近6年收治的247例DILI病例的年龄、性别、民族、饮酒史、可疑肝损伤药物、临床表现、实验室检查等内容.

结果

青海地区引起DILI男女比例为1:1.2, 年龄集中在40-59岁(125例, 50.61%), 前三位药物分别是中药、感冒药及藏药, 245例(99.19%)有临床症状, 以乏力为主, 247例患者中肝细胞损伤型146例(59.11%), 胆汁淤积型51例(20.65%), 混合型50例(20.24%). 247例患者好转出院232例(93.93%), 死亡15例(6.07%). 预后的危险因素为年龄(OR = 0.39, P = 0.05)、民族(OR = 3.13, P = 0.01)、初始白蛋白水平(OR = 1.01, P = 0.01)、凝血酶原时间[prothrombin time, PT (OR = 1.51, P = 0.01)].

结论

引起DILI的药物种类繁多, 临床表现缺乏特异性, 年龄大、白蛋白水平低、PT高的患者预后不良的风险增加.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损伤; 低氧; 临床特征; 预后; 影响因素

核心提要: 青海地区引起肝损伤的常见药物有中药、感冒药及藏药, 其中藏药所致肝损伤在其他地区报道较为少见, 需引起临床医生重视.

文献来源: 袁玲, 杨永耿. 低氧条件下药物性肝损伤的临床特征及预后分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 587-593
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/587.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.587

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤. DILI可以分为固有型和特异质型, 前者由药物或其代谢产物直接导致损伤, 且多与剂量相关, 绝大多数损伤的发生是可预测, 其中最常见药物为对乙酰氨基酚[1,2], 而后者通常与剂量无关, 个体差异显著, 具有不可预测性. 临床上特异质反应引起的肝损伤大多较为严重、进展快, 且易发展至急性肝衰竭. 随着新药的不断出现, 保健品滥用等, DILI的发病率逐年升高. 青海地处高原, 低压低氧、低温、干旱是其重要的环境特征, 低氧改变药物的药代动力学特征, 从而影响药物的吸收、分布、代谢和排泄, 本研究旨在, 通过回顾性分析我院近年来DILI住院患者的可疑药物、临床表现等总结低氧条件下DILI的临床特征及预后情况, 以引起临床医师重视、提高诊断率.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 收集我院2013-01/2018-12出院患者中诊断为DILI的247份病历, 进行回顾性调查, 记录患者一般情况、可疑用药史、临床表现、实验室检查、治疗方案及预后.

1.1.2 可疑药物的因果关系评估: 247例患者均采用Roussel Uclaf因果关系评估法(roussel uclaf method of causality assessment, RUCAM)量表来对药物与肝损伤的因果关系进行综合评估.

1.1.3 DILI的临床分型: 临床分型是参照由国际医学组织理事会建立、修订的判断标准: (1)肝细胞损伤型:谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT) ≥3正常值上限(upper limit of normal, ULN), 且R≥5; (2)胆汁淤积型: 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) ≥2ULN, 且R≤2; (3)混合型: ALT≥3ULN, ALP≥2ULN, 且2<R<5. R = (ALT实测值/ALT ULN)/(ALP实测值/ALP ULN)[3,4].

1.1.4 DILI预后标准: 预后判断[5]: (1)治愈, 临床表现消失或者明显的改善, ALT、谷草转氨酶、ALP、总胆红素(total bilirubin, TBil)等肝脏生化指标完全下降到正常范围; (2)好转, 临床表现好转, 肝脏生化指标下降, 并<2×ULN; (3)未愈, 临床表现无好转, 肝脏生化指标下降不明显, 或者病情加重(包括因病情严重自行离院者); (4)死亡, 治疗中死亡.

1.2 方法 采用回顾性研究的方法, 记录患者一般资料、

可疑药物、临床表现、实验室检查、治疗以及预后等资料, 所有患者均进行RUCAM量表评分.

统计学处理 计量资料采用mean±SD进行表示, 计数资料采用频数、百分比进行表示, 符合正态分布的计量资料组间均数比较采用*t*检验或方差分析. 计数资料的组间比较使用χ^2检验, 多因素分析采用非条件Logistic回归分析, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 我院2013-01/2018-12出院患者中诊断为DILI的共有247份病历, 所有患者均应用RUCAM量表进行可疑药物因果关系评估, 结果显示评分均大于等于3分, 极可能92例(37.25%), 很可能140例(56.68%), 可能15例(6.07%). 247例患者中男性111例(44.94%), 女性136例(55.06%), 男女比例为1:1.2, 年龄18-86岁, 平均年龄为48.82岁±15.21岁, 主要发病年龄集中在40-59岁(125例, 50.61%), 年龄分布见图1. 247例患者中汉族158例(63.97%), 回族36例(14.57%), 藏族32例(12.96%), 蒙古族9例(3.64%), 土族9例(3.64%), 撒拉族2例(0.81%), 满族1例(0.40%). 有饮酒史10例(4.05%), 有伴随用药36例(14.57%), 有其他肝损害疾病44例(17.81%), 其中脂肪肝17例、乙肝15例、自身免疫性肝病6例、其他肝病6例. 合并有其他慢性疾病患者93例, 其中以高血压、糖尿病最为常见, 其中4例患者有肿瘤病史. 不同类型肝损伤的特点见表1.

2.2 可疑药物 青海地区引起DILI的药物有中药(包括三七粉、治疗关节炎、骨质疏松、脱发、前列腺增生等中成药及汤剂)、感冒药(包括速效伤风胶囊、康泰克、感康、VC银翘片、双黄连、感冒颗粒等)、藏药(包括用于治疗类风湿性关节炎、便秘、湿疹、痛风等疾病的药物)、保健品、抗结核药(包括利福平、吡嗪酰胺、异烟肼、乙胺丁醇等)、非甾体抗炎药(包括阿司匹林、吲哚美辛、双氯芬酸等)、混合药物及其他(包括降糖药、激素、蒙药、抗抑郁药、甲状腺疾病药物、化疗药、降脂药等), 其中排名前三的药物是中药、感冒药及藏药. 肝损伤可疑药物与初始ALT水平有相关性, 其中藏药所致肝损害更容易出现初始ALT升高, 同时可疑药物与合并症具有相关性(表2), 即患者合并有其他系统基础疾病时更容易引起肝损害.

2.3 临床表现 DILI的平均病程为15.1 d±6.4 d, 247例患者中245 (99.0%)例有临床症状, 且主要表现为乏力94例(38.06%)、黄疸70例(28.3%)、腹痛45例(18.2%)、恶心呕吐36例(14.5%), 仅有2例无症状, 在体检过程中发现.

2.4 治疗 247例患者诊断DILI后均立即停用可疑药物, 其中189例患者给予静脉应用保肝药物, 常用保肝药物有异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、促肝细胞生长素等, 应用1种保肝药物治疗的45例(18.2%), 2种联合111例(44.9%), 3种联合30例(12.1%), 4种联合3例(1.2%), 药物联合应用与预后之间无关系(表3).

2.5 预后 247例患者住院天数最短为1 d, 最长38 d, 平均15.05 d±6.43 d. 好转出院232例(93.9%), 死亡5例(2.0%), 因病情危重自动出院10例(4.0%), 由于自动出院病例均在院外死亡, 故总体死亡15例(6.1%). 其中肝细胞型患者死亡占6.2%, 胆汁淤积型患者死亡占9.8%, 混合型死亡占2.0%. 患者入院时转氨酶与胆红素水平是否同时异常与预后具有相关性, 即同时异常时预后更差. 年龄、初始TBil、白蛋白、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、PT%均与DILI的预后具有相关性, 即年龄越大其预后越差, 初始TBil越高预后越差, 白蛋白水平越低预后越差、PT越高预后越差, PT%越低预后越差(表4).

2.6 危险因素分析 对年龄、性别、民族、临床分型、可疑药物、合并其他肝损疾病、饮酒进行以及实验室检查危险因素分析, 结果提示年龄、民族、初始白蛋白水平、PT是预后的危险因素, 详见表5.

3 讨论

DILI的发病率逐年上升[6], 研究显示, DILI在中国的发病率约23.8/10万[7], DILI是美国及欧洲引起急性肝衰竭的最常见原因[8]. 引起DILI的药物种类繁多, 据统计, 全球范围内大约有1100多种上市药物有潜在肝毒性[9], 常见的引起DILI的药物有中草药、抗感染药物(包括抗结核药)、抗肿瘤药、膳食补充剂、非甾体抗炎药、糖皮质激素等, 在欧美国家, 以对乙酰氨基酚所致的DILI最为常见, 而在亚洲国家, 膳食补充剂是最常见原因[10]. 在本研究中, 引起DILI的常见药物位列前五的是中药、感冒药、藏药、保健品以及抗结核药物, 而非低氧环境下报道DILI前五位分别是中药、抗生素、解热镇痛药、抗结核药以及心血管药物, 藏药所致肝损伤报道较为少见[8,11], 而本研究显示青海地区引起肝损伤药物中藏药位列第三, 这与丁月荷[12]等报道的藏族人群更容易发生DILI结果一致, 其原因尚不明确, 考虑可能与青海藏族等少数民族人群较多有关. 中草药导致肝损伤可能是因为这类药物比较容易得到, 并且人们普遍认为传统中药更为安全. DILI发生与年龄有一定相关性, 研究显示, 非低氧条件下年龄大于55岁时更容易发生DILI[13]. 本研究结果显示低氧条件下年龄大于45岁时发病率更高, 可能与低氧条件下药物代谢缓慢有关, 药物半衰期延长后更容易发生肝损伤, DILI多见于中年考虑

表 1　不同类型肝损伤的特点

	年龄(岁)	初始ALT (U/L)	初始ALP (U/L)	TBil (mmol/L)
所有患者	48.8 ± 15.2	603.4 ± 642.7	195.9 ± 166.5	133.9 ± 140.4
肝细胞损伤型*n* = 146 (59.1%)	48.2 ± 14.9	888.9 ± 691.1	161.0 ± 61.3	145.6 ± 143.2
胆汁淤积型*n* = 51 (20.6%)	49.2 ± 15.0	93.5 ± 61.0	263.5 ± 298.9	137.1 ± 151.7
混合型*n* = 50 (20.2%)	50.1 ± 16.0	290.2 ± 201.3	228.6 ± 159.8	96.6 ± 108.9

ALT: 谷丙转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBil: 总胆红素.

表 2　可疑药物与谷丙转氨酶及合并症的相关性

	可疑药物								χ^2/F	*P*值
	保健品(*n* = 19)	藏药(*n* = 20)	非甾体抗炎药(*n* = 9)	感冒药(*n* = 74)	混合药 物(*n* = 7)	抗结核药(*n* = 11)	中药(*n* = 90)	其他(*n* = 17)		
初始ALT (U/L)	536.93 ± 442.08	806.13 ± 853.78	797.05 ± 962.26	478.56 ± 325.69	398.09 ± 361.06	274.81 ± 142.45	506.85 ± 466.91	265.75 ± 224.41	2.70	0.01
合并症										
有	8 (8.51%)	9 (9.57%)	4 (4.26%)	20 (21.28%)	4 (4.3%)	9 (9.57%)	26 (27.7%)	14 (14.89%)	19.70	0.00
无	11 (7.19%)	11 (7.19%)	5 (3.26%)	54 (35.29)	3 (2.0%)	2 (1.31%)	64 (41.8%)	3 (1.96%)		

表 3　治疗与预后的相关性

药物联合应用	预后		χ^2	*P*值
	好转	死亡		
1种	60	2	7.02	0.07
2种	123	7		
2种	43	4		
4种	6	2		

表 4　预后与年龄、实验室检查的相关性

	预后		χ^2/*t*	*P*值
	好转(*n* = 232)	死亡(*n* = 15)		
ALT与TBil同时异常				
是	112 (48.28%)	11 (73.3%)	3.54	0.04
否	120 (51.7%)	4 (26.7%)		
年龄				
<55岁	165 (71.1%)	7 (46.7%)	3.99	0.04
≥55岁	67 (28.9%)	8 (53.3%)		
初始TBil	126.24 ± 136.66	252.66 ± 149.25	3.45	0.01
白蛋白	36.84 ± 5.76	30.97 ± 6.11	3.81	<0.01
PT	13.25 ± 2.34	24.60 ± 14.86	10.08	<0.01
PT%	76.88 ± 20.97	42.37 ± 27.76	6.05	<0.01

ALT: 谷丙转氨酶; TBil: 总胆红素; PT: 凝血酶原时间.

与中年患者注重保健, 膳食补充剂摄入较多有关. 年轻患者多发生肝细胞型肝损伤, 而高龄患者更容易发生胆汁淤积型肝损伤[14], 而本研究结果在DILI损伤类型上无明显相关性.

表 5　预后的多因素分析

分组	B	标准误差	瓦尔德	自由度	显著性	EXP (B)	EXP (B)的95%CI	
							下限	上限
年龄	−0.95	1.68	0.32	1	0.05	0.39	0.01	0.96
民族	1.14	1.81	0.40	1	0.01	3.13	1.89	105.51
性别	−0.02	1.50	0.00	1	0.99	0.98	0.05	22.60
临床分型	0.00	1.39	0.00	1	1.00	1.00	0.07	15.17
可疑药物	0.01	0.39	0.00	1	0.99	1.01	0.38	3.82
其他肝损疾病	0.93	2.04	0.21	1	0.65	2.54	0.04	282.84
饮酒	1.27	7.74	0.03	1	0.87	3.55	0.00	5163378.71
常量	−27.03	21.88	1.53	1	0.22	0.00		
初始白蛋白	0.01	0.00	7.65	1	0.01	1.01	1.00	1.01
PT	0.41	0.17	6.00	1	0.01	1.51	1.09	2.10
初始ALT	0.00	0.00	0.35	1	0.55	1.00	1.00	1.00
初始ALP	−0.00	0.00	0.10	1	0.76	1.00	0.99	1.01
初始TBil	−0.09	0.07	1.36	1	0.24	0.92	0.80	1.06
常量	−7.34	5.20	2.00	1	0.16	0.00		

PT: 凝血酶原时间; ALT: 谷丙转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBil: 总胆红素.

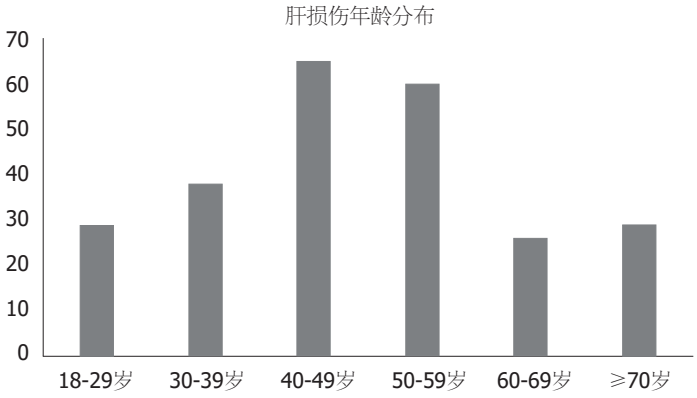


图 1　肝损伤年龄分布.

DILI临床表现与其他肝损害疾病相比无特异性, 常见的有纳差、恶心呕吐、乏力、黄疸等, 也有部分轻症患者无任何临床表现, 往往在体检中发现, 本研究中患者多以乏力为主诉就诊, 这与非低氧条件下DILI的报道结果无差异[15], 临床表现均无特异性.

DILI的治疗原则[16]是及时停用可疑药物, 根据DILI类型选择适当的药物, 重症者考虑肝移植, 本研究中247例患者诊断DILI后均停用可疑药物, 并给予保肝治疗, 大多数患者应用两种或两种以上保肝药物治疗, 结果显示两种或两种以上保肝药物并没有对DILI更好的治疗效果, 可能存在一定过度治疗的情况. 绝大多数DILI可以得到临床症状及生化指标的完全恢复, 少数并发急性肝衰竭患者可能导致死亡, 或成为慢性肝病. 研究显示, 大约有10%药物诱导的黄疸患者并发急性肝衰竭需要肝移植或死亡[3,17]. 本研究结果提示胆汁淤积型肝损伤患者与不良预后有更高的相关性, 这与美国报道的肝细胞损伤型与不良预后有关有所不同[18].

青海为高海拔地区, 缺氧是其主要特点, 而大多数药物在高海拔缺氧时代谢缓慢, 平均停留时间、半衰期增加清除减少. 药物代谢酶活性和表达的变化与某些酶底物在高海拔缺氧环境下的药代动力学变化一致[19]. 通过与国内报道非低氧条件下DILI临床特点的对比, 发现青海地区DILI发病年龄更趋于年轻, 引起肝损伤药物中藏药所致DILI需引起重视, 预后的危险因素有年龄、民族、初始白蛋白水平、PT, 而临床表现及损伤类型无特异性, 因此, 青海地区DILI肝损伤药物、临床表现及其特点有其特殊性, 通过相关报道引起临床医师重视, 从而达到早诊断、早治疗的目的.

文章亮点

实验背景

近年来, 随着新药的不断出现、临床用药种类的不断增加、中草药的广泛应用, 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的发病率也随之增多, 发病率仅次于病毒性肝炎、脂肪性肝病, 据世界卫生组织统计, DILI已成为全球死亡原因的第5位. DILI约占所有药物不良反应的3.0%-9.0%, 占肝炎患者的10%. 本研究回顾性分析我院近6年DILI病例, 拟总结青海地区DILI的发病特点.

实验动机

本篇文章主要通过回顾性分析我院收治的DILI患者的临床资料, 寻找其发病特点及临床规律, 拟探讨低氧条件对DILI发病特点的影响, 以引起临床医师重视, 为防治DILI提供依据.

实验目标

本篇文章研究的主要目标是总结青海地区常见的引起肝损伤药物、发病年龄, 临床表现、肝损伤类型、实验室检查特点、治疗方案及疾病转归情况, 并通过与非低氧地区DILI发病特点的对比总结低氧条件对DILI发病的可能影响因素.

实验方法

本文对出院患者临床资料进行回顾性数据分析以得出结论.

实验结果

本篇论文的研究达到了试验目标, 通过回顾性分析得出, 青海地区DILI主要发病年龄在40-59岁, 与非低氧地区相比, 年龄更趋于年轻化. 排在前三位引起肝损伤的药物是中药、感冒药及藏药, 藏药引起的肝损伤在其他地区报道较为少见. 临床表现无特异性, 总体预后好, 年龄、民族、初始白蛋白水平、凝血酶原时间是预后的危险因素.

实验结论

本研究发现, 藏药所致肝损伤在青海地区常见, 40-59岁中年人更易发生DILI. 提出低氧条件可能影响DILI的发病特点的新理论. 本研究结果显示中药、感冒药仍然是引起DILI最常见药物、临床表现无特异性、治疗方面多种保肝药物联合应用并不能改善预后. 对现有的DILI内容提出藏药引起肝损伤不容忽视, 提出低氧条件对DILI的影响的假说, 并通过数据分析及对比证实.

展望前景

本研究尚有不足之处, 未能纳入多家医院资料进行分析研究, 未来研究的方向可以从基础试验进行对比分析, 并尝试探讨低氧对DILI发病的影响机制.

4 参考文献

1 Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol* 2018; 17: 274-283 [PMID: 29753208 DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.019]

2 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]

3 Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SLatin DILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147: 109-118.e5 [PMID: 24704526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050]

4 Alex S, Adenew AB, Arundel C, Maron DD, Kerns JC. Medication Errors Despite Using Electronic Health Records: The Value of a Clinical Pharmacist Service in Reducing Discharge-Related Medication Errors. *Qual Manag Health Care* 2016; 25: 32-37 [PMID: 26783865 DOI: 10.1097/QMH.0000000000000080]

5 Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, Ding Y, Duan ZP, Fu QC, Guo XY, Hu P, Hu XQ, Jia JD, Lai RT, Li DL, Liu YX, Lu LG, Ma SW, Ma X, Nan YM, Ren H, Shen T, Wang H, Wang JY, Wang TL, Wang XJ, Wei L, Xie Q, Xie W, Yang CQ, Yang DL, Yu YY, Zeng MD, Zhang L, Zhao XY, Zhuang H; Drug-induced Liver Injury (DILI) Study Group; Chinese Society of Hepatology (CSH); Chinese Medical Association (CMA). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int* 2017; 11: 221-241 [PMID: 28405790 DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2]

6 Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, Xu J, Niu J, Liu J, Watkins PB, Aithal GP, Andrade RJ, Dou X, Yao L, Lv F, Wang Q, Li Y, Zhou X, Zhang Y, Zong P, Wan B, Zou Z, Yang D, Nie Y, Li D, Wang Y, Han X, Zhuang H, Mao Y, Chen C. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* 2019; 156: 2230-2241.e11 [PMID: 30742832 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002]

7 Lee WM. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 575-586, viii [PMID: 24099019 DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.001]

8 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. 临床肝胆病病杂志 2015; 31: 1752-1769 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002]

9 Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, Lim SG. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007; 27: 465-474 [PMID: 17403186 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01461.x]

10 滕光菊, 孙颖, 常彬霞, 张伟, 赵军, 田辉, 梁庆升, 尚丽丹, 邹正升, 李保森. 418例药物性肝损害临床特征及预后分析. 肝脏 2013; 18: 11-14 [DOI: 10.3969/j. issn.1008 -1704.2013.01.002]

11 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the

conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330 [PMID: 8229110 DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6]
12 丁月荷, 雷琼, 李秀萍. 高原地区不同民族抗结核药物所致肝损伤临床特点分析. 大医生 2018; 3: 164-165 [DOI: 10.19604/j.cnki.dys.2018.07.080]
13 Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70: 519-526 [PMID: 25236535 DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.09.007]
14 杨雯, 王琦. 我院371例药物性肝损伤的临床特征及预后分析. 中国药物警戒 2019; 16: 293-296+300 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2019.05.009]
15 余曦, 杨蓉蓉. 药物性肝损伤384例临床分析. 中华全科医师杂志 2020; 19: 340-344 [DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20190428-00287]
16 Mumoli N, Cei M, Cosimi A. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2191-3; author reply 2191-3 [PMID: 16710915 DOI: 10.1056/nejmc060733]
17 Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, Serrano J, Lee WM, Chalasani N, Stolz A, Davern T, Talwakar JA; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014; 147: 96-108.e4 [PMID: 24681128 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045]
18 Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148: 1340-52.e7 [PMID: 25754159 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006]
19 Zhou X, Nian Y, Qiao Y, Yang M, Xin Y, Li X. Hypoxia Plays a Key Role in the Pharmacokinetic Changes of Drugs at High Altitude. *Curr Drug Metab* 2018; 19: 960-969 [PMID: 29807512 DOI: 10.2174/1389200219666180529112913]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年7月28日; 28(14): 594-604

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.594

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

可溶性fms样酪氨酸激酶-1与急性胰腺炎早期严重程度预测价值的系统评价和meta分析

吕永才, 姚燕华, 雷静静, 徐菁霞

吕永才, 贵州医科大学 贵州省贵阳市 550004

姚燕华, 雷静静, 徐菁霞, 贵州医科大学附属白云医院消化内科 贵州省贵阳市 550014

吕永才, 硕士研究生, 从事胰腺疾病诊治.

基金项目: 贵阳市白云区科技计划项目, No.[2017]50; 贵阳市科技局大健康科技合作计划项目, No. [2018]1-72.

作者贡献分布: 此课题由雷静静与吕永才设计; 文献检索与筛选由雷静静、吕永才及姚燕华完成; 质量评价由雷静静、吕永才及姚燕华完成; 资料提取由吕永才与徐菁霞完成; 统计分析和论文写作由雷静静与吕永才完成.

通讯作者: 雷静静, 博士, 副教授, 550014, 贵州省贵阳市白云区刚玉街108号, 贵州医科大学附属白云医院消化内科. 1330858@163.com

收稿日期: 2020-3-17
修回日期: 2020-05-31
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-07-28

Value of soluble fms-like tyrosine 1 in early prediction of severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

Yong-Cai Lv, Yan-Hua Yao, Jing-Jing Lei, Jing-Xia Xue

Yong-Cai Lv, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Yan-Hua Yao, Jing-Jing Lei, Jing-Xia Xue, Department of Gastroenterology, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Guiyang Municipal Bureau of Science and Technology, No. [2018] 1-72; the Science and Technology Program of Guiyang Baiyun District Science and Technology Bureau. No. [2017] 50.

Corresponding author: Jing-Jing Lei, PhD, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, No. 108, Gangyu Street, Baiyun District, Guiyang 550014, Guizhou Province, China. 1330858@163.com

Received: 2020-03-17
Revised: 2020-05-31
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-07-28

Abstract

BACKGROUND

Biomarkers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis (AP) are urgently needed for clinical management of this disease. Soluble fms-like tyrosine 1 (sFlt-1), one of the vascular endothelial growth factor receptors, has been found to be associated with various diseases, including AP.

AIM

To summarize all the relevant literature to determine the overall clinical value of sFlt-1 in the early diagnosis of severity of AP by meta-analysis.

METHODS

CNKI, Wanfang Database, Chinese BioMedicine Database, WEIPU database, PubMed, Cochrane Library, and EMBASE database were searched systematically. The time range was from the inception of the database to 15 February 2020. Eligible cohort studies on the early predictive value of sFlt-1 for AP of different severities were collected. Quality assessment and data extraction were performed in those clinical trials in line with the inclusion criteria. Stata software was applied to carry out meta-analysis.

RESULTS

A total of 7 articles reporting 8 case-control studies

were included in the analysis. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and diagnostic odds ratio for early prediction of AP severity were 0.65 (95%CI: 0.57-0.72), 0.88 (95%CI: 0.81-0.92), 5.36 (95%CI: 3.30-8.69), 0.40 (95%CI: 0.32-0.51), and 13.35 (95%CI: 6.88-25.88), respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.81 (95%CI: 0.78-0.84). Subgroup analysis showed that geographical location (Asia, Europe, and America), time of onset (≥ 24 h or < 24 h), and severity assessment method (the Atlanta classification or others) were probably the sources of overall heterogeneity.

CONCLUSION

SFlt-1 has only moderate value for early prediction of the severity of AP, with a low sensitivity. Therefore, it needs to be combined with other relevant examinations and clinical indicators for early prediction of the severity of AP.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Soluble fms-like tyrosine 1; Severity; Meta-analysis

Citation: Lv YC, Yao YH, Lei JJ, Xue JX. Value of soluble fms-like tyrosine 1 in early prediction of severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 594-604
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/594.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.594

摘要

背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)严重程度的早期预测生物标志物是临床治疗该疾病所急需的. 可溶性fms样酪氨酸激酶-1 (soluble fms-like tyrosine 1, sFlt-1)是一种血管内皮生长因子受体, 已被发现与多种疾病有关, 包括AP.

目的

AP早期发生严重程度的诊断仍然是一个临床难题, 笔者旨在总结所有sFlt-1与AP相关文献, 并通过meta分析确定其对AP早期发生严重程度的诊断价值.

方法

计算机检索CNKI、万方、维普网、CBM、PubMed、Cochrane Library及EMBASE数据库, 检索时间为建库至2020-02-15, 收集sFlt-1水平升高对AP早期发生严重程度的临床研究, 对符合纳入的研究进行质量评估和资料提取, 并采用Stata软件进行meta分析.

结果

共纳入7篇文献, 8个病例对照组. sFlt-1显示对AP早期发生严重程度的预测价值合并的敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比分别为0.65 (95%CI: 0.57-0.72)、0.88 (95%CI: 0.81-0.92)、5.36 (95%CI: 3.30-8.69)、0.40 (95%CI: 0.32-0.51)和13.35 (95%CI: 6.88-25.88), 合并的受试工作特征曲线的曲线下面积为0.81 (95%CI: 0.78-0.84). 亚组分析显示地理环境(亚洲或欧美)、严重程度判断方法(亚特兰大分类或其他)可能是总体异质性来源.

结论

sFlt-1对AP早期发生严重程度仅有中等程度的预测价值, 且敏感性低, 故在实际临床工作中仍需要参考其他相关检查及具体临床表现进行诊断.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 可溶性fms样酪氨酸激酶-1; 严重程度; Meta分析

核心提要: 本次诊断性meta及系统综述分析了可溶性fms样酪氨酸激酶-1对急性胰腺炎患者早期严重程度的预测价值, 表明其对急性胰腺炎早期发生严重程度仅有中等程度预测价值, 且敏感性低, 且其表达可能与时间、种族、急性胰腺炎严重程度判断方法有关.

文献来源: 吕永才, 姚燕华, 雷静静, 徐菁霞. 可溶性fms样酪氨酸激酶-1与急性胰腺炎早期严重程度预测价值的系统评价和meta分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 594-604
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/594.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.594

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺一种炎症性疾病, 是胃肠科住院病人主要疾病之一[1,2]. 在我国, 胆石症、高甘油三脂血症是AP最主要的原因[3]. 在全球, 每年AP的发病率约为(13-45/100000)人, 死亡率约5%-10%[3-5]. 然而约70%-80%的AP为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP), 临床上只需适宜液体复苏、疼痛控制和早期经口肠内营养等对症治疗后症状会迅速改善, 且其病情常为自限性. 但约20%-30%的AP会经历临床风险, 死亡率会更高, 约30%-50%, 是胃肠科住院病人死亡较常见病因之一[5]. 故AP的严重程度变化范围很大, 可从低死亡MAP转变为高死亡的中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). 为了早期识别AP的严重程度, 临床上已出现多种临床预测方法, 包括1992年、2012年亚特兰大分类及基于决定因素分类, 而多国根据本国病例特点在此基础上制定了AP早期严重

程度的预测方法, 以协助临床早期识别AP的严重程性, 但以上各种方法都有一定的缺陷性, 比如2012年亚特兰大分类、基于决定因素分类需明确AP的严重程度可能需要48 h, 甚至72 h, 或是需行高额的影像学检查协助早期分类, 这对于如高脂血症、酒精性等MAP可能导致医疗花费的增加和浪费[6-9]; 而Ranson评分、急性生理慢性健康评分及C-反应蛋白等均存在检测滞后性或复杂性等, 导致其在识别AP早期严重程度应用受限[10,11], 故临床上一个新的预测指标成为了迫切的需要.

Fms样酪氨酸激酶受体由七个胞外免疫球蛋白同源结构域、一个跨膜区和一个被激酶插入结构域中断的细胞内酪氨酸激酶序列组成, 该受体对血管内皮生长因子-A、血管内皮生长因子-B和胎盘生长因子具有高的结合力, 其前信使核糖核酸选择性剪接导致可溶性fms样酪氨酸激酶受体(soluble fms-like tyrosine 1, sFlt-1)产生, sFlt-1作为血管内皮生长因子和胎盘生长因子的诱饵受体, 参与很多疾病的发生发展, 包括AP. 自从学者们报道报道血管渗漏综合征参与AP重症化机制以来, 相关的血管内皮生长因子及其受体成为学者们研究热点, 其中血管生成素2、sFlt-1研究最广, 许多研究表明sFlt-1可预测AP早期的严重性[12-18]. 但临床上sFlt-1对AP早期严重程度的预测价值缺乏统一的检测临界值、大样本和多中心的临床研究, 故结果仍存在很大的争议性. 现为进一步评估sFlt-1对AP早期严重程度的预测价值, 本研究首次国内外运用meta分析评价sFlt-1对AP早期严重程度的诊断价值.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献纳入标准: (1)国内外已发表的关于sFlt-1对AP早期严重程度诊断的前瞻性和回顾性的队列研究; (2)AP诊断及严重程度满足两次亚特兰大诊断标准[19,20]或近年来不同学科制定的《中国急性胰腺炎指南》; (3)AP严重程度包括MSAP和/或SAP; (4)诊断AP早期严重程度文献能列出四格表数据; (5)研究的人群为成人AP; (6)文献语种为中文和英文.

1.1.2 文献排除标准: 排除重复数据、动物研究、综述、病例报道、会议摘要、无法从文章中提取出有效结局指标、样本量过小(n<20例)及无法获取全文的文献.

1.2 方法

1.2.1 文献检索: 计算机检索中国知网、万方、维普网、中国生物医学数据库、PubMed、Cochrane Library及EMBASE数据库. 将检索时间设定为从建库开始至2020-02-15. 英文检索以: “pancreatitis”和“Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1”OR“soluble Fms-like tyrosine 1”OR“tyrosine -kinase receptor 1”为检索词; 中文检索以“胰腺炎”和“血管内皮生长因子受体1”为主题词和自由词(包括可溶性fms样酪氨酸激酶-1、可溶性血管内皮生长因子受体1、sFlt-1及VEGFR1)相结合进行检索.

1.2.2 文献筛选: 本研究中纳入文献质量评价以及资料的提取均由雷静静和吕永才两位评价者独立完成, 出现意见不同时协商解决.

1.2.3 文献质量评价: 应用QUADAS量表14个条目评估文献的质量[21]. 按“yes”、“no”和“unclear”进行质量评估, “yes”表示符合本标准, “no”表示不符合或未提及, “unclear”表示部分满意或无法从文献中获得足够的信息.

1.2.4 资料提取: 包括: 第一作者、发表年份、sFlt-1的检测方法、sFlt-1的取样时间、本文观察终点、sFlt-1的检测临界值、曲线下面积(area under the curve, AUC)、样本量、年龄、真阳性、假阳性、假阴性及真阴性等.

统计学处理 本次资料使用Stata 15.0软件进行Meta分析. 运算敏感性对数值与(1-特异性)对数值的Spearman相关系数评估阈值效应, 当r>0.6, P<0.05时,被认为具有阈值效应. 运用I^2值评估异质性, 当I^2>50%, 说明研究间的异质性较大. 运用双变量混合效应模型计算合并的敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比, 并绘制合并受试者工作特征(summary receiver operating characteristic, SROC)曲线, 使用Fagan图进一步评价sFlt-1对预测AP早期严重程度的临床适用性. 亚组分析用于探讨异质性的来源, 敏感性分析用于确保研究结果不受任何单个研究的影响. 用Deek漏斗图评估发表偏倚.

2 结果

2.1 一般情况 本次研究总共检索到166篇文献. 其中48篇文献与本研究相关, 阅读摘要、全文再次发现不相关全文分别为14篇、22篇, 结局指标不一致1篇[22], 重复数据报道4篇[13,14,23,24], 保留数据最完整的2篇[13,14], 最后纳入7篇文献, 其中1篇文献报导了第1天、2天相同人群的结果, 因此在结果分析部分将其作为2篇文献[13]. 本次meta分析纳入AP患者共572例(图1). 纳入研究基本情况见表1-3.

2.2 文献质量汇报 使用QUADAS量表14个条目对纳入研究进行质量评价, 研究者有意见不统一时进行协商. 结果显示: 条目1、2、3、5、6、7、8、9、13、14评价均为“yes”, 仅有条目4、10、11、12、有“no、unclear”, 结果见表4, 结果为纳入的文献满足QUADAS量表的评价要求.

表 1　纳入研究的基本情况

作者	发表年份	研究类型	样本量(男/女)	年龄(岁, mean ± SD或M和(或)范围)	国家	发病至入院时间	AP严重程度占比	
							n	%
Espinosa等[12]	2011	回顾性	25 (9:16)	72 ± 18	西班牙	起病72 h	7	0.28
Dumnicka等[13]	2016	前瞻性	69 (35:34)	69 ± 18	波兰	起病24 h	20	28.99
Dumnicka等[13]	2016	前瞻性	69 (35:34)	69 ± 18	波兰	起病24 h	20	28.99
张瑞等[15]	2018	–	72 (54:18)	45.3 ± 85	中国	起病48 h	27	37.50
付冰等[17]	2019	–	93 (54:39)	–	中国	起病24 h	34	36.56
赵斌等[18]	2019	–	65 (37:28)	31-85	中国	起病24 h	26	40.00
段秋琴等[16]	2019	–	109 (53:56)	49.85 ± 10.07	中国	起病72 h	41	37.61
王锦生等[14]	2019	–	70 (46:24)	40.3 ± 8.5	中国	起病24 h	27	38.57

AP: 急性胰腺炎; –: 原文未报道.

表 2　纳入研究的sFlt-1检测

sFlt-1检测时间	sFlt-1检测法	原文严重程度的评判方法	原文观察终点	本文观察终点
入院12 h	ELISA	1992年亚特兰大分类	MAP、SAP	SAP
入院时	电化学免疫法	2012年亚特兰大分类	SAP、MSAP、SAP	MSAP+SAP
入院48 h	电化学免疫法	2012年亚特兰大分类	MAP、MSAP、SAP	MSAP+SAP
在入院24 h	ELISA	中华医学会会外科学会胰腺外科学制定《AP指南》	MAP、SAP	SAP
在入院2 d	ELISA	–	MAP、SAP	SAP
在入院4 h	ELISA	2004年《中国AP诊治指南(草案)》	MAP、SAP	SAP
在入院2 h	ELISA	中华医学会消化病学分会胰腺疾病学2013年修订版《AP诊治指南》	MAP、SAP	SAP
入院24 h	ELISA	中华医学会消化病学分会胰腺疾病学2013年修订版《AP诊治指南》	MAP、MSAP	MSAP

MAP: 轻症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; AP: 急性胰腺炎; ELISA: 酶联免疫吸附实验; –: 原文未报道.

表 3　纳入研究的本文观察终点

AUC	Cut-off	TP	FP	FN	TN	Sn (%)	Sp (%)	参考文献
0.57	400 pg/mL	5	2	6	12	75	65	[12]
0.808	139 pg/mL	19	1	17	29	94	63	[13]
0.791	120 pg/mL	16	4	11	35	78	77	[13]
0.918	–	24	3	10	35	87	78	[15]
–	–	27	7	14	45	80	77	[17]
0.945	225 pg/mL	23	3	3	36	80	77	[18]
0.681	71.54 pg/mL	21	20	15	53	51	79	[16]
0.850	153.2 pg/mL	22	5	10	33	80	76	[14]

TP: 真阳性值; FP: 假阳性值; TN: 真阴性值; FN: 假阴性值; Sn: 敏感度; SP: 特异度; SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; –: 原文未报道.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 异质性检验: 检测异质性来源是诊断荟萃分析中的关键步骤, 异质性探讨包括阈值效应和非阈值效应, 如果研究之间存在阈值效应, 则将它们的敏感性、特异性进行合并是不合适的, 若存在非阈值效应则需行Meta回归及亚组分析寻找异质性来源. 而本研究sFlt-1检测AP早期严重程度的敏感性对数值与(1-特异性)对数值的Spearman相关系数$r = -0.381$, $P = 0.352$, 这表明所纳入研究之间的异质性并不是阈值效应产生, 进一步的SROC曲线位于理想的左上角附近, 结果显示不呈“肩

表 4　QUADAS量表对纳入的文献评价条目

14项条目	Espinosa等	Dumnicka等	Dumnicka等	张瑞等	付冰等	赵斌等	段秋琴等	王锦生等
1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
4	U	U	U	U	U	U	U	U
5	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
6	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
7	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
8	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
9	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
10	Y	Y	Y	U	Y	U	U	U
11	U	Y	Y	U	Y	U	U	U
12	U	U	U	N	N	N	N	N
13	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
14	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Y的占比	0.714	0.929	0.929	0.786	0.929	0.786	0.786	0.786

Y: Yes; N: No; U: Unclear.

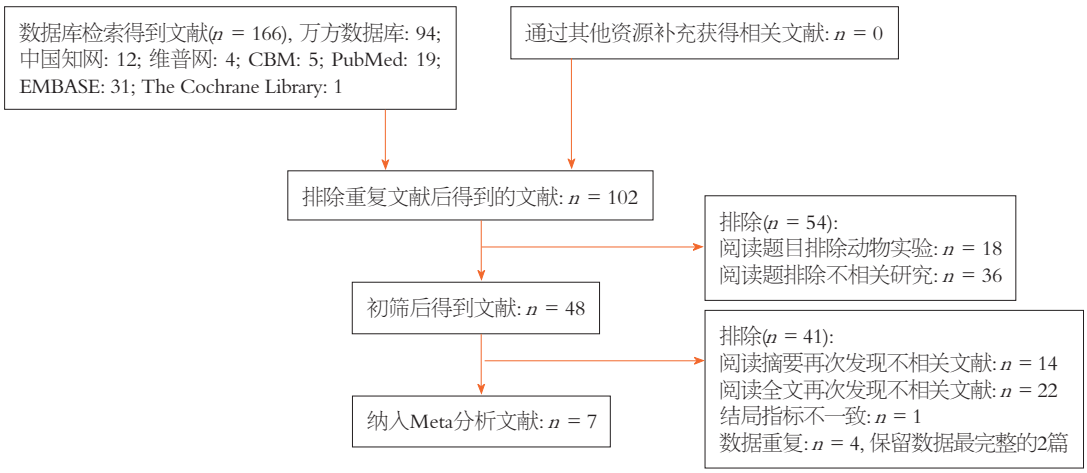


图 1　纳入研究的流程图.

臂”状分布, 也表明不存在阈值效应; 同时结合合并敏感性、特异性的I^2 (*P*)值分别为: 43.03% (*P* = 0.09)、61.21% (*P* = 0.01), 表明各研究间存在显著异质性(图2), 需进一步行Meta回归及亚组分析探索异质性来源.

2.3.2 合并效应量: 采用双变量效应模型计算sFlt-1预测AP发生早期严重程度合并的敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比分别为: 0.65 (95%CI: 0.57-0.72)、0.88 (95%CI: 0.81-0.92)、5.36 (95%CI: 3.30-8.69)、0.40 (95%CI: 0.32-0.51)和13.35 (95%CI: 6.88-25.88).

2.3.3 Meta回归及亚组分析: 对地理环境(亚洲或欧美)、发病入院时间(≥24 h或<24 h)、sFlt-1取样时间(≥24 h或<24 h)、严重程度判断方法(亚特兰大分类或其他)、sFlt-1检测方法(酶联免疫吸附法或电化学免疫法)、样本量(*n*≥50人或<50人)进行Meta回归和亚组分析. 结果表明地理环境、严重程度判断方法两个因素可能是总体异质性的来源(*P*<0.05) (图3, 表5).

2.3.4 敏感性分析: 为了确定合并的效应量是否稳定, 笔者进行了敏感性分析, 以确保该结果不受任何个体研究的影响. 结果表明所有研究均未对总体结果产生重大影响, 说明该Meta分析的结果可信(图4).

2.3.5 诊断价值分析: 图5描述了sFlt-1与AP早期严重程度的SROC, 其曲线位于理想的左上角附近, AUC为0.81 (95%CI: 0.78-0.84), 总体准确性较高.

2.3.6 sFlt-1适用性评价: Fagan图分析显示, 预设验前概率为20%, sFlt-1诊断阳性时, 受试者被诊断早期发生严

表 5　亚组分析各研究中潜在的异质性

亚组变量	变量	研究数目	敏感性均值(95%CI)	*P1*值	特异性均值(95%CI)	*P2*值	*P*值
亚洲	是	5	0.70 (0.62-0.78)	0.66	0.86 (0.80-0.93)	0.01	0.02
	否	3	0.53 (0.40-0.67)		0.92 (0.85-0.99)		
发病入院时间	<24 h	5	0.67 (0.58-0.76)	0.51	0.90 (0.85-0.95)	0.21	0.27
	≥24 h	3	0.62 (0.49-0.75)		0.81 (0.72-0.91)		
sFlt1取样时间	≥24 h	1	0.53 (0.33-0.73)	0.14	0.97 (0.90-1.00)	0.08	0.05
	<24 h	7	0.67 (0.59-0.75)		0.87 (0.81-0.92)		
严重性判断方法	亚特兰大	3	0.53 (0.40-0.67)	0.02	0.92 (0.85-0.99)	0.34	0.02
	其他	5	0.70 (0.62-0.78)		0.86 (0.80-0.93)		
检测方法	酶联免疫吸附法	6	0.68 (0.60-0.76)	0.88	0.86 (0.80-0.92)	0.02	0.06
	电化学免疫法	2	0.55 (0.41-0.70)		0.93 (0.86-1.00)		
样本量	≥50	7	0.66 (0.59-0.73)	0.35	0.88 (0.83-0.94)	0.97	0.45
	<50	1	0.45 (0.14-0.77)		0.86 (0.66-1.00)		

sFlt-1: 可溶性fms样酪氨酸激酶-1.

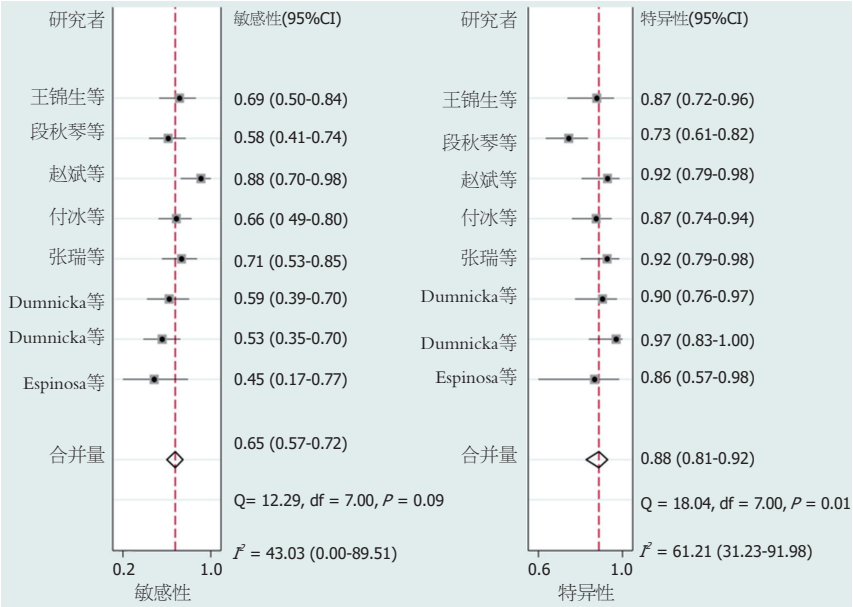


图 2　合并的敏感性(左)和合并的特异性(右).

重程度的概率上升至57%, sFlt-1诊断阴性时, 受试者被诊断为严重程度的概率下降至9%, 该结果说明sFlt-1的适用性较好(图6).

2.3.7 发表偏倚: 绘制Deek漏斗图评估发表性偏倚, 结果显示各点在回归线两侧基本对称分布, 故纳入的文献不存在发表偏倚($P = 0.77, >0.05$; 图7).

3 讨论

近年来, 越来越多的研究表明sFlt-1是诊断AP早期严重性的前景生化指标[12-18,24,25]. 但因各研究间严重性观测终点指标、sFlt-1取样时间、sFlt-1检测方法及统计学等差异性, 其研究结果仍然存很大争议. 故为了研究sFlt-1对AP早期严重程度的预测价值, 笔者首次对相关文献进行了meta分析. 本文共纳入了7篇文献, 包括8个病例对照组, 总共572例病例. 纳入研究的患者相关基本特征较为一致, 能够满足QUADAS量表对文献评价的要求.

在临床上, 敏感性和特异性为疾病提供了漏诊率和误诊率, 帮助临床医生筛选和诊断某种疾病的可能性[26]. 本文纳入研究表明sFlt-1对AP早期严重程度诊断的敏感性为0.65 (95%CI: 0.57-0.72), 特异性为0.88 (95%CI: 0.81-0.92), 意味着较高的漏诊率(35%)和相对较低的误诊率(12%), 表明sFlt-1早期检测只能作为一种AP发生严重性的筛选工具, 不能作为AP发生早期严重性的诊断标准.

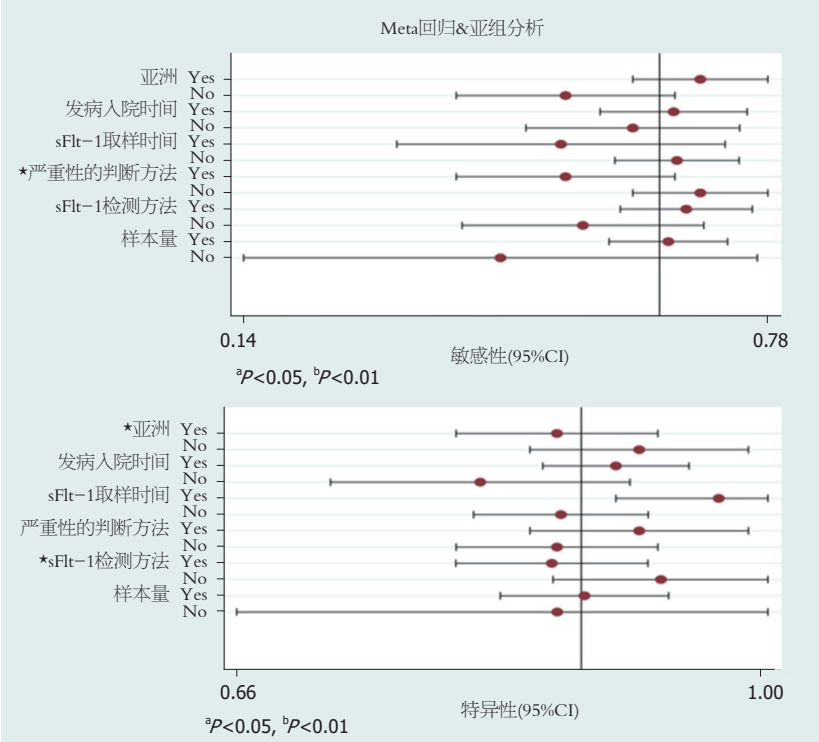


图 3　Meta回归和亚组分析森林图. sFlt-1: 可溶性fms样酪氨酸激酶-1.

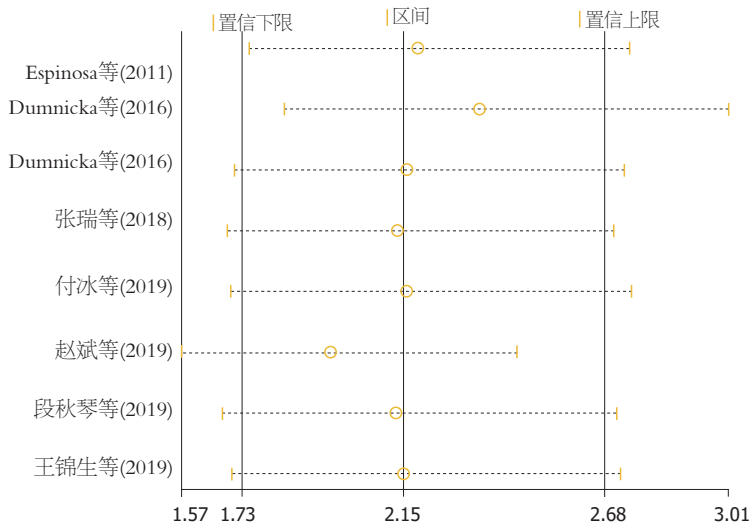


图 4　敏感性分析图.

在meta分析中, SROC曲线的AUC、诊断比值比决定了总体准确性[27], 故sFlt-1对AP早期严重性的潜在诊断价值可以通过计算两者来评估. 在本meta分析中, 其合并诊断比值比为13.35 (95%CI: 6.88-25.88), 合并SROC的AUC为0.81 (95%CI: 0.78-0.84), 呈现中等程度的诊断价值, 故sFlt-1能早期协助临床医生识别AP发生严重程度的可能.

似然比和预前概率是临床医生的重要参考指标, 提供了关于测试结果为阴性或阳性的AP患者早期发生严重程度的可能性. 根据此次荟萃分析的结果, 本文阳性似然比为5.36 (95%CI: 3.30-8.69), 意味着早期sFlt-1水平的升高, AP发生严重程度的概率是未升高的8.64倍. 根据Fagan图的结果, 当预测试概率为20%, 当sFlt-1诊断为阳性时, 在AP中被诊断发生严重程度的概率增加到57%, 而当sFlt-1为阴性时, AP发生严重程度被诊断的概率下降到9%, 表明血sFlt-1具有良好的临床适用性好.

异质性的探讨是meta分析的重要组成部分, 只有同质性研究才能被合并[27]. 为了检验异质性, 对合并特异

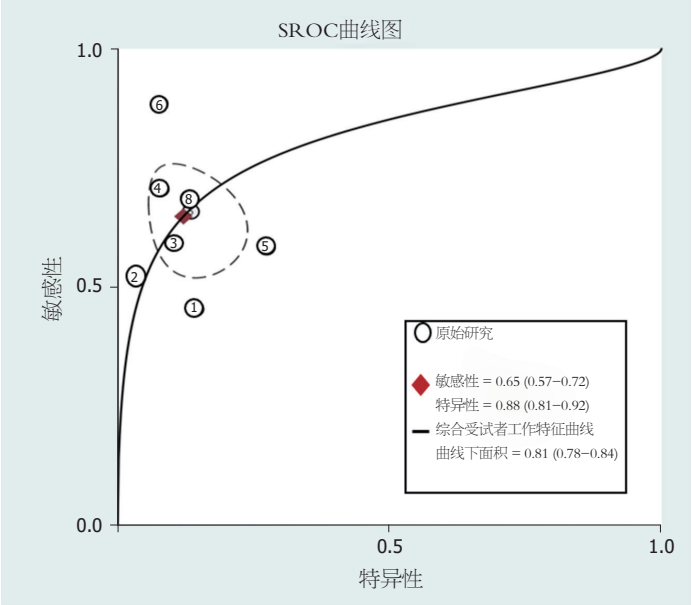


图 5　SROC曲线图.

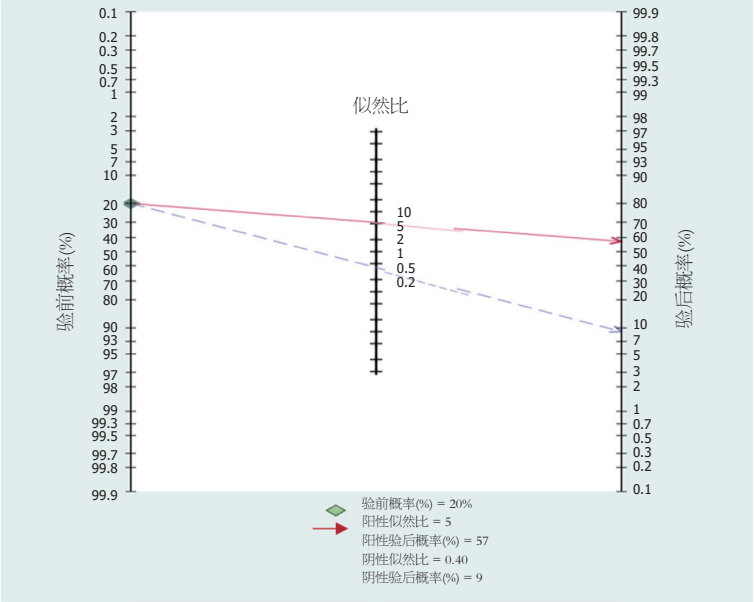


图 6　Fagan图.

性、敏感性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比进行I^2检验, 结果表明8项队列研究的异质性很明显, 同时笔者也观察到了不同研究之间临界值的差异, 而这差异笔者推断可能是由于试剂生产公司、仪器、取样时间、试剂检测方法、地理环境、入院时间等原因造成的. 然而Spearman相关系数r = -0.381, P = 0.352, 这意味着阈值效应不是异质性的来源, 进一步SROC曲线不呈“单臂”状分布也支持阈值效应不是异质性的来源. 因此, 进一步的亚组分析被用来找出其他潜在的异质性来源, 这些潜在异质性包括地理环境(亚洲或欧美)、发病入院时间(≥24 h或<24 h)、sFlt-1取样时间(≥24 h或<24 h)、严重程度判断方法(亚特兰大分类或其他)、sFlt-1测试方法(联免疫吸附法或电化学免疫法)、样本量(n≥50人或<50人). 亚组分析的结果表明地理环境、严重程度判断方法是异质性的来源(P<0.05), 而发病入院时间、sFlt-1取样时间、sFlt-1检测方法、样本量的大小不是异质性的来源, 但由于纳入研究的样本量少、缺乏大样本的多中心研究等许多其他原因, 因此以上结果仍存在争议, 尤其以发病入院时间、sFlt-1取样时间、sFlt-1检测方法的不同争议最大, 以上结果可能在未来

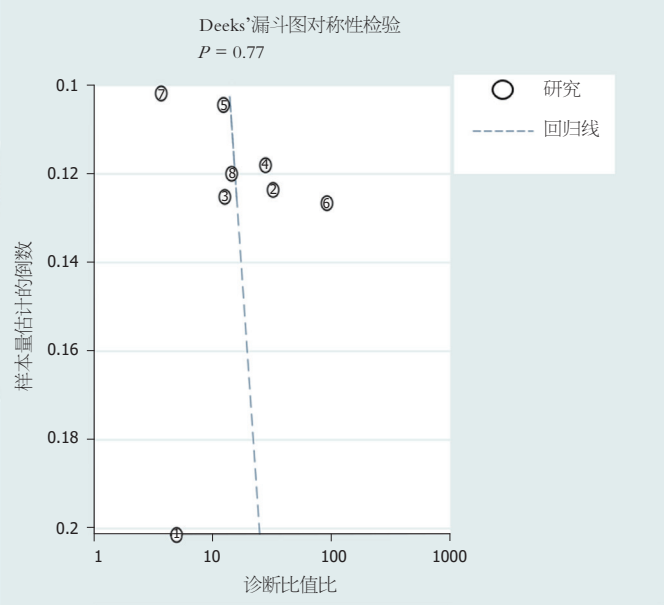


图 7　Deek漏斗图.

的研究起到一定指导意义, 故笔者建议将来的研究在实验设计上应注意这些方面. 同时笔者进行敏感性分析表明研究结果是不受单个研究的影响, 进一步证明结果可靠性.

许多研究已经表明组合生化标志物可能会提高早期AP严重程度诊断, 其中多变量预测指标就是很好的体现[11]. 然而是否sFlt-1与其他生化指标结合进一步可提高早期AP的严重程度, Paulina等[13]对此进行研究, 它们认为炎症、凝血、血管内皮受损三者之间存在相互关系, 然而sFml-1与血管生成素2、D-二聚体、C-反应蛋白分别进行联合诊断[24,25], 结果显示联合指标在诊断AP的严重程度无统计学意义[13]. 但王等[14]通过联合血清sFlt-1、血淀粉酶和脂肪酶检测提高AP早期严重性的灵敏度和特异度, 张等[15]和付等[17]分别通过联合监测血清sFlt-1、血淀粉酶、超敏反应蛋白和联合sFlt-1、乳酸脱氢酶、超敏反应蛋白证实了该结果. 但因研究少、样本量少等因素, 该结果仍存在很大质疑, 故以后仍可增加该方面研究来证实组合效果.

Paulina等研究发现sFml-1的表达与时间有很大的关联性, 该结果表明24 h内sFml-1预测MSAP+SAP的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)为0.808, 但随后在24 h内在进行亚组分析, 在研究的66例患者中, 其中20例患者为MSAP+SAP, 46例患者为MAP, 他们发现MAP中19例和MSAP+SAP的9例患者发病时间到入院时间约在18-21 h, 而剩余患者入院时间为22-24 h, 并对18-21 h患者进行绘制ROC曲线, 在sFml-1预测AP发生MSAP+SAP的ROC为0.836, 而在第2天, 其预测AP的严重性的ROC值降低到了0.791. 当然该结果与Espinosa等[12]相比, Espinosa等抽血时间为患者入院12 h内, 但入选研究的患者为发病72 h内, 其预测AP的严重程度的ROC为0.57. 但两篇文献除了取样时间外, 还有不同的差异性如检测方法不同, 也可能是造成结果不同的原因, 如Paulina等检测sFml-1的方法为电化学免疫法, 而Espinosa等检测sFml-1的方法为酶联免疫吸附法, 学者们认为这可能是导致结果差异性的主要原因. Espinosa等和Paulina等之间的差异似乎在Kolber等[22]的研究中得到了证实, 该研究入选95例24 h入院的AP患者(sFml-1检测的方法为电化学免疫法, 检测时间分别为入院第1天, 第2天), 在入院的第1天、第2天sFml-1浓度在AP发生严重程度时有升高的趋势, 相比第1天, 第2天有下降趋势, 但sFml-1浓度在MAP、MSAP、SAP各组间均无统计学意义, 但结合国内结合多为学者的结果, 不考虑两个检测方法在临床上检测优劣性, 似乎提示早期运用酶联免疫吸附法, 其结果更可靠. 但笔者发现国内学者多数研究内容较国外研究就论文的阐述方面是欠详细, 如对sFlt-1测试方法及研究设计类型, 且AP严重程度分类方法也不尽统一, 造成了该结论存在争议性的原因.

笔者注意到本次meta分析也有很多局限性. 首先, 它只包括中文、英文和已发表的研究, 而会议摘要、评论、未发表的研究和其他语言的研究被排除在外, 这可能会影响最终的结论. 其次, 纳入文章的原文观察终点基线不尽统一, 可能导致该结果的运用受限. 最后, 多篇文献的研究设计均未提及研究设计类型, 不排除回顾性研究可能, 故存在盲法偏倚而影响该结果. 鉴于以上不足, 建议今后的研究报告应遵循STARD声明以提高诊

断实验报告质量, 这有利于临床的决策.

本次meta表明sFml-1诊断AP早期严重程度的敏感性、特异性及AUC值分别为: 0.65 (95%CI: 0.57-0.72)、0.88 (95%CI: 0.81-0.92)、0.81 (95%CI:0.78-0.84), 说明sFml-1在诊断AP早期发生严重程度仅有中等程度的价值, 且敏感性较低, 只能作为AP早期发生严重程度的辅助指标, 不能作为诊断标准. 同时注意不同人群的检测浓度、sFml-1检测方法、sFml-1取样时间、观测终点的一致性及与其他标记物的结合可能会提高其准确性, 这可能是未来进一步的研究的方向.

文章亮点

实验背景

可溶性fms样络氨酸激酶-1 (soluble fms-like tyrosine 1, sFlt-1)作为血管内皮生长因子的诱饵受体, 自从报道血管渗漏综合症参与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的重症化机制以来, 近年越来越多来的研究表明其早期参与了AP的病情发展.

实验动机

sFlt-1升高虽与AP的严重程度息息相关, 包括器官功能衰竭、胰腺坏死 胰腺感染. 但目前缺乏多中心、大样本研究, 故尚未在临床上得到推广. 因此本研究首次国内外进行meta分析和系统综述评估其对AP早期严重程度的预测价值.

实验目标

通过本次meta分析及系统综述, 得到sFlt-1对AP早期严重程度的预测价值.

实验方法

通过在国内外常见的文献数据库搜索相关研究, 依据文献纳入及排除标准, 对符合纳入的研究进行诊断性meta分析和系统综述.

实验结果

对纳入的文献进行诊断性meta分析及系统综述, 结果表明: sFlt-1升高对AP早期严重程度的曲线下面积、敏感性、特异性分别为: 0.81 (95%CI: 0.78-0.84)、0.65 (95%CI: 0.57-0.72)、0.88 (95%CI: 0.81-0.92), 亚组分析表明地理环境(亚洲或欧美)、严重程度判断方法(亚特兰大分类或其他)可能是总体异质性来源. 系统综述表明其表达与时间紧密相关.

实验结论

sFlt-1升高对AP早期严重程度仅有中等程度的预测价值, 且敏感性低.

展望前景

在未来, 进行sFlt-1与AP严重程度相关研究时, 应该注意sFlt-1在不同人群的检测浓度、检测方法、取样时间, 同时注意AP观测终点的一致性可能会提高其准确性.

4 参考文献

1 Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8]

2 Brix TH, Lund LC, Henriksen DP, Folkestad L, Bonnema SJ, Hallas J, Hegedüs L. Methimazole and risk of acute pancreatitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 187-189 [PMID: 32035032 DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30025-5]

3 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 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, 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 急性胰腺炎基层诊疗指南(2019年). 中华全科医师杂志 2019; 18: 819-826 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.09.004]

4 Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H, Dehghan M, Zhang KY, Bensen R, Wong JJ, Kin C, Park KT. Nationwide Trends in Acute and Chronic Pancreatitis Among Privately Insured Children and Non-Elderly Adults in the United States, 2007-2014. *Gastroenterology* 2018; 155: 469-478.e1 [PMID: 29660323 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.013]

5 Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101 [PMID: 29409760 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032]

6 Guo Q, Li M, Chen Y, Hu W. Determinant-based classification and revision of the Atlanta classification, which one should we choose to categorize acute pancreatitis? *Pancreatology* 2015; 15: 331-336 [PMID: 26045244 DOI: 10.1016/j.pan.2015.05.467]

7 Agaev FF, Gadzhiev GS, Badalov RK. [Foreign body in the intermediate bronchus simulating infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Probl Tuberk* 1990; (4): 74 [PMID: 2395856 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.042]

8 Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012; 256: 875-880 [PMID: 22735715 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778]

9 Wu D, Lu B, Xue HD, Yang H, Qian JM, Lee P, Windsor JA. Validation of Modified Determinant-Based Classification of severity for acute pancreatitis in a tertiary teaching hospital. *Pancreatology* 2019; 19: 217-223 [PMID: 30642724 DOI: 10.1016/j.pan.2019.01.003]

10 Gray R, Cagliani J, Amodu LI, Nauka P, Villacres B, Santos T, Castenada A, Fishbein J, Ahmed N, Coppa G, Rodriguez Rilo HL. Maximizing the Use of Scoring Systems in the Prediction of Outcomes in Acute Pancreatitis. *Digestion* 2019; 99: 166-171 [PMID: 30227402 DOI: 10.1159/000490887]

11 Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, Balaskó M, Czakó L, Mosdósi B, Sarlós P, Erőss B, Tenk J, Rostás I, Hegyi P. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Front Physiol* 2019; 10:

1002 [PMID: 31507427 DOI: 10.3389/fphys.2019.01002]
12 Espinosa L, Linares PM, Bejerano A, Lopez C, Sanchez A, Moreno-Otero R, Gisbert JP. Soluble angiogenic factors in patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 630-637 [PMID: 21750433 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820d3533]
13 Dumnicka P, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Ceranowicz P, Kuźniewski M, Drożdż R, Ambroży T, Olszanecki R, Kuśnierz-Cabala B. Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Predicts the Severity of Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 2038 [PMID: 27929426 DOI: 10.3390/ijms17122038]
14 王锦生, 徐红波, 王维钢. sFlt-1、AMY及LIP联合检测对急性胰腺炎的早期诊断价值. 国际消化病杂志 2018; 38: 106-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.02.007]
15 张锐, 王忠强. 急性胰腺炎患者血清可溶性fms样酪氨酸激酶1、淀粉酶和超敏C反应蛋白水平变化的临床意义. 中国医师杂志 2018; 20:1363-1366 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.09.022]
16 段秋琴, 王玉月, 李伟伟. 重度急性胰腺炎患者血清生长素-2和s Flt-1之间的关系及临床意义. 现代医学 2019; 47: 1017-1022
17 付冰, 陈丽, 付丹. 血清sFlt-1、LDH及hs-CRP联合检测对重型急性胰腺炎的早期诊断价值. 标记免疫分析与临床 2019; 26:277-280 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.02.024]
18 赵斌, 李凯, 徐洁. 可溶性血管内皮生长因子受体1对重症急性胰腺炎的早期预测价值. 当代医学 2019; 25: 94-96 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.01.038]
19 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
20 Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590 [PMID: 8489394 DOI: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019]
21 Downs SH, More SJ, Goodchild AV, Whelan AO, Abernethy DA, Broughan JM, Cameron A, Cook AJ, Ricardo de la Rua-Domenech R, Greiner M, Gunn J, Nuñez-Garcia J, Rhodes S, Rolfe S, Sharp M, Upton P, Watson E, Welsh M, Woolliams JA, Clifton-Hadley RS, Parry JE. Evaluation of the methodological quality of studies of the performance of diagnostic tests for bovine tuberculosis using QUADAS. *Prev Vet Med* 2018; 153: 108-116 [PMID: 28392087 DOI: 10.1016/j.prevetmed.2017.03.006]
22 Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Ceranowicz P, Pędziwiatr M, Maziarz B, Mazur-Laskowska M, Kuźniewski M, Sporek M, Walocha J. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis? *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1820 [PMID: 29925813 DOI: 10.3390/ijms19061820]
23 王锦生, 徐红波, 王维钢. 可溶性fms样酪氨酸激酶对急性胰腺炎的早期诊断及严重程度评估的价值. 浙江医学 2018; 40: 2034-2037 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.18.2017-3143]
24 Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Gil K, Kuźniewski M, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Bonior J, Drożdż R. Serum Concentrations of Angiopoietin-2 and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Are Associated with Coagulopathy among Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 753 [PMID: 28368336 DOI: 10.3390/ijms18040753]
25 Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Gil K, Kuźniewski M, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Bonior J, Drożdż R. Serum Concentrations of Angiopoietin-2 and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Are Associated with Coagulopathy among Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 753 [PMID: 28368336 DOI: 10.3390/ijms18020354]
26 Kim TH, Jeong CW, Jun HY, Lee C, Noh S, Kim JE, Kim S, Yoon KH. Accuracy of proton magnetic resonance for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9: 15002 [PMID: 31628409 DOI: 10.1038/s41598-019-51302-w]
27 Steyerberg EW, Nieboer D, Debray TPA, van Houwelingen HC. Assessment of heterogeneity in an individual participant data meta-analysis of prediction models: An overview and illustration. *Stat Med* 2019; 38: 4290-4309 [PMID: 31373722 DOI: 10.1002/sim.8296]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月28日; 28(14): 605-616

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.605

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

文献综述 REVIEW

免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的临床研究进展

张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格

张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格, 南京中医药大学第三临床医学院 江苏省中西医结合医院 江苏省南京市 210002

霍介格, 教授, 研究方向为中西医结合肿瘤学.

作者贡献分布: 本文综述资料由马雨竹与顾佳麟完成; 文章撰写由张金枝完成; 霍介格负责审校.

基金项目: 江苏省中医药管理局项目, No. SLJ0211.

通讯作者: 霍介格, 博士, 教授, 210002, 江苏省南京市红山路十字街100号, 南京中医药大学第三临床医学院, 江苏省中西医结合医院. huojiege@jsatcm.com

收稿日期: 2020-03-25
修回日期: 2020-06-09
接受日期: 2020-06-24
在线出版日期: 2020-07-28

Clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in treatment of primary liver cancer

Jin-Zhi Zhang, Yu-Zhu Ma, Jia-Lin Gu, Jie-Ge Huo

Jin-Zhi Zhang, Yu-Zhu Ma, Jia-Lin Gu, Jie-Ge Huo, The Third Clinical Medical College of Nanjing University Of Chinese Medicine, Jiangsu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: Project of Administration of Traditional Chinese Medicine of JiangSu Province of China, No. SLJ0211.

Corresponding author: Jie-Ge Huo, PhD, Professor, Jiangsu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hongshan Road, No. 100, Shizi Street, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. huojiege@jsatcm.com

Received: 2020-03-25
Revised: 2020-06-09
Accepted: 2020-06-24
Published online: 2020-07-28

Abstract

Primary liver cancer (PLC) is a common malignant tumor of the digestive system in China. At present, the main treatments for liver cancer (LC) are surgical resection, radiofrequency ablation, chemotherapy, transarterial chemoembolization, and liver transplantation. Due to the limited treatment options, the overall 5-year survival rate of patients with advanced LC is still low. New treatments are urgently needed to prolong their survival and improve their quality of life. In recent years, immune checkpoint inhibitors reprensented by programmed death receptor-1 and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 have made breakthrough progress in the treatment of LC, and bring new hope for LC patients. In this paper, the clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of PLC is reviewed.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary liver cancer; Immune checkpoint inhibitor; PD-1/PD-L1; CTLA-4; Combination therapy

Citation: Zhang JZ, Ma YZ, Gu JL, Huo JG. Clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in treatment of primary liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 605-616
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/605.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.605

摘要

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其主要病理类型为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 目前HCC的主要治疗手段有手术切除、射频消融、化疗、经动脉栓塞化疗、肝移植等. 因晚期肝癌(liver cancer, LC)患者能选择的治疗方式有限, 整体五年生存率仍较低, 他们迫切需要新的治疗方法延长生存期及改善生活质量. 近年来以程序性死亡受体-1和细胞毒T淋巴细胞相关抗原4为代表的多个免疫检察点抑制剂在治疗LC上有突破性的进展, 为LC患者带来新的治疗希望.

本文就免疫检查点抑制剂在PLC治疗中的临床研究进展进行阐述.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 免疫检查点抑制剂; PD-1/PD-L1; CTLA-4; 联合用药

核心提要: 本文主要综述了肿瘤免疫应答机制, 免疫检查点抑制剂在原发性肝癌的应用, 联合治疗, 免疫治疗疗效生物标志物及免疫检查点抑制剂应用中遇到的挑战.

文献来源: 张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格. 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 605-616
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/605.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.605

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是常见的肝脏恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在全球癌症排名第7位和第3位, 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占90%, 并且其发病率仍在增加[1]. 2018年PLC新发病例约为841080例, 死亡病例约为781631例[2]. 乙型肝炎是我国HCC最常见的致病因素, 而丙型肝炎和非酒精性脂肪性肝炎是在欧美最常见的病因, 在两种HCC相关病毒中, 乙型肝炎占病毒相关肝癌(liver cancer, LC)的75%至80%, 而丙型肝炎约占10%至20%[3]. 对于早期LC患者, 手术、局部破坏性治疗和肝移植可提供治愈的潜力[4]. 对于无法手术的晚期LC患者只能被迫采用有限的姑息性治疗, 五年生存率仅为11%. 近年来, 免疫治疗已成为癌症的重要治疗手段, 常见的免疫治疗如过继性细胞疗法、免疫检查点抑制剂、癌症疫苗接种等治疗PLC疗效显著, 为LC患者带来新的希望. 本文就免疫检查点抑制剂在PLC治疗中的临床研究进展进行综述.

1 肿瘤免疫应答机制

免疫系统在癌症的发生发展中具有双重作用: 一方面可以通过破坏癌细胞或抑制癌细胞的生长来抑制肿瘤的生长, 另一方面可以通过在肿瘤微环境中建立有利于肿瘤的生长和转移的有利条件来促进肿瘤的发展[5,6]. 机体可以通过以T细胞为主导的细胞免疫识别和杀伤肿瘤细胞.T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的作用与肿瘤抗原结合产生第一信号, 抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)上的B7分子与T细胞上的协同刺激CD28分子受体结合产生第二信号, 两个信号共同刺激作用促进T细胞活化, 激活细胞免疫, 从而杀死癌细胞[7]. 与此同时, 癌细胞分泌趋化因子和细胞因子以募集免疫抑制细胞产生免疫抑制性肿瘤微环境, 这些免疫抑制细胞通过表达和产生各种因子直接抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和CD8 +细胞毒性T淋巴细胞的细胞毒功能, 抑制抗肿瘤免疫反应, 最终导致肿瘤逃逸[8]. 在肝脏独特的免疫抑制肿瘤微环境中, 存在着大量的免疫抑制细胞. 髓样来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)、调节性T细胞(regulatory cells, Treg)、肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制细胞被认为是逃避免疫监测癌症的关键因素.研究表明, 肿瘤通过诱导趋化因子CCL28的表达来促进Treg的募集, 从而抑制效应T细胞功能以维持肿瘤免疫逃逸并通过分泌VEGFA促进肿瘤血管生成[9]. MDSC是骨髓来源的一种异质性细胞, 不仅可以抑制NK细胞的细胞毒性活性还能诱导Treg细胞抑制T细胞的功能.此外, 试验证明, LC患者MDSC的发生频率与肿瘤的进展相关, 抑制MDSC可改善LC患者的预后[10].

2 免疫检查点抑制剂在PLC的应用

免疫检查点是位于活化的T细胞表面抑制肿瘤免疫受体, 它与肿瘤表面抗原结合后可抑制肿瘤免疫应答, 促进肿瘤免疫逃逸. 而免疫检查点抑制剂主要通过抑制检查点介导的信号传导来重新激活肿瘤特异性T细胞并发挥抗肿瘤作用[11].

2.1 程序性死亡受体-1抑制剂在PLC中的应用 程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1)是一种位于T细胞表面的Ⅰ型跨膜糖蛋白, 同时也在活化的B细胞和髓样细胞上表达, 其生理作用主要是能够负调节免疫反应并维持外周自身耐受[12]. PD-L1是表达在多种细胞上的PD-1配体, 其对肿瘤免疫至关重要. 当PD-L1配体与其受体结合, 可抑制T细胞迁移, 增殖和细胞毒性介质的分泌, 维持外周免疫耐受[13]. 当位于T细胞表面的PD-1受体与位于肿瘤表面的PD-L1配体结合后, 位于PD-1胞质内的酪氨酸残基被磷酸化并募集大量的蛋白酪氨酸磷酸酶, 这些蛋白酪氨酸磷酸酶可以使激酶去磷酸化并拮抗TCR和CD28受体结合发出的阳性信号, 向活化的T细胞传递免疫抑制信号, 从而导致抑制T细胞功能和T细胞衰竭[14]. 另外, PD-1可以通过增加转录因子(例如BATF)的表达来抑制T细胞功能[15]. 研究表明, 在PLC患者中, PD-1受体高表达于肝脏浸润淋巴细胞中, 且PD-1受体表达水平在肿瘤组织中明显高于肿瘤邻近组织或肝硬化组织[16]. 所以, 通过抑制PD-1/PD-L1途径, 重新激活T细胞, 正向调节机体免疫应答, 释放炎性细胞因子和细胞毒性颗粒从而杀死肿瘤细胞.

2.1.1 Nivolumab: 美国食品和药物管理局(united states food and drug administration, FDA)于2017-09批准PD-1抑制剂Nivolumab应用于治疗患有HCC的患者[17]. 在一项回顾性研究发现, 应用Nivolumab治疗的34名晚期HCC患者, 整个队列的中位总生存期(overall survival, OS)为7.5 wk, 在34名患者中有4名患者(11.8%)疾病部分缓解和8名患者(23.5%)疾病稳定, 20名患者(58.8%)死亡, 有16名患者(80%)死于肿瘤进展, 3名患者(15%)死于急性肝功能衰竭和1名死于致死性静脉曲张出血(5%); 安全性方面, 2名患者发生3级毒性反应(5.9%), 有8名患者(23.5%)在治疗期间AFP水平下降[18]. 在一项对CheckMate 040数据结果分析中, 比较了亚洲HCC人群和全球HCC人群中在应用过索拉非尼情况下使用nivolumab治疗的有效性和安全性. 研究对象是全球182名意向治疗(intention to treat, ITT)人群和85名亚洲人群, 其中多数患者接受nivolumab 3 mg/kg (ITT, n = 154; 亚洲, n = 76)的治疗. 结果发现, 全球ITT人群和亚洲患者的中位随访时间分别为31.6 mo和31.3 mo, 客观缓解率分别为14%和15%, 中位的反应持续时间分别是19.4 mo和9.7 mo, 中位整体生存时间分别为15.1 mo和14.9 mo[19]. 上述两项研究可见, nivolumab在应用过索拉菲尼治疗后的晚期HCC患者安全且有效, 并且在全球ITT人群和亚洲人群中疗效和安全性是相当的. 2019年的ESMO年会上, 香港大学Thomas Yau教授口头汇报了Checkmate240的最新研究结果. Checkmate459是一项全球多中心的旨在评估Nivolumab对比索菲拉尼一线治疗晚期LC III期临床研究. 结果表明, 尽管没有统计学意义, 但与索拉非尼相比, Nivolumab显示出更大的耐受性和临床意义上的OS改善, 并且拥有良好的安全性, 这与之前报告一致[20].

2.1.2 Pembrolizumab: Pembrolizumab是一种IgG4/K同种型人源化单克隆抗体, 可直接抑制PD-1受体与其PD-L1配体和PD-L2配体的结合. Pembrolizumab于2018-11-10获得FDA的加速批准, 作为索拉非尼治疗后HCC治疗的二线药物[21]. 在一项II期KEYNOTE-224试验中, 研究目标是病理类型确定为HCC, 应用过索拉菲尼不耐受或者治疗后病情仍进展的, ECOG体力状态0-1, 肝功能Child-Pugh A级的患者. 患者每3 wk静脉注射200 mg pembrolizumab, 持续2年. 结果显示, 104名患者18例客观反应, 总反应率为17%, 46名(44%)受试者疾病稳定, 34名(33%)患有疾病进展[22]. KEYNOTE-240是一项随机、双盲、旨在研究Pembrolizumab对HCC的二线治疗效果的III期临床试验. 该研究共纳入413名患者, 按2:1随机分配接受Pembrolizumab 200 mg + 最佳支持治疗或安慰剂 + 最佳支持治疗, 每3 wk为1个周期, 最终评价指标为OS和无进展生存期. 结果显示, Pembrolizumab组的OS为13.9 mo比安慰剂组的10.6 mo长了3 mo, 中位无进展生存期Pembrolizumab组为3 mo, 而安慰剂组是2.8 mo, 与安慰剂相比, 治疗组的OS和无进展生存期(progression free survival, PFS)均有改善[23].

2.2 Atezolizumab Atezolizumab为PD-L1免疫抑制剂, 在2020年ESMO年会上, 发布了IMbrave150临床试验(NCT03434379) III期研究结果. IMbrave150试验是一项旨在评估Atezolizumab联合Bevacizumab或Sorafenib治疗HCC患者疗效的III期、多中心、开放性研究. 该试验共招募了501例未曾接受过HCC全身治疗的患者. 在2:1随机分组后, 每3 wk对336例患者给予1200 mg静脉注射Atezolizumab和15 mg/kg静脉注射Bevacizumab治疗, 165例患者接受400 mg Sorafenib每日两次. 试验结果表明, 与Sorafenib组相比, Atezolizumab+Bevacizumab可以延长患者QOL的TTD时间(中位TTD, 11.2 mo *vs* 3.6 mo)、机体功能TTD时间(中位TTD, 13.1 mo *vs* 4.9 mo)和角色功能TTD时间(中位TTD, 9.1 mo *vs* 3.6 mo). 试验证明Atezolizumab+Bevacizumab组与Sorafenib组能够延缓生活质量的恶化[24].

2.3 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4抑制剂在LC中的应用 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)是位于T细胞表面的蛋白受体, 与CD28分子相比, 跟CD80和CD86配体有更高的亲和力和亲和度. CTLA-4分子通过反式内吞作用去除CD80和CD86配体, 导致CD28分子对T细胞的协同刺激受损, 诱导T细胞无反应性从而导致免疫负调节[25]. Tremelimumab是一种IgG2单克隆抗体, 通过与CD28竞争B7配体来抑制T细胞活化[26]. 在一项观察Tremelimumab单药治疗丙型肝炎的晚期LC患者II期临床试验中, 部分反应率为17.6%, 疾病控制率为76.4%, 进展时间为6.48 mo, 总体生存期为8.2 mo, 结果表明Tremelimumab治疗晚期LC临床有效并且能够降低病毒载量[27].

2.4 吲哚胺2, 3-二氧合酶1抑制剂药物在LC中的应用 吲哚胺2, 3-二氧合酶1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)是犬尿氨酸途径分解色氨酸的主要酶, 广泛表达IDO1的细胞直接抑制细胞毒性T淋巴细胞, NK细胞和浆细胞增殖和功能, 从而导致免疫耐受和免疫逃逸[28-30]. 一项IDO1与HCC发展机制的研究中发现, 在112例HCC患者中, 97.3%的患者IDO1表达阳性, T-IDO1表达与CD8 + T细胞浸润与预后呈正相关, 高表达的IDO1患者有良好的OS和DFS, 是预测HCC患者OS和DFS 独立预后因素[31]. 目前, IDO1抑制剂正在开展广泛的临床试验, 与PD-1抑制剂联合使用治疗多个实体瘤效果令人瞩

目. ECHO-202/KEYNOTE-037是一项评估IDO1抑制剂Epacadostat联合PD-1抑制剂Pembrolizumab治疗晚期实体瘤的Ⅰ/Ⅱ期试验. 结果显示, 客观缓解率达到55%[32]. 上述研究表明, IDO1抑制剂单药或联合其他免疫治疗是安全有效的, 可作为免疫治疗HCC的新选择.

2.5 免疫检查点抑制剂对于早期可切除的HCC癌的应用 对于早期可手术切除的HCC患者, 手术和局部消融仍然是最主要治疗手段, 但是术后复发比较常见的反应, 5年复发率高达70%[33]. 因此, 降低LC术后复发率尤为关键. 免疫检查点抑制剂是HCC新辅助或者辅助治疗具有前景的选择. 在2020年ASCO年会上, Ahmed Kaseb报告了一项随机的, 围手术期开展的, 评估单独使用nivolumab相比于nivolumab联合ipilimumab对于可切除HCC患者的疗效围手术期Ⅱ期研究. 试验分为两组, nivolumab单药(A组)或nivolumab+ipilimumab (B组), 患者术前接受nivolumab 240 mg q2w共6 wk±ipilimumab 1 mg/kg q6w. 最后一轮治疗的4 wk内进行手术, 术后予以长达2年的辅助免疫疗法. 试验结果表明, 术前免疫治疗后可切除的LC的pCR率为25%且治疗安全, 手术无推迟[34]. 一项nivolumab对比安慰剂用于根治性切除或消融治疗后仍有高复发风险的HCC患者的术后辅助治疗Ⅱ期临床研究还在进行当中(NCT03383458). 此外, 另一项评估Durvalumab单药或联合贝伐珠单抗辅助治疗HCC根治性切除或消融后高复发风险的HCC患者疗效的Ⅲ期研究还在招募中(NCT03847428). 我们期待以上试验的结果, 尽早为早期HCC患者辅助治疗提供多种选择.

3 联合治疗

3.1 双免疫检查点抑制剂联合 与单药疗法相比, 抗PD-L1和抗CTLA-4抗体的结合明显增强了抗肿瘤活性, CTLA-4和PD-1免疫检查点都是T细胞免疫功能的负调节剂, 阻断CTLA-4和PD-1或PD-L1通道都可以在免疫反应早期诱导更多的T细胞增殖, 恢复先前激活的已耗尽的T细胞的免疫反应, 并减少Treg介导的免疫抑制[35]. CheckMate 040队列4探索性评估了Nivolumab和Ipilimumab联合给药方案在Sorafenib经治过的患者中的安全性和有效性. 治疗组分为A、B、C三组, 三组的中位OS分别为22.8 mo、12.5 mo和12.7 mo, 24 mo总生存率分别为48%、30%和42%, 其中A组((NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg Q3W, 连续用药4 wk后, 序贯NIVO 240 mg维持治疗, Q2w)疗效最佳. 与此同时, 联合治疗方案安全性良好, 最常见的治疗相关不良反应为瘙痒和皮疹; 3-4级不良反应较少, 且可逆可控[36]. 在一项Durvalumab联合Tremelimumab治疗不可切除的HCC的Ⅰ/Ⅱ期临床试验中, 40例患者的客观缓解率15%, 疾病控制率为57.5%. 试验证明, Durvalumab联合Tremelimumab比单药治疗更加有效[37].

3.2 联合化疗 化疗联合抗肿瘤免疫应答具有复杂、多效的影响. 化疗在杀死癌细胞的同时, 刺激肿瘤细胞释放抗原, 减少免疫调节细胞的数量, 刺激抗肿瘤的效应T细胞增加, 从而达到抗肿瘤的作用[38-40]. 一项单臂多中心的评价Camrelizumab联合FOLFOX4或GEMOX化疗Ⅱ期临床试验. 共纳入34例HCC患者, ORR率为26.5%, 疾病控制率(DCR)为79.4%, 中位起效时间为2.0 mo, 中位PFS为5.5 mo. 安全性方面, 有85.5%的HCC患者出现≥3级的治疗相关不良事件, 其中常见的就是骨髓抑制和过敏反应. 试验证明, Camrelizumab联合FOLFOX4或GEMOX化疗是可以有效且耐受的, 可为晚期LC患者提供新的治疗希望[41].

3.3 联合抗血管生成药物 血管生成是癌症进展中的重要因素, 癌细胞的增殖以及转移扩散取决于血管内氧气和营养的充足供应以及废物的清除[42]. 研究证明血管内皮生长因子A在控制肿瘤血管生成中起着关键作用. 通过抑制肿瘤微环境中MDSC的积累和未成熟DC或直接通过抑制Treg的VEGF/VEGFR途径来降低Treg, 调节肿瘤诱导的免疫抑制[43]. 此外, 另一项研究表明, VEGFR-2阻断增加了肿瘤浸润CD4 +细胞中PD-1的表达, 抑制了原发性肿瘤的生长[44]. Avelumab是一种抗PD-L1抗体, 能够抑制PD-L1/PD-1相互作用. Axitinib是血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子受体的选择性双重抑制剂, 与HCC的肿瘤发生和血管生成有关[45]. 2019ASCO年会上报道了一项评估Avelumab+axitinib治疗PLC的安全性和有效性的Ib期临床研究, 共招募了22名HCC患者, 结果发现有16例(72.7%)患者肿瘤缩小, 客观有效率为31.8%, 中位无进展生存期为3.8 mo. Avelumab和axitinib联合用药无进展生存期显著提高, 证实了其安全性和有效性[46].

3.4 联合分子靶向药 与传统治疗方法相比, 分子靶向疗法能够定向干扰信号通路抑制肿瘤细胞的增长而且安全性高, 副作用少, 极大的改善了各种类型癌症的治疗方法. 分子靶向药可以促进肿瘤抗原呈递激活T细胞, 抑制MAPK/MEK信号通路增加CD8+T细胞数量, 减弱肿瘤诱导的免疫抑制从而增强免疫治疗效果[47,48]. 2019年美国癌症研究协会上, 发布了Pembrolizumab联合Lenvatinib治疗不可切除HCC的安全性和疗效的Ⅰb期研究的最新数据. 患者接受Lenvatinib 12 mg (体重≥60 kg)或8 mg (体重<60 kg)口服, 每天1次; 联合Pembrolizumab 200 mg, 静脉用药, 每3 wk 1次. 研究者采用mRECIST标准评价, 患者的客观应答率为36.7%, PR率为40%, 最常见的TEAE为食欲减低(63%)和高血压

(60%), 未观察到新的不良事件. 研究者和独立评估委员会采用mRECIST标准评价的完全缓解率分别为3.3%和10.0%, 部分缓解率分别为40.0%和50.0%, 客观缓解率高达60%, 疾病控制率为93.3%[49]. 这一结果也证实了免疫治疗联合分子靶向治疗的安全性和疗效性. 目前另一项探讨lenvatinib联合pembrolizumab治疗晚期HCC的疗效和安全性国际多中心III期临床试验正在研究当中.

3.5 联合局部治疗

3.5.1 联合TACE: TACE是目前无法手术的HCC患者主要治疗手段之一, 通过向肝动脉输送化疗药物栓塞动脉, 引起肿瘤组织缺血坏死. 但由于LC特殊的解剖结构, 门静脉与动脉循环提供血供, 堵塞动脉后, 门静脉仍会将血供输入肿瘤组织, 因此, TACE治疗拥有较高的复发率[50]. 在一项评估TACE联合Pembrolizumab治疗晚期LC安全性的临床试验中, 研究方法主要是对32名HCC患者先进行2次常规TACE治疗, 之后再给与pembrolizumab 200 mg q3w治疗, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性为止. 结果表明, TACE + pembrolizumab组合具有可耐受的安全性, 没有协同毒性[51]. 此外, 另一项关于Nivolumab联合载药微球介入栓塞治疗(drug-eluting bead transarterial chemoembolization, DEB-TACE)治疗HCC的患者的Ⅰ期研究最新结果显示, 12个月的生存率高达71%. 试验证明, Nivolumab联合DEB-TACE是安全有效的, 并且拥有良好的抗肿瘤活性[52].

3.5.2 联合放疗: 放疗可以引起癌细胞凋亡, 自噬, 导致DNA损伤, 呈递肿瘤抗原, 激活树状突细胞释放先天性抗肿瘤免疫, 从而激活抗免疫反应, 局部放疗跟免疫治疗结合能够优势互补, 增强抗肿瘤效应[53]. 目前, 关于LC免疫检查点抑制剂联合放疗的研究较少, 早期Kim等[54]报道了LC患者血液样本中可溶性PD-L1水平的临床意义. 外放射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)显着增加了可溶性PD-L1水平, 而在EBRT后1 mo较高的可溶性PD-L1水平与早期肺转移和较差的总体生存率显着相关, 试验证明放射和免疫检查点抑制剂的联合治疗可能是HCC的有前途的治疗策略.

3.5.3 联合消融: 消融治疗目前是LC主要的介入治疗手段之一, 先前研究证明, 射频热消融刺激NK细胞, 使其具有更具分化和活化性的表型特征, 并且功能活性普遍增加, 增强抗肿瘤免疫反应[55]. 在一项探究Tremelimumab联合消融治疗晚期HCC疗效的临床研究中, 共纳入32名HCC患者, 每4 wk给患者服用两种剂量的曲美木单抗(3.5 mg和10 mg/kg iv）, 共6剂, 然后每月输注3 mo, 直至达到治疗标准. 在第36天, 患者接受了小计的射频消融或化学消融. 结果表明, 在19名可评估患者中, 有5名达到了部分缓解, 14例可量化的HCV患者中有12例的病毒载量明显降低, 临床受益的患者CD8 + T细胞明显增加, 中位肿瘤进展时间为7.4 mo, 中位OS为12.3 mo[56]. 由此可见, 免疫检查点抑制剂联合肿瘤消融是晚期HCC患者潜在的新疗法. 上述联合治疗研究如表1所示.

目前, 关于LC的免疫检查点抑制剂及联合用药都在研发当中, 部分正在开展的临床试验如表2所示.

4 免疫治疗疗效生物标志物

寻找稳定有效的预测免疫疗效生物标志物, 筛选免疫治疗的合适人群, 使免疫治疗实现精准化和个体化显得尤为重要. 目前, 与LC免疫有关的生物标志物主要有4个, 分别是肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、程序性死亡受体1/程序性死亡配体-1 (PD-L1）、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphoeytes, TILs)和DNA聚合酶亚基编码基因POLE/POLD1突变.

4.1 TMB 肿瘤突变负荷是肿瘤组织每兆碱基中突变的数目. 随着肿瘤生长, 体细胞突变不断累积, 突变负荷增加, 增强新抗原特异性T细胞反应性, 高肿瘤突变负荷患者在临床上拥有更强的抗肿瘤免疫反应[57]. TMB已经被证实与PD-L1表达无关, 随着TMB升高, OS与无进展生存期可提高, 是免疫治疗独立的疗效预测生物标记物[58]. 常见的高TMB实体瘤主要是非小细胞肺癌和黑色素瘤, 在一项前瞻性的生物标志物研究中, 纳入35名接受Ipilimumab (抗CTLA-4）和Nivolumab(抗PD-1）治疗的黑色素瘤患者. 结果显示, 高TMB者多数应答且拥有更好的临床获益, 生存时间有延长的趋势[59]. 目前, 虽然关于TMB与LC免疫抑制剂药物研究较少, 但是TMB与LC预后显著相关. 在一项评估TMB与根治性切除后HCC复发风险的回顾性研究中, 高TMB组复发生存率显着升高, 该研究首次证明了高TMB对根治性切除后HCC患的预示预后较差[60].

4.2 PD-1/PD-L1 正常情况下, T细胞表面的PD-1受体可与其配体PD-L1结合, 促使T细胞衰竭, 是造成肿瘤免疫逃逸重要组成部分[61]. PD-L1表达也是首个癌症免疫治疗中的预测性生物标志物[62]. 目前, 在多项实体瘤中, 具有更高水平的PD-L1表达的患者在不同组织学中的应答率, 无进展生存期(PFS）和OS均有改善[63,64]. 先前研究表明, 与PD-L1阴性者相比, 阳性患者的PFS和OS更差, 且PD-L1过表达与肿瘤侵袭和术后复发显著相关[65]. 在一项研究了PD-L1表达与HCC患者细胞因子诱导的杀伤细胞免疫疗法生存获益关系的回顾性研究中发现, PD-L1高表达的患者接受杀伤细胞免疫疗法后具有更高的总体生存率和无复发生存率.并且, PD-L1表达与HCC患者的乙型肝炎病毒载量和肿瘤浸润淋巴细胞的比例高度

表 1　上述免疫检查点抑制剂联合治疗

研究类别	研究编号	药物	结果
双免疫抑制剂	NCT01658878	Nivolumab和Ipilimumab	OS 22.8个月, 2年生存率48%
	NCT02519348	Durvalumab联合Tremelimumab	CR15%, DCR57.5%
联合化疗	NCT03092895	Camrelizumab联合FOLFOX4或GEMOX	ORR为26.5%, DCR为79.4%, PFS为5.5个月
抗血管生存	NCT03289533	Avelumab + axitinib	ORR为31.8%, PFS为3.8个月
联合分子靶向	NCT03006926	Pembrolizumab联合Lenvatinib	ORR为36.7%, PR率为40%
联合TACE	NCT03143270	Nivolumab联合deb-TACE	12个月生存率高达71%
联合消融	NCT01853618	Tremelimumab联合消融	PFS为5.5个月, OS12.3个月

表 2　免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的相关临床试验

试验编号	研究类别	药物	试验设计
NCT03298451	PD-1联合CLTA-4	Durvalumab联合Tremelimumab	III期
NCT03092895	PD-1	SHR-1210	II期
NCT04072679	PD-1	Sintlimab+IB1305	I b期
NCT03006926	PD-1	Lenvatinib联合Pembrolizumab	I b期
NCT04042805	PD-1	Sintilimab联合Lervatinib	II期
NCT03970616	PD-L1	Tivozanib	I b/2期
NCT03781960	PD-1	Abemacidlib联合Nivolumab	II期
NCT03519997	PD-1	Pembrolizumab联合Bavituximab	II期
NCT04172571	PD-1	AK105 联合Anlotinib	I b/2期
NCT03753659	PD-1	Pembroliumab联合消融	II期
NCT04167293	PD-1	ISBRTO1联合1B1308	II期

相关[66]. 但是, 如何诊断PD-L1表达阳性尚无标准化的分析和方法. 常规的免疫染色运用不同对的染色抗体会对结果造成误差[67]. 此外, PD-L1的表达状态是可以在疾病治疗过程中会发生变化, 从而增加了研究难度[68].

4.3 TILs 肿瘤浸润淋巴细胞包括B细胞、自然杀伤细胞和T细胞, 是机体抗肿瘤免疫的重要组成部分[69]. 研究表明, 肿瘤浸润淋巴细胞(特别是CD8 + T细胞）浸润可作为预测切除原发性和转移性肝脏肿瘤存活和复发的独立指标[70]. Katz等[71]人证明对转移性肝肿瘤, 高水平Treg细胞浸润对免疫有抑制作用, 预示不良预后. 在一项探究肿瘤浸润性B细胞和T细胞与LC进展的研究中发现, CD20 + B细胞与CD3 + T细胞接触紧密, 他们的密度与HCC患者生存率有关. 此外, B细胞的耗竭降低T细胞活化, 促进肿瘤生长. T细胞与B细胞之间的相互作用共同控制HCC进展[72]. KEYNOTE-028研究是一项探索了Pembrolizumab在实体瘤中的疗效以及生物标志物与临床疗效的相关性的非随机、多中心、多队列 I b期临床研究, 探索性终点包括通过生物标志物(PD-L1表达、TMB）和抗肿瘤活性的相关性. 在471例可评估患者中, 66例患者产生应答, 结果显示这20个研究队列的ORR为14%, PD-L1表达和TMB与Pembrolizumab治疗的临床疗效显著相关, 可通过预测两项生物标志物来预测Pembrolizumab的临床疗效[73].

4.4 DNA聚合酶亚基编码基因POLE/POLD1突变 POLE和POLD1基因编码的成分分别是Polε和Polδ酶复合物的催化亚基和校对亚基, 主要负责复制合成落后链和修复基因损伤[74]. POLE和POLD1中的突变导致DNA错配修复缺陷, 促使微卫星稳定肿瘤(结肠癌)形成[75]. 在一项大型数据综合分析中发现, 47721名患者中, POLE和POLD1的突变频率分别为2.79%和1.37%, 肝胆肿瘤中POLE/POLD1突变率为2.84%. POLE/POLD1突变与生存有关, 突变群体的OS为34 mo明显高于野生型群体的16 mo[76]. 因此, POLE/POLD1突变有望成为筛选免疫治疗有益人群的潜在生物标志物.

5 免疫检查点抑制剂应用中遇到的挑战

5.1 探寻新型免疫治疗疗效预测生物标记物 探寻新型的疗效预测生物标记物, 可以为个体化治疗提供更有效

的途径. Long等[77]人发现TP53突变与LC的免疫微环境密切相关, 下调HCC免疫反应, 且TP53突变类型会影响HCC患者的预后. Chen等[78]人发现蛋白质MITD1与HCC的免疫浸润细胞相关, 当其表达增高时, 体内NK细胞数量随之减少, 且MITD1表达与年龄, 等级, 分期和肿瘤状态皆有关. 他们认为MITD1可作为HCC生存的独立预测因子. CC基序趋化因子配体14 (CCL14)是促进免疫细胞活化的趋化因子, 在HCC患者中CCL14的表达与几种免疫细胞标志物的表达呈负相关, 表明其在调节肿瘤免疫力中的作用[79]. 这些发现表明, 与HCC中肿瘤免疫细胞的浸润相关可影响癌症的进展, 可作为一种潜在疗效生物标志物. 同时, 如前所述, 肿瘤突变负荷、程序性死亡受体1/程序性死亡配体-1、肿瘤浸润淋巴细胞、和DNA聚合酶亚基编码基因 POLE/POLD1突变都可以作为预测免疫检查点抑制剂的疗效的生物标志物. 寻找免疫治疗有益人群和评估免疫治疗疗效, 使免疫检查点抑制剂高效应用于人群非常关键.

5.2 寻找多条免疫治疗新靶点新通路 目前研究表明, 细胞表面除了PD-1/PD-L1和CTLA-4外, 还有许多未知免疫检查点, 等待我们去发现, 寻找并揭示潜在靶点. Wang等[80]人发现FGL1/LAG3信号通路, 可作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点. FGL1是LAG3的主要配体, 可抑制T细胞反应并构成免疫调节的新靶标. 此外, FGL1在肿瘤细胞上调但在正常组织中不上调可能允许对抗体疗法进行高度肿瘤选择性的靶向. 当阻断FGL1/LAG3信号通路时, 受抑制的T细胞恢复肿瘤杀伤活力, 这提示了FGL1与LAG3结合可造成肿瘤逃逸, 是一条新型免疫逃逸通路. 免疫受体NKG2D属于细胞毒性淋巴细胞的最佳表征的激活受体, 它可与MHC I类分子表面的NKG2D配体NKG2DL结合. NKG2DL可在细胞应激, 病毒感染或恶性转化后诱导表达, 从而标记“应激”或“有害”细胞通过NKG2D +清除淋巴细胞. 但是, 某些病毒和许多肿瘤采用各种策略来逃避NKG2D介导的免疫监视. 若能够NKG2DL在恶性细胞上的可选择性表达可使NKG2D/NKG2DL轴成为免疫治疗的主要靶标[81]. 多靶点治疗途径可减少肿瘤逃逸的产生, 也能够让HCC患者拥有更多的治疗选择.

5.3 疗效评价标准不一致 实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) v1.1是目前评价晚期实体恶性肿瘤临床疗效的公认标准, 大部分肿瘤临床试验均采用RECISTv1.1作为评价指标. 但是, 当肿瘤出现新病变或肿瘤进展时, 未能完全体现患者临床状况. 2014年研究人员首次提出了实体瘤中免疫相关反应评估标准(immune-related RECIST, irRECIST)[82]. 2017年初, RECIST工作组又提出实体瘤的免疫反应评估标准(modified RECIST1.1 for immune based therapeutics, iRECIST)[83]. irRECIST /iRECIST与RECISTv1.1之间的差别主要是对新病变的评估, PD的确认以及对患者临床状况的考虑. 在一项评价PD-1单抗或PD-L1单抗治疗非小细胞肺癌临床疗效的试验中, 使用上述三种标准对疗效进行评价. 结果表明, 大概有13%的患者应用免疫检查点抑制剂出现不典型反应, irRECIST和iRECIST标准能够识别出这些不典型反应, 差异率为3.8%, 而RECIST v1.1低估了11%的进行性患者使用免疫检查点抑制剂的疗效[84]. 2018年Hodi等[85]人提出了实体瘤的免疫改良反应评估标准(immune-modified RECIST, imRECIST. 该研究中, 应用imRECIST评价了应用Atezolizumab治疗非小细胞肺癌, 转移性尿路上皮癌, 肾细胞癌和黑色素瘤的临床试验数据. 结果发现, 与RECIST 1.1版相比, 最佳有效率增加1%-2%, 疾病控制率高出8%至13%, 无进展生存期也增加了0.5-1.5 mo. 试验表明, 与RECIST 1.1评价标准相比, imRECIST更能确定整体生存获益的患者. 这些评估方案正在不断更新和改良当中, 提高临床判断的准确度, 将来为免疫治疗患者带来帮助.

5.4 免疫治疗相关不良反应 作为LC治疗的二线用药, 免疫检查点抑制剂仍有诸多问题需要解决, 例如毒副作用较大, 受益人群有限等. 免疫检查点抑制剂通过激活特异性T细胞而发挥抗肿瘤作用, 在杀死癌细胞的同时, 常常也会攻击正常细胞和组织器官, 从而造成免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs). 随着多种药物及双重免疫的联合方案的开展, 毒性风险也随之增加. 在一项荟萃分析中发现, 应用ICI抑制剂的患者有70%发生irAEs, 其中, 皮肤, 肠道, 甲状腺, 肺, 肝和关节受累最频繁[86]. 肝脏作为分泌免疫蛋白的主要器官, 最先受到攻击. 据统计, 接受ICI治疗的患者中约有5%–30%会发生肝毒性[87]. 目前, 对于irAEs的治疗主要是暂停免疫抑制剂的用药和给与糖皮质激素, 必要时予以非甾体类免疫抑制剂. 虽然ICI毒副作用表现各异, 但是大部分不良反应早期还是可逆的.

5.5 对于高危人群免疫检查点抑制剂的使用 在各个免疫检查点抑制剂临床试验的排除标准中, 不难发现, 患有自身免疫疾病患者常常不具备试验资格. 考虑到这类高危人群的需求, Johnson等[88]人招募30名患有自身免疫疾病的黑色素瘤患者并予以ipilimumab药物治疗. 结果表明约有27%的患者自身免疫疾病恶化, 队列的客观反应率为20%, 与ipilimumab临床试验一致. 该研究说明, 对于患有自身免疫疾合并肿瘤的高危人群, 免疫检查点抑制剂治疗是有效的, 但是会增加原发病恶化的风险. 对于此类患者, 是否使用免疫抑制剂, 临床医师根据病情轻重权衡利弊下决定.

6 LC免疫指南更新

在2020-01发布了最新版的ESMO指南中, 此次更新的主要是LC免疫治疗方面, 主要包括Atezolizumab与Bvacizumab联合治疗、Nivolumab一线用药和Pembrolizumab二线用药. 在此次更新中, Atezolizumab与Bvacizumab联合治疗正式应用于LC一线治疗. 在发布IMbrave150三期的研究结果中, Atezolizumab与Bvacizumab联合治疗晚期HCC可以将死亡风险降低42%, 将肿瘤进展风险降低41%. 对于国内患者, 可降低死亡风险56%[24]. 免疫联合治疗再次给HCC患者带来了新的希望. 基于KEYNOTE-240发布的试验结果, Pembrolizumab与安慰剂比延长了PFS和OS, 但是由于无统计学差异, ESMO指南取消了Pembrolizumab作为二线推荐方案. 与此同时, 由于Checkmate 459的研究结果也未达到OS和PFS的共同主要终点, ESMO指南取消了Nivolumab作为LC的一线用药. 此前NCCN指南发布了更新版, 与ESMO指南不同的是, 新版NCCN指南将纳武单抗纳入LC的一线用药. NCCN指南认为虽然Nivolumab未提高患者OS, 但是明显改善了生活质量. 不过, 指南限制了应用条件: 只有在不适合酪氨酸激酶抑制剂或其他抗血管生成药时, 一线可使用Nivolumab. 此外, 新版NCCN指南中还把Nivolumab联合Ipilimumab纳入LC二线治疗. 该批准主要是基于Checkmate040亚组分析结果. 整体患者的ORR为31%, 中位DOR为17 mo, DCR为49%, 30 mo的OS率为37%[89]. 总的而言, 无论ESMO还是NCCN指南, 都有将免疫治疗写入LC一线治疗, 标志LC治疗正式进入免疫时代.

7 结论

以抗PD-1/PD-L1和抗CTLA-4抗体为代表的免疫检查点抑制剂在LC的临床治疗上展现了不俗的效果, 为LC患者提供了新的治疗方法. 免疫检查点抑制剂联合治疗与单药治疗相比也体现了更好的临床疗效并且良好的安全性. 目前的研究证明免疫检查点抑制剂对LC治疗是有效的, 但是在临床上仅少部分人群受益. 因此, 寻找有效的生物标记物筛选免疫获益人群至关重要. 未来, 免疫检查点抑制剂疗效评价标准需不断改进和完善, 以寻求简单便捷又可靠的疗效评估标准. 联合用药是未来研究热点, 多项临床试验正在研究当中, 期待结果的公布. 与此同时, 需要密切关注联合用药时出现免疫不良反应, 早重视、早预防, 早期不良反应是完全可逆的. 免疫检查点抑制剂的出现给研究人员带来了新的研究方向, 期待未来免疫检查点抑制剂能够拥有更好的发展.

8 参考文献

1 Wang Z, Zhang G, Wu J, Jia M. Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: current situation and prospect. *Drug Discov Ther* 2013; 7: 137-143 [PMID: 24071575]
2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
3 McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 223-238 [PMID: 25921660 DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.001]
4 Liu CY, Chen KF, Chen PJ. Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021535 [PMID: 26187874 DOI: 10.1101/cshperspect.a021535]
5 Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 73-86 [PMID: 25614318 DOI: 10.1038/nri3789]
6 Gomez Perdiguero E, Geissmann F. Cancer immunology. Identifying the infiltrators. *Science* 2014; 344: 801-802 [PMID: 24855239 DOI: 10.1126/science.1255117]
7 Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 880-887 [PMID: 17957190 DOI: 10.1038/nrc2250]
8 Liu Y, Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94: 509-522 [PMID: 26689709 DOI: 10.1007/s00109-015-1376-x]
9 Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, Gimotty PA, Gilks CB, Lal P, Zhang L, Coukos G. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226-230 [PMID: 21753853 DOI: 10.1038/nature10169]
10 Arihara F, Mizukoshi E, Kitahara M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, Nakamoto Y, Kaneko S. Increase in CD14+HLA-DR -/low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients and its impact on prognosis. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1421-1430 [PMID: 23764929 DOI: 10.1007/s00262-013-1447-1]
11 Xie Y, Xiang Y, Sheng J, Zhang D, Yao X, Yang Y, Zhang X. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Advances and Future Expectations. *J Immunol Res* 2018; 2018: 8740976 [PMID: 29785403 DOI: 10.1155/2018/8740976]
12 Nikolova M, Lelievre JD, Carriere M, Bensussan A, Lévy Y. Regulatory T cells differentially modulate the maturation and apoptosis of human CD8+ T-cell subsets. *Blood* 2009; 113: 4556-4565 [PMID: 19246340 DOI: 10.1182/blood-2008-04-151407]
13 Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27: 111-122 [PMID: 17629517 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.05.016]
14 Freeman GJ. Structures of PD-1 with its ligands: sideways and dancing cheek to cheek. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10275-10276 [PMID: 18650389 DOI: 10.1073/pnas.0805459105]
15 Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, Liu X. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J* 2019; 17: 661-674 [PMID: 31205619 DOI: 10.1016/j.csbj.2019.03.006]
16 Li Z, Li N, Li F, Zhou Z, Sang J, Chen Y, Han Q, Lv Y, Liu Z. Immune checkpoint proteins PD-1 and TIM-3 are both highly expressed in liver tissues and correlate with their gene polymorphisms in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5749 [PMID: 28033288 DOI: 10.1097/MD.0000000000005749]
17 Nivolumab Approved for Liver Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: OF3 [PMID: 28978557 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-

NB2017-138]
18 Finkelmeier F, Czauderna C, Perkhofer L, Ettrich TJ, Trojan J, Weinmann A, Marquardt JU, Vermehren J, Waidmann O. Feasibility and safety of nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: real-life experience from three German centers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 253-259 [PMID: 30374657 DOI: 10.1007/s00432-018-2780-8]
19 Yau T, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Kang YK, Hou MM, Numata K, Yeo W, Chopra A, Ikeda M, Kuromatsu R, Moriguchi M, Chao Y, Zhao H, Anderson J, Cruz CD, Kudo M. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 543-552 [PMID: 31176752 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.014]
20 Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, Kudo M, Han KH, Harding J, Merle P, Rosmorduc O, Wyrwicz L, Schott E, Choo S, Kelley R, Begic D, Chen G, Neely J, Anderson J, Sangro B. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019; 30
21 Finkelmeier F, Waidmann O, Trojan J. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 1169-1175 [PMID: 30304963 DOI: 10.1080/14737140.2018.1535315]
22 Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Webber AL, Ebbinghaus SW, Ma J, Siegel AB, Cheng AL, Kudo M; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940-952 [PMID: 29875066 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6]
23 Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL, Knox J, Daniele B, Ebbinghaus SW, Chen E, Siegel AB, Zhu AX, Cheng AL; KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 193-202 [PMID: 31790344 DOI: 10.1200/JCO.19.01307]
24 Galle P, Finn R, Qin S, Ikeda M, Zhu A, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Lim H, Cheng AL, Ducreux M. Patient-reported outcomes (PROs) from the Phase III IMbrave150 trial of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 476-476
25 Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* 2018; 131: 58-67 [PMID: 29118008 DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033]
26 Cheng H, Sun G, Chen H, Li Y, Han Z, Li Y, Zhang P, Yang L, Li Y. Trends in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immune checkpoint blockade immunotherapy and related combination therapies. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 1536-1545 [PMID: 31497341]
27 Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88 [PMID: 23466307 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022]
28 Mellor AL, Baban B, Chandler P, Marshall B, Jhaver K, Hansen A, Koni PA, Iwashima M, Munn DH. Cutting edge: induced indoleamine 2,3 dioxygenase expression in dendritic cell subsets suppresses T cell clonal expansion. *J Immunol* 2003; 171: 1652-1655 [PMID: 12902462 DOI: 10.4049/jimmunol.171.4.1652]
29 Adikari SB, Lian H, Link H, Huang YM, Xiao BG. Interferon-gamma-modified dendritic cells suppress B cell function and ameliorate the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 230-236 [PMID: 15498031 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02585.x]
30 Hwu P, Du MX, Lapointe R, Do M, Taylor MW, Young HA. Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J Immunol* 2000; 164: 3596-3599 [PMID: 10725715 DOI: 10.4049/jimmunol.164.7.3596]
31 Li S, Han X, Lyu N, Xie Q, Deng H, Mu L, Pan T, Huang X, Wang X, Shi Y, Zhao M. Mechanism and prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expressed in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2018; 109: 3726-3736 [PMID: 30264546 DOI: 10.1111/cas.13811]
32 Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, Bauer TM, Wasser JS, Olszanski AJ, Luke JJ, Balmanoukian AS, Schmidt EV, Zhao Y, Gong X, Maleski J, Leopold L, Gajewski TF. Epacadostat Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: Phase I Results From a Multicenter, Open-Label Phase I/II Trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). *J Clin Oncol* 2018; 36: 3223-3230 [PMID: 30265610 DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9602]
33 Zou H, Zhu CZ, Wang C, Wang ZS, Ma X, Han B, Wu LQ. Recurrence of Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy. *Am J Med Sci* 2017; 354: 262-267 [PMID: 28918833 DOI: 10.1016/j.amjms.2017.05.014]
34 Kaseb AO, Duda DG, Cao HST, Abugabal YI, Vence LM, Rashid A, Pestana R, Blando JM, Singh S, Vauthey JN, Amin HM, Amin H, Qayyum A, Chun YS, Tzeng CWD, Sakamuri D, Wolff RA, Yao JC, Allison JP, Sharma P. Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. *J Clin Oncol* 2020; 38: 486-486 [DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.486]
35 Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 98-106 [PMID: 26558876 DOI: 10.1097/COC.0000000000000239]
36 Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, Melero I, Kudo M, Hou MM, Matilla A, Tovoli F, Knox JJ, He AR, El-Rayes BF, Acosta-Rivera M, Neely J, Shen Y, Baccan C, Cruz CMD, Hsu C. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019; 37: 4012-4012 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4012]
37 Kelley R, Abou-Alfa G, Bendell J, Kim TY, Borad M, Yong WP, Morse M, Kang YK, Rebelatto M, Makowsky M, Xiao F, Morris S, Sangro B. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4073-4073
38 McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Birkbak NJ, Hiley CT, Watkins TB, Shafi S, Murugaesu N, Mitter R, Akarca AU, Linares J, Marafioti T, Henry JY, Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Schadendorf D, Garraway LA, Makarov V, Rizvi NA, Snyder A, Hellmann MD, Merghoub T, Wolchok JD, Shukla SA, Wu CJ, Peggs KS, Chan TA, Hadrup SR, Quezada SA, Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell

immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351: 1463-1469 [PMID: 26940869 DOI: 10.1126/science.aaf1490]
39 Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 97-111 [PMID: 27748397 DOI: 10.1038/nri.2016.107]
40 Mpekris F, Baish JW, Stylianopoulos T, Jain RK. Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci* USA 2017; 114: 1994-1999 [PMID: 28174262 DOI: 10.1073/pnas.1700340114]
41 Qin S, Chen Z, Liu Y, Xiong J, Ren Z, Meng Z, Gu S, Wang L, Zou J. A phase II study of anti–PD-1 antibody camrelizumab plus FOLFOX4 or GEMOX systemic chemotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma or biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 4074-4074 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4074]
42 Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 213-219 [PMID: 17326328 DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213]
43 Voron T, Marcheteau E, Pernot S, Colussi O, Tartour E, Taieb J, Terme M. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol* 2014; 4: 70 [PMID: 24765614 DOI: 10.3389/fonc.2014.00070]
44 Kim PS, Armstrong TD, Song H, Wolpoe ME, Weiss V, Manning EA, Huang LQ, Murata S, Sgouros G, Emens LA, Reilly RT, Jaffee EM. Antibody association with HER-2/neu-targeted vaccine enhances CD8 T cell responses in mice through Fc-mediated activation of DCs. *J Clin Invest* 2008; 118: 1700-1711 [PMID: 18398507 DOI: 10.1172/JCI34333]
45 Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, Chen JH, Rewolinski DA, Yamazaki S, Wu EY, McTigue MA, Murray BW, Kania RS, O'Connor P, Shalinsky DR, Bender SL. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7272-7283 [PMID: 19010843 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0652]
46 Kudo M, Motomura K, Wada Y, Inaba Y, Sakamoto Y, Kurosaki M, Umeyama Y, Kamei Y, Yoshimitsu J, Fujii Y, Aizawa M, Robbins P, Furuse J. First-line avelumab + axitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase 1b trial (VEGF Liver 100). *J Clin Oncol* 2019; 37: 4072-4072 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4072]
47 Syed Khaja AS, Toor SM, El Salhat H, Faour I, Ul Haq N, Ali BR, Elkord E. Preferential accumulation of regulatory T cells with highly immunosuppressive characteristics in breast tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017; 8: 33159-33171 [PMID: 28388539 DOI: 10.18632/oncotarget.16565]
48 Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, McNamara E, Hong R, Moskalenko M, Gould SE, Maecker H, Irving BA, Kim JM, Belvin M, Mellman I. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade. *Immunity* 2016; 44: 609-621 [PMID: 26944201 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.01.024]
49 Ikeda M, Sung MW, Kudo M, Kobayashi M, Baron AD, Finn RS, Zhu A, Kubota T, Kralijevic S, Ikezawa H, Siegel AB, Kumada H, Okusaka T. Abstract CT061: A Phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Updated results. 2019 [DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-CT061]
50 Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE. *Liver Cancer* 2015; 4: 165-175 [PMID: 26675172 DOI: 10.1159/000367739]
51 Pinato D, Cole T, Bengsch B, Tait P, Sayed A, Abomeli F, Gramenitskaya D, Allara E, Thomas R, Ward C, Wong C, Akarca A, Blanco J, Marafioti T, Marchesi J, Sharma R. 750PA phase Ib study of pembrolizumab following trans-arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): PETAL. *Ann Oncol* 2019; 30: v288 [DOI: 10.1093/annonc/mdz247.076]
52 Harding J, Yarmohammadi H, Reiss K, Chou J, Capanu M, Do R, Khalil D, Dika I, Giardina J, Merghoub T, Jarnagin W, Nadolski G, Erinjeri J, Soulen M, Tan B, Abou-Alfa G. Nivolumab (NIVO) and drug eluting bead transarterial chemoembolization (deb-TACE): Preliminary results from a phase I study of patients (pts) with liver limited hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 525-525
53 Frey B, Rubner Y, Wunderlich R, Weiss EM, Pockley AG, Fietkau R, Gaipl US. Induction of abscopal anti-tumor immunity and immunogenic tumor cell death by ionizing irradiation - implications for cancer therapies. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1751-1764 [PMID: 22414083 DOI: 10.2174/092986712800099811]
54 Kim HJ, Park S, Kim KJ, Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018; 129: 130-135 [PMID: 29366520 DOI: 10.1016/j.radonc.2017.11.027]
55 Zerbini A, Pilli M, Laccabue D, Pelosi G, Molinari A, Negri E, Cerioni S, Fagnoni F, Soliani P, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology* 2010; 138: 1931-1942 [PMID: 20060829 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.051]
56 Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, Hughes MS, Heller T, ElGindi M, Uppala A, Korangy F, Kleiner DE, Figg WD, Venzon D, Steinberg SM, Venkatesan AM, Krishnasamy V, Abi-Jaoudeh N, Levy E, Wood BJ, Greten TF. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 66: 545-551 [PMID: 27816492 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.029]
57 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rekhtman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, Gasmi B, Zappasodi R, Maeda Y, Sander C, Garon EB, Merghoub T, Wolchok JD, Schumacher TN, Chan TA. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124-128 [PMID: 25765070 DOI: 10.1126/science.aaa1348]
58 Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, Stephens PJ, Daniels GA, Kurzrock R. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2598-2608 [PMID: 28835386 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386]
59 Forschner A, Battke F, Hadaschik D, Schulze M, Weißgraeber S, Han CT, Kopp M, Frick M, Klumpp B, Tietze N, Amaral T, Martus P, Sinnberg T, Eigentler T, Keim U, Garbe C, Döcker D, Biskup S. Tumor mutation burden and circulating tumor DNA in combined CTLA-4 and PD-1 antibody therapy in metastatic melanoma - results of a prospective biomarker study. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 180 [PMID: 31300034 DOI: 10.1186/s40425-019-0659-0]
60 Cai H, Zhang Y, Zhang H, Cui C, Li C, Lu S. Prognostic role of tumor mutation burden in hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy. *J Surg Oncol* 2020; 121: 1007-1014 [PMID: 31995247 DOI: 10.1002/jso.25859]
61 Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, Wu X, Ma J, Zhou M, Li X, Li Y, Li G, Xiong W, Guo C, Zeng Z. Role of the

tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer* 2019; 18: 10 [PMID: 30646912 DOI: 10.1186/s12943-018-0928-4]
62 Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 847-856 [PMID: 25695955 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983]
63 Postow M, Cardona D, Taube J, Anders R, Taylor C, Wolchok J, Callahan M, Curran M, Lesokhin A, Grosso J, Horak C, Cogswell J, Simon J, Gupta A, Sznol M. Peripheral and tumor immune correlates in patients with advanced melanoma treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) monotherapy or in combination with ipilimumab. *J Transl Med* 2014; 12: 8
64 Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1600-1609 [PMID: 29129441 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3]
65 Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, Zhou J, Li BZ, Shi YH, Xiao YS, Xu Y, Fan J. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 971-979 [PMID: 19188168 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1608]
66 Chen CL, Pan QZ, Zhao JJ, Wang Y, Li YQ, Wang QJ, Pan K, Weng DS, Jiang SS, Tang Y, Zhang XF, Zhang HX, Zhou ZQ, Zeng YX, Xia JC. PD-L1 expression as a predictive biomarker for cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1176653 [PMID: 27622026 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1176653]
67 Mahoney KM, Sun H, Liao X, Hua P, Callea M, Greenfield EA, Hodi FS, Sharpe AH, Signoretti S, Rodig SJ, Freeman GJ. PD-L1 Antibodies to Its Cytoplasmic Domain Most Clearly Delineate Cell Membranes in Immunohistochemical Staining of Tumor Cells. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1308-1315 [PMID: 26546452 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0116]
68 Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, Kakavand H, Madore J, Guminski A, Liniker E, Kong BY, Cooper AJ, Howle JR, Saw RPM, Jakrot V, Lo S, Thompson JF, Carlino MS, Kefford RF, Long GV, Scolyer RA. Dynamic Changes in PD-L1 Expression and Immune Infiltrates Early During Treatment Predict Response to PD-1 Blockade in Melanoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5024-5033 [PMID: 28512174 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0698]
69 Hiraoka N. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: molecular biology. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 544-551 [PMID: 20924634 DOI: 10.1007/s10147-010-0130-1]
70 Khan H, Pillarisetty VG, Katz SC. The prognostic value of liver tumor T cell infiltrates. *J Surg Res* 2014; 191: 189-195 [PMID: 25033707 DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.001]
71 Katz SC, Bamboat ZM, Maker AV, Shia J, Pillarisetty VG, Yopp AC, Hedvat CV, Gonen M, Jarnagin WR, Fong Y, D'Angelica MI, DeMatteo RP. Regulatory T cell infiltration predicts outcome following resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 946-955 [PMID: 23010736 DOI: 10.1245/s10434-012-2668-9]
72 Garnelo M, Tan A, Her Z, Yeong J, Lim CJ, Chen J, Lim KH, Weber A, Chow P, Chung A, Ooi LL, Toh HC, Heikenwalder M, Ng IO, Nardin A, Chen Q, Abastado JP, Chew V. Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2017; 66: 342-351 [PMID: 26669617 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310814]
73 Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria JC, Rugo HS, Cohen RB, O'Neil BH, Mehnert JM, Lopez J, Doi T, van Brummelen EMJ, Cristescu R, Yang P, Emancipator K, Stein K, Ayers M, Joe AK, Lunceford JK. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 2019; 37: 318-327 [PMID: 30557521 DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2276]
74 Nicolas E, Golemis EA, Arora S. POLD1: Central mediator of DNA replication and repair, and implication in cancer and other pathologies. *Gene* 2016; 590: 128-141 [PMID: 27320729 DOI: 10.1016/j.gene.2016.06.031]
75 Elsayed FA, Kets CM, Ruano D, van den Akker B, Mensenkamp AR, Schrumpf M, Nielsen M, Wijnen JT, Tops CM, Ligtenberg MJ, Vasen HF, Hes FJ, Morreau H, van Wezel T. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1080-1084 [PMID: 25370038 DOI: 10.1038/ejhg.2014.242]
76 Wang F, Zhao Q, Wang YN, Jin Y, He MM, Liu ZX, Xu RH. Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1504-1506 [PMID: 31415061 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963]
77 Long J, Wang A, Bai Y, Lin J, Yang X, Wang D, Yang X, Jiang Y, Zhao H. Development and validation of a TP53-associated immune prognostic model for hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine* 2019; 42: 363-374 [PMID: 30885723 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.022]
78 Shen H, Wang Z, Ren S, Wang W, Duan L, Zhu D, Zhang C, Duan Y. Prognostic biomarker MITD1 and its correlation with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma (HCC). *Int Immunopharmacol* 2020; 81: 106222 [PMID: 32007795 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106222]
79 Gu Y, Li X, Bi Y, Zheng Y, Wang J, Li X, Huang Z, Chen L, Huang Y, Huang Y. CCL14 is a prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 784-807 [PMID: 31927532 DOI: 10.18632/aging.102656]
80 Wang J, Sanmamed MF, Datar I, Su TT, Ji L, Sun J, Chen L, Chen Y, Zhu G, Yin W, Zheng L, Zhou T, Badri T, Yao S, Zhu S, Boto A, Sznol M, Melero I, Vignali DAA, Schalper K, Chen L. Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. *Cell* 2019; 176: 334-347.e12 [PMID: 30580966 DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.010]
81 Lazarova M, Steinle A. The NKG2D axis: an emerging target in cancer immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23: 281-294 [PMID: 30732494 DOI: 10.1080/14728222.2019.1580693]
82 Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. Adaptation and modification of the immune related response criteria (IRRC): IrRECIST. *J Clin Oncol* 2014; 32: e22121-e22121 [DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e22121]
83 Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143-e152 [PMID: 28271869 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8]
84 Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, Balleyguier C, Planchard D, Gazzah A, Soria JC, Marabelle A, Besse B, Caramella C. Patterns of responses in

metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer* 2018; 88: 38-47 [PMID: 29182990 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.017]

85 Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, Powles T, Smith D, Hoos A, McKenna C, Beyer U, Rhee I, Fine G, Winslow N, Chen DS, Wolchok JD. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol* 2018; 36: 850-858 [PMID: 29341833 DOI: 10.1200/JCO.2017.75.1644]

86 de La Rochefoucauld J, Noël N, Lambotte O. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a patient-centred approach. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 587-598 [PMID: 32144552 DOI: 10.1007/s11739-020-02295-2]

87 Li Y, Kang X, Wang H, Guo X, Zhou J, Duan L, Si X, Zhang L, Liu X, Qian J, Zhang L. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated adverse events in the digestive system. *Thorac Cancer* 2020; 11: 829-834 [PMID: 32107847 DOI: 10.1111/1759-7714.13338]

88 Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 2017; 123: 1904-1911 [PMID: 28241095 DOI: 10.1002/cncr.30642]

89 He A, Yau T, Hsu C, Kang YK, Kim TY, Santoro A, Sangro B, Melero I, Kudo M, Hou MM, Matilla A, Tovoli F, Knox J, El-Rayes B, Acosta-Rivera M, Neely J, Shen Y, Tschaika M, El-Khoueiry A. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subgroup analyses from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2020; 38: 512-512 [DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.512]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《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一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：https://www.baishideng.com

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》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》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》.

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 2020年7月28日; 28(14): 617-627

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.617

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

文献综述 REVIEW

应激与肠道疾病发生机制

李佳佳, 任文静, 尹海燕, 赵亚飞, 唐 勇

李佳佳, 任文静, 尹海燕, 赵亚飞, 唐勇, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

李佳佳, 任文静, 尹海燕, 赵亚飞, 唐勇, 针灸与时间生物学四川省重点实验室 四川省成都市 610075

唐勇, 研究员, 主要致力于应激与神经内稳态调节机制研究.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2019YFC1709001.

作者贡献分布: 李佳佳与任文静对此文所作贡献均等; 本论文写作由李佳佳与任文静完成; 尹海燕与赵亚飞参与文献检索、讨论及分析; 唐勇审校.

通讯作者: 唐勇, 博士, 教授, 610075, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院; 针灸与时间生物学四川省重点实验室. tangyong@cdutcm.edu.cn

收稿日期: 2020-03-02
修回日期: 2020-06-16
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-07-28

Underlying mechanisms for intestinal diseases arising from stress

Jia-Jia Li, Wen-Jing Ren, Hai-Yan Yin, Ya-Fei Zhao, Yong Tang

Jia-Jia Li, Wen-Jing Ren, Hai-Yan Yin,Ya-Fei Zhao, Yong Tang, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Jia-Jia Li, Wen-Jing Ren, Hai-Yan Yin,Ya-Fei Zhao, Yong Tang, Key Laboratory of Sichuan Province for Acupuncture and Chronobiology, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Key Research and Development Program of China, No. 2019YFC1709001.

Corresponding author: Yong Tang, PhD, Professor, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Sichuan Province for Acupuncture and Chronobiology, 37 Shier qiao Road, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. tangyong@cdutcm.edu.cn

Received: 2020-03-02
Revised: 2020-06-16
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-07-28

Abstract

Stress is an instinctive defense mechanism of the body in the competition for survival, but long-term or chronic stress will lead to systemic pathological manifestations. Intestinal diseases are closely related to pathological stress. This paper reviews the pathogenesis of intestinal diseases arising from stress.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal disease; Stress; Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis; Autonomic Nervous System; Intestinal tract

Citation: Li JJ, Ren WJ, Yin HY, Zhao YF, Tang Y. Underlying mechanisms for intestinal diseases arising from stress. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 617-627
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/617.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.617

摘要

应激是机体在生存竞争中的一种本能的防御机制; 但长期、慢性应激则会引起全身多系统多部位病理表现. 肠道疾病与机体受到的应激关系密切. 本文重点就心理应激引起肠道疾病发生的下丘脑-垂体-肾上腺轴、自主神经系统和肠道自身介导发生机制进行综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道疾病; 心理应激; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 交感神经; 迷走神经; 肠道

核心提要: 应激与肠道疾病的关系越来越受到重视. 本文对应激引起肠道疾病发生的下丘脑-垂体-肾上腺轴、自主神经及肠神经和肠道系统介导三个方面的发生机制进行综述, 为肠道疾病的发生机制及未来新的治疗方向提出线索.

文献来源: 李佳佳, 任文静, 尹海燕, 赵亚飞, 唐勇. 应激与肠道疾病发生机制. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 617-627
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/617.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.617

0 引言

应激概念由加拿大病理生理学家学者Hans Selye于1936年提出. 最早应激被分为“良性应激”和“恶性应激”, 后来被定义为机体稳定的内环境受到外来的一些非特异性的刺激而导致的一种不协调状态[1]. 70年代心理学家介入了应激的研究, Mason认为应激应该首先是心理学的概念, 生理上有害的动因造成肾上腺皮质激素分泌上的变化, 是心理影响的结果, 表现为抑郁、焦虑、恐惧、心率加快、血压升高等一系列反应. 这些反应可能主要是机体暴露于应激源后, 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)等被激活, 皮质醇水平释放增加, 从而导致机体对内外环境刺激的一种适应性反应[1,2]. 生理性的应激有助于保持机体内部环境稳定, 确保生物体的生存率; 而病理性的频繁、长期的慢性应激则会增加疾病的易感性或者加重疾病[3]. 随着时代的发展和社会节奏的加快, 心理因素成为机体应激的重要成分; 剧烈或者持久的心理应激成为神经、精神、免疫、心血管、血液、消化、泌尿、生殖等系统疾病发生的重要因素[4-9]. 特别是消化系统疾病, 无论是肠道肿瘤还是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)以及其他功能性胃肠疾病, 都与心理应激密切相关[10-14]. 因此, 本文将重点从HPA轴、自主神经系统和肠道自身介导心理应激与肠道疾病的发生机制进行综述.

1 HPA轴介导应激参与肠道疾病的发生

肠道疾病的一个重要特征就是暴露于不同程度的应激及相关的心理反应, 是生理与心理共病的结果[10-12,15-17]. 特别是脑-肠双向交互作用的改变被认为是肠易激综合征和相关功能性胃肠疾病的病理生理学基础[18,19]. 其中产生应激反应的大脑神经网络称为中枢应激回路, 包括下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)、杏仁核和中脑导水管周围灰质. 它接收来自外周躯体和内脏传入通路的输入, 也接收来自中枢内脏运动皮层(内侧前额叶皮层、前扣带皮层和岛叶皮层)的输入[20]. 促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)是一种由41个氨基酸组成的神经肽, 因其具有促进垂体分泌促肾上腺皮质激素的作用而被命名, 通过激活CRFR1和CRFR2两种受体参与到应激反应中[21], 是中枢应激反应的重要调节因子, 存在于PVN、杏仁核和蓝斑中[22,23]. PVN中的CRF神经元作为协调神经内分泌、自主神经和行为应激反应的一部分, 通过将CRF释放到门静脉系统中来启动下丘脑-垂体-肾上腺轴功能活动, 通过垂体皮质激素刺激促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotropic hormone, ACTH)释放, 同时ACTH通过血液循环, 促使肾上腺糖皮质激素的合成和分泌, 从而为机体应对应激事件做好准备[24,25](图1). 反之糖皮质激素生成障碍也会影响应激诱导大鼠肾上腺髓质和大脑中CRF家族的成员尿皮质激素2基因表达的变化[26].

肠道疾病的发生与暴露于社会心理应激相关, 其中在对炎症性及功能性肠道疾病的临床研究中发现疾病的活动期与社会心理应激相关, 并且针对肠易激综合征的治疗中, 包括心理治疗以及抗抑郁药物的治疗, 这种治疗方式可以改善疾病症状和生活质量[27]. 并且在针对405名溃疡性结肠炎或克罗恩病患者为期两年的前瞻性研究中发现, 疾病活动期患者焦虑与抑郁评分量表异常, 并且疾病活动期的发生与疾病静止期量表异常相关, 这说明炎症性肠病的疾病活动和心理应激具有双向影响, 这就要求临床上应监测炎症性肠病患者的心理健康[28]. 早期母婴分离作为一种早期生活应激模型, 实验动物在生命早期接受母婴分离, 成年后容易诱发肠易激综合征, 故早期母婴分离也是常用的肠易激综合征动物模型[29,30], 这种模型动物下丘脑室旁核的CRF mRNA的表达显著增加[24].

CRF作为中枢应激反应的重要调节因子, 应激导致CRF释放, CRF通过与CRF1或CRF2两种不同受体结合参与到肠蠕动、肠分泌和粘膜屏障功能中, 在功能性肠道疾病如肠易激综合征、功能性消化不良以及炎症性肠病中发挥重要作用. CRFR1广泛表达于哺乳动物大脑和脑垂体, 是HPA轴激活的关键环节[25]. 两种CRF受体可能同时被激活, CRF1和CRF2的信号平衡可能决定了应激诱导的胃肠道功能变化, CRF信号平衡可能会异常地向CRF1转移, 从而导致IBS的结肠运动和内脏痛敏增加[31]. 尿皮素(Urocortin)为CRF类似物, Urocortin Ⅱ通过CRFR2α受体对人肠细胞具有促炎作用, 并且可能在人结肠炎的病理生理中起重要作用[32](图1). 脑室注射CRF以及CRF受体激动剂Urocortin Ⅰ会通过激活CRFR1诱导结肠转运加快[33]. 中枢apelin可通过APJ受体刺激CRF的释放, 急性应激和慢性异型应激后, 微透析液中下丘脑apelin和CRF水平的升高会减慢胃排空, 加速结肠转

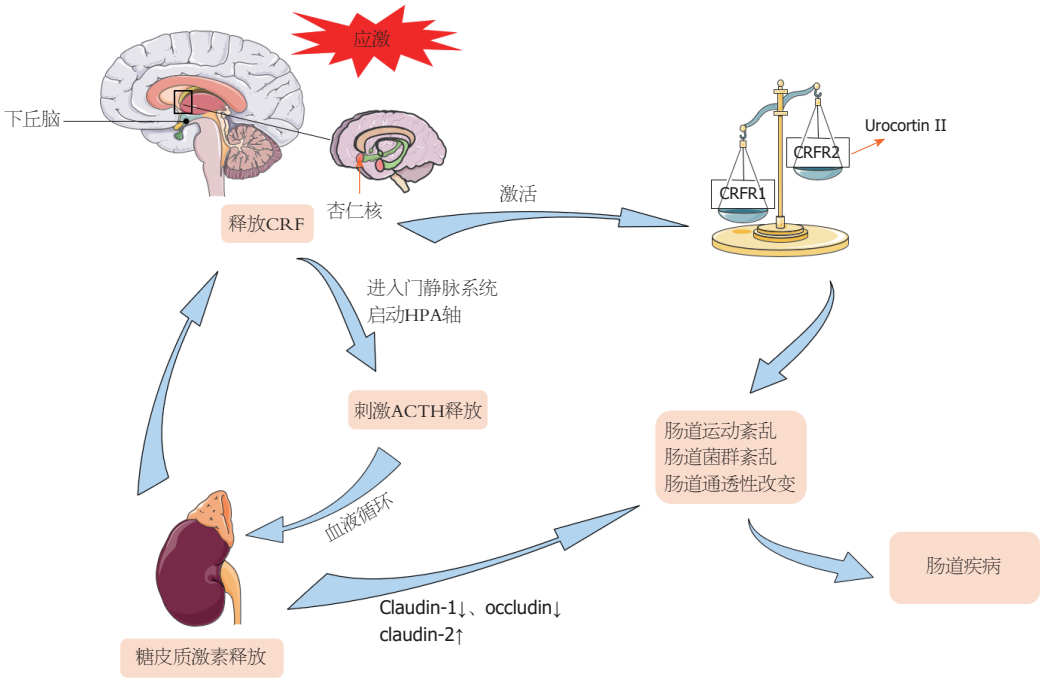


图 1　下丘脑-垂体-肾上腺轴介导应激参与肠道疾病的发生. CRF: 肾上腺皮质激素释放因子; ACTH: 促肾上腺皮质激素.

运[34]. 通过侧脑室给药NPY Y1受体的拮抗剂可导致慢性应激后中枢CRF mRNA的表达以及外周血清中CRF的浓度升高, 且可以导致结肠运动的失调[35]. 除此之外, PVN中的CRFR1阳性神经元在暴露于慢性应激状态下被激活, 分泌CRFR1, 通过正反馈系统调节肾上腺皮质释放糖皮质激素[36]. 糖皮质激素受体是调节许多生理事件以应对急性和慢性应激反应的主要角色之一并促进人体肠道发育, 加速肠道屏障的发育, 在早期母婴分离模型中, 肠道内糖皮质激素的高反应性会导致肠上皮完整性的破坏, 增加肠道通透性[37]. 慢性应激后糖皮质激素受体下调, 导致糖皮质激素受体介导的紧密连接蛋白claudin-1和occludin减少, claudin-2增加, 导致肠道通透性的增加, 以及内脏痛觉过敏[38]. 并且糖皮质激素在肠道水平的变化具有区域特异性, 应激大鼠结肠中糖皮质激素受体和紧密连接蛋白水平显著下降, 空肠中则无明显下降[39]. 在结肠炎模型中, 肾上腺素和皮质酮的使用可将背根神经节神经元中阿片类受体的信号转为兴奋性, 从而防止在治疗结肠炎过程中对于阿片类药物的大量使用[10].

2 自主神经、肠神经介导应激参与肠道疾病的发生

自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)由交感和副交感神经系统组成, 在胃肠道与肠神经系统紧密相连, 共同控制着肠道内的分泌、运动、肠道免疫以及内脏痛觉[40](图2).

2.1 交感神经系统 应激导致肠道炎症的产生通过激活交感神经系统, 导致肾上腺髓质激素儿茶酚胺(如: 肾上腺素、去甲肾上腺素)的产生. 儿茶酚胺介导中枢和外周炎症细胞因子的增 加, 儿茶酚胺的释放是应激诱导促炎细胞因子IL-1β与IL-6增加的重要原因[41]. 此外, 内脏痛敏与慢性应激导致的血液中的去甲肾上腺素及肾上腺素相关, 应激状态下, 血液中的去甲肾上腺素及肾上腺素升高, 导致内脏痛敏[42]. 外周血液中儿茶酚胺的浓度也与炎症性肠病的发生发展密切相关, 外源性控制儿茶酚胺血清浓度有助于减少炎性肠病症状, 防止疾病的进一步进展[43]. 此外相关临床研究也发现, 患有肠易激综合征妇女的尿液中儿茶酚胺及皮质醇的含量明显增加[44]. 为期9 d的异型慢性应激显着升高去甲肾上腺素的血浆浓度[45]. 去甲肾上腺素通过增加结肠壁肌肉组织和粘膜及粘膜下层中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达, 使结肠特异性背根神经节神经元敏化, 诱导内脏对结肠直肠扩张的超敏反应, 而芬妥拉明联合普萘洛尔进行腹腔注射则阻断了应激诱导的结肠壁的NGF升高[46]. 通过以剂量依赖的方式全身性使用β-肾上腺素能受体拮抗剂普萘洛尔可减轻异型间歇性应激诱导的内脏超敏反应, 但不能通过α-肾上腺素能受体拮抗剂苯妥拉明来减弱. 使用特定的β-肾上腺素受体拮抗剂, β2肾上腺素受体拮抗剂可缓解异型间歇性应激引起的内脏超敏反应, 而β1-或β3肾上腺素受体拮抗剂不能缓解[47]. 多巴胺β-羟化酶是调节儿茶酚胺合成的限速酶, 在束缚应激的小鼠结肠组织中被诱导表达, 表明儿茶酚胺合成与心理应激有关, 使用a2-肾上腺素受体拮

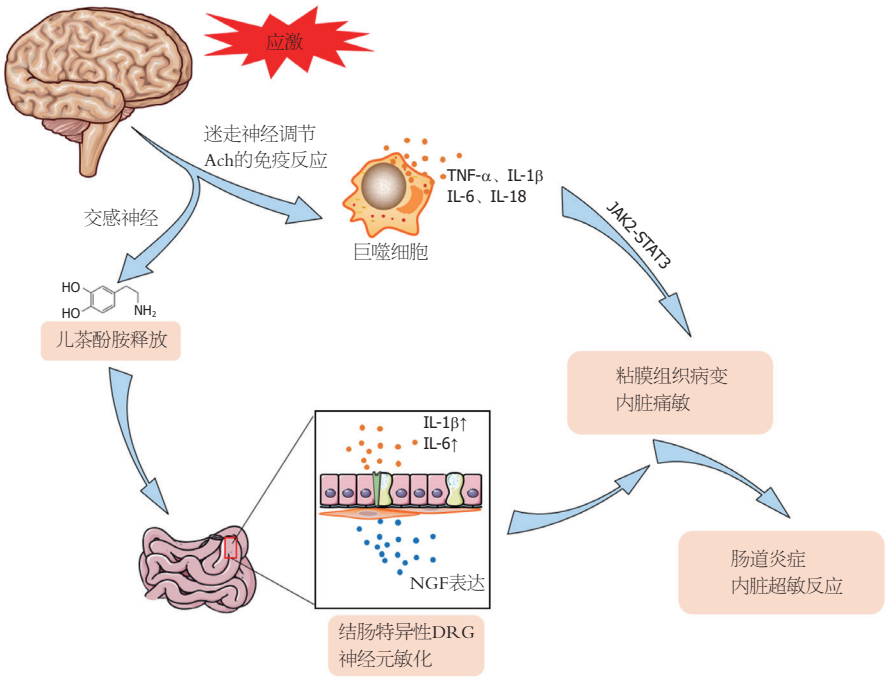


图 2　自主神经介导应激参与肠道疾病的发生. DRG: 背根神经节; NGF: 神经生长因子; TNFα: 肿瘤坏死因子α; IL−1β: 白介素1β.

抗剂RX821002进行的预处理减弱了心理应激诱导的结肠炎的炎症反应[48]. 因此, α、β-肾上腺素受体通路在交感神经介导肠道炎症的发病机制中具有关键作用, 并且通过调节心理压力以及α、β-肾上腺素受体通路也在肠道炎症的治疗中具有潜在作用.

2.2 副交感神经系统 迷走神经代表副交感神经系统的主要组成部分, 该神经系统负责监督各种重要的身体功能, 包括情绪控制、免疫反应、消化等. 迷走神经在抗炎反应中起重要作用. 它的神经传入受到细菌LPS或其他应激源的刺激, 诱导HPA轴的激活[49]. 有研究表明, Ach是副交感神经抗炎途径的主要因子, 可作为神经免疫细胞因子. 迷走神经可调节Ach的免疫反应, 减少巨噬细胞通过烟碱Ach受体释放的促炎细胞因子(TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18)[50]. 单次急性注射脂多糖(LPS, 10 mg/kg)制作的应激研究中, 通过激活迷走神经或通过外围施用α7烟碱样受体激动剂PHA543613, 激活调节外周免疫反应的神经回路, 阻断前额叶皮质突触抑制的IL-6依赖性降低[51]. 在克罗恩病患者中, 炎症会失去生理稳定性, 降低迷走神经张力, 从而促进TNF-α的过度表达, 而通过刺激迷走神经在这些疾病的治疗中或有一定的作用[52]. 通过对结肠炎模型大鼠的研究发现, 迷走神经刺激可改善模型大鼠体重, 结肠粘膜组织病变以及降低TNF-α和IL-1β mRNA水平[53]. 而自主神经刺激也被用于治疗炎症性肠病[54]. 对7例克罗恩病患者进行迷走神经刺激治疗后进行了6 mo的随访, 其中5例临床症状逐渐缓解, 生物学和内窥镜检查指标恢复, 并伴有迷走神经张力[55]. 此外, 作为副交感神经组成部分的迷走神经在应激状态下活性被抑制, 而刺激迷走神经可通过激活肠道巨噬细胞中的JAK2-STAT3信号通路来改善肠道炎症[56]. 自主神经通过交感及副交感神经传入纤维从肠道传递感觉、化学、机械刺激及伤害性信息, 感觉信息通过脊髓传入中枢神经系统, 通过HPA轴反馈再次作用于肠道, 在此过程中肠神经系统发挥了重要作用.

2.3 肠神经系统 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)由神经细胞、肠神经节、以及神经节之间的神经连接和神经纤维组成, 广泛分布在肠道内, 独立于中枢神经系统, 与肠道的免疫和内分泌系统相互作用从而自主调节肠道功能[57].

研究显示肠易激综合征患者的肠上皮产生并释放活性蛋白酶, 即胰蛋白酶-3能够向粘膜下神经元、初级传入神经传递信号并诱导内脏超敏反应[57]. 并且在慢性应激导致的腹泻型肠易激综合征大鼠模型中发现回肠神经节及神经元数量明显增加, 且与应激相关的腹泻症状及粘膜屏障受损程度可能与粘膜下神经丛分泌运动神经元的增加相关[58].

在雌性早期断奶应激猪模型中观察到肥大细胞数量增加以及与神经元神经节的共定位增强[59]. 感觉神经节中的大麻素受体1控制内脏感觉, 并且在慢性应激条件下, 通过表观遗传过程修饰编码CB1的基因转录. 这些过程可能将应激与腹痛联系在一起. 大麻素系统还集中参与应激的表现, 并且内源性大麻素信号传导通过特定大脑区域(尤其是前额叶皮层, 杏仁核和下丘脑)的作用降低下丘脑-垂体-肾上腺途径的活性. 加深对大麻素系统的了解并可能成为胃肠道疾病的新疗法[60]. 早期母

婴分离大鼠的结肠粘膜神经纤维密度在第12周增加, 突触发生在第4周增加, 提前使用抗神经生长因子抗体治疗可减少神经突触的形成[61].

肠神经系统作为引起肠道疾病的关键环节之一, 在应激介导的肠道疾病中发挥着重要作用. 同样, 应激影响外周胃肠道的病变. 粘膜损伤和保护机制均响应应激而激活, 机体接收到应激源刺激后, 血流从内脏区域重新分配至重要器官, 引起的粘膜循环减少可能是胃粘膜损伤的机制, 粘膜灌注不足可导致粘膜缺血、自由基形成和胃动力不足[62].

除此之外, 肠道自身的免疫细胞在参与应激介导肠道疾病中也扮演着重要角色.

3 肠道系统介导应激参与肠道疾病发生

肠道具有重要的屏障和免疫功能, 可与腔内微生物群相互作用, 并能抵抗潜在的病原体和抗原性物质(图3). 这些重要的功能有赖于广泛分布在肠道的T细胞、B细胞、中性粒细胞以及巨噬细胞等免疫细胞维持肠道内环境的平衡. 同时肠道菌群与宿主相互作用, 维持肠道的正常功能和健康状态.

3.1 *肠道免疫细胞* 肠道内环境的平衡依赖于自身的先天免疫和适应性免疫, 其中先天免疫及适应性免疫细胞, 如B细胞、T细胞、中性粒细胞以及巨噬细胞、肥大细胞等在炎症性肠病的发生发展中具有重要作用[63]. 研究显示消化系统中免疫原结构的细胞组成变化在应激后早期(第1周)最为显著, 被动行为大鼠在极度暴露后, 小肠中B细胞和T细胞依赖性区域的细胞结构变化显著[64]. 49例腹泻型肠易激综合症患者的单次粘膜空肠活检显示, 腹泻型肠易激综合症患者黏膜B淋巴细胞和浆细胞数量和活化表现更多[65]. 同时, 慢性应激会导致小鼠对硫酸葡聚糖钠诱导结肠炎的敏感性, 增加结肠固有层B细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的浸润[66]. 其中有研究显示炎症性肠道疾病模型小鼠的肠道淋巴组织中B细胞的亚群CD1d表达上调, 产生IL-10且CD1d的上调通过抑制IL-1的上调以及STAT3的激活来抑制肠道炎症的发展[67]. 将脂联素敲除并给予口服葡聚糖硫酸钠7天的小鼠表现出严重的结肠炎、更严重的炎性细胞浸润和活化B细胞的增加, 脂联素通过与其受体AdipoR1的相互作用和调节适应性免疫力, 维持肠道的稳态并预防鼠类结肠炎[68].

应激可介导肠内T细胞转化为IL-17$^+$Foxp3$^+$T细胞, 使TNFα释放增加, 从而导致肠道炎症[69]. 此外对组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDAC)敲除小鼠研究表明, HDAC6可能通过抑制T细胞功能, 在IBD炎症进展中发挥重要的促炎症作用[70]. 一部分克罗恩病患者中, 多药耐药蛋白1 (multidrug resistance protein 1, MDR1)减轻了暴露于共轭胆汁酸的回肠中的粘膜CD4 + T效应细胞的氧化应激并增强了体内稳态[71]. 应激可能诱导MICA和MICB的表达和被具有可变区Vdelta1γδT细胞受体的T细胞的识别, 并调节肠道上皮中的Vdelta1γδT细胞的保护反应[72]. 另外有研究证明, 应激通过抑制细胞凋亡对猪肠粘膜系统的免疫功能产生负面影响. 在持续10 d, 每天4 h暴露于39 ℃下的猪慢性热应激模型条件下, 小肠中CD3 + T细胞的数量均急剧增加, 揭示了慢性热应激使免疫功能的平衡状态被破坏[73].

除B细胞及T细胞外, 中性粒细胞、巨噬细胞及肥大细胞在肠道疾病的发生发展中也具有重要作用. 在炎症性肠道疾病中, 中性粒细胞的浸润会导致肠上皮屏障功能受损, 分泌促炎细胞因子[74]. 而应激会导致结肠组织中的中性粒细胞增多、中性粒细胞浸润, 并且中性粒细胞的改变与结肠的损伤密切相关, 且使用抑制应激反应的相关药物可减少循环中的中性粒细胞数量, 抑制中性粒细胞向结肠组织的浸润, 减轻慢性应激引起的结肠组织损伤[75]. 巨噬细胞的自噬对于控制响应代谢或外源性应激的炎症小体活化很重要, 而巨噬细胞的自噬不足可能会导致与脂质损伤和结肠炎相关的代谢综合征的发展[76]. 并且外源性活化巨噬细胞也可显著降低二硝基苯磺酸诱导的结肠炎的严重程度[77]. 肠道通透性增加是功能性和器质性胃肠道疾病的显著特点, 肥大细胞和CRF在调节结肠粘膜屏障中发挥重要作用[78-80]. 有研究显示慢性应激可诱导结肠远端肥大细胞增生, 使肥大细胞广泛活化, 从而介导肠道粘膜通透性增加[81]. CRF还通过肥大细胞释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) -α和蛋白酶来增加肠道通透性通过选择性拮抗剂靶向CRF受体以抑制肥大细胞活化可成为因应激而加剧的慢性炎性疾病的治疗选择[82]. 从以上所有研究中我们可以得知肠道免疫细胞在介导应激导致的肠道疾病的发生发展中同样发挥了重要的作用.

3.2 *肠道菌群* 肠道菌群在健康和疾病活跃状态下的结构和功能均有不同, 与炎症性肠病的发生发展及预后息息相关, 其通过代谢交换和底物协同代谢与宿主相互作用, 维持肠道的正常功能和健康状态[83,84]. 在这一基础上也提出了微生物-肠-脑轴的概念[85]. 而导致肠道菌群改变的炎症改变也会增强肠内病原体在肠道中的定植能力, 增加疾病易感性[86]. 肠道功能和微生物群受到应激的影响, 应激前后肠道菌群组成和粪便中与肠道菌群相关的代谢物浓度的变化与肠道通透性增加有关[87]. 应激可能通过粘膜免疫激活而引起肠道菌群活性和组成改变的重要因素, 特别是在某些特定的微生物种类中, 如毛螺菌科[88]. 避水胁迫应激模型小鼠有明显的抑郁行

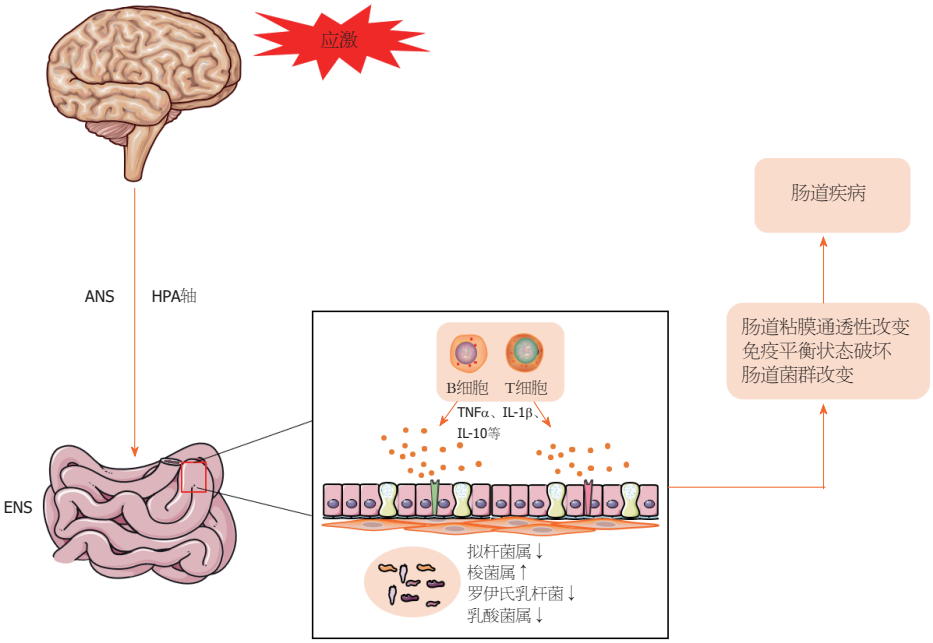


图 3　肠道免疫细胞及肠道菌群介导应激参与肠道疾病的产生. HPA: 下丘脑-垂体-肾上腺轴; ANS: 自主神经系统; ENS: 肠神经系统.

为, 其大脑神经活性增强, 肠道免疫激活, 出现低度炎症浸润, 同时肠道菌群亦发生改变[89]. 暴露于社会破坏应激源的成年小鼠显示出菌群的稳定性的改变, 导致细菌移位, 其中应激源暴露降低了拟杆菌属细菌的相对丰度, 而增加了梭菌属细菌的相对丰度[90]. 此外这种应激会导致罗伊氏乳杆菌的数量减少, 促进了促炎基因表达和单核细胞分化, 增加了与炎症相关疾病的风险[91,92].

慢性产前压应激的大鼠模型中, 从胚胎的第14天到第20天, 怀孕大鼠受到反复的约束应激刺激, 并在4 mo大时评估了它们的雄性后代, 其子代肠道菌群会发生改变, 例如乳酸菌属的细菌数量会出现明显减少[93]. 研究表明, 出生后产前和产后应激均可影响微生物定植[94]. 并且, 在出生后的4-13 d开始对雄性幼鼠施用万古霉素, 显着改变了微生物群, 肠道微生物群在早期生命中的暂时破坏会导致雄性大鼠内脏敏感性发生非常特定且持久的变化, 这是应激相关的脑肠轴功能障碍(如肠易激疾病)的表现[95]. 说明生命早期所接受的应激会对肠道微生物产生长期的影响.

应激在引起肠道微生物群改变的同时, 对肠道微生物群的调节又会反过来改变应激反应, 这进一步强调了脑-肠轴的双向性. 例如, 在社会应激下, 局部使用抗生素后显示出类似于益生菌的缓解社会压力的作用, 并且也改变了社会压力对前额叶及前扣带皮层的影响[96]. 研究显示, 益生菌疗法或可减少避水胁迫应激诱发的肠炎小鼠的肠道炎症[89]. 褪黑激素能通过断奶小鼠模型中的肠道菌群缓解断奶应激. 在断奶小鼠中补充褪黑激素(在饮用水中以0.2 mg/mL的剂量提供2 wk)可显着改善体重情况及肠道形态, 通过离体增殖测定和结肠环增殖测定证实褪黑素可增加肠道菌群的丰富指数并影响肠道菌群的组成, 也可显着降低大肠杆菌感染的断奶小鼠的细菌负荷[97].

3.4 肠道神经递质

3.4.1 CRF: CRF主要在结肠的远端表达, 在粘膜下和肌肉层表达水平最高, 外周注射CRF或CRF1激动剂可模拟急性应激对结肠的影响[98,99]. 在肠道局部表达的外周CRF信号对胃肠道应激反应同样起到重要的作用[98,100]. 由空间束缚产生的应激也会导致大鼠结肠CRF mRNA水平的升高[101]. 在大鼠避水应激实验中也发现外周CRF2和中枢多巴胺D2受体降低应激诱导的内脏痛敏反应, 且这一过程与传统镇痛物质阿片受体无关[102]. 同时, 外周CRF的释放会介导应激诱导的肠道屏障功能的受损, CRF配体会增加肠道的通透性, 且依赖于CRF1的激活[31,82,98]. CRF引起的肠道通透性的改变与内脏超敏反应相一致[103]. 而使用CRF的拮抗剂也可以改善胃肠道运动、内脏超敏反应以及肠道刺激引起的负面[98]. 因此肠道内源性CRF在应激引起的结肠运动和分泌功能的改变中也发挥了关键作用.

3.4.2 P物质: P物质(Substance P, SP)通过激活其受体神经激肽(neurokinin, NK)受体NK1、NK2、NK3来调节机体的免疫活动. SP也参与到应激诱导的炎症性肠道疾病模型中. 目前的研究发现, 慢性避水应激诱导的SP表达升高, 并且参与内脏痛觉过敏的维持[104,105]. 应激可诱导炎症的发展. 在三硝基苯磺酸结肠炎模型中, 结肠粘膜SP表达升高, 慢性束缚应激影响下, 粘膜中SP增加

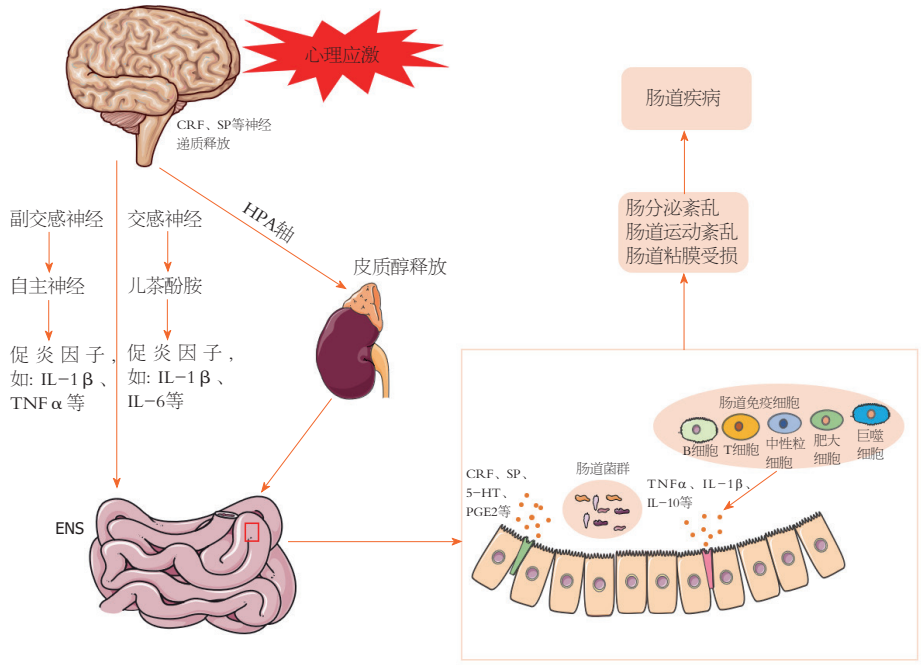


图 4　应激与肠道疾病发生机制. SP: P物质; PGE2: 前列腺素E2; 5-HT: 5-羟色胺.

更明显, 表明应激导致肠道炎症加剧可能由粘膜中SP介导[106]. 并且有研究显示SP的释放与TRPA1的激活相关, 在避水应激实验中, 激活TRPA1, 导致SP的释放, 对诱导和加重应激后大鼠十二指肠损伤起重要作用[107]. 此外, 在避水应激实验中还发现, TRPV1和SP相关基因在结肠表达升高, 而在使用中药方剂疏肝汤后, 内脏痛敏减轻, 且TRPV1和SP相关基因表达减少[108]. 可知SP也可作为治疗肠道疾病的靶点.

5 结论

应激参与了众多肠道疾病的发生及发展, 暴露于应激状况下是肠道疾病的危险因素. 应激与肠道疾病的发生涉及以下多个环节(图4). 接收应激信号传入的中枢应激通路释放CRF进入门静脉系统启动HPA轴功能, 通过垂体皮质激素刺激ACTH释放, 通过血液循环, 促使肾上腺糖皮质激素的合成和分泌, 从而为机体应对应激事件做好准备. 此过程中, CRFR1和CRFR2的信号平衡可能决定了应激诱导的胃肠道功能变化; 机体接受应激刺激后激活交感神经系统, 促进儿茶酚胺释放, 诱导促炎因子增加及结肠特异性背根神经节神经元敏化, 从而诱导内脏痛敏. 同时, 迷走神经可调节Ach的免疫反应, 减少巨噬细胞通过Ach受体释放的促炎细胞因子. 而感觉、化学、机械刺激及伤害性信息的传递及HPA轴反馈作用于肠道的过程中, 肠神经系统发挥了重要作用; 应激可致肠内B细胞及T细胞增加或转化, 释放相关的致炎及抗炎因子参与肠道疾病的发生发展. 而微生物-肠-脑轴概念的提出也为探索应激参与肠道疾病的发生机制提供新的途径. 应激或通过粘膜免疫激活影响肠道微生物群, 引起肠道菌群活性和组成改变, 导致肠道疾病的发生.

未来肠道疾病的治疗, 如果考虑应激因素, 可能平衡CRF1及CRF2受体信号是其中一个选择; α、β-肾上腺素受体通路也可能是肠道炎症潜在的治疗靶点. 对迷走神经的调节, 以及采用不同方式(如电刺激等)对自主神经、肠神经及脊髓进行刺激, 可能是减少药物干预胃肠道副作用的新兴方式, 如电针通过多巴胺介导免疫系统的迷走调节产生抗炎作用[109]; 以及刺激外周神经缓解肠道疾病[110]等. 另外, 以肠道菌群为靶点的疗法, 关注应激对微生物-肠-脑轴调控系统的影响或也将成为肠道疾病未来治疗的重要方向.

6 参考文献

1 Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267: 1244-1252 [PMID: 1538563 DOI: 10.1001/jama.1992.03480090092034]
2 Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 374-381 [PMID: 19488073 DOI: 10.1038/nrendo.2009.106]
3 Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 332-339 [PMID: 15740474 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03508.x]
4 Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20: 148-160 [PMID: 30737462 DOI: 10.1038/s41583-019-0132-6]
5 McCormick C, Khaperskyy DA. Translation inhibition and stress granules in the antiviral immune response. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 647-660 [PMID: 28669985 DOI: 10.1038/

nri.2017.63]
6 Liu Q, Körner H, Wu H, Wei W. Endoplasmic reticulum stress in autoimmune diseases. *Immunobiology* 2020; 225: 151881 [PMID: 31879042 DOI: 10.1016/j.imbio.2019.11.016]
7 Burroughs Peña MS, Mbassa RS, Slopen NB, Williams DR, Buring JE, Albert MA. Cumulative Psychosocial Stress and Ideal Cardiovascular Health in Older Women. *Circulation* 2019; 139: 2012-2021 [PMID: 30813768 DOI: 10.1161/circulationaha.118.033915]
8 Chang HH, Hsu SP, Chien CT. Intrarenal Transplantation of Hypoxic Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Improves Glomerulonephritis through Anti-Oxidation, Anti-ER Stress, Anti-Inflammation, Anti-Apoptosis, and Anti-Autophagy. *Antioxidants (Basel)* 2019; 9: [PMID: 31861336 DOI: 10.3390/antiox9010002]
9 Zhao JL, Baltimore D. Regulation of stress-induced hematopoiesis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 286-292 [PMID: 26049748 DOI: 10.1097/moh.0000000000000149]
10 Guerrero-Alba R, Valdez-Morales EE, Jimenez-Vargas NN, Lopez-Lopez C, Jaramillo-Polanco J, Okamoto T, Nasser Y, Bunnett NW, Lomax AE, Vanner SJ. Stress activates pronociceptive endogenous opioid signalling in DRG neurons during chronic colitis. *Gut* 2017; 66: 2121-2131 [PMID: 27590998 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311456]
11 Lackner JM, Ma CX, Keefer L, Brenner DM, Gudleski GD, Satchidanand N, Firth R, Sitrin MD, Katz L, Krasner SS, Ballou SK, Naliboff BD, Mayer EA. Type, rather than number, of mental and physical comorbidities increases the severity of symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1147-1157 [PMID: 23524278 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.011]
12 Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003; 65: 528-533 [PMID: 12883101 DOI: 10.1097/01.psy.0000075977.90337.e7]
13 Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; 122: 1140-1156 [PMID: 11910364 DOI: 10.1053/gast.2002.32392]
14 Gagnière J, Raisch J, Veziant J, Barnich N, Bonnet R, Buc E, Bringer MA, Pezet D, Bonnet M. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 501-518 [PMID: 26811603 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.501]
15 Gracie DJ, Ford AC. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 101-109 [PMID: 25733921 DOI: 10.2147/ceg.S58153]
16 Matsuki N, Fujita T, Watanabe N, Sugahara A, Watanabe A, Ishida T, Morita Y, Yoshida M, Kutsumi H, Hayakumo T, Mukai H, Azuma T. Lifestyle factors associated with gastroesophageal reflux disease in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2013; 48: 340-349 [PMID: 22911169 DOI: 10.1007/s00535-012-0649-1]
17 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
18 Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-314 [PMID: 19404271 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35]
19 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
20 Sawchenko PE, Li HY, Ericsson A. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. *Prog Brain Res* 2000; 122: 61-78 [PMID: 10737051 DOI: 10.1016/s0079-6123(08)62131-7]
21 Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213: 1394-1397 [PMID: 6267699 DOI: 10.1126/science.6267699]
22 Heinrichs SC, Menzaghi F, Merlo Pich E, Britton KT, Koob GF. The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 92-104 [PMID: 8597448 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb44673.x]
23 Koob GF, Heinrichs SC. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. *Brain Res* 1999; 848: 141-152 [PMID: 10612706 DOI: 10.1016/s0006-8993(99)01991-5]
24 Bosch OJ, Pohl TT, Neumann ID, Young LJ. Abandoned prairie vole mothers show normal maternal care but altered emotionality: Potential influence of the brain corticotropin-releasing factor system. *Behav Brain Res* 2018; 341: 114-121 [PMID: 29288748 DOI: 10.1016/j.bbr.2017.12.034]
25 Henckens MJ, Deussing JM, Chen A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 636-651 [PMID: 27586075 DOI: 10.1038/nrn.2016.94]
26 Tillinger A, Horváthová Ľ, Nostramo R, Serova LI, Kvetňanský R, Sabban EL, Mravec B. Glucocorticoid withdrawal affects stress-induced changes of urocortin 2 gene expression in rat adrenal medulla and brain. *J Neuroendocrinol* 2018; e12595 [PMID: 29604138 DOI: 10.1111/jne.12595]
27 Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 632-642 [PMID: 31122802 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30089-5]
28 Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1635-1646.e3 [PMID: 29366841 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.027]
29 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* 2011; 214: 71-88
30 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome: contribution of neonatal stress models. *Pediatric research* 2007; 62: 240-245
31 Nozu T, Okumura T. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 interaction in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2015; 50: 819-830 [PMID: 25962711 DOI: 10.1007/s00535-015-1086-8]
32 Moss AC, Anton P, Savidge T, Newman P, Cheifetz AS, Gay J, Paraschos S, Winter MW, Moyer MP, Karalis K, Kokkotou E, Pothoulakis C. Urocortin II mediates pro-inflammatory effects in human colonocytes via corticotropin-releasing hormone receptor 2alpha. *Gut* 2007; 56: 1210-1217 [PMID: 17412781 DOI: 10.1136/gut.2006.110668]
33 Martínez V, Wang L, Rivier J, Grigoriadis D, Taché Y. Central CRF, urocortins and stress increase colonic transit via CRF1 receptors while activation of CRF2 receptors delays gastric transit in mice. *J Physiol* 2004; 556: 221-234 [PMID: 14755002 DOI: 10.1113/jphysiol.2003.059659]
34 Bülbül M, İzgüt-Uysal VN, Sinen O, Birsen İ, Tanrıöver G. Central apelin mediates stress-induced gastrointestinal motor dysfunction in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G249-G261 [PMID: 26680735 DOI: 10.1152/ajpgi.00145.2015]
35 Yang Y, Babygirija R, Zheng J, Shi B, Sun W, Zheng X, Zhang F, Cao Y. Central Neuropeptide Y Plays an Important Role in Mediating the Adaptation Mechanism Against Chronic Stress in Male Rats. *Endocrinology* 2018; 159: 1525-1536 [PMID: 29425286 DOI: 10.1210/en.2018-00045]
36 Ramot A, Jiang Z, Tian JB, Nahum T, Kuperman Y, Justice N, Chen A. Hypothalamic CRFR1 is essential for HPA axis

regulation following chronic stress. *Nat Neurosci* 2017; 20: 385-388 [PMID: 28135239 DOI: 10.1038/nn.4491]
37 Moussaoui N, Braniste V, Ait-Belgnaoui A, Gabanou M, Sekkal S, Olier M, Théodorou V, Martin PG, Houdeau E. Changes in intestinal glucocorticoid sensitivity in early life shape the risk of epithelial barrier defect in maternal-deprived rats. *PLoS One* 2014; 9: e88382 [PMID: 24586321 DOI: 10.1371/journal.pone.0088382]
38 Zong Y, Zhu S, Zhang S, Zheng G, Wiley JW, Hong S. Chronic stress and intestinal permeability: Lubiprostone regulates glucocorticoid receptor-mediated changes in colon epithelial tight junction proteins, barrier function, and visceral pain in the rodent and human. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13477 [PMID: 30284340 DOI: 10.1111/nmo.13477]
39 Zheng G, Wu SP, Hu Y, Smith DE, Wiley JW, Hong S. Corticosterone mediates stress-related increased intestinal permeability in a region-specific manner. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e127-e139 [PMID: 23336591 DOI: 10.1111/nmo.12066]
40 Million M, Larauche M. Stress, sex, and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1283-1289 [PMID: 27561694 DOI: 10.1111/nmo.12937]
41 Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM, Kennedy SL, Nickerson M, Greenwood BN, Fleshner M. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience* 2005; 135: 1295-1307 [PMID: 16165282 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.090]
42 Posserud I, Agerforz P, Ekman R, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut* 2004; 53: 1102-1108 [PMID: 15247175 DOI: 10.1136/gut.2003.017962]
43 Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol* 2017; 232: 2359-2372 [PMID: 27512962 DOI: 10.1002/jcp.25518]
44 Heitkemper M, Jarrett M, Cain K, Shaver J, Bond E, Woods NF, Walker E. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 906-913 [PMID: 8633579]
45 Choudhury BK, Shi XZ, Sarna SK. Norepinephrine mediates the transcriptional effects of heterotypic chronic stress on colonic motor function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1238-G1247 [PMID: 19359422 DOI: 10.1152/ajpgi.90712.2008]
46 Winston JH, Xu GY, Sarna SK. Adrenergic stimulation mediates visceral hypersensitivity to colorectal distension following heterotypic chronic stress. *Gastroenterology* 2010; 138: 294-304.e3 [PMID: 19800336 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.054]
47 Zhang C, Rui YY, Zhou YY, Ju Z, Zhang HH, Hu CY, Xiao Y, Xu GY. Adrenergic β2-receptors mediates visceral hypersensitivity induced by heterotypic intermittent stress in rats. *PLoS One* 2014; 9: e94726 [PMID: 24733123 DOI: 10.1371/journal.pone.0094726]
48 Bai A, Chen J, Liao W, Lu N, Guo Y. Catecholamine Mediates Psychological Stress-Induced Colitis Through a2-Adrenoreceptor. *J Interferon Cytokine Res* 2015; 35: 580-584 [PMID: 25867043 DOI: 10.1089/jir.2014.0206]
49 Sgambato D, Miranda A, Ranaldo R, Federico A, Romano M. The Role of Stress in Inflammatory Bowel Diseases. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 3997-4002 [PMID: 28245757 DOI: 10.2174/1381612823666170228123357]
50 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]
51 Garcia-Oscos F, Peña D, Housini M, Cheng D, Lopez D, Borland MS, Salgado-Delgado R, Salgado H, D'Mello S, Kilgard MP, Rose-John S, Atzori M. Vagal nerve stimulation blocks interleukin 6-dependent synaptic hyperexcitability induced by lipopolysaccharide-induced acute stress in the rodent prefrontal cortex. *Brain Behav Immun* 2015; 43: 149-158 [PMID: 25128387 DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.020]
52 Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, Trocme C, Gauchez AS, Ducros V, Mathieu N, Toussaint B, Fournier A, Canini F, Bonaz B. Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e105328 [PMID: 25207649 DOI: 10.1371/journal.pone.0105328]
53 Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2011; 160: 82-89 [PMID: 21071287 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.10.007]
54 Cheng J, Shen H, Chowdhury R, Abdi T, Selaru F, Chen JDZ. Potential of Electrical Neuromodulation for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019 [PMID: 31782957 DOI: 10.1093/ibd/izz289]
55 Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Vercueil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 948-953 [PMID: 26920654 DOI: 10.1111/nmo.12792]
56 de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, Berthoud HR, Uematsu S, Akira S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol* 2005; 6: 844-851 [PMID: 16025117 DOI: 10.1038/ni1229]
57 Rolland-Fourcade C, Denadai-Souza A, Cirillo C, Lopez C, Jaramillo JO, Desormeaux C, Cenac N, Motta JP, Larauche M, Taché Y, Vanden Berghe P, Neunlist M, Coron E, Kirzin S, Portier G, Bonnet D, Alric L, Vanner S, Deraison C, Vergnolle N. Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome. *Gut* 2017; 66: 1767-1778 [PMID: 28096305 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312094]
58 Li S, Fei G, Fang X, Yang X, Sun X, Qian J, Wood JD, Ke M. Changes in Enteric Neurons of Small Intestine in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 310-320 [PMID: 26645247 DOI: 10.5056/jnm15082]
59 Pohl CS, Medland JE, Mackey E, Edwards LL, Bagley KD, DeWilde MP, Williams KJ, Moeser AJ. Early weaning stress induces chronic functional diarrhea, intestinal barrier defects, and increased mast cell activity in a porcine model of early life adversity. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: [PMID: 28573751 DOI: 10.1111/nmo.13118]
60 Sharkey KA, Wiley JW. The Role of the Endocannabinoid System in the Brain-Gut Axis. *Gastroenterology* 2016; 151: 252-266 [PMID: 27133395 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.015]
61 Barreau F, Salvador-Cartier C, Houdeau E, Bueno L, Fioramonti J. Long-term alterations of colonic nerve-mast cell interactions induced by neonatal maternal deprivation in rats. *Gut* 2008; 57: 582-590 [PMID: 18194988 DOI: 10.1136/gut.2007.126680]
62 Gyires K, Feher A. Stress, Neuropeptides and Gastric Mucosa. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 3928-3940 [PMID: 27855611 DOI: 10.2174/1381612823666161118144216]
63 Sun M, He C, Cong Y, Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 969-978 [PMID: 26080708 DOI: 10.1038/mi.2015.49]
64 Koplik EV, Ivanova EA, Pertsov SS. Cellular Composition

of the B- and T-Cell-Dependent Areas in the Small Intestine during the Post-Stress Period (Experimental Study). *Bull Exp Biol Med* 2018; 164: 413-419 [PMID: 29500803 DOI: 10.1007/s10517-018-4002-4]

65 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, de Torres I, Mosquera JL, Fortea M, Sevillano-Aguilera C, Salvo-Romero E, Alonso C, Rodiño-Janeiro BK, Söderholm JD, Azpiroz F, Santos J. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2015; 64: 1379-1388 [PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]

66 Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H, Wu Q, You L, Wang Y, Lin Y, Li X, Wang Y, Bian JS, Sun D, Kong L, Birnbaumer L, Yang Y. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: E2960-E2969 [PMID: 29531080 DOI: 10.1073/pnas.1720696115]

67 Mizoguchi A, Mizoguchi E, Takedatsu H, Blumberg RS, Bhan AK. Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation. *Immunity* 2002; 16: 219-230 [PMID: 11869683 DOI: 10.1016/s1074-7613(02)00274-1]

68 Obeid S, Wankell M, Charrez B, Sternberg J, Kreuter R, Esmaili S, Ramezani-Moghadam M, Devine C, Read S, Bhathal P, Lopata A, Ahlensteil G, Qiao L, George J, Hebbard L. Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response. *J Biol Chem* 2017; 292: 6569-6582 [PMID: 28258220 DOI: 10.1074/jbc.M115.712646]

69 Wu W, Sun M, Zhang HP, Chen T, Wu R, Liu C, Yang G, Geng XR, Feng BS, Liu Z, Liu Z, Yang PC. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation. *Gut* 2014; 63: 1883-1892 [PMID: 24550371 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306083]

70 de Zoeten EF, Wang L, Butler K, Beier UH, Akimova T, Sai H, Bradner JE, Mazitschek R, Kozikowski AP, Matthias P, Hancock WW. Histone deacetylase 6 and heat shock protein 90 control the functions of Foxp3(+) T-regulatory cells. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 2066-2078 [PMID: 21444725 DOI: 10.1128/]

71 Cao W, Kayama H, Chen ML, Delmas A, Sun A, Kim SY, Rangarajan ES, McKevitt K, Beck AP, Jackson CB, Crynen G, Oikonomopoulos A, Lacey PN, Martinez GJ, Izard T, Lorenz RG, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F, Abreu MT, Hommes DW, Koralov SB, Takeda K, Sundrud MS. The Xenobiotic Transporter Mdr1 Enforces T Cell Homeostasis in the Presence of Intestinal Bile Acids. *Immunity* 2017; 47: 1182-1196.e10 [PMID: 29262351 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.012]

72 Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T. Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells. *Science* 1998; 279: 1737-1740 [PMID: 9497295 DOI: 10.1126/science.279.5357.1737]

73 Huo C, Xiao C, She R, Liu T, Tian J, Dong H, Tian H, Hu Y. Chronic heat stress negatively affects the immune functions of both spleens and intestinal mucosal system in pigs through the inhibition of apoptosis. *Microb Pathog* 2019; 136: 103672 [PMID: 31442574 DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103672]

74 Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1556-1565 [PMID: 23598816 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f54e]

75 Deng Q, Chen H, Liu Y, Xiao F, Guo L, Liu D, Cheng X, Zhao M, Wang X, Xie S, Qi S, Yin Z, Gao J, Chen X, Wang J, Guo N, Ma Y, Shi M. Psychological stress promotes neutrophil infiltration in colon tissue through adrenergic signaling in DSS-induced colitis model. *Brain Behav Immun* 2016; 57: 243-254 [PMID: 27133786 DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.017]

76 Lee HY, Kim J, Quan W, Lee JC, Kim MS, Kim SH, Bae JW, Hur KY, Lee MS. Autophagy deficiency in myeloid cells increases susceptibility to obesity-induced diabetes and experimental colitis. *Autophagy* 2016; 12: 1390-1403 [PMID: 27337687 DOI: 10.1080/15548627.2016.1184799]

77 Hunter MM, Wang A, Parhar KS, Johnston MJ, Van Rooijen N, Beck PL, McKay DM. In vitro-derived alternatively activated macrophages reduce colonic inflammation in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 1395-1405 [PMID: 20044996 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.041]

78 Wallon C, Persborn M, Jönsson M, Wang A, Phan V, Lampinen M, Vicario M, Santos J, Sherman PM, Carlson M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD. Eosinophils express muscarinic receptors and corticotropin-releasing factor to disrupt the mucosal barrier in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1597-1607 [PMID: 21277851 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.042]

79 Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 503-512 [PMID: 22583600 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x]

80 Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 362-381 [PMID: 20725949 DOI: 10.1002/ibd.21403]

81 Vicario M, Guilarte M, Alonso C, Yang P, Martínez C, Ramos L, Lobo B, González A, Guilà M, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1166-1175 [PMID: 20600818 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.06.002]

82 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF-α. *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]

83 Lemon KP, Armitage GC, Relman DA, Fischbach MA. Microbiota-targeted therapies: an ecological perspective. *Sci Transl Med* 2012; 4: 137rv5 [PMID: 22674555 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004183]

84 Rooks MG, Veiga P, Wardwell-Scott LH, Tickle T, Segata N, Michaud M, Gallini CA, Beal C, van Hylckama-Vlieg JE, Ballal SA, Morgan XC, Glickman JN, Gevers D, Huttenhower C, Garrett WS. Gut microbiome composition and function in experimental colitis during active disease and treatment-induced remission. *ISME J* 2014; 8: 1403-1417 [PMID: 24500617 DOI: 10.1038/ismej.2014.3]

85 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017; 112: 399-412 [PMID: 27392632 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002]

86 Bailey MT, Dowd SE, Parry NM, Galley JD, Schauer DB, Lyte M. Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in the intestines and leads to increased colonization by Citrobacter rodentium. *Infect Immun* 2010; 78: 1509-1519 [PMID: 20145094 DOI: 10.1128/iai.00862-09]

87 Karl JP, Margolis LM, Madslien EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y, Hoke AV, Levangie MW, Kumar R, Chakraborty N, Gautam A, Hammamieh R, Martini S, Montain SJ, Pasiakos SM. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G559-G571 [PMID: 28336545 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2017]

88 Li S, Wang Z, Yang Y, Yang S, Yao C, Liu K, Cui S, Zou Q, Sun H, Guo G. Lachnospiraceae shift in the microbial community of mice faecal sample effects on water immersion restraint stress. *AMB Express* 2017; 7: 82 [PMID: 28417435 DOI:

10.1186/s13568-017-0383-4]
89 Sun Y, Zhang M, Chen CC, Gillilland M 3rd, Sun X, El-Zaatari M, Huffnagle GB, Young VB, Zhang J, Hong SC, Chang YM, Gumucio DL, Owyang C, Kao JY. Stress-induced corticotropin-releasing hormone-mediated NLRP6 inflammasome inhibition and transmissible enteritis in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 1478-1487, 1487.e1-1487.e8 [PMID: 23470617 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.038]
90 Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 397-407 [PMID: 21040780 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023]
91 De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol* 2014; 592: 2989-2997 [PMID: 24756641 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273995]
92 Powell ND, Sloan EK, Bailey MT, Arevalo JM, Miller GE, Chen E, Kobor MS, Reader BF, Sheridan JF, Cole SW. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β-adrenergic induction of myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 16574-16579 [PMID: 24062448 DOI: 10.1073/pnas.1310655110]
93 Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, Edge D, O'Sullivan O, Lomasney KW, Zhdanov AV, Crispie F, Moloney RD, Borre YE, Cotter PD, Hyland NP, O'Halloran KD, Dinan TG, O'Keeffe GW, Cryan JF. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 60: 58-74 [PMID: 26135201 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.002]
94 O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience* 2017; 342: 37-54 [PMID: 26432952 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.068]
95 O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, Woznicki J, Hyland NP, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR, O'Toole PW, Dinan TG, Cryan JF. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience* 2014; 277: 885-901 [PMID: 25088912 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.054]
96 Wang H, Braun C, Enck P. Effects of Rifaximin on Central Responses to Social Stress-a Pilot Experiment. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 807-818 [PMID: 29713909 DOI: 10.1007/s13311-018-0627-2]
97 Ren W, Wang P, Yan J, Liu G, Zeng B, Hussain T, Peng C, Yin J, Li T, Wei H, Zhu G, Reiter RJ, Tan B, Yin Y. Melatonin alleviates weanling stress in mice: Involvement of intestinal microbiota. *J Pineal Res* 2018; 64 [PMID: 28875556 DOI: 10.1111/jpi.12448]
98 Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 137-142 [PMID: 15066020 DOI: 10.1111/]
99 Yuan PQ, Wu SV, Wang L, Taché Y. Corticotropin releasing factor in the rat colon: expression, localization and upregulation by endotoxin. *Peptides* 2010; 31: 322-331 [PMID: 19944726 DOI: 10.1016/j.peptides.2009.11.012]
100 Larauche M, Gourcerol G, Wang L, Pambukchian K, Brunnhuber S, Adelson DW, Rivier J, Million M, Taché Y. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G215-G227 [PMID: 19407218 DOI: 10.1152/ajpgi.00072.2009]
101 Liu S, Chang J, Long N, Beckwith K, Talhouarne G, Brooks JJ, Qu MH, Ren W, Wood JD, Cooper S, Bhargava A. Endogenous CRF in rat large intestine mediates motor and secretory responses to stress. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 281-291 [PMID: 26611915 DOI: 10.1111/nmo.12725]
102 Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Water avoidance stress induces visceral hyposensitivity through peripheral corticotropin releasing factor receptor type 2 and central dopamine D2 receptor in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 522-531 [PMID: 26662216 DOI: 10.1111/nmo.12747]
103 Nozu T, Takakusaki K, Okumura T. A balance theory of peripheral corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 signaling to induce colonic contractions and visceral hyperalgesia in rats. *Endocrinology* 2014; 155: 4655-4664 [PMID: 25279793 DOI: 10.1210/en.2014-1421]
104 Bradesi S, Kokkotou E, Simeonidis S, Patierno S, Ennes HS, Mittal Y, McRoberts JA, Ohning G, McLean P, Marvizon JC, Sternini C, Pothoulakis C, Mayer EA. The role of neurokinin 1 receptors in the maintenance of visceral hyperalgesia induced by repeated stress in rats. *Gastroenterology* 2006; 130: 1729-1742 [PMID: 16697737 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.037]
105 Liang C, Luo H, Liu Y, Cao J, Xia H. Plasma hormones facilitated the hypermotility of the colon in a chronic stress rat model. *PLoS One* 2012; 7: e31774 [PMID: 22363728 DOI: 10.1371/journal.pone.0031774]
106 Israeli E, Hershcovici T, Berenshtein E, Zannineli G, Wengrower D, Weiss O, Chevion M, Goldin E. The effect of restraint stress on the normal colon and on intestinal inflammation in a model of experimental colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 88-94 [PMID: 17565472 DOI: 10.1007/s10620-007-9827-z]
107 Xu Y, Huang C, Deng H, Jia J, Wu Y, Yang J, Tu W. TRPA1 and substance P mediate stress induced duodenal lesions in water immersion restraint stress rat model. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 692-700 [PMID: 30381276 DOI: 10.5152/tjg.2018.17817]
108 Shang JJ, Yuan JY, Xu H, Tang RZ, Dong YB, Xie JQ. Shugan-decoction relieves visceral hyperalgesia and reduces TRPV1 and SP colon expression. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8071-8077 [PMID: 24307802 DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.8071]
109 Torres-Rosas R, Yehia G, Peña G, Mishra P, del Rocio Thompson-Bonilla M, Moreno-Eutimio MA, Arriaga-Pizano LA, Isibasi A, Ulloa L. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nat Med* 2014; 20: 291-295 [PMID: 24562381 DOI: 10.1038/nm.3479]
110 Waltz E. A spark at the periphery. *Nat Biotechnol* 2016; 34: 904-908 [PMID: 27606451 DOI: 10.1038/nbt.3667]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月28日; 28(14): 628-636

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.628

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

新型冠状病毒肺炎患者消化系统表现的回顾性研究

吕 飞, 丁祥武, 骆忠华, 方 容, 郭秋霞, 吴昌维

吕飞, 丁祥武, 骆忠华, 方容, 郭秋霞, 吴昌维, 武汉市第四医院消化内科 湖北省武汉市 430000

吕飞, 硕士, 主要从事早期消化道肿瘤研究.

作者贡献分布: 病例收集、整理由吕飞与吴昌维完成; 数据统计分析由方容与郭秋霞完成; 文章起草由吕飞完成; 文章修改和审阅由丁祥武与骆忠华完成.

通讯作者: 吴昌维, 主治医师, 430000, 湖北省武汉市硚口区解放大道76号, 武汉市第四医院消化内科. wuwxywei@163.com

收稿日期: 2020-04-20
修回日期: 2020-06-11
接受日期: 2020-07-05
在线出版日期: 2020-07-28

Retrospective analysis of digestive system manifestations in patients with coronavirus disease 2019

Fei Lv, Xiang-Wu Ding, Zhong-Hua Luo, Rong Fang, Qiu-Xia Guo, Chang-Wei Wu

Fei Lv, Xiang-Wu Ding, Zhong-Hua Luo, Rong Fang, Qiu-Xia Guo, Chang-Wei Wu, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital in Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Corresponding author: Chang-Wei Wu, Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital in Wuhan, 76 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. wuwxywei@163.com

Received: 2020-04-20
Revised: 2020-06-11
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-07-28

Abstract

BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is spreading around the world, presenting mainly as respiratory symptoms. Some patients have obvious digestive system symptoms, or even present with only digestive system symptoms. Therefore, it is of great significance to clarify the digestive system manifestations in COVID-19 patients.

AIM

To explore the digestive system manifestations of 350 patients with COVID-19 hospitalized at our hospital, to provide reference for the diagnosis and treatment of COVID-19.

METHODS

The data of 350 COVID-19 inpatients at our hospital, such as general conditions, initial symptoms, disease severity, digestive system symptoms, and liver function, were retrospectively analyzed. The digestive system symptoms and liver function indexes were compared between non-critically ill patients and critically ill patients. Statistical methods involved independent sample median test, continuity correction chi-square test, and one-way analysis of variance.

RESULTS

All the 350 patients were definitely diagnosed with COVID-19, including 176 (50.3%) males and 174 (49.7%) females. They ranged in age from 17 to 94 years, with a median age of 59 years. There were 254 (72.6%) non-critically ill patients and 96 (27.4%) critically ill patients. The initial symptoms were mainly fever, dry cough, fatigue, and chest tightness; 262 (74.9%) cases showed fever, 189 (54.0%) showed dry cough, 237 (67.7%) showed fatigue, and 195 (55.7%) showed chest tightness. Seventy-nine (22.6%) cases showed digestive system symptoms, mainly diarrhea, vomiting, and abdominal pain; 42 (12.0%) cases showed diarrhea, 48 (13.7%) showed vomiting, and 3 (0.9%) showed abdominal pain. Five (1.4%) cases presented with digestive system symptoms as the initial symptoms. One hundred and fifty (42.9%)

cases had abnormal liver function indexes (increase in at least one of ALT, AST, TBIL, and DBIL), of which 73 (20.9%) had elevated ALT, 98 (28.0%) had elevated AST, 60 (17.1%) had elevated DBIL, and 27 (7.7%) had elevated TBIL. Serum albumin (ALB) was reduced in 275 (78.6%) patients. The percentage of non-critically ill patients with digestive system symptoms (52/254, 20.5%) was not statistically significant from that of critically ill patients (52/254 [20.5%] *vs* 27/96 [28.1%], $\chi^2 = 2.334$, $P > 0.05$). The abnormal rate of liver function indexes (87/254, 34.3%) was significantly lower in non-critically ill patients than in critically ill patients (87/254 [34.3%] *vs* 63/96 [65.6%], $\chi^2 = 28$, $P < 0.05$). The percentage of patients with ALB decline was significantly lower in non-critically ill patients than in critically ill patients (182/254 [71.7%] *vs* 93/96 [96.9%], $\chi^2 = 26.322$, $P < 0.05$). In both non-critically ill and critically ill patients, the increase in liver function indexes was mostly not more than 2 × upper limit of normal, and ALB was mostly in the range of 30-40 g/L. Compared with the non-diarrhea group (236/308, 76.6%), the percentage of patients with ALB reduction in the diarrhea group (39/42, 92.9%) was statistically lower ($\chi^2 = 5.785$, $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in duration of onset between groups with different albumin concentrations ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Hospitalized COVID-19 patients may show some digestive system symptoms, with diarrhea and vomiting being most common. A few patients present with digestive system symptoms as the initial manifestation, which is more likely to cause misdiagnosis. Some patients with COVID-19 show liver injury, although most of cases are mild, and no liver failure occurs. Compared with non-critically ill patients, the incidence of digestive system symptoms is generally similar to that of non-critically ill patients, but the incidence and degree of abnormal liver function indexes are higher in critically ill patients. Most patients with COVID-19 may have decreased serum albumin, and patients with diarrhea are more likely to have serum albumin decline. The above conclusions may help increase the awareness of COVID-19 among clinicians and improve their treatment skills.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: 2019-nCoV; COVID-19; Digestive system manifestation; Liver function; ALB

Citation: Lv F, Ding XW, Luo ZH, Fang R, Guo QX, Wu CW. Retrospective analysis of digestive system manifestations in patients with coronavirus disease 2019. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 628-636
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/628.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.628

摘要

背景

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)在全球范围内蔓延, 以呼吸道症状为主要表现, 部分患者合并明显的消化系统表现, 甚至仅表现为消化系统症状. 因此, 明确COVID-19患者的消化系统表现及其规律, 具有重要意义.

目的

探讨我院350例COVID-19住院患者消化系统表现, 为COVID-19的诊断和治疗提供一定的帮助及参考.

方法

回顾性分析武汉市第四医院COVID-19住院患者资料, 如一般情况、起始症状、疾病危重程度、消化系统症状、肝功能指标等. 对COVID-19非危重组及危重组患者的消化系统症状、肝功能指标进行比较. 统计学方法采用独立样本中位数检验、连续性校正卡方检验、单因素方差分析.

结果

350例患者均为COVID-19确诊患者, 男性176例(50.3%), 女性174例(49.7%); 年龄范围17-94岁, 中位年龄59岁; 非危重组254例(72.6%), 危重组96例(27.4%). 首发症状以发热、干咳、乏力、胸闷等为主. 262例(74.9%)出现发热, 189例(54.0%)患者出现干咳, 237例(67.7%)出现乏力, 195例(55.7%)出现胸闷, 212例(60.6%)出现纳差. 79例(22.6%)患者出现消化系统症状, 主要表现为腹泻、呕吐、腹痛等症状. 42例(12.0%)患者出现腹泻, 48例(13.7%)患者出现呕吐, 3例(0.9%)患者出现腹痛. 5例(1.4%)患者以单纯消化系统症状为首发症状. 150例(42.9%)患者出现肝功能指标异常(ALT、AST、TBIL、DBIL至少一项升高), 其中73例(20.9%) ALT升高, 98例(28.0%) AST升高, 60例(17.1%) DBIL升高, 27例(7.7%) TBIL升高. 此外, 275例(78.6%)血白蛋白(ALB)浓度降低. 非危重组患者出现消化系统症状的比率(52/254, 20.5%)与危重组患者(27/96, 28.1%)相比, 差异不具有统计学意义($\chi^2 = 2.334$, $P>0.05$). 非危重组患者肝功能指标异常比率(87/254, 34.3%)与危重组患者(63/96, 65.6%)相比, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 28$, $P<0.05$). 非危重组ALB降低的比率(182/254, 71.7%)与危重组(93/96, 96.9%)相比, 差异具有统计学差异($\chi^2 = 26.322$, $P<0.05$). 无论是非危重组, 还是危重组, 肝功能指标升高多数不超过2ULN, ALB降低多数在30-40 g/L范围. 腹泻组ALB降低的比率(39/42, 92.9%)与非腹泻组(236/308, 76.6%)相比, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.785$, $P<0.05$). 不同白蛋白浓度分组之间的发病时间无统计学差异($P>0.05$).

结论

COVID-19住院患者部分合并消化系统症状, 以腹泻、呕吐症状较常见, 少数患者以单纯消化系统症状为首发表现, 易于误诊. 部分COVID-19患者合并肝损伤, 多数轻微, 无肝衰竭发生, 提示新型冠状病毒可能对肝脏有一定的损伤作用. 非危重组与危重组相比, 消化系统症状的发生率总体相近, 但是危重组肝功能指标异常发生率及异常程度更高. COVID-19患者多数可出现血白蛋白浓度降低, 腹泻患者更容易出现血白蛋白浓度降低. 以上结论有助于临床医生加深对该疾病的认知, 并提高治疗水平.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 消化系统表现; 肝功能; 白蛋白

核心提要: 部分新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者合并消化系统表现, 主要表现为腹泻、呕吐, 以及肝功能指标异常. COVID-19患者合并的肝损伤多数轻微, 未见肝衰的发生. 非危重组与危重组相比, 消化系统症状的发生率相近, 但是危重组肝功能指标异常发生率及异常程度更高, 提示COVID-19患者的肝功能与病情严重程度呈正相关. COVID-19患者多数可出现血白蛋白降低, 考虑主要与发热、食欲下降、腹泻相关, 与肝损伤、发病时间无明显相关性.

文献来源: 吕飞, 丁祥武, 骆忠华, 方容, 郭秋霞, 吴昌维. 新型冠状病毒肺炎患者消化系统表现的回顾性研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 628-636
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/628.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.628

0 引言

新型冠状病毒属于β属的冠状病毒, 可在人群中快速传播、蔓延, 目前已在世界范围内多个国家传播, 世界卫生组织将其命名为2019-nCoV[1]. 2019-nCoV主要经呼吸道飞沫和密切接触传播, 其传染性强, 传播速度快. 基于目前的流行病学调查, 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者潜伏期多为3-7 d, 绝大多数为轻型和普通型.

COVID-19临床表现主要以发热、干咳、乏力为主, 部分患者伴有腹泻、呕吐等消化系统症状[2-4]. 我们通过研究发现, COVID-19患者消化系统症状的发生率相对较高, 且易出现肝功能指标的异常. 现对本院350例COVID-19住院患者的相关临床资料进行回顾性分析.

1 材料和方法

1.1 *材料* 收集2020-01-25/03-10武汉市第四医院住院治疗的354例COVID-19患者资料, 4例予以剔除, 其中2例病例资料不完善(现病史、既往史不详细), 1例合并慢性乙肝, 1例为9岁男性儿童, 最终纳入350例患者.

纳入标准: (1)符合疫情不同时期国家卫生健康委员会发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》的诊断标准; (2)实时荧光RT-PCR检测新型冠状病毒核酸阳性; (3)14岁以上患者.

排除标准: (1)入院24 h内未查肝功能; (2)既往有活动性肝病病史(包括酒精性肝炎、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝硬化); (3)入院前明确诊断为消化系统肿瘤、消化性溃疡、胆胰疾病; (4)入院前有易致肝损伤药物使用史(利巴韦林、干扰素、洛匹那韦利托那韦); (5)发病前有易致腹泻的药物使用史(抗生素、非甾体抗炎药、二甲双胍).

所有患者均按当时《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》进行诊疗[2].

本研究方案将轻型、普通型患者纳入非危重组, 将重型、危重型患者纳入危重组, 以便于进行组间对比分析.

本研究方案通过武汉市第四医院医学伦理委员会审核批准.

1.2 *方法* 人工抽取电子病历系统进行回顾性分析, 收集COVID-19患者住院资料, 包括一般情况、起始症状、疾病危重程度、消化系统症状, 同时收集包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、直接胆红素(direct biliru, DBIL)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)在内的肝功能指标, 并进行统计分析. 对COVID-19非危重组及危重组患者的消化系统表现及肝功能进行比较.

肝功能指标的评判依据武汉市第四医院检验科的参考范围. 具体正常值范围: ALT: 7-40 U/L, AST: 13-35 U/L TBIL: 3.4-21.4 μmol/L, DBIL: 0-6.8 μmol/L, ALB: 40-55 g/L.

统计学处理 应用SPSS 20统计学软件, 方法采用独立样本中位数检验、连续性校正卡方检验、单因素方差分析.

2 结果

2.1 *一般情况* 350例患者均为COVID-19确诊患者, 以咽拭子新型冠状病毒核酸检测阳性作为确诊标准, 见表1. 男性176例(50.3%), 女性174例(49.7%); 年龄范围17-94岁, 中位年龄59岁; 非危重组254例(72.6%), 危重组96例(27.4%). 发病时间(患者初次出现症状到住院的时间间隔)中位天数为8 d. 首发症状以发热、干咳、乏力、胸

表 1　350例COVID-19患者基本特征

临床特征	全部患者[*n* = 350, *n* (%)]
性别	
男	176 (50.3)
女	174 (49.7)
年龄(岁, 中位数)	59
发病时间(d, 中位数)	8
病情分组	
非危重组	254 (72.6)
危重组	96 (27.4)
常见首发症状	
发热	262 (74.9)
干咳	189 (54.0)
乏力	237 (67.7)
胸闷	195 (55.7)
纳差	212 (60.6)

闷等为主. 262例(74.9%)出现发热, 189例(54.0%)患者出现干咳, 237例(67.7%)出现乏力, 195例(55.7%)出现胸闷, 212例(60.6%)出现纳差.

2.2 消化系统表现

2.2.1 消化系统症状: 由于纳差并非消化系统特异性症状, 因此我们主要对腹泻、呕吐、腹痛症状进行分析. 79例(22.6%)患者出现消化系统症状, 42例(12.0%)患者出现腹泻, 48例(13.7%)患者出现呕吐, 3例(0.9%)患者出现腹痛. 上述消化系统症状多出现于发病后1-7 d. 此外, 我们发现, 5例(1.4%)患者以单纯消化系统症状为首发症状(3例首诊于消化内科门诊), 其中腹泻3例(0.9%), 呕吐1例(0.3%), 腹痛1例(0.3%).

2.2.2 肝功能异常情况: 150例(42.9%)患者出现肝功能指标异常(ALT、AST、TBIL、DBIL至少一项升高), 其中73例(20.9%) ALT升高, 98例(28.0%) AST升高, 60例(17.1%) DBIL升高, 27例(7.7%) TBIL升高.

2.2.3 白蛋白异常情况: 由于血白蛋白水平受多因素影响, 并非肝功能特异性指标, 我们将其单独列出进行分析. 血白蛋白浓度降低的患者比率非常高(275/350, 78.6%), 其中ALB在30-40 g/L者为221例(63.1%), ALB小于30 g/L者为54例(15.4%).

2.3 非危重组与危重组消化系统表现比较

2.3.1 消化系统症状: 非危重组患者中, 52例出现消化系统症状(52/254, 20.5%); 危重组患者中, 27例出现消化系统症状(27/96, 28.1%), 差异不具有统计学意义(χ^2 = 2.334, P>0.05). 非危重组腹泻的比率(27/254, 10.6%)与危重组(15/96, 15.6%)相比, 差异不具有统计学意义(χ^2 = 1.646, P>0.05). 非危重组呕吐的比率(27/254, 10.6%)与危重组(21/96, 21.9%)相比, 差异具有统计学意义(χ^2 = 7.445, P<0.05), 提示危重组患者发生呕吐的比率更高. 由于腹痛患者仅为3例, 未进行分析. 见表2.

2.3.2 肝功能指标: 非危重组患者中, 87例出现肝功能指标异常(87/254, 34.3%); 危重组患者中, 63例出现肝功能指标异常(63/96, 65.6%), 差异具有统计学意义(χ^2 = 28, P<0.05). 提示危重组患者发生肝功能指标异常的比率更高. ALT、TBIL同时升高的患者有10例(2.9%), 非危重组(2/254, 0.8%)与危重组(8/96, 8.3%)具有统计学差异(χ^2 = 14.293, P<0.05). AST、TBIL同时升高的患者有11例(3.1%), 非危重组(1/254, 0.4%)与危重组(10/96, 10.4%)具有统计学差异(χ^2 = 22.992, P<0.05).

2.3.3 肝功能指标分组: 我们对肝功能的具体指标进行分组: ALT、AST、DBIL、TBIL分别分为三组(ULN<值≤2ULN, 2ULN<值≤3ULN, 值>3ULN), 之后对具体指标及其分组进行详细比较分析. 结果显示: ALT升高在危重组的发生率更高, 差异具有统计学意义, 差异主要体现在ALT>2ULN的患者; AST升高在危重组的发生率更高, 差异具有统计学意义, 差异主要体现在ULN<AST≤2ULN及>3ULN的患者; DBIL升高在危重组的发生率更高, 差异具有统计学意义, 差异主要体现在ULN<DBIL≤3ULN的患者; TBIL升高在危重组的发生率更高, 差异具有统计学意义, 差异主要体现在ULN<TBIL≤2ULN的患者.

2.3.4 白蛋白: ALB降低的患者有275例(78.6%), 非危重组(182/254, 71.7%)与危重组(93/96, 96.9%)具有统计学差异(χ^2 = 26.322, P<0.05).

2.3.5 白蛋白分组: 将ALB分为二组(30 g/L≤值<40 g/L, 值<30 g/L), 之后进行分析, 结果显示: ALB降低在危重组的发生率更高, 差异具有统计学意义, 差异主要体现在ALB<30 g/L的患者.

2.4 肝功能指标及白蛋白异常发生率分析

2.4.1 肝功能指标异常发生率分析: ALT升高多数不超过2ULN (72.6%), 非危重组中ULN<ALT≤2ULN数量占ALT升高总数的比率高达81.8%, 而在危重组中则为58.6%. AST升高多数不超过2ULN (71.1%), 非危重组中ULN<AST≤2ULN数量占AST升高总数的比率高达71.1%, 而在危重组中则为71.7%. DBIL升高绝大多数不超过2ULN (91.7%), 非危重组中ULN<DBIL≤2ULN数量占ALT升高总数的比率高达96.6%, 而在危重组中则为86.7%. TBIL的升高, 在非危重组及危重组中, 均全部≤2ULN. 见表3.

2.4.2 白蛋白异常发生率分析: ALB降低大多数在30 g/L≤值<40 g/L范围(80.4%), 非危重组中30 g/L≤值<40 g/L数量占ALB降低总数的比率为89.6%, 在危重组则为62.4%. 见表4.

表 2　350例COVID-19患者消化系统症状及肝功能异常情况分析

临床特征	全部患者[*n* = 350, *n* (%)]	非危重组[*n* = 254, *n* (%)]	危重组[*n* = 96, *n* (%)]	χ^2/*t*值	*P*值
消化系统症状	79 (22.6)	52 (20.5)	27 (28.1)	2.334	>0.05
腹泻	42 (12.0)	27 (10.6)	15 (15.6)	1.646	>0.05
呕吐	48 (13.7)	27 (10.6)	21 (21.9)	7.445	<0.05
腹痛	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (1.0)		
肝功能指标	150 (42.9)	87 (34.3)	63 (65.6)	28	<0.05
ALT升高	73 (20.9)	44 (17.3)	29 (40.2)	7.008	<0.05
ULN<ALT≤2ULN	53 (15.1)	36 (14.2)	17 (17.7)	0.678	>0.05
2ULN<ALT≤3ULN	11 (3.1)	5 (2.0)	6 (6.3)	4.195	<0.05
ALT>3ULN	9 (2.6)	3 (1.2)	6 (6.3)	7.145	<0.05
AST升高	98 (28.0)	45 (17.7)	53 (55.2)	48.576	<0.05
ULN<AST≤2ULN	70 (20.0)	32 (12.6)	38 (39.6)	31.707	<0.05
2ULN<AST≤3ULN	21 (6.0)	13 (5.1)	8 (8.3)	1.277	>0.05
AST>3ULN	7 (2)	0	7 (7.3)	18.899	<0.05
DBIL升高	60 (17.1)	30 (11.8)	30 (31.3)	18.534	<0.05
ULN<DBIL≤2ULN	55 (15.7)	29 (11.4)	26 (27.1)	12.909	<0.05
2ULN<DBIL≤3ULN	5 (1.4)	1 (0.4)	4 (4.2)	7.043	<0.05
DBIL>3ULN	0	0	0		
TBIL升高	27 (7.7)	11 (4.3)	16 (16.7)	14.892	<0.05
ULN<TBIL≤2ULN	27 (7.7)	11 (4.3)	16 (16.7)	14.892	<0.05
2ULN<TBIL≤3ULN	0	0	0		
TBIL>3ULN	0	0	0		
ALT、TBIL同时升高	10 (2.9)	2 (0.8)	8 (8.3)	14.293	<0.05
AST、TBIL同时升高	11 (3.1)	1 (0.4)	10 (10.4)	22.992	<0.05
ALB降低	275 (78.6)	182 (71.7)	93 (96.9)	26.322	<0.05
30 g/L≤ALB<40 g/L	221 (63.1)	163 (64.2)	58 (60.4)	0.422	>0.05
ALB<30 g/L	54 (15.4)	19 (7.5)	35 (36.5)	44.836	<0.05

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; DBIL: 直接胆红素; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白.

表 3　350例COVID-19患者转氨酶、胆红素异常发生率分析, *n* (%)

指标	ULN<值≤2ULN	2ULN<值≤3ULN	值>3ULN	总数
ALT升高	53 (72.6)	11 (15.1)	9 (12.3)	73
非危重组	36 (81.8)	5 (11.4)	3 (6.8)	44
危重组	17 (58.6)	6 (20.7)	6 (20.7)	29
AST升高	70 (71.4)	21 (21.4)	7 (7.2)	98
非危重组	32 (71.1)	13 (28.9)	0	45
危重组	38 (71.7)	8 (15.5)	7 (13.2)	53
DBIL升高	55 (91.7)	5 (8.3)	0	60
非危重组	29 (96.7)	1 (3.3)	0	30
危重组	26 (86.7)	4 (13.3)	0	30
TBIL升高	27 (100)	0	0	27
非危重组	11 (100)	0	0	11
危重组	16 (100)	0	0	16

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; DBIL: 直接胆红素; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白.

2.5 腹泻与白蛋白的关系 我们将所有COVID-19患者分为腹泻组、非腹泻组. 腹泻组ALB降低的比率为92.9% (39/42), 非腹泻组ALB降低的比率为76.6% (236/308). 腹泻患者ALB降低的比率更高, 差异具有统计学意义(χ^2 =

表 4　350例COVID-19患者白蛋白异常发生率分析, *n* (%)

指标	30 g/L≤ALB<40 g/L	ALB<30 g/L	总数
ALB降低	221 (80.4)	54 (19.6)	275
非危重组	163 (89.6)	19 (10.4)	182
危重组	58 (62.4)	35 (37.6)	93

ALB: 白蛋白.

5.785, P<0.05).

2.6 白蛋白水平与发病时间的关系　我们将ALB水平分为三组: ALB≥40 g/L, 30 g/L≤ALB<40 g/L, ALB<30 g/L. 然后比较不同组之间发病时间的差异, 统计结果显示任意二组之间的差异均不具有统计学意义(P>0.05). 这提示COVID-19患者血ALB水平与发病时间无明显相关性.

2.7 以单纯消化系统症状为首发表现的COVID-19患者的肝功能指标及白蛋白分析　以单纯消化系统症状为首发表现的COVID-19患者共5例(腹泻3例, 呕吐1例, 腹痛1例). 3例患者出现肝功能指标异常(ALT、AST、TBIL、DBIL至少一项升高), 其中2例为ALT/AST升高, 1例为TBIL/DBIL升高, 上述指标的升高均小于3ULN. 5例患者均有血ALB降低, 其中4例ALB值在30-40 g/L范围, 1例小于30 g/L.

3 讨论

新型冠状病毒(2019-nCoV)主要的传播途径是经呼吸道飞沫和密切接触传播, 由于在粪便中检测出2019-nCoV核酸阳性, 也分离到活病毒, 应注意消化道传播可能[1,5]. COVID-19临床表现主要以发热、干咳、乏力为主, 少数患者伴有腹泻、呕吐等消化系统症状[1].

研究显示, 人类和动物感染冠状病毒后, 往往累及胃肠道, 出现腹泻等相关症状[6,7]. SARS患者中约10.6%出现腹泻, MERS患者中比率则高达30%[8]. Chan等[3]报道一起家族聚集性COVID-19病例, 6名患者中有2人在发病初期出现腹泻症状. 一项138例COVID-19患者的临床研究显示, 伴有腹泻、呕吐的比率分别是10.1%、3.6%[9]. 钟南山团队报道的1099例COVID-19患者中, 伴有腹泻、呕吐的比率分别是3.7%、5.0%[10]. 本研究显示, 伴有腹泻、呕吐的患者比率分别是12.0%、13.7%, 高于上述两项研究中的比率. 分析原因, 考虑其与发病人群分布、病毒致病性等多种因素相关.

秦川团队利用感染2019-nCoV的恒河猴模型进行研究, 结果显示, 无论是呼吸道途径感染, 还是结膜途径感染, 病毒在消化道的不同部位均可被检测出来. 这意味着消化系统可能容易受到2019-nCoV的攻击[11]. 1例COVID-19死亡尸体系统解剖结果显示, 患者胃黏膜可见少量出血点, 小肠节段性扩张与狭窄相间[12], 提示2019-nCoV可能对消化道产生一定程度的损伤.

COVID-19患者发生消化系统损伤, 考虑与缺氧、全身系统炎症损伤有关. 此外, 2019-nCoV亦有可能直接通过ACE2途径损伤消化道. 2019-nCoV与宿主呼吸道上皮细胞ACE2受体结合, 之后进入宿主细胞, 引起细胞损伤, 并导致肺内ACE2水平下降, 这是2019-nCoV导致肺损伤的主要机制[13]. 另有研究指出, ACE2在食道、回肠、结肠上皮细胞中高表达, ACE2在肠道中性氨基酸转运蛋白的表达中起重要作用[14-16]. 肠上皮细胞作为抵御微生物入侵的屏障, 并协调免疫反应[17]. 当发生冠状病毒感染时, 表达ACE2的肠上皮细胞受到破坏, 导致肠吸收不良、分泌紊乱、肠神经系统激活, 从而发生腹泻[18]. 2019-nCoV是否像其它冠状病毒一样通过ACE2途径损伤消化道, 尚需要进一步研究.

Wang等[9]报道, 138例COVID-19患者中, 有14例(10.1%)初始临床表现为腹泻、恶心, 1-2 d后再出现发热、呼吸困难等症状. 本研究发现, 有5例COVID-19患者以单纯消化系统症状为首发表现, 之后病程中亦未出现发热、干咳、胸闷等典型呼吸道症状. 考虑疾病发生时的流行病学环境, 我们通过2019-nCoV核酸检测及肺部影像学检查, 最终确诊为COVID-19. 考虑到2019-nCoV有可致消化道损伤的特征, 我们初步认为, 这5例患者的消化系统症状主要由2019-nCoV导致, 但不能完全排除无症状2019-nCoV感染者合并消化系统疾病可能, 需行进一步探究.

国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》指出: 部分患者可出现肝酶、乳酸脱氢酶增高. 提示2019-nCoV对肝脏有一定的损伤作用[2]. 有研究报道, 99例COVID-19患者中有43例出现肝功能异常(ALT或AST高于正常范围), 比率高达43.4%[19]. 本研究显示, 150例(42.9%)患者出现肝功能指标异常(ALT、AST、DBIL、TBIL至少一项升高), 与上述研究结论相近, 提示部分COVID-19患者存在一定程度的肝功能损伤.

我们将肝功能指标按照不同的异常水平进行分组, 依次进行对比分析, 结果显示: 每项指标异常的总体发

生率在非危重组与危重组之间均具有统计学差异, 肝功能指标异常的发生率、ALT≥2ULN的发生率、ALT或AST与TBIL同时升高的发生率在危重组更高. 这说明COVID-19患者肝功能异常发生率、严重程度与病情呈正相关, 提示临床医生需更加关注危重型COVID-19患者的肝损伤表现. 虽然不同分组患者肝功能损伤的情况有差异, 但亦存在一些共性, 我们分析表3可知, ALT、AST、DBIL、TBIL的异常, 主要表现为轻度升高, 小于2ULN者比率最高, 均超过50%. 提示COVID-19患者合并的肝损伤多数较轻. 所有COVID-19患者未观察到肝功能衰竭的发生.

COVID-19患者合并肝功能异常的原因, 目前主要考虑2019-nCoV对肝脏的直接损伤. 此外, 全身炎症反应、缺血缺氧再灌注损伤亦可能是原因[20]. 王福生团队报道了COVID-19患者的遗体微创病理学检查结果: 肝小叶周边小泡状脂肪变性、肝小叶中央区肝细胞大泡性脂肪变性、肝窦内淋巴细胞聚集[21]. 从病理学角度进一步阐述了COVID-19患者肝脏损伤的机理.

血白蛋白降低是COVID-19的另外一个显著特征, 比率高达78.6%. 白蛋白由肝细胞合成, 肝功能明显受损时可导致血白蛋白降低. 本研究显示, COVID-19患者合并的肝损伤多数较轻微, 且无肝衰竭情况发生, 因此不能解释白蛋白降低的原因. 我们又观察到, 腹泻患者发生白蛋白降低的比率高达92.9%, 分析原因, 腹泻患者肠上皮细胞受破坏, 肠吸收不良、分泌紊乱, 可导致白蛋白随肠液丢失[18]. 由于白蛋白的浓度与摄入、合成、分解、排泄等多因素相关, 且大部分COVID-19患者无腹泻症状, 我们初步判断, COVID-19患者白蛋白降低的原因主要与发热、食欲下降有关, 而腹泻增加了白蛋白降低的发生率.

综上所述, 部分COVID-19患者合并消化系统表现, 主要表现为腹泻、呕吐, 以及肝功能指标异常. COVID-19患者合并的肝损伤多数轻微, 未见肝衰的发生. 非危重组与危重组相比, 消化系统症状的发生率相近, 但是危重组肝功能指标异常发生率及异常程度更高, 提示COVID-19患者的肝功能异常与病情严重程度呈正相关. COVID-19患者多数可出现血白蛋白降低, 考虑主要与发热、食欲下降、腹泻相关, 与肝损伤、发病时间无明显相关性.

2019-nCoV可导致全身多器官损伤[12], 世界卫生组织将2019-nCoV所导致疾病命名为COVID-19, 即2019冠状病毒病[22]. 该命名涵盖疾病的多系统表现, 因为COVID-19患者不仅有肺炎的表现, 还包括胃肠道等其它系统的症状. 由于患者对COVID-19临床症状的认知存在一定局限性, 若无可自我感知或可临床识别的典型症状与体征出现(如发热、干咳), 易导致对疾病重视程度不够, 甚至延误诊治. 本研究中有5例COVID-19患者以单纯消化系统症状为首发症状, 其中3例首诊于消化内科门诊, 且病程中这5例患者一直未出现呼吸道症状, 此种情况应引起临床医生警惕.

本研究初步探讨了COVID-19患者消化系统的临床特征, 有助于临床医生加深对该疾病的认知, 并提高治疗水平.

文章亮点

实验背景

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)目前在全球流行, 它是一种以呼吸系统症状为主要表现的传染病, 目前临床实践表明, 部分COVID-19患者合并消化系统表现, 如腹泻、呕吐等症状、肝功能指标异常. 因此, 分析COVID-19消化系统表现的特点, 有助于临床医生更加深刻地掌握该疾病, 提高诊治能力.

实验动机

在该病流行初期, 我院消化内科收治了一些以腹泻、呕吐等为突出表现的患者, 最终确诊为COVID-19. 在随后诊治更多COVID-19患者的过程中, 我们发现不少患者合并消化道症状, 以及肝功能指标异常. 因此, 我们决定对COVID-19患者进行回顾性分析, 并对相关指标(消化系统症状、肝功能指标等)进行统计分析, 希望能找出其特点和规律.

实验目标

总结COVID-19患者合并消化系统症状(腹痛、腹泻、呕吐等)临床特征, 探讨COVID-19患者合并肝损伤及白蛋白变化特点, 了解消化系统损伤在COVID-19患者中的临床意义.

实验方法

回顾性分析武汉市第四医院收治的350例COVID-19患者临床资料, 以危重组及非危重组进行分组, 总结两组一般资料、消化系统表现发生情况、肝功能异常及白蛋白改变特点.

实验结果

350例COVID-19患者中, 79例(22.6%)患者出现消化系统症状, 主要表现为腹泻(42例, 12%)、呕吐(48例, 13.7%)、腹痛(3例, 0.9%)等症状, 5例(1.4%)患者以单纯消化系统症状为首发症状. 150例(42.9%)患者出现肝功能指标异常, 其中73例(20.9%) ALT升高, 98例(28.0%)

AST升高, 60例(17.1%) DBIL升高, 27例(7.7%) TBIL升高. 275例(78.6%)血白蛋白(albumin, ALB)浓度降低. 非危重组患者出现消化系统症状的比率与危重组患者相比, 差异不具有统计学意义. 非危重组患者肝功能指标异常比率与危重组患者相比, 差异具有统计学意义. 非危重组ALB降低的比率与危重组相比, 差异具有统计学差异. 腹泻组ALB降低的比率与非腹泻组相比, 差异具有统计学意义. 不同白蛋白浓度分组之间的发病时间无统计学差异.

实验结论

COVID-19患者中腹泻、呕吐发生率较高, 腹痛较少, 部分仅表现为消化道系统症状, 非危重组与危重组间无明显差异. COVID-19合并肝损伤及白蛋白降低发生率高, 肝功能异常与病情严重程度呈正相关, 腹泻患者更易出现低蛋白血症.

展望前景

由于COVID-19临床表现的复杂性, 以及我院部分患者后期临床资料缺失, 未能进行消化系统损伤与疾病预后的相关性分析. 如能完善相关的分析研究, 结论将更加具有临床指导意义.

4 参考文献

1 Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733 [PMID: 31978945 DOI: 10.1056/NEJMoa2001017]

2 国家卫生健康委员会; 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. [2020-03-03]. Available from: URL: http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml

3 Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523 [PMID: 31986261 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9]

4 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识. 中华流行病学杂志 2020; 41: 139-144 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002]

5 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-936 [PMID: 32004427 DOI: 10.1056/NEJMoa2001191]

6 Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, Yuen KY, Sung JJ. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125: 1011-1017 [PMID: 14517783 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0]

7 Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1025-1031 [PMID: 32044814 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744]

8 Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 465-522 [PMID: 25810418 DOI: 10.1128/CMR.00102-14]

9 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; [PMID: 32031570 DOI: 10.1001/jama.2020.1585]

10 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720 [PMID: 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032]

11 Deng W, Bao LL, Gao H, Xiang ZG, Qu YJ, Song ZQ, Gong SR, Liu JY, Liu JN, Yu P, Qi FF, Xu YF, Li FL, Xiao CX, Lv Q, Xue J, Wei Q, Liu MY, Wang GP, Wang SY, Yu HS, Liu X, Zhao WJ, Han YL, Qin C. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route. *BioRxiv* 2020; 3: 13 [DOI: 10.1101/2020.03.13.990036]

12 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 王云云, 刘盼, 朱英芝, 费耿, 任亮, 周亦武, 刘良. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告. 法医学杂志 2020; 36: 21-23 [DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005]

13 Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-454 [PMID: 14647384 DOI: 10.1038/nature02145]

14 Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, Xu D, Wang J, Li ZF, Cui XG, Xiao JR, Meng T, Zhou W, Liu JM, Xu HJ The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv* 2020; 1: 30 [DOI: 10.1101/2020.01.30.927806]

15 Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-637 [PMID: 15141377 DOI: 10.1002/path.1570]

16 Perlot T, Penninger JM. ACE2 - from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect* 2013; 15: 866-873 [PMID: 23962453 DOI: 10.1016/j.micinf.2013.08.003]

17 Haber AL, Biton M, Rogel N, Herbst RH, Shekhar K, Smillie C, Burgin G, Delorey TM, Howitt MR, Katz Y, Tirosh I, Beyaz S, Dionne D, Zhang M, Raychowdhury R, Garrett WS, Rozenblatt-Rosen O, Shi HN, Yilmaz O, Xavier RJ, Regev A. A single-cell survey of the small intestinal epithelium. *Nature* 2017; 551: 333-339 [PMID: 29144463 DOI: 10.1038/nature24489]

18 Desmarets LMB, Theuns S, Roukaerts IDM, Acar DD, Nauwynck HJ. Role of sialic acids in feline enteric coronavirus infections. *J Gen Virol* 2014; 95: 1911-1918 [PMID: 24876305 DOI: 10.1099/vir.0.064717-0]

19 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019

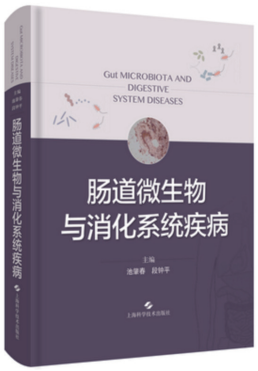
novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
20 Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, Wu F, Song ZG, Huang W, Chen J, Hu BJ, Wang S, Mao EQ, Zhu L, Zhang WH, Lu HZ. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1039-1043 [PMID: 32118639 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774]
21 Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420-422 [PMID: 32085846 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X]
22 WHO. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: URL: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

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 2020年7月28日; 28(14): 637-642

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.637

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

管状吻合并全层间断减张缝合术可以降低食管癌术后颈部吻合口瘘

郭晓锋, 张曙光

郭晓锋, 安阳市肿瘤医院胸外科 河南省安阳市 455000

张曙光, 中国医科大学附属第一医院胸外科 辽宁省沈阳市 110000

郭晓锋, 硕士, 主治医师, 研究方向为食管癌、贲门癌、肺癌的外科诊疗.

基金项目: 辽宁省教育厅科学技术研究项目, No. LK201614.

作者贡献分布: 郭晓锋与张曙光对此文所作贡献均等; 此课题由郭晓锋与张曙光设计; 研究过程由郭晓锋操作完成; 研究所用分析工具由郭晓锋提供; 数据分析由郭晓锋完成; 本论文写作由郭晓锋与张曙光完成.

通讯作者: 张曙光, 博士, 主任医师, 110000, 辽宁省沈阳市浑南区创新路, 中国医科大学附属第一医院胸外科. shgzhang@cmu.edu.cn

收稿日期: 2020-04-16
修回日期: 2020-05-25
接受日期: 2020-06-12
在线出版日期: 2020-07-28

Tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture can reduce incidence of cervical anastomotic fistula after surgery for esophageal cancer

Xiao-Feng Guo, Shu-Guang Zhang

Xiao-Feng Guo, Department of Thoracic Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Shu-Guang Zhang, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: Science and Technology Research Project of Education Department of Liaoning Province, No. LK201614.

Corresponding author: Shu-Guang Zhang, PhD, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Chuangxin Road, Hunnan District, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. shgzhang@cmu.edu.cn

Received: 2020-04-16
Revised: 2020-05-25
Accepted: 2020-06-12
Published online: 2020-07-28

Abstract

BACKGROUND

Anastomotic fistula is the most common serious complication after operation for esophageal cancer. This study retrospectively analyzed the clinical data of patients undergoing radical resection of esophageal carcinoma at our department, identified the relevant risk factors for anastomotic fistula, and investigated the effects of tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture for the prevention of anastomotic fistula.

AIM

To analyze the risk factors affecting the occurrence of cervical anastomotic fistula after surgery of esophageal cancer, and to explore the safety and effectiveness of tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture on anastomotic fistula.

METHODS

The clinical data of 544 patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical surgery from May 2014 to December 2018 at the Department of Thoracic Surgery, Anyang Tumor Hospital were retrospectively analyzed, and possible factors related to the occurrence of cervical anastomotic fistula were identified. Single-factor and multi-factor Logistic regression analyses were performed to determine the independent risk factors for the occurrence of cervical anastomotic fistula.

RESULTS

The patient's age, diabetes history, duration of operation (> 300 min), and full-thickness discontinuous suture after tubular anastomosis were independent risk factors for the occurrence of postoperative anastomotic fistula. Among them, tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture was beneficial to reduce the incidence of postoperative cervical anastomotic fistula (6.1% *vs* 13.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

It is safe and effective to prevent cervical anastomotic fistula by using tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Cervical anastomotic fistula; Tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture

Citation: Guo XF, Zhang SG. Tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture can reduce incidence of cervical anastomotic fistula after surgery for esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 637-642
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/637.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.637

摘要

背景

吻合口瘘是食管癌术后最常见的严重并发症. 本研究回顾性分析我科食管癌根治术患者的临床资料, 分析筛选出吻合口瘘发生的相关危险因素, 同时就本治疗组为降低吻合口瘘采用的管状吻合并全层间断减张缝合术做一报道.

目的

分析影响食管癌术后颈部吻合口瘘发生的相关危险因素, 同时探究管状吻合并全层间断减张缝合术对预防吻合口瘘的安全性及有效性.

方法

回顾性分析安阳市肿瘤医院胸外五科2014-05/2018-12行根治性手术治疗的544例食管鳞癌患者的临床资料, 选取与颈部吻合口瘘发生相关的可能因素, 进行临床单因素及多因素Logistic回归分析, 确定与颈部吻合口瘘发生的独立危险因素.

结果

患者年龄、糖尿病史、手术时间长短(是否>300 min)、管状吻合后全层间断减张缝合与否是术后吻合口瘘发生的独立危险因素. 其中管状吻合并全层间断减张缝合术有利于降低术后颈部吻合口瘘的发生率(6.1% *vs* 13.1%, $P<0.05$).

结论

采用管状吻合并全层间断减张缝合术对预防颈部吻合口瘘的发生安全有效,值得临床推广.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管癌; 颈部吻合口瘘; 管状吻合并全层间断减张缝合术

核心提要: 高龄、糖尿病史、手术时间长是食管癌术后吻合口瘘发生的独立危险因素. 采用管状吻合并全层间断减张缝合术有利于降低吻合口瘘的发生率.

文献来源: 郭晓锋, 张曙光. 管状吻合并全层间断减张缝合术可以降低食管癌术后颈部吻合口瘘. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 637-642
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/637.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.637

0 引言

据2018年全球癌症统计, 食管癌的发病率和死亡率分别排在第七位和第六位, 且每20例癌症死亡中约有1例是食管癌造成的, 是严重威胁人类健康的疾病[1]. 目前对于早中期的食管癌病人, 根治性切除术是全世界范围内公认的标准治疗方案. 然而食管癌术后吻合口瘘仍然是术后最常见的严重并发症之一, 文献报道其发生率为5%-30%不等, 既往病死率11%-35.7%[2]. 如何降低吻合口瘘的发生率仍是胸外科医生面临的最具挑战性的课题之一. 本研究通过回顾性分析安阳市肿瘤医院胸外科544例食管癌根治术患者的临床资料, 分析并筛选出与颈部吻合口瘘发生的相关危险因素, 同时就本治疗组为降低颈部吻合口瘘采用的管状吻合并全层间断减张缝合术做一报道, 为临床预防颈部吻合口瘘的发生提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2014-05/2018-10在我科行食管癌根治术的544例患者.

1.1.2 纳入标准: 符合食管鳞癌诊断且术前临床分期为cT1b-3N0-1M0的患者; 具有手术适应证, 无手术禁忌证; 由本治疗组主刀医生行食管癌根治术, 所有患者均行食管、管状胃颈部吻合手术; 围手术期相关临床资料完备; 已签署知情同意书.

1.1.3 排除标准: 存在食管胃颈部吻合失败需更换手术方式者; 患者及家属拒绝配合治疗. 患者资料: 男性, 366例, 女性178例, 平均年龄63.09岁, 34例患者合并糖尿病病史, 术前采用胰岛素控制血糖达标; 232例患者有吸烟

史, 术前戒烟1 wk以上; 168例患者有常年饮酒史, 术前戒酒1 wk以上; 根据肿瘤病变位置分: 胸上段88例, 胸中段334例, 胸下段122例; 116例患者术前行新辅助化疗, 8例患者行术前放化疗治疗.

1.2 手术方式 分左胸后外侧切口+颈部440例, 右胸后外侧+腹正中+颈部切口(即颈胸腹三切口McKeown术式)26例, 右胸腔镜+腹正中+颈部切口78例; 手术时间以300 min (即5 h)为界, 大于5 h手术的38例; 根据最新第8版国际食管癌病理分期结合临床及病理报告对所有患者进行术后病理分期, 其中I期154例, II期226例, III期164例[3]. 554例患者均采用食管、管状胃颈部单纯管状吻合器机械吻合术, 其中不加针组214例, 全层间断减张缝合组330例. 具体操作方法:在完成颈部食管、管状胃管状机械吻合后, 将吻合口环周比作一表盘, 对吻合口的12点、5点、7点位采用可吸收缝合线各行全层间断加针减张缝合1针, 为保持环周张力均匀并牵拉暴露吻合口后壁(5点、7点位), 在两侧壁(3点、9点位)各行间断全层减张缝合1针完成环周加针(共5针), 如图1.

1.3 吻合口瘘的诊断及处理 根据临床症状及影像学检查分为: (1)单纯颈部吻合口瘘 症状或体征包括发热、白细胞增高, 颈部切口红肿、破溃流脓, 可口服泛影葡胺注射液X线透视或造影证实; (2)颈部吻合口胸内瘘 症状或体征包括全身性感染中毒症状, 持续高热、胸痛、心律失常、呼吸困难、剧烈咳嗽、术侧液气胸, 可口服泛影葡胺注射液X线透视或造影、胸部CT、胃镜等辅助诊断.

治疗方面, 主要采用非手术治疗: 常规禁食水、胃肠减压、经颈部切口或胃镜下置管充分引流、经鼻十二指肠营养管置入营养支持、抗感染等治疗方法[4].

统计学处理 运用SPSS 19.0软件, 临床资料的可能危险因素分析用χ^2检验, 多因素分析用Logistic回归分析进行检验; P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

吻合口瘘的发生率544例患者, 术后发生颈部吻合口瘘48例, 吻合口瘘的总体发生率8.8%, 发现吻合口瘘的时间为4-14 d, 中位时间为7 d. 48例吻合口瘘患者均经非手术治疗后治愈出院, 平均住院30.12 d.

2.1 临床资料的单因素、多因素分析结果 可能危险因素分析结果: 年龄、糖尿病史、术前治疗、手术时间(是否>300 min)、管状吻合后全层间断减张缝合与否与术后颈部吻合口瘘的发生相关, 两组比较差异有统计学意义(P<0.05). 而性别、吸烟史、饮酒史、病变位置、手术方式、病理分期与术后颈部吻合口瘘的发生无关, 两组比较差异无统计学意义(P>0.05), 见表1. 多因素Logistic回归分析结果: 年龄、糖尿病、手术时间(>300 min)、管状吻合后全层间断减张缝合与否是术后颈部吻合口瘘的独立危险因素, 见表2. 其中管状吻合并全层间断减张缝合术后颈部胃食管吻合口瘘的发生率低于传统管状吻合术(6.1% *vs* 13.1%, P<0.05), 是术后颈部吻合口瘘的独立危险因素, 见表1、2.

3 讨论

目前随着食管癌手术技术和围手术期管理的不断进步, 吻合口瘘的整体发生率和死亡率有所下降, 但一旦发生就会延长患者的进食时间及住院时间, 增加患者的痛苦和经济负担. 并且吻合口瘘的发生和严重程度对食管癌患者的长期生存确实存在不利影响[5,6]. 因此分析食管癌术后吻合口瘘的发生原因, 采用有效方法预防和降低瘘的发生率仍然是胸外科医生所面临的重要课题[7,8].

通过对544例患者病例资料的分析, 我们认识到患者围手术期的多种因素(例如高龄、糖尿病等文中所统计的其他因素)均会增加吻合口瘘的风险, 因此预防大于治疗, 术前对病人病情进行多重评估意义重大. 尤其针对高龄、糖尿病病史[9]和行术前化疗或放化疗的食管癌患者, 其机体各项机能减退, 长期代谢紊乱, 组织愈合、抗感染能力降低, 应激能力下降, 且多合并其他疾病, 对手术的耐受性差, 术后并发症的发生率高, 吻合口瘘的发生率也会有所增加. 本研究发现高龄(≥65岁)、糖尿病病史、术前治疗是患者术后颈部吻合口瘘发生的危险因素, 且高龄(≥65岁)、糖尿病病史是术后发生颈部吻合口瘘的独立危险因素. 所以笔者认为, 应对高龄、糖尿病病史及术前行化疗或放化疗的患者给予足够关注, 加强围手术期管理, 避免并发症的发生.

文献中报道吻合口瘘的发生率各不相同, 但归结起来主要取决于以下几个因素: 吻合口的位置、吻合方式、患者的生理状况[10]. 除了上面提到的患者的生理状况的影响外, 吻合方式是食管癌手术重建中最重要的一个步骤, 吻合技术经历了传统手工全层吻合、各种改良的手工吻合、各式吻合器吻合等改进过程, 目前最常用吻合方式有传统手工吻合、分层手工吻合、管形吻合器端侧吻合及直线切割器侧侧吻合术等[11,12]. 一次性管状吻合器吻合操作简单, 省时, 相比手工吻合学习曲线短、易于掌握, 在临床上被广泛采用, 但其吻合口露钉、出血、肌层及黏膜回缩断裂、撕裂则直接导致术后吻合口瘘的发生, 吻合口瘘绝大多数发生在吻合口后壁, 如不能及时发现引流易发生吻合口胸内瘘从而引发患者一系列全身中毒症状及气管瘘等严重并发症. 近年日本学者Furukawa等[13]人首次将原用于结肠吻合的三角吻合术用于食管胃颈部吻合, 术中可发现吻合口后壁吻合情况, 显著降低吻合口瘘和吻合口狭窄的发生, 取得可喜

表 1　食管癌术后吻合口瘘危险因素分析

项目	吻合口瘘	无吻合口瘘	合计	发生率	χ^2	*P*值
性别						
男	38	328	366	10.4%	1.690	0.194
女	10	168	178	5.6%		
年龄						
<65岁	12	278	190	4.1%	8.475	0.004
≥65岁	36	218	154	14.2%		
术前治疗						
化疗	6	110	116	5.2%	9.404	0.009
放化疗	4	4	8	50%		
无	38	382	420	9.0%		
糖尿病病史						
有	8	26	34	23.5%	4.875	0.027
无	40	470	510	7.8%		
吸烟史						
有	20	212	232	8.6%	0.010	0.919
无	28	284	312	9.0%		
饮酒史						
有	16	152	168	9.5%	0.074	0.785
无	32	344	376	8.5%		
病变位置						
上段	12	76	88	13.6%	2.429	0.297
中段	30	304	334	9.0%		
下段	6	116	122	4.9%		
手术方式						
左开胸	34	406	440	7.7%	2.436	0.296
右开胸	2	24	26	8.8%		
胸腔镜	12	66	78	15.4%		
手术时间						
<300 min	34	472	506	6.7%	19.933	0.000
≥300 min	14	24	38	36.8%		
病理分期						
Ⅰ期	18	136	154	11.7%	1.120	0.571
Ⅱ期	18	208	226	8.0%		
Ⅲ期	12	152	164	7.3%		
管状吻合后全层间断减张缝合						
有	20	310	330	6.1%	3.980	0.046
无	28	186	214	13.1%		

疗效, 国内专家谭黎杰等[14]人将该方法应用到食管癌吻合实践中亦取得良好效果. 但其操作相对复杂、颈部吻合时暴露限制、对缝合技术要求较高所致的时间偏长等均限制了其临床的推广使用, 本临床研究在长期管状吻合的基础上, 将三角吻合和圆形吻合结合, 创立了管状吻合并全层间断减张缝合术, 结果证实此吻合技术可显著降低吻合口瘘的发生率. 此法操作简单, 在不增加手术时间的前提下, 充分暴露吻合口环周, 便于检查、加固吻合口并减轻吻合口张力, 临床上使用安全有效.

手术时间越长, 免疫抑制越严重, 对呼吸循环系统的影响越大, 术后发生呼吸循环系统并发症的风险越大. 并且手术时间长多数情况发生在胸腔有严重粘连、病期较晚、手术特别困难时. 手术时间的延长相应增加了术野暴露时间, 增加了对肺组织反复的挤压和搓揉的次数, 在胃游离困难时增加了对胃壁的牵拉和搓揉, 胃壁的血管网由于术中过多的搓揉、牵拉而损伤, 造成吻合口局部组织血液供应障碍和对缺氧的耐受性明显降低, 从而引发吻合口瘘. 本研究结果示手术时间≥5 h颈部吻合口

表 2　术后吻合口瘘的Logistic回归多因素分析

项目	Wald值	df	*P*值	OR	95%CI
年龄(是否≥65岁)	5.927	1	0.015	1.242	1.287–1.308
有无糖尿病	4.393	1	0.036	4.206	1.098–16.114
手术时间(是否≥300 min)	7.726	1	0.005	5.425	1.646–17.873
管状吻合后全层间断减张缝合与否	8.164	1	0.004	0.225	0.081–0.626

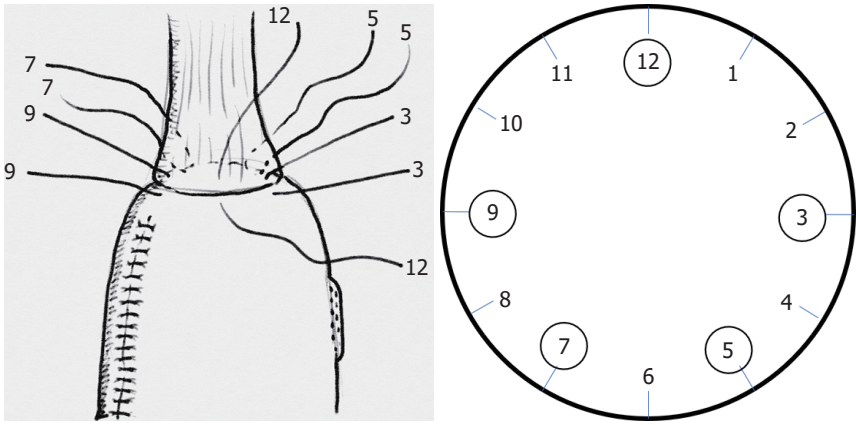


图 1　管状吻合并全层间断减张缝合示意图.

瘘的发生率高于手术时间<5 h者, 与Kassis等[15]人的研究结果相符. 因此围手术期除了补充足够的营养、重视护理, 更要重视术中主刀医生、助手及麻醉团队的配合默契, 缩短手术时间, 可明显降低吻合口瘘的风险.

我们认为, 预防大于治疗, 注重吻合技术及术中细节, 全程化管理, 最大限度的消除危险因素, 才能减少术后吻合口瘘的发生.

文章亮点

实验背景

食管癌的主要治疗方式仍然是手术治疗, 吻合口瘘是食管切除术后消化道重建的主要并发症, 严重影响食管癌患者术后生存率和生活质量. 近年来, 为了进一步降低吻合口瘘的发生率, 国内外许多胸外科学者围绕食管癌围手术期治理展开了一系列研究.

实验动机

本研究对临床实践中食管癌患者术后吻合口瘘的现状做一调查, 探求吻合口瘘发生的原因及降低吻合口瘘发生率的方法.

实验目标

探求围手术期影响食管癌术后吻合口愈合的危险因素, 证实全层间断减张缝合是对管状吻合后吻合口愈合的有益补充, 可以安全、有效地预防吻合口瘘.

实验方法

回顾性地分析食管癌术后患者的临床资料, 进行单因素及多因素分析, 得出与吻合口瘘发生的独立危险因素, 将吻合口全层间断减张缝合纳入影响因素综合分析该方法对吻合口瘘的影响.

实验结果

高龄、糖尿病史、手术时间长是食管癌术后吻合口瘘发生的独立危险因素. 采用管状吻合并全层间断减张缝合术有利于降低吻合口瘘的发生率.

实验结论

吻合口愈合是个系统的过程, 除了纠正不利于吻合口愈合的因素, 术中保证吻合后食管胃粘膜层对合良好是吻合口能一期愈合的关键, 采用全层间断减张缝合的方法加固缝合口预防吻合口瘘安全、有效.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 病例选择会有偏倚, 但仍为我们提供了一些临床参考, 随着手术发展的微创化及精细化, 术后并发症会进一步减低, 因此加强患者围手术期管理, 注重术中细节, 改进吻合技术可以最大限度地降低食管癌术后吻合口发生率.

4 参考文献

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

2 田烨, 周凌霄, 任光国. 1208例食管癌患者术后吻合口瘘风险因素分析. 重庆医学 2014; (15): 1924-1927 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.036]

3 袁勇, 陈龙奇. AJCC第八版食管癌分期系统更新解读. 中华外科杂志 2017; 55: 109-113 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.02.007]

4 Messager M, Warlaumont M, Renaud F, Marin H, Branche J, Piessen G, Mariette C. Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2016 [DOI: 10.1016/j.ejso.2016.06.394]

5 Fransen LFC, Berkelmans GHK, Asti E, van Berge Henegouwen MI, Berlth F, Bonavina L, Brown A, Bruns C, van Daele E, Gisbertz SS, Grimminger PP, Gutschow CA, Hannink G, Hölscher AH, Kauppi J, Lagarde SM, Mercer S, Moons J, Nafteux P, Nilsson M, Palazzo F, Pattyn P, Raptis DA, Räsänen J, Rosato EL, Rouvelas I, Schmidt HM, Schneider PM, Schröder W, van der Sluis PC, Wijnhoven BPL, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP; EsoBenchmark Collaborative. The Effect of Postoperative Complications After Minimally Invasive Esophagectomy on Long-term Survival: An International Multicenter Cohort Study. *Ann Surg* 2020; Epub ahead of print [PMID: 31972650 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003772]

6 Birla R, Hoara P, Dinu D, Rosianu C, Constantinoiu S. Postoperative Esophageal Leaks in Malignant Pathology - Optimal Management: A Systematic Review. *Chirurgia (Bucur)* 2019; 114: 429-436 [PMID: 31511128 DOI: 10.21614/chirurgia.114.4.429]

7 Leenders BJ, Stronkhorst A, Smulders FJ, Nieuwenhuijzen GA, Gilissen LP. Removable and repositionable covered metal self-expandable stents for leaks after upper gastrointestinal surgery: experiences in a tertiary referral hospital. *Surg Endosc* 2013; 27: 2751-2759 [PMID: 23436082 DOI: 10.1007/s00464-013-2802-1]

8 杨盛荣, 朱冰. 食管癌术后吻合口瘘影响因素研究进展. 重庆医学 2019; 201-203

9 Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Nakajima Y. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1659-1665 [PMID: 22688419 DOI: 10.1007/s11605-012-1932-4]

10 Birla R, Hoara P, Dinu D, Rosianu C, Constantinoiu S. Postoperative Esophageal Leaks in Malignant Pathology - Optimal Management: A Systematic Review. *Chirurgia (Bucur)* 2019; 114: 429-436 [PMID:31511128 DOI: 10.21614/chirurgia.114.4.429]

11 刘毅, 卢秋良, 胡亦蓉, 吕玉良, 王智彪. 食管癌颈部三角吻合术40例临床体会. 实用临床医学 2016; 17: 35-37 [DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2016.05.013]

12 Irino T, Tsai JA, Ericson J, Nilsson M, Lundell L, Rouvelas I. Thoracoscopic side-to-side esophagogastrostomy by use of linear stapler-a simplified technique facilitating a minimally invasive Ivor-Lewis operation. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 315-322 [PMID: 26960591 DOI: 10.1007/s00423-016-1396-1]

13 Furukawa Y, Hanyu N, Hirai K, Ushigome T, Kawasaki N, Toyama Y, Nakayoshi T, Yanaga K. Usefulness of automatic triangular anastomosis for esophageal cancer surgery using a linear stapler (TA-30). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 80-86 [PMID: 15900237]

14 谭黎杰, 冯明祥, 沈亚星, 汪灏, 李京沛, 席勇, 王群. 颈部三角吻合术在微创食管切除术中的应用. 中华胃肠外科杂志 2014; (9): 869-871 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.09.006]

15 Kassis ES, Kosinski AS, Ross P Jr, Koppes KE, Donahue JM, Daniel VC. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1919-1926 [PMID: 24075499 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.119]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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 2020年7月28日; 28(14): 643-649

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.643

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗来源于固有肌层食管贲门粘膜下肿瘤临床效果观察

左海军, 江 堤, 廖素环, 苏剑东, 乐有林, 刘美红, 张 卡

左海军, 江堤, 廖素环, 苏剑东, 乐有林, 刘美红, 东莞东华医院消化内科 广东省东莞市 523110

张卡, 中山大学附属第三医院感染科 广东省广州市 510630

左海军, 副主任医师, 主要从事消化内镜下治疗.

基金项目: 东莞市社会科技发展项目, No. 2018507150461228.

作者贡献分布: 本研究廖素环、苏剑东、乐有林、刘美红及张卡对此文所作贡献均等; 此课题由左海军和江堤设计; 研究过程由左海军、江堤、廖素环、苏剑东、乐有林及刘美红共同操作完成; 数据统计分析由刘美红与张卡完成; 本论文写作由左海军完成.

通讯作者: 江堤, 主任医师, 523110, 广东省东莞市东城东路1号, 东莞东华医院消化内科. 13612698102@163.com

收稿日期: 2020-04-15
修回日期: 2020-06-10
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-07-28

Clinical value of submucosal tunneling endoscopic resection in submucosal tumors of the esophagus and cardia derived from the muscularis propria

Hai-Jun Zuo, Di Jiang, Su-Huan Liao, Jian-Dong Su, You-Lin Le, Mei-Hong Liu, Ka Zhang

Hai-Jun Zuo, Di Jiang, Su-Huan Liao, Jian-Dong Su, You-Lin Le, Mei-Hong Liu, Gastroenterology Department, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan 523110, Guangdong Province, China

Ka Zhang, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Supported by: Dongguan Social Science and Technology Development Project, No. 2018507150461228.

Corresponding author: Di Jiang, Chief Physician, Gastroenterology Department, Dongguan Tungwah Hospital, No. 1, East Dongcheng Road, Dongguan 523110, Guangdong Province, China. 13612698102@163.com

Received: 2020-04-15
Revised: 2020-06-10
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-07-28

Abstract

BACKGROUND

Submucosal tunneling endoscopic resection (STER) is a new method for treating submucosal tumor in recent years, which is minimally invasive, with few complications and rapid recovery for patients. This study analyzed the data of patients who underwent this surgery at our hospital and explored the feasibility, effectiveness, and safety of this procedure for submucosal tumors.

AIM

To evaluate the efficacy, safety, and clinical value of STER in the treatment of submucosal tumors of the esophagus and cardia derived from the muscularis propria.

METHODS

Sixty patients who underwent STER for submucosal tumors of the esophagus and cardia derived from the muscularis propria were included. The results of endoscopic ultrasonography, procedure success rate, postoperative complications, postoperative pathological results, and postoperative follow-up data were recorded and analyzed statistically.

RESULTS

All of the cases completed the STER, with a success rate of 100%. The diameter of submucosal tumors was 1-5 cm. The operation took 31 to 123 min, and the average

operation time was 81.73 min ± 23.23 min. The length of submucosal tunnel was 4-8 cm, with an average value of 5.88 cm ± 1.17 cm. Postoperative pathology confirmed that there were 42 cases of leiomyoma and 18 cases of stromal tumor. Two patients developed subcutaneous emphysema and right-side pneumothorax post operation, who were cured with conservative treatment. All cases were followed for 3 mo without any residual or recurrence of the lesion and no complications such as esophageal stenosis.

CONCLUSION

STER is effective in the treatment of submucosal tumors of the esophagus and cardia derived from the muscularis propria, with few complications and high safety.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tumor; Submucosal tunneling endoscopic resection; Muscularis propria

Citation: Zuo HJ, Jiang D, Liao SH, Su JD, Le YL, Liu MH, Zhang K. Clinical value of submucosal tunneling endoscopic resection in submucosal tumors of the esophagus and cardia derived from the muscularis propria. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 643-649
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/643.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.643

摘要

背景

经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)是近年出现治疗粘膜下肿瘤的新方法, 该方法微创, 并发症少, 患者恢复快. 本研究通过对我院实施该手术患者的病例资料统计分析, 探讨该手术治疗粘膜下肿瘤的可行性、有效性及安全性.

目的

探讨STER治疗食管贲门粘膜下肿瘤的有效性、安全性及临床应用价值.

方法

收集我院消化科2018-03/2019-03间行STER的食管贲门粘膜下肿瘤病例60例. 观察患者超声内镜诊断, 手术成功率, 术后并发症发生率, 术后病理诊断, 并进行统计学分析.

结果

所有患者均完成STER, 手术成功率100%. 粘膜下肿瘤直径1.0-5.0 cm, 平均直径1.83 cm±1.37 cm. 手术耗时31-123 min, 平均耗时81.73 min±23.23 min. 粘膜下隧道长度为4-8 cm, 平均隧道长度为5.88 cm±1.17 cm. 术前超声内镜: 平滑肌瘤45例, 间质瘤15例. 术后病理: 平滑肌瘤为42例, 间质瘤18例. 术后并发症发生率: 2例出现皮下气肿, 经内科保守治疗痊愈出院. 患者住院时间为7-11 d, 平均住院天数9.96 d±2.24 d.

结论

STER治疗来源于固有肌层的食管贲门粘膜下肿瘤疗效确切有效, 并发症少, 安全性高, 值得临床推广应用.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 粘膜下肿瘤; 经内镜粘膜下隧道肿瘤切除术; 固有肌层

核心提要: 经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗食管贲门粘膜下肿瘤的可行、有效及安全. 术前选择合适病例、大小合适的瘤体, 充分的术前评估, 术中建立完备粘膜下隧道、完整切除瘤体、避免并发症, 以及手术操作者熟练的粘膜下肿瘤治疗方法主要内镜粘膜下剥离术和隧道技术是顺利完成手术的关键.

文献来源: 左海军, 江堤, 廖素环, 苏剑东, 乐有林, 刘美红, 张卡. 经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗来源于固有肌层食管贲门粘膜下肿瘤临床效果观察. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 643–649
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/643.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.643

0 引言

粘膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是指来源消化道粘膜层以下一类病变总称. 常见为平滑肌瘤、胃肠道间质瘤、类癌、神经鞘瘤、脂肪瘤、异位胰腺、错构瘤、血管瘤等. 随着无痛内镜和超声内镜的普及,越来越多胃肠道粘膜下肿瘤的被检出. 食管贲门系粘膜下肿瘤好发部位, 大部分食管贲门粘膜下肿瘤患者无明显临床症状, 但较大的粘膜下肿瘤患者会有吞咽不适感、胸骨后闷胀及疼痛, 甚至吞咽困难等. 粘膜下肿瘤治疗方法主要有内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜粘膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)及外科手术, 针对于食管贲门粘膜下肿瘤常用的手术方式为ESD和ESE. 但对于来源于固有肌层的食管贲门粘膜下肿瘤采用ESD及ESE术发生食管穿孔风险较高, 并可能引发严重并发症, 如纵隔感染、脓胸、败血症等. 随着隧道技术出现及成熟, 经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)开始应用于消化道粘膜下肿瘤切除治疗, 并收到良好的效果, STER对来源于固有肌层的食管贲门粘膜下肿瘤具有绝佳的适应症. 我院是东

莞地区为数不多开展STER的医院. 本文收集我院近1年来采用STER治疗食管贲门粘膜下肿瘤病历资料60例, 现总结报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料: 回顾性收集我院消化科2018-03/2019-03间经胃镜及超声内镜诊断证实的并行STER手术切除的来源于固有肌层的食管贲门粘膜下肿瘤病例60例. 其中男38例, 女22例, 年龄34-64岁, 年龄中位数48岁. 其中病变位于食管43例, 位于贲门17例. 所有患者术前均行胃镜、超声胃镜、胸部CT等检查证实食管或贲门病变来源于固有肌层. 所有患者均完善心电图、胸片、肝胆脾胰超声, 血常规, 凝血功能, 生化检验, 感染免疫8项等排除麻醉或手术禁忌症, 术前充分告知患者及家属麻醉及手术风险, 签署麻醉及手术同意书, 所有患者麻醉均由高年资麻醉医师完成, 手术均由高年资内镜医师完成.

1.1.2 器械: Olympus GIF-Q260J胃镜、Olympus GIF 2TQ260J双通道内镜, 富士EG530UT/530UR超声内镜, Olympus CO_2气泵、副注水系统、ERBE V20 200D系统, ERBE氩气电极(20B2-2217), Olympus NM-200U-0423注射针、COOK MBL-6-F圈套器、FD411 QR热活检钳、FD-460LR止血钳, Olympus KD-420LR Hook刀、Olympus KD-640L三角刀、钛夹, 可旋转开闭组织夹ROLL-D-226-195.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前均禁食禁饮8 h以上. 术前半小时常规使用预防性抗生素. 所有患者术前1 wk停用抗凝药物及抗血小板药物.

1.2.2 手术方法: 所有患者手术均由经验丰富, 精通STER术[1]的高年资内镜医师完成. 患者取左侧卧位, 气管插管全身静脉麻醉. (1)定位: 内镜头端附加透明帽, 进入食管及贲门寻找确定肿瘤并准确定位, 以粘膜下肿瘤近口侧直线距离3-5 cm处食管粘膜做切口起始部; (2)开窗: 将生理盐水250 mL、靛胭脂1-2 mL混合后, 用注射针局部注射将局部粘膜层隆起, 以HOOK刀切开粘膜层, 切开深度达粘膜下层, 形成一个1.5-2.0 cm纵向切口; (3)建立隧道: 初步分离切开粘膜下组织, 勾刀逐步分离粘膜下层和肌层, 在粘膜下层和肌层之间形成一纵形隧道; (4)切除粘膜下肿瘤: 隧道形成后继续向粘膜下肿瘤方向分离粘膜下降及肌层. 见到粘膜下肿瘤后, 继续分离并越过粘膜下肿瘤近肛侧约2 cm. 隧道内可用HOOK刀、IT刀、三角刀、Dualknife刀分离粘膜下层及瘤体, 出现术中出血时可予以热活检钳、氩气刀止血. 肿瘤分离过程, 尽量保持瘤体包膜完整, 将瘤体完整剥离或采用圈套器剥离, 分离过程中尽量避免损伤食管粘膜, 避免隧道外膜穿孔, 如果穿孔可用和谐夹封闭. 肿瘤切除后, 再次以APC或热活检钳处理出血灶和可见的小血管, 避免术后隧道内出血及二次手术; (5)封闭隧道: 止血结束后无菌生理盐水反复冲洗隧道, 冲洗结束后吸净隧道内液体和气体及食管腔内液体, 和谐夹或钛夹封闭隧道口.

1.2.3 术后处理: 术后回收切除粘膜下肿瘤送病理检查. 常规禁饮禁食48-72 h. 留置胃肠减压管3-5 d. 同时辅以抑酸、止血、预防感染、静脉营养支持等. 监测体温、心率、血压、血氧饱和度. 术后观察患者有无发热、胸闷、胸痛、气促、呕血或黑便, 气胸或皮下气肿、紫绀等. 术后定期复查血常规、血气分析、生化、CRP、胸片等. 术后第1、3月复查内镜, 必要时复查超声胃镜, 观察创面愈合情况以及病变有无残留和复发.

统计学处理 计数资料以SPSS 19.0进行统计学分析.

2 结果

2.1 超声内镜诊断 固有肌层低回声60例, 其中5例回声不均匀, 局部可见偏高回声. 单发粘膜下肿瘤55例, 多发粘膜下肿瘤5 例, 3 例为2个瘤体, 2例为3个瘤体.

2.2 手术成功率 60例均成功完成STER数, 无中转外科手术病例, 手术成功率100%. 手术耗时间31-123 min, 平均耗时81.73 min±23.23 min. 术中形成粘膜下隧道长度为4-8 cm, 平均隧道长度为5.88 cm±1.17 cm. 患者住院时间为7-11 d, 平均住院天数9.96 d±2.24 d.

2.3 术后病理诊断 42例为平滑肌瘤(图1A), 间质瘤18例. 所示所有患者粘膜下肿瘤在超声内镜下表现为低回声结节.

2.4 并发症发生情况 8例患者术后诉咽喉部疼痛不适, 持续1-2 d, 考虑系内镜反复进出咽喉部导致粘膜充血水肿所致, 予以对症处理后症状缓解. 5例患者诉术后胸骨后疼痛或胸骨后不适, 考虑系手术创面炎症水肿所致, 予以抑酸对症处理症状, 症状缓解. 其中2例贲门粘膜下肿瘤患者发生右侧气胸及皮下气肿, 予以胸腔闭式引流、吸氧等治疗后, 气胸及皮下气肿消失.

2.5 随访情况 所有患者术后3 mo行胃镜检查或(和)超声胃镜检查时观察见隧道缝合处见炎性疤痕或粘膜增生, 未见肿瘤残留或复发, 未见食管狭窄.

3 讨论

随着无痛胃肠镜的普及,越来越多消化道粘膜下肿瘤被发现及诊断. 由于病变起源于粘膜层以下, 普通内镜无法对其定位及定性, 从而影响治疗方式的制定. 超声胃镜的出现改变了普通内镜对粘膜下肿瘤诊断的局限

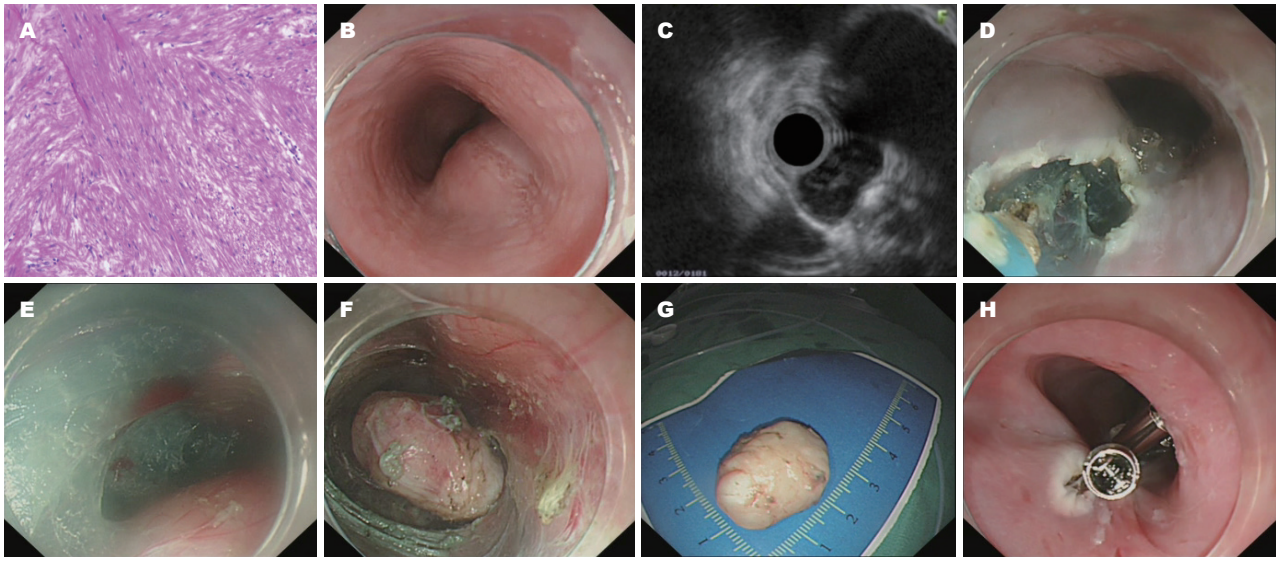


图 1　经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术操作步骤展示及病理诊断. A: 瘤体病理结果为平滑肌瘤; B: 瘤体在内镜下表现; C: 瘤体在超声内镜下表现; D: 开窗; E: 建立隧道; F: 分离瘤体; G: 取出体外的瘤体; H: 封闭隧道.

性. 超声内镜出现后, 为粘膜下肿瘤的定位定性开辟了新天地. 食管粘膜下肿瘤起源于粘膜肌层, 粘膜下层及固有肌层, 起源于固有肌层的食管粘膜下肿瘤多为平滑肌瘤[2]. 起源于贲门的固有肌层的粘膜下肿瘤多为平滑肌瘤或间质瘤. 本研究中60例患者中的42例术后经病理证实为平滑肌瘤. 食管粘膜下肿瘤临床上多无明显症状, 部分患者可能有吞咽不适感, 吞咽困难, 胸骨后不适感, 反酸, 烧心, 上腹痛疼痛不适等[3]. 食管粘膜下肿瘤起源部位不同, 治疗方法亦不尽相同. 对于起源于粘膜肌层和粘膜下层的粘膜下肿瘤现多采用直接圈套器电凝切除、内镜下黏膜切除术或ESD术[2], 而对于起源于固有肌层的粘膜下肿瘤传统的处理方法主要为外科手术治疗或随访观察. 传统的外科开放手术优势在于可以保证肿瘤完整切除, 避免残余复发, 但创伤大、花费高、恢复慢, 严重影响患者术后生活质量[4]; 而随访观察则可能因随访过程中部分粘膜下肿瘤发生恶变, 延误病情. 随着ESD技术及隧道技术出现和发展, 目前针对来源于固有肌层粘膜下肿瘤多采用ESD、ESE、EFR及STER[5,6]. ESD术是治疗消化道粘膜下肿瘤有效且微创的手术方式. 该术式首次于2007年由周平红教授采用治疗上消化道固有肌层肿瘤, 可达到外科手术治疗效果, 该方法创伤小, 不破坏消化道管壁结构的完整性, 其主要的并发症为术中或术后出血以及消化道穿孔, 然而对食管固有肌深层的粘膜下肿瘤则容易发生穿孔. ESE、EFR术系, ESD的衍生技术, 虽然ESE、EFR术提高粘膜下肿瘤的完整切除率, 但术后发生消化道穿孔、出血、感染等手术相关并发症发生率也随之增加, 限制了其临床应用[7]. STER最早由徐美东教授报道治疗消化道固有肌层SMT[8]. 食管中下段和贲门部固有肌层来源的粘膜下肿瘤是STER治疗的绝对适应证. 而位于食管上段(尤其是距门齿20 cm以下)、胃体小弯、胃窦和直肠部位的固有肌层来源粘膜下肿瘤, 也可考虑进行STER手术, 但手术难度较高[9]. 本研究所有患者病变均来源于食管或贲门固有肌层, 其中食管43例, 贲门17例, 粘膜下肿瘤距门齿距离22-40 cm, 符合以上所提及行STER术的要求. 现有的研究表明: 相比于ESD, STER在治疗粘膜下肿瘤疗效及并发症上无明显统计学差异, 但STER在手术时间, 住院时间, 术中出血量均不同程度减少, 且创面愈合速度明显更快, 而来源于固有肌层的粘膜下肿瘤ESD的完整切除率为64%-75%[10,11]. 相比于ESE, STER在疗效及并发症上无明显统计学差异, 但可减少气体渗漏相关的临床症状(如气胸、皮下气肿、纵膈气肿等)[6,12]. 相比与EFR, STER在疗效上无明显统计学差异, 但可以减少术后发生穿孔等并发症, 且封闭手术创面更加容易, 封闭手术创面需要金属夹更少, 从而减少患者的经济负担[13]. 相比与胸腔镜, STER在切除食管及贲门粘膜下肿瘤更加微创, 手术时间更短, 患者住院时间更短[14]. 目前部分实验研究证实STER是一种切除食管贲门固有肌层肿瘤可行, 安全, 有效的方法[15]. STER技术是在瘤体近口侧端3-5 cm处切开粘膜层, 后在粘膜下层和固有肌层之间建立隧道, 并在隧道内剥离并切除肿瘤. 国内外已有较多研究报道证实该方法的可行性、安全性及有效性[7,16]. 本研究所有患者粘膜下肿瘤均获得完整切除, 且无严重并发症. 其中2例患者术后发现皮下气肿及气胸, 经保守治疗后好转. 部分患者术后诉有咽喉部不适及胸骨后不适, 1-3 d后多自行缓解. 并无严重并发症如隧道内大出

血, 纵隔脓肿或脓胸等. 所有患者术后3 mo内复查胃镜或(和)超声内镜未见肿物复发, 安全性有效性值得肯定. 我们总结STER切除来源于固有肌层食管贲门粘膜下肿瘤(图1B)的技术要点主要有: (1)选择合适的患者: 术前完善超声胃镜(图1C)或(和)CT检查明确病变的大小及位置. 瘤体大小以小于3.5 cm为宜, 最大不超过5 cm, 瘤体过大则增加手术难度及并发症发生率, 降低手术成功率[17-19]. 瘤体的最好位于食管距门齿20 cm以下, 位于20 cm以上的瘤体, 由于建立隧道较为困难, 手术难度增加,容易发生并发症. 瘤体以固有肌层为佳, 突破固有肌层向腔外生长的肿瘤, 完整切除瘤体难度大, 容易发生食管穿孔, 并发症发生率增加, 降低手术成功率; (2)所有行STER手术患者均应在气管插管下全身麻醉, 术前应用肌松药松弛食管肌肉, 术中应监测患者气道内压力及患者血氧饱和度. 压力不宜高于20 mmHg, 血氧饱和度不小于90%, 否则应停止手术, 待恢复正常后再次开始手术. 手术尽可能采用CO_2作为气源, 因为CO_2易于机体较快吸收可以减少气体相关并发症的发生[1,20], 且控制CO_2气的压力不超过15 mmHg. 否则可能影响到患者气道内压力及血氧饱和度; (3)建立隧道前应参照肿瘤位置、大小及形态. 隧道入口(图1D)距瘤体口侧端3-5 cm, 纵向切口长度1.5-2 cm, 向两侧横向分离超过0.5 cm, 便于瘤体取出, 隧道(图1E)宽度不应小于肿瘤横径, 隧道应跨过瘤体远端至少2 cm, 同时向瘤体两侧分离≥1 cm, 降低内镜在隧道内的操作难度, 利于肿瘤的完整剥离, 可减少操作相关并发症的发生; (4)剥离肿瘤时应沿肿瘤周围固有肌层包膜外剥离, 尽量保证包膜的完整性, 将瘤体至固有肌层切除, 避免瘤体残留, 剥离过程中注意查找瘤体的“肌附着点”(图1F), 辨清附着点在浅层及深层. 如附着点在浅层则切开附着点及与其相连的环形肌, 如附着点在深层, 则需切开附着点与其相连的深层的纵行平滑肌, 剥离过程中尽量保持外膜完整性, 否则可能引起气胸、气腹、皮下气肿. 剥离过程中也需尽量保持粘膜层的完整性, 特意别于贲门部位的粘膜损伤, 应于术后采用金属夹封闭, 必要时胃镜监视下防止胃肠减压管[9,21]; (5)瘤体切除后(图1G), 请反复查看隧道内有可疑出血部位并进行预防性止血, 避免术后隧道内出血, 同时应予以生理盐水反复冲洗隧道, 避免肿瘤细胞残余而引起肿瘤复发, 同时避免术后隧道内感染发生, 封闭隧道(图1H)前尽量吸净隧道内液体及气体. 因此把握好手术适应症, 掌握好手术操作要点是顺利完全完成手术的关键. 本研究能顺利完成也是基于严格执行手术适应症以及对手术步骤的不断完善改进.

本研究的初步结果证实对于来源于食管贲门固有肌层的粘膜下肿瘤, STER是一种行之有效的方法. 术后患者创伤小, 恢复快, 能更好保持患者消化道粘膜的完整性, 并发症少, 值得临床推广. 但本研究病例较少, 病例追踪时间较短. STER术治疗食管贲门粘膜下肿瘤的近期远期疗效以及并发症发生情况, 需要大宗随机对照研究证实.

文章亮点

实验背景

随着无痛胃镜的普及, 越来越多消化道粘膜下肿瘤被发现及诊断. 由于病变起源于粘膜层以下, 普通内镜无法对其定位及定性, 从而影响治疗方式的确定. 超声胃镜的出现改变了普通内镜对粘膜下肿瘤诊断的局限性, 超声内镜出现后, 越来越多的粘膜下肿瘤, 被发现并诊断. 食管粘膜下肿瘤多起源粘膜肌层及固有肌层, 起源于粘膜肌层及固有肌层的食管粘膜下肿瘤多为平滑肌瘤. 食管粘膜下肿瘤临床上多无明显症状, 部分患者可能有吞咽不适感, 吞咽困难, 胸骨后不适感, 反酸, 烧心, 上腹痛疼痛不适等. 食管粘膜下肿瘤起源部位不同, 治疗方法亦不尽相同. 对于起源于粘膜肌层的粘膜下肿瘤现多采用直接圈套器电凝切除、内镜下黏膜切除术或内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 对于起源于固有肌层的粘膜下肿瘤传统的处理方法主要为外科手术治疗或随访观察, 传统的外科开放手术优势则疗效确切, 但创伤大、花费高、恢复慢, 严重影响患者术后生活质量; 而随访观察则可能因随访过程中粘膜下肿瘤发生恶变, 延误病情. 随着ESD技术及隧道技术出现和发展, 目前针对来源于固有肌层粘膜下肿瘤多采用ESD、内镜粘膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)及经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER). ESD术是治疗消化道粘膜下肿瘤有效且创伤性小的手术方法, 首次于2007年由周平红教授采用治疗上消化道固有肌层肿瘤可达到外科手术治疗效果, 该方法创伤小, 不破坏消化道管壁结构的完整性其主要的并发症为术中或术后出血以及消化道穿孔, 然而对食管固有肌深层的粘膜下肿瘤则容易发生穿孔. ESE、EFR术系, ESD的衍生技术, 虽然ESE、EFR术提高粘膜下肿瘤的完整切除率, 但术后发生消化道穿孔、出血、感染等手术相关并发症发生率也随之增加, 限制了其临床应用. STER最早由徐美东教授报道治疗消化道固有肌层粘膜下肿瘤. 食管中下段和贲门部固有肌层来源的粘膜下肿瘤是STER治疗的绝对适应证. 相比于ESD, STER在治疗粘膜下肿瘤疗效及并发症上无明显统计学差异, 但STER

在手术时间, 住院时间, 术中出血量均不同程度减少, 且创面愈合速度明显更快, 相比于ESE, STER在疗效及并发症上无明显统计学差异, 但可减少气体渗漏相关的临床症状(如气胸、皮下气肿、纵膈气肿等). 但该方法技术难度较高, 国内目前仅少数几家医院开展, 而东莞地区仅我院初步开展此技术. 本研究通过收集2018-03-01/2019-03-01在我院行行STER手术的来源于固有肌层的食管粘膜下肿瘤患者病例资料, 对收集的病例资料进行统计分析, 探讨该手术治疗来源于食管粘膜肿瘤的可行性、有效性及安全性. 旨在为该技术在临床推广提供临床依据. 同时也有利于我们更好的把握该技术适应症, 减少手术并发症, 提高手术成功率, 造福本地该类疾病的患者.

实验动机

通过本研究探索STER是否是治疗食管贲门粘膜下肿瘤最佳的手术方法, 以及了解掌握其比其他治疗方法如胸腔, ESD, ESE治疗该部位粘膜下肿瘤优势, 如切除效率, 并发症发生情况等. 探索如何更好的选择手术患者, 如瘤体的大小, 瘤体的部位等, 避免手术失败及发生严重并发症.

实验目标

探讨STER治疗来源于固有肌层的食管贲门粘膜下肿瘤的可行性、有效性及安全性. 同时更好掌握该技术要点及关键点, 避免并发症, 为该技术在东莞地区开展提供技术支持.

实验方法

收集我院消化科2018-03/2019-03间行STER的食管贲门粘膜下肿瘤病例60例. 观察患者超声内镜诊断, 手术成功率, 术后并发症发生率, 术后病理诊断, 并进行统计学分析. 本研究收集的病例的粘膜下肿瘤瘤体的位于食管及贲门, 尤其贲门部位粘膜下肿瘤, 因瘤体多位于固有肌层, 瘤体外仅有外膜, 如采取ESD或ESE的方法切除则发生食管穿孔的并发症发生率较高, 采用STER的方法因有有表面粘膜的保护, 术后发现消化道穿孔的几率则明显降低, 提高了手术成功率, 同时也降低了手术的并发症症发生率.

实验结果

本研究的结果显示食管贲门粘膜下肿瘤在超声内镜下显示多为低回声结节, 部分瘤体有分叶, 后者的手术难度较无分叶者大, 手术耗时时间长. 食管贲门粘膜下肿瘤病理多为平滑肌瘤及间质瘤. 采用STER较ESD及ESE在切除瘤体难度上减小, 手术的并发症发生率减少, 手术成功率增加, 具有更好的临床应用价值.

实验结论

本研究的结果证实该STER相比于ESD及ESE在治疗食管贲门粘膜下肿瘤, 疗效更好, 并发症少, 安全性高. STER巧妙的利用隧道技术, 将食管腔与手术创面隔绝, 减少了穿孔并发症发生率, 减少术后创面感染纵隔感染发生几率, 提高了手术成功率, 值得临床推广, 但该技术对手术操作者要求高, 手术操作者要熟练掌握ESD技术及隧道技术, 从而更安全, 更高效完成手术, 最大限度保护患者的安全.

展望前景

本研究的研究病例数较少, 病例观察时限较短, 对某些少见并发症观察尚不足, 以及病变复发情况观察时间较短, 需要扩大样本量进一步观察以及延长观察时间进一步统计分析完善. 手术病例中间质瘤多为极低危险度, 如病理肿瘤出现中危险度或高危险度者后续处理经验不足, 需要在以后的研究中进一步探讨和研究. 本研究给我们的启示如选择合适病例, 术前做好充分的评估, 做好充分的术前准备工作, 选择高年资具有ESD及隧道技术的内镜医师, 则可以获得较高的手术成功率, 较少的手术并发症, 造福该类疾病的患者, 并为该技术的推广提供技术支持.

4 参考文献

1 Cai M, Chen J, Zhou P, Yao L. The rise of tunnel endoscopic surgery: a case report and literature review. *Case Rep Gastrointest Med* 2012; 2012: 847640 [PMID: 22988531 DOI: 10.1155/2012/847640]

2 朱薇, 辛小敏, 郭文, 白杨, 程天明, 姚永莉, 智发朝, 刘思德. 食管粘膜下肿瘤的特性以及超声内镜的诊断和治疗意义. 胃肠病学 2013; 18: 40-42 [DOI: 10.1365/s35778-013-0094-7]

3 布娅·米然别克, 李莉, 马玲玲, 孔文洁, 高峰. 189例食管粘膜下肿瘤的病因分析. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 54-55 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.011]

4 杨晓钟, 戴伟杰, 王宏刚, 王琼, 孙素华, 周静芳, 马刚, 张娟. STER术治疗食管固有肌层肿瘤23例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5310-5314 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i34.5310]

5 隋新, 郭长青. ESD及STER在食管平滑肌瘤治疗中的应用. 肿瘤基础与临床 2014; 27: 52-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2014.01.015]

6 谭玉勇, 唐瑶, 刘德良. 经粘膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗消化道固有肌层肿瘤的现状. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1625-1631 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i11.1625]

7 王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰. 内镜经粘膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 92-98 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i5.793]

8 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 606-610 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.11.004]

9 周平红, 李全林. 规范开展隧道内镜外科手术. 医学与哲学 2016; 37: 15-17 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.03b.04]

10 Abe N, Takeuchi H, Ooki A, Nagao G, Masaki T, Mori T, Sugiyama M. Recent developments in gastric endoscopic submucosal dissection: towards the era of endoscopic resection of layers deeper than the submucosa. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 64-70 [PMID: 23368096 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01387.x]

11 张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗食管固有肌层肿物效果分析. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1660-1666 [DOI:10.11569/wcjd.v26.i28.1660]

12 陈赫, 陈颖彤, 赵黎黎, 王翔, 刘莉, 王敏, 范志宁. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术与内镜黏膜下肿瘤挖除术治疗食管固有肌层肿瘤的比较. 中国临床研究 2018; 31: 1480-1484 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.11.010]

13 Zhang X, Modayil R, Criscitelli T, Stavropoulos SN. Endoscopic resection for subepithelial lesions-pure endoscopic full-thickness resection and submucosal tunneling endoscopic resection. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 39 [PMID: 31231706 DOI: 10.21037/tgh.2019.05.01]

14 Chen T, Lin ZW, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS, Wang Q, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD. Submucosal Tunneling Endoscopic Resection vs Thoracoscopic Enucleation for Large Submucosal Tumors in the Esophagus and the Esophagogastric Junction. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 806-816 [PMID: 28923691 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.09.002]

15 Zhang M, Wu S, Xu H. Comparison Between Submucosal Tunneling Endoscopic Resection (STER) and Other Resection Modules for Esophageal Muscularis Propria Tumors: A Retrospective Study. *Med Sci Monit* 2019; 25: 4560-4568 [PMID: 31216267 DOI: 10.12659/MSM.914908]

16 Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-230 [PMID: 22354822 DOI: 10.1055/s-0031-1291659]

17 朱晓佳, 杨力, 王学民, 冷芳, 方军. 经内镜粘膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层肿瘤的疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 10-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.01.002]

18 潘晓林, 李国华, 祝荫, 舒徐, 周小江. 粘膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗食管固有肌层肿瘤的效果. 广东医学 2017; 38: 112-114 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2017.05.022]

19 高昳, 刘鹏飞. 内镜黏膜下挖除术及隧道切除术在食管与贲门周围固有肌层肿瘤治疗中的应用. 重庆医学 2018; 47: 4652-4654 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.36.023]

20 Maeda Y, Hirasawa D, Fujita N, Obana T, Sugawara T, Ohira T, Harada Y, Yamagata T, Suzuki K, Koike Y, Kusaka J, Tanaka M, Noda Y. A prospective, randomized, double-blind, controlled trial on the efficacy of carbon dioxide insufflation in gastric endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2013; 45: 335-341 [PMID: 23468193 DOI: 10.1055/s-0032-1326199]

21 李清峰, 岳辉, 何锋坚, 刘素英, 徐胜浩, 王伟飞, 彭芊芊, 陈培生, 龙沛琪, 杨文娟. 内镜隧道黏膜下肿瘤切除术治疗来源于食管固有肌层黏膜下肿瘤的价值研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2014; 8: 1502-1506 [DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2014.08.024]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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 2020年7月28日; 28(14): 650-654

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i14.650

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

希望水平在食管癌化疗患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用

傅云青

傅云青, 义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

傅云青, 护师, 主要从事临床心胸外科疾病护理工作.

作者贡献分布: 本文由傅云青独立完成.

通讯作者: 傅云青, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院. fyqyiwu@126.com

收稿日期: 2020-02-25
修回日期: 2020-06-02
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-07-28

Mediating effect of hope level between psychological pain and quality of life in patients on chemotherapy for esophageal cancer

Yun-Qing Fu

Yun-Qing Fu, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yun-Qing Fu, Nurse Practitioner, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. fyqyiwu@126.com

Received: 2020-02-25
Revised: 2020-06-02
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-07-28

Abstract

BACKGROUND

Esophageal cancer (EC) seriously endangers the life and health of patients, and the physical and psychological pain due to gastrointestinal and other adverse reactions caused by chemotherapy rarely attracts the attention of medical staff and family members. Hope is a kind of dynamic psychological energy, which can effectively alleviate the influence of risk factors on mental health, and is an important psychological resource for individuals to cope with stress. Therefore, this study investigated the relationship between psychological pain, hope level, and quality of life in patients on chemotherapy for EC, in order to provide an objective basis for appropriate clinical psychological intervention.

AIM

To explore the mediating effect of hope level between psychological pain and quality of life in patients with EC on chemotherapy, so as to provide a basis for psychological management of patients with EC.

METHODS

The psychological pain thermometer, Herth hope scale, and quality of life scale were used to investigate the psychological pain, hope level, and quality of life in 80 patients with EC on chemotherapy by convenient sampling method.

RESULTS

The psychological pain score of the 80 patients was 2.98 ± 0.65, among which no psychological pain accounted for 20.0% (16/80), mild psychological pain accounted for 40.0% (32/80), and significant psychological pain accounted for 40.0% (32/80). The score of hope level was 34.98 ± 4.65, and the score of quality of life was 103.56 ± 18.47. Pearson analysis showed that the patient's hope level was negatively correlated with the degree of psychological pain ($P < 0.01$) and positively correlated with the quality of life ($P < 0.01$), while psychological pain was negatively correlated with the quality of life ($P < 0.01$). Mediating effect variance analysis showed that the hope level had a partial mediating effect between

psychological pain and overall quality of life, emotional state, and functional state ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Psychological distress and hope level both affect the quality of life in patients with EC on chemotherapy, and hope level in patients with EC on chemotherapy plays an intermediary role between psychological distress and quality of life. Psychological pain and hope level assessment should be enhanced in clinical work, and measures should be taken to improve the level of hope, reduce psychological distress, and thus improve patients' quality of life.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hope level; Esophageal cancer; Chemotherapy; Psychological distress; Quality of life; Mediating effect

Citation: Fu YQ. Mediating effect of hope level between psychological pain and quality of life in patients on chemotherapy for esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(14): 650-654
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/650.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.650

摘要

背景

食管癌(esophageal cancer, EC)严重危及患者生命健康, 其化疗引起的胃肠道等不良反应对患者产生的生理及心理痛苦很少得到医护人员及家庭成员的关注. 希望是一种动态的心理能量, 能有效缓解风险性因素对心理健康的影响, 是个体应对压力的重要心理资源. 因此, 本研究对EC化疗患者的心理痛苦、希望水平和生命质量之间的关系进行调查分析, 旨在为临床采取合适的心理干预提供客观依据.

目的

探讨希望水平在EC放疗期患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用, 为制定EC患者的心理管理提供依据.

方法

采用便利抽样法, 对80例EC放疗期患者采用心理痛苦温度计、Herth希望量表、生命质量测定量表进行调查分析.

结果

本研究80例患者的心理痛苦得分为2.98分±0.65分, 其中无心理痛苦占20.0% (16/80), 轻度心理痛苦占40.0% (32/80), 显著心理痛苦程度占40.0% (32/80). 希望水平得分为34.98分±4.65分, 生命质量得分为103.56分±18.47分. 通过Pearson分析患者希望水平与心理痛苦程度呈负相关(P<0.01), 与生命质量呈正相关(P<0.01), 心理痛苦与生命质量呈负相关(P<0.01). 通过中介效应方差表明希望水平在心理痛苦与生命质量总体、情感状况、功能状况之间均有部分中介效应(P<0.05).

结论

心理痛苦和希望水平对EC化疗患者生命质量均有影响作用, 且希望水平在EC放疗期患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用, 在临床工作中应加强对患者心理痛苦和希望水平的评估, 采取措施提高希望水平, 减轻心理痛苦, 从而提高患者生命质量.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 希望水平; 食管癌; 化疗; 心理痛苦; 生命质量; 中介效应

核心提要: 食管癌(esophageal cancer, EC)化疗引起的胃肠道等不良反应对患者产生的生理及心理痛苦很少得到医护人员及家庭成员的关注. 医务人员关注较多的是生理痛苦, 而容易忽视心理痛苦. 目前, 临床上关于EC化疗心理痛苦和希望水平对其生命质量的影响报道较少.

文献来源: 傅云青. 希望水平在食管癌化疗患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 650-654
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/650.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.650

0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)严重危及患者生命健康, 其常用治疗方法是化疗, 不仅可提高临床疗效还可延长生命质量[1]. 但化疗引起的胃肠道等不良反应对患者产生的生理及心理痛苦很少得到医护人员及家庭成员的关注. 医务人员关注较多的是生理痛苦, 而容易忽视心理痛苦. 心理痛苦是多种原因引起的精神、心理及社会情绪体验的复合心理症状群, 影响患者治疗信心、健康行为和生命质量等[2]. 希望是一种动态的心理能量, 能有效缓解风险性因素对心理健康的影响, 是个体应对压力的重要心理资源[3]. 目前, 临床上关于EC化疗心理痛苦和希望水平对其生命质量的影响报道较少. 因此, 本研究对EC化疗患者的心理痛苦、希望水平和生命质量之间的关系进行调查分析, 旨在为临床采取合适的心理干预提供客观依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 按照便利抽样, 选取2018-06/2019-10在浙江省义乌市中心医院住院治疗的EC化疗患者80

例, 其中男52例, 女28例; 年龄52-67岁, 平均年龄60.4岁±7.2岁; 肿瘤部位: 上胸段10例, 中胸段42例, 下胸段28例; 文化程度: 初中及以下12例, 高中10例, 大专及以上58例. 家庭人均收入>5000元43例, <5000元37例; 职业: 农民10例, 工人20例, 干部35例, 个体15例.

1.1.2 纳入标准: (1)均为EC化疗患者, 且均完成第1次化疗; (2)患者均了解疾病诊断; (3)具有一定的语言沟通交流能力; (3)均知情同意参加者; (3)均经过医院伦理委员会批准同意者.

1.1.3 排除标准: (1)EC尚未化疗者; (2)已经有脑转移者, 沟通障碍者; (3)同时行放疗者; (4)有精神系统疾病或严重心肝肾疾病者; (5)免疫力低下者.

1.2 方法 发放问卷, 调查前向患者讲解问卷的目的和注意事项, 对于患者不明白的问题可给予解释, 问卷当场回收, 均于患者第一次化疗后1 wk内调查. (1)心理痛苦温度计包括(0-10) 11个尺度(0: 无痛苦, 10: 极度痛苦), 得分≥4分为“显著心理痛苦”[4]; (2)Herth希望量表包括对现状和未来的积极的态度、与他人的关系、采取积极行动3个维度, 12条目, 采用1-4级评分, 分数越高希望水平越高[5]. 重测信度为0.92, Cronbach α系数 = 0.87, 结构效度 = 0.85; (3)生命质量测定量表[6]: 包括生理状态、社会家庭状况、情感状况、功能状况4个维度, 共27个条目, 采用5级(0 = 4)评分法, 内部一致性信度Cronbach α值 = 0.884. 分值越高生命质量越高. 本研究共发放问卷80份, 回收有效问卷76份, 有效回收率95.0%.

统计学处理 采用SPSS 23.0分析数据. 计数资料采用百分比(%), 计量资料采用(mean±SD)表示. 采用Pearson分析希望水平与心理痛苦、生命质量的相关性, 采用中介效应检验分析希望水平在心理痛苦、生命质量之间的中介作用. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 EC化疗患者希望水平、心理痛苦、生命质量得分情况 本研究80例患者的心理痛苦得分为2.98分±0.65分, 其中无心理痛苦占20.0% (16/80), 轻度心理痛苦占40.0% (32/80), 显著心理痛苦程度占40.0% (32/80). 希望水平得分(34.98±4.65)分, 生命质量得分为103.56分±18.47分.

2.2 EC化疗患者希望水平、心理痛苦程度、生命质量之间的相关性分析 通过Pearson分析患者希望水平与心理痛苦程度呈负相关(P<0.01), 与生命质量呈正相关(P<0.01), 心理痛苦与生命质量呈负相关(P<0.01) (表1).

2.3 EC化疗患者希望水平在心理痛苦与生命质量及其各维度间的中介效应 通过中介效应方程分析, 希望水平在心理痛苦与生命质量总体、情感状况、功能状况之间均有部分中介效应(P<0.05) (表2).

3 讨论

本研究80例EC化疗患者40.0%存在显著心理痛苦, 40%存在轻度心理痛苦. 由此说明, EC化疗患者心理痛苦较明显, 这可能与癌症疾病导致自身身体痛苦和化疗产生副作用导致的身心痛苦有很大关系, 使患者容易产生悲观、焦虑抑郁等痛苦心理, 对疾病恢复的希望水平较低, 严重影响患者生命质量[7]. 因此加强EC化疗患者心理干预已经成为不可忽视的重要工作内容.

本研究通过Pearson分析患者希望水平与心理痛苦程度呈负相关(P<0.01), 与生命质量呈正相关(P<0.01), 心理痛苦与生命质量呈负相关(P<0.01). 由此说明, 患者的希望水平越高, 心理痛苦越小, 生活质量就越高. 所以在临床工作中, 医护人员要注重提高患者的希望水平, 采取积极的心理干预以提高患者生命质量, 如鼓励患者多参与社会活动, 与病友相互交流, 聆听音乐等.

本研究通过中介效应方程分析, 希望水平在心理痛苦与生命质量总体、情感状况、功能状况之间均有部分中介效应(P<0.05). 由此说明, 心理痛苦对生命质量有直接影响作用, 而且心理痛苦可以通过希望水平影响生命质量. 即心理痛苦程度高的患者, 其希望水平较低, 生命质量也相应下降. 希望水平是患者内心世界发生变化的原动力, 高希望水平患者可超越现状对生命产生正向的价值观[8-10]. 同时也产生更多的精力和动力采取积极的方式去处理问题, 从而获得较高的生命质量[11]. 所以在临床工作中要多关注患者希望水平, 采取积极措施减轻心理痛苦, 树立患者战胜疾病的信心, 从而提高生命质量. 本研究结果表明, 希望水平是心理痛苦与社会家庭状况间的完全中介变量. 由此表明, 患者希望水平可消减疾病带来的心理痛苦, 进而消减心理痛苦对社会家庭状况造成的负向作用, 使患者在社会、家庭中仍能保持良好的角色, 改善其社会家庭状况[12,13]. 所以在临床工作中要鼓励患者多参与家庭及社会活动, 获取更多的社会支持, 保持家庭生活的角色, 提升自身价值, 从而改善社会家庭状况. 本研究表明希望水平在心理痛苦与情感状况、功能状况之间发挥部分中介效应. 高希望水平患者具有较高的情感功能, 能积极面对生活中的压力事件, 减轻悲伤、抑郁等心理痛苦, 从而使情感、功能状态得以改善. 当然心理痛苦对患者的生理状态产生直接负作用, 这可能与患者受癌症疾病造成不可逆的躯体损害以及化疗的副作用, 使患者生理状况无法完全恢复正常, 从而表现出无奈的痛苦[14,15].

综上所述, 心理痛苦和希望水平对EC化疗患者生命质量均有影响作用, 且希望水平在EC放疗期患者心

表 1　食管癌化疗患者希望水平与心理痛苦程度及生命质量各维度之间的相关性(r)

项目	心理痛苦	生命质量总体	生理状况	社会家庭状况	情感状况	功能状况
心理痛苦	1	−0.662[a]	−0.596[a]	−0.245[a]	−0.602[a]	−0.475[a]
希望水平	−0.354[a]	0.698[b]	0.224[b]	0.583[b]	0.712[b]	0.784[b]

[a]*P*<0.01, [b]*P*<0.01.

表 2　希望水平在食管癌化疗患者心理痛苦与生命质量各维度之间的中介效应检验

生命质量的各维度(*Y*)	检验步骤	标准化回归方程(*X*: 心理痛苦, *M*: 希望水平)	*SE*值	*t*值
生命质量总分	1	$Y = 0.578X$	0.823	−6.013[a]
	2	$M = 0.356X$	0.246	−3.234[a]
	3	$Y = 0.378X+0.576M$	0.602	−4.873[a]
生理状况	1	$Y = 0.625X$	0.189	−6.924[a]
	2	$M = 0.356X$	0.267	−3.156[a]
	3	$Y = 0.628X+0.007M$	0.187	−6.351[a]
社会家庭状况	1	$Y = 0.215X$	0.243	−1.802[a]
	2	$M = 0.356X$	0.252	−3.125[a]
	3	$Y = 0.006X+0.621M$	0.210	0.043[b]
情感状况	1	$Y = 0.575X$	0.265	−5.286[a]
	2	$M = 0.356X$	0.192	−3.728[a]
	3	$Y = 0.372X+0.570M$	0.069	−4.365[a]
功能状况	1	$Y = 0.525X$	0.254	−3.167[a]
	2	$M = 0.356X$	0.198	−3.672[a]
	3	$Y = 0.294X+0.652M$	0.076	8.152[b]

[a]*P*<0.01, [b]*P*<0.01.

理痛苦与生命质量之间的中介作用, 在临床工作中应加强对患者心理痛苦和希望水平的评估, 采取措施提高希望水平, 减轻心理痛苦, 从而提高患者生命质量.

文章亮点

实验背景

希望是一种动态的心理能量, 能有效缓解风险性因素对心理健康的影响, 是个体应对压力的重要心理资源. 因此, 本研究对食管癌(esophageal cancer, EC)化疗患者的心理痛苦、希望水平和生命质量之间的关系进行调查分析, 旨在为临床采取合适的心理干预提供客观依据.

实验动机

探讨希望水平在EC放疗期患者心理痛苦与生命质量之间是否具有中介作用.

实验目标

探讨希望水平在EC放疗期患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用, 为制定EC患者的心理管理提供依据.

实验方法

采用便利抽样法, 对80例EC放疗期患者采用心理痛苦温度计、Herth希望量表、生命质量测定量表进行调查分析.

实验结果

通过Pearson分析患者希望水平与心理痛苦程度呈负相关(*P*<0.01), 与生命质量呈正相关(*P*<0.01), 心理痛苦与生命质量呈负相关(*P*<0.01). 通过中介效应方差表明希望水平在心理痛苦与生命质量总体、情感状况、功能状况之间均有部分中介效应(*P*<0.05).

实验结论

心理痛苦和希望水平对EC化疗患者生命质量均有影响作用, 且希望水平在EC放疗期患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用.

展望前景

在临床工作中应加强对患者心理痛苦和希望水平的评估, 采取措施提高希望水平, 减轻心理痛苦, 从而提高患

者生命质量.

4 参考文献

1 徐国英, 熊中奎. 癌症患者希望水平的研究现状和展望. 中国现代医生 2018; 56: 164-168
2 陈群, 刘万美, 薛霞, 钮美娥, 徐丽梅. 住院晚期癌症患者社会支持现状及相关因素研究.护理管理杂志 2018; 18: 870-873 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315x.2018.12.009]
3 Astrup GL, Rustøen T, Hofsø K, Gran JM, Bjordal K. Symptom burden and patient characteristics: Association with quality of life in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2017; 39: 2114-2126 [PMID: 28766791 DOI: 10.1002/hed.24875]
4 Ryan DA, Gallagher P, Wright S, Cassidy EM. Sensitivity and specificity of the Distress Thermometer and a two-item depression screen (Patient Health Questionnaire-2) with a 'help' question for psychological distress and psychiatric morbidity in patients with advanced cancer. *Psychooncology* 2012; 21: 1275-1284 [PMID: 21919118 DOI: 10.1002/pon.2042]
5 赵海平, 王健. 血液透析患者的社会支持和希望. 中华护理杂志 2000; 35: 306-308 [DOI: 10.3321/j.issn:0254-1769.2000.05.024]
6 万崇华, 孟琼, 汤学良. 癌症患者生命质量测定量表FACT-G中文版评介. 实用肿瘤杂志 2006; 21: 77-80 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2006.01.027]
7 Akel R, El Darsa H, Anouti B, Mukherji D, Temraz S, Raslan R, Tfayli A, Assi H. Anxiety, Depression and Quality of Life in Breast Cancer Patients in the Levant *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 2809-2816 [PMID: 29072421 DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2809]
8 Mukherjee A, Mazumder K, Kaushal V, Ghoshal S. Effect of Supportive Psychotherapy on Mental Health Status and Quality of Life of Female Cancer Patients Receiving Chemotherapy for Recurrent Disease. *Indian J Palliat Care* 2017; 23: 399-402 [PMID: 29123345 DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_73_17]
9 Darweesh A. Psychological assessment and quality of life among patients with nonmetastatic colorectal cancer at Assiut University Hospital and South Egypt Cancer Institute. *Mid East Cur Psychiatr* 2017; 97: 2605-2613 [DOI: 10.1002/cncr.11358]
10 Nakano K, Kitahara Y, Mito M, Seno M, Sunada S. Development of the Japanese version of an information aid to provide accurate information on prognosis to patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a pilot study. *BMC Palliat Care* 2018; 17: 38 [PMID: 29482526 DOI: 10.1186/s12904-018-0292-6]
11 Zhao YL, Zou J. Effect of cetuximab combined with paclitaxel+cisplatin neoadjuvant chemotherapy on esophageal cancer cell proliferation and invasion. *Hainan Yike Daxue Xuebao* 2017; 23: 14
12 James A, Nair MM, Abraham DS, Kovoor JS, Jose WM, Reghu R. Effect of Lorazepam in Reducing Psychological Distress and Anticipatory Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother* 2017; 8: 112-115 [PMID: 29081618 DOI: 10.4103/jpp.JPP_54_17]
13 Zhu J, Ebert L, Xue Z, Shen Q, Chan SW. Development of a mobile application of Breast Cancer e-Support program for women with breast cancer undergoing chemotherapy. *Technol Health Care* 2017; 25: 377-382 [PMID: 28085020 DOI: 10.3233/THC-161292]
14 Zhu J, Ebert L, Liu X, Chan SW. A mobile application of breast cancer e-support program versus routine Care in the treatment of Chinese women with breast cancer undergoing chemotherapy: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2017; 17: 291 [PMID: 28446141 DOI: 10.1186/s12885-017-3276-7]
15 Al-Sulaiman RJ, Bener A, Doodson L, Bujassoum Al Bader S, Ghuloum S, Lemaux A, Bugrein H, Alassam R, Karim A. Exploring the effectiveness of crisis counseling and psychoeducation in relation to improving mental well-being, quality of life and treatment compliance of breast cancer patients in Qatar. *Int J Womens Health* 2018; 10: 285-298 [PMID: 29922098 DOI: 10.2147/IJWH.S161840]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红

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 2020年7月28日; 28(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:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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.

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 ofMedical 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
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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 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.

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
14
9 771009 307056

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

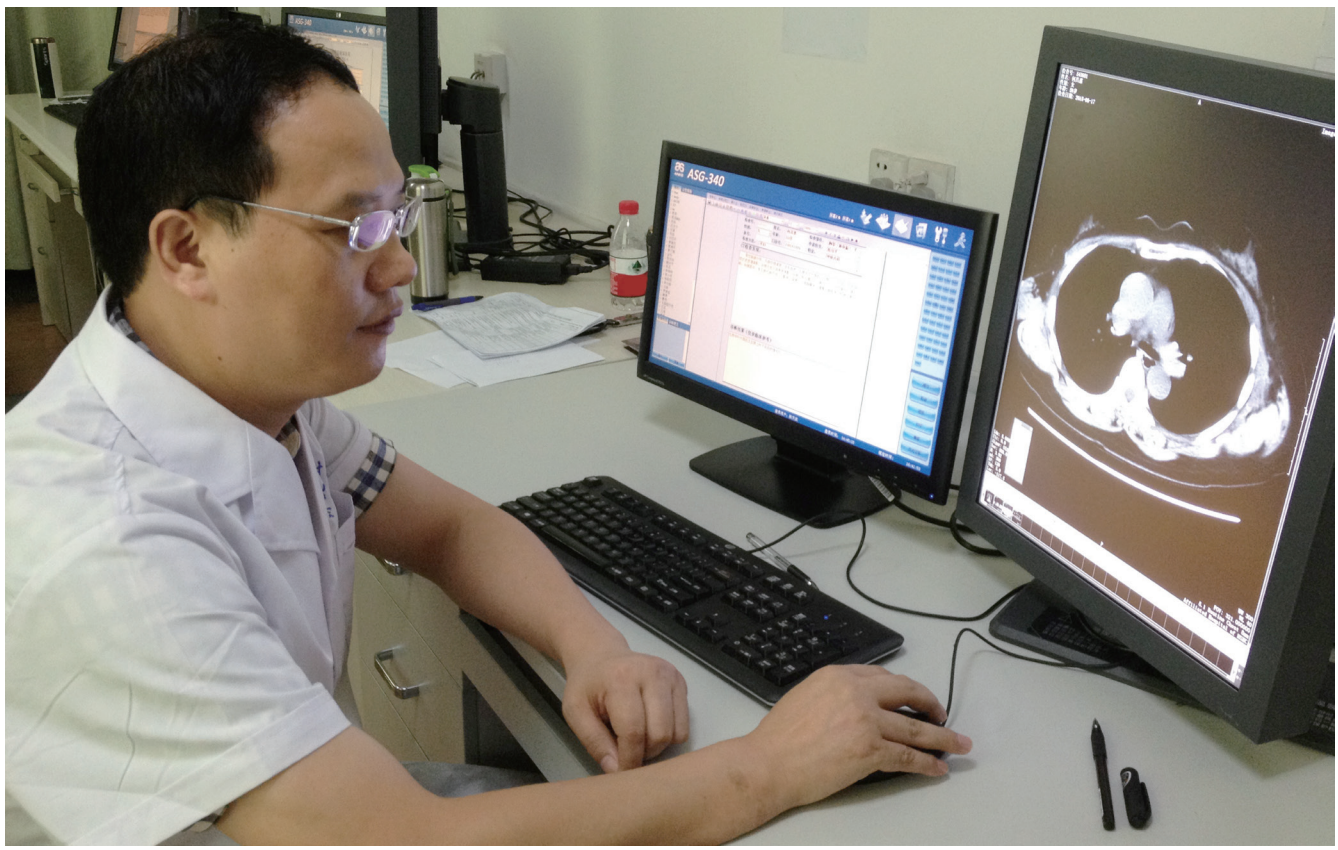
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 8 月 8 日　　第 28 卷　　第 15 期　　(Volume 28 Number 15)



15/2020

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年八月八日 第二十八卷 第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年8月8日 第28卷 第15期 (总第659期)

述评

655 肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗措施
王硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺

660 强化克罗恩病监测和优化患者管理
王静静, 范一宏, 黄蓉

669 CD8+ T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景
刘红涛, 孙青

基础研究

673 长链非编码RNA ASB16-AS1调控miR-670-3p/ATXN7L3轴影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭
罗俊, 张晓苹, 郑园园, 马阿火

683 紫外线照射对成人原代肝细胞免疫原性及蛋白合成性的影响
邓兰, 唐世刚

临床研究

691 新型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤的危险因素分析
唐裕福, 姜鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权宇, 滕玥, 于浩, 孟浩, 张巍, 马壮

699 内放射支架与普通覆膜支架治疗中晚期食管癌疗效及并发症比较的Meta分析: 943例
黄妹, 韩明, 文剑波

710 钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件疗效的Meta分析
高利英, 刘希樵, 黄宣

文献综述

719 中医药对肠道微生态的影响
唐圆, 谭周进

725 中医药对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障调控作用的研究进展
陈继超

临床实践

730 不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响
姜景平, 盛锦义, 方聪

研究快报

735 心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用分析

丁妙慧, 叶雅玲, 严莉

病例报告

740 胃癌根治术后迟发性大出血3例临床分析及防治策略

李龙龙, 李俊

消　　息

668 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
709 《世界华人消化杂志》书讯
724 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
739 《肠道微生物与消化系统疾病》栏目设置

封面故事

陈天武, 博士, 教授, 暨南大学博士生导师, 医学影像四川省重点实验室副主任、川北医学院附属医院放射科副主任, 食管癌发病机制与临床诊治四川省青年科技创新研究团队带头人,《欧洲放射学杂志》编委. 以负责人主持国家级、省部级课题8项, 其中国家自然基金2项. 获省部级科技进步奖4项, 其中以第1完成人获二等奖1项. 参编教材1部、学术专著3部. 以第1及通讯作者发表论文100余篇, 其中SCI论文55篇. 研究方向为消化系统放射学.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 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 2020-08-08
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)

主编
党双锁, 教授, 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
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 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, 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, 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
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 15 August 8, 2020

EDITORIAL

655 Risk and treatment of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis
Wang S, Guo XZ, Xu SX, Qi XS

660 Strengthened monitoring and optimized management of Crohn's disease patients
Wang JJ, Fan YH, Hang R

669 Application prospect of stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells in tumor immunotherapy
Liu HT, Sun Q

BASIC RESEARCH

673 Long non-coding RNA ASB16-AS1 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-670-3p/ATXN7L3 axis
Luo J, Zhang XP, Zheng YY, Ma AH

683 Effect of ultraviolet irradiation on immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes
Deng L, Tang SG

CLINICAL RESEARCH

691 Risk factors for COVID-19-related liver injury
Tang YF, Jiang P, Zhang YB, Wang XW, Wang YB, Zhang QY, Teng Y, Yu H, Meng H, Zhang W, Ma Z

699 Meta-analysis of efficacy and complications of intraluminal radioactive stent and common covered stent in treatment of advanced esophageal cancer
Huang M, Han M, Wen JB

710 Effect of prophylactic clipping on adverse events after colorectal endoscopic resection: A meta-analysis
Gao LY, Liu XQ, Huang X

REVIEW

719 Influence of traditional Chinese medicine on intestinal microecology
Tang Y, Tan ZJ

725 Research progress on regulation of intestinal mucosal barrier of patients with ulcerative colitis with traditional Chinese medicine
Chen JC

CLINICAL PRACTICE

730 Effect of different degrees of hypertriglyceridemia on severity of acute pancreatitis
Jiang JP, Sheng JY, Fang C

RAPID COMMUNICATION

735 Mediating effect of mental resilience on depression level and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease

Ding MH, Ye YL, Yan L

CASE REPORT

740 Clinical characteristics of and preventive strategies for delayed hemorrhage following radical gastrectomy for gastric cancer

Li LL, Li J

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian-Wu Chen, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, No. 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Ji-Hong Liu*
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, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-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
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

COPYRIGHT
© 2020 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 2020年8月8日; 28(15): 655-659

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.655

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

述评 EDITORIAL

肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗措施

王 硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺

王硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

王硕, 徐士雪, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110122

王硕, 博士研究生, 研究方向为消化系疾病的诊治.

作者贡献分布: 文献查阅、解读和文章起草由王硕完成; 课题设计由祁兴顺完成; 校正书写及格式、文章修改和审阅由郭晓钟、徐士雪及祁兴顺完成.

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

收稿日期: 2020-04-05
修回日期: 2020-06-05
接受日期: 2020-07-04
在线出版日期: 2020-08-08

Risk and treatment of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis

Shuo Wang, Xiao-Zhong Guo, Shi-Xue Xu, Xing-Shun Qi

Shuo Wang, Xiao-Zhong Guo, Shi-Xue Xu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Shuo Wang, Shi-Xue Xu, Postgraduate College, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, PhD, 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: 2020-04-05
Revised: 2020-06-05
Accepted: 2020-07-04
Published online: 2020-08-08

Abstract

Patients with cirrhosis are at a high risk for hepatocellular carcinoma. However, it remains controversial about whether or not there is a high risk for non-hepatic cancers in patients with liver cirrhosis. Additionally, the management of non-hepatic cancers in cirrhotic patients is a clinical challenge, because the use of surgery and anticancer drugs is often compromised by the presence of liver dysfunction. This editorial aims to briefly summarize the findings on the risk and management of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Non-hepatic cancer; Alcoholic cirrhosis; Surgery; Chemotherapy

Citation: Wang S, Guo XZ, Xu SX, Qi XS. Risk and treatment of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 655-659
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/655.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.655

摘要

肝硬化患者是肝癌的高危人群, 然而, 肝硬化患者是否也存在更高的肝外肿瘤风险仍存争议. 此外, 肝硬化患者肝功能不全常常限制了肝外肿瘤的外科手术和抗癌药物治疗的应用, 这使得肝硬化患者肝外肿瘤的治疗也面临着巨大挑战. 这篇述评旨在简要回顾肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗策略.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 肝外肿瘤; 酒精性肝硬化; 手术; 化疗

核心提要: 肝外肿瘤使肝硬化患者生存期更短、生存质量更差, 探索肝硬化患者更易罹患何种肝外肿瘤将有助于明确此类患者是否需要进行更积极的恶性肿瘤筛查. 此外, 探索Child-Pugh B/C级肝硬化合并肝外肿瘤患者手术及化疗药物的疗效和安全性也有着非常重要的临床价值.

文献来源: 王硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺. 肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗措施. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 655-659
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/655.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.655

0 引言

肝硬化和恶性肿瘤的发病率均较高[1], 这也增加了同时罹患这两种疾病的概率. 肝硬化是慢性肝病的终末阶段[2], 也是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展的主要危险因素[3-5]. 然而, 肝硬化是否增加了肝外肿瘤(non-hepatic cancers, NHC)的发病风险尚存争议. 一些研究发现, 肝硬化与NHC的发病风险无关; 虽然肝硬化患者HCC发病风险升高导致总体癌症发病风险小幅上升, 但NHC的发病风险并未增加[6-9]. 相反, 另一些研究发现, 肝硬化患者某些部位NHC的发病风险增加. 例如, 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者乳腺癌[标准化发病率比值(standardized incidence ratios, SIR): 1.8; 95%CI: 1.08-2.81]的发病风险可能增加[10]; 酒精性肝硬化患者口腔癌(SIR: 8.62; 95%CI: 3.14-18.9)及结肠癌(SIR: 2.81; 95%CI: 1.40-5.04)的发病风险可能增加[11]. 因此, 探索肝硬化患者更易罹患何种NHC将有助于明确此类患者是否需要进行更积极的恶性肿瘤筛查.

合并失代偿期肝硬化的NHC患者预后往往取决于肝硬化并发症, 而非恶性肿瘤本身[12]. 这些患者在进行外科干预或化疗前需考虑肝硬化分期. 若存在严重肝功能不全, 他们将无法耐受外科手术[1,2,13]. 此外, 化疗药物常存在肝细胞毒性, 可能会诱发致命的肝衰竭, 故化疗前需谨慎评估肝功能. 实际上, 癌症治疗的临床试验多排除合并肝硬化的肿瘤患者, 因此, 积极评估化疗药物对不同程度肝功能不全患者的疗效和副作用也是非常重要的.

本文将对肝硬化合并NHC的发病风险以及治疗的研究进展作一综述.

1 肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险

1.1 PBC患者乳腺癌发病风险的争议 PBC是一种病因不明的自身免疫性肝病[9], 免疫监视缺陷、肝脏灭活雌激素作用减弱、炎症反应和脂溶性维生素缺乏可能是PBC患者乳腺癌发病率增高的原因[14,15]. 20世纪80年代, 美国和欧洲的研究就已报道了PBC和乳腺癌之间的相关性, Goudie等[15]、Wolke等[16]和Mills等[17]发现PBC患者乳腺癌的发病率增加, 这一结论也被1998年丹麦的全国性队列研究[18] (SIR: 1.3, 95%CI: 1.0-1.6)和2014年Boonstra等[10]的研究所证实(SIR: 1.8; 95%CI: 1.08-2.81). 然而, 2012年, 一项纳入16篇文献的荟萃分析[9]显示PBC与乳腺癌发病风险之间无相关性(SIR: 0.9), 但PBC患者乳腺癌发病风险增加的研究都是在1990年之前进行的, 这可能与1990年以前广泛使用免疫抑制剂有关. 实际上, 2015年, Floreani等[19]分别在意大利帕多瓦(361例患者)和西班牙巴塞罗那(397例患者)进行了两项随访研究, 发现PBC与乳腺癌的发病风险无关(SIR: 0.7, 95%CI: 0.4-1.3), 但国家地区、NHC危险因素和熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)疗效可能影响研究结论. 未来需要更多大样本前瞻性研究明确PBC与乳腺癌之间的关系.

1.2 酒精性肝硬化患者NHC的发病风险增加 酒精性肝硬化患者可能由于功能性肝细胞减少、酒精脱氢酶活性降低和酒精的直接作用使胃癌、结直肠癌以及胰腺癌的发病率增高[4,11,18,20]. 一项基于27项研究的荟萃分析[21]显示, 每天饮用两种酒精饮料, 结直肠癌的相对风险(relative risk, RR)为1.1 (95%CI: 1.05-1.14). 1998年, 一项丹麦的全国性队列研究[18]随访了11605例存活至少一年的肝硬化患者, 发现酒精性肝硬化患者的口腔癌和咽癌(SIR: 11.6, 95%CI:9.6-14.0）、食道癌(SIR: 9.0, 95%CI: 6.4-12.3)、胃癌(SIR: 1.4, 95%CI:0.8-2.2)、结肠癌(SIR: 1.5, 95%CI: 1.1-2.2)、胰腺癌(SIR: 1.6, 95%CI: 0.9-2.6)发病率均增加. 2008年, Goldacre等[11]也发现酒精性肝硬化患者的口腔癌及唇癌(SIR: 10.1, 95%CI: 5.94-16.2)、咽癌(SIR: 5.01, 95%CI: 1.99-10.5)、食道癌(SIR: 4.05, 95%CI: 2.15-6.96)、胃癌(SIR: 2.01, 95%CI: 0.81-4.16)、结肠癌(SIR: 2.04, 95%CI: 1.19-3.27)、直肠癌(SIR: 2.47, 95%CI: 1.31-4.24)、胰腺癌(SIR: 4.43, 95%CI: 2.28-7.77)的发病风险均增加. 2011年, Kalaitzakis等[4]对1019例肝硬化患者(48%为酒精性肝病)进行分析, 发现酒精性肝硬化患者的食道癌(SIR: 8.3, 95%CI: 1.7-24.2)、结肠癌(SIR: 3.6, 95%CI: 2.0-6.0)、胰腺癌(SIR: 5.1, 95%CI: 1.4-13.2)的发病风险增加. 另外, 酒精性肝硬化患者常伴有吸烟等其他致癌危险因素, 故也可能增加与吸烟相关的肺癌、胆囊癌、肾癌的发病风险[18]. 综上, 酒精性肝硬化患者应适当加强相关恶性肿瘤的监测.

1.3 病毒性肝炎肝硬化患者NHC的发病风险增加 病毒性肝炎是全身性疾病. 肝炎病毒易诱发自身免疫系统紊乱以及肾脏、皮肤、血液、风湿病等肝外疾病. 病毒蛋白对原癌基因、抑癌基因和信号转导途径的影响以及慢性炎症可增加NHC的发病风险[22-24]. 有研究发现, 抗病毒治疗根除丙肝病毒后, 不仅病毒性肝炎得到了缓解, 淋巴瘤也出现了消退, 这证实了病毒性肝炎可能与淋巴瘤存在一定的相关性[25,26]. 也有研究发现, 病毒性肝炎肝硬化可增加口腔癌、肺癌、乳腺癌、食管癌、胰腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肾癌及非霍奇金淋巴瘤等NHC的发病风险[24,27-32]. 此外, 病毒性肝炎肝硬化患者多有吸烟史、饮酒史和糖尿病史等, 这些危险因素的

共同作用可能会影响肝脏的免疫功能, 诱发慢性炎症和DNA损伤, 进而增加肝硬化患者的NHC发病风险[24,30]. 2020年, Nyberg等[24]也发现吸烟和糖尿病等危险因素增加了肝硬化患者发生NHC的发病风险. 因此, 对病毒性肝炎肝硬化患者也应适当监测恶性肿瘤.

2 肝硬化患者肝外肿瘤的治疗措施

2.1 *肝硬化合并NHC患者的手术治疗* 手术是肿瘤的治愈方法之一[33,34]. 然而, 若手术应激超出受损肝功能范围, 则可出现腹水、肝功能衰竭和肝性脑病[35-37]. 肝功能不全的严重程度是评估术后死亡率的主要危险因素[38,39]. Child-Pugh A、B、C级患者术后的死亡率分别为10%、30%-31%、76%-82%[2]. 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分≤7、8-11、12-15、16-20、21-25和≥26的术后30天死亡率分别为5.7%、10.3%、25.4%、44.0%、53.8%和90.0%[40]. 也有研究发现, MELD评分5-20分之间每增加1分, 死亡率就增加约1%; MELD评分在20分以上每增加1分, 死亡率就增加约2%[41].

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在肝硬化合并早期胃癌患者是可行的, 但其在Child-Pugh B/C级患者的角色尚存争议[42-45]. 2008年, Ogura等[42]纳入了18例行ESD治疗的胃癌患者, 其中, 15例伴有肝硬化(均为Child-Pugh A/B级); 研究表明ESD可安全地用于肝硬化合并胃癌的患者, 整体切除率高. 2015年, Kato等[43]比较了行ESD的肝硬化患者和无肝硬化患者之间的短期结局; 虽然两组间的短期结局无显著差异, 但是肝硬化患者的长期预后明显差于无肝硬化患者(5年总生存率分别为60%和91%). 胃癌根治术加扩大淋巴结清扫术对Child-Pugh A级的胃癌患者来说是可行的, 但Child-Pugh B/C级患者应慎重[46-48]. 合并肝硬化的结直肠癌患者总生存(overall survival, OS)率更低[49-51]、术后并发症发生率更高(P = 0.005)[50]; MELD评分>8分(P<0.001)和Child-Pugh B/C级患者不建议手术治疗[49,52-54]. Child-Pugh B/C级肝硬化合并非小细胞肺癌患者也需慎重行肺癌手术[35,37,55,56]. 综上, 为了尽量减少肝硬化患者术后并发症及死亡率, 应积极评估并改善患者肝功能. Child-Pugh A级或MELD评分≤7分的肝硬化患者手术耐受性良好; Child-Pugh B级需在术前及时纠正肝功能; Child-Pugh C级患者不建议手术.

2.2 *肝硬化合并NHC患者的化疗* 化疗是癌症的另一种主要治疗手段, 但其可引起从轻度转氨酶升高到严重肝衰竭等不同程度的肝毒性[57-59]. 对于肝硬化合并NHC患者来说, 若预计生存期超过3 mo、Child-Pugh评分≤7分且无腹水, 则可考虑化疗[2]. 研究发现Child-Pugh A级患者接受腹腔化疗不仅安全, 而且可以延长远期生存[60,61]; 有病例报道提示, Child-Pugh B级肝硬化合并急性早幼粒白血病患者的化疗效果非常好[62]; Child-Pugh B级肝硬化合并非小细胞肺癌患者口服吉非替尼未见疾病进展, 且无任何肝毒性[63]. 总的来说, 肝硬化患者需依据化疗药的肝毒性及肝功能评分来衡量是否需要适当减少化疗药物剂量. 由于目前的研究多为小样本回顾性研究或Ⅰ期临床试验, 属于低质量证据[2], 因此未来的临床试验需进一步探索针对肝硬化患者的个体化和规范化的化疗治疗策略.

3 结论

基于当前研究证据, 肝硬化是否增加NHC的发病风险仍不确定. 由于肝硬化患者NHC的发病率较低, 未来的研究需要纳入更多的研究人群, 且需注意排除导致肿瘤的其他病因、尽可能避免选择偏倚. 此外, Child-Pugh B/C级肝硬化合并NHC的患者中, 综合性治疗的角色尚不确定. 目前, 仅少数研究评估了肝硬化合并NHC患者手术及化疗的疗效及安全性; 分子靶向治疗和免疫治疗的研究证据也非常欠缺. 期待未来更多临床试验结果为此类患者诊疗的个体化和最优化提供科学依据.

4 参考文献

1 Cabibbo G, Palmeri L, Palmeri S, Craxì A. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? *Liver Int* 2012; 32: 21-27 [PMID: 22098398 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02629.x]
2 Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016; 1: e000042 [PMID: 27843598 DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042]
3 Berman K, Tandra S, Vuppalanchi R, Ghabril M, Sandrasegaran K, Nguyen J, Caffrey H, Liangpunsakul S, Lumeng L, Kwo P, Chalasani N. Hepatic and extrahepatic cancer in cirrhosis: a longitudinal cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 899-906 [PMID: 21179013 DOI: 10.1038/ajg.2010.477]
4 Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Björnsson E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 168-174 [PMID: 21029788 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.014]
5 Kodama K, Tokushige K, Hashimoto E, Taniai M, Shiratori K. Hepatic and extrahepatic malignancies in cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37 Suppl 1: E247-E252 [PMID: 23320802 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01900.x]
6 Deutsch M, Papatheodoridis GV, Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 5-9 [PMID: 18090982 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)81550-6]
7 Howel D, Metcalf JV, Gray J, Newman WL, Jones DE, James OF. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a study in northern England. *Gut* 1999; 45: 756-760 [PMID: 10517916 DOI: 10.1136/gut.45.5.756]
8 Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1-4 [PMID: 18090981 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f16436]
9 Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 1409-1417 [PMID: 22504852 DOI: 10.1002/hep.25788]
10 Boonstra K, Bokelaar R, Stadhouders PH, Tuynman HA,

Poen AC, van Nieuwkerk KM, Witteman EM, Hamann D, Witteman BJ, Beuers U, Ponsioen CY. Increased cancer risk in a large population-based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 36 years. *Hepatol Int* 2014; 8: 266-274 [PMID: 26202508 DOI: 10.1007/s12072-014-9530-z]
11 Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Collier J. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 384-392 [PMID: 18403939 DOI: 10.1097/meg.0b013e3282f4489f]
12 D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231 [PMID: 16298014 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013]
13 Yang JD, Gores GJ. Does cirrhosis associated with well controlled viral hepatitis confer a risk for extrahepatic cancer? *Hepatology* 2018; 68: 1217-1219 [PMID: 29698552 DOI: 10.1002/hep.30063]
14 Bergasa NV. Primary biliary cirrhosis in patients with breast cancer: studying the link. *Med Hypotheses* 1998; 50: 465-472 [PMID: 9710316 DOI: 10.1016/s0306-9877(98)90263-8]
15 Goudie BM, Burt AD, Boyle P, Macfarlane G, Birnie GG, Mills PR. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *Br Med J* (*Clin Res Ed*) 1985; 291: 1597-1598 [DOI: 10.1136/bmj.291.6509.1597]
16 Wolke AM, Schaffner F, Kapelman B, Sacks HS. Malignancy in primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Am J Med* 1984; 76: 1075-1078 [PMID: 6145354 DOI: 10.1016/0002-9343(84)90861-1]
17 Mills PR, Boyle P, Quigley EM, Birnie GG, Jarrett F, Watkinson G, MacSween RN. Primary biliary cirrhosis: an increased incidence of extrahepatic malignancies? *J Clin Pathol* 1982; 35: 541-543 [PMID: 7085897 DOI: 10.1136/jcp.35.5.541]
18 Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Mellemkjaer L, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-925 [PMID: 9755226 DOI: 10.1002/hep.510280404]
19 Floreani A, Spinazzè A, Caballeria L, Reig A, Cazzagon N, Franceschet I, Buja A, Furlan P, Harada K, Leung PS, Gershwin ME, Pares A. Extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis: a comparative study at two European centers. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48: 254-262 [PMID: 25205363 DOI: 10.1007/s12016-014-8446-7]
20 Randi G, Altieri A, Gallus S, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C. History of cirrhosis and risk of digestive tract neoplasms. *Ann Oncol* 2005; 16: 1551-1555 [PMID: 15919684 DOI: 10.1093/annonc/mdi266]
21 Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, Vioque J, Chalmers TC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 59-68 [PMID: 2151680 DOI: 10.1007/bf00053184]
22 Balsano C, Alisi A. Hepatitis C virus (HCV): an RNA virus with a pro-oncogenic potential. *Dig Liver Dis* 2007; 39 Suppl 1: S46-S51 [PMID: 17936223 DOI: 10.1016/s1590-8658(07)80010-7]
23 Shalapour S, Lin XJ, Bastian IN, Brain J, Burt AD, Aksenov AA, Vrbanac AF, Li W, Perkins A, Matsutani T, Zhong Z, Dhar D, Navas-Molina JA, Xu J, Loomba R, Downes M, Yu RT, Evans RM, Dorrestein PC, Knight R, Benner C, Anstee QM, Karin M. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. *Nature* 2017; 551: 340-345 [PMID: 29144460 DOI: 10.1038/nature24302]
24 Nyberg AH, Sadikova E, Cheetham C, Chiang KM, Shi JX, Caparosa S, Younossi ZM, Nyberg LM. Increased cancer rates in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2020; 40: 685-693 [PMID: 31755208 DOI: 10.1111/liv.14305]
25 Arcaini L, Bruno R. Hepatitis C virus infection and antiviral treatment in marginal zone lymphomas. *Curr Clin Pharmacol* 2010; 5: 74-81 [PMID: 20156155 DOI: 10.2174/157488410791110751]
26 Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 89-94 [PMID: 12110736 DOI: 10.1056/NEJMoa013376]
27 Kocoglu H, Karaca M, Tural D, Hocaoglu E, Okuturlar Y, Fetullahoglu Z, Gunaldi M, Ciftci R, Tuna S, Yucil OK, Yuce OK, Ozet G, Ozet A, Benekli M. Hepatitis B and C rates are significantly increased in certain solid tumors: A large retrospective study. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S774-S778 [PMID: 30249902 DOI: 10.4103/0973-1482.174544]
28 Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Acquaviva G, di Tommaso L, Bondi A, Visani M, Sabbatani S, Pontoriero L, Fabbri C, Cuppini A, Pession A, Jovine E. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12896-12953 [PMID: 26668515 DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12896]
29 Wu H, Zhao C, Adhikari VP, Lu L, Huang J, Wei Y, Luo Q, Dai W, Wu Y, Li X, Wu K, Kong LQ. The prevalence and clinicopathological features of breast cancer patients with hepatitis B virus infection in China. *Oncotarget* 2017; 8: 18185-18190 [PMID: 28212549 DOI: 10.18632/oncotarget.15305]
30 Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4557-4562 [PMID: 18824707 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.3526]
31 Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; 297: 2010-2017 [PMID: 17488966 DOI: 10.1001/jama.297.18.2010]
32 Su FH, Chang SN, Chen PC, Sung FC, Huang SF, Chiou HY, Su CT, Lin CC, Yeh CC. Positive association between hepatitis C infection and oral cavity cancer: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2012; 7: e48109 [PMID: 23133554 DOI: 10.1371/journal.pone.0048109]
33 Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Shimotsuma M, Yamauchi H. Treatment strategy of limited surgery in the treatment guidelines for gastric cancer in Japan. *Lancet Oncol* 2003; 4: 423-428 [PMID: 12850193 DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01140-9]
34 Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-2516 [PMID: 23012255 DOI: 10.1093/annonc/mds236]
35 Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Tsukioka T, Hanada S, Suehiro S. Factors predicting early postoperative liver cirrhosis-related complications after lung cancer surgery in patients with liver cirrhosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 720-730 [PMID: 17766277 DOI: 10.1510/icvts.2007.162487]
36 Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Mizuguchi S, Morita R, Tsukioka T, Suehiro S. Long-term outcome of surgical treatment for non-small cell lung cancer with comorbid liver cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1810-1817 [PMID: 18036890 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.030]
37 Iwasaki A, Shirakusa T, Okabayashi K, Inutsuka K, Yoneda S,

Yamamoto S, Shiraisi T. Lung cancer surgery in patients with liver cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1027-1032 [PMID: 16928529 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.083]
38 Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-655 [PMID: 6732310 DOI: 10.1097/00000658-198406000-00003]
39 Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730-5; discussion 735-6 [PMID: 9347849 DOI: 10.1016/s0039-6060(97)90080-5]
40 Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261-1269 [PMID: 17408652 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.040]
41 Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242: 244-251 [PMID: 16041215 DOI: 10.1097/01.sla.0000171327.29262.e0]
42 Ogura K, Okamoto M, Sugimoto T, Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, Kodashima S, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in patients with liver cirrhosis. *Endoscopy* 2008; 40: 443-445 [PMID: 18494135 DOI: 10.1055/s-2007-995650]
43 Kato M, Nishida T, Hamasaki T, Kawai N, Yoshio T, Egawa S, Yamamoto K, Ogiyama H, Komori M, Nakahara M, Yabuta T, Nishihara A, Hayashi Y, Yamada T, Takehara T. Outcomes of ESD for patients with early gastric cancer and comorbid liver cirrhosis: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2015; 29: 1560-1566 [PMID: 25294528 DOI: 10.1007/s00464-014-3841-y]
44 Choe WH, Kim JH, Park JH, Kim HU, Cho DH, Lee SP, Lee TY, Lee SY, Sung IK, Park HS, Shim CS. Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer in Patients with Liver Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 466-473 [PMID: 29282635 DOI: 10.1007/s10620-017-4814-5]
45 Barakat M, Singh B, Salafia C, Eskaros S. The safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with concomitant liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 118 [PMID: 29084075 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000996]
46 Guo F, Ma S, Yang S, Dong Y, Luo F, Wang Z. Surgical strategy for gastric cancer patients with liver cirrhosis: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014; 12: 810-814 [PMID: 25008280 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.06.011]
47 Jang HJ, Kim JH, Song HH, Woo KH, Kim M, Kae SH, Lee J, Cho JW, Kang JH, Lee SI, Gong SJ, Lee JA, Zang DY. Clinical outcomes of patients with liver cirrhosis who underwent curative surgery for gastric cancer: a retrospective multi-center study. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 399-404 [PMID: 17597403 DOI: 10.1007/s10620-007-9884-3]
48 Ikeda Y, Kanda T, Kosugi S, Yajima K, Matsuki A, Suzuki T, Hatakeyama K. Gastric cancer surgery for patients with liver cirrhosis. *World J Gastrointest Surg* 2009; 1: 49-55 [PMID: 21160795 DOI: 10.4240/wjgs.v1.i1.49]
49 Liu H, Jakubzick C, Osterburg AR, Nelson RL, Gupta N, McCormack FX, Borchers MT. Dendritic Cell Trafficking and Function in Rare Lung Diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 57: 393-402 [PMID: 28586276 DOI: 10.1165/rcmb.2017-0051PS]
50 Sabbagh C, Chatelain D, Nguyen-Khac E, Rebibo L, Joly JP, Regimbeau JM. Management of colorectal cancer in patients with cirrhosis: A retrospective, case-matched study of short- and long-term outcomes. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 429-434 [PMID: 26776878 DOI: 10.1016/j.dld.2015.12.004]
51 Montomoli J, Erichsen R, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Pedersen L, Nilsson T, Sørensen HT. Liver disease and 30-day mortality after colorectal cancer surgery: a Danish population-based cohort study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 66 [PMID: 23586850 DOI: 10.1186/1471-230X-13-66]
52 Lee JH, Yu CS, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, Lim SB, Kim JC. Factors affecting the postoperative morbidity and survival of patients with liver cirrhosis following colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 521-530 [PMID: 27987016 DOI: 10.1007/s00384-016-2739-7]
53 Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012; 57: 874-884 [PMID: 22634123 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.037]
54 Sabbagh C, Cosse C, Chauffert B, Nguyen-Khac E, Joly JP, Yzet T, Regimbeau JM. Management of colon cancer in patients with cirrhosis: A review. *Surg Oncol* 2015; 24: 187-193 [PMID: 26093942 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.06.010]
55 Endo S, Ikeda N, Kondo T, Nakajima J, Kondo H, Yokoi K, Chida M, Sato M, Toyooka S, Yoshida K, Okada Y, Sato Y, Okada M, Okumura M, Chihara K, Fukuchi E, Miyata H. Model of lung cancer surgery risk derived from a Japanese nationwide web-based database of 78594 patients during 2014-2015. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 1182-1189 [PMID: 28977408 DOI: 10.1093/ejcts/ezx190]
56 Iwata T, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Mizuguchi S, Morita R, Tsukioka T, Hanada S, Inoue K, Kubo S, Takemura S, Suehiro S. Pulmonary resection for non-small cell lung cancer in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 2204-2212 [PMID: 18668284 DOI: 10.1007/s00268-008-9691-9]
57 Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1092-1101 [PMID: 19012858 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70279-1]
58 King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6: 162-176 [PMID: 11306728 DOI: 10.1634/theoncologist.6-2-162]
59 Rodriguez-Frias EA, Lee WM. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 641-662, viii [PMID: 17723924 DOI: 10.1016/j.cld.2007.06.007]
60 Gervaz P, Pak-art R, Nivatvongs S, Wolff BG, Larson D, Ringel S. Colorectal adenocarcinoma in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 874-879 [PMID: 12788423 DOI: 10.1186/s12957-018-1389-3]
61 Panuganti B, Chang ES, Helm CW, Schwartz T, Hsueh EC, Piao J, Lai J, Veerapong J. Cytoreductive Surgery and Normothermic Intraperitoneal Chemotherapy for Signet Ring Cell Appendiceal Adenocarcinoma With Peritoneal Metastases in the Setting of Cirrhosis. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 247-251 [PMID: 29915638 DOI: 10.14740/gr1029w]
62 Taya Y, Mitsuki T, Kaji D, Ishiwata K, Wake A. [Successful treatment of acute promyelocytic leukemia complicated by liver cirrhosis with all-trans retinoic acid and reduced-dose anthracycline chemotherapy]. *Rinsho Ketsueki* 2018; 59: 2561-2566 [PMID: 30626789 DOI: 10.11406/rinketsu.59.2561]
63 Kim YH, Mio T, Mishima M. Gefitinib for non-small cell lung cancer patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 2009; 48: 1677-1679 [PMID: 19755773 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2401]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月8日; 28(15): 660-668

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.660

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

述评 EDITORIAL

强化克罗恩病监测和优化患者管理

王静静, 范一宏, 黄 蓉

王静静, 范一宏, 黄蓉, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310006

王静静, 硕士研究生在读, 主要从事炎症性肠病和消化系统心身疾病的基础与临床研究工作.

作者贡献分布: 本文由王静静、黄蓉共同完成述评; 范一宏审校.

基金项目: 国家自然基金, No. 81473506; 浙江省自然科学基金, No. LY17H290009; 浙江省中医药科技计划项目, Nos. 2018ZB046, 2019ZA056.

通讯作者: 范一宏, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2020-04-22
修回日期: 2020-06-09
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-08-08

Strengthened monitoring and optimized management of Crohn's disease patients

Jing-Jing Wang, Yi-Hong Fan, Rong Huang

Jing-Jing Wang, Yi-Hong Fan, Rong Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY17H290009; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2018ZB046 and No. 2019ZA056.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2020-04-22
Revised: 2020-06-09
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-08-08

Abstract

In recent years, the treatment goal of Crohn's disease (CD) has shifted from clinical remission to mucosal healing. In this regard, CD management and monitoring are particularly important. Timely adjustment of treatment regimen according to clinical symptoms and inflammatory markers is helpful to monitor patients and achieve better clinical and endoscopic treatment results. However, there is not enough evidence to recommend an optimal treatment regimen that considers only inflammatory markers. Therapeutic drug monitoring (TDM) has been used to improve the treatment of thiopurine and anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs. Passive TDM is suitable for all drugs. In order to improve the clinical usefulness, the monitoring of anti-tumor necrosis factor drugs should be transformed from passive to active. The effectiveness of active TDM in optimizing non-anti-TNF biologic agents remains to be described. In addition, inflammatory markers can predict CD recurrence after surgery, and regular colonoscopy at 6-12 mo after surgery is also important. Early postoperative anti-TNF therapy should be considered in high-risk CD patients, but the optimal time for prophylactic administration of anti-TNF therapy is still controversial, and the role of non-anti-TNF biologic agents in prophylactic administration after surgery still needs to be studied. This paper mainly summarizes the monitoring of inflammatory markers, drug monitoring, and postoperative monitoring of patients, so as to optimize the management of CD patients and enable more patients to achieve the treatment goal, and emphasizes the importance of close monitoring of CD patients.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's Disease; Inflammatory markers; Therapeutic drug monitoring; Postoperative monitoring;

Patient management; Optimization of treatment

Citation: Wang JJ, Fan YH, Hang R. Strengthened monitoring and optimized management of Crohn's disease patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 660-668
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/660.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.660

摘要

近年来, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)的治疗目标从临床缓解转向黏膜愈合. 在这种情况下, CD的管理和监测格外重要. 根据临床症状和炎症标志物及时调整治疗方案, 有助于对患者进行监测, 取得更好的临床和内镜治疗效果. 然而目前还没有足够的证据来推荐仅考虑炎症标志物的治疗优化方案. 治疗性药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)已被用于改善硫嘌呤和抗肿瘤坏死因子药物的治疗, 被动性TDM适用于所有药物, 为提高临床实用性, 抗肿瘤坏死因子药物的监测应从被动性转变为主动性. 主动的TDM对于优化非抗肿瘤坏死因子生物制剂的效用仍有待描述. 此外, 炎症标志物可以预测术后CD的复发, 术后6-12 mo以及之后定期行结肠镜复查亦为重要. 高危CD患者应考虑尽早在术后进行抗肿瘤坏死因子治疗, 但抗肿瘤坏死因子预防性给药的最佳时间尚无统一意见, 非抗肿瘤坏死因子生物制剂在术后预防性给药中的作用还需研究. 本文主要综述了炎症标志物的监测、药物监测及术后患者的监测, 进而优化CD患者管理, 使更多的患者达到治疗目标, 指出了CD患者密切监测的重要性.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 克罗恩病; 炎症标志物治; 疗性药物监测; 术后监测; 管理; 优化治疗

核心提要: 本文是一篇关于克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者治疗过程中密切监测的文献综述, 总结了CD患者治疗过程中, 加强炎症标志物的监测、药物监测及术后患者的监测, 有助于优化患者管理.

文献来源: 王静静, 范一宏, 黄蓉. 强化克罗恩病监测和优化患者管理. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 660-668
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/660.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.660

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种以复发和缓解为病程特点的肠道慢性免疫失调性疾病, 可引起胃肠道任何部分的炎症, 出现肠狭窄、瘘管或脓肿等并发症[1]. 疾病治疗通常采用药物治疗, 主要的治疗药物是氨基水杨酸、激素、硫嘌呤类、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)及生物制剂[2]. 目前CD的常规药物治疗可能不能充分控制潜在的炎症. 长期使用激素, 也可能使患者面临依赖和感染等风险. 此外, 患者症状严重程度与CD患者的内镜状态不一定一致. 目前CD的治疗目标不仅仅是控制症状, 而是达到临床和内镜缓解. 为达到目标, 治疗过程中, 监测疾病活动度、内镜及影像学检查、炎症标志物水平有助于及时调整CD患者治疗方案, 优化治疗. 近年来, 治疗性药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)在硫嘌呤、抗肿瘤坏死因子药物中的运用已经有了很大进展, 通过TDM可以优化和监测CD患者的治疗[2]. 大多数患者最终将需要手术治疗, 在手术后疾病复发的患者需要持续的治疗, 所以加强术后患者疾病的监测, 对于预防复发和优化治疗非常重要[3-5]. 本文主要综述了CD患者治疗过程中炎症标志物的监测、药物监测及术后患者的监测, 进而优化患者管理, 使更多的患者达到治疗目标, 指出了CD患者密切监测的重要性.

1 炎症标志物

临床实践中, 由于成本和/或操作的侵入性, 重复频繁的内窥镜或横断面成像检查是不可行的. 因此, 炎症的替代生物标志物, 包括粪钙卫蛋白(fecal calcitonin, FC)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 在CD中得到了越来越多的研究. FC在评估肠道炎症和治疗反应方面表现出很高的准确性, 被证明是一个很好的替代标记物. FC有助于识别内镜下复发或术后复发的高危患者, 可能是CD患者"以治疗为目标"管理策略的基石[6]. 高水平血清CRP提示疾病活动, 是指导治疗及疗效随访的重要指标[5]. STRIDE一致建议CD的治疗目标为达到临床和内镜缓解, 组织学愈合是否应该是一个最终的治疗目标是有争议的. 如果内镜检查不能进行, 则应在治疗开始后6-9 mo进行横断面成像评估. 目前认为, FC或CRP, 可能有助于检测残留的肠道炎症, 并可能有助于患者监测. 然而, 这些炎症标志物的持续升高不应单独用于调整治疗[7]. 对于炎症标志物与抗肿瘤坏死因子的关系, 研究发现在维持治疗期间, FC的水平和英夫利西单抗(infliximab, IFX)的谷浓度相结合可以指导剂量调整, 增加内镜反应和缓解的机会[8]. 一项回顾性研究[9]显示基线CRP水平和CRP下降率可作为CD患者抗肿瘤坏死因子原发性无反应和继发性无反应的临床预测指标, 并可指导CD患者的治疗. CALM研究[10]是一项针对CD患者的3期随机对照试验, 研究了炎症标志物与临床指标结合的方式监测炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 能否优化生物制剂治疗、改善治疗结局. 事后分析表明FC和CRP正常化与CD内镜下黏膜改善/愈合显

著相关. 且FC正常化与CD内镜下黏膜愈合的相关性高于CRP. 通过密切监测, 阿达木单抗(adalizumab, ADA)优化治疗CD使近8成患者达到了严格的监测目标. 这项研究首次表明, 在早期CD患者中, 根据临床症状和炎症标志物及时增加抗肿瘤坏死因子治疗, 比单纯根据症状做出决定, 能获得更好的临床和内镜治疗效果. 密切监测可以快速优化治疗. 然而炎症标志物水平并不是目标, 因为没有足够的证据建议仅使用炎症标志物进行治疗优化. 炎症标志物可能反映残留的肠道炎症, 但内镜和/或磁共振成像应该在优化治疗之前进行. 因此, 炎症标志物促进了对患者的监测, 而不是治疗本身的目标. FC和CRP是辅助监测措施, 不管症状如何, 炎症标志物如果不能正常化, 应进一步进行内镜或放射学评估.

2 药物监测

TDM被认为是个性化或个体化治疗策略的一种很有前途的工具, 并作为改进现有治疗策略的一种新手段而受到欢迎, 尤其适用于疗效或毒性治疗窗口较窄的药物. TDM是个人剂量的有价值的工具, 有助于个性化或定制药物的概念[11]. 传统上, TDM包括测量药物浓度, 调整进一步的药物剂量, 以便将血浆或血液药物浓度维持在最佳的靶向治疗窗口内. 主要需要TDM的药物包括免疫抑制剂和生物制剂, 目前批准的生物制剂疗法包括抗肿瘤坏死因子疗法、抗整合素疗法和抗IL12/23疗法[2-4]. 相当大比例的患者将经历生物制剂治疗的原发性无应答或继发性丧失应答. 仅靠症状评估指导的治疗决策不太可能达到最佳结果. TDM已成为最大限度提高CD治疗反应的一种有前途的策略[12].

2.1 免疫抑制剂 常规的硫嘌呤和巯基嘌呤是CD患者的一线免疫抑制疗法. 此外, 可以将硫嘌呤与抗肿瘤坏死因子联合治疗, 以降低免疫原性, 改善或维持临床反应. 硫嘌呤不良反应常见, 且可发生严重不良反应, 应在严密监测下应用[5]. 硫嘌呤的代谢过程中产生药理上有效的核苷酸6-硫代鸟嘌呤核苷酸(thioguanine nucleotide, TGN), 同时产生潜在的毒性代谢产物, 如6-甲基巯基嘌呤(methylmercaptopurine, MMP). 代谢物6-TGN和6-MMP在治疗至少4 wk后在红细胞(red blood cells, RBC)中的浓度被测定. 6-TGN浓度高于235 pmol/8×10^8RBC与治疗效果相关. 骨髓抑制与6-TGN浓度高于450 pmol/8×10^8RBC有关. 6-MMP浓度高于5700 pmol/8×10^8RBC与不良事件有关, 特别是肝功能异常, 而极高浓度则可能导致骨髓抑制[2]. 在6-TGN和6-MMP的低浓度的患者中, 可以增加硫嘌呤/巯基嘌呤的剂量, 以达到治疗的最佳6-TGN浓度(235 pmol/8×10^8RBC以上). 如果6-TGN和6-MMP的浓度都高于推荐的限度, 或者6-TGN的浓度被认为是“治疗性的”, 那么硫嘌呤治疗不太可能有效地维持临床缓解, 应考虑改变治疗策略. 除测定6-TGN和6-MMP外, 还可检测硫嘌呤S-甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)多态性. TPMT酶活性低或缺乏的患者有过度产生药物衍生TGN代谢物的风险, 可能导致危及生命的骨髓抑制, 建议在开始接受硫嘌呤治疗的患者中进行TPMT检测, 以指导硫嘌呤的剂量[11,12]. 此外, NUDT15 基因多态性检测对预测包括我国在内的亚洲人群出现骨髓抑制的灵敏性与特异性高, 可以在使用硫嘌呤前检测. 治疗过程中应根据疗效、外周血白细胞计数和 6-TGN 进行剂量调整, 用药期间应严密监测不良反应. 巯基嘌呤监测注意事项与硫嘌呤相同[5].

单一疗法MTX可以与硫嘌呤衍生物类似的方式使用, 或者在硫嘌呤治疗失败的患者中作为二线免疫抑制剂使用, 可作为维持缓解治疗的选择. MTX转化为甲氨蝶呤聚谷氨酸(methotrexate polyglutamate, MTXGlu), 阻断二氢叶酸还原酶和嘌呤的合成, 起到抗炎和促凋亡作用[11]. 在CD患者中, 通过测量RBC内MTXGlu浓度来测定TDM的研究并不广泛. Fischer等[13]探讨了RBC中总的或个别的MTXGlu水平是否与克罗恩病的疾病活动性和不良事件相关. 对12名患者进行了一项横断面研究, 每周稳定剂量为25 mg MTX (口服或皮下注射). 结果显示未观察到单个RBC或总MTXGlu浓度与临床疾病活动性(Harvey-Bradshaw指数评分)、炎症标志物或不良事件之间的关系. 提示虽然CD缓解期患者的RBC总长链MTX (MTXGlu3+4+5)浓度普遍高于活动期患者, 但其与临床疾病活动性之间的关系尚不明确. 其他据报道, RBCMTXGlu3+4+5浓度与CD的疗效成反比, 在出现不良反应的患者中浓度更高[11]. 因此, RBCMTXGlu3+4+5浓度与临床疾病活动性之间没有确定的联系.

以上研究表明, 监测6-TGN和6-MMP浓度、TPMT多态性, 可以指导硫嘌呤的剂量. NUDT15基因多态性可在使用硫嘌呤前检测, 预测骨髓抑制. CD缓解期通过测量RBC中MTXGlu浓度来测定TDM的研究并不广泛, 目前研究表明患者的RBC总长链MTX (MTXGlu3+4+5)浓度普遍高于活动期患者, 但其与临床疾病活动性之间的关系尚不明确. 目前对MTX中的TDM的作用是有限的.

2.2 生物制剂 生物制剂正在取代传统的激素, 成为更安全、可能更有效的药物, 用于中度到重度活动性CD的患者, 特别是那些已经用过激素的患者, 或者患有肛周疾病的患者[14]. 尽管如此, 许多患者对治疗没有足够的反应, 或者随着时间的推移失去疗效. 标准剂量的血清药物浓度的个体间差异很大, 以及抗药抗体的产生被

认为是治疗失败的主要原因[15]. 对于生物制剂, TDM是一种基于药物浓度和抗药物抗体评估的个体化治疗策略, 是优化治疗的重要工具, 从临床和经济的角度来看, TDM似乎都是合理的[16].

2.2.1 抗肿瘤坏死因子: 被批准用于治疗克罗恩病的抗肿瘤坏死因子药物包括IFX、ADA和塞托利单抗. 其中, 在开始抗肿瘤坏死因子治疗之前, 应检查患者是否有潜伏/活动性结核和乙型肝炎感染[14,17]. 抗肿瘤坏死因子由大的蛋白质分子组成, 既具有非人类的抗原, 因此具有抗原性, 又由于分子的大小而具有固有的抗原性. 抗药物抗体的产生是一种临床上相关的现象, 在不同的化合物中发生的频率不同[11]. 证据表明, 接受抗肿瘤坏死因子治疗的患者治疗效果丧失和药物不良反应在一定程度上是抗药物抗体形成的结果, 所有这些药物的治疗过程都可能会产生抗药物抗体, 比例最高的是那些接受IFX治疗的患者[2].

在存在抗药物抗体的情况下, 无论是临床缓解期的患者还是活动期的患者,最受欢迎的治疗策略是联合免疫抑制剂, 这符合美国胃肠病学会(american gas association, AGA)指南, 而欧洲克罗恩病和结肠炎组织发布的指南也提到了支持这一方法的研究[18]. 免疫抑制剂能有效降低免疫原性, 提高抗肿瘤坏死因子药物水平[14]. 全剂量硫嘌呤疗法与IFX有协同作用, 对于防止抗药物抗体的形成而言, 6-TGN浓度在105-125 pmol/8×10^8RBC之间可能足以防止免疫原性. 对于ADA, 也有类似的协同作用. 这再次暗示了6-TGN对抗药物抗体形成的保护作用, 建议的6-TGN至少为223 pmol/8×10^8RBC[11]. 关于是否联合免疫抑制剂, 不同的生物制剂研究结果不同. 一项观察性队列研究中比较了IFX与ADA在临床上的疗效和安全性, 评价联合免疫调节剂治疗的价值. 结果表明IFX和ADA具有相似的反应特征. 然而, IFX需要联用免疫调节剂才能达到与ADA治疗相当[19]. 一项前瞻性观察性研究[20]研究了抗肿瘤坏死因子药物临床和药代动力学因素, 结果显示, 在多变量分析中, 唯一与原发性无反应独立相关的因素是第14周的低药物浓度[IFX: 优势比0.35 (95%CI: 0.20-0.62), P = 0.00038; ADA: 0.13 (0.06-0.28), P<0.0001], 第14周与缓解相关的最佳药物浓度分别为IFX 7 mg/L和ADA 12 mg/L. 同样, 第14周的药物浓度也与第54周的不缓解独立相关[IFX为0.29 (0.16-0.52); ADA为0.03 (0.01-0.12); 两者均P<0.0001]. IFX产生抗药物抗体的比例为62.8% (95%CI: 59.0-66.3), ADA为28.5% (24.0-32.7). 联合免疫调节剂治疗降低了发生抗药物抗体的风险[IFX的危险比为0.39 (95%CI: 0.32-0.46); ADA为0.44 (0.31-0.64); 两者均P<0.0001]. 对于IFX, 免疫调节剂的使用和第14周的药物和抗药物抗体浓度的多变量分析显示, 免疫调节剂的使用对第54周的未缓解有独立的影响[优势比0.56 (95%CI: 0.38-0.83), P = 0.004], 结果表明对于IFX和ADA, 第14周的药物浓度预测了免疫原性, 而抗药物抗体的发展预测了随后的低药物浓度. IFX产生抗药物抗体的比例大于ADA. 联合免疫抑制剂治疗降低了它们发生抗药物抗体的风险. 在PAILOT试验(评价ADA治疗CD儿童的主动性与被动性治疗药物监测的一项随机对照试验)的这一特殊分析中, 在ADA诱导后72 wk评估ADA联合治疗与单一治疗的有效性和安全性. 结果显示, 联合组与单用组在持续无激素临床缓解率(25/34, 73% *vs* 28/44, 63%; P = 0.35)或持续综合临床缓解率(CRP≤0.5 mg/dL, FC≤15.0 μg/g, 10/34, 29% *vs* 14/44, 32%; P = 0.77)方面无显著性差异. 临床和生物学结果在联合治疗组和单一治疗组中的主动性和被动性监测亚组之间没有差异. ADA谷值和免疫原性组间差异均无显著性. 严重不良事件的发生率在两组之间没有显着差异. 提示, ADA联合免疫调节剂治疗儿童CD的疗效并不比单用ADA好[21].

目前临床上, 为了优化疗效, 临床医生经常通过增加IFX剂量或缩短输注间隔来强化IFX治疗. 研究显示, 经验剂量增加在高药物水平或抗药物抗体患者中的效用可能是最小的, 这解释了关于其有效性的相互矛盾的结果[15]. 在IFX维持治疗期间, 抗药物抗体的发展增加了活动性疾病的可能性, 即使在低浓度和存在治疗性浓度的药物的情况下也是如此. 需要评估预防IFX抗体形成的策略, 包括IFX剂量强化的治疗药物监测[22]. 尽管IFX的确切治疗窗口尚未明确, 但维持治疗期间的低谷水平>3 μg/mL和诱导期的低谷水平>20 μg/mL与不同疾病的临床研究和后期的临床结果的改善有关. 一项针对活动期CD患者的前瞻性随机探索性试验[23]探讨了将IFX水平维持在3 μg/mL以上的治疗药物监测是否比仅根据症状调整剂量产生更高的临床和内镜缓解率. 结果提示与仅根据症状增加剂量相比, 根据症状、生物标志物和血清药物浓度增加IFX剂量并不能在更大比例的患者中达到无激素药物的临床缓解. 此外, 最新的评估新西兰全国范围内抗肿瘤坏死因子和TDM在IBD治疗中的应用的研究中[18], 在完成调查的人中, 几乎所有的参与者都将TDM作为IBD患者抗肿瘤坏死因子药物治疗的一部分. 大多数人认为测量水平和抗药物抗体的合适时间点是在下一次注射抗肿瘤坏死因子药物之前的24 h内(ADA为92%, IFX为82%), 这与AGA的建议相一致. 调查参与者主要只在反应丧失或原发无反应的情况下应用TDM. 虽然这与目前的一些指南建议仅在活动性疾病中实施TDM相一致, 但是有越来越多的数据支持主

动TDM的益处. 对于主动性监测, 一项TAXIT试验[24](低谷水平的适应IFX治疗研究)表明, 与对照组相比, 主动药物监测的患者继续使用IFX剂量调整的治疗可能性更大, 特别是对于IFX浓度<5 μg/mL的患者. IFX目标浓度为3-7 μg/mL, 对于初始谷值小于3-7 μg/mL的CD患者, 将谷值优化为3-7 μg/mL可使临床缓解率由65.1%提高到88.4%, 并降低平均CRP值. 然而, 在最初的优化阶段之后, 与基于临床的剂量调整组相比, 基于谷浓度的剂量调整组没有看到额外的益处. 还有研究发现IFX低谷水平在3-7 mg/L之间的治疗窗口. 但主动的TDM并没有改善腔内CD. 然而, 主动性TDM组有较低的CRP水平和较少的患者需要抢救治疗[11]. 所以主动性TDM对疗效有提示作用. 如果将基于患者治疗反应的被动性监测与基于谷浓度的主动监测进行比较. 研究发现与被动性TDM策略相比, 用于IFX的主动TDM略微具有成本效益. 随着IFX成本的降低, 主动监测策略更具成本效益[25]. 一项临床实践的多中心回顾性队列研究首次证明, 与标准治疗相比, ADA的主动TDM可能与IBD患者治疗失败的风险较低有关[26]. 一项回顾性研究探究[27]了IFX暴露与儿童长期缓解的关系, 纳入了接受维持性IFX治疗的CD和溃疡性结肠炎儿童. 结果显示, 通过在儿童中使用主动性监测, 接受IFX治疗的儿童在维持治疗期间临床和/或内镜缓解较高. 在一项儿童CD患者的随机对照试验[28]中, 研究发现主动监测ADA谷浓度, 调整剂量和间隔, 使无激素临床缓解率明显高于被动监测.

以上研究表明, 对于IFX和ADA, 尽管联合免疫抑制剂后降低抗药物抗体的程度不同, 可能对于IFX而言, 联合免疫抑制剂疗效更佳, ADA联合免疫抑制剂与单一治疗的疗效相比仍有争议. 目前的建议, 对于IFX和ADA, 联合硫嘌呤或MTX, 6-TGN对抗药物抗体形成的保护作用, 6-TGN至少为223 pmol/8×10^8RBC. 对临床反应/缓解患者将药物滴定至目标谷浓度, 可以提高抗肿瘤坏死因子的疗效, 且被动性TDM与经验性剂量增加相比更具成本效益. 但一些研究发现在最初的优化阶段之后, 基于谷浓度的剂量调整的临床缓解并不优于基于临床的剂量调整. 此外, 与被动性TDM相比, 用于IFX和ADA的主动TDM是有益的, 但还需要更多的研究来证明. 基于TDM的治疗策略可以通过降低患者联合治疗的剂量、增加时间间隔和/或停止免疫调节剂, 对药物浓度高于治疗浓度的患者实施降级策略, 从而提高生物治疗的成本效益和安全性, 此外, TDM还可以帮助治疗失败的患者选择下一种药物. 目前的建议[2]是为了提高临床实用性, 抗肿瘤坏死因子药物的监测可以从被动性转变为主动性. 包括在比低谷水平更早的时间点评估药物浓度, 以便在抗肿瘤坏死因子治疗期间或之后立即调整治疗. 对于抗药物抗体而言, 应进行更有效的抗药物抗体检测, 克服仅在抗肿瘤坏死因子浓度较低或不存在时检测抗药物抗体的局限性: 甚至在临床相关的抗肿瘤坏死因子浓度下降之前尽早检测抗药物抗体产生.

2.2.2 抗整合素和抗IL12/23制剂: α4β7整合素拮抗剂维得利珠单抗(vedolizumab, VED)可抑制肠道特异的白细胞转运, 可作为中到重度克罗恩病患者的一线治疗, 或用于其他治疗失败的患者. 在目前可用的生物疗法中, 它的全身副作用最少. 一项队列研究显示, 有黏膜愈合的患者第6周的VED谷值中位数为26.8 mg/mL, 未愈合的患者的中位数为15.1 mg/mL. 由于免疫原性低, 通常不会联合使用免疫调节剂, 还可以考虑用于对不同生物疗法产生抗体的患者[14]. 较高的VED血清浓度与较高的缓解率相关, 这种关系受到几个因素的影响, 包括以前是否使用抗肿瘤坏死因子药物. 还需要进行前瞻性研究来评估VED剂量的个体化和最优化[29,30]. 乌司他库单抗(ustekinumab, UST)同时抑制IL-12和IL-23. 尽管尚未建立最佳的UST血清谷水平, 但较高的血清UST谷水平与较高的临床应答率相关. 有研究显示, UST谷浓度>4.5 μg/mL与炎症标志物减少(血清CRP水平或FC水平)和较高的内镜反应率相关[14,31]. 一项回顾性研究[32]显示用诱导后8 wk UST谷值预测16 wk临床疗效的敏感性和特异性中等, 使用液相色谱-串联质谱的TDM可通过识别可能受益于剂量增加的亚治疗浓度的个体, 证明对CD患者的个体化UST治疗是有益的. 一项前瞻性观察研究[33]中调查了CD患者在治疗前2 wk内的血清UST浓度与内镜和生化缓解的关系. 结果显示, 静脉滴注后1 h的血清UST浓度可用于确定CD患者最有可能在内镜下获得缓解. 这一早期测量可用于优化CD的治疗. 以上研究证明监测UST药物浓度可以预测疗效和优化治疗. 与抗肿瘤坏死因子药物相比, UST和VED的免疫原性低, 安全性好[12,34]. 具体来说, 对于VED很少观察到抗药抗体的形成, 而在0.7%的UST研究患者中出现了抗药抗体. 目前尚不清楚被动性或主动性TDM是否能改善治疗效果[11].

以上研究表明, 监测非抗肿瘤坏死因子生物制剂药物浓度可以优化治疗, 但还需要更多的研究数据, 以进一步确定最佳药物浓度和抗药物抗体阈值.

3 术后管理与监测

尽管CD的药物治疗取得了医学上的进步, 但大约71%的患者在确诊后10年内需要手术切除. 50%的患者可能需要第二次侵入性手术[5]. CD患者术后处理面临多重挑战. 目前在这种情况下的适应症药物包括: 抗生素、氨基水杨酸盐、免疫调节剂和生物制剂[35]. 每种药物都有固有的风险和益处, 最佳方案仍不清楚[36]. 为了降低术

后复发的风险和严重程度而开始或继续进行药物治疗称为“预防”. 使用预防性治疗的决定和这种治疗的选择, 应该以患者早期CD复发的风险为指导. 高危患者包括穿透性疾病患者、既往两次或两次以上手术、主动吸烟、从诊断到手术之间的时间不到10年、确诊时年龄较小、广泛的肠道受累以及先前免疫调节剂或生物制剂治疗失败. 所有吸烟的患者都应该被强烈建议戒烟[14,37]. 研究指出, 高危患者需要强有力的免疫抑制治疗, 应在手术后、复发疾病活动开始时立即开始治疗. 在预防和改善CD术后内镜复发方面, 硫嘌呤的疗效高于美沙拉嗪或咪唑类抗生素, 但抗肿瘤坏死因子越来越被认为是最有效的药物[38]. 与对照组相比, IFX预防CD术后复发是有效的[39]. IFX减少临床和内窥镜疾病的活跃度. IFX预防性给药可以降低回结肠切除后血清学、内窥镜和组织学复发的风险. 与硫嘌呤相比, IFX在有复发风险的高危患者中, 回结肠切除后的组织复发率显著降低. 高危CD患者应考虑在术后即刻进行IFX, 还有研究指出, 对于高危患者, 最好在术后4 wk内开始生物制剂治疗. 为了防止复发和维持内镜缓解, 需要进行长期的维持治疗. ADA在减少高危CD患者的内镜检查和临床术后复发方面是安全有效的. 在降低高危CD患者切除后内镜和临床复发风险方面, 预防性ADA治疗优于硫嘌呤和美沙拉嗪. 当ADA与IFX进行比较时, 组织学、内窥镜和临床复发的风险相等[14,35,40]. 研究表明, 对于术前抗肿瘤坏死因子治疗失败的患者, 术后重新开始抗肿瘤坏死因子治疗的疗效有限, 应考虑不同的生物制剂治疗[14]. Candia等[41]评估术后处理是否应该基于单独的生物制剂治疗或联合硫嘌呤, 以及治疗是否应该在手术后立即开始, 或者在内镜或临床复发的指导下进行. 结果显示, 对于复发风险较高的克罗恩病患者, 术后立即应用硫嘌呤, 并在内镜下复发的指导下加用生物制剂是最佳的术后处理策略. 术后2-4 wk使用抗肿瘤坏死因子治疗似乎是安全的, 但2 wk内使用的安全性尚不清楚. Christine等[42]评估了CD患者腹部手术后2 wk内开始抗肿瘤坏死因子治疗的效果. 对术后2 wk内或2-4 wk内接受抗肿瘤坏死因子治疗的患者与未接受抗抗肿瘤坏死因子治疗的患者的感染性和非感染性并发症进行χ^2和回归分析, 结果提示, 腹部手术后2 wk内或2-4 wk内早期应用抗肿瘤坏死因子治疗不会增加CD患者术后感染的风险.

虽然生物制剂是最有效的, 但也有许多潜在和严重的不良反应, 因此, 将其推荐为所有患者的术后治疗可能并不合适. 以预防性方式开始治疗, 还是先用最有效的药物治疗, 还是升级治疗, 这都是有争议的. 但患者风险分层和通过预定的回结肠镜进行定期监测是最佳术后复发管理的基石[43]. 目前建议是对有术后早期复发高危因素的患者宜尽早(术后2 wk)积极干预; 术后半年、1年以及之后定期行结肠镜复查, 根据内镜复发与否及其程度给予或调整药物治疗[5,35,44]. 治疗指南指出所有患者, 无论其复发风险如何, 内镜检查是诊断术后复发的金标准. 这些发现定义了病变的严重程度, 并有助于预测临床病程. 建议在术后6-12 mo进行内镜评估, 以帮助指导治疗决策[45]. 对于术后监测结肠镜检查无复发的患者(Rutgeerts评分为i0或i1, 即手术部位回肠或结肠小糜烂少于5个)应继续定期结肠镜监测. 复发性疾病(Rutgeerts’s评分i2或更高)的患者应该开始进行有效的治疗或优化目前的治疗方案[14]. 此外, 超声可评估CD病变并发症、术后复发情况. CT小肠造影和磁共振小肠造影是诊断CD复发的有效方法, 并与内镜评分相一致. 这些技术对预测术后CD的临床病程有一定的参考价值[46-48]. FC在评估肠道炎症和治疗反应方面表现出很高的准确性, 有助于识别内镜下复发或术后复发的高危患者, 有助于监测疾病活动性, 并预测CD手术后的未来临床进程[6]. 有研究表明[49], FC可以预测CD术后内镜复发, 但并不优于CRP联合Harvey-Bradshaw指数.

以上研究表明, 抗肿瘤坏死因子被认为是手术高危患者最有效的药物, 其他生物制剂的有效性还需研究. 目前高危CD患者应考虑尽早在术后进行抗肿瘤坏死因子治疗, 但是否预防性给药, 以及何时使用仍存在争议. 手术后早期应用抗肿瘤坏死因子治疗不会增加CD患者术后感染的风险. 术后6-12 mo以及之后定期行结肠镜复查. 炎症标志物、超声, CT小肠造影和磁共振小肠造影等检查对预测术后CD的临床病程有一定的参考价值.

4 结论

近几十年来, CD的治疗目标有了很大的发展, 已经从关注临床反应转向黏膜愈合. 在这种情况下, CD的管理是一个挑战, 加强CD患者的监测显得格外重要. 在早期CD患者中, 根据临床症状和炎症标志物及时调整治疗方案, 比单纯根据症状做出决定, 有助于对患者进行监测, 能获得更好的临床和内镜治疗效果. 但内窥镜检查和影像学成像应在优化治疗前进行. 组织学缓解并不是临床的目标. 结肠镜检查评估黏膜炎症的研究已经比较清楚, 然而, 当无法通过结肠镜检查评估黏膜炎症时, 影像学检查是一个有用的工具. 目前还没有足够的证据来推荐仅考虑炎症标志物的治疗优化方案. 对于药物监测, TDM已被用于改善硫嘌呤的治疗, 对MTX中的TDM的作用仍是有限的. 与被动性TDM相比, 用于IFX和ADA主动的TDM可以提高生物治疗的成本效益和安全性. 目前的建议是抗肿瘤坏死因子药物的监测应从被

动性转变为主动性, 从而提高临床实用性. 被动性TDM适用于所有药物, 但主动的TDM对于优化非抗肿瘤坏死因子生物制剂的效用仍有待描述. 对CD的术后管理而言, 炎症标志物对预测术后CD的临床病程有一定的参考价值, 术后6-12 mo以及之后定期行结肠镜复查. 高危CD患者应考虑尽早在术后进行抗肿瘤坏死因子治疗, 但非抗肿瘤坏死因子生物制剂在术后预防性给药中的作用还需研究, 抗肿瘤坏死因子预防性给药的最佳时间尚无统一意见, 且预防性给药与术后复发采取早期治疗的有效性比较还需要进一步研究. 目前CD患者的治疗目标是实现临床/症状缓解和内镜缓解, 在治疗前对患者进行疾病评估和风险分层设定治疗目标, 在治疗后1-3 mo对临床症状、炎症标志物及药物浓度进行监测; 在治疗3-9 mo后进行内镜复查, 根据内镜结果判断是否已达黏膜愈合. 治疗中通过设定严格的治疗目标, 按设定的时间密切监测目标是否实现, 调整治疗方案以实现目标. 达标者予药物维持或降级治疗, 未达标者继续调整方案监测病情变化至达标, 对疾病进行长程管理、降低并发症、改变自然病程. 然而, CD是一种异质性疾病, 可能需要根据疾病类型设定不同程度的治疗目标. 要认识到, 在某些类型的患者中, 目标本身可能无法实现. 此外, 在临床实践过程中, 需让患者相信实现特定目标的益处, 并鼓励坚持强化治疗和监测方案.

5 参考文献

1 Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018; 98: 661-669 [PMID: 30485038]

2 Franca R, Curci D, Lucafò M, Decorti G, Stocco G. Therapeutic drug monitoring to improve outcome of anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15: 527-539 [PMID: 31177858 DOI: 10.1080/17425255.2019.1630378]

3 Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1088-1103 [PMID: 28601423 DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010]

4 Tun GS, Cripps S, Lobo AJ. Crohn's disease: management in adults, children and young people - concise guidance . *Clin Med (Lond)* 2018; 18: 231-236 [PMID: 29858433 DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-231]

5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.nk2018090106]

6 Vernia F, Di Ruscio M, Stefanelli G, Viscido A, Frieri G, Latella G. Is fecal calprotectin an accurate marker in the management of Crohn's disease? *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 390-400 [PMID: 31795013 DOI: 10.1111/jgh.14950]

7 Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gearry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1324-1338 [PMID: 26303131 DOI: 10.1038/ajg.2015.233]

8 Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, Lambrecht G, Louis E, Oldenburg B, Pariente B, Pierik M, van der Woude CJ, D'Haens G, Vermeire S, Gils A. Monitoring a Combination of Calprotectin and Infliximab Identifies Patients With Mucosal Healing of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 637-646.e11 [PMID: 31128336 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.029]

9 Song JH, Hong SN, Lee JE, Kim K, Kim TJ, Kim ER, Chang DK, Kim YH. C-Reactive protein reduction rate following initiation of anti-tumor necrosis factor α induction therapy predicts secondary loss of response in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 876-885 [PMID: 31303093 DOI: 10.1080/00365521.2019.1638962]

10 Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 390: 2779-2789 [PMID: 29096949 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7]

11 Seinen ML, De Boer NK, van Bodegraven AA. Key insights from therapeutic drug monitoring in Crohn's disease patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15: 399-406 [PMID: 30892105 DOI: 10.1080/17425255.2019.1597054]

12 Ma C, Battat R, Jairath V, Vande Casteele N. Advances in Therapeutic Drug Monitoring for Small-Molecule and Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019; 17: 127-145 [PMID: 30680599 DOI: 10.1007/s11938-019-00222-9]

13 Fischer M, Siva S, Cook GK, Jones DR, Fadda HM. Methotrexate Polyglutamate Monitoring in Patients With Crohn's Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6: 240-245 [PMID: 27274011 DOI: 10.1002/cpdd.279]

14 Lu TX, Cohen RD. Maneuvering Clinical Pathways for Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 20 [PMID: 31016466 DOI: 10.1007/s11894-019-0687-4]

15 Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Olsen IC, Sandanger Ø, Gehin JE, Warren DJ, Sexton J, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK, Bolstad N, Haavardsholm EA. Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with infliximab: study protocol for a randomised, controlled, open, parallel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study). *Trials* 2020; 21: 13 [PMID: 31907007 DOI: 10.1186/s13063-019-3734-4]

16 Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, Raffals LE, Baidoo L, Bressler B, Devlin SM, Jones J, Kaplan GG, Sparrow MP, Velayos FS, Ullman T, Siegel CA. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1655-1668.e3 [PMID: 30928454 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037]

17 Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, Chuang CH, Hsu WH, Huang TY, Hsu TC, Lin CC, Lin HH, Lin JK, Lin WC, Ni YH, Shieh MJ, Shih IL, Shun CT, Tsang YM, Wang CY, Wang HY, Weng MT, Wu DC, Wu WC, Yen HH, Wong JM. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 2017; 15: 285-310 [PMID: 28670226 DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.285]

18 Thomas PWA, Chin PKL, Barclay ML. A nationwide survey on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor agents for inflammatory bowel disease. *Intern Med J* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32043746 DOI: 10.1111/imj.14778]

19 Doecke JD, Hartnell F, Bampton P, Bell S, Mahy G, Grover Z, Lewindon P, Jones LV, Sewell K, Krishnaprasad K, Prosser R, Marr D, Fischer J, R Thomas G, Tehan JV, Ding NS, Cooke SE, Moss K, Sechi A, De Cruz P, Grafton R, Connor SJ, Lawrance IC, Gearry RB, Andrews JM, Radford-Smith GL; Australian and New Zealand Inflammatory Bowel Disease Consortium. Infliximab vs. adalimumab in Crohn's disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 542-552 [PMID: 27995633 DOI: 10.1111/apt.13880]

20 Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D, Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 341-353 [PMID: 30824404 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3]

21 Matar M, Shamir R, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, Guz-Mark A, Rinawi F, Cohen S, Topf-Olivestone C, Shaoul R, Yerushalmi B, Ben-Horin S, Assa A. Combination Therapy of Adalimumab With an Immunomodulator Is Not More Effective Than Adalimumab Monotherapy in Children With Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of the PAILOT Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2019; Epub ahead of print [PMID: 31793630 DOI: 10.1093/ibd/izz294]

22 Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg GR, Rutgeerts PJ, Gils A, Sandborn WJ, Vermeire S, Feagan BG. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64: 1539-1545 [PMID: 25336114 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307883]

23 D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hootegem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Brixi H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevret S, Laharie D; GETAID. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343-1351.e1 [PMID: 29317275 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004]

24 Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320-9.e3 [PMID: 25724455 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031]

25 Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, Osterman MT, Papamichael K, Cheifetz AS, Vaughn BP. Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 103-111 [PMID: 31184366 DOI: 10.1093/ibd/izz113]

26 Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, Vaughn BP, Cheifetz AS. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 976-981 [PMID: 30689771 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz018]

27 van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, Gils A, Vermeire S. Higher Infliximab Trough Levels Are Associated With Better Outcome in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1316-1325 [PMID: 30239644 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy111]

28 Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, Guz-Mark A, Rinawi F, Cohen S, Topf-Olivestone C, Shaoul R, Yerushalmi B, Shamir R. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology* 2019; 157: 985-996.e2 [PMID: 31194979 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.003]

29 Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, Hoentjen F, Franchimont D, Bossuyt P, Hindryckx P, Rispens T, de Vries A, van der Woude CJ, Berends S, Ambarus CA, Mathot R, Clasquin E, Baert F, D'Haens G. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2019; 157: 997-1006.e6 [PMID: 31175865 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.067]

30 Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, Danese S, Colombel JF, Smyth M, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Sands BE, Sans M, Fox I. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 921-929 [PMID: 28333288 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx021]

31 Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, Martel M, Seidman E, Afif W. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1427-1434.e2 [PMID: 28365485 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.032]

32 Thomann AK, Schulte LA, Globig AM, Hoffmann P, Klag T, Itzel T, Teufel A, Schreiner R, Scheffe N, Ebert MP, Wehkamp J, Gauss A, Hasselblatt P, Klaus J, Reindl W. Ustekinumab serum concentrations are associated with clinical outcomes in Crohn's disease - a regional multi-center pilot study. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 439-444 [PMID: 32045954 DOI: 10.1055/a-1088-1461]

33 Hanžel J, Zdovc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, Koželj M, Smrekar N, Novak G, Štabuc B, Dreesen E, Thomas D, Vovk T, Grabnar I, Drobne D. Peak Concentrations of Ustekinumab After Intravenous Induction Therapy Identify Patients With Crohn's Disease Likely to Achieve Endoscopic and Biochemical Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32109630 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.033]

34 Pudipeddi A, Kariyawasam V, Haifer C, Baraty B, Paramsothy S, Leong RW. Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18: 357-367 [PMID: 31026401 DOI: 10.1080/14740338.2019.1612874]

35 Schlussel AT, Cherng NB, Alavi K. Current trends and challenges in the postoperative medical management of Crohn's disease: A systematic review. *Am J Surg* 2017; 214: 931-937 [PMID: 28666580 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.04.016]

36 Kotze PG, Yamamoto T, Damiao AOMC. Postoperative Approach for Crohn's Disease: The Right Therapy to the Right Patient. *Curr Drug Targets* 2018; 19: 729-739 [PMID: 26521776 DOI: 10.2174/1389450116666151102094922]

37 Coletta M, Zefelippo A, Mazza S, D'Abrosca V, Botti F, Oreggia B, Prati M, Boni L, Vecchi M, Caprioli F. Previous colonic resection is a risk factor for surgical relapse in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 206-211 [PMID: 30145053 DOI: 10.1016/j.dld.2018.07.035]

38 van Lent AU, D'Haens GR. Management of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis* 2013; 31: 222-228 [PMID: 24030230 DOI: 10.1159/000353374]

39 Huang H, Xu S, Huang F, Wang X, Chen Y, Xu Z. A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence in Patients with Crohn's Disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 2615978 [PMID: 30643797 DOI: 10.1155/2018/2615978]

40 Yerushalmy-Feler A, Assa A. Pharmacological Prevention and Management of Postoperative Relapse in Pediatric Crohn's Disease. *Paediatr Drugs* 2019; 21: 451-460 [PMID: 31628665 DOI: 10.1007/s40272-019-00361-7]

41 Candia R, Naimark D, Sander B, Nguyen GC. Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1930-1940 [PMID: 29019856 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001233]

42 Schad CA, Haac BE, Cross RK, Syed A, Lonsako S, Bafford AC. Early Postoperative Anti-TNF Therapy Does Not Increase Complications Following Abdominal Surgery in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1959-1966 [PMID: 30684075 DOI: 10.1007/s10620-019-5476-2]

43 Nguyen V, Kanth R, Gazo J, Sorrentino D. Management of post-operative Crohn's disease in 2017: where do we go from here? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 1257-1269 [PMID: 27678049 DOI: 10.1080/17474124.2016.1241708]

44 Nguyen VQ, Mays JL, Lang M, Wu Y, Dassopoulos T, Regueiro M, Moss A, Proctor DD, Sorrentino D. Knowledge Gaps in the Management of Postoperative Crohn's Disease: A US National Survey. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 53-60 [PMID: 29147878 DOI: 10.1007/s10620-017-4844-z]

45 Rivière P, Ferrante M. Management of Postoperative Crohn's Disease: Missing Pieces of the Puzzle. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1291-1292 [PMID: 28961940 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx114]

46 Yamamoto T. Diagnosis and monitoring of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 55-66 [PMID: 25030843 DOI: 10.1586/17474124.2014.940318]

47 Bhattacharya A, Shen B, Regueiro M. Endoscopy in Postoperative Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. Does It Translate to Better Outcomes? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019; 29: 487-514 [PMID: 31078249 DOI: 10.1016/j.giec.2019.02.013]

48 Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, Iacucci M, Maconi G, Novak KL, Panaccione R, Strobel D, Wilson SR, Watanabe M, Pallone F, Ghosh S. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1168-1183 [PMID: 26958988 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706]

49 Verdejo C, Hervías D, Roncero Ó, Arias Á, Bouhmidi A, Lorente R, Salueña I, Lucendo AJ. Fecal calprotectin is not superior to serum C-reactive protein or the Harvey-Bradshaw index in predicting postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1521-1527 [PMID: 30303822 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001284]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年8月8日; 28(15): 669-672

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.669

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

述评 EDITORIAL

CD8+ T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景

刘红涛, 孙 青

刘红涛, 孙青, 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)病理科 山东省济南市 250014

刘红涛, 主治医师, 主要从事病理工作.

基金项目: 山东省重点研发计划, No. 2017CXGC1201; 山东省重大科技创新工程项目, No. 2019JZZY010108.

作者贡献分布: 本文由刘红涛与孙青共同完成.

通讯作者: 孙青, 博士, 主任医师, 250014, 山东省济南市历下区经十路16766号, 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)病理科. qingsw99@163.com

收稿日期: 2020-04-20
修回日期: 2020-05-30
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-08-08

Application prospect of stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells in tumor immunotherapy

Hong-Tao Liu, Qing Sun

Hong-Tao Liu, Qing Sun, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, Shandong Province, China

Supported by: Shandong Province Key Research and Development Program, No. 2017CXGC1201; Shandong Province Major Science and Technology Innovation Project, No. 2019JZZY010108.

Corresponding author: Qing Sun, PhD, Chief Physician, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, 16766 Jingshi Road, Lixia District, Jinan 250014, Shandong Province, China. qingsw99@163.com

Received: 2020-04-20
Revised: 2020-05-30
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-08-08

Abstract

Immunotherapy brings certain clinical benefits, but it still needs to be explored. Immune cell subsets are essential for tumor control in immunotherapy. Stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells own the potential to self-proliferate and differentiate into effector cells so as to produce a prolonged antitumor immune response. Here, we will discuss stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells with regard to the immune response mechanism of immune checkpoint inhibitor immunotherapy, its molecular and functional characteristics and relationship with immunotherapy efficacy, and its application strategies in tumor immunotherapy. This review will highlight the potential therapeutic implications of inducing or utilizing stem cell-like subpopulations of CD8+T cells for tumor immunotherapy.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CD8+ T cells; Stem-cell like; Immunotherapy; PD1; PD-L1

Citation: Liu HT, Sun Q. Application prospect of stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells in tumor immunotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 669-672
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/669.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.669

摘要

免疫治疗带来一定的临床获益, 仍需探索. 免疫细胞亚群对于免疫治疗中的肿瘤控制至关重要. CD8+ T细胞干细胞样亚群具有自我增殖和向效应细胞分化的潜能从而产生持久的抗肿瘤免疫反应. 本文将从免疫检查点抑制剂免疫治疗中免疫细胞应答的机制, 分子功能特性, 与免疫治疗疗效的相关性以及在肿瘤免疫治疗中的应用策略等方面来阐述CD8+ T细胞

干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: CD8+ T淋巴细胞; 干细胞样; 免疫治疗; PD1; PD-L1

核心提要: 本篇文章综合阐述了具有自我增殖能力和多分化潜能的CD8+ T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的研究进展, 强调该亚群作为新型潜在靶点在肿瘤免疫治疗中的应用前景.

文献来源: 刘红涛, 孙青. CD8+ T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 669-672
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/669.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.669

0 引言

利用人体自身免疫细胞进行治疗已经成为新型肿瘤治疗方法, 这种免疫疗法可以诱导晚期肿瘤患者产生持久的抗肿瘤反应. 但并非所有人都对肿瘤免疫治疗产生反应, 靶向肿瘤的细胞毒性CD8+ T细胞的持久性和增殖能力与机体抗肿瘤反应能力有关, 因而对于肿瘤免疫疗法的有效性至关重要.

1 对免疫检查点抑制剂抑制应答的免疫机制

PD1/PD-L1免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)免疫治疗疗效在很大程度上取决于直接阻断失调的CD8+ T细胞表面的免疫检查点分子, 从而重新激活其效应功能[1]. 免疫检查点分子的表达驱动了CD8+ T细胞终末效应细胞(effector T cells, TE)进入功能衰竭T细胞(T cell exhaustion, TEX), 而这种状态可能与T细胞在肿瘤微环境中长时间暴露于肿瘤抗原有关, 而免疫检查点阻断介导了肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TILs)的增殖反应, 但对其应答的免疫细胞亚群尚有争议[2]. CD8+ T细胞是杀伤肿瘤细胞的主要免疫细胞, 研究表明, PD1+TE和/或TEX细胞由于其表型稳定且不能被ICI逆转, 所以该亚群产生长期持续的效应能力有限, 而ICI诱导肿瘤微环境中PD1-CD8+ T细胞亚群发生了动态变化[1], 提示ICI免疫治疗可能并不直接作用于效应性亚群. 此外, 另一项关于黑色素瘤的研究也发现ICI免疫治疗不是依赖于CD8+ T细胞的疲惫状态的逆转而是依赖于肿瘤浸润免疫细胞中的干细胞样亚群的增殖[3], 提示 CD8+ T细胞干细胞样亚群可能是ICI免疫治疗的初始反应T细胞亚群. 因此, 目前免疫治疗领域开始关注具有自我更新和多能分化潜能的CD8+ T细胞干细胞样亚群.

2 CD8+ T细胞干细胞样亚群的分子特征

由于肿瘤细胞具有持续增殖能力, 所以靶向肿瘤的杀伤性CD8+ T细胞同样需要具有持续增殖能力. 研究显示CD8+ T细胞的寿命越长, 持久能力越强, 患者在接受免疫治疗时效果就越好[4]. 因此, 具有长寿的高增殖能力的CD8+ T细胞对于有效的免疫治疗至关重要. 干细胞样记忆T细胞(stem cell memory T cells, TSCM)具有较强的自我更新能力, 增殖能力以及多分化潜能, 因而介导更强的抗肿瘤免疫[5,6]. 目前研究认为TSCM的分子特征为CD45RA+CD45RO-CCR7+CD62L+且表达CD122, CD95和CXCR3表面分子; TSCM能够进一步分化成中心记忆T细胞(central memory T cells, TCM)和效应记忆T细胞(effector memory T cells, TEM)[5,7-9]. 本文观点认为T细胞记忆亚群向效应阶段的分化是一个连续的动态的过程, 即按照TSCM, TCM, TEM, TE, TEX的顺序逐渐由低分化向高分化发展, 处于低分化阶段的细胞亚群其干细胞性和寿命增加, 而处于高分化阶段的细胞亚群的效应性增强但其增殖能力和寿命降低. 在过继T细胞免疫治疗(adoptive cell transfer, ACT)方面, 处于低分化阶段的TSCM和/或TCM应该是理想的过继细胞亚群; 在ICI方面, 对PD1/PD-L1免疫治疗产生免疫应答的理想CD8+ T细胞亚群应该是具有PD1低度和/或中度表达水平同时具有干细胞性的CD8+ T细胞亚群. 值得注意的是, 单细胞转录组学已鉴定出干细胞样T细胞亚群同时共表达干细胞性与效应性基因, 即为干细胞性和效应性的杂交状态, 且表观遗传学分析鉴定出效应基因保留表观遗传的位置, 同时具有有限的转录活性, 从而解释了该亚群具有迅速召回的效应反应潜能[10,11]. 而另外两项研究也确定了干细胞样CD8+ T细胞在形成TE细胞时逐渐表达出更高水平的免疫检查点分子, 并最终获得疲惫状态[3,12]. 长期暴露于肿瘤抗原而产生的高TCR刺激会限制T 细胞的效应反应, 从而导致TEX[13]. 由于T细胞特异性转录因子1(transcription factor T cell factor 1, TCF1)蛋白作为Wnt/β-catenin信号通路的下游转录因子, 在维持T细胞的干细胞样状态, 自我更新和保持记忆特性中发挥重要作用[14-16], 因而 PD1+TCF1+的细胞亚群被认为是TEX细胞的祖细胞, 该亚群具有部分疲惫的特征, 但保留了干细胞样特性(TCF1+, 类似TSCM和TCM), 可增强对PD1阻断的反应[15,17]. 因此, PD1+TCF1+CD8+ T细胞亚群可能作为PD1/PD-L1免疫治疗应答的主要CD8+ T细胞亚群, 从而凸显了靶向该亚群以增强ICI治疗获益的重要性.

3 CD8+ T细胞干细胞样亚群在免疫治疗中的作用

研究显示表达TCF1的CD8+ T细胞的黑色素瘤患者在接

受ICI免疫治疗后其临床疗效会更好, 表明如果肿瘤中含有干细胞样T细胞, 则无法通过手术切除肿瘤的人可能会受益于阻断免疫检查点分子的疗法[18]. 而最近一项研究同样发现在人类肾脏肿瘤的肿瘤浸润T细胞中存在干细胞样亚群, 该亚群有助于促进有效的抗肿瘤免疫反应, 且与患者具有更好的生存率呈正相关性, 而评估免疫检查点蛋白PD-L1的表达, 并未显示与无进展的癌症存活率有明显相关性; 同时细胞基因表达谱分析显示干细胞样T细胞中趋化因子和趋化因子结合受体的表达高于正常水平, 可能与免疫细胞通过淋巴管有关, 而且表达更高水平的关键共刺激分子, 可能与向终末效应阶段分化产生细胞毒性CD8+ T细胞有关[19]. 据此, 产生对CD8+ T细胞疲惫状态固有抗性的干细胞性和/或效应性的杂交状态的CD8+ T干细胞性记忆亚群对改善ICI或ACT免疫治疗具有十分重要的治疗价值.

4 诱导CD8+ T细胞干细胞样亚群的方法

目前越来越多的研究致力于通过长寿的CD8+ T细胞干细胞样记忆亚群来增强肿瘤免疫治疗的疗效, 影响该亚群细胞的产生和持久性的因素就变得十分重要. CD8+ T细胞的表观遗传修饰可能会影响其干细胞样记忆亚群发挥作用的能力, 而表观遗传修饰可能会受到肿瘤微环境中各种因素的影响[20,21]. 例如, 肿瘤中钾离子的浓度可以调节表观遗传修饰, 从而影响T细胞是否处于干细胞样状态, 这是它们产生终末效应细胞毒性CD8+ T细胞所需的[20]. 因此, 肿瘤微环境对T细胞发育的影响将成为肿瘤免疫研究的重点之一. 关于ACT免疫治疗方面的研究逐渐显示抗肿瘤免疫反应的持久性在很大程度上不取决于转移时CD8+ T细胞的杀伤能力, 而取决于转移时细胞的持久性[22]. 大量的临床前和临床数据也支持这样一种概念, 即具有干细胞性的T细胞优先发挥抗肿瘤潜力[23,24]. 目前的ACT方案更倾向于生成这些分化程度较低的细胞亚群, 而不是分化程度更高的亚群[25]. 此外通过利用IL-7, IL-15或IL-21代替IL-2减少TCR刺激[26], 促进Notch信号传导[27]或限制抗氧化剂处理后的活性氧代谢[24]等策略通过抑制与终末效应分化有关的基因或蛋白表达, 促进维持干细胞样基因(如编码TCF1和LEF1的基因)[28]从而获得具有改善的持久性和抗肿瘤活性的CD8+ T细胞干细胞样记忆亚群. 因此通过各种方式来利用干细胞样和/或效应性且具有持久性的免疫细胞亚群来提高免疫治疗潜力, 无疑将是未来研究的重要领域.

5 结论

CD8+ T细胞干细胞样亚群具有多能分化潜能, 可以同时产生效应性亚群并具有长寿记忆能力, 从而对先前暴露的肿瘤抗原产生有效的免疫应答. 围绕该亚群进行的共存特性分析, 诱导扩增及与治疗相关性研究, 将在深入了解CD8+ T细胞分化的细胞和分子机制的同时, 有助于优化或开发基于T细胞介导的特异性, 持久性免疫的理想的肿瘤免疫治疗方法, 具有十分重要的临床转化意义.

6 参考文献

1 Kurtulus S, Madi A, Escobar G, Klapholz M, Nyman J, Christian E, Pawlak M, Dionne D, Xia J, Rozenblatt-Rosen O, Kuchroo VK, Regev A, Anderson AC. Checkpoint Blockade Immunotherapy Induces Dynamic Changes in PD-1$^-$CD8$^+$ Tumor-Infiltrating T Cells. *Immunity* 2019; 50: 181-194.e6 [PMID: 30635236 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.11.014]

2 Gros A, Robbins PF, Yao X, Li YF, Turcotte S, Tran E, Wunderlich JR, Mixon A, Farid S, Dudley ME, Hanada K, Almeida JR, Darko S, Douek DC, Yang JC, Rosenberg SA. PD-1 identifies the patient-specific CD8$^+$ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. *J Clin Invest* 2014; 124: 2246-2259 [PMID: 24667641 DOI: 10.1172/JCI73639]

3 Siddiqui I, Schaeuble K, Chennupati V, Fuertes Marraco SA, Calderon-Copete S, Pais Ferreira D, Carmona SJ, Scarpellino L, Gfeller D, Pradervand S, Luther SA, Speiser DE, Held W. Intratumoral Tcf1$^+$PD-1$^+$CD8$^+$ T Cells with Stem-like Properties Promote Tumor Control in Response to Vaccination and Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Immunity* 2019; 50: 195-211.e10 [PMID: 30635237 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.021]

4 Robbins PF, Dudley ME, Wunderlich J, El-Gamil M, Li YF, Zhou J, Huang J, Powell DJ Jr, Rosenberg SA. Cutting edge: persistence of transferred lymphocyte clonotypes correlates with cancer regression in patients receiving cell transfer therapy. *J Immunol* 2004; 173: 7125-7130 [PMID: 15585832 DOI: 10.4049/jimmunol.173.12.7125]

5 Gattinoni L, Lugli E, Ji Y, Pos Z, Paulos CM, Quigley MF, Almeida JR, Gostick E, Yu Z, Carpenito C, Wang E, Douek DC, Price DA, June CH, Marincola FM, Roederer M, Restifo NP. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med* 2011; 17: 1290-1297 [PMID: 21926977 DOI: 10.1038/nm.2446]

6 Gattinoni L, Zhong XS, Palmer DC, Ji Y, Hinrichs CS, Yu Z, Wrzesinski C, Boni A, Cassard L, Garvin LM, Paulos CM, Muranski P, Restifo NP. Wnt signaling arrests effector T cell differentiation and generates CD8+ memory stem cells. *Nat Med* 2009; 15: 808-813 [PMID: 19525962 DOI: 10.1038/nm.1982]

7 Lugli E, Dominguez MH, Gattinoni L, Chattopadhyay PK, Bolton DL, Song K, Klatt NR, Brenchley JM, Vaccari M, Gostick E, Price DA, Waldmann TA, Restifo NP, Franchini G, Roederer M. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. *J Clin Invest* 2013; 123: 594-599 [PMID: 23281401 DOI: 10.1172/JCI66327]

8 Cieri N, Oliveira G, Greco R, Forcato M, Taccioli C, Cianciotti B, Valtolina V, Noviello M, Vago L, Bondanza A, Lunghi F, Marktel S, Bellio L, Bordignon C, Bicciato S, Peccatori J, Ciceri F, Bonini C. Generation of human memory stem T cells after haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2015; 125: 2865-2874 [PMID: 25736310 DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539]

9 Roberto A, Castagna L, Zanon V, Bramanti S, Crocchiolo R, McLaren JE, Gandolfi S, Tentorio P, Sarina B, Timofeeva I, Santoro A, Carlo-Stella C, Bruno B, Carniti C, Corradini P, Gostick E, Ladell K, Price DA, Roederer M, Mavilio D, Lugli E. Role of naive-derived T memory stem cells in T-cell reconstitution following allogeneic transplantation. *Blood* 2015; 125: 2855-2864 [PMID: 25742699 DOI: 10.1182/blood-2014-11-608406]

10 Abdelsamed HA, Moustaki A, Fan Y, Dogra P, Ghoneim

HE, Zebley CC, Triplett BM, Sekaly RP, Youngblood B. Human memory CD8 T cell effector potential is epigenetically preserved during in vivo homeostasis. *J Exp Med* 2017; 214: 1593-1606 [PMID: 28490440 DOI: 10.1084/jem.20161760]
11 Akondy RS, Fitch M, Edupuganti S, Yang S, Kissick HT, Li KW, Youngblood BA, Abdelsamed HA, McGuire DJ, Cohen KW, Alexe G, Nagar S, McCausland MM, Gupta S, Tata P, Haining WN, McElrath MJ, Zhang D, Hu B, Greenleaf WJ, Goronzy JJ, Mulligan MJ, Hellerstein M, Ahmed R. Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination. *Nature* 2017; 552: 362-367 [PMID: 29236685 DOI: 10.1038/nature24633]
12 Im SJ, Hashimoto M, Gerner MY, Lee J, Kissick HT, Burger MC, Shan Q, Hale JS, Lee J, Nasti TH, Sharpe AH, Freeman GJ, Germain RN, Nakaya HI, Xue HH, Ahmed R. Defining CD8+ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy. *Nature* 2016; 537: 417-421 [PMID: 27501248 DOI: 10.1038/nature19330]
13 Blank CU, Haining WN, Held W, Hogan PG, Kallies A, Lugli E, Lynn RC, Philip M, Rao A, Restifo NP, Schietinger A, Schumacher TN, Schwartzberg PL, Sharpe AH, Speiser DE, Wherry EJ, Youngblood BA, Zehn D. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 665-674 [PMID: 31570879 DOI: 10.1038/s41577-019-0221-9]
14 Schilham MW, Wilson A, Moerer P, Benaissa-Trouw BJ, Cumano A, Clevers HC. Critical involvement of Tcf-1 in expansion of thymocytes. *J Immunol* 1998; 161: 3984-3991 [PMID: 9780167]
15 Willinger T, Freeman T, Herbert M, Hasegawa H, McMichael AJ, Callan MF. Human naive CD8 T cells down-regulate expression of the WNT pathway transcription factors lymphoid enhancer binding factor 1 and transcription factor 7 (T cell factor-1) following antigen encounter in vitro and in vivo. *J Immunol* 2006; 176: 1439-1446 [PMID: 16424171 DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1439]
16 Jeannet G, Boudousquié C, Gardiol N, Kang J, Huelsken J, Held W. Essential role of the Wnt pathway effector Tcf-1 for the establishment of functional CD8 T cell memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9777-9782 [PMID: 20457902 DOI: 10.1073/pnas.0914127107]
17 Lugli E, Galletti G, Boi SK, Youngblood BA. Stem, Effector, and Hybrid States of Memory CD8$^+$ T Cells. *Trends Immunol* 2020; 41: 17-28 [PMID: 31810790 DOI: 10.1016/j.it.2019.11.004]
18 Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Ray JP, de Boer CG, Jenkins RW, Lieb DJ, Chen JH, Frederick DT, Barzily-Rokni M, Freeman SS, Reuben A, Hoover PJ, Villani AC, Ivanova E, Portell A, Lizotte PH, Aref AR, Eliane JP, Hammond MR, Vitzthum H, Blackmon SM, Li B, Gopalakrishnan V, Reddy SM, Cooper ZA, Paweletz CP, Barbie DA, Stemmer-Rachamimov A, Flaherty KT, Wargo JA, Boland GM, Sullivan RJ, Getz G, Hacohen N. Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell* 2019; 176: 404 [PMID: 30633907 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.034]
19 Jansen CS, Prokhnevska N, Master VA, Sanda MG, Carlisle JW, Bilen MA, Cardenas M, Wilkinson S, Lake R, Sowalsky AG, Valanparambil RM, Hudson WH, McGuire D, Melnick K, Khan AI, Kim K, Chang YM, Kim A, Filson CP, Alemozaffar M, Osunkoya AO, Mullane P, Ellis C, Akondy R, Im SJ, Kamphorst AO, Reyes A, Liu Y, Kissick H. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells. *Nature* 2019; 576: 465-470 [PMID: 31827286 DOI: 10.1038/s41586-019-1836-5]
20 Vodnala SK, Eil R, Kishton RJ, Sukumar M, Yamamoto TN, Ha NH, Lee PH, Shin M, Patel SJ, Yu Z, Palmer DC, Kruhlak MJ, Liu X, Locasale JW, Huang J, Roychoudhuri R, Finkel T, Klebanoff CA, Restifo NP. T cell stemness and dysfunction in tumors are triggered by a common mechanism. *Science* 2019; 363: eaau0135 [PMID: 30923193 DOI: 10.1126/science.aau0135]
21 Eil R, Vodnala SK, Clever D, Klebanoff CA, Sukumar M, Pan JH, Palmer DC, Gros A, Yamamoto TN, Patel SJ, Guittard GC, Yu Z, Carbonaro V, Okkenhaug K, Schrump DS, Linehan WM, Roychoudhuri R, Restifo NP. Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function. *Nature* 2016; 537: 539-543 [PMID: 27626381 DOI: 10.1038/nature19364]
22 Gattinoni L, Klebanoff CA, Palmer DC, Wrzesinski C, Kerstann K, Yu Z, Finkelstein SE, Theoret MR, Rosenberg SA, Restifo NP. Acquisition of full effector function in vitro paradoxically impairs the in vivo antitumor efficacy of adoptively transferred CD8+ T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 1616-1626 [PMID: 15931392 DOI: 10.1172/JCI24480]
23 Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, Pruteanu-Malinici I, Gohil M, Lundh S, Boesteanu AC, Wang Y, O'Connor RS, Hwang WT, Pequignot E, Ambrose DE, Zhang C, Wilcox N, Bedoya F, Dorfmeier C, Chen F, Tian L, Parakandi H, Gupta M, Young RM, Johnson FB, Kulikovskaya I, Liu L, Xu J, Kassim SH, Davis MM, Levine BL, Frey NV, Siegel DL, Huang AC, Wherry EJ, Bitter H, Brogdon JL, Porter DL, June CH, Melenhorst JJ. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med* 2018; 24: 563-571 [PMID: 29713085 DOI: 10.1038/s41591-018-0010-1]
24 Pilipow K, Scamardella E, Puccio S, Gautam S, De Paoli F, Mazza EM, De Simone G, Polletti S, Buccilli M, Zanon V, Di Lucia P, Iannacone M, Gattinoni L, Lugli E. Antioxidant metabolism regulates CD8+ T memory stem cell formation and antitumor immunity. *JCI Insight* 2018; 3: e122299 [PMID: 30232291 DOI: 10.1172/jci.insight.122299]
25 Sabatino M, Hu J, Sommariva M, Gautam S, Fellowes V, Hocker JD, Dougherty S, Qin H, Klebanoff CA, Fry TJ, Gress RE, Kochenderfer JN, Stroncek DF, Ji Y, Gattinoni L. Generation of clinical-grade CD19-specific CAR-modified CD8+ memory stem cells for the treatment of human B-cell malignancies. *Blood* 2016; 128: 519-528 [PMID: 27226436 DOI: 10.1182/blood-2015-11-683847]
26 Zanon V, Pilipow K, Scamardella E, De Paoli F, De Simone G, Price DA, Martinez Usatorre A, Romero P, Mavilio D, Roberto A, Lugli E. Curtailed T-cell activation curbs effector differentiation and generates CD8$^+$ T cells with a naturally-occurring memory stem cell phenotype. *Eur J Immunol* 2017; 47: 1468-1476 [PMID: 28671275 DOI: 10.1002/eji.201646732]
27 Kondo T, Morita R, Okuzono Y, Nakatsukasa H, Sekiya T, Chikuma S, Shichita T, Kanamori M, Kubo M, Koga K, Miyazaki T, Kassai Y, Yoshimura A. Notch-mediated conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells for adoptive immunotherapy. *Nat Commun* 2017; 8: 15338 [PMID: 28530241 DOI: 10.1038/ncomms15338]
28 Kagoya Y, Nakatsugawa M, Yamashita Y, Ochi T, Guo T, Anczurowski M, Saso K, Butler MO, Arrowsmith CH, Hirano N. BET bromodomain inhibition enhances T cell persistence and function in adoptive immunotherapy models. *J Clin Invest* 2016; 126: 3479-3494 [PMID: 27548527 DOI: 10.1172/JCI86437]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月8日; 28(15): 673-682

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.673

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

基础研究 BASIC RESEARCH

长链非编码RNA ASB16–AS1调控miR–670–3p/ATXN7L3轴影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

罗 俊, 张晓苹, 郑园园, 马阿火

罗俊, 张晓苹, 郑园园, 马阿火, 绍兴市人民医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

罗俊, 主治医师, 研究方向为胃癌基础研究, 早期胃癌诊断相关研究.

作者贡献分布: 此课题由罗俊、张晓苹、郑园园及马阿火设计; 研究过程由罗俊、张晓苹、郑园园及马阿火操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由张晓苹与郑园园提供; 数据分析由罗俊与马阿火完成; 本论文写作由罗俊完成.

通讯作者: 马阿火, 主任医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴市人民医院消化内科. zhoulitan19630313@163.com

收稿日期: 2020–05–09
修回日期: 2020–06–24
接受日期: 2020–07–05
在线出版日期: 2020–08–08

Long non-coding RNA ASB16-AS1 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-670-3p/ATXN7L3 axis

Jun Luo, Xiao-Ping Zhang, Yuan-Yuan Zheng, A-Huo Ma

Jun Luo, Xiao-Ping Zhang, Yuan-Yuan Zheng, A-Huo Ma, Department of Gastroenterology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: A-Huo Ma, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shaoxing People's Hospital, No. 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zhoulitan19630313@163.com

Received: 2020-05-09
Revised: 2020-06-24
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

Many long non-coding RNAs (lncRNAs) have been shown to play a role in suppressing or promoting the progression of gastric cancer (GC). However, there are still a large number of lncRNAs whose roles in the progression of GC are still unclear. Therefore, it is still necessary to identify lncRNAs that affect the proliferation, migration, and invasion of GC cells to provide potential targets for the prevention and treatment of GC.

AIM

To investigate the effect of lncRNA ASB16-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of GC cells and the underlying mechanism.

METHODS

The expression levels of ASB16-AS1, miR-670-3p, and ATXN7L3 in human gastric mucosal cell line GES-1 and GC cell lines HGC-27, AGS, and NUGC-4 were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) and Western blot. HGC-27 cells were divided into si-NC, si-ASB16-AS1, miR-NC, miR-670-3p, si-ATXN7L3, si-ASB16-AS1 + anti-miR-NC, si-ASB16 -AS1 + anti-miR-670-3p, si-ASB16-AS1 + pcDNA-NC, and si-ASB16-AS1 + pcDNA-ATXN7L3 groups. Cell counting kit-8 and transwell assay were used to detect cell viability and migration invasion , respectively. Dual luciferase reportor assay, RT-qPCR, and Western blot were used to determine the interaction between ASB16-AS1 and miR-670-3p and between miR-670-3p and ATXN7L3.

RESULTS

ASB16-AS1 and ATXN7L3 were highly expressed in GC cells, while miR-670-3p was lowly expressed ($P < 0.05$). After inhibiting the expression of ASB16-AS1, overexpressing miR-670-3p, or inhibiting the expression of ATXN7L3, the proliferation, migration, and invasion of HGC-27 cells were significantly reduced ($P < 0.05$). ASB16-AS1 targets and negatively regulates miR-670-3p

expression. MiR-670-3p targets and negatively regulates ATXN7L3 expression. Inhibiting miR-670-3p partially reversed the effects of inhibiting ASB16-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of HGC-27 cells ($P < 0.05$). Overexpressing ATXN7L3 partially reversed the effect of inhibiting ASB16-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of HGC-27 cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Inhibiting ASB16-AS1 inhibits the proliferation, migration, and invasion of GC cells by regulating the miR-670-3p/ATXN7L3 axis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: ASB16-AS1; miR-670-3p; ATXN7L3; Gastric cancer; Cell proliferation; Migration and invasion

Citation: Luo J, Zhang XP, Zheng YY, Ma AH. Long non-coding RNA ASB16-AS1 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-670-3p/ATXN7L3 axis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 673-682
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/673.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.673

摘要

背景

多种长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNAs)在胃癌(gastric cancer, GC)进展中被证实发挥抑癌或促癌作用. 但lncRNAs数量众多, 仍有多种lncRNAs在GC进展中的作用并不明确. 因此, 筛选具有影响GC细胞增殖、迁移和侵袭的lncRNAs对GC防治十分必要.

目的

探讨LncRNA ASB16-AS1调控miR-670-3p/ATXN7L3轴对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

方法

实时荧光定量PCR (real-time quantitative PCR, RT-qPCR)和western blot检测人胃黏膜细胞GES-1、GC细胞HGC-27、AGS、NUGC-4中ASB16-AS1、miR-670-3p和ATXN7L3的表达水平. 将HGC-27细胞分为si-NC、si-ASB16-AS1、miR-NC、miR-670-3p、si-ATXN7L3、si-ASB16-AS1+anti-miR-NC、si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p、si-ASB16-AS1+pcDNA-NC、si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3组. 采用细胞计数试剂盒、transwell实验分别测定细胞活力、迁移侵袭能力; 双荧光素酶报告实验、RT-qPCR、western blot确定ASB16-AS1与miR-670-3p、miR-670-3p与ATXN7L3之间的相互作用.

结果

GC细胞中ASB16-AS1、ATXN7L3呈高表达, miR-670-3p呈低表达($P<0.05$). 抑制ASB16-AS1表达, 或过表达miR-670-3p, 或抑制ATXN7L3表达后, HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力均显著降低($P<0.05$). ASB16-AS1靶向负调控miR-670-3p表达. miR-670-3p靶向负调控ATXN7L3表达. 抑制miR-670-3p表达部分逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响($P<0.05$). 过表达ATXN7L3部分逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响($P<0.05$).

结论

抑制ASB16-AS1通过调控miR-670-3p/ATXN7L3轴抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: ASB16-AS1; miR-670-3p; ATXN7L3; 胃癌; 细胞增殖; 迁移和侵袭

核心提要: ASB16-AS1在胃癌细胞中高表达. 抑制ASB16-AS1通过调控miR-670-3p/ATXN7L3轴抑制HGC-27细胞的增殖、迁移和侵袭.

文献来源: 罗俊, 张晓苹, 郑园园, 马阿火. 长链非编码RNA ASB16-AS1调控miR-670-3p/ATXN7L3轴影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 673-682
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/673.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.673

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 是全球癌症相关死亡的第三大原因, 已给全球共卫生带来巨大负担[1]. 近几十年来, 虽然GC诊疗取得迅速进展, 但由于癌细胞的局部扩散和临床转移, GC患者5年生存率仍然较低[2]. 因此, 了解GC发展的调控机制, 对寻找有效的治疗靶点、提高患者生存能力意义重大. 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是一类新型的长度超过200个核苷酸但缺乏蛋白编码能力的RNA, 其通过表观遗传修饰、转录或转录后调节和mRNA加工参与了多种癌症的发生发展[3,4]. ASB16-AS1位于染色体17q21.31区域, 由10745个核苷酸和4个外显子组成, 大量研究证实ASB16-AS1在人类癌症中的具有致癌基因作用. 例如ASB16-AS1高表达促进非小细胞肺癌细胞增殖, 抑制细胞凋亡[5]. ASB16-AS1高表达促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[6]. 然而ASB16-AS1在GC中的作用和潜在机制仍有待阐明. 本研究通过分析GC中ASB16-AS1表达水平, 揭示ASB16-AS1在GC中生物学作用和潜在机制, 以期为临床GC防治开辟新的途径.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃黏膜细胞GES-1、人GC细胞HGC-27、AGS、NUGC-4购自中国科学院上海细胞库; 胎牛血清、青链霉素双抗溶液、DMEM培养基、F12K培养基、RPMI-1640培养基购自美国Gibco公司; TRIzol、Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司; miScript SYBR green PCR试剂盒、miScript逆转录试剂盒购自北京天根生化科技公司; PrimeScript逆转录试剂盒、SYBR Premix Ex Taq购自大连Takara生物技术公司; ASB16-AS1小干扰RNA (si-ASB16-AS1)及其阴性对照(si-NC)、si-ATXN7L3、miR-670-3p模拟物(miR-670-3p mimics)及其阴性对照(miR-NC)、ATXN7L3过表达质粒(pcDNA-ATXN7L3)及其阴性对照(pcDNA-NC)由上海吉玛制药公司提供; 细胞计数试剂盒(cell counting kit, CCK-8)试剂盒、放射免疫沉淀测定(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)裂解液、二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒购于上海碧云天生物公司; transwell小室购自美国BD公司; 兔源ATXN7L3、CyclinD1、MMP2、MMP9、β-actin抗体以及山羊抗兔二抗购自美国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: GES-1、HGC-27、AGS、NUGC-4分别采用采用补充10%北美优质胎牛血清、1%青链霉素双抗溶液的DMEM培养基、DMEM高糖培养基、F12K培养基、RPMI-1640培养基于含95%空气、5%CO_2、70%湿度、37 ℃恒温培养箱中培养. 当细胞密度达80%-90%时, 按照1:2比例进行传代培养.

1.2.2 RT-qPCR检测ASB16-AS1、miR-670-3p和ATXN7L3 mRNA表达: 用TRIzol试剂分别提取GES-1、HGC-27、AGS和NUGC-4细胞的总RNA, 用紫外分光光度计进行定量. 为检测miR-670-3p表达, 利用miScript逆转录试剂盒合成cDNA, 以U6为内参, miScript SYBR green PCR试剂盒进行qPCR分析miR-670-3p表达. 为检测ASB16-AS1、ATXN7L3 mRNA表达, 利用PrimeScript逆转录试剂盒合成cDNA, 以β-actin为内参, 使用SYBR Premix Ex Taq进行qPCR. $2^{-\triangle\triangle Ct}$法分析ASB16-AS1、miR-670-3p和ATXN7L3 mRNA的相对表达水平. GAPDH上游引物5'-GCCTGCTTCACCACCTTCT-3', 下游引物5'-GAACGGGAAGCTCACTGG-3'; ASB16-AS1上游引物5'-CGGCCCTGAGGCAAACATAC-3', 下游引物5'-TGAAACACTGCGCCAACTTC-3'; ATXN7L3上游引物5'-CAGGCACTTCTCCAGATGGG-3', 下游引物5'-CGGGCTTGGACATCTTTGGA-3'; U6上游引物5'-GACAGATTCGGTCTGTGGCAC-3', 下游引物5'-GATTACCCGTCGGCCATCGATC-3'; miR-670-3p上游引物5'-CTGATCGTGAGGAGAGTGT-3', 下游引物5'-GGTCTTCGACATCGGGGCGG-3'.

1.2.3 细胞转染和实验分组: 取2×10^5个对数期HGC-27细胞接种到6孔板, 当细胞密度达到60%时, 按照Lipofectamine 2000使用说明书将si-NC、si-ASB16-AS1、miR-NC、miR-670-3p、si-ATXN7L3、si-ASB16-AS1+anti-miR-NC、si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p、si-ASB16-AS1+pcDNA-NC、si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3分别转染HGC-27细胞, 依次记为si-NC组、si-ASB16-AS1组、miR-NC组、miR-670-3p组、si-ATXN7L3组、si-ASB16-AS1+anti-miR-NC组、si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p组、si-ASB16-AS1+pcDNA-NC组、si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3组, 6 h后更换为新鲜细胞培养液, 转染48 h时, 收集细胞按照RT-qPCR、western blot步骤检测转染效果, 合格后进行细胞活力、迁移侵袭能力检测.

1.2.4 CCK-8法检测细胞增殖活力: 按照每孔2×10^3个HGC-27转染细胞接种96孔板, 培养48 h后, 取20 μL的CCK-8溶液加入到平板各孔中, 48 h后, 以空白孔调零, 酶标仪测定450 nm处各孔的光密度值.

1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭: 采用transwell小室测定细胞的侵袭和迁移能力. 将包被(侵袭实验)或未包被(迁移实验)基质胶的transwell小室放到24孔板中. 采用无血清培养基调整细胞浓度, 取200 μL细胞数约为2×10^5的细胞悬液加入到transwell上室, 取500 μL含20%胎牛血清的培养基加入到24孔板下室. 培养箱孵育24 h, 用1%甲醛固定transwell小室底部侵袭和迁移的细胞, 并进行结晶紫染色. 倒置显微镜观察细胞侵袭、迁移情况, 随机选取5个视野进行计数, 拍照, 以其均值表示细胞侵袭、迁移数量.

1.2.6 Western blot检测ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达水平: 使用RIPA裂解液从HGC-27细胞分离总蛋白, 用BCA试剂盒测定其浓度. 取适量细胞蛋白与上样缓冲液混合, 按照每泳道30 μg蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 并转移至PVDF膜. 用含5%脱脂牛奶的封闭液4 ℃孵育膜过夜; 用含稀释的ATXN7L3 (1:2000)、CyclinD1 (1:1000)、MMP2 (1:500)和MMP9 (1:1000)一抗溶液室温下孵育膜2 h; IgG二抗室温孵育膜2 h. 增强型化学发光试剂盒暗室显色后, 以β-actin为内参, 用凝胶成像系统分析目的条带灰度值.

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验: 将含有miR-670-3p结合位点的野生型(wild type, WT)或突变型(mutant type, MUT) ASB16-AS1序列或ATXN7L3-3'-UTR序列插入pmirGLO质粒, 构建成WT-ASB16-AS1、MUT-ASB16-AS1、WT-ATXN7L3、MUT-ATXN7L3报告基因, 该步

骤由上海吉玛制药公司完成. 将报告基因分别与miR-NC、miR-670-3p mimics共转染到HGC-27细胞, 48 h后, 使用双荧光素酶报告基因测定系统测量HGC-27细胞荧光素酶活性. 为确定ASB16-AS1对miR-670-3p调控作用, 将pcDNA-NC、pcDNA-ASB16-AS1、si-NC、si-ASB16-AS1分别转染HGC-27细胞, 48 h后采用RT-qPCR检测miR-670-3p表达. 为确定miR-670-3p对ATXN7L3的调控作用, 将miR-NC、miR-670-3p、anti-miR-NC、anti-miR-670-3p分别转染HGC-27细胞, 8 h后采用western blot检测ATXN7L3蛋白表达.

统计学处理 统计分析采用SPSS 20.0软件进行. 每组设置3个平行实验, 重复3次, 计量资料以mean±SD表示. 采用学生*t*检验分析两组间差异; 采用单因素方差分析分析多组间差异, 进一步两两比较采用SNK-*q*检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GC细胞中lncRNA ASB16-AS1、miR-670-3p、ATXN7L3表达情况 与人胃黏膜细胞GES-1比较, GC细胞HGC-27、AGS、NUGC-4中ASB16-AS1、ATXN7L3 mRNA和ATXN7L3蛋白的表达水平显著升高, miR-670-3p的表达水平显著降低($P<0.05$), 见表1和图1. 选择ASB16-AS1和ATXN7L3表达最高、miR-670-3p表达最低的HGC-27细胞进行后续实验.

2.2 抑制lncRNA ASB16-AS1表达对GC细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响 与si-NC组比较, si-ASB16-AS1组HGC-27细胞ASB16-AS1的表达水平显著降低($P<0.05$), 提示HGC-27细胞中ASB16-AS1表达受到抑制. 抑制ASB16-AS1表达后HGC-27细胞CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著降低, 细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著降低($P<0.05$), 见表2和图2.

2.3 过表达miR-670-3p对GC细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响 与miR-NC组比较, miR-670-3p组HGC-27细胞miR-670-3p的表达水平显著升高($P<0.05$), 提示HGC-27细胞miR-670-3p的表达得到上调. 过表达miR-670-3p后HGC-27细胞CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著降低, 细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著降低($P<0.05$), 见表3和图3.

2.4 抑制ATXN7L3表达对GC细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响 与si-NC组比较, si-ATXN7L3组HGC-27细胞ATXN7L3的表达显著降低($P<0.05$), 提示HGC-27细胞ATXN7L3的表达受到抑制. 抑制ATXN7L3表达后HGC-27细胞CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著降低, 细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著降低($P<0.05$), 见表4和图4.

2.5 LncRNA ASB16-AS1靶向miR-670-3p, miR-670-3p靶向ATXN7L3 Starbase预测显示, miR-670-3p与ASB16-AS1、ATXN7L3-3'-UTR区域存在部分连续结合的核苷酸序列, 见图5A和B. 双荧光素酶报告基因实验显示, miR-670-3p mimics和WT-ASB16-AS1(或WT-ATXN7L3)共转染组HGC-27细胞的荧光素酶活性较miR-NC和WT-ASB16-AS1(或WT-ATXN7L3)共转染组显著降低($P<0.05$); 而miR-670-3p mimics和MUT-ASB16-AS1 (或MUT-ASB16-AS1)共转染组HGC-27细胞的荧光素酶活性与miR-NC和MUT-ASB16-AS1 (或MUT-ASB16-AS1)共转染组比较无显著变化, 见表5和表6. RT-qPCR检测显示, pcDNA-ASB16-AS1组HGC-27细胞miR-670-3p的表达较pcDNA-NC组显著降低; 而si-ASB16-AS1组HGC-27细胞miR-670-3p的表达较si-NC组显著升高($P<0.05$), 见表7. Western blot检测显示, miR-670-3p组HGC-27细胞ATXN7L3蛋白表达较miR-NC组显著降低; 而anti-miR-670-3p组HGC-27细胞ATXN7L3蛋白表达较anti-miR-NC组显著升高, 见表8和图5C.

2.6 抑制miR-670-3p表达能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响 与si-ASB16-AS1+anti-miR-NC组比较, si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p组HGC-27细胞miR-670-3p的表达显著降低, CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著升高, 细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著升高($P<0.05$), 见表9和图6.

2.7 过表达ATXN7L3能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响 与si-ASB16-AS1+pcDNA-NC组比较, si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3组HGC-27细胞ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著升高, 细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著升高($P<0.05$), 见表10和图7.

3 讨论

GC是最常见的威胁生命的恶性肿瘤之一, 其局部或全身转移是导致GC患者预后不良的重要原因[7]. 因此, 深入了解GC发生、转移的分子机制开辟新的GC治疗方法至关重要.

ASB16-AS1是近年发现的抑癌基因, 骨肉瘤组织和细胞系中ASB16-AS1表达上调, ASB16-AS1表达升高与患者肿瘤大小、肿瘤淋巴结转移分期、远处转移有关, ASB16-AS1通过与miR-760相互作用上调肝癌衍生生长因子表达促进骨肉瘤的恶性表型[8]. 宫颈癌中ASB16-AS1亦呈高表达, 敲减ASB16-AS1能够降低宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力[9]. 在肝癌中ASB16-AS1通过与miR-1827相互作用促进卷曲蛋白4基因表达最终激活Wnt/β-catenin通路促进肝癌的生长和转移[10]. 与上述恶

表 1　胃癌细胞系中lncRNA ASB16-AS1 、ATXN7L3和miR-670-3p 表达量(mean ± SD, n = 9)

组别	LncRNA ASB16-AS1	miR-670-3p	ATXN7L3 mRNA	ATXN7L3 protein
GES-1	1.00 ± 0.11	1.02 ± 0.12	1.03 ± 0.14	0.42 ± 0.04
HGC-27	3.59 ± 0.30[b]	0.38 ± 0.03[b]	2.79 ± 0.24[b]	0.97 ± 0.09[b]
AGS	3.05 ± 0.28[b]	0.45 ± 0.04[b]	2.37 ± 0.22[b]	0.86 ± 0.07[b]
NUGC-4	2.38 ± 0.21[b]	0.52 ± 0.05[b]	1.89 ± 0.16[b]	0.76 ± 0.06[b]
F	200.618	156.789	135.905	111.742
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

[b]P<0.01, 与人胃黏膜细胞GES-1比较.

表 2　抑制lncRNA ASB16-AS1表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	LncRNA ASB16-AS1	CyclinD1	MMP2	MMP9	$OD_{450\ nm}$	细胞迁移数量	细胞侵袭数量
si-NC	1.00 ± 0.12	1.02 ± 0.10	0.83 ± 0.08	0.76 ± 0.07	0.813 ± 0.10	181.27 ± 18.27	141.05 ± 14.11
si-ASB16-AS1	0.44 ± 0.04[b]	0.42 ± 0.04[b]	0.37 ± 0.03[b]	0.32 ± 0.04[b]	0.402 ± 0.08[b]	86.39 ± 8.07[b]	66.49 ± 6.52[b]
t	13.282	16.713	16.152	16.373	9.628	14.251	14.391
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[b]P<0.01, 与si-NC比较.

表 3　过表达miR-670-3p对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-670-3p	CyclinD1	MMP2	MMP9	$OD_{450\ nm}$	细胞迁移数量	细胞侵袭数量
miR-NC	1.00 ± 0.11	1.02 ± 0.10	0.85 ± 0.08	0.74 ± 0.07	0.821 ± 0.09	178.11 ± 17.24	138.27 ± 13.42
miR-670-3p	2.67 ± 0.22[b]	0.48 ± 0.05[b]	0.40 ± 0.03[b]	0.35 ± 0.04[b]	0.457 ± 0.05[b]	96.08 ± 9.13[b]	72.13 ± 7.08[b]
t	−20.369	14.490	15.801	14.512	10.606	12.615	13.077
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[b]P<0.01, 与miR-NC比较.

表 4　抑制ATXN7L3表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	ATXN7L3	CyclinD1	MMP2	MMP9	$OD_{450\ nm}$	细胞迁移数量	细胞侵袭数量
si-NC	0.95 ± 0.10	0.98 ± 0.09	0.85 ± 0.08	0.72 ± 0.07	0.815 ± 0.10	185.11 ± 15.22	146.78 ± 14.07
si-ATXN7L3	0.40 ± 0.03[b]	0.43 ± 0.04[b]	0.37 ± 0.03[b]	0.42 ± 0.04[b]	0.395 ± 0.08[b]	86.26 ± 8.35[b]	80.88 ± 7.02[b]
t	15.804	16.753	16.854	11.163	9.839	17.082	12.573
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[b]P<0.01, 与si-NC比较.

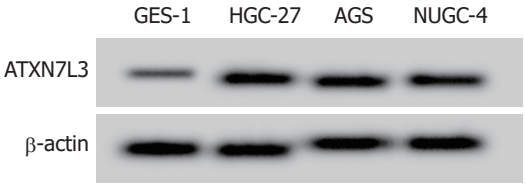


图 1　Western Blot检测ATXN7L3蛋白的表达.

性肿瘤研究结果一致, 本研究发现3种GC细胞中ASB16-AS1的表达显著升高. 选择HGC-27细胞进行功能分析发现, 抑制ASB16-AS1表达可降低HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力. 此外, 抑制ASB16-AS1表达还可降低促增殖蛋白CyclinD1、促迁移侵袭蛋白MMP2和MMP9的表达水平. 以上结果表明ASB16-AS1在GC中

表 5　miR-NC或miR-670-3p与ASB16-AS1野生型及突变型报告质粒共转染HGC-27细胞后双荧光素酶活性检测(mean ± SD, n = 9)

组别	荧光素酶活性	
	WT-ASB16-AS1	MUT-ASB16-AS1
miR-NC	1.00 ± 0.12	1.04 ± 0.13
miR-670-3p	0.45 ± 0.04[b]	1.01 ± 0.11
t	13.044	0.528
P值	0.000	0.604

[b]P<0.01, 与miR-NC比较.

表 6　实时荧光定量PCR检测miR-670-3p 的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-670-3p
pcDNA-NC	1.00 ± 0.14
pcDNA-ASB16-AS1	0.48 ± 0.05[b]
si-NC	1.02 ± 0.10
si-ASB16-AS1	1.42 ± 0.15[d]
F	97.934
P值	0.000

[b]P<0.01, 与pcDNA-NC比较; [d]P<0.01, 与si-NC比较.

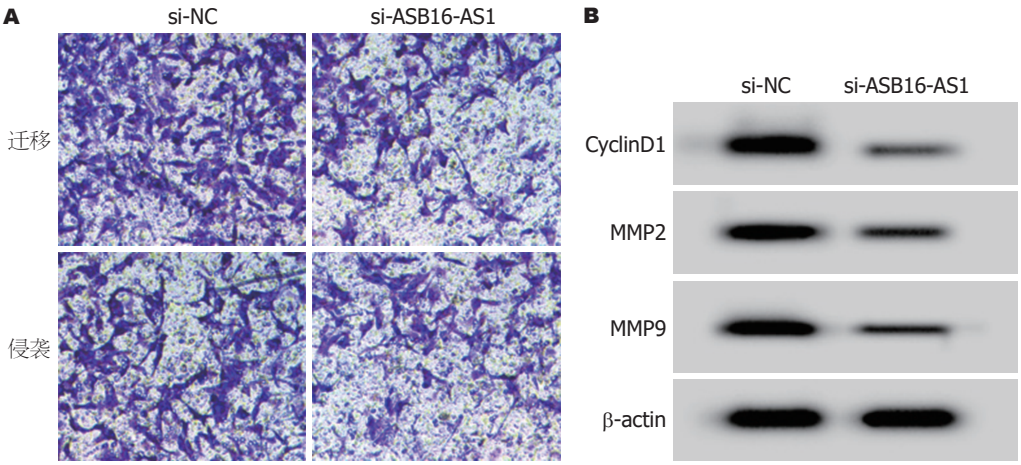


图 2　抑制lncRNA ASB16-AS1表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

发挥抑癌基因作用, 抑制ASB16-AS1表达可有效抑制GC细胞的增殖和侵袭转移.

大量研究证实, lncrna通过与微小RNA竞争性结合, 作为竞争性内源RNA调控肿瘤相关基因表达参与多种恶性肿瘤发生发展[11,12]. 为探讨ASB16-AS1在GC中的调控机制, 采用生物信息学数据库Starbase在线预测发现ASB16-AS1与miR-670-3p之间存在相互作用. 既往研究显示, 肝癌中miR-670-3p表达下调可促进肝癌的细胞增殖和侵袭[13]. 本研究发现3种GC细胞中miR-670-3p表达显著降低, 过表达miR-670-3p可降低HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力, 并影响增殖、迁移和侵袭蛋白表达水平. 此外, ASB16-AS1对miR-670-3p具有靶向负调控作用, 且抑制miR-670-3p表达能够部分逆转抑制ASB16-AS1对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 以上研究表明, ASB16-AS1通过调控miR-670-3p在GC中发挥致癌基因作用.

为探讨miR-670-3p在GC中的作用机制, 通过Starbase在线分析发现miR-670-3p与ATXN7L3直接作

表 7　miR-NC或miR-670-3p与ATXN7L3-3'UTR野生型及突变型报告质粒共转染HGC-27细胞后双荧光素酶活性检测(mean ± SD, *n* = 9)

组别	荧光素酶活性	
	WT-ATXN7L3	MUT-ATXN7L3
miR-NC	1.00 ± 0.13	1.02 ± 0.10
miR-670-3p	0.44 ± 0.04[b]	0.97 ± 0.08
t	12.352	1.171
*P*值	0.000	0.259

[b]*P*<0.01, 与miR-NC比较.

表 8　Western Blot检测ATXN7L3蛋白表达(mean ± SD, *n* = 9)

组别	ATXN7L3
miR-NC	0.94 ± 0.10
miR-670-3p	0.42 ± 0.04[b]
anti-miR-NC	0.96 ± 0.07
anti-miR-670-3p	1.35 ± 0.14[d]
F	145.222
*P*值	0.000

[b]*P*<0.01, 与miR-NC比较, [d]*P*<0.01; 与anti-miR-NC比较.

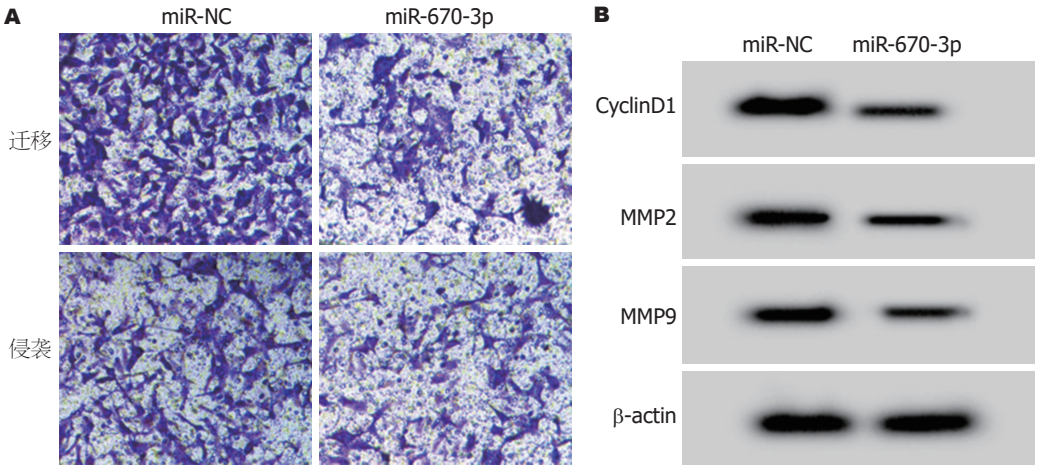


图 3　过表达miR-670-3p对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

用. 已有研究表明ATXN7L3和ENY2介导多种去泛素化酶的活性在细胞增殖和肿瘤生长中起关键作用[14]. let-7b和let-7c通过靶向ATXN7L3促进组蛋白2B泛素化可抑制癌细胞的迁移能力[15]. 此外, DSCAM-AS1靶向miR-877-5p上调ATXN7L3表达参与宫颈癌的发生[16]. 本研究发现3种GC细胞中ATXN7L3的表达显著升高, 抑制ATXN7L3表达可降低HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力, 并影响增殖、迁移和侵袭蛋白表达水平. 同时, 双荧光素酶报告基因实验、westsern blot证实miR-670-3p对ATXN7L3表达具有靶向负调控作用. 此外, 过表达ATXN7L3还能够逆转抑制miR-670-3p对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 基于以上结果, 本研究推测ASB16-AS1通过发挥miR-877-5p竞争性内源RNA作用上调ATXN7L3表达进而影响GC细胞的生物学行为.

综上, lncRNA ASB16-AS1在GC中具有致癌作用, 抑制ASB16-AS1可抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭, 其机制与调控miR-670-3p/ATXN7L3轴有关. 因此, ASB16-AS1有望成为GC的潜在治疗靶点.

表 9　下调miR-670-3p 能够逆转ASB16-AS1低表达对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-670-3p	CyclinD1	MMP2	MMP9	$OD_{450\ nm}$	细胞迁移数量	细胞侵袭数量
si-ASB16-AS1+anti-miR-NC	1.00 ± 0.08	0.40 ± 0.04	0.35 ± 0.03	0.30 ± 0.04	0.397 ± 0.05	82.04 ± 8.22	62.11 ± 6.05
si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p	0.46 ± 0.04[b]	0.90 ± 0.10[b]	0.73 ± 0.06[b]	0.65 ± 0.07[b]	0.689 ± 0.07[b]	162.43 ± 16.07[b]	123.59 ± 12.08[b]
t	18.112	13.927	16.994	13.024	10.079	13.361	−13.652
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[b]P<0.01, 与si-ASB16-AS1+anti-miR-NC比较.

表 10　过表达ATXN7L3能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	ATXN7L3	CyclinD1	MMP2	MMP9	$OD_{450\ nm}$	细胞迁移数量	细胞侵袭数量
si-ASB16-AS1+pcDNA-NC	0.46 ± 0.04	0.39 ± 0.03	0.33 ± 0.04	0.31 ± 0.02	0.406 ± 0.08	80.77 ± 8.05	65.81 ± 6.08
si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3	0.82 ± 0.08[b]	0.80 ± 0.08[b]	0.70 ± 0.07[b]	0.62 ± 0.06[b]	0.734 ± 0.09[b]	151.36 ± 15.10[b]	117.24 ± 11.22[b]
t	12.075	14.396	13.768	14.705	8.172	12.376	12.090
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[b]P<0.01, 与si-ASB16-AS1+anti-miR-NC比较.

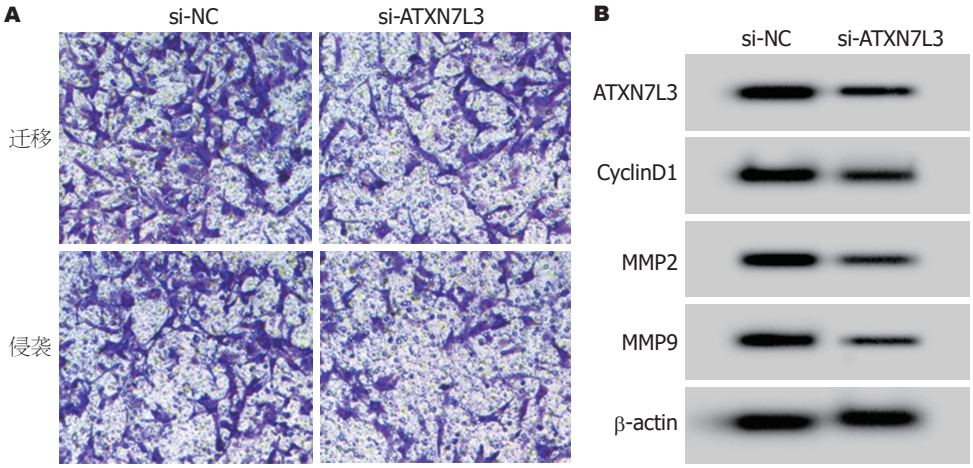


图 4　抑制ATXN7L3表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

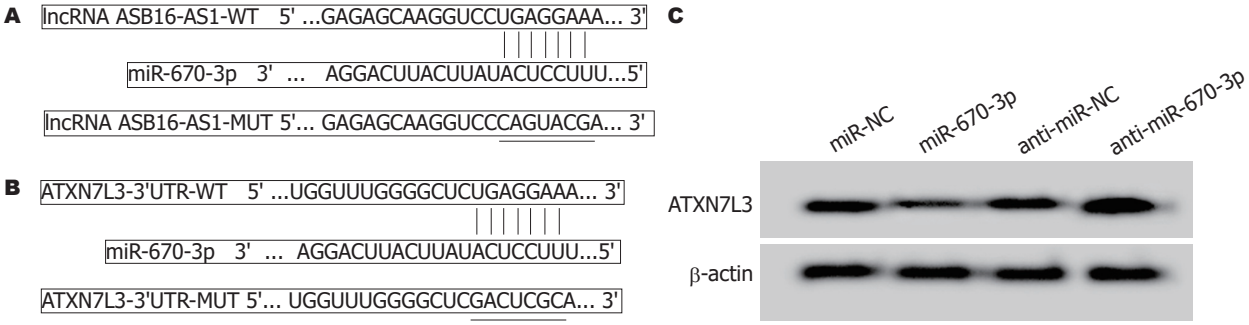


图 5　LncRNA ASB16-AS1靶向miR-670-3p, miR-670-3p 靶向ATXN7L3. A: Starbase对miR-670-3p 和lncRNA ASB16-AS1 结合进行预测示意图; B: Starbase对ATXN7L3和miR-670-3p 结合进行预测示意图; C: Western Blot检测ATXN7L3蛋白表达.

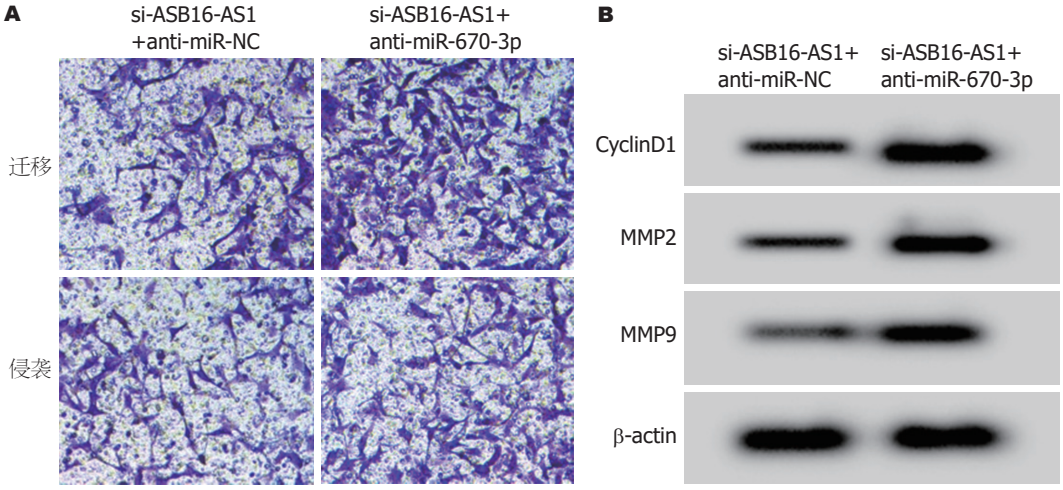


图 6　下调miR-670-3p 能够逆转ASB16-AS1低表达对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

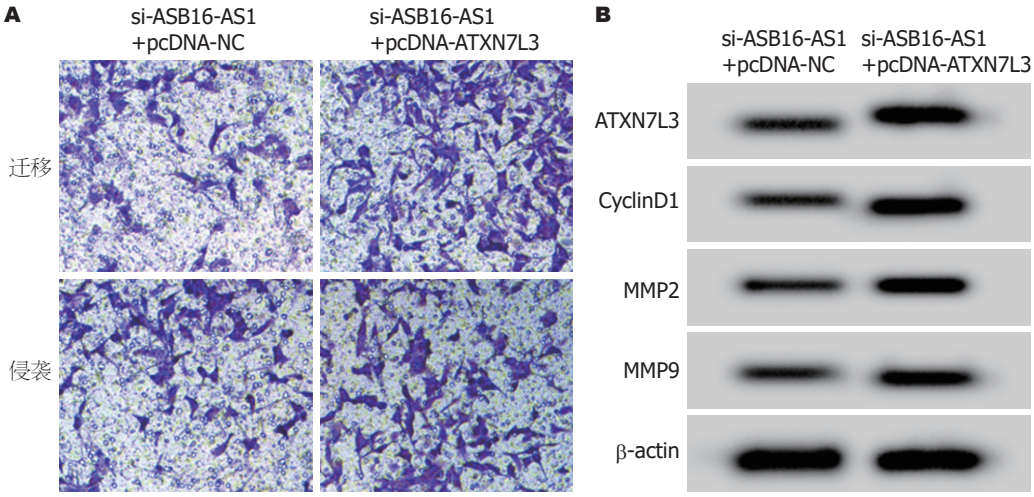


图 7　过表达ATXN7L3能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

文章亮点

实验背景

我国胃癌(gastric cancer, GC)发病率呈逐年升高趋势. 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNAs)在胃癌的发生发展中具有重要作用, 筛选影响GC进展的lncRNAs, 有助于为临床开发新的GC诊疗方法提供线索.

实验动机

ASB16-AS1在胶质瘤中高表达, 且ASB16-AS1高表达促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 但ASB16-AS1对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响尚不清楚.

实验目标

本研究旨在检测GC细胞中ASB16-AS1表达水平, 探讨ASB16-AS1为GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 并分析其潜在分子机制.

实验方法

采用实时荧光定量PCR检测ASB16-AS1在GC细胞中的表达. 用细胞计数试剂盒和transwell实验评估抑制ASB16-AS1表达对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 预测ASB16-AS1靶微小RNA (microRNA, miRNA)以及miRNA下游靶mRNA, 并验证. 最后, 检测ASB16-AS1是否通过调控miRNA/mRNA轴发挥作用.

实验结果

ASB16-AS1在GC细胞中高表达. 抑制ASB16-AS1表达通过靶向调控miR-670-3p/ATXN7L3轴对GC细胞的增殖、迁移和侵袭具有抑制作用.

实验结论

抑制ASB16-AS1表达通过靶向调控miR-670-3p/ATXN7L3轴可抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭.

展望前景

本研究为GC的治疗提供了参考靶点.

4 参考文献

1 Nasrollahzadeh-Khakiani M, Emadi-Baygi M, Schulz WA, Nikpour P. Long noncoding RNAs in gastric cancer carcinogenesis and metastasis. *Brief Funct Genomics* 2017; 16: 129-145 [PMID: 27122631 DOI: 10.1093/bfgp/elw011]

2 Youn GJ, Chung WC. [Micrometastasis in Gastric Cancer]. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69: 270-277 [PMID: 28539031 DOI: 10.4166/kjg.2017.69.5.270]

3 屠欣怡, 宋瑾, 贺福初, 周钢桥. 长链非编码RNA功能的研究进展及其与癌症的关系. 生物物理学报 2015; 31: 79-89 [DOI: 10.1002/cind.798_11.x]

4 Wang G, Wang X, Jin Y. *LINC01410/miR-3619-5p/FOXM1* Feedback Loop Regulates Papillary Thyroid Carcinoma Cell Proliferation and Apoptosis. *Cancer Biother Radiopharm* 2019; 34: 572-580 [PMID: 31644316 DOI: 10.1089/cbr.2019.2854]

5 Tan LJ, Liu JT, Yang M, Ju T, Zhang YS. LncRNA ASB16-AS1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of non small cell lung cancer cells by activating the Wnt/β catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 1870-1876 [PMID: 32141556 DOI: 10.26355/eurrev_202002_20365]

6 Zhang D, Zhou H, Liu J, Mao J. Long Noncoding RNA ASB16-AS1 Promotes Proliferation, Migration, and Invasion in Glioma Cells. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 5437531 [PMID: 30949502 DOI: 10.1155/2019/5437531]

7 Lin MT, Song HJ, Ding XY. Long non-coding RNAs involved in metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3724-3737 [PMID: 30197478 DOI: 10.3748/wjg.v24.i33.3724]

8 Yin R, Liu J, Zhao D, Wang F. Long Non-Coding RNA ASB16-AS1 Functions as a miR-760 Sponge to Facilitate the Malignant Phenotype of Osteosarcoma by Increasing HDGF Expression. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2261-2274 [PMID: 32214826 DOI: 10.2147/OTT.S240022]

9 Liu W, Zhuang R, Feng S, Bai X, Jia Z, Kapora E, Tan W. Long non-coding RNA ASB16-AS1 enhances cell proliferation, migration and invasion via functioning as a ceRNA through miR-1305/Wnt/β-catenin axis in cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2020; 125: 109965 [PMID: 32058219 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109965]

10 Yao X, You G, Zhou C, Zhang D. LncRNA ASB16-AS1 Promotes Growth And Invasion Of Hepatocellular Carcinoma Through Regulating miR-1827/FZD4 Axis And Activating Wnt/β-Catenin Pathway. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 9371-9378 [PMID: 31807066 DOI: 10.2147/CMAR.S220434]

11 Dong D, Mu Z, Wei N, Sun M, Wang W, Xin N, Shao Y, Zhao C. Long non-coding RNA ZFAS1 promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma via targeting miR-10a/SKA1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 917-925 [PMID: 30841471 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.143]

12 Zhong Y, Li Y, Song T, Zhang D. MiR-718 mediates the indirect interaction between lncRNA SEMA3B-AS1 and PTEN to regulate the proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Physiol Genomics* 2019; 51: 500-505 [PMID: 31251699 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00019.2019]

13 Fu Y, Cai L, Lei X, Wang D. Circular RNA ABCB10 promotes hepatocellular carcinoma progression by increasing HMG20A expression by sponging miR-670-3p. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 338 [PMID: 31889891 DOI: 10.1186/s12935-019-1055-z]

14 Atanassov BS, Mohan RD, Lan X, Kuang X, Lu Y, Lin K, McIvor E, Li W, Zhang Y, Florens L, Byrum SD, Mackintosh SG, Calhoun-Davis T, Koutelou E, Wang L, Tang DG, Tackett AJ, Washburn MP, Workman JL, Dent SY. ATXN7L3 and ENY2 Coordinate Activity of Multiple H2B Deubiquitinases Important for Cellular Proliferation and Tumor Growth. *Mol Cell* 2016; 62: 558-571 [PMID: 27132940 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.030]

15 Spolverini A, Fuchs G, Bublik DR, Oren M. let-7b and let-7c microRNAs promote histone H2B ubiquitylation and inhibit cell migration by targeting multiple components of the H2B deubiquitylation machinery. *Oncogene* 2017; 36: 5819-5828 [PMID: 28604753 DOI: 10.1038/onc.2017.187]

16 Liang J, Zhang S, Wang W, Xu Y, Kawuli A, Lu J, Xiu X. Long non-coding RNA DSCAM-AS1 contributes to the tumorigenesis of cervical cancer by targeting miR-877-5p/ATXN7L3 axis. *Biosci Rep* 2020; 40: BSR20192061 [PMID: 31737900 DOI: 10.1042/BSR20192061]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月8日; 28(15): 683-690

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.683

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

基础研究 BASIC RESEARCH

紫外线照射对成人原代肝细胞免疫原性及蛋白合成性的影响

邓 兰, 唐世刚

邓兰, 唐世刚, 湖南省人民医院/湖南师范大学第一附属医院感染科 湖南省长沙市 410005

邓兰, 研究生, 主要从事肝衰竭和肝脏细胞生物学研究.

基金项目: 长沙市科技计划项目, No. kq1701048.

作者贡献分布: 唐世刚负责课题设计, 资料分析及撰写论文; 邓兰负责实验和收集数据.

通讯作者: 唐世刚, 主任医师, 410005, 湖南省长沙市解放西路61号, 湖南省人民医院/湖南师范大学第一附属医院感染科. sjtangq@hunnu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-09
修回日期: 2020-06-11
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-08-08

Effect of ultraviolet irradiation on immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes

Lan Deng, Shi-Gang Tang

Lan Deng, Shi-Gang Tang, Department of Infectious Diseases, Peoples' Hospital of Hunan Province/First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, Hunan Province, China

Supported by: Changsha Science and Technology Project, No. kq1701048.

Corresponding author: Shi-Gang Tang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, People' Hospital of Hunan Province/First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 61 Jiefang West Road, Changsha 410005, Hunan Province, China. sjtangq@hunnu.edu.cn

Received: 2020-05-09
Revised: 2020-06-11
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

The immune rejection of the recipient is the main factor affecting the therapeutic effect of hepatocyte transplantation, and ultraviolet can cause immunosuppression. Appropriate intensity of ultraviolet irradiation can not only reduce the immunogenicity of hepatocytes, but also avoid excessive damage to hepatocytes caused by ultraviolet irradiation, so as to better preserve the stability of hepatocytes and cell synthesis function.

AIM

To investigate the effect of ultraviolet radiation on the immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes.

METHODS

Hepatocytes were isolated from benign adult liver tissues by collagenase perfusion and divided into a control group (0 J/m^2) and four experimental groups with different UV irradiation intensities (200, 350, 550, and 750 J/m^2). Trypan blue and CCK-8 were used to detect the cell viability. Mitochondrial membrane potential changes were detected with JC-1 dye. The proliferation of recipient T cells was determined by mixed lymphocyte hepatocyte culture (MLHC). The levels of albumin and lactate dehydrogenase in culture supernatant were tested.

RESULTS

The viable rate of newly isolated hepatocytes was more than 90%. CCK-8 detection revealed that the viability of hepatocytes in the 200 J/m^2 group was the highest, which had no significant difference compared with that of the control group, but was significantly higher than that of other experimental groups. In the presence of JC-1 dye, the

hepatocytes in the control group and the 200 J/m^2 group mainly exhibited red fluorescence, and brown (350 J/m^2), yellow green (550 J/m^2), and green (750 J/m^2) changes were noted with the increase of irradiation intensity. The OD value of the 200 J/m^2 group was the highest, which had no significant difference compared with that of the control group, indicating that the membrane potential of hepatocytes was stable and the cell activity was the best; with the increase of irradiation intensity, the membrane potential of hepatocytes decreased significantly. The MLHC test showed that the 200 J/m^2-irradiated hepatocytes had a significantly reduced lymphocyte proliferative ability compared with the control group, while that in the 350, 550, and 750 J/m^2 irradiation groups was increased. Biochemical test showed that the level of albumin was the highest in the 200 J/m^2 group, which had no difference compared with that of the control group. On the third day of culture, the secretory and synthetic functions of hepatocytes were in the best state.

CONCLUSION

Ultraviolet radiation at an intensity of 200 J/m^2 can reduce the ability of adult primary hepatocytes to cause T cell proliferation, while the vitality and synthesis function of hepatocytes are well preserved.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary adult human hepatocyte; Immunogenicity; Ultraviolet; Biological activity

Citation: Deng L, Tang SG. Effect of ultraviolet irradiation on immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 683-690
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/683.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.683

摘要

背景

受体的免疫排斥反应是影响肝细胞移植疗效的主要因素, 而紫外线可以引起免疫抑制的作用; 寻找适当的紫外线照射强度, 既能降低肝细胞免疫原性, 又能避免紫外线对肝细胞的过度损伤, 从而较好保存肝细胞的稳定性和细胞合成功能.

目的

探讨紫外线照射降低成人原代肝细胞免疫原性和对细胞生物活性的影响.

方法

取成人良性病变肝组织以胶原酶灌注分离肝细胞, 分为对照组(0 J/m^2)及200、350、550和750 J/m^2 4个不同紫外线照射强度的实验组. 台盼蓝拒染法和CCK-8法检测细胞活率; JC-1检测线粒体膜电位变化; 混合淋巴细胞肝细胞培养(mixed lymphocyte hepatocyte culture, MLHC)检测受体T细胞增殖; 并检测培养上清液中血白蛋白(serum albumin, ALB)、乳酸脱氢酶水平.

结果

(1)新分离的肝细胞活率大于90%; (2)CCK-8检测发现实验组200 J/m^{2}照射强度的肝细胞活力最高, 与对照组无明显区别, 明显高于其他实验组; (3)荧光显微镜观察到对照组和200 J/m^{2}实验组在JC-1液作用下肝细胞以红色荧光为主, 随着照射强度的增大, 而呈现棕色(350 J/m^2)、黄绿色(550 J/m^2)、绿色(750 J/m^2)的变化. 酶标检测显示200 J/m^{2}组OD值最高, 与对照组无显著差异, 说明肝细胞膜电位稳定, 细胞活性最好; 随着照射强度增大, 细胞膜电位随之下降, 差异显著; (4)MLHC检测显示200 J/m^{2}照射组的肝细胞引起淋巴细胞增殖能力较对照组显著降低, 而350 J/m^2、550 J/m^2、750 J/m^{2}组则有所增强; (5)生化检测提示200 J/m^{2}组的ALB水平最高, 与对照组无差别. 培养第3天肝细胞的分泌和合成功能处于最佳状态.

结论

强度200 J/m^{2}紫外线照射可降低成人原代肝细胞引起T细胞增殖能力; 肝细胞的活力和合成功能得到较好保留.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 成人原代肝细胞; 免疫原性; 紫外线

核心提要: 本研究选用手术来源的成人原代肝细胞, 经不同紫外线强度照射, 通过四种不同检测手段, 发现200 J/m^{2}照射强度, 既可以保持肝细胞的线粒体膜稳定性和较好的细胞活力以及细胞合成功能, 又能适当降低原代肝细胞引起淋巴细胞增殖活性.

文献来源: 邓兰, 唐世刚. 紫外线照射对成人原代肝细胞免疫原性及蛋白合成性的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 683-690
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/683.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.683

0 引言

近年随着细胞生物工程技术的发展, 肝衰竭的细胞治疗也取得了一定的进展, 肝细胞移植(hepatocyte transplantation, HCT)也被认为是一种可替代整肝移植的可行方法[1,2]. 目前肝细胞主要来源于不适合原位肝移植的供体肝、异种肝细胞、肝干细胞[3,4], 本研究中的肝细胞来源于外科肝切除的良性病变组织标本.

由于成熟肝细胞只表达MHC Ⅰ类分子, 而无MHC Ⅱ类分子, 因此理论上免疫原性相对较弱[5,6], 但分离后的单个肝细胞MHC Ⅰ类分子依然具有识别和提呈内源性抗原肽的功能, 而诱发免疫排斥反应; 肝细胞分离过程中肝细胞膜损伤, 导致细胞表型改变, 细胞间表面粘附分子被受体免疫系统识别而受到细胞毒性T细胞的攻击, 导致移植后的肝细胞凋亡[7]; 有动物实验证实移植的肝细胞在未使用免疫抑制剂的情况下仅能存活7-10 d[8], 所以如何降低移植肝细胞免疫原性, 提高移植细胞的存活是值得进行探讨的方向[9].

本研究通过紫外线照射, 探讨不同强度和照射时间对成人原代肝细胞免疫原性及对细胞稳定性的影响.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂配制及仪器: (1)胶原酶IV型、胎牛血清, Sigma公司; (2)CCK-8检测试剂盒, DOGINDO公司; (3)膜电位试剂盒, 碧云天公司; (4)荧光显微镜, ASONE公司; (5)紫外灯, 飞利浦公司.

1.2 实验方法

1.2.1 实验对象: 取本院手术切除的成人肝组织. 入选标准: (1)肝脏良性病变(胆管结石、血管瘤、囊肿、外伤等), 病理无明显萎缩及纤维化; (2)年龄<60岁, 血白蛋白(serum albumin, ALB) >30 g/L; (3)无胆道急性感染; (4)乙肝、丙肝、艾滋、梅毒等检测为阴性. 尽量在肝叶离体后30 min内分离肝细胞.

1.2.2 实验分组: 根据紫外线照射强度将肝细胞分为对照组(0 J/m^2), 4个实验组(分别为200、350、550和750 J/m^2), 紫外灯功率固定, 照射强度由照射时间调控, 对照组和4个实验组照射强度所对应的照射时间分别为0、2、4、6和8 min.

1.2.3 肝细胞分离和纯化: 无菌条件下将肝叶组织称重, 4 ℃ D-Hanks液漂洗, 去除结石或损伤组织, 封闭胆管. 改良的两步胶原酶灌注法分离肝细胞[10].

1.2.4 淋巴细胞提取: 淋巴细胞分离液标准流程分离提取.

1.2.5 紫外线处理肝细胞: 将肝细胞接种在96孔板[CCK-8和混合淋巴细胞肝细胞培养(mixed lymphocyte hepatocyte culture, MLHC)实验]或放有盖玻片的六孔板(细胞跨膜电位检测)中, 以窄谱中波紫外线灯(波峰为311 nm, 光源距离实验细胞垂直距离为10 cm), 按分组要求的照射剂量进行照射后, 换新鲜培养基置37 ℃ 5%CO_2恒温箱24 h, 每组3个平行孔, OD值以3孔的平均值表示.

1.2.6 紫外光照射后检测: CCK-8法检测活率: (1)在96孔板中接种肝细胞悬液(10^4/mL) 100 μL/孔, 每孔>1000个细胞; (2)于培养的1、3、5 d, 按各组紫外线处理后的肝细胞, 避光加入10 μLCCK-8溶液, 恒温箱孵育1.5 h; (3)酶标仪(450 nm)检测.

跨膜电位检测: 按线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)操作步骤进行: (1)紫外线处理的六孔板培养的肝细胞, 按1:1加完全培养基和JC-1工作液, 5%CO_2孵育30 min, 冰浴1×JC-1染色缓冲液洗后取出爬满肝细胞的盖玻片翻转覆盖在滴有甘油载玻片上; 设置阳性对照; (2)荧光显微镜观察: 绿色荧光提示细胞处于凋亡早期, 线粒体膜电位下降, 红色荧光提示细胞线粒体膜电位正常, 细胞状态较好.

MLHC: (1)96孔板中每孔接种5000个肝细胞, 经紫外线处理后, 加入5×10^{5}个淋巴细胞, 设空白肝细胞、淋巴细胞各一组, 37 ℃, 72 h; (2)每孔加入5 ng/mL的CCK-8 10 μL, 4 h; 加100% DMSO 100 μL/孔; (3)酶标仪(450 nm)检测.

细胞分泌功能的变化: 肝细胞培养液3500 g/min离心8 min, 取上清自动生化仪检测ALB水平.

统计学处理 所有实验数据均以mean±SD表示, 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 各组间差异比较采用方差分析, 各时间点组间比较采用*t*检验, P<0.05有统计学差异.

2 结果

2.1 分离的肝细胞台盘蓝计数和培养后细胞形态变化

新分离的肝细胞调细胞数为1×10^5/mL, 台盼蓝拒染法检测活率>90%.

光镜下: 细胞透亮, 呈圆形或球形, 边界清楚, 胞质丰富, 大小均匀. 2 h后细胞开始贴壁, 细胞由圆形向多边形伸展. 同时细胞体积增大, 48 h后可达到80%-90%的融合, 培养第5天, 肝细胞融合成岛状. 小剂量紫外线照射(200 J/m^2)处理的肝细胞与对照组比较形态无明显差异, 贴壁率无明显下降(图1).

2.2 CCK-8法检测各组肝细胞活力变化

CCK-8检测结果(表1): 200 J/m^{2}照射后的肝细胞活率最高, 与未照射组无明显区别, 明显高于其他组. 肝细胞处理后培养时间对肝细胞活率有影响; 与对照组比较, 不同强度紫外线照射后培养第1天活率最高, 到第5天200 J/m^{2}组活率与对照组相比无显著差异, 而其他组则显著下降.

2.3 紫外线处理后膜电位检测

线粒体膜电位正常时, JC-1在线粒体的基质中聚集, 呈红色荧光; 反之则形成单体, 呈绿色荧光. 实验显示对照组和紫外线照射200 J/m^{2}的肝细胞以红色荧光为主, 随着照射强度的增大, 而呈现棕色(350 J/m^2)、黄绿色(550 J/m^2)、绿色(750 J/m^2)的变化. 细胞培养第一天, 细胞状态良好, 膜电位检测以红

表 1　不同强度紫外线处理后不同培养时间肝细胞活率

肝细胞活率%	0 J/m^2	200 J/m^2	350 J/m^2	550 J/m^2	750 J/m^2
1 d	100	104.11[1]	88.31[2]	71.14	51.70
3 d	100	102.28	59.68	45.67	35.53
5 d	100[3]	89.14[1,3,4]	54.55[2,4]	38.37	35.48

[1]F = 7.687, P = 0.082; [2]F = 17.989, P = 0.001; [3]F = 8.311, P = 0.069; [4]F = 36.919, P = 0.000.

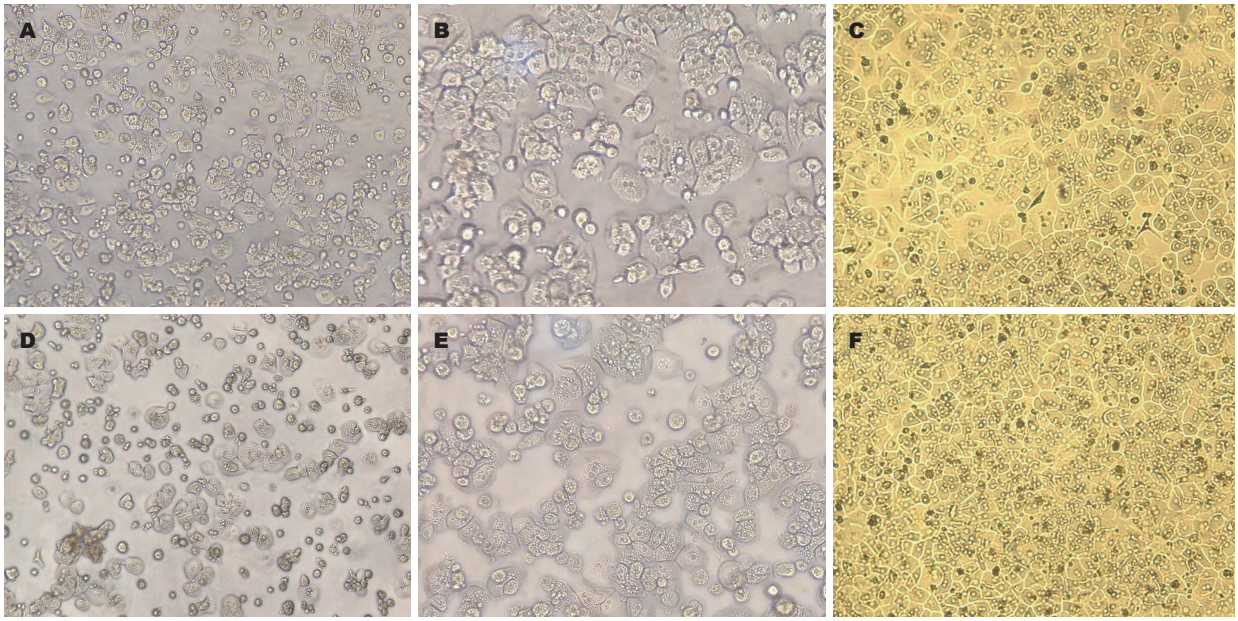


图 1　对照组和紫外线处理组肝细胞形态及贴壁情况图(200×). A, B, C: 分别为对照组培养的第1、3、5天; D, E, F: 分别为接受200 J/m^{2}紫外线照射后培养的第1、3、5天.

色荧光为主(图2); 随着培养时间的延长, 第3天细胞贴壁融合达到80%, 细胞凋亡率也随着时间的延长而上升, 膜电位以棕色为主(图3); 培养第5天膜电位以黄绿色为主(图4); 说明随着培养时间的延长, 细胞膜电位呈下降趋势.

为进一步阐明紫外线对肝细胞的影响, 以酶标仪检测红色荧光(590 nm)和绿色荧光(530 nm), 计算出红色荧光的OD值比上绿色荧光的OD值的比值(表2). 紫外线照射200 J/m^{2}后的比值最高, 说明肝细胞膜电位稳定, 细胞活性最好, 随着照射强度增大, 细胞膜电位随之下降, 差异显著. 随着培养时间延长, 细胞性有所下降, 但在200 J/m^{2}照射强度下无显著性差异.

2.4 MLHC实验　CCK-8实验得出紫外线照射后培养第1天活率最高, 在进行紫外线照射后选定第1天进行MLHC. 共培养3 d后检测不同照射强度下的OD值分别为0 J/m^2, 1.45±0.06; 200 J/m^2, 0.80±0.04; 350 J/m^2, 1.77±0.03; 550 J/m^2, 1.76±0.10; 750 J/m^2, 1.71±0.07. 本实验结果表明, 经紫外线照射后的肝细胞, 用MLHC检测受体淋巴细胞对供体肝细胞反应, 显示其并未丧失对同种MHC抗原的免疫应答能力, 但发现200 J/m^{2}照射组的肝细胞引起淋巴细胞增值能力下降, 与对照组有显著区别(t = 2.787, P = 0.012), 而350 J/m^2、550 J/m^2、750 J/m^{2}组则引起淋巴细胞增殖能力有所增强.

2.5 对照组和紫外线处理组肝细胞在不同培养时间分泌合成功能的变化　检测第1、3、5天各实验组上清液白蛋白(表3), 200 J/m^{2}紫外线组白蛋白水平稍高于对照组, 随着照射强度的增大, 肝细胞合成分泌功能下降.

3 讨论

自上世纪90年代Alessandri等[11]与Ribbert等首次进行HCT以来, HCT技术有了较大进展, 目前HCT在人体的临床报道仅有140例, 部分患者胆红素水平下降, 症状改善, 但没有临床资料证实患者进行HCT后得到完全的临床愈合[12], 主要是作为等待原位肝移植的过度治疗. 有研究认为移植细胞的稳定性和移植细胞抗宿主的免疫排斥反应是导致移植疗效欠佳的主要原因[13].

表 2　不同强度紫外线处理后不同培养时间肝细胞膜电位变化

培养时间	照射强度				
	0 J/m^2	200 J/m^2	350 J/m^2	550 J/m^2	750 J/m^2
1 d	0.881 ± 0.06	1.106 ± 0.05[1,2]	0.757 ± 0.08[1]	0.731 ± 0.09	0.666 ± 0.02
3 d	0.922 ± 0.12	1.115 ± 0.15	0.686 ± 0.21	0.635 ± 0.17	0.565 ± 0.15
5 d	0.931 ± 0.21	0.966 ± 0.24[2]	0.654 ± 0.08	0.555 ± 0.05	0.434 ± 0.11

[1]t = 2.21, P = 0.011; [2]t = 0.749, P = 0.448.

表 3　紫外线照射后肝细胞分泌功能测定

检测项	时间	0 J/m^2	200 J/m^2	350 J/m^2	550 J/m^2	750 J/m^2
白蛋白(U/L)	第1天	28.45 ± 0.10	30.21 ± 0.09	26.92 ± 0.12	18.38 ± 0.14	15.76 ± 0.06
	第3天	38.62 ± 0.11	39.10 ± 0.07	31.52 ± 0.10	22.32 ± 0.13	21.01 ± 0.13
	第5天	28.89 ± 0.05	26.25 ± 0.05	26.92 ± 0.10	17.07 ± 0.07	11.17 ± 0.08

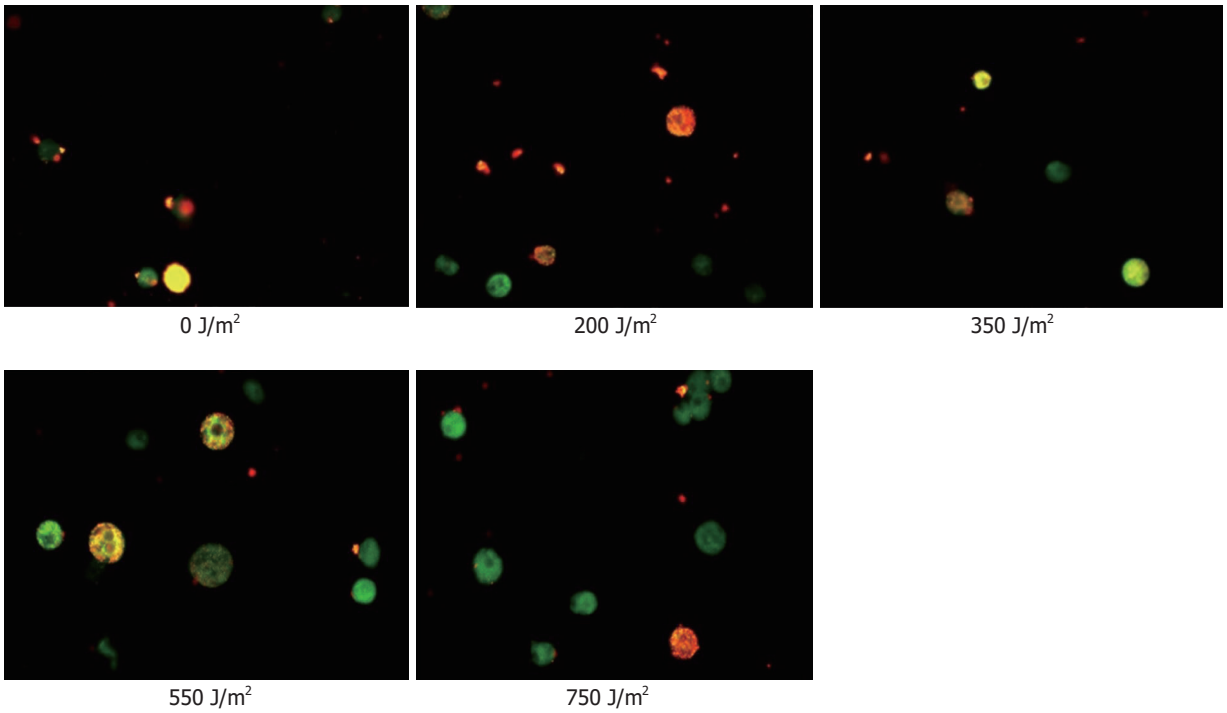


图 2　不同强度紫外线照射后培养第1天肝细胞膜电位的变化(100×).

研究证实通过调节免疫细胞的功能可以诱导免疫耐受[14], 包括B细胞、T-reg细胞、树突状细胞和巨噬细胞都可以通过细胞直接接触或通过可溶性介质而起到这一调节能力. 免疫耐受分为中枢耐受和外周耐受, 可以诱导效应细胞的死亡或抗原表观的改变而阻止或减少激活自身反应性淋巴细胞, 这也为移植后免疫耐受的诱导提供了思路[15,16].

新分离的单个肝细胞较易受损, 轻微损伤即可导致凋亡, 移植供体进入受体通过门静脉后仅有30%的肝细胞存活[17]. 因此如何保证新分离并经紫外线照射的成熟肝细胞的质量和稳定的生物学功能是非常必要的. 本研究采用改良两步胶原酶灌注法新分离的成人原代肝细胞台盼蓝拒染检测活率>90%. 以含有肝细胞生长因子[18]的新配制的完全培养基连续培养后发现肝细胞的形态和贴壁良好, 细胞的凋亡明显改善, 且发现小剂量紫外线照射(200 J/m^2)处理的肝细胞与对照组比较形态无明显差异; 同时通过检测ALB来评估细胞的合成功能, 结果发现紫外线照射200 J/m^{2}的肝细胞在培养第3天的白

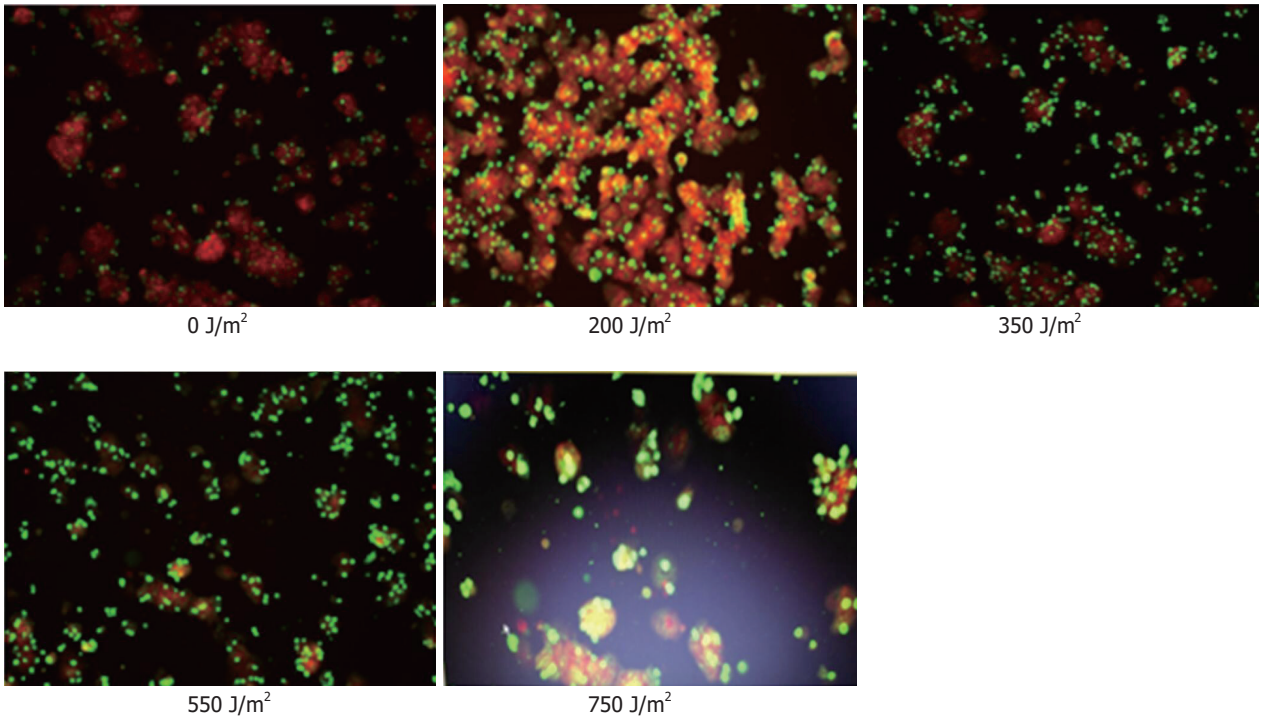


图 3　不同强度紫外线照射后培养第3天肝细胞膜电位的变化(100×).

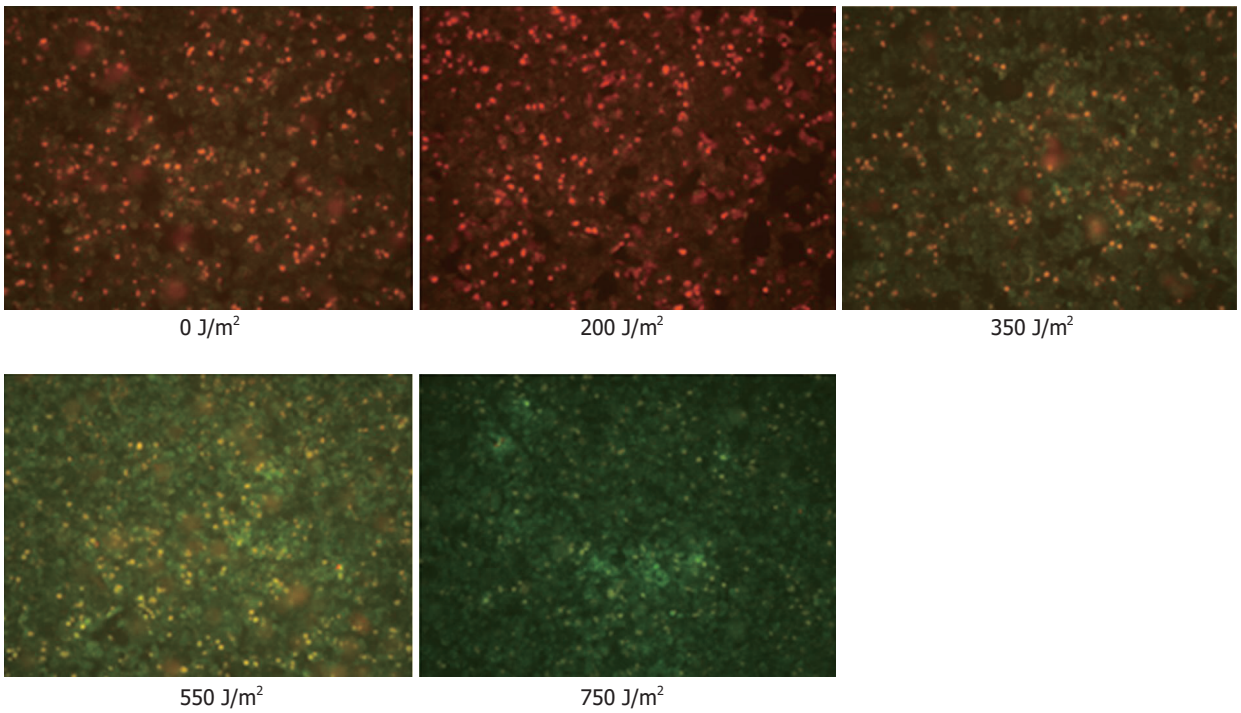


图 4　不同强度紫外线照射后培养第5天肝细胞膜电位的变化(100×).

蛋白合成处于最佳状态, 稍高于对照组, 随着照射强度的增大而下降.

由于紫外线可以导致肝细胞DNA损伤, 本研究为了确认紫外线照射对肝细胞稳定性影响的安全强度, 以CCK-8法检测细胞活力, 表明200 J/m^{2}紫外线照射对细胞活力影响不大, 与对照组无明显差别, 但随着照射强度的增加和培养时间的延长细胞活力逐渐降低, 说明紫外线的强度对肝细胞有一定的损伤, 而随着时间的延长肝细胞的凋亡也可能增加.

细胞凋亡早期, 细胞形态并不会发生明显的改变, 然而细胞膜电位的改变与细胞物质转运功能又是息息相关的, 能反应细胞的功能状态[19]. 因此检测细胞的膜电位变

化, 发现肝细胞膜电位在紫外线照射强度200 J/m^{2}时膜电位稳定, 细胞状态良好, 且培养到第五天也没有明显变化, 说明经过低剂量照射的肝细胞膜稳定性较好; 随着照射强度增大, 膜电位的差距变大, 细胞膜损伤, 细胞稳定性明显下降.

有文献[20,21]采用MLHC实验评价体外培养细胞的免疫原性大小. 本研究中的肝细胞是蛋白质抗原, 无供体抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)的存在, 是受体T细胞间接识别供体肝细胞. 将处理后的肝细胞与T淋巴细胞混合培养, 通过T细胞的增值评价不同照射强度下肝细胞的免疫原性大小, 结果显示经紫外线照射后的肝细胞, 并未丧失对同种MHC抗原的免疫应答能力. 但不同的照射强度对肝细胞免疫原性的影响是有差异的, 发现200 J/m^{2}照射的肝细胞引起淋巴细胞增值能力下降, 说明经过小剂量紫外线处理的肝细胞免疫原性下调; 但350 J/m^2、550 J/m^2、750 J/m^{2}组却有升高, 可能与肝细胞膜受损伤, 表达了相应的抗原成分有关. Venkateshan等体外研究发现紫外线照射肝细胞后引起T细胞活化, 产生的CD4+T细胞分泌细胞因子IL-10, 但不分泌IL-4和IFN-Y; 另外, 单核细胞/巨噬细胞和树突状细胞作为APC, 供体肝细胞植入后, 被APC识别并提呈给T细胞, 是免疫应答发生的基础. 通过紫外线照射诱导肝细胞表观遗传改变, 使APC无法识别, T细胞活化受阻, 从来导致免疫耐受[22].

综上所述, 200 J/m^{2}的紫外线照射可以降低成人原代肝细胞的免疫原性, 且在这个强度下, 肝细胞的活力和合成功能得到较好保留, 该研究结果或许在今后的HCT临床应用中减少免疫排斥有一定意义.

文章亮点

实验背景

肝细胞移植(hepatocyte transplantation, HCT)是治疗肝衰竭非常有前景的手段, 虽然很多因素影响其有效性, 但受体的免疫排斥反应是影响HCT疗效的主要因素, 为了减少其排异反应, 临床不得不应用大量的免疫抑制剂而增加其风险; 有实验证实紫外线可引起免疫抑制, 不过紫外线也能导致细胞DNA损伤, 那么如何寻求一种平衡, 既能降低肝细胞免疫原性, 又能避免紫外线对肝细胞的过度损伤, 从而较好保存肝细胞的稳定性和细胞合成功能. 所以寻找适合的紫外线照射强度或许可以达到这样的效果.

实验动机

本研究的主题就是通过不同的实验证实适合的紫外线强度既能引起相应的免疫抑制, 又不至于引起肝细胞的稳定性的破坏而影响细胞功能. 拟解决的问题是原代肝细胞的经紫外线照射对细胞活力、线粒体膜、蛋白合成功能和引起淋巴细胞增殖活性的影响. 这些问题的解决对HCT的临床应用有较好的促进作用.

实验目标

通过实验确定适合的紫外线照射强度, 在这一强度下可以抑制肝细胞的免疫反应, 且实验肝细胞的生物学活性不受或较少受影响. 实现这一目标可以提高移植细胞的存活效率, 减少或避免免疫抑制剂的应用.

实验方法

本研究取外科手术切除的良性病变肝组织, 经改良的胶原酶灌注法分离得到成人原代肝细胞, 分为对照组(0 J/m^2)和四个不同强度紫外线照射组(分别为200、350、550和750 J/m^2), 台盘蓝拒染和CCK-8法检测肝细胞的活力; JC-1检测线粒体膜电位的变化, 通过荧光显微镜可以观察膜电位变化导致的细胞凋亡, 并通过酶标仪读取OD值进一步量化膜损伤程度; 直接混合淋巴细胞肝细胞培养(mixed lymphocyte hepatocyte culture, MLHC)检测紫外线对肝细胞的引起淋巴细胞增殖的效率, 全自动生化分析仪检测肝细胞的白蛋白的合成功能. 从不同角度检测紫外线对肝细胞的影响.

实验结果

本研究基本达到实验目的, 首先成功分离来源于成人良性病变手术切除肝组织的肝细胞, 胎盘蓝拒染活率在90%以上, 在200 J/m^{2}紫外线强度照射组, CCK-8检测肝细胞的活率和形态学上与对照组无差异; JC-1法无论从荧光显微镜下观察所见还是酶标仪量化计算结果都展示了较好的线粒体膜稳定性; 生化结果也证实了在这一强度下肝细胞有较好的白蛋白合成功能; MLHC实验也表现出了肝细胞引起淋巴细胞增殖抑制现象, 且有统计学意义. 而增大照射强度则肝细胞则显示肝细胞的活力衰退、膜电位下降, 细胞凋亡, 从而细胞的蛋白合成能力减弱, 并且发现肝细胞引起淋巴细胞增殖能力加强, 这可能与因肝细胞受损表达了肝细胞相表观藏的抗原有关.

实验结论

发现低剂量的紫外线照射可降低肝细胞引起淋巴细胞增殖活性; 同时还能较好的保存肝细胞的活力、线粒体膜电位的稳定性, 从而保证了细胞功能的正常发挥, 通过本研究也证实了适当的紫外线照射可引起免疫抑制现象. 这些发现或许对HCT的临床实践有一定的应用价值.

展望前景

本研究的教训是做增殖实验只用了经典的MLHC实验检验肝细胞引起淋巴细胞增殖活力下降, 而应该选用更多的方法证实这一现象, 比如EdU实验检测细胞增殖过程中的DNA来进一步说明其增殖效应. 未来的研究方向是探索更好的肝细胞培养技术减少和组长肝细胞凋亡, 并一步研究紫外线对肝细胞表观生物学性状的影响, 说明其导致免疫抑制的机制.

4 参考文献

1 李爱民. 多点穿刺灌流法分离成人肝细胞及其体外功能的实验研究. 广州市: 南方医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.y1553525]
2 Freshney RI. Culture of specific cell types. John Wiley Sons, Inc., 2005 [DOI: 10.1002/0471747599.cac023]
3 Tolosa L, Pareja-Ibars E, Donato MT, Cortés M, López S, Jiménez N, Mir J, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Neonatal livers: a source for the isolation of good-performing hepatocytes for cell transplantation. *Cell Transplant* 2014; 23: 1229-1242 [PMID: 23803290 DOI: 10.3727/096368913X669743]
4 Ibars EP, Cortes M, Tolosa L, Gómez-Lechón MJ, López S, Castell JV, Mir J. Hepatocyte transplantation program: Lessons learned and future strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 874-886 [PMID: 26811633 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.874]
5 李兰娟. 肝细胞移植免疫排斥反应的机制与处理策略. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 52 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.06.019]
6 蔡鸿宇, 陈钟. 肝细胞移植免疫排斥反应的研究与应用. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 9538-9542 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2007.47.013]
7 Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FW. Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant* 2016; 6: 42-53 [PMID: 27011904 DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.42]
8 Han B, Lu Y, Meng B, Qu B. Cellular loss after allogenic hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1-5 [PMID: 19136883 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181919212]
9 Puppi J, Strom SC, Hughes RD, Bansal S, Castell JV, Dagher I, Ellis EC, Nowak G, Ericzon BG, Fox IJ, Gómez-Lechón MJ, Guha C, Gupta S, Mitry RR, Ohashi K, Ott M, Reid LM, Roy-Chowdhury J, Sokal E, Weber A, Dhawan A. Improving the techniques for human hepatocyte transplantation: report from a consensus meeting in London. *Cell Transplant* 2012; 21: 1-10 [PMID: 21457616 DOI: 10.3727/096368911X566208]
10 刘莉, 唐世刚. 一种改良的胶原酶灌流高效分离肝细胞技术的建立. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 227-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2012.03.018]
11 Alessandri C, Basili S, Maurelli M, Andreozzi P, Violi F, Cordova C. Relationship between lipoprotein(a) levels in serum and some indices of protein synthesis in liver cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1994; 224: 125-129 [PMID: 8004782 DOI: 10.1016/0009-8981(94)90178-3]
12 Khan Z, Strom SC. Hepatocyte Transplantation in Special Populations: Clinical Use in Children. *Methods Mol Biol* 2017; 1506: 3-16 [PMID: 27830542 DOI: 10.1007/978-1-4939-6506-9_1]
13 傅一鸣. 肝细胞移植研究进展. 齐鲁师范学院学报 2011; 26: 56-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-2816.2011.03.013]
14 杜传福, 于立新. 供体肝细胞诱导受体移植物免疫耐受机制. 肝脏 2006; 11: 128-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2006.02.025]
15 Takeuchi H, Yoshikawa M, Kanda S, Nonaka M, Nishimura F, Yamada T, Ishizaka S, Sakaki T. Implantation of xenografts into the parkinsonian rat brain after portal venous administration of xenogeneic donor spleen cells. *J Neurosurg* 2001; 94: 775-781 [PMID: 11354409 DOI: 10.3171/jns.2001.94.5.0775]
16 康克非. 中波紫外线免疫抑制机制的研究. 国际皮肤性病学杂志 2007; 33: 337-339 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2007.06.005]
17 Gupta S, Rajvanshi P, Sokhi R, Slehria S, Yam A, Kerr A, Novikoff PM. Entry and integration of transplanted hepatocytes in rat liver plates occur by disruption of hepatic sinusoidal endothelium. *Hepatology* 1999; 29: 509-519 [PMID: 9918929 DOI: 10.1002/hep.510290213]
18 吴福生. 肝细胞生长因子及其受体在肝癌进展中的作用及骨化三醇调控肝癌细胞的机制研究. 博士论文, 浙江大学 2006. Available from: http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=degree&id=Y878068
19 陈楠楠, 刘春雨, 黄世林, 向阳, 张晨, 张德杰. 线粒体膜电位在PUVA诱导HL-60、K562细胞凋亡时的变化. 中药材 2008; 31: 1679-1681 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-4454.2008.11.027]
20 于海华. 肝癌患者细胞免疫状态的研究及肝癌切除对细胞免疫的影响. 博士论文, 复旦大学. 2008 [DOI: 10.7666/d.y1965256]
21 房崇芸, 吴雄文, 韩军艳, 刘敏, 梁智辉, 龚非力. 长期混合淋巴细胞培养-细胞毒实验模型的建立. 中华器官移植杂志 2001; 22: 277-279 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2001.05.008]
22 Venkateshan V, Shakeel NB, Rao NM, Amash V, Rangarajan N, Habibullah CM. Differential responses of UV-B irradiation on the viability and intracellular calcium influx in goat hepatocytes-in vitro effect. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 161-166 [PMID: 15646038 DOI: 10.1023/b:mcbi.0000049155.32426.10]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月8日; 28(15): 691-698

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.691

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

新型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤的危险因素分析

唐裕福, 姜 鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权宇, 滕 玥, 于 浩, 孟 浩, 张 巍, 马 壮

唐裕福, 姜鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权, 滕玥, 于浩, 孟浩, 张巍, 马壮, 北部战区总医院 辽宁省沈阳市 110016

唐裕福, 王新伟, 张权宇, 滕玥, 于浩, 孟浩, 马壮, 火神山医院 湖北省武汉市 430113

唐裕福, 主治医师, 研究方向为肝癌合并门静脉癌栓发生和发展的分子机制研究.

作者贡献分布: 此课题由唐裕福与马壮共同设计; 研究过程由唐裕福、姜鹏、张怡冰、王新伟、王渊博、张权宇、滕玥、于浩、孟浩、张巍及马壮操作完成; 数据分析由唐裕福与张怡冰完成; 本论文书写由唐裕福完成.

通讯作者: 马壮, 博士, 主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 北部战区总医院. ma-tianyi@163.com

收稿日期: 2020-04-21
修回日期: 2020-06-27
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-08-08

Risk factors for COVID-19-related liver injury

Yu-Fu Tang, Peng Jiang, Yi-Bing Zhang, Xin-Wei Wang, Yuan-Bo Wang, Quan-Yu Zhang, Yue Teng, Hao Yu, Hao Meng, Wei Zhang, Zhuang Ma

Yu-Fu Tang, Peng Jiang, Yi-Bing Zhang, Xin-Wei Wang, Yuan-Bo Wang, Quan-Yu Zhang, Yue Teng, Hao Yu, Hao Meng, Wei Zhang, Zhuang Ma, the General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Yu-Fu Tang, Xin-Wei Wang, Quan-Yu Zhang, Yue Teng, Hao Yu, Hao Meng, Zhuang Ma, Huoshenshan Hospital, Wuhan 430013, Hubei Province, China.

Corresponding author: Ma Zhuang, PhD, Chief Physician, the General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenhe District, Shenyang 110016, Liaoning Province, China. ma-tianyi@163.com

Received: 2020-04-21
Revised: 2020-06-27
Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

Abnormal liver function is frequently present in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19), and the reasons for abnormal liver function are still largely unknown. In the present study, we performed a retrospective analysis of COVID-19 cases to identify the risk factors for liver injury.

AIM

To identify the risk factors for COVID-19-related liver injury.

METHODS

One-hundred patients with confirmed COVID-19 who were hospitalized at Huoshenshan Hospital between February 4 and February 29, 2020 were included. Basic information and laboratory parameters (liver function tests) were collected and analyzed.

RESULTS

Of the 100 COVID-19 patients included, 54% were male and 46% were female. The average age was 59.89 ± 13.07 years. The patients had clinical manifestations of fever (81%), cough (64%), and limb fatigue (52%) at preadmission. Abnormal liver function was observed in 38 patients, including elevated alanine aminotransferase (ALT; 28 patients), aspartate aminotransferase (AST; 10 patients), and gamma-glutamyl transferase (GGT; 20 patients). Patients who had elevated ALT, AST, or GGT were significantly more often present in male patients ($P < 0.001$, $P = 0.006$ and $P < 0.001$, respectively). There was no statistical difference in liver function parameters between patients who received and did not receive prehospital treatment.

CONCLUSION
Abnormal liver function is more likely to be observed in male patients with COVID-19.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COVID-19; Liver injury; Risk factor

Citation: Tang YF, Jiang P, Zhang YB, Wang XW, Wang YB, Zhang QY, Teng Y, Yu H, Meng H, Zhang W, Ma Z. Risk factors for COVID-19-related liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 691-698
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/691.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.691

摘要

背景

肝功能损伤情况在新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)患者中较为常见, 具体原因不甚清楚. 本研就回顾性分析COVID-19患者的临床资料, 探讨肝功能损伤的危险因素, 期望为新型冠状病毒感染相关的肝功能损伤的防治提供理论依据.

目的

本研究旨在探讨COVID-19患者肝功能损伤的相关危险因素.

方法

整理2020-02-04/2020-02-29日于武汉火神山医院诊治的100例COVID-19患者的临床病历资料. 分析性别、年龄、基础疾病、饮食情况和入院前服药情况等临床参数与各项肝功能指标表达的关系.

结果

在100例新型冠状病毒肺炎患者中, 54例为男性, 其平均年龄为59.89岁±13.07岁. 新型冠状病毒肺炎的常见临床症状为发热(81%)、咳嗽(64%)、乏力(52%). 在100例患者中, 38例患者观察到肝功能的异常, 包括28例有丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高, 10例有天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高, 20例有谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, γ-GGT)升高, 7例有碱性磷酸酶升高, 6例有总胆红素升高, 15例有乳酸脱氢酶升高. 男性患者更易出现ALT (P<0.001)、AST (P = 0.006)和γ-GGT (P<0.001)的升高. 入院前抗病毒药或中成药应用与COVID-19患者的各项肝功能指标之间无统计学意义.

结论

男性新冠病毒性肺炎患者更易出现肝功能损伤.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 肝功能损伤; 危险因素

核心提要: 既往研究发现, 男性更易感染新型冠状病毒, 且病情更为严重. 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)的病情严重程度与可能机体的炎症风暴有关, 持续的炎症因子释放, 不仅导致肺脏的损伤, 亦可导致肝脏、肾脏等脏器损伤. 在本研究中, 我们证实男性COVID-19患者更易出现肝功能损伤.

文献来源: 唐裕福, 姜鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权宇, 滕玥, 于浩, 孟浩, 张巍, 马壮. 新型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤的危险因素分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 691-698
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/691.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.691

0 引言

2019-12, 新型冠状病毒感染导致的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)在我国湖北省武汉市爆发, 而后迅速蔓延至我国其他地区及境外[1,2]. 随着COVID-19确诊病例的剧增, COVID-19疫情被世界卫生组织列为“国际关注的突发公共卫生事件”. 部分COVID-19患者除表现为发热、干咳、胸闷等呼吸道症状, 还伴随有不同程度的肝功能损伤, 且肝功能损伤情况在重症患者中更为常见[3-7]. 因而, 探索COVID-19患者肝功能损伤的危险因素具有十分重要的现实意义, 一方面可以加深对该疾病的了解, 另一方面为肝功能损伤的防治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2020-02-04/2020-02-29日于武汉火神山医院诊治的115例实验室诊断明确的COVID-19(普通型)患者的临床病历资料. COVID-19诊断标准参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[8]. 入组标准: (1) RT-PCR结果提示新型冠状病毒核酸阳性及相应胸部计算机断层扫描影像学改变; (2)无乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎等肝病; (3)临床资料完整. 按照入组标准, 最终入组病例为100例. 整理COVID-19患者的临床参数, 包括性别、年龄、既往基础疾病病史、饮食情况、入院前服药情况、入院后第一天的肝功能化验结果.

1.2 方法 参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》, 明确诊断COVID-19的患者均收入负压隔离病房进行管理和治疗, 普通型患者常规予以抗病毒、中药汤剂等对症治疗. 肝功能损伤患者予以口服甘草酸二铵肠溶胶囊.

统计学处理 应用Excel 2016整理相关临床资料并

建立数据库, 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析. 通过χ^2检验分析临床特征相关指标与各肝功能指标的关系; P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 临床病历资料特征 100例COVID-19患者入院前后至少有一次病毒核酸检测均为阳性, 均无乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎等肝病基础病史, 否认入院前接受保肝药物治疗. 在100例患者中, 男性54例, 平均年龄为59.89岁±13.07岁. 37例患者既往高血压病史, 8例患者既往冠心病病史, 3例合并糖尿病病史, 2例合并恶性肿瘤. 63例患者入院前曾接受抗病毒药物治疗, 50例患者入院前口服中成药治疗. COVID-19最常见的临床症状为发热(81%), 咳嗽(64%)和乏力(52%). 38例患者观察到肝功能异常, 包括28例患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高, 10例患者观察到天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的异常升高, 20患者有谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, γ-GGT)的异常升高, 7例的患者有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高, 6例患者有总胆红素(total bilirubin, TBIL)升高, 15例患者有乳酸脱氢酶升高, 详见表1.

2.2 COVID-19患者肝功能损伤的危险因素 应用χ^2检验分别分析性别、年龄、既往基础疾病病史和入院前服药情况等参数与各项肝功能指标的关系; 分析结果显示, 在COVID-19患者中, 男性ALT升高的比例明显高于女性患者(46.30% *vs* 6.52%, P<0.001). 男性患者更易出现AST升高(18.52% *vs* 0%, P = 0.006). 男性(33.33% *vs* 4.35%, P<0.001)患者出现GGT升高的比例更高. 既往疾病史、临床症状及入院前抗病毒药物应用等与患者各项肝功能指标之间无统计学意义, 详见表2-4.

3 讨论

肝功能损伤在COVID-19患者中较为常见, 亦获得越来越多的关注. 例如, Chen等[3]报道了来自武汉金银潭医院99例患者的临床病例特征. 该研究发现, 有28例(28%)患者出现ALT的异常升高, 有35例(35%)患者出现AST的异常升高, 其中1例患者表现为严重的肝功能损害(ALT: 7590 U/L, AST: 1445 U/L). Guan等[4]报道了全国41省市医院的1099例COVID-19患者的临床数据, 结果显示ALT、AST异常升高(>40 IU/L)的比例分别为22.2%和21.3%, TBIL异常升高的比例为10.5%. 在本次研究中, 我们发现ALT、AST异常升高的比例分别为28%和10%, γ-GGT、ALP异常升高的比分别例为20%和7%, TBIL升高的比例为6%. 然而, COVID-19相关肝功能损伤的原因仍不甚清楚. 探索COVID-19相关肝功能损伤的原因对其防治策略的制定具有十分重要的现实临床意义.

新型冠状病毒主要通过与人血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合进入细胞[9]. 肺泡2型细胞高表达ACE2, 因此肺脏成为新型冠状病毒的主要靶器官[10]. Chai等[11]发现, ACE2在少量的肝组织细胞中表达, 且主要在胆管细胞上表达, 提示新型冠状病毒可能通过感染胆管上皮细胞导致肝功能异常. 然而, 有学者提出[12], 毛细胆管、胆小管等是胆汁的分泌运输通道, 而新型冠状病毒属于包膜病毒, 对胆汁极为敏感, 难以通过“腔缘表达”的ACE2感染胆管细胞. 此外, 从目前报道的COVID-19患者的临床资料数据来看, 代表胆管损伤的指标γ-GGT、ALP并无显著升高. 因而, 有专家学者认为, 病毒本身引起肝功能损伤的可能性较小. 需要特别说明的是, 严重急性呼吸道综合症(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒感染时也常伴随着肝功能损伤, 而且有直接的病理证据支持SARS病毒可以感染肝组织[13]. Xu等[14]完成的COVID-19患者针吸病理结果显示, 肝脏组织有中度的微血管脂肪变性以及轻度的肝小叶和门脉活性, 提示肝损伤可能是有新冠病毒感染或药物性肝损伤引起. 《新型冠状病毒肺炎诊断方案(试行第七版)》[15]公布了尸解和穿刺组织病理观察结果, 发现患者肝脏肿大, 存在肝细胞变性、灶性坏死伴中性粒细胞浸润; 肝血窦充血, 汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润, 微血栓形成; 镜下未能发现病毒包涵体和病毒颗粒等直接证据, 提示病毒可能并不会直接感染肝脏组织. 然而, 目前尸体解剖病理的例数有限, 仍很难定断新冠病毒是否可以直接感染肝脏组织, 有待于进一步的证据支持.

目前有研究表明, 男性更容易感染新型冠状病毒, 并且男性COVID-19患者的病情更为严重. 例如, Hunag等[6]报道了来自北京中日友好医院的41例COVID-19患者的临床资料. 结果显示, 男性患者疾病进展更为迅速, 需要转入ICU治疗; 在重症监护室(intensive care unit, ICU)治疗的COVID-19患者中, 男性(85%)的占比极高. Yang等[7]报道了52例来自武汉金银潭医院的重症COVID-19患者的临床资料. 该研究发现, 在所有重症患者中, 35例(67%)为男性, 且男性患者的死亡率(66%)更高. 在本次研究中, 我们发现男性COVID-19患者的各项肝功能指标(ALT、AST、γ-GGT和白蛋白)异常情况更为常见, 提示男性患者更易出现COVID-19相关肝功能损伤. 我们的研究结果, 进一步证实了在COVID-19病程中男性的病情可能要更为严重. 有研究发现[6], 在新型冠状病毒感染者的血清中检测到高浓度表达的炎症因子IL1B, IFN γ , IP10和MCP1; 与未进入ICU的轻症患者

表 1　100例新型冠状病毒肺炎患者的一般临床资料

参数	数值
性别(男/女)	54/46
年龄(mean ± SD, 岁)	59.89 ± 13.07
高血压病病史(有/无)	37/63
冠心病病史(有/无)	8/92
糖尿病病史(有/无)	3/98
恶性肿瘤病史(有/无)	2/98
饮食情况(差/正常)	65/35
入院前抗病毒药应用(有/无)	63/37
入院前中成药应用(有/无)	50/50
发热(有/无)	81/19
咳嗽(有/无)	64/36
乏力(有/无)	52/48
腹泻(有/无)	5/95
淋巴细胞计数(<2 × 10^9/L≥2 × 10^9/L)	90/10
ALT (≤40/>40 IU/L)	72/28
AST (≤45/>45 IU/L)	90/10
TBIL (≤21/>21 μmol/L)	94/6
γ-GGT (≤60/>60 IU/L)	80/20
ALP (≤125/>125 IU/L)	93/7
LDH (≤250/>250 IU/L)	85/15

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; γ-GGT: r-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶.

相比较, 入ICU的重症患者血清中炎症因子GCSF, IP10, MCP1, MIP1A和TNFα的表达水平更高. 提示COVID-19的病情严重程度可能与机体的炎症风暴有关. 因而, 我们推测在新型冠状病毒感染过程中, 男性患者更易出现机体过强的免疫反应, 引起持续的炎症因子分泌, 不仅导致肺脏的损伤, 还可引起肝脏等其他脏器的损伤.

COVID-19目前没有有效的抗病毒药物, 《新型冠状病毒肺炎诊断方案(试行第七版)》建议可试用α-干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹和阿比多尔, 并建议医学观察期可应用中成药. 在本次入组研究的100例患者中, 66%的患者入院前曾口服阿比多尔或奥司他韦等抗病毒药物, 50%的患者入院前曾口服过莲花清瘟胶囊/颗粒等中成药. 鉴于抗病毒药物α-干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、阿比多尔、中成药等均有可能引起肝功能损伤[16-20], 目前认为COVID-19相关肝功能损伤可能与药物性不良反应有关. 尽管我们的研究结果发现, 口服抗病毒药物和中成药与肝功能损伤之间并无统计学差异, 但口服抗病毒药物的患者出现ALT升高的比例更高(33.33% *vs* 18.92%), 口服中成药患者出现ALT升高的比例也要高于未口服中成药组(32% *vs* 24%). 基于本次研究样本量限制, 药物性肝损伤是否为COVID-19相关肝功能损伤的主要原因之一, 仍需要进一步的研究探索.

我们本次研究, 在一定程度上阐释了COVID-19相关肝功能损伤的风险因素, 具有一定的参考意义. 然而, 研究选择的病例数量有限, 且为但中心数据, 不免存在研究结果偏倚. 进一步的多中心大数据的临床研究, 可望详细的阐释COVID-19相关肝功能损伤的风险因素, 为临床制定COVID-19相关肝功能损伤的防治策略提供更为可靠的理论依据.

综上所述, 我们研究发现, 男性患者更易出现COVID-19相关的肝功能损伤, 药物性肝损伤可能不是COVID-19相关肝功能损伤的主要原因. 新型冠状病毒是否直接感染肝组织导致肝损伤, 仍需要进一步的研究探索.

文章亮点

实验背景

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)是新型冠状病毒感染引起的一种新型感染性疾病. COVID-19除表现为发热、乏力、干咳等症状外, 还常伴随着肝功能损伤. COVID-19患者中肝功能损伤的发生率约为14.8%-53%, 主要表现为丙氨酸氨基转移酶

表 2　影响新型冠状病毒肺炎患者丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶表达的因素, *n* (%)

	ALT (IU/L), 正常范围: 7–40		χ^2值	*P*值	AST (IU/L), 正常范围: 7–45		χ^2值	*P*值
	≤40	>40			≤45	>45		
性别								
男	29 (53.70)	25 (46.30)	19.493	< 0.001	44 (81.48)	10 (18.52)	7.519	0.006
女	43 (93.48)	3 (6.52)			46 (100)	0 (0)		
年龄								
≥60岁	47 (74.60)	16 (25.40)	0.572	0.449	57 (90.48)	6 (9.52)	0.000	1.000
<60岁	25 (67.57)	12 (32.43)			33 (89.19)	4 (10.81)		
高血压病史								
有	27 (72.97)	10 (27.03)	0.028	0.868	33 (89.19)	4 (10.81)	0.000	1.000
无	45 (71.43)	18 (28.57)			57 (90.48)	6 (9.52)		
冠心病病史								
有	6 (75.00)	2 (25.00)	0.000	1.000	8 (100)	0 (0)	0.136	0.712
无	66 (71.74)	26 (28.26)			82 (91.11)	10 (8.89)		
糖尿病病史								
有	2 (66.67)	1 (33.33)	0.0000	1.000	2 (66.67)	1 (33.33)	0.153	0.696
无	70 (72.16)	27 (27.84)			88 (90.72)	9 (9.28)		
肿瘤病史								
有	2 (100)	0 (0)	0.0092	0.924	2 (100)	0 (0)	0.000	1.000
无	70 (71.43)	28 (28.57)			88 (89.80)	10 (10.20)		
饮食情况								
差	49 (74.24)	17 (25.76)	0.484	0.487	59 (89.39)	7 (10.61)	0.000	1.000
正常	23 (67.65)	11 (32.35)			31 (91.18)	3 (8.82)		
入院前抗病毒药应用								
有	42 (66.67)	21 (33.33)	2.402	0.121	56 (88.89)	7 (11.11)	0.019	0.89
无	30 (81.08)	7 (18.92)			34 (91.89)	3 (8.11)		
入院前中成药应用								
有	34 (68.00)	16 (32.00)	0.794	0.373	44 (88.00)	6 (12.00)	0.444	0.505
无	38 (76.00)	12 (24.00)			46 (92.00)	4 (8.00)		
发热								
有	56 (69.14)	25 (30.86)	1.735	0.188	71 (87.65)	10 (12.35)	1.415	0.234
无	16 (84.21)	3 (15.79)			19 (100)	0 (0)		
咳嗽								
有	45 (70.31)	19 (29.69)	0.251	0.616	59 (93.65)	5 (6.35)	0.391	0.532
无	27 (75.00)	9 (25.00)			31 (86.11)	5 (13.89)		
乏力								
有	41 (78.85)	11 (21.15)	2.519	0.113	46 (88.46)	6 (11.52)	0.04	0.841
无	31 (64.58)	17 (35.42)			44 (91.67)	4 (8.33)		
腹泻								
有	3 (60.00)	2 (40.00)	0.010	0.919	3 (60.00)	2 (40.00)	2.339	0.126
无	69 (72.63)	26 (27.36)			87 (91.58)	8 (8.42)		
淋巴细胞计数								
$<2\times10^9$/L	63 (70.00)	27 (30.00)	0.931	0.334	81 (90.00)	9 (10.00)	0.000	1.000
$\geq2\times10^9$/L	9 (90.00)	1 (10.00)			9 (90.00)	1 (10.00)		

淋巴细胞计数正常范围: $2–4\times10^9$/L. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶.

(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的轻度升高. 然而, COVID-19相关的肝功能损伤的机制不甚清楚.

实验动机

COVID-19相关肝功能损伤较为常见, 其原因不清. 探索COVID-19患者肝功能损伤的危险因素具有十分重要的

表 3　影响新型冠状病毒肺炎患者谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶表达的因素, *n* (%)

	γ-GGT (IU/L), 正常范围: 10-60		χ^2值	*P*值	ALP (IU/L), 正常范围: 45-125		χ^2值	*P*值
	≤60	>60			≤125	>125		
性别								
男	36 (67.67)	18 (33.33)	13.043	<0.001	49 (90.74)	5 (9.26)	0.321	0.671
女	44 (95.65)	2 (4.35)			44 (95.65)	2 (4.35)		
年龄								
≥60岁	51 (80.95)	12 (19.05)	0.097	0.756	59 (93.65)	4 (6.35)	0.000	1.000
<60岁	29 (78.38)	8 (21.62)			34 (91.89)	3 (8.11)		
高血压病史								
有	31 (83.78)	6 (16.22)	0.526	0.468	34 (91.89)	3 (8.11)	0.000	1.000
无	49 (77.78)	14 (22.22)			59 (91.89)	4 (6.35)		
冠心病病史								
有	7 (87.50)	1 (12.50)	0.008	0.927	8 (100)	0 (0)	0.008	0.931
无	73 (79.35)	19 (20.65)			85 (92.39)	7 (7.61)		
糖尿病病史								
有	3 (100)	0 (0)	0.0210	0.883	3 (100)	0 (0)	0.000	1.000
无	77 (79.38)	20 (20.62)			90 (92.78)	7 (7.22)		
肿瘤病史								
有	2 (100)	0 (0)	0.000	1.000	2 (100)	0 (0)	0.000	1.000
无	78 (79.59)	20 (20.41)			91 (92.86)	7 (7.14)		
饮食情况								
差	56 (84.85)	10 (15.15)	2.852	0.091	61 (92.42)	5 (7.58)	0.000	1.000
正常	24 (70.59)	10 (29.41)			32 (94.12)	2 (5.88)		
入院前抗病毒药应用								
有	50 (79.37)	13 (20.63)	0.043	0.836	58 (92.06)	5 (7.94)	0.005	0.942
无	30 (81.08)	7 (18.92)			35 (94.59)	2 (5.41)		
入院前中成药应用								
有	38 (76.00)	12 (24.00)	1.000	0.317	44 (88.00)	6 (12.00)	2.458	0.117
无	42 (84.00)	8 (16.00)			49 (98.00)	1 (2.00)		
发热								
有	64 (79.01)	17 (20.99)	0.037	0.848	74 (91.36)	7 (8.54)	0.688	0.407
无	16 (84.21)	3 (15.79)			19 (100)	0 (0)		
咳嗽								
有	54 (84.38)	10 (15.62)	2.127	0.145	58 (90.63)	6 (9.37)	0.694	0.405
无	26 (72.22)	10 (27.78)			35 (97.22)	1 (2.78)		
乏力								
有	45 (86.54)	7 (13.46)	2.895	0.089	50 (96.15)	2 (3.85)	0.800	0.371
无	35 (72.92)	13 (27.08)			43 (89.58)	5 (10.42)		
腹泻								
有	4 (80.00)	1 (20.00)	0.000	1.000	5 (100)	0 (0)	0.000	1.000
无	76 (80.00)	19 (20.00)			88 (92.63)	7 (7.37)		
淋巴细胞计数								
<2 × 10^9/L	71 (78.89)	19 (21.11)	0.174	0.667	83 (92.22)	7 (7.78)	0.068	0.794
≥2 × 10^9/L	9 (90.00)	1 (10.00)			10 (100)	0 (0)		

淋巴细胞计数正常范围: 2-4 × 10^9/L. γ-GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶.

现实意义, 一方面可以加深对该疾病的了解, 另一方面为肝功能损伤的防治提供理论依据.

实验目标

本研究回顾性分析了100例COVID-19患者临床资料, 旨在探索COVID-19相关肝功能损伤的危险因素. 既往研究发现男性更易感染新型冠状病毒, 并且更易发展成为重症. 在本研究中, 我们亦发现男性患者更易出现肝功能损伤. 进一步探索男性更易感染新型冠状病毒及引起肝功能损伤的分子机制, 对新型冠状病毒的整体防治具有重要的科学意义.

实验方法

本研究收集整理100例COVID-19患者的临床资料, 建立数据库, 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析. 通过χ^2检验分析临床特征相关指标与各肝功能指标的关系.

表 4　影响新型冠状病毒肺炎患者总胆红素和乳酸脱氢酶表达的因素, *n* (%)

	TBIL (μmol/L), 正常范围: 0–21		χ^2值	*P*值	LDH (IU/L), 正常范围: 120–250		χ^2值	*P*值
	≤21	>21			≤250	>250		
性别								
男	49 (90.74)	5 (9.26)	1.133	0.287	43 (79.63)	11 (20.37)	2.655	0.103
女	45 (97.83)	1 (2.17)			42 (91.30)	4 (9.70)		
年龄								
≥60岁	61 (96.83)	2 (3.17)	1.246	0.264	53 (84.13)	10 (15.87)	0.102	0.750
<60岁	33 (89.19)	4 (10.81)			32 (86.49)	5 (13.51)		
高血压病史								
有	36 (97.30)	1 (6.70)	0.394	0.530	31 (83.78)	6 (16.22)	0.068	0.794
无	58 (92.06)	5 (7.94)			54 (85.71)	9 (14.29)		
冠心病病史								
有	8 (100)	0 (0)	0.000	1.000	8 (100)	0 (0)	0.522	0.470
无	86 (93.48)	6 (6.52)			77 (83.70)	15 (16.30)		
糖尿病病史								
有	3 (100)	0 (0)	0.000	1.000	2 (66.67)	1 (33.33)	0.007	0.935
无	91 (93.81)	6 (6.19)			83 (85.57)	14 (14.43)		
肿瘤病史								
有	2 (100)	0 (0)	0.000	1.000	2 (100)	0 (0)	0.000	1.000
无	92 (93.88)	6 (6.12)			83 (86.46)	15 (13.54)		
饮食情况								
差	63 (95.45)	3 (4.55)	0.167	0.683	56 (84.85)	10 (15.15)	0.003	0.953
正常	31 (91.18)	3 (8.82)			29 (85.29)	5 (14.71)		
入院前抗病毒药应用								
有	58 (92.06)	5 (7.94)	0.394	0.530	54 (85.71)	9 (14.29)	0.068	0.794
无	36 (97.30)	1 (2.70)			31 (83.78)	6 (16.22)		
入院前中成药应用								
有	47 (94.00)	3 (6.00)	0.000	1.000	41 (82.00)	9 (18.00)	0.706	0.401
无	47 (94.00)	3 (6.00)			44 (88.00)	6 (12.00)		
发热								
有	77 (95.06)	4 (4.94)	0.149	0.699	67 (82.72)	14 (17.28)	0.929	0.335
无	17 (89.47)	2 (10.53)			18 (94.74)	1 (5.26)		
咳嗽								
有	60 (93.75)	4 (6.25)	0.000	1.000	55 (88.71)	9 (11.29)	0.123	0.726
无	34 (94.44)	2 (5.56)			30 (83.33)	6 (16.67)		
乏力								
有	51 (83.33)	1 (16.67)	1.864	0.172	43 (82.69)	9 (17.31)	0.452	0.501
无	43 (89.58)	5 (10.42)			42 (87.50)	6 (12.50)		
腹泻								
有	5 (100)	0 (0)	0.000	1.000	4 (80.00)	1 (20.00)	0.000	1.000
无	89 (93.68)	6 (6.32)			81 (85.26)	14 (14.74)		
淋巴细胞计数								
$<2\times10^9$/L	84 (93.33)	6 (6.67)	0.02	0.888	76 (84.44)	14 (15.56)	0.000	1.000
$\geq2\times10^9$/L	10 (100)	0 (0)			9 (90.00)	1 (10.00)		

淋巴细胞计数正常范围: $2–4\times10^9$/L. TBIL: 总胆红素; LDH: 乳酸脱氢酶.

实验结果

在本次研究中, 我们发现ALT、AST异常升高的比例分别为28%和10%,谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, γ-GGT)、碱性磷酸酶异常升高的比分别例为20%和7%, 总胆红素升高的比例为6%. 男性患者更易出现ALT (*P*<0.001)、AST (*P* = 0.006)和γ-GGT (*P*<0.001)

的升高.

实验结论

男性患者更易出现COVID-19相关的肝功能损伤.

展望前景

本研究纳入的样本量有限, 且为单中心的回顾性研究, 研究结果可能存在偏倚. 进行多中心、大样本量的研究, 能更为准确的分析COVID-19相关肝功能损伤的危险因素, 为临床防治提供更为准确的参考依据. 尸体解剖病理结果能为新冠病毒是否直接感染肝组织提供直接证据, 并为制定科学合理的临床诊治策略的理论依据.

4 参考文献

1 Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect* 2020; 80: 373-377 [PMID: 32109444 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.010]

2 Habibzadeh P, Stoneman EK. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med* 2020; 11: 65-71 [PMID: 32020915 DOI: 10.15171/ijoem.2020.1921]

3 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]

4 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720 [PMID: 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032]

5 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-1069 [PMID: 32031570 DOI: 10.1001/jama.2020.1585]

6 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506 [PMID: 31986264 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5]

7 Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-481 [PMID: 32105632 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5]

8 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版). (2020-02-19) Available from: http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf

9 Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94: e00127-20 [PMID: 31996437 DOI: 10.1128/JVI.00127-20]

10 Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-637 [PMID: 15141377 DOI: 10.1002/path.1570]

11 Chai XQ, Hu LF, Zhang Y, Han WY, Lu Z, Ke AW, Zhou J, Shi GM, Fang N, Fan J, Cai JB, Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* 2020 [DOI: 10.1101/2020.02.03.931766]

12 鲁凤民, 曾婉嘉, 文夏杰, 廖昊, 邹军, 王雷婕, 席婧媛, 王建文, 王杰, 陈香梅. 新型冠状病毒感染肺炎患者肝酶异常的机制研究. 中华肝脏病杂志 2020; 28: 100-106 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.05.001]

13 Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, Geng J, Cai J, Han H, Li X, Kang W, Weng D, Liang P, Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203: 622-630 [PMID: 15141376 DOI: 10.1002/path.1560]

14 Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420-422 [PMID: 32085846 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X]

15 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版). (2020-02-19) Available from: http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf

16 Sherman KE, Shire NJ, Cernohous P, Rouster SD, Omachi JH, Brun S, Da Silva B. Liver injury and changes in hepatitis C Virus (HCV) RNA load associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy for treatment-naive HCV-HIV-coinfected patients: lopinavir-ritonavir versus nelfinavir. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1186-1195 [PMID: 16163639 DOI: 10.1086/444501]

17 Igawa T, Fushimi S, Matsuo R, Ikeda F, Nouso K, Yoshino T, Nakatsukasa H. Severe liver injury associated with simeprevir plus pegylated interferon/ribavirin therapy in a patient with treatment-naïve genotype 1b hepatitis C virus: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7: 465-470 [PMID: 26184030 DOI: 10.1007/s12328-014-0527-x]

18 Hurt CB, Napravnik S, Moore RD, Eron JJ Jr. Hepatic safety and tolerability of raltegravir among HIV patients coinfected with hepatitis B and/or C. *Antivir Ther* 2014; 19: 415-422 [PMID: 24458137 DOI: 10.3851/IMP2738]

19 Mateo-Carrasco H, Gálvez-Contreras MC, Fernández-Ginés FD, Nguyen TV. Elevated liver enzymes resulting from an interaction between Raltegravir and Panax ginseng: a case report and brief review. *Drug Metabol Drug Interact* 2012; 27: 171-175 [PMID: 23092794 DOI: 10.1515/dmdi-2012-0019]

20 Zhang HY, Wang HL, Zhong GY, Zhu JX. Molecular mechanism and research progress on pharmacology of traditional Chinese medicine in liver injury. *Pharm Biol* 2018; 56: 594-611 [PMID: 31070528 DOI: 10.1080/13880209.2018.1517185]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月8日; 28(15): 699-709

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.699

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

内放射支架与普通覆膜支架治疗中晚期食管癌疗效及并发症比较的Meta分析: 943例

黄 妹, 韩 明, 文剑波

黄妹, 韩明, 文剑波, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科 江西省萍乡市 337000

黄妹, 南方医科大学消化内科在读研究生, 研究方向为食管癌发病机制及食管癌放射治疗.

作者贡献分布: 此课题由黄妹、韩明及文剑波共同设计; 数据由黄妹收集与整理; 后期数据制作表格及图表在韩明与文剑波的指导下由黄妹完成; 本论文由黄妹完成; 后期由韩明与文剑波指导修改.

通讯作者: 文剑波, 教授, 主任医师, 337000, 江西省萍乡市安源区武功山中大道8号, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科. wenjbpx@126.com

收稿日期: 2020-05-15
修回日期: 2020-06-29
接受日期: 2020-07-05
在线出版日期: 2020-08-08

Meta-analysis of efficacy and complications of intraluminal radioactive stent and common covered stent in treatment of advanced esophageal cancer

Mei Huang, Ming Han, Jian-Bo Wen

Mei Huang, Ming Han, Jian-Bo Wen, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Jian-Bo Wen Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, No. 8 Wugong Shanzhong Avenue, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. wenjbpx@126.com

Received: 2020-05-15
Revised: 2020-06-29
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

The main symptom of advanced esophageal cancer is dysphagia. Because there is no indication for surgery, in order to improve the patient's symptoms and quality of life, esophageal stent therapy has become the main palliative treatment. Based on the results of many studies, it can be speculated that intraluminal radioactive stent is better since it combines the function of ordinary stent and brachytherapy.

AIM

To evaluate the difference in the curative effect and complications between intraluminal radioactive stent (iodine 125 particle scaffold) and common covered stent in patients with mid-advanced esophageal cancer.

METHODS

A computer search of the electronic databases PubMed (1989/2020-03), Web of Science (2000/2020-03), Wiley Online Library (1992/2020-03), CNKI database (1978/2020-03), Wanfang database (1997/2020-03), and VIP database (2000/2020-03) and a manual search of Cochrance library were performed to retrieve articles using the method recommended by the Cochrance System Evaluator's Manual (version 4.2.2). The Oxford's 2011 evidence level assessment was used to evaluate the quality of the included articles, and Meta-analysis was performed using Revman 5.3 software.

RESULTS

Ten articles were finally included, with a total of 943 patients involved. Among the patients, 449 were implanted with an intraluminal radioactive stent and 494 were implanted with a common covered stent. A meta-

analysis of 10 articles showed that the average survival time of the intraluminal radioactive stent group was 3.91 mo longer than that of the common covered stent group (95%CI: 1.68-6.13, Z = 3.44, P = 0.0006), and the median survival time was 3.12 mo longer 95%CI: 1.78-4.47, Z = 4.57, P = 0.0001). The dysphagia scores of the two groups of patients were significantly reduced within 1 and 3 mo after the stent was placed (P < 0.05), but there was no statistical difference between the two groups (P > 0.05). After stenting, there was no statistically significant difference in the incidence of pain (odds ratio [OR] = 0.89, 95%CI: 0.65-1.21, Z = 0.77, P = 0.44), bleeding (OR = 0.80, 95%CI: 0.52-1.22, Z = 1.03, P = 0.30), perforation (OR = 1.16, 95%CI: 0.55-2.43, Z = 0.39, P = 0.70), or stent displacement (R = 0.66, 95%CI: 0.31-1.38, Z = 1.10, P = 0.27) between the intraluminal radioactive stent group and the common covered stent group; but there was a statistical difference in the incidence of restenosis [OR = 0.61 , 95%CI (0.42-0.87), Z = 3.73 P = 0.006] between them.

CONCLUSION

The use of intraluminal radioactive stent in the treatment of advanced esophageal cancer can prolong the average survival time and median survival time of patients, and signficantly reduce the incidence of restenosis after surgery; however, the two types of stents have no significant difference in relieving the symptoms of dysphagia within 1-3 mo or in reducing postoperative complications such as pain, hemorrhage, perforation, and stent displacement.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intraluminal radioactive stent; Common covered stent; Mid-advanced esophageal cancer; Palliative treatment; Meta-analysis

Citation: Huang M, Han M, Wen JB. Meta-analysis of efficacy and complications of intraluminal radioactive stent and common covered stent in treatment of advanced esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 699-709
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/699.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.699

摘要

背景

中晚期食管癌的主要症状是吞咽困难, 由于无手术指征, 为改善患者症状及提高生活质量, 食管支架治疗成为主要姑息治疗方法. 结合许多研究结果可推测: 内放射支架结合普通支架及近距离放疗的优势, 治疗效果更佳.

目的

评价内放射支架(碘125粒子支架)与普通覆膜支架对中晚期食管癌患者姑息治疗的疗效及并发症的差异.

方法

应用计算机检索电子数据库: PubMed (1989/2020-03)、Web of Science (2000/2020-03)、Wiley Online Library (1992/2020-03)、中国期刊全文数据库(1978/2020-03)、万方数据库(1997/2020-03)、维普数据库(2000/2020-03)及手动检索Cochrance图书馆. 采用Cochrance系统评价员手册(4.2.2版)推荐的方法纳入文章, 使用牛津2011年证据水平等级评估对纳入文章进行质量评估并用Revman 5.3软件进行Meta分析.

结果

最终纳入10篇文献, 共有943例患者, 其中置入内放射支架有449例, 置入普通覆膜支架有494例. 对10篇文献进行Meta分析后结果显示: 内放射支架组比普通覆膜支架组的平均生存期长3.91 mo (95%CI: 1.68-6.13, Z = 3.44, P = 0.0006), 中位生存期长3.12 mo (95%CI: 1.78-4.47, Z = 4.57, P = 0.0001). 两组患者的吞咽困难分数在置入支架后1、3 mo内均明显降低(P<0.05), 有统计学差异, 但两组间无统计学差异(P>0.05). 置入支架后, 内放射支架组与普通覆膜支架组疼痛发生率差异无统计学意义(OR = 0.89, 95%CI: 0.65-1.21, Z = 0.77, P = 0.44); 出血发生率差异无统计学意义(OR = 0.80, 95%CI: 0.52-1.22, Z = 1.03, P = 0.30); 穿孔发生率差异无统计学意义(OR = 1.16, 95%CI: 0.55-2.43, Z = 0.39, P = 0.70; 支架移位发生率差异无统计学意义(OR = 0.66, 95%CI: 0.31-1.38, Z = 1.10, P = 0.27); 再狭窄发生率差异有统计学意义(OR = 0.61, 95%CI: 0.42-0.87, Z = 3.73, P = 0.006).

结论

内放射支架用于治疗中晚期食管癌, 可延长患者平均生存期及中位生存期, 且术后再狭窄的发生率明显降低, 但是在1-3 mo内缓解吞咽困难症状及术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率与普通覆膜支架无明显差异.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内放射支架; 普通覆膜支架; 中晚期食管癌; 姑息治疗; Meta分析

核心提要: 食管支架是中晚期食管癌治疗的有效方法. 内放射支架可延长食管癌患者平均生存期及中位生存期, 术后再狭窄的发生率明显降低; 在1-3 mo内缓解吞咽困难症状及术后并发症如疼痛、出血、穿孔及支架移位与普通覆膜支架相当.

文献来源: 黄妹, 韩明, 文剑波. 内放射支架与普通覆膜支架治疗中晚期食管癌疗效及并发症比较的Meta分析: 943例. 世界华人消化杂志 2020;

28(15): 699-709
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/699.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.699

0 引言

食管癌是世界第六大致死疾病, 是中国第四大死亡原因[1]. 由于目前食管癌缺乏早期的精准筛查方法, 一般确诊为食管癌时都已是中晚期, 绝大多数患者已丧失早期手术治疗的机会[2]. 目前放疗仍是中晚期食管癌患者首选的治疗方法, 但是放疗会引起食管气管瘘、放射性肺炎等严重的并发症[3].

中晚期食管癌最主要的症状是吞咽困难. 由于吞咽功能严重受损导致无法进食, 患者营养状况不佳, 这会明显影响患者的生活质量及寿命[4]. 目前置入食管支架是最有效改善患者吞咽困难症状及提高患者生活质量的方法. 置入支架治疗食管狭窄不仅操作简单、风险小、痛苦小及并发症少, 且患者较容易接受. 因此置入食管支架成为治疗中晚期食管癌主要的姑息治疗的手段[5]. 目前主要有两种类型的支架: 普通覆膜支架及内放射支架(主要是碘125粒子支架). 普通覆膜支架主要是机械性改善吞咽困难症状, 对肿瘤没有抑制作用, 置入时间长后, 再狭窄率会明显增高[6]. 内放射支架是将I125放射粒子捆绑于普通膜支架上, 这结合了普通覆膜支架及近距离放射治疗的优势, 这很好的解决了支架置入再狭窄的问题[7].

原则上内放射支架比普通覆膜支架更具优势. 但目前不同研究[8-17]对内放射支架是否比普通覆膜支架更能延长患者平均生存期及中位生存期, 是否能长期缓解吞咽困难, 两组间的并发症再狭窄是否存在差异有不同结论. 为了探索这两种支架的疗效及并发症, 本文将对内放射支架及普通覆膜支架治疗中晚期食管癌的疗效及并发症进行Meta分析比较.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)研究类型: 随机对照试验、队列研究、病例对照研究; (2)研究参与者: 中晚期食管癌患者, 未行手术切除及放疗治疗; (3)研究干预措施: 试验组使用内照射支架(碘125粒子支架), 对照组使用普通覆膜支架, 其余干预措施相同; (4)研究结局测量结果: 平均生存期、中位数生存期、置入支架后1、3 mo内吞咽困难缓解情况、置入支架后并发症如疼痛、出血、穿孔、再狭窄、支架移位等发生率; (5)每个纳入研究病例数>50, 并可获得全文及具体数据.

1.1.2 排除标准: (1)研究类型: 病例报告、系列病例报告、专家意见、动物研究等; (2)在试验前, 患者已行手术治疗或放疗治疗; (3)纳入研究病例数<50、无法获得具体数据.

1.2 方法

1.2.1 检索策略: 计算机检索英文电子数据库包括PubMed (1989/2020-03)、Web of Science (2000/2020-03)、Wiley Online Library (1992/2020-03)、Cochrance图书馆. 其中以“esophageal cancer”、“esophageal carcinoma”、“stent”、“radioactive”、“irradiation”、“iodine”及“125I”作为关键检索词. 在PubMed (1989/2020-03)及Wiley Online Library (1992/2020-03)中检索式为: “esophageal neoplasms (MeSHTerms) AND stent* (Title/Abstract) AND [ra-dioacti* (Title/Abstract) OR irradi* (Title/Abstract) OR iodine (Title/Abstract) OR 125I (Title/Abstract)], 在Web of Science(2000/2020-03)中检索式为: TS = [esopha* AND stent* AND (radioacti* OR irradi* OR iodine OR 125I)]. 都以英语作为限定语言. 中国期刊全文数据库(1978/2020-03)、万方数据库(1997/2020-03)及维普数据库(2000/2020-03)的检索式为[食管癌AND (内放射支架OR碘125粒子支架)], 限定语言为中文. 查看所获资料的参考文献索引, 并手工检索相关文献.

1.2.2 纳入研究的筛选: 通过检索各电子数据库获得符合检索要求的文献后, 首先进行查重并去重, 然后再阅读剩余文章的题目及摘要, 对可能符合纳入标准的文献则阅读全文, 最终筛选出符合纳入标准的文献并进行评价.

1.2.3 纳入研究的质量评价方法: 因纳入文献有随机对照试验及非随机对照试验, 所以选择“牛津2011年证据水平等级[18]”对纳入文献进行质量分析. 牛津2011年证据水平等级评估标准为: 系统性评价的随机对照试验为1级; 随机试验为2级, 非随机对照队列研究为3级, 病例系列, 病例控制研究, 或历史性控制研究为4级, 基础机制研究为5级.

统计学处理 采用Revman 5.3软件对纳入文献进行Meta分析. 各临床检验的异质性检验皆采用χ^2检验, 若无异质性, 则选择固定效应模型进行Meta分析; 若有异质性, 则使用随机效应模型进行Meta分析. 二分类型资料计算OR值、*Z*值、95%CI值及*P*值; 连续性资料计算平均差值、*Z*值、95%CI值及*P*值. 将最终Meta分析的合并结果进行比较, 观察有无统计学差异并进行报道.

2 结果

2.1 纳入研究的特点 共检索所有相关文献510篇, 去重55篇, 阅读题目及摘要后选入65篇, 阅读全文后, 最终符合纳入标准有10篇[8-17](5篇英文, 5篇中文), 见图1. 所有研究总共纳入病例943例, 其中置入内放射支架有449

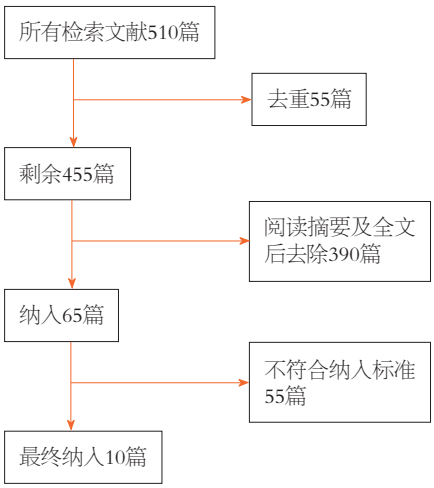


图 1　纳入研究流程图.

例, 置入普通覆膜支架有494例; 年龄在51-84岁之间; 男657例, 女286例; 随访时间为3-22 mo之间; 所有文章均来自中国, 所有的内放射源均是碘125粒子, 支架类型均为CIAE-6711, (表1). 所有纳入试验均有明确的诊断及排除标准, 各组基础资料均无统计学差异.

2.2 纳入研究的质量评价 纳入的10篇文章中, 张涛等[8]、田回岸等[9]、Zhu等[13]、Dai等[14]、文黎明等[16]为随机对照试验, Tian等[10]、马鹏等[11]、Liu等[12]、Wang等[15]、郭金和等[17]为非随机试验. 因研究中包括随机对照试验及非随机对照试验, 所以使用“牛津2011年证据水平等级”对所有文献进行等级评定. 所有文献等级评定结果见(表1). 所有文献两组基线均具有可比性, 皆描述了退出受试者及去除资料不全病例.

2.3 统计结果分析

2.3.1 内放射支架组与普通覆膜支架组的平均生存期比较: 平均生存期在各试验间有异质性(χ^2 = 995.61, I^2 = 99% , P<0.0001), 采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示: 内放射支架组比普通覆膜支架组的平均生存期长3.91 mo (95%CI: 1.68-6.13, Z = 3.44, P = 0.0006), 有统计学意义, 表明内放射支架比普通覆膜支架更能延长患者的平均生存期. 具体数据见表2, 平均生存期Meta分析结果的森林图及漏斗图见图2 (为统一格式, 本文所有森林图纳入研究输入格式均为: 第一作者名字拼音+发表年份).

2.3.2 内放射支架组与普通覆膜支架组的中位生存期比较: 中位生存期在各试验间有异质性(χ^2 = 942.56, I^2 = 99%, P<0.00001), 采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示: 内放射支架组比普通覆膜支架组的中位生存期长3.12 mo (95%CI: 1.78-4.47, Z = 4.57, P = 0.0001), 有统计学意义, 表明内放射支架比普通覆膜支架更能延长患者的中位生存期. 具体数据见表2, 中位生存期Meta分析结果的森林图及漏斗图见图3.

2.3.3 内放射支架组与普通覆膜支架组置入支架后1、3 mo内吞咽困难缓解情况: 因所有纳入的研究只提供患者吞咽困难分数的平均值, 没有SD, 因此无法进行Meta分析. 但由表3可见, 置入内放射支架及普通覆膜支架后, 在1、3 mo内, 两组患者吞咽困难分数明显降低, 有统计学差异(P<0.05); 由图4可见, 置入支架1-3 mo内, 内放射支架组比普通覆膜支架组吞咽困难分数更低, 但两组间无统计学差异(P>0.05). 这表明内放射支架及普通覆膜支架在置入1-3 mo内均可明显缓解吞咽困难症状, 且两种支架作用相当(吞咽困难评分采用欧洲心血管及介入放射学会指南评分标准[19]).

2.3.4 置入支架后并发症情况: 所有纳入研究置入内放射支架及覆膜支架后并发症情况见表4. 各种并发症, 如: 疼痛、出血、穿孔、再狭窄及支架移位在试验组间均无异质性, 均采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示: 置入支架术后, 内放射支架组与普通覆膜支架组疼痛发生率差异无统计学意义(OR = 0.89, 95%CI: 0.65-1.21, Z = 0.77, P = 0.44, 图5); 出血发生率差异无统计学意义(OR = 0.80, 95%CI: 0.52-1.22, Z = 1.03, P = 0.30, 见图6); 穿孔发生率差异无统计学意义(OR = 1.16, 95%CI: 0.55-2.43, Z = 0.39, P = 0.70, 图7); 支架移位发生率差异无统计学意义(OR = 0.66, 95%CI: 0.31-1.38, Z = 1.10, P = 0.27, 图8); 再狭窄发生率差异有统计学意义(OR = 0.61, 95%CI: 0.42-0.87, Z = 3.73, P = 0.006, 图9). 这表明内放射组术后发生再狭窄率显著低于普通覆膜支架组, 但术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率与普通覆膜支架组相当.

3 讨论

中晚期食管癌患者治疗的目标是改善吞咽困难、提高生活质量及延长生存期. 实践证明置入食管支架是较佳的选择[20]. 但单纯置入支架, 在短期内可以很好改善吞咽困难的症状, 但随着时间延长, 由于支架长期刺激使肉芽组织增生, 再加上过度生长的肿瘤组织, 发生再次狭窄的概率高达60%, 这明显影响了支架治疗的远期疗效[21]. 为了解决再狭窄的问题, 普通覆膜支架绑入碘125粒子放射源后便形成内放射支架. 内放射支架中碘125粒子可持续释放27.4-37.5Mev的X线与35.5Mev Y射线, 释放的Y射线不仅可杀伤肿瘤细胞, 造成DNA分子损伤, 还可产生自由基导致组织损伤及肿瘤细胞的凋亡, 这可很好抑制肿瘤的生长[22]. 碘125粒子的作用半径为2 cm, 辐射范围既能满足肿瘤区域高剂量, 又对周围组织产生损害较小[23]. 内放射支架及普通覆膜支架置入过程相同, 内放射支架的置入并未增加任何难度, 均可一次性置入, 且置入成功率为100%[24]. 与体外放疗相比, 支

表 1　所有纳入研究的基本数据资料

Ref.	文献设计类型	数据纳入时间	总人数(男/女)	对比人数(放/普)	年龄(岁)	放射支架类型	随访时间	证据等级
Dai等[14], 2013	RCT	2008.4–2010.12	67 (54/13)	31/36	68.13–71.26	CIAE–6711 (5–13.5mc)	550 d	2级
Liu等[12], 2014	非RCT	2007.1–2010.5	63 (36/27)	31/32	65(47–78)	CIAE–6711 (35.5kev)	平均3.4–3.5 mo	3级
Tian等[10], 2016	非RCT	2013.9–2015.7	131 (97/34)	40/91	66.3–66.9	CIAE–6711 (27–35kev)	平均4 mo	3级
Wang等[15], 2012	非RCT	2004.10–2008.7	58 (37/21)	28/30	65–68.8	CIAE–6711 (27–35kev)	6 mo	3级
Zhu等[13], 2014	RCT	2009.11–2012.10	14 (114/34)	73/75	71(60–79)	CIAE–6711 (不详)	138 d	2级
郭金和等[17], 2007	非RCT	2005.1–2006.12	53 (39/14)	27/26	70–72	CIAE–6711 (460–180mbq)	18 mo	3级
马鹏等[11], 2015	非RCT	2011.6–2014.9	114 (59/55)	56/58	69.83–70.26	CIAE–6711 (27–35kev)	22 mo	3级
田红岸等[9], 2017	RCT	2013.7–2015.12	64 (43/21)	36/28	不详	CIAE–6711 (0.4–1.0m)	12 mo	2级
文黎明等[16], 2010	RCT	2003.1–2010.1	16 (117/48)	87/78	51–84	CIAE–6711 (27–35kev)	18 mo	2级
张涛等[8], 2018	RCT	2013.6–2014.7	80 (61/19)	40/40	66.8–67.1	CIAE–6711 (27–35kev)	3 mo	2级

RCT: 随机对照试验.

表 2　各研究的内放射支架组及普通覆膜支架组中位生存期及平均生存期

Ref.	中位生存期		平均生存期	
	内放射组	普通覆膜组	内放射组	普通覆膜组
Dai等[14], 2013	145 (85–195) d	90 (74–107) d	不详	不详
Liu等[12], 2014	4 (3.5–4.5) mo	3 (2.4–3.6) mo	3.7 (3.1–4.3) mo	3.7 (3.1–4.3) mo
Tian等[10], 2016	不详	不详	4.4 mo ± 2.4 mo	4.2 mo ± 2.8 mo
Wang等[15], 2012	11(3–19)	4.9 (1–12)	不详	不详
Zhu等[13], 2014	177 (153–201) d	147 (124–170) d	不详	不详
郭金和等[17], 2007	7 (5–10) mo	4 (2–4) mo	8.3 (6.4–10.2) mo	3.5 (2.7–4.2) mo
马鹏等[11], 2015	不详	不详	12.23 (8–22) mo	5.27 (3–12) mo
田红岸等[9], 2017	318 d ± 30.99 d	157 d ± 12.4 d	4.4 mo ± 2.4 mo	4.2 mo ± 2.8 mo
文黎明等[16], 2010	不详	不详	11.3 mo ± 4.1 mo	4.5 mo ± 1.4 mo
张涛等[8], 2018	9.63 mo ± 0.87 mo	5.52 mo ± 0.65 mo	不详	不详

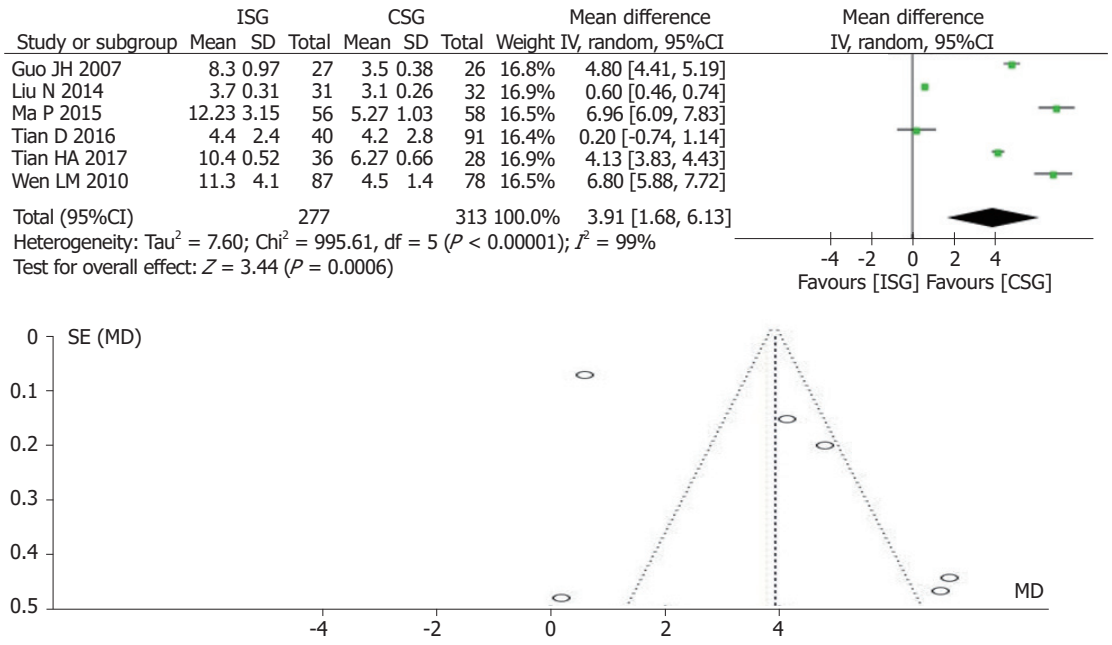


图 2　内放射支架组与普通覆膜支架组平均生存期的Meta分析结果:森林图及漏斗图. MD = 3.91 (95%CI: 1.68–6.13, Z = 3.44 P = 0.0006). ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

表 3　各研究的内放射支架组及普通覆膜支架组治疗前及治疗后1、3 mo吞咽困难分数变化

Ref.	治疗前		治疗后1 mo		治疗后3 mo	
	内放射组	普通覆膜组	内放射组	普通覆膜组	内放射组	普通覆膜组
Dai等[14], 2013	3.06	2.91	1.4	2.1	1.3	2.4
Liu等[12], 2014	3.1	3	1.7	1.6	2.1	2.6
Tian等[10], 2016	3.27	3.27	1.3	1.5	0.3	0.2
Wang等[15], 2012	3.42	3.4	1	0.5	1.1	0.9
Zhu等[13], 2014	3.27	3.4	1.4	1.7	1.7	2.1
郭金和等[17], 2007	3.2	3.1	1.22	1.17	1.4	2.3
马鹏等[11], 2015	3.52	3.42	0.98	1.02	0.37	0.42
田红岸等[9], 2017	3.1	3	1.1	1.3	1.8	2.1
文黎明等[16], 2010	3	3	0.8	0.9	0.1	0.3
张涛等[8], 2018	3.38	3.26	0.47	1.72	0.41	0.76

$P<0.05$. 根据欧洲心血管及介入放射学会指南指南, 吞咽困难根据分数分为0–4个等级: 0分: 正常饮食; 1分: 吞咽半固体食物; 2分: 只能吞咽软的食物; 3分: 只能吞咽流质食物; 4分: 完全不能进食.

表 4　纳入研究的内放射支架组与普通覆膜支架组各种并发症

Ref.	内放射支架组						普通覆膜支架组					
	病例数	疼痛	出血	穿孔	再狭窄	支架移位	病例数	疼痛	出血	穿孔	再狭窄	支架移位
Dai等[14], 2013	31	9	2	1	不详	不详	36	16	5	2	不详	不详
Liu等[12], 2014	31	8	11	3	不详	3	32	9	7	2	不详	4
Tian等[10], 2016	40	12	1	不详	2	2	91	16	6	不详	4	5
Wang等[15], 2012	28	15	不详	不详	1	2	30	24	不详	不详	2	2
Zhu等[13], 2014	73	17	5	6	21	不详	75	15	5	5	20	不详
郭金和等[17], 2007	27	8	9	1	8	2	26	7	7	0	6	3
马鹏等[11], 2015	56	15	3	0	不详	1	58	17	4	1	不详	2
田红岸等[9], 2017	36	5	0	0	5	0	28	4	0	0	15	0
文黎明等[16], 2010	87	7	9	4	47	不详	78	6	12	3	56	不详
张涛等[8], 2018	40	14	9	不详	16	2	40	19	15	不详	22	5

架内放疗可实现长期”连续性”放射治疗, 这弥补了外照射“不连续”的缺点, 且其发生放射性肺炎的概率较低, 较为安全可靠[25].

Meta分析综合结果显示: 内放射支架术后再狭窄的发生率较普通覆膜支架明显降低, 术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率在两种支架间并无差异. 由于内放射支架可以抑制肿瘤的过度生长, 与较普通支架相比, 远期疗效更佳[26]. 但纳入的6篇[10,11,13-15,17]分析文献中, 认为术后再狭窄的发生率两组间并无差异, 与Chen等[27]2017年的Meta分析结果一致. 这可能是受病例数或是随访时间的影响, 使结果出现偏差. 在Chen等[27]的Meta分析中, 纳入文献仅6篇, 总病例数为539例, 由于样本量较小, 也可能会对最终结果分析造成影响. 为了证实内放射支架再狭窄的发生率是否较普通覆膜支架低, 未来需要更多随机实验证实. 欧洲心血管及介入放射学会指南[19]显示: 食管支架置入后发生出血的概率为3%-8%, 发生胸痛的概率为14%, 发生支架移位的概率为0%-6%, 发生穿孔的概率为4%-5%. 本研究结果显示: 食管支架置入后发生出血的概率为9.5%, 发生胸痛的概率为25.7%, 发生支架移位的概率为3.5%, 发生穿孔的概率为2.9%. 这与标准指南相比, 置入食管支架后发生出血及胸痛的概率较高, 这需要今后在治疗中不断改善及提高技术, 减少术后并发症的发生, 提高疗效.

置入支架1-3 mo内可明显缓解患者吞咽困难症状, 但两种支架作用效果相当. 本研究中相关数据显示: 在普通覆膜支架组中置入支架1 mo内, 吞咽困难分数明显降低, 但在3 mo后, 吞咽困难分数有升高的趋势; 而在内放射组中置入支架1 mo及3 mo的吞咽分数皆为降低趋势. 虽然这两种支架的吞咽困难分数变化在1-3 mo内未有统计学意义, 但这可表明在缓解吞咽困难治疗中, 内

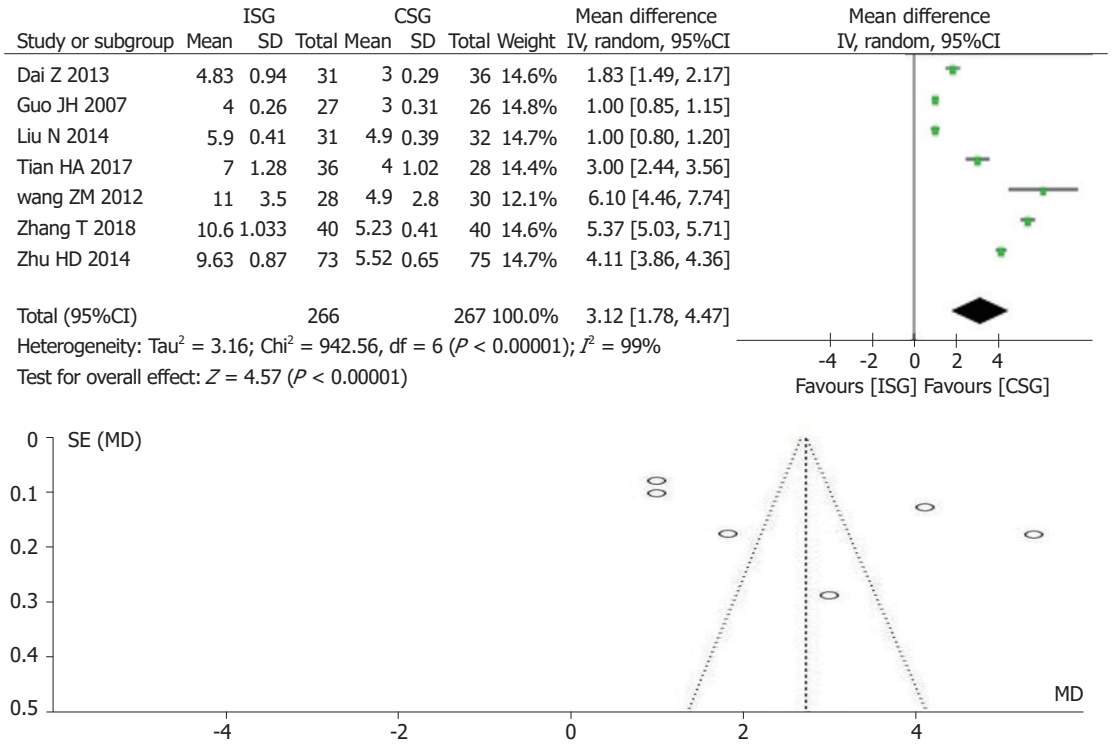


图 3　内放射支架组与普通覆膜支架组中位生存期的meta分析结果: 森林图及漏斗图. MD = 3.12 (95%CI: 1.78−4.47, Z = 4.57, P = 0.0001). ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

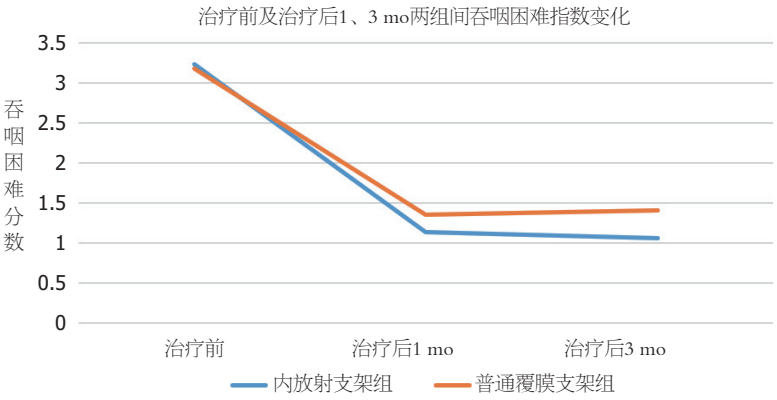


图 4　内放射支架组及普通覆膜支架组治疗前及治疗后1、3 mo内吞咽困难分数变化.

放射支架远期疗效可能更佳. 而在Chen等[27]的Meta分析结果显示: 置入支架6 mo, 内放射支架可更加明显的缓解吞咽困难症状. 这个结果也证实: 在长期缓解吞咽困难方面, 内放射支架更具优势.

内放射支架可延长患者平均生存期及中位生存期. 中晚期食管癌患者死亡率极高, 我国食管癌年死亡率最高者达303.37/10万人[28]. 欧洲心血管及介入放射学会指南[19]显示: 食管支架置入后, 患者中位生存期为2.8-3.6 mo, 平均生存期为3.5-6 mo. 本研究纳入的文献中所有普通覆膜支架组及内放射支架组都达到此标准, 且内放射支架组较覆膜支架组延长中位生存期3.12 mo, 延长平均生存期3.91 mo. 这表明置入支架可以延长患者寿命, 且内放射组作用效果更加明显. 但纳入的文献中, 有两篇文献[10,12]却认为两组间平均生存期及中位生存期无差异; 这可能是由于两个研究的平均随访时间都在3-4 mo间, 随访时间相对较短, 对评估生存期最终结果造成影响.

本文全面综合的评价了内放射性支架与普通覆膜支架的疗效及并发症, 但还存在以下几点的不足: (1)纳入的文献并不都是随机对照试验, 且所有研究都来自中国. 为了进一步认证内放射支架的有效性及安全性, 未来需要更多来自不同国家多中心的随机对照试验; (2)内放射支架及普通覆膜支架有些结果存在异质性及发表偏倚, 但通过对两种支架疗效全面综合的评估, 可降

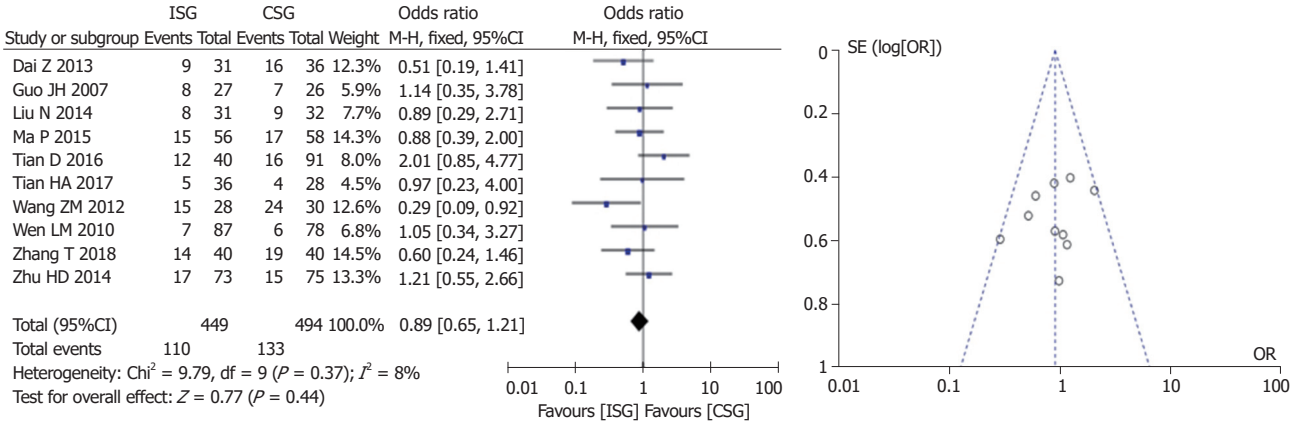


图 5　内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症疼痛的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 0.89, 95%CI: 0.65−1.21, Z = 0.77, P = 0.44. ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

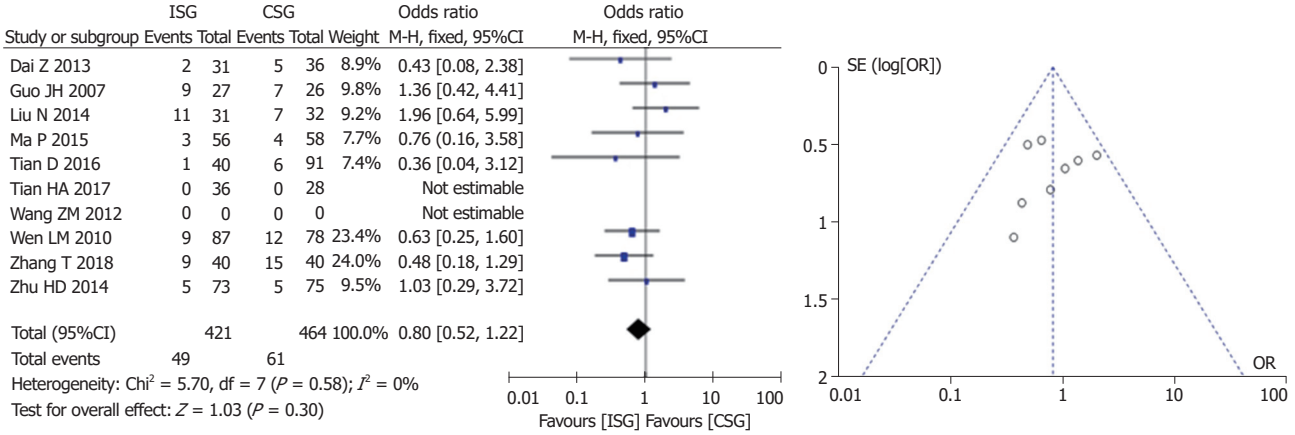


图 6　内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症出血的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 0.80, 95%CI: 0.52−1.22, Z = 1.03, P = 0.30. ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

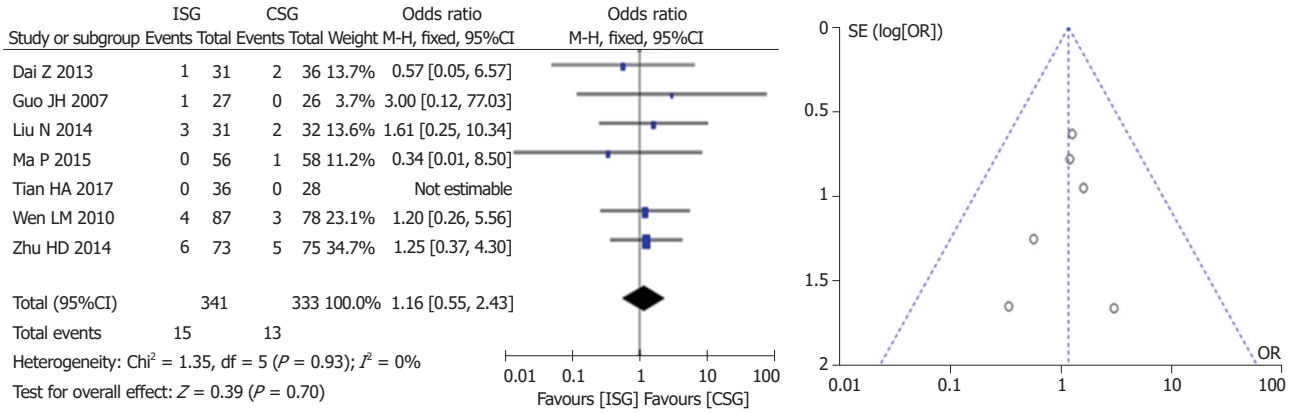


图 7　内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症穿孔的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 1.16, 95%CI: 0.55−2.43, Z = 0.39, P = 0.70. ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

低其对结果的影响; (3)所有纳入研究中, 并非所有需要的数据在每个实验研究中都能获得, 这对最终结果存在一定影响.

综上所述, 内放射支架用于治疗中晚期食管癌, 可延长患者平均生存期及中位生存期, 且术后再狭窄的发生率明显降低, 在1-3 mo内缓解吞咽困难症状及术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率与普通覆膜支架相当. 内放射支架值得在临床广泛推广使用. 但此结果

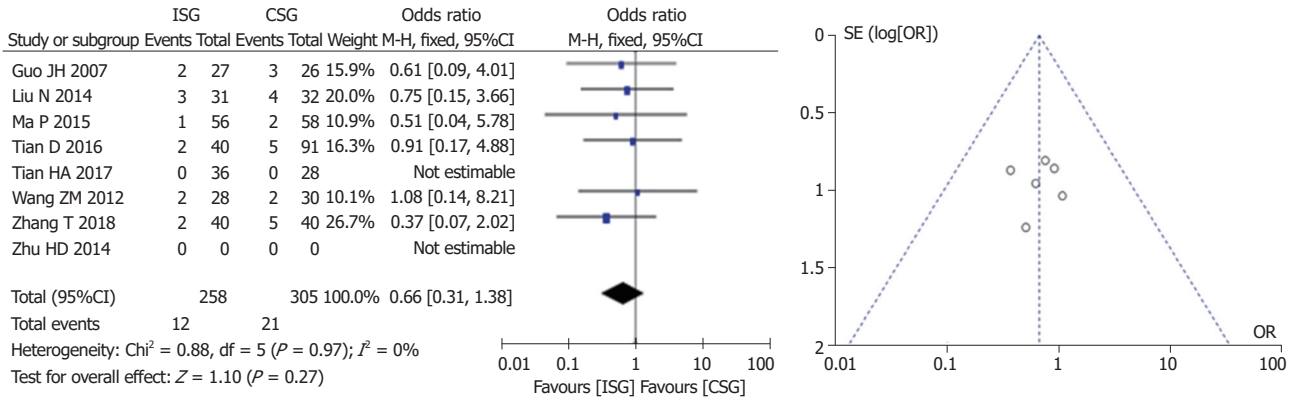


图 8　内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症支架移位的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 0.66, 95%CI: 0.31−1.38, Z = 1.10, P = 0.27. ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

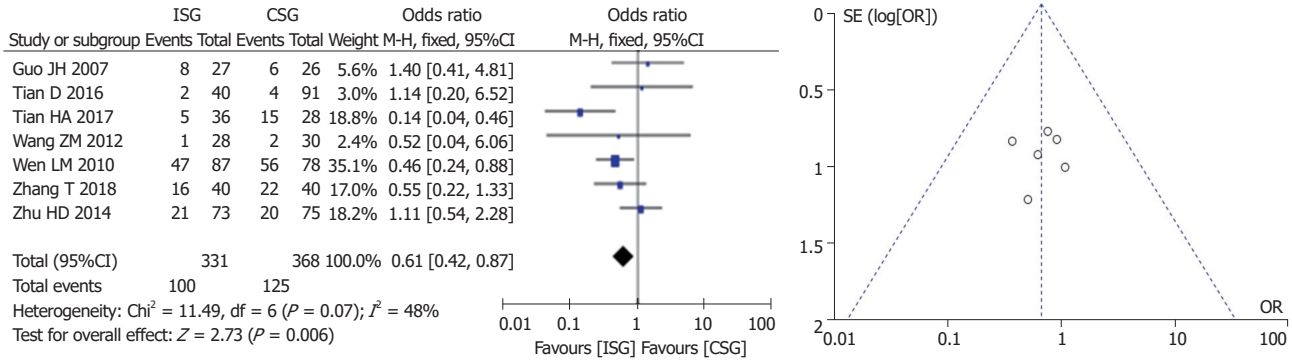


图 9　内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症再狭窄的Meta分析(森林图及漏斗图). [OR = 0.61, 95%CI(0.42−0.87), Z = 3.73, P = 0.006]. ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

仍需要更多试验进一步认证.

文章亮点

实验背景

食管癌是严重危害生命健康的疾病, 发病率及致死率极高. 由于缺乏早期筛查手段, 一般诊断都为食管癌中晚期. 中晚期食管癌症状主要为吞咽困难. 为缓解症状及提升生命质量, 食管支架广受欢迎. 食管支架目前有内放射支架及普通支架. 但目前临床对于这两种支架的治疗效果及并发症存在争议. 本文对这两种支架的疗效及并发症进行Meta分析, 得出的结论可指导临床治疗, 并提供更有说服力的证据.

实验动机

本文主要对食管内放射支架及食管普通覆膜支架在治疗中晚期食管癌疗效及并发症方面进行Meta分析, 为探寻内放射支架及食管普通覆膜支架在治疗中晚期食管癌时, 哪个疗效更好.

实验目标

主要目标为解决: 食管内放射支架与食管普通覆膜支架相比, 是否更能延长患者寿命, 远期发生再狭窄率如何, 是否更能长久缓解吞咽困难症状, 是否有更少的并发症. 这为证明食管内放射支架是否更安全、更有效, 为未来临床普及食管内放射支架的使用提供更有说服力的证据. 也为未来治疗中晚期食管癌提供更多选择.

实验方法

本文通过多电子数据库进行检索文献, 收集相关数据, 并使用Revman 5.3软件对数据进行Meta分析, 制作森林图及漏斗图. 所有数据都使用χ^2检验评估异质性. 若无异质性, 使用固定效应模型; 若有异质性, 使用随机效应模型.

实验结果

内放射支架组比普通覆膜支架组的中位生存期长3.12 mo, 平均生存期长3.91 mo; 置入内放射支架及普通覆膜支架后, 在1、3 mo内, 两组患者吞咽困难分数明显降低, 且内放射支架组比普通覆膜支架组吞咽困难分数更低, 但无统计学意义; 内放射支架组术后再狭窄发生率更低; 术后并发症如疼痛、出血、穿孔及支架移位, 两组间无统计学意义. 这些结果解决了临床上有关内放射支

架及普通覆膜支架哪个更优的争议.

实验结论

本Meta分析证实, 食管内放射支架更能延长患者寿命, 远期发生狭窄率更低, 可长期缓解吞咽困难症状, 且并发症并未增多. 这表明食管内放射支架较覆膜支架更安全可靠, 疗效更佳, 是治疗中晚期食管癌的更佳选择, 这值得临床进一步推广. 这一结论为临床治疗提供理论指导.

展望前景

本领域研究中, 随机对照试验较少. 未来需要更多多中心, 大样本的随机对照试验实验来进一步证实结论. 未来仍然需要探索更多有效治疗食管癌的方法.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
2 Savitch SL, Grenda TR, Scott W, Cowan SW, Posey J 3rd, Mitchell EP, Cohen SJ, Yeo CJ, Evans NR 3rd. Racial Disparities in Rates of Surgery for Esophageal Cancer: a Study from the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32500418 DOI: 10.1007/s11605-020-04653-z]
3 Lan K, Zhu J, Zhang J, Zhou S, Yang Y, Feng Z, Zhang L, Wang S, Xi M. Propensity score-based comparison of survival and radiation pneumonitis after definitive chemoradiation for esophageal cancer: Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 149: 228-235 [PMID: 32474127 DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.036]
4 Wang C, Zhu GY, Lu J, Chen L, Wang Y, Li JC, Li TK, Guo JH. [Efficacy of a novel fully covered radioactive stent for advanced esophageal and gastric cardia cancer: a retrospective controlled study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019; 99: 3687-3693 [PMID: 31874491 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.47.003]
5 Sun HT, Wang JJ, Lin L. [Brachytherapy treatment planning calculation (125)I particle esophageal stent dosimetric study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98: 3350-3353 [PMID: 30440127 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.41.012]
6 van Rossum PSN, Mohammad NH, Vleggaar FP, van Hillegersberg R. Treatment for unresectable or metastatic oesophageal cancer: current evidence and trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 235-249 [PMID: 29235549 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.162]
7 Qin J, Zhu HD, Guo JH, Pan T, Lu J, Ni CF, Wu P, Xu H, Mao AW, Teng GJ. Comparison of 125 Iodine Seed-Loaded Stents with Different Diameters in Esophageal Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Dysphagia* 2019; Epub ahead of print [PMID: 31773333 DOI: 10.1007/s00455-019-10080-3]
8 张涛, 王波. 碘-125放射性粒子覆膜支架置入对晚期食管癌的有效性与安全性分析. 实用癌症杂志 2018; 33: 283-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.02.033]
9 田红岸, 余开湖, 郑小宁, 余炫颉, 杜希剑. 携带125I粒子支架与普通支架治疗中晚期食管癌的临床对照研究. 介入放射学杂志 2017; 26: 329-333
10 Tian D, Wen H, Fu M. Comparative study of self-expanding metal stent and intraluminal radioactive stent for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 18 [PMID: 26800661 DOI: 10.1186/s12957-016-0768-x]
11 马鹏, 孟存英, 马莹, 刘鹏飞, 郝婷婷, 冯义朝. 碘-125放射性粒子支架置入治疗食管癌的临床疗效及对生活质量的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 4904-4906 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.081]
12 Liu N, Liu S, Xiang C, Cong N, Wang B, Zhou B, Zhang B, Li Y, Wang Y, Yuan S. Radioactive self-expanding stents give superior palliation in patients with unresectable cancer of the esophagus but should be used with caution if they have had prior radiotherapy. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 521-526 [PMID: 24841543 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.012]
13 Zhu HD, Guo JH, Mao AW, Lv WF, Ji JS, Wang WH, Lv B, Yang RM, Wu W, Ni CF, Min J, Zhu GY, Chen L, Zhu ML, Dai ZY, Liu PF, Gu JP, Ren WX, Shi RH, Xu GF, He SC, Deng G, Teng GJ. Conventional stents versus stents loaded with (125) iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 612-619 [PMID: 24742740 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70131-7]
14 Dai Z, Zhou D, Hu J, Zhang L, Lin Y, Zhang J, Li F, Liu P, Li H, Cao F. Clinical application of iodine-eluting stent in patients with advanced esophageal cancer. *Oncol Lett* 2013; 6: 713-718 [PMID: 24137396 DOI: 10.3892/ol.2013.1466]
15 Wang ZM, Huang XB, Cao J, Huang G, Chen KM, Liu Y, Liu FJ. Intraluminal radioactive stent compared with covered stent alone for the treatment of malignant esophageal stricture. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 351-358 [PMID: 21431967 DOI: 10.1007/s00270-011-0146-6]
16 文黎明, 陈先菊, 王洪州, 黄春, 李林艳, 陈晓辉, 何利. 125I粒子覆膜支架治疗进展期食管癌的临床应用研究. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 316-318 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.06.017]
17 郭金和, 滕皋军, 朱光宇, 何仕诚, 方文, 邓钢, 李国昭. 食管内照射支架治疗食管癌的临床对照研究. 中华放射学杂志 2007; 41: 1120-1123 [DOI: 10.3760/j.issn:1005-1201.2007.10.031]
18 Howick J, Chalmers I, Glasziou P. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011. Available from: http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBMLevels-of-Evidence-2.1.pdf
19 Sabharwal T, Morales JP, Irani FG, Adam A; CIRSE: Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Quality improvement guidelines for placement of esophageal stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 284-288 [PMID: 15886931 DOI: 10.1007/s00270-004-0344-6]
20 Mangiavillano B, Auriemma F, Bianchetti M, Mantovani N, Pilati S, Reggio D, Barletti C, Forcignanò E, Pentassuglia G, Arezzo A, Cavargini E, Fabbri C, Mezzanzanica M, De Luca L, Conigliaro R, Repici A. Through-the-scope esophageal stent for the relief of malignant dysphagia: Results of a multicentric study (with video). *Dig Endosc* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32333617 DOI: 10.1111/den.13704]
21 Doosti-Irani A, Mansournia MA, Rahimi-Foroushani A, Haddad P, Holakouie-Naieni K. Complications of stent placement in patients with esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0184784 [PMID: 28968416 DOI: 10.1371/journal.pone.0184784]
22 Martin EJ, Bruggeman AR, Nalawade VV, Sarkar RR, Qiao EM, Rose BS, Murphy JD. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients With Metastatic Esophageal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 569-574 [PMID: 32380466 DOI: 10.6004/jnccn.2019.7524]
23 Wang J, Zhang HT, Yu HM. [The significance of dynamic dose verification in radioactive (125) I seeds implantation treatment technology]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98: 1810-1812 [PMID: 29925163 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.23.002]
24 Essrani R, Shah H, Shah S, Macfarlan J. Complications Related to Esophageal Stent (Boston Scientific Wallflex vs. Merit

Medical Endotek) Use in Benign and Malignant Conditions. *Cureus* 2020; 12: e7380 [PMID: 32328390 DOI: 10.7759/cureus.7380]
25 Kissel M, Chirat E, Annede P, Burtin P, Fumagalli I, Bronsart E, Mignot F, Schernberg A, Dumas I, Haie-Meder C, Chargari C. Esophageal brachytherapy: Institut Gustave Roussy's experience. *Brachytherapy* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32444283 DOI: 10.1016/j.brachy.2020.04.002]
26 Ding Y, Li W, Li B, Zhang W, Peng LJ, Bai NF, Hu XK. [Comparison between photodynamic therapy and interventional esophageal stent implantation in dysphagia caused by advanced esophageal cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020; 100: 378-381 [PMID: 32074783 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.012]
27 Chen HL, Shen WQ, Liu K. Radioactive self-expanding stents for palliative management of unresectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-16 [PMID: 28375442 DOI: 10.1093/dote/dow010]
28 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

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 2020年8月8日; 28(15): 710-718

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.710

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件疗效的Meta分析

高利英, 刘希樵, 黄 宣

高利英, 刘希樵, 黄宣, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310002

高利英, 硕士研究生, 主要从事消化内科疾病研究.

作者贡献分布: 此课题由高利英与黄宣设计; 研究过程由高利英与刘希樵操作完成; 研究所用分析工具由黄宣提供; 数据分析由高利英与刘希樵完成; 本论文写作由高利英与刘希樵完成.

通讯作者: 黄宣, 教授, 310002, 浙江省杭州市邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. huangxuan1976@163.com

收稿日期: 2020-05-11
修回日期: 2020-06-22
接受日期: 2020-06-24
在线出版日期: 2020-08-08

Effect of prophylactic clipping on adverse events after colorectal endoscopic resection: A meta-analysis

Li-Ying Gao, Xi-Qiao Liu, Xuan Huang

Li-Ying Gao, Xi-Qiao Liu, Xuan Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Huang Xuan, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China. huangxuan1976@163.com

Received: 2020-05-11
Revised: 2020-06-22
Accepted: 2020-06-24
Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

The effect of prophylactic hemoclip placement on the risk of adverse events such as delayed bleeding and perforation after colorectal polypectomy is still unclear. Its efficiency has not been confirmed and there is no consensus on the usefulness of prophylactic clipping.

AIM

To assess the efficacy of prophylactic clipping on adverse events after endoscopic resection of colorectal polyps.

METHODS

We performed a search of PubMed, EMBASE, Cochrane library, and Wanfang databases for studies comparing the effect of clipping *vs* no clipping on adverse events following endoscopic resection. The quality of the included studies was performed. Statistical analysis was performed using Revman5.3 software.

RESULTS

We identified seven eligible randomized trials from the database search, involving a total of 3777 patients, which included 1880 patients who used prophylactic hemoclips (clip group) and 1897 who did not use (no clip group). Meta-analysis results showed that the delayed bleeding rate of the clip group was significantly lower than that of the no clip group (2.55% *vs* 4.48%, P = 0.01, 95%CI: 0.40-0.80). There was no significant difference in postoperative perforation rate between the clip group and no clip group (0.66% *vs* 1.04%, P = 0.42, 95%CI: 0.21-1.92). Subgroup analysis showed that the prophylactic effect on delayed bleeding was mainly observed in polyps with a size of ≥ 20 mm, and the preventive effect in polyps less than 20 mm was poor (RR = 1.18, 95%CI: 0.62-2.23, P = 0.62; RR = 0.47, 95%CI: 0.29-0.77, P = 0.003). There was no significant difference in the effect of prophylactic hemoclips on the prevention of delayed bleeding after resection of proximal and distal colonic polyps (RR = 0.57, 95%CI: 0.18-1.80, P = 0.34; RR = 0.78, 95%CI: 0.06-10.33, P = 0.85).

CONCLUSION

Prophylactic hemoclips can prevent the occurrence of delayed bleeding after colorectal polypectomy, which

is mainly observed in the lesions ≥ 20 mm. In addition, hemoclips have little preventive effect on postoperative perforation.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Clip; Delayed bleeding; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic mucosal dissection

Citation: Gao LY, Liu XQ, Huang X. Effect of prophylactic clipping on adverse events after colorectal endoscopic resection: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 710-718
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/710.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.710

摘要

背景

钛夹预防性夹闭创面对结直肠息肉切除术后迟发性出血及穿孔等不良事件的作用尚不明确, 目前关于钛夹预防作用的有效性尚未达成共识.

目的

评价钛夹对预防结直肠息肉内镜下切除术后不良事件的疗效.

方法

计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane library、万方中关于结直肠息肉术中是否使用钛夹预防术后不良事件的研究, 评价纳入研究质量, 并用Revman 5.3软件进行统计学分析.

结果

共有7项RCT纳入标准, 共计3777例患者, 1880例患者术中使用钛夹预防性夹闭创面(钛夹组), 1897例患者术中不使用钛夹夹闭创面(非钛夹组). Meta分析结果显示: 钛夹组较非钛夹组的术后迟发性出血率低, 差异具有统计学意义(2.55% *vs* 4.48%, *P* = 0.01, 95%CI: 0.40-0.80); 而钛夹组较非钛夹组的术后穿孔率无明显差异(0.66% *vs* 1.04%, *P* = 0.42, 95%CI: 0.21-1.92). 亚组分析显示, 钛夹对预防结直肠息肉术后出血的作用, 主要体现在大小≥20 mm的息肉上, 对<20 mm息肉的预防效果不佳(RR = 1.18, 95%CI: 0.62-2.23, *P* = 0.62; RR = 0.47, 95%CI: 0.29-0.77, *P* = 0.003); 钛夹对近端结肠息肉与远端结肠息肉切除术后的预防迟发性出血作用无明显差异(RR = 0.57, 95%CI: 0.18-1.80, *P* = 0.34; RR = 0.78, 95%CI: 0.06-10.33, *P* = 0.85).

结论

钛夹可预防结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生, 且主要体现在≥20 mm的病变中, 此外钛夹对术后穿孔的预防作用不大.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 钛夹; 迟发性出血; 内镜下黏膜切除术; 内镜黏膜下剥离术

核心提要: 结直肠息肉切除术后不良事件的发生率较高, 而目前关于钛夹预防术后不良事件的有效性尚未达成共识, 本文通过合并既往分析得出结论: 钛夹可预防结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生, 但对术后穿孔的预防作用不大.

文献来源: 高利英, 刘希樵, 黄宣. 钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件疗效的Meta分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 710-718
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/710.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.710

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第4大恶性肿瘤, 早期对结直肠息肉行内镜下治疗可以降低CRC的发生率与死亡率[1-3]. 目前认为几乎所有结直肠息肉均可通过内镜下切除来治疗, 大多数结肠息肉<10 mm, 可通过常规的圈套息肉切除术安全有效地切除; 而内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)多用于治疗≥20 mm的扁平无蒂息肉[4].

消化道息肉的内镜下治疗虽已在国内得到广泛实施, 但结肠镜下息肉切除术后仍会发生诸如出血、穿孔和感染等不良事件[5]. 出血包括术中出血与术后迟发性出血, 术中出血可内镜下凝结、机械疗法或使用稀肾上腺素注射液进行止血; 而对术后迟发性出血尚无明确预防措施. 迟发性出血是指在息肉切除术后30 d内发生的出血, 且需急诊、住院或再次介入进一步治疗[4], 据报道术后迟发性出血的发生率约为1%-6%[6-8]. 结肠穿孔亦是结肠息肉切除术后最严重的并发症之一, 虽然穿孔发生的总体风险较低, 仅为0.2%-1.2%, 但其较高的死亡率与高昂的治疗费用同样需引起我们重视[9,10]. 目前已有多项关于钛夹预防结直肠息肉术后不良事件疗效的研究, Chang等[11]认为钛夹预防性夹闭创面可加快创面愈合, 减少结直肠息肉术后不良事件的发生[12,13], 而Shioji等[14]发现钛夹对预防术后不良事件无明显作用[15,16]. 根据2017年欧洲胃肠道内窥镜学会指南, 不推荐常规钛夹钳夹或其他预防措施防止结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生; 同时建议术后仔细检查创面, 若发现穿孔征象或存在危险因素时, 可予钛夹闭合创面以预防术后穿孔[4]. Nishizawa等[17]和Ayoub等[18]曾报道关于预防性

钳夹疗效的Meta分析研究, 但二者研究结果不一致, 且近年来又有多项较高质量的RCT研究纳入[13,19,20]. 因此, 为客观公正地评价钛夹对结直肠息肉术后的不良事件发生的预防作用, 我们收集了所有与钛夹预防结直肠息肉术后不良事件相关的随机对照试验进行Meta分析.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)研究设计: 随机对照试验; (2)研究对象: 年龄、性别不限; (3)干预措施: 钛夹组(研究组)在结直肠息肉切除术中使用钛夹预防性夹闭创面; 非钛夹组(对照组)为术中不使用钛夹夹闭创面; (4)结局指标: 术后迟发性出血、穿孔的发生率.

1.1.2 排除标准: (1)动物实验; (2)重复发表的文献; (3)数据不完整、无法利用的文献; (4)结局指标不明确的文献; (5)非随机对照试验.

1.2 方法

1.2.1 文献检索: 计算机和手工检索PubMed、EMBASE、Cochrane library、万方, 检索日期为建库日期至2020-04. 英文检索词包括“endoscopic mucosal resection or EMR”、“endoscopic submucosal dissection or ESD”、“endoscopic resection or polyp removal or polyp resection or polypectomy”, “hemoclip or blood vessel clip or clip or titanium clip or surgical clamps”, 中文检索词为“内镜下黏膜切除术”、“内镜黏膜下剥离术”、“息肉切除术”、“ESD”、“EMR”、“钛夹”, 同时查阅纳入文献的参考文献, 以补充可能会遗漏的随机对照试验. 根据纳入标准和排除标准, 由其中两名研究员根据检索词分别进行独立检索, 首先删除重复文献, 再根据标题和摘要进行初筛, 排除不符合的文献, 筛选可能纳入的文献, 然后对可能纳入的文献进行全文阅读, 筛选出纳入的文献, 不确定或者存在争议的文献由第三者进行判断.

1.2.2 数据提取与质量评价: 独立提取数据, 并由另一位审阅者对其准确性进行了验证. 任何分歧均以协商一致的方式解决. 从每项研究中提取以下数据: 第一作者, 出版年, 研究设计, 国家, 研究人数, 息肉数目, 年龄, 性别, 手术方式, 息肉大小, 迟发性出血率, 穿孔发生率.

使用Cochrane风险偏倚评估工具评价纳入研究的质量, 分别由两位作者对纳入的研究进行评估. 同样, 如果双方意见不统一, 那么通过讨论来解决, 如果讨论后仍不能确定, 则请第三方介入, 投票决定意见分歧.

1.2.3 敏感性分析: 将纳入研究逐一排除后, 对剩余研究进行Meta分析, 评价汇总敏感性与特异性, 若结果变化不大, 则说明纳入研究的稳定性好; 若结果变化大, 则说明纳入研究的稳定性差.

统计学处理 采用Revman 5.3软件进行Meta分析, 首先使用 I^2进行异质性检验, 如果I^2≥50%, 则认为存在异质性, 可采用随机效应模型. 如果I^2<50%, 则认为不存在异质性, 可采用固定效应模型. 对术后迟发性出血、穿孔的发生率采用RR和95%CI进行Meta分析, 并绘制森林图. 偏倚分析: 分别以纳入Meta分析的迟发性出血、穿孔的发生率RR值为横坐标, 以SE (logRR)为纵坐标绘制漏斗图, 通过观察其对称性, 评估发表偏倚的影响.

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的特征 计算机检索共检索出3979篇文章, 通过阅读文献标题和摘要后排除不符合标准的文献3434篇, 重复文献518篇, 通过全文阅读剔除文献20篇, 最终纳7篇随机对照试验[12-14,20-23], 共计3777例患者, 其中1880例患者术中使用钛夹预防性夹闭创面(钛夹组), 1897例患者术中不使用钛夹夹闭创面(非钛夹组). 具体检索过程见图1, 纳入文献的特征见表1.

2.2 文献质量评价 总体而言, 本次报告纳入的7项RCT研究的偏倚风险较低. 所有7项RCT研究均描述了用于随机序列产生和分配隐藏的特定方法, 7项RCT研究中的均未实施单盲或双盲, 因此实施偏倚与测量偏倚均为高风险. 此外, 所有7项RCT都可以充分评估不完整的结果, 避免选择性报告结果, 并且没有其他偏见. 具体风险偏倚结果见图2.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 迟发性出血率: Albeniz 2019等7项研究均报道了迟发性出血率, 钛夹组与非钛夹组迟发性出血率分别为2.55%和4.48%, 根据Meta分析结果显示, 各研究组之间异质性较小, 采用固定效应模型进行合并, 得RR值为0.57 (95%CI: 0.40-0.80), P = 0.001, 有统计学差异, 表明使用钛夹预防性夹闭创面可减少结直肠息肉切除术后迟发性出血率, 见图3.

2.3.2 术后穿孔率: Albeniz 2019等4项研究报道了术后穿孔率, 钛夹组与非钛夹组术后穿孔率分别为0.66%和1.04%, 根据Meta分析结果显示, 各研究组之间不存在异质性, 采用固定效应模型进行合并, 得RR值为0.63 (95%CI: 0.21-1.92), P = 0.42, 没有统计学差异. 表明钛夹预防性夹闭创面不能减少结直肠息肉术后穿孔率, 见图4.

2.3.3 不同息肉大小对于术后迟发性出血率的亚组分析: 4项RCT研究提供了息肉大小与术后迟发性出血的可用数据, 其中Albeniz 2019等2项研究中提取到息肉<20 mm的相关数据, 包括钛夹组574例, 非钛夹组580例; Matsumoto 2016等2项研究中提取到结直肠息肉≥20 mm的相关数据, 包括钛夹组908例, 非钛夹组914例. 根

表 1　纳入研究基本特征

Ref.	国家	手术方式	纳入息肉的大小	组别	平均年龄	性别(男/女)	参与人数	息肉数目	息肉大小(mm)	迟发性出血	穿孔
Shioji等[14], 2003	日本	EMR	<20 mm	钛夹组	64	118/38	156	205	7.8 (3.9)	2	
				非钛夹组	63	130/17	147	208	7.8 (4.1)	2	
Tominaga等[23], 2014	日本	EMR	>5 mm	钛夹组	67	151/60	211		7.7 (5–30)	4	
				非钛夹组	67	148/68	216		8.5 (5–35)	9	
Zhang等[12], 2015	中国	EMR或ESD	10–40 mm	钛夹组	68	112/62	174			2	1
				非钛夹组	64	107/67	174			12	1
Osada等[21], 2016	日本	ESD		钛夹组	69	9/4	13	13		0	0
				非钛夹组	66	7/6	13	13		0	0
Matsumoto等[22], 2016	日本	EMR或息肉切除术	<20 mm	钛夹组	65	534/218	752	1636	10.7 (5.5)	18	
				非钛夹组	66	513/234	747	1728	9.6 (5.3)	15	
Pohl等[20], 2019	美国	EMR	≥20 mm	钛夹组	65	265/190	455	490	30	16	3
				非钛夹组	65	282/182	464	499	28	33	6
Albeniz 2019	西班牙	EMR	≥20 mm	钛夹组	73	61/58	119		36.1 (14.3)	6	1
				非钛夹组	71	73/43	116		37.3 (12.9)	14	1

EMR: 内镜下黏膜切除术; ESD: 内镜黏膜下剥离术.

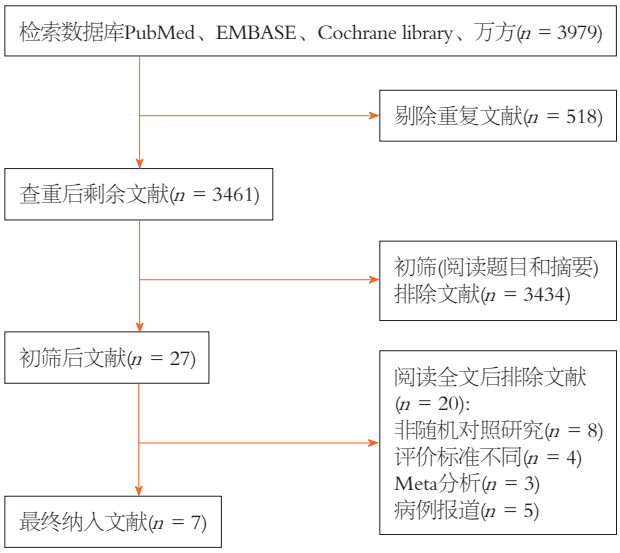


图 1　文献筛选流程图.

据息肉的不同大小进行亚组分组(见图5, 结果表明钛夹对预防结直肠息肉术后出血的作用, 主要体现在≥20 mm的息肉上, 对<20 mm息肉的预防作用不大(RR = 1.18, 95%CI: 0.62-2.23, P = 0.62; RR = 0.47, 95%CI: 0.29-0.77, P = 0.003).

2.3.4 不同部位息肉对于术后迟发性出血的亚组分析: 将盲肠、升结肠及肝曲定义为近端结肠, 剩余为远端结肠. Albeniz 2019等3项RCT研究提供了息肉部位与术后迟发性出血的可用数据, 其中近端结肠的相关数据, 包括钛夹组339例, 非钛夹组414例; 远端结肠的相关数据, 包括钛夹组248例, 非钛夹组179例. 根据息肉的不同位置进行亚组分组(见图6), 结果表明钛夹对近端结肠息肉与远端结肠息肉切除术后的预防迟发性出血作用无明显差异(RR = 0.57, 95%CI: 0.18-1.80, P = 0.34; RR = 0.78, 95%CI: 0.06-10.33, P = 0.85).

2.4 敏感性分析 逐一排除每一个文献后进行Meta分析, 结果显示敏感性和特异性未见明显改变, 表明纳入文献稳定性好.

2.5 发表偏倚分析 钛夹组与非钛夹组术后迟发性出血率的漏斗图不对称, 提示可能存在发表偏倚(图7).

3 讨论

迟发性出血、穿孔是结直肠息肉切除术后常见的并发症, 目前关于钛夹预防作用的有效性尚未达成共识, 本项Meta分析显示, 结直肠息肉切除术后使用钛夹夹闭创面可预防术后迟发性出血的发生, 但对结肠穿孔的预防效果不大.

理论上讲, 息肉切除术后钛夹夹闭创面可减少黏膜下组织暴露于结肠腔, 加快创面愈合, 减少出血与穿孔的发生, 但亦有钛夹掉落导致黏膜破坏引发术后出血的风险[12,24,25]. 近年来多项病例对照试验与RCT研究均试图探究钛夹对息肉切除术后的预防作用[11,13,19,20,26], 本次研究中纳入了7项RCT研究. 有研究表明, 术后迟发性出血的影响因素包括患者年龄, 基础疾病, 术前使用抗血小板或抗凝剂, 病变大小与位置等多种因素[27-29], 尤其是病变≥20 mm者[30,31], 因此本研究亚组分析了钛夹夹

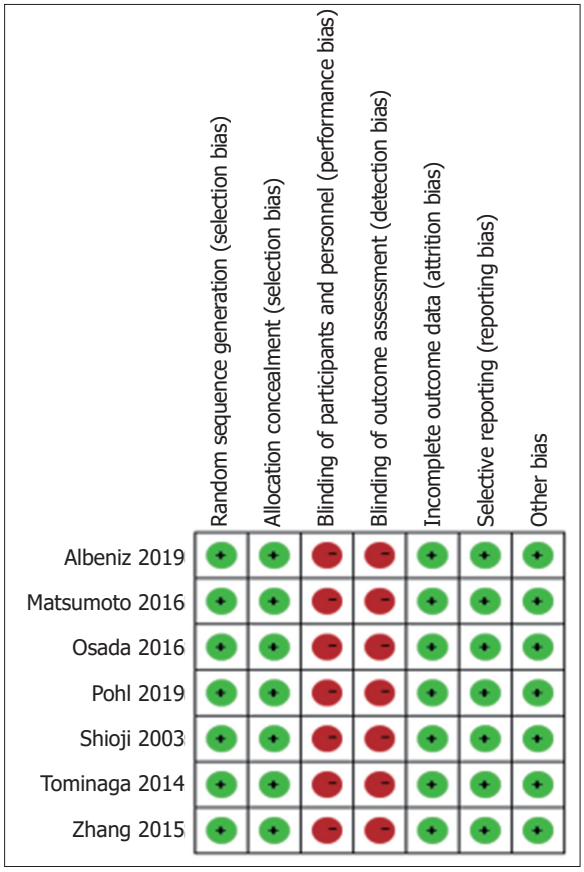


图 2　文献质量评价表.

闭创面对不同大小与部位的息肉预防迟发性出血的效果. 同样, 术后穿孔的发生很大程度上取决于病变大小与手术技术, 其他包括患者年龄、合并症、病变的形态与位置等, 但因纳入研究的术后穿孔率很低, 故本研究未对穿孔行进一步亚组分析. 本项Meta分析发现, 钛夹预防性夹闭创面可减少结直肠息肉切除术后的迟发性出血率, 且预防作用主要体现在≥20 mm的病变中, 而对不同部位息肉的预防效果无明显差异, 此外钛夹对术后穿孔的预防作用不大.

Nishizawa等[17]曾报道了对结直肠息肉切除术后预防性钳夹疗效的Meta分析, 总纳入7项RCT, 共计3059例患者, 结果表明钛夹组(2.1%)与无钛夹组(2.7%)二者的迟发性出血率相似(OR = 0.76, 95%CI: 0.39-1.47, P = 0.41). 这与本研究分析结果不同, 分析原因Nishizawa等[17]人纳入RCT研究中所包含的息肉大小几乎均<20 mm, 且其中2项研究评价标准不同. 同样, 当本次Meta分析仅包含息肉<20 mm时, 钛夹对预防术后迟发性出血亦无效(RR = 1.18, 95%CI: 0.62-2.23, P = 0.62), 故可以解释Nishizawa等[17]人的分析结果. Ayoub等人[18]也曾报道了相关Meta分析, 总纳入6项病例对照试验, 7项RCT, 提取息肉≥20 mm相关数据, Meta分析同本研究结果一致, 表明钛夹组能降低结直肠息肉术后迟发性出血率(OR = 0.24, 95%CI: 0.12-0.50, P < 0.001); 同样提取钛夹预防术后穿孔相关数据, 结果同本研究一致, 亦无明显预防效果(OR = 1.05; 95%CI: 0.15-7.48, P = 0.96). Ayoub等人的研究纳入了病例对照试验, 且其中3项RCT研究评价标准不同, 相比其本研究新增了近年来相关RCT并剔除了不同评价标准的研究, 结果更有信服力.

这项Meta分析有几个优势, 首先该研究是仅针对RCT的Meta分析, 且在纳入文献上新纳入了近年来2项高质量RCT; 其次, 鉴于迟发性出血常出现在较大息肉切除术后, 本项研究分析了不同大小的息肉对预防性夹闭创面的效果, 并欣喜的发现钛夹对预防息肉切除术后迟发性出血的作用主要体现在≥20 mm的息肉中. 但本研究仍存在一些不足, 首现纳入研究的手术方式主要为EMR, 而EMR、ESD及常规息肉切除术三者之间有明显区别[32-34], 因此需要更多研究进一步明确; 其次, 缺乏有关患者术前抗血小板药物的使用、息肉形态的数据, 无法评价关于迟发性出血其他重要影响因素在本研究中的作用; 最后, 虽然结果表明钛夹对预防息肉切除术后出血有明显疗效, 但需考虑成本与效益关系后才能最终指导临床实践.

总之, 这项Meta分析表明, 预防性钳夹可减少结直肠息肉切除术后迟发性出血率, 且其预防作用主要体现在≥20 mm的病变中, 但对术后穿孔的预防作用不大. 但仍需要更多高质量的试验, 以进一步确息肉切除术后迟发性出血的风险因素, 并帮助实施具有成本效益的预防策略.

文章亮点

实验背景

结直肠息肉是消化道最常见的疾病之一, 著名的“大肠腺瘤到癌顺序演变的分子遗传学模式”, 表明大多数结直肠癌由腺瘤性息肉癌变而来. 因此, 通过内窥镜技术对结肠息肉的早期检出并及时治疗对防治结肠癌具有重要意义. 而目前结直肠息肉切除术后出血、穿孔等发生率仍较高, 故有必要探究降低息肉切除术后不良事件发生率的有效预防措施.

实验动机

有研究提示钛夹夹闭创面可以加快创口愈合预防结直肠息肉术后不良事件的发生, 但对此尚未达成共识. 目前国内相关研究报道较少, 至今尚未有相关Meta分析的研究报道. 本研究可通过明确钛夹预防作用的有效性, 对未来临床实践提供理论依据.

实验目标

通过合并既往国内外相关研究, 探究钛夹夹闭创面对预

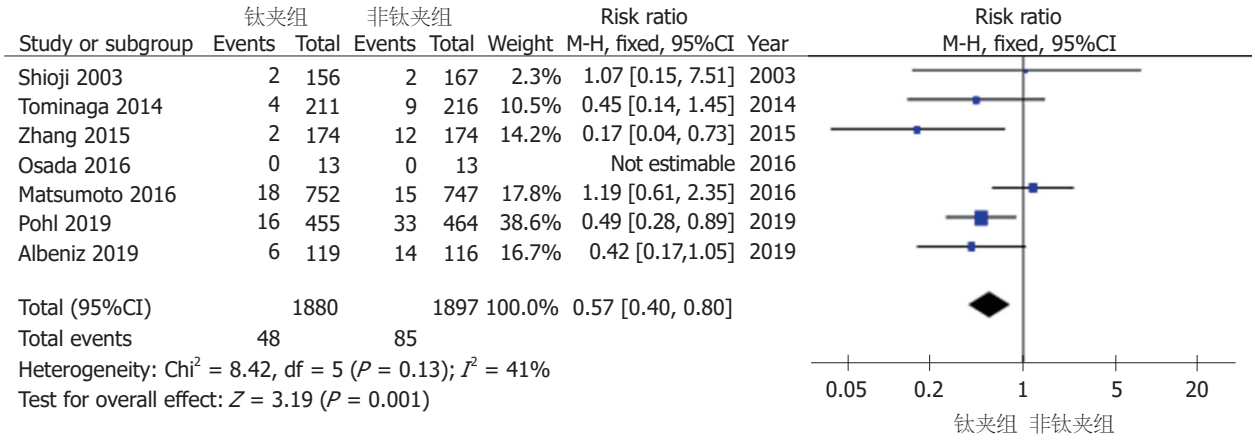


图 3 钛夹组与非钛夹组迟发性出血率比较的Meta分析.

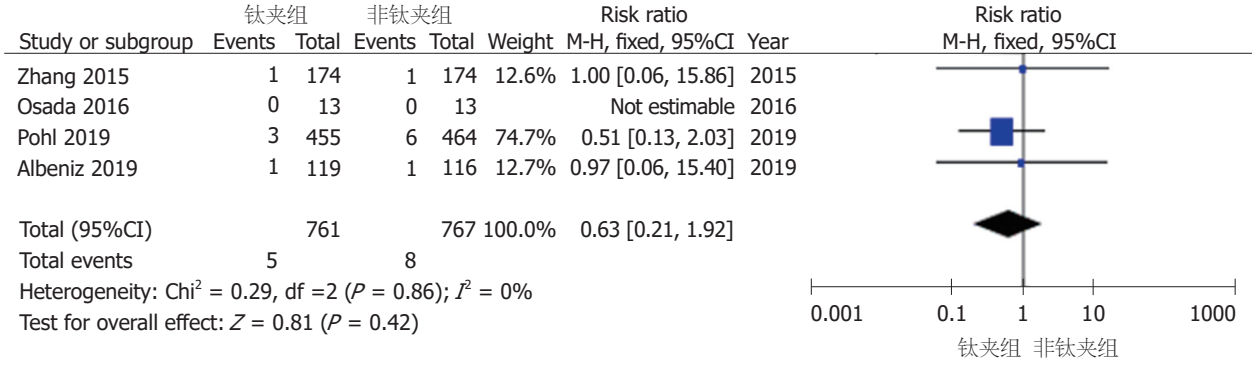


图 4 钛夹组与非钛夹组术后穿孔率比较的Meta分析.

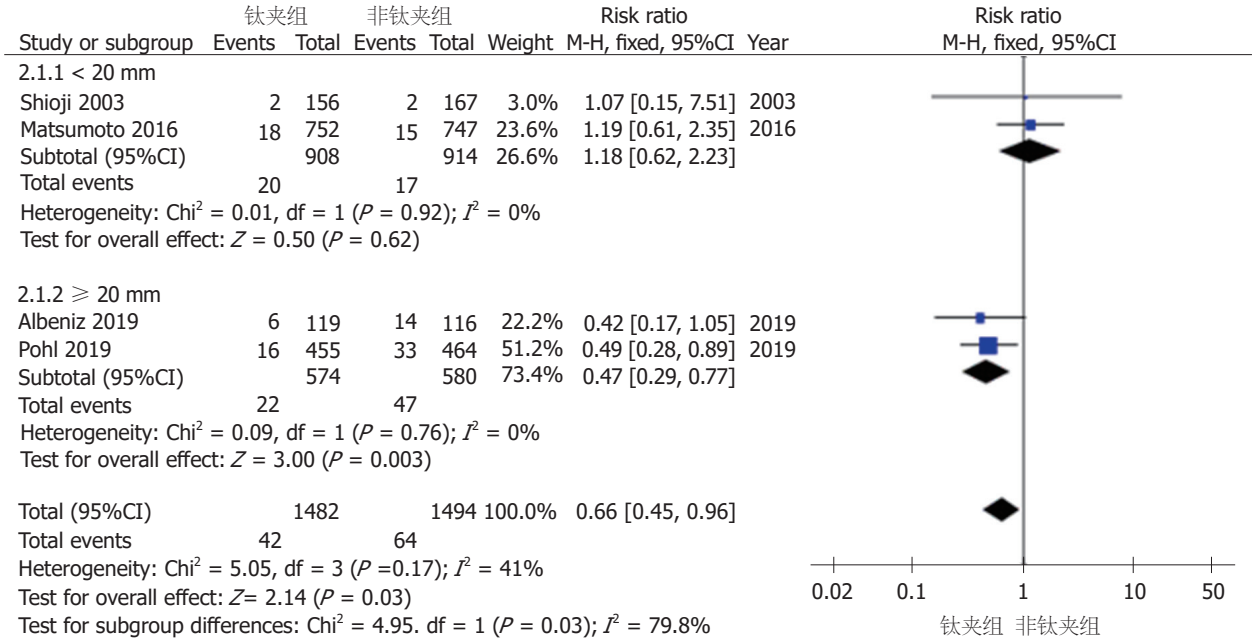


图 5 不同息肉大小对于术后迟发性出血发生率的亚组分析森林图.

防结直肠息肉术后不良事件的疗效, 为提高结直肠息肉切除术的安全性提供临床依据.

实验方法

通过检索PubMed、EMBASE、Cochrane library、万方等

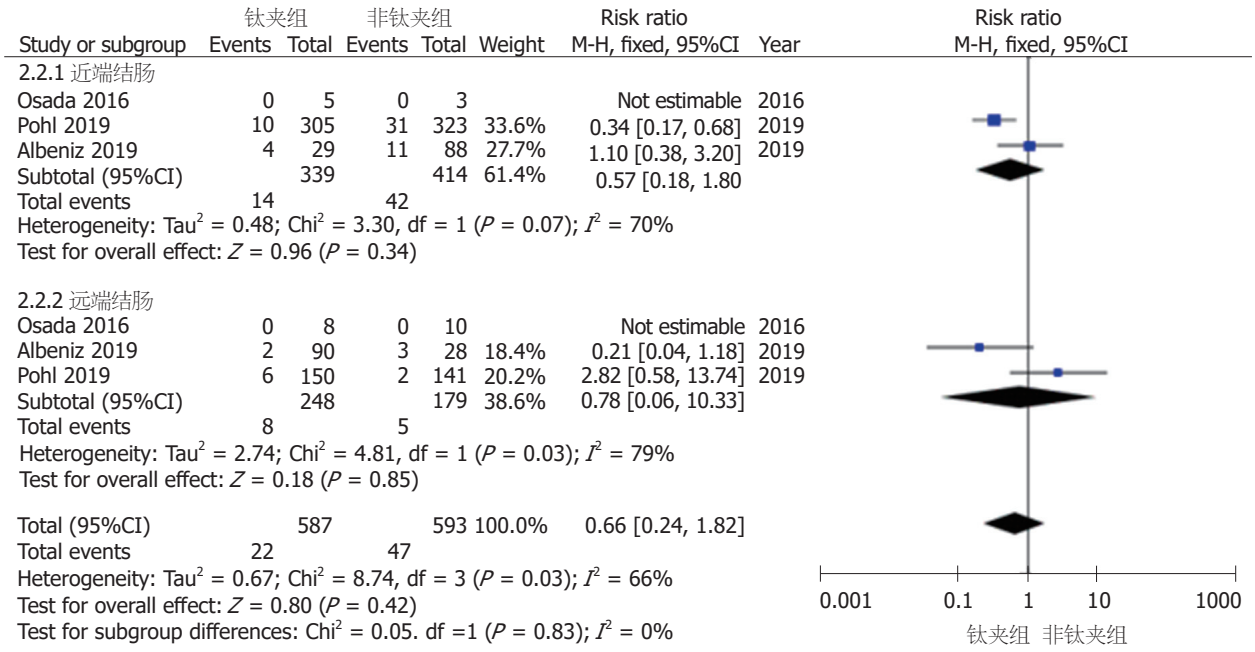


图 6　不同部位息肉对于术后迟发性出血发生率的亚组分析森林图.

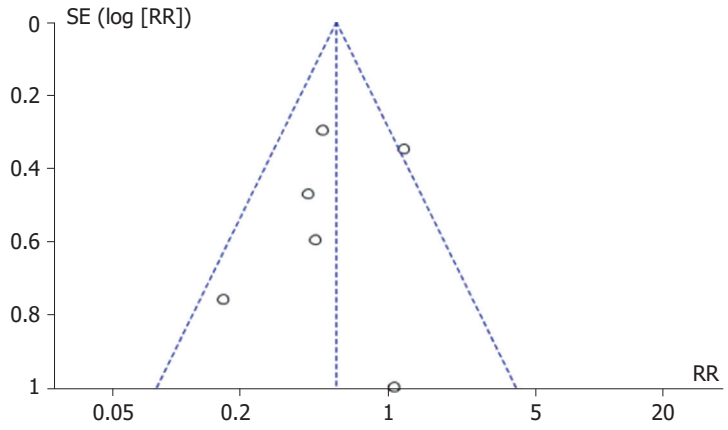


图 7　钛夹组与非钛夹组术后迟发性出血率比较的漏斗图.

中英文数据库, 收集钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件的所有文献, 应用Revman 5.3软件进行Meta分析.

实验结果

本项Meta分析结果显示, 钛夹预防性夹闭创面可以减少结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生, 其中钛夹对不同大小的息肉的疗效不同, 对预防≥20 mm的病变术后出血的效果更佳, 但钛夹对结直肠息肉术后穿孔的预防作用不大.

实验结论

既往已有研究试图明确钛夹对预防结直肠息肉切除术后不良事件的疗效, 但结论并不一致. 本项研究结果显示钛夹可以预防息肉切除术后不良事件的发生, 尤其对预防术后迟发性出血有明显疗效, 这为今后指导临床实践提供重要依据.

展望前景

本次的Meta分析有一些不足, 部分纳入研究数据获取不全, 质量不高, 导致部分结果存在异质性. 因此今后研究中仍需要更多高质量的文献, 以进一步确息肉切除术后不良事件的风险因素, 并帮助实施具有成本效益的预防策略.

4　参考文献

1　Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
2　Song M, Emilsson L, Bozorg SR, Nguyen LH, Joshi AD, Staller

K, Nayor J, Chan AT, Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: a Swedish record-linkage study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 537-547 [PMID: 32192628 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30009-1]

3 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]

4 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]

5 Sethi A, Song LM. Adverse events related to colonic endoscopic mucosal resection and polypectomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 55-69 [PMID: 25442958 DOI: 10.1016/j.giec.2014.09.007]

6 Burgess NG, Williams SJ, Hourigan LF, Brown GJ, Zanati SA, Singh R, Tam W, Butt J, Byth K, Bourke MJ. A management algorithm based on delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1525-1533 [PMID: 24480678 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.026]

7 Albéniz E, Fraile M, Ibáñez B, Alonso-Aguirre P, Martínez-Ares D, Soto S, Gargallo CJ, Ramos Zabala F, Álvarez MA, Rodríguez-Sánchez J, Múgica F, Nogales Ó, Herreros de Tejada A, Redondo E, Pin N, León-Brito H, Pardeiro R, López-Roses L, Rodríguez-Téllez M, Jiménez A, Martínez-Alcalá F, García O, de la Peña J, Ono A, Alberca de Las Parras F, Pellisé M, Rivero L, Saperas E, Pérez-Roldán F, Pueyo Royo A, Eguaras Ros J, Zúñiga Ripa A, Concepción-Martín M, Huelin-Álvarez P, Colán-Hernández J, Cubiella J, Remedios D, Bessa I Caserras X, López-Viedma B, Cobian J, González-Haba M, Santiago J, Martínez-Cara JG, Valdivielso E, Guarner-Argente C; Endoscopic Mucosal Resection Endoscopic Spanish Society Group. A Scoring System to Determine Risk of Delayed Bleeding After Endoscopic Mucosal Resection of Large Colorectal Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1140-1147 [PMID: 27033428 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.021]

8 Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, Schulman J. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006; 145: 880-886 [PMID: 17179057 DOI: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00004]

9 Amato A, Radaelli F, Dinelli M, Crosta C, Cengia G, Beretta P, Devani M, Lochis D, Manes G, Fini L, Paggi S, Passoni GR, Repici A; SIED Lombardy group. Early and delayed complications of polypectomy in a community setting: The SPoC prospective multicentre trial. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 43-48 [PMID: 26493629 DOI: 10.1016/j.dld.2015.09.007]

10 Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefinger R, Birkner B, Schmitt W; Munich Gastroenterology Group. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116-1122 [PMID: 16281142 DOI: 10.1055/s-2005-870512]

11 Chang K, Lee BS, Tekeste T, Nguyen A, Adeyemo M, Girgis A, Kwok KK, Crowson HM, Burris AO, Attam R, Chaya CT, Durbin TE, Giap AQ, Hunt GC, Iskander J, Kao KT, Lim BS. The effect of prophylactic hemoclips on the risk of delayed post-endoscopic mucosal resection bleed for upper and lower gastrointestinal lesions: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 60 [PMID: 32143633 DOI: 10.1186/s12876-020-01199-x]

12 Zhang QS, Han B, Xu JH, Gao P, Shen YC. Clip closure of defect after endoscopic resection in patients with larger colorectal tumors decreased the adverse events. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 904-909 [PMID: 25975527 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.005]

13 Albéniz E, Álvarez MA, Espinós JC, Nogales O, Guarner C, Alonso P, Rodríguez-Téllez M, Herreros de Tejada A, Santiago J, Bustamante-Balén M, Rodríguez Sánchez J, Ramos-Zabala F, Valdivielso E, Martínez-Alcalá F, Fraile M, Elosua A, Guerra Veloz MF, Ibáñez Beroiz B, Capdevila F, Enguita-Germán M. Clip Closure After Resection of Large Colorectal Lesions With Substantial Risk of Bleeding. *Gastroenterology* 2019; 157: 1213-1221.e4 [PMID: 31362007 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.037]

14 Shioji K, Suzuki Y, Kobayashi M, Nakamura A, Azumaya M, Takeuchi M, Baba Y, Honma T, Narisawa R. Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 691-694 [PMID: 12709699 DOI: 10.1067/mge.2003.193]

15 Dokoshi T, Fujiya M, Tanaka K, Sakatani A, Inaba Y, Ueno N, Kashima S, Goto T, Sasajima J, Tominaga M, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. A randomized study on the effectiveness of prophylactic clipping during endoscopic resection of colon polyps for the prevention of delayed bleeding. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 490272 [PMID: 25722979 DOI: 10.1155/2015/490272]

16 Mori H, Kobara H, Nishiyama N, Fujihara S, Matsunaga T, Ayaki M, Chiyo T, Masaki T. Simple and reliable treatment for post-EMR artificial ulcer floor with snare cauterization for 10- to 20-mm colorectal polyps: a randomized prospective study (with video). *Surg Endosc* 2015; 29: 2818-2824 [PMID: 25480613 DOI: 10.1007/s00464-014-3983-y]

17 Nishizawa T, Suzuki H, Goto O, Ogata H, Kanai T, Yahagi N. Effect of prophylactic clipping in colorectal endoscopic resection: A meta-analysis of randomized controlled studies. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 859-867 [PMID: 29026600 DOI: 10.1177/2050640616687837]

18 Ayoub F, Westerveld DR, Forde JJ, Forsmark CE, Draganov PV, Yang D. Effect of prophylactic clip placement following endoscopic mucosal resection of large colorectal lesions on delayed polypectomy bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2251-2263 [PMID: 31143075 DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2251]

19 Soh JS, Seo M, Kim KJ. Prophylactic clip application for large pedunculated polyps before snare polypectomy may decrease immediate postpolypectomy bleeding. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 68 [PMID: 32164613 DOI: 10.1186/s12876-020-01210-5]

20 Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, Elmunzer BJ, Khashab MA, Sanaei O, Al-Kawas FH, Gordon SR, Mathew A, Levenick JM, Aslanian HR, Antaki F, von Renteln D, Crockett SD, Rastogi A, Gill JA, Law RJ, Elias PA, Pellise M, Wallace MB, Mackenzie TA, Rex DK. Clip Closure Prevents Bleeding After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 977-984.e3 [PMID: 30885778 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.019]

21 Osada T, Sakamoto N, Ritsuno H, Murakami T, Ueyama H, Matsumoto K, Shibuya T, Ogihara T, Watanabe S. Closure with clips to accelerate healing of mucosal defects caused by colorectal endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2016; 30: 4438-4444 [PMID: 26895895 DOI: 10.1007/s00464-016-4763-7]

22 Matsumoto M, Kato M, Oba K, Abiko S, Tsuda M, Miyamoto

S, Mizushima T, Ono M, Omori S, Takahashi M, Ono S, Mabe K, Nakagawa M, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Sakamoto N. Multicenter randomized controlled study to assess the effect of prophylactic clipping on post-polypectomy delayed bleeding. *Dig Endosc* 2016; 28: 570-576 [PMID: 27018874 DOI: 10.1111/den.12661]

23 Tominaga N, Tanaka Y, Higuchi T. The effect of hemostasis clipping post endoscopic mucosal resection of colorectal polyps. *Gastroenterol Endosc*, 2014; 56: 15–20

24 Turan AS, Ultee G, Van Geenen EJM, Siersema PD. Clips for managing perforation and bleeding after colorectal endoscopic mucosal resection. *Expert Rev Med Devices* 2019; 16: 493-501 [PMID: 31109217 DOI: 10.1080/17434440.2019.1618707]

25 Ponugoti PL, Rex DK. Clip retention rates and rates of residual polyp at the base of retained clips on colorectal EMR sites. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 530-534 [PMID: 27460391 DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.037]

26 Feagins LA, Smith AD, Kim D, Halai A, Duttala S, Chebaa B, Lunsford T, Vizuete J, Mara M, Mascarenhas R, Meghani R, Kundrotas L, Dunbar KB, Cipher DJ, Harford WV, Spechler SJ. Efficacy of Prophylactic Hemoclips in Prevention of Delayed Post-Polypectomy Bleeding in Patients With Large Colonic Polyps. *Gastroenterology* 2019; 157: 967-976.e1 [PMID: 31158369 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.003]

27 Park SK, Seo JY, Lee MG, Yang HJ, Jung YS, Choi KY, Kim H, Kim HO, Jung KU, Chun HK, Park DI. Prospective analysis of delayed colorectal post-polypectomy bleeding. *Surg Endosc* 2018; 32: 3282-3289 [PMID: 29344790 DOI: 10.1007/s00464-018-6048-9]

28 Jaruvongvanich V, Prasitlumkum N, Assavapongpaiboon B, Suchartlikitwong S, Sanguankeo A, Upala S. Risk factors for delayed colonic post-polypectomy bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1399-1406 [PMID: 28779355 DOI: 10.1007/s00384-017-2870-0]

29 Gimeno-García AZ, de Ganzo ZA, Sosa AJ, Pérez DN, Quintero E. Incidence and predictors of postpolypectomy bleeding in colorectal polyps larger than 10 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 520-526 [PMID: 22465971 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350fcdc]

30 Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008; 40: 115-119 [PMID: 18253906 DOI: 10.1055/s-2007-966959]

31 Fujiya M, Sato H, Ueno N, Sakatani A, Tanaka K, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Moriichi K, Watari J, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of cold vs hot polypectomy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5436-5444 [PMID: 27340361 DOI: 10.3748/wjg.v22.i23.5436]

32 Ma MX, Bourke MJ. Complications of endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in the colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 749-767 [PMID: 27931634 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.09.009]

33 Chen WC, Wallace MB. Endoscopic management of mucosal lesions in the gastrointestinal tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 481-495 [PMID: 26581857 DOI: 10.1586/17474124.2016.1122520]

34 Amato A, Radaelli F, Correale L, Di Giulio E, Buda A, Cennamo V, Fuccio L, Devani M, Tarantino O, Fiori G, De Nucci G, De Bellis M, Hassan C, Repici A; Bowell Group. Intra-procedural and delayed bleeding after resection of large colorectal lesions: The SCALP study. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1361-1372 [PMID: 31839962 DOI: 10.1177/2050640619874176]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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 2020年8月8日; 28(15): 719-724

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.719

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

文献综述 REVIEW

中医药对肠道微生态的影响

唐 圆, 谭周进

唐圆, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

唐圆, 硕士研究生, 主要从事微生态学研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由唐圆完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2020-04-23
修回日期: 2020-06-24
接受日期: 2020-07-05
在线出版日期: 2020-08-08

Influence of traditional Chinese medicine on intestinal microecology

Yuan Tang, Zhou-Jin Tan

Yuan Tang, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2020-04-23
Revised: 2020-06-24
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-08-08

Abstract

Traditional Chinese medicine (TCM) therapy (TCM therapy, acupuncture therapy, massage therapy, *etc.*) has been widely used in clinical practice with significant curative effects. Numerous studies show that the prevention, occurrence, and treatment of many diseases are related to intestinal microecology, and more and more studies on the relationship between TCM and intestinal microecology are being conducted. The basic theory of TCM is consistent with many theories and viewpoints of microecology. Based on their basic theories, we review the relationship between traditional Chinese medicine treatment and intestinal microecology in this paper by exploring the mechanism of using TCM to treat clinical diseases from the perspective of intestinal microecology and discussing the influence of TCM treatment methods on intestinal microecology, with an aim to promote the modernization and wider application of TCM.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine therapy; Intestinal microecology; Intestinal flora; Acupuncture

Citation: Tang Y, Tan ZJ. Influence of traditional Chinese medicine on intestinal microecology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 719-724
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/719.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.719

摘要

中医药(traditional Chinese medicine, TCM)治疗(中药治疗、针灸治疗、推拿治疗等)在临床上应用广泛、疗效显著, 同时越来越多的研究表明众多疾病的预防、发生和治疗都与肠道微生态有关, TCM与肠道微生态关系的研究也越来越多. TCM治疗的基础理论与微生态学的很多理论和观点一致, 从两者一致的基础理论出发, 对TCM治疗与肠道微生态的关系进行综述, 对从肠道微生态出发探讨TCM治疗临床疾病的机理具有重要意义.本文论述TCM治疗与肠道微生态的关系, 以及TCM治疗对肠道微生态的影响, 以此为中医治疗的传统手段治疗肠道微生态相关的

疾病提供新的理论与依据.旨在促进TCM的现代化研究, 促进TCM的临床应用和全球化.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中医药治疗; 肠道微生态; 肠道菌群; 针灸

核心提要: 本文总结了常见中医药(traditional Chinese medicine, TCM)治疗手段在治疗不同疾病时, 对肠道微生态的影响. 基于肠道微生态与机体的关系和中医的整体理论, 建立不同TCM治疗手段与肠道微生态的关系, 以建立TCM治疗与肠道微生态更加完善的理论体系.

文献来源: 唐圆, 谭周进. 中医药对肠道微生态的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 719-724
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/719.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.719

0 引言

中医微生态学使中医与现代医学产生了一个新的结合点, 中医学基本理论在很大程度上与微生态学的很多基本观点存在着许多方向一致的观点[1], 如微生态学中的微生态系统论与中医学中的中医脏象学说、微生态系统失调与中医中的邪正盛衰等都存在着诸多相似的理论, 为现代医学的研究提供了新的理论方法[2].

古老中医学博大精深, 主要从整体出发, 把天、地、人三者合为一个整体, 对人体的生理病理、发病原因、以及治疗方法进行了系统阐述, 有了一个比较完整的理论体系, 微生态学很多理论也要借用中医学理论, 以中医学理论为依据[3]. 机体的肠道微生态是机体整体生态系统的子系统之一, 微生态系统与机体存在着整体与局部的关系, 同样, 肠道微生态系统与机体也是整体与局部的关系, 局部与整体相互联系.

中医药(traditional chinese medicine, TCM)是运用中医基本理论治疗各类疾病的手段, 包括药物治疗[4]、针灸疗法[5]、推拿疗法、外治疗法、饮食疗法、意疗法等[6]. 肠道微生态的调节与这些中医治疗手段的“扶正祛邪”理论具有相通之处. 疾病状态肠道微生物群失调, 有害菌(邪气)取胜, 微生态系统由正气(平衡)转化为邪气(失平衡), 而通过各种中医治疗方法可以“扶正祛邪”, 纠正肠道微生态系统紊乱, 达到治疗疾病的目的[7].

1 肠道微生态与机体的关系

20世纪70年代出现的新型学科微生态学给人类深入探究生理、病理以及临床疾病的研究开辟了新的道路、提供了新的方法和思路. 微生态学的出现促进了医学的发展, 具有良好的发展前景[8]. 人类肠道微生态是由数以万计的微生物组成的微生物生态系统, 肠道微生态中细胞的数量约是机体细胞数量的十倍[9], 机体肠道中存在着种类丰富、数量繁多的微生物, 细菌、古生菌和真菌是肠道微生物的主要组成部分[10], 参与肠道内的各种消化反应以及免疫反应[11]. 肠道微生态系统由微生物群、宿主以及肠道环境组成, 三者构建了一个有机整体, 三者相互依存、相互影响, 三者之间存在着一个动态平衡, 当受到外来因素影响时, 稳态被打破, 机体会出现一系列反应, 最终会影响机体健康, 如2型糖尿病的发生是由饮食结构导致营养过剩引起肠道微生态系统紊乱, 影响肠道微生物参与胆汁酸、短链脂肪酸等的代谢, 引发低水平炎症, 最终影响机体代谢功能, 诱发2型让糖尿病[12]. 由于肠道微生态系统的菌群种类繁多、数量巨大, 作用强大, 肠道微生态具有拮抗、免疫、营养、抗肿瘤以及抗衰老等生理作用[13], 可以影响机体的代谢、免疫、营养等功能. 人体的肠道微生物生态系统已经成为了预防和治疗众多疾病的靶点.

2 中医中药对肠道微生态的影响

2.1 中药与肠道微生态的相互影响 中医治疗中有很多中草药及其复方对肠道菌群具有调节作用, 中草药及其复方中的化学成分与肠道微生态之间相互作用、相互影响, 在药物疗效发挥过程中具有关键作用. 一方面, 肠道菌群对中药进行代谢, 中药的药效会增加或降低, 甚至代谢产物会出现毒性作用[14]. 肠道菌群对口服药物进行水解(水解糖苷键、酯键)、氧化、还原、脱酰基、脱烷基反应等, 如栀子苷在肝脏中不能分解, 但在肠道菌群的催化下水解为京尼平发挥药效[15]; 人参皂苷具有抗血栓、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化等多种药理作用, 口服进入机体后在肠道菌群的作用下发生脱糖反应, 产生便于吸收、发挥药效的次级苷或苷元, 如人参皂苷Rg1经肠道微生物代谢后产生脱糖基的人参皂苷Rd, 从而发挥抗癌活性[16].

另一方面, 药物能通过调节肠道微生物结构来治疗疾病, 与此同时, 菌群结构的改变也会影响肠道菌群对中药的代谢能力, 从而影响中药与肠道菌群的相互作用. 如纳米山药多糖能够提高盐酸林可霉素导致的肠道菌群失调大鼠体内优势菌群的数量, 从而恢复肠道微生物结构[17]. 已经有大量研究发现, 中草药及其复方的化学成分可以通过调节肠道微生态系统, 与肠道微生态系统之间相互作用来调节机体的生理, 从而达到治疗疾病的目的[15]. 中药在肠道内可以发挥“扶正祛邪的作用”, 即对有益菌有利, 促进益生菌的生长, 而抑制有害菌的生长和繁殖如补益类中药如党参、茯苓等能够

促进益生菌的生长和繁殖, 有研究证明, 口服党参, 机体肠道内乳杆菌明显增加, 而有害大肠杆菌的水平明显降低[18]; 高云等研究人员通过给予小鼠口服含有党参、茯苓等的中草药后, 小鼠肠道内的有益菌如双歧杆菌以及乳酸杆菌等的数量均明显增加, 而大肠杆菌等有害菌的数量却减少[19,20]. 因此, 肠道菌群与中药之间的作用是双向的.

2.2 针灸治疗对肠道微生态的影响 针灸在中国的历史已有几千年, 是中国最受青睐的辅助疗法和替代疗法, 《黄帝内经》中包括阴阳理论、五元素、气血、脉络等, 其中记载着针灸主要依据经络理论[21], 通过针刺或点燃的艾丝刺激身体表面的某些特定的穴位, 来实现相关疾病的治疗[22]. 针灸对胃肠道的影响已经被广泛研究, 很多研究已经证明针灸对胃肠疾病有很好的疗效, 如用电针治疗胃肠动力障碍已经取得疗效, 研究发现电针刺激可以增厚胃粘膜屏障、稳定肥大细胞以及使胃泌素水平降低来保护胃粘膜等[23,24]. 针灸治疗胃肠道疾病还可以通过调节肠道微生态系统来实现, 研究发现针灸可以升高溃疡性结肠炎小鼠的肠道物种丰富度及肠道有益菌的含量, 恢复肠道微生物稳态[25].

针灸作为治疗胃肠道疾病的手段, 不仅可以使患者的病情得到改善, 而且无毒副作用, 患者比较容易接受, 在临床的应用也十分广泛, 虽然现在针灸对肠道微生态的影响的研究还比较少, 但是临床已经报道, 溃疡性结肠炎的患者通过针灸结合微生态制剂比单用微生态制剂的疗效显著[26]. 有研究已经初步报道, 针灸可以改善机体对益生菌的利用, 而增强益生菌的疗效.如用电针治疗结肠炎大鼠, 可提高大鼠肠道中乳酸杆菌、毛螺科菌的含量, 降低双酶梭菌的含量, 降低结肠炎大鼠的疾病指数, 增加肠道菌群的丰度值及多样性指数[27]. 针灸刺激穴位可以使阳阳平衡, 泄其有余, 而补齐不足, 阴平阳秘, 从而达到调整虚实, 防治疾病的目的.针灸对肠道微生态的影响是针灸治疗肠道疾病的作用机理[28,29].

2.3 推拿治疗对肠道微生态的影响 推拿也是以中医基础理论为指导, 通过各种手法对人体的特定部位进行推拿, 从而达到防治疾病的目的. 中医推拿治疗胃肠道疾病主要是通过刺激腹部重要穴位, 温肾壮阳、健脾调肠和疏肝理气等途径来改善患者的肝气郁结, 气机不畅等, 不仅可以起到物理作用, 而且还起到神经方面的作用, 从而改善患者的胃肠道功能, 缓解患者腹痛、腹胀等病症, 从而实现治标又治本的目的[30]. 研究发现推拿治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrom, IBS)患者时, 使患者肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的数量增加[31]; 对2型糖尿病大鼠的肠道菌群结构有调节作用, 可增加拟杆菌、有益菌如双歧杆菌、苏黎世杆菌等的相对丰度, 降低有害菌如布劳特氏菌、沃氏嗜胆菌、瘤胃菌等的相对丰度[32]. 推拿疗法对儿科的部分肠道疾病也具有显著疗效, 小儿推拿治疗腹泻在临床已经有了显著疗效, 有相关报道提出小儿推拿对肠道菌群有调节作用, 刘华等人通过研究证明推拿疗法可调节微生态系统, 恢复肠道微生态环境[33]. 梁锦俊等通过研究小儿非细菌性腹泻发现, 推拿可影响腹泻患者肠道中大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌等的含量[34]. 由此我们可以得知, 推拿可以通过刺激与肠道微生态相关的部位恢复肠道微生态环境来调节肠道微生态系统, 从而达到治疗疾病的目的.

中药治疗、针灸治疗、推拿治疗等的疗效与肠道微生态具有密切的关系, 其药理作用及其作用机制如表1.

3 中医治疗对肠道微生态的影响

3.1 机理研究中的应用 近年来, 宏基因组学、宏转录组学及其代谢组学、高通量测序在肠道微生态中的应用越来越广泛, 而且能够较全面的描述微生物的全貌, 我们可以通过众多方法探究肠道微生物与机体之间的生理病理, 揭示多种肠道疾病相关的分子机制, 为TCM治疗肠道微生态系统相关疾病提供理论依据, 为更好探究TCM与肠道微生物的关系提供研究基础[35]. 如对阿尔茨海默症小鼠的肠道进行宏基因测序, 发现疾病小鼠肠道微生物丰度下降, 总体而言, 宏基因组学刻画了疾病状态下小鼠肠道微生物组成及功能[36]. 中医学认为机体脏腑的生理活动是通过经络联系的, 相互协调、配合, 共同运作维持机体的正常生理活动, 若一个脏器发生病理改变, 也会影响其他脏器. 如中医中认为: “元气之充足皆由脾胃之气无所伤, 而后能滋养元气.若胃气之本弱, 饮食自倍, 则脾胃之气既伤, 而元气亦不能充”. 脾胃影响精气, 运化食物为水谷精微, 脾胃失调会影响肠道微生态系统中微生物的营养、代谢、免疫等生理作用, 会导致菌群代谢紊乱, 稳态失衡[37].

3.2 相关制剂及技术 从魏曦教授创建微生态学并提出“微生态学很可能成为打开中医奥秘大门的一把钥匙”开始, 肠道微生态学与中医的研究就开始深入[37]. 临床上有很多通过调节肠道微生态来治疗相关疾病的治疗手段, 如健脾方剂(四君子汤、参苓白术散)、七味白术散[38,39]等可优化肠道菌群结构, 修复受损肠道黏膜; 针刺加微生态制剂可通过改善有益菌与有害菌的比例、恢复肠道微生物的丰度和多样性等治疗IBS[26]; 推拿结合微生态制剂调节肠道菌群治疗小儿便秘[40]等. 现阶段众多制剂和技术通过肠道微生态治疗消化系统相关疾病, 但对其他种类疾病的研究较少且不够深入.

表 1 部分中医药影响肠道微生态的机制

中医药	作用机制	疾病
党参	恢复脾脏指数和IFN-γ、IL-2以及血清免疫球蛋白水平, 提高肠道免疫球蛋白A、乳酸菌、乙酸等的分泌量, 保护黏膜免疫损伤, 抑制病原菌的定值	降血压、增强免疫力、缺血再灌注[41,42]
茯苓	增加肠道中产生丁酸盐的细菌毛螺菌属和梭菌属, 改善肠道黏膜完整性和激活肠道PPAR-γ信号通路	高血糖、高血脂症[43]
四君子汤	激活IEC的模式识别受体以及内质网压力信号, 导致IEC扩散、产生抗菌肽和粘液以及细胞因子IL-1β、IL-18、IL-25等的分泌,增加肠球菌和乳酸菌数量, 降低拟杆菌和链球菌数量	结肠炎、消化性溃疡[44,45]
七味白术散	促进黏膜上皮释放炎症抑制因子IL-4、IL-10，抑制IFN-α的表达, 减少肠道炎症反应, 修复受损肠道黏膜; 促进肠道中乳酸菌、真菌的生长, 恢复肠道菌群结构	溃疡性结肠炎、菌群失调腹泻[46-48]
参苓白术散	调节肠道中乳杆菌的数量	泄泻[49]
痛泻药方	降低肠道内容物微生物活度, 增加肠黏膜中、后段微生物活度	肝气乘脾泄泻[50]
保和丸	降低小鼠食积引起的细菌、乳酸菌等的数目增加, 降低蛋白酶、蔗糖酶等的活性	食积[51]
铁皮石斛多糖	增强机体免疫力、调节肠道微生态系统、促进肠道微生物酶活性	脾虚便秘[52]
四磨汤口服液	增加肠道绒毛高度、黏膜厚度, 保护肠黏膜, 促进肠道对营养的吸收	便秘[53]
针灸技术	增加肠道有益菌的数量, 降低肠道致病菌的含量	2型糖尿病、肥胖、高血压、缺血性脑卒中[54,55]
推拿技术	增加双歧杆菌数量, 降低肠杆菌数量, 调节肠道微生态平衡, 恢复肠道微生态环境	消化不良、过敏性哮喘[56]

IEC: 肠道上皮细胞.

4 结论

中医的核心是辨证论治, 判断证型的手段是“望闻问切”, 多主观判断, 少客观证据, 通过研究肠道微生态可能会获取更多中医辨证论治的客观证据. 据报道, 腹泻、肥胖、结肠炎、功能性胃肠病、肝硬化、糖尿病等的发生及其治疗都与肠道微生态有关. 中医学术研究的症候表型如脾虚证、湿热证等都与肠道微生态系统失调有关. 本文总结了TCM中中药、针灸、推拿三方面与肠道微生态的联系以及相关消化系统疾病的治疗机制, 对从中医角度思考肠道微生态有一定的理论价值. 现阶段肠道微生态与消化系统疾病的研究较多, 与其他方面的疾病研究尚且较少, 后续研究可以探索肠道微生态与其他疾病的联系. 消化系统疾病与肠道微生态的研大多是动物研究, 临床研究数据支撑较少, 还需要进一步研究完善其与人体的联系, 将动物研究与临床研究相结合.

5 参考文献

1 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3287-3291 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i34.3287]
2 梁雪, 李玲孺, 王鑫, 秦月华, 董阳, 李博怿, 胡艳, 孙健翔, 姚海强, 王琦. 肠道微生物——痰湿体质与代谢疾病研究的新视角. 中华中医药杂志 2020; 35: 1081-1085
3 杨化冰, 邹小娟, 孔明望, 刘洪涛. 肠道微生态与传统中医思想内涵. 中医杂志 2017; 58: 1070-1072 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.12.023]
4 Cheng YC. Why and how to globalize traditional chinese medicine. *J Tradit Complement Med* 2011; 1: 1-4 [PMID: 24716099 DOI: 10.1016/s2225-4110(16)30050-5]
5 Yang ES, Li PW, Nilius B, Li G. Ancient Chinese medicine and mechanistic evidence of acupuncture physiology. *Pflugers Arch* 2011; 462: 645-53 [PMID: 21870056 DOI: 10.1007/s00424-011-1017-3]
6 李倩, 井夫杰. 中医治疗小儿功能性便秘的临床研究进展. 广州中医药大学学报 2019; 36: 766-769 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.05.034]
7 高乐女, 钟兵, 王勇. 基于扶正祛邪探讨针灸疗法对肠道菌群的影响. 中医杂志 2018; 59: 1252-1254 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.14.020]
8 张华玲, 谭周进, 蔡光先, 蔡莹. 肠道菌群失调调控技术研究进展. 中国微生态学杂志 2011; 23: 1033-1036 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2011.11.025]
9 Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5: 71-86 [PMID: 21847343 DOI: 10.2147/BTT.S19099]
10 Carroll IM, Chang YH, Park J, Sartor RB, Ringel Y. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog* 2010; 2: 19 [PMID: 21143915 DOI: 10.1186/1757-4749-2-19]
11 Long C, Liu Y, He L, Tan Q, Yu Z, Xiao N, Tan Z. Bacterial lactase genes diversity in intestinal mucosa of mice with dysbacterial diarrhea induced by antibiotics. *3 Biotech* 2018; 8: 176 [PMID: 29556430 DOI: 10.1007/s13205-018-1191-5]
12 贺云, 杨丽霞, 邱连利. 从肠道微生态角度探讨2型糖尿病的发病机制以及治疗措施. 中国实验方剂学杂志 2020 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201538]
13 张玉, 张军峰, 杨亚平. 近十五年来肠道微生态的中医药研究概况. 辽宁中医杂志 2016; 43: 2442-2445 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2016.11.071]
14 赓迪, 方明月, 李德利, 郑时奇, 乔姗姗, 王如峰, 杜力军. 中药与肠道微环境相互作用研究进展. 中国科学: 生命科学 2018; 48: 379-389 [DOI: 10.1360/N052017-00213]
15 Feng W, Ao H, Peng C, Yan D. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines. *Pharmacol Res* 2019; 142: 176-191 [PMID: 30818043 DOI: 10.1016/

j.phrs.2019.02.024]
16 Kang A, Zhang S, Zhu D, Dong Y, Shan J, Xie T, Wen H, Di L. Gut microbiota in the pharmacokinetics and colonic deglycosylation metabolism of ginsenoside Rb1 in rats: Contrary effects of antimicrobials treatment and restraint stress. *Chem Biol Interact* 2016; 258: 187-96 [PMID: 27613481 DOI: 10.1016/j.cbi.2016.09.005]
17 孟德欣, 于莲, 李雪欣, 苏瑾, 马淑霞, 张涛, 许月明. 纳米山药多糖合生元结肠靶向微生态调节剂对大鼠肠道菌群的影响. 中国新药杂志 2016; 25: 2756-2760
18 宋克玉, 江振友, 严群超, 陈琛, 施珊珊. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. 中国临床药理学杂志 2011; 27: 142-145 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2011.02.003]
19 高云, 梁尚栋, 穆松牛, 张玉珍, 许宝华, 刘征宇, 姜建梅. 调节肠道菌群和预防肠道菌群失调动物模型探讨. 中国比较医学杂志 2005; (03): 164-166
20 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1022-1028 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i17.1022]
21 任秀梅. 中医针灸哲学思想源起与辨思. 中国针灸 2017; 37: 1323-1327 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.12.018]
22 Lim MY, Huang J, Zhao B, Ha L. Current status of acupuncture and moxibustion in China. *Chin Med* 2015; 10: 12 [PMID: 27408616 DOI: 10.1186/s13020-015-0041-1]
23 Song G, Fiocchi C, Achkar JP. Acupuncture in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1129-1139 [PMID: 30535303 DOI: 10.1093/ibd/izy371]
24 He QD, Huang YP, Zhu LB, Shen JC, Lian LY, Zhang Y, Zhang LB, Qian LC, Meng XJ, Liu M, Liu CC, Yang ZB. Difference of Liver and Kidney Metabolic Profiling in Chronic Atrophic Gastritis Rats between Acupuncture and Moxibustion Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018; 2018: 6030929 [PMID: 30310411 DOI: 10.1155/2018/6030929]
25 魏大能. 针灸对UC模型小鼠焦虑情绪的改善作用及其与肠道菌群的关系研究.成都市: 成都中医药大学 2017
26 Yin J, Chen JD. Gastrointestinal motility disorders and acupuncture. *Auton Neurosci* 2010; 157: 31-7 [PMID: 20363196 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.03.007]
27 龙泽荣, 于存海, 于洋, 王怀宁, 池晓霞. 针刺加微生态制剂治疗便秘型肠易激综合征临床观察. 中国针灸 2006; (06): 403-405 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2006.06.008]
28 侯天舒, 韩晓霞, 杨阳, 赵纪岚, 任亚东, 余曙光, 吴巧凤. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用. 针刺研究 2014; 39: 27-34 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2014.01.006]
29 侯天舒. 电针对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道微生态及宿主代谢的影响研究. 成都市: 成都中医药大学 2012
30 陈彦, 李长辉, 张坤木, 许卫平, 林志辉, 周桂飞. 推拿治疗消化系统疾病的临床概况. 第十三次中医推拿学术年会暨推拿手法治疗脊柱相关疾病高级培训班论文汇编 2012; 345-348
31 王雅琴, 张瑞春. 中医推拿对治疗肠易激综合征的疗效. 世界最新医学信息文摘 2018; 18: 144+146 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.61.103]
32 薛恬珏. 振腹推拿疗法对2型糖尿病大鼠肠道菌群及糖脂代谢的影响. 北京市: 北京中医药大学 2019
33 刘华. 中医药疗法对小儿急性非细菌性腹泻病的系统评价及随机对照试验. 广州市: 广州中医药大学 2010
34 梁锦俊. 虚实推拿治疗小儿急性非细菌感染性腹泻的临床研究. 广州市: 广州中医药大学 2010
35 刘瑶, 李伟. 基于肠道微生态探讨高血压肾损害的发病机制及其中医药防治. 中华中医药学刊 2019; 37: 2137-2140 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.09.021]
36 叶福强. 胆总管结石患者胆道和阿尔茨海默症小鼠肠道的宏基因组学研究. 北京市: 中国人民解放军军事医学科学院 2016
37 马祥雪, 王凤云, 符竣杰, 唐旭东. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 210-215 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017050210]
38 蒋婕, 郭抗萧, 龙玲, 李丹丹, 谭周进, 袁振仪. 超微七味白术散体外抑菌作用研究. 中国中医药信息杂志 2013; 20: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.11.011]
39 He L, Liu Y, Guo Y, Shen K, Hui H, Tan Z. Diversity of intestinal bacterial lactase gene in antibiotics-induced diarrhea mice treated with Chinese herbs compound Qi Wei Bai Zhu San. *3 Biotech* 2018; 8: 4 [PMID: 29242764 DOI: 10.1007/s13205-017-1024-y]
40 朱梅, 黄琼. 推拿配合微生态制剂治疗小儿便秘. 中国医药科学 2012; 2: 69-70 [DOI: 10.1007/s12513-012-0076-2]
41 Fu YP, Feng B, Zhu ZK, Feng X, Chen SF, Li LX, Yin ZQ, Huang C, Chen XF, Zhang BZ, Jia RY, Song X, Lv C, Yue GZ, Ye G, Liang XX, He CL, Yin LZ, Zou YF. The Polysaccharides from Codonopsis pilosula Modulates the Immunity and Intestinal Microbiota of Cyclophosphamide-Treated Immunosuppressed Mice. *Molecules* 2018; 23: 1801 [PMID: 30037030 DOI: 10.3390/molecules23071801]
42 Li Z, Zhu L, Zhang H, Yang J, Zhao J, Du D, Meng J, Yang F, Zhao Y, Sun J. Protective effect of a polysaccharide from stem of Codonopsis pilosula against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Carbohydr Polym* 2012; 90: 1739-1743 [PMID: 22944441 DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.07.062]
43 Sun SS, Wang K, Ma K, Bao L, Liu HW. An insoluble polysaccharide from the sclerotium of Poria cocos improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota. *Chin J Nat Med* 2019; 17: 3-14 [PMID: 30704621 DOI: 10.1016/S1875-5364(19)30003-2]
44 Gao B, Wang R, Peng Y, Li X. Effects of a homogeneous polysaccharide from Sijunzi decoction on human intestinal microbes and short chain fatty acids in vitro. *J Ethnopharmacol* 2018; 224: 465-473 [PMID: 29890316 DOI: 10.1016/j.jep.2018.06.006]
45 陈新君. 复方四君子汤及党参多糖调节溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的作用研究. 兰州市: 兰州大学 2016
46 Huang X, Sun X, Yu X, Qian H. Efficacy and safety of Sijunzi Decoction for peptic ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences* 2018; 5: 237-254 [DOI: 10.1016/j.jtcms.2018.11.001]
47 孙必强, 周英, 刘卫东, 伍参荣. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮IL-4, IL-10, IFN-α mRNA表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2016; 22: 84-88 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060084]
48 Long CX, Shao HQ, Luo CY, Yu R, Tan ZJ. Bacterial Diversity in the Intestinal Mucosa of Dysbiosis Diarrhea Mice Treated with Qiweibaizhu Powder. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020: 9420129 [PMID: 32256567 DOI: 10.1155/2020/9420129]
49 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响. 北京市: 北京中医药大学 2019 [DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2019.000088]
50 唐圆, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 痛泻要方对肝气乘脾泄泻小鼠肠道微生物活度的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 17-20 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001004]
51 何云山, 谭周进, 李丹丹, 惠华英. 保和丸对食积小鼠的肠道微生物及酶活性的影响. 中国微生态学杂志 2019; 31: 763-767 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201907004]
52 龙承星, 贺璐, 郭艳芳, 刘又嘉, 于子真, 任婷, 谭周进. 铁皮石斛多糖对脾虚便秘小鼠免疫、肠道微生物及酶活性的影响. 天然产物研究与开发 2017; 29: 1020-1024+1034 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.6.020]
53 惠华英, 李丹丹, 张雪, 谭周进. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠道黏膜厚度、隐窝深度和绒毛高度的影响. 中国微生态学杂志 2018; 30: 10-13 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201801003]
54 马继红, 彭拥军, 孙建华, 朱冰梅. 基于“肠道菌群-免疫反应”探讨针灸治疗缺血性脑卒中的作用机制. 针刺研究 2019; 44: 538-542 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.180786]
55 Xu Z, Li R, Zhu C, Li M. Effect of acupuncture treatment

for weight loss on gut flora in patients with simple obesity. *Acupunct Med* 2013; 31: 116-117 [PMID: 22961606 DOI: 10.1136/acupmed-2012-010209]

56 毛玉琳, 张昊, 陈志伟. 基于肠道菌群调控改善肺肠功能的小儿推拿作用途径探讨. 中医药导报 2017; 23: 40-42 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.14.013]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《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一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：https://www.baishideng.com

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》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》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》.

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 2020年8月8日; 28(15): 725-729

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.725

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

文献综述 REVIEW

中医药对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障调控作用的研究进展

陈继超

陈继超, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310051

陈继超, 在读硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 综述由陈继超独立完成.

通讯作者: 陈继超, 310051, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. 1302231795@qq.com

收稿日期: 2020-04-20
修回日期: 2020-06-08
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-08-08

Research progress on regulation of intestinal mucosal barrier of patients with ulcerative colitis with traditional Chinese medicine

Ji-Chao Chen

Ji-Chao Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ji-Chao Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China. 1302231795@qq.com

Received: 2020-04-20
Revised: 2020-06-08
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-08-08

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic intestinal inflammatory disease. Intestinal mucosal barrier structure damage and functional imbalance are important mechanisms for its occurrence and development. Modern research has confirmed that many traditional Chinese medicines have the functions of regulating inflammatory cells, promoting the secretion of immunologically active substances, and maintaining the intestinal microbial ecology. They are of great significance for the maintenance and repair of the intestinal mucosal barrier. This article elaborates the regulatory effect and mechanisms of single compositions of Chinese materia medica and compound prescriptions on the mucosal barrier of patients with UC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Intestinal mucosal barrier; Traditional Chinese medicine; Literature review

Citation: Chen JC. Research progress on regulation of intestinal mucosal barrier of patients with ulcerative colitis with traditional Chinese medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 725-729
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/725.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.725

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性肠道炎症性疾病, 肠黏膜屏障结构损伤和功能失衡是其发生发展的重要机制, 现代研究证实许多中医药具有调节炎性细胞、促进免疫活性物质分泌和维护肠内微生物生态等作用, 对于肠黏膜屏障的维护和修复具有重要意义. 本文结合中外文献, 对中药单药成分和复方对UC黏膜屏障的调控作用及其机理作一阐述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 肠黏膜屏障; 中医药; 文献综述

核心提要: 肠黏膜屏障的结构及功能受损与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的进展密切相关, 中医药具有保

护肠黏膜屏障作用. 本文就中药单药成分和复方维护肠黏膜屏障的机制及临床应用进行综述, 为中医药进一步治疗UC提供一定参考.

文献来源: 陈继超. 中医药对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障调控作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 725-729
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/725.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.725

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种难治性慢性非特异性肠道炎症疾病, 其特征为直肠及结肠的肠黏膜炎症和局部溃疡[1]. 目前, 用于UC治疗的主要药物是5-氨基水杨酸药物、类固醇类、免疫抑制剂和生物制剂. 肠黏膜屏障作为肠内首层防御系统, 其结构和功能的失衡与UC的发病密切相关. 先前的临床和实验研究证明, 中医药治疗UC疗效可靠, 可明显缓解UC症状且防止复发, 现就中医药对UC肠黏膜屏障的调控作用做一综述.

1 肠黏膜屏障与UC

肠黏膜屏障主要由机械屏障、免疫屏障、生物屏障及化学屏障组成[2], 具有抵御外界有害物质入侵, 维护肠道结构完整和功能稳定等重要作用. 肠黏膜屏障的破坏在UC的发病中扮演重要角色.

1.1 机械屏障与UC 机械屏障由肠黏膜上皮细胞和细胞间连接构成. 肠黏膜上皮细胞有吸收性肠上皮细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞和潘氏细胞等多种细胞类型[3], 它们分泌产生黏蛋白、抗菌肽等免疫物质, 保护肠上皮免受外来病原体的侵害. 细胞间的连接方式多样, 包括紧密连接、粘附连接、间隙连接和桥粒等, 其中紧密连接起主要连接作用, 其属于多蛋白复合体, 主要由跨膜蛋白(Occludin、Claudin和JAM蛋白)、胞质蛋白(ZO家族蛋白)和细胞骨架3部分共同构成, 对于维持肠黏膜屏障完整性和肠上皮屏障通透性具有重要意义[4]. 若机械屏障受损, 肠上皮细胞异常脱落, 细胞间连接难以发挥其连接防御作用, 致使毒素内侵, 触发炎症反应, 将加速UC的发生和发展[5-7].

1.2 化学屏障与UC 化学屏障由黏液、消化液、糖蛋白和各种抑菌物质形成. 黏液层主要分布黏蛋白和免疫活性物质, 其分为内外两层, 外层是肠道共生菌群的栖息场所, 具有维护肠道菌群稳态的功能. 内层可识别和粘附有害病菌, 抵御病原微生物的入侵和定植[8,9]. 消化液以胃液和胆汁为主, 胃液中的胃酸能腐蚀细菌, 胆汁可增加细菌菌膜通透性, 溶解细菌胞壁, 从而促进细菌凋亡. 抗菌肽由潘氏细胞分泌, 主要有α-防御素5和α-防御素6, 具有一定抗菌性, 能调节肠道微生物的数量和种类, 维护局部内环境的平衡[10]. UC患者肠黏膜组织中营养及免疫物质分泌减少, 化学屏障受损, 肠道有害菌群和外界病菌可直接穿透屏障损害黏膜[11].

1.3 免疫屏障与UC 免疫屏障由肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)和分泌型免疫球蛋白A (secretory immunoglobulin A, sIgA)构成. GALT是人体最大的外周免疫组织, 包含派尔集合淋巴结(peyer patch, PP)、孤立淋巴滤泡(isolated lymphoid follicle, ILF)和肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)三种不同淋巴组织[12]. PP多位于回肠末端, ILF在大肠和小肠中均有分布, 二者皆由B细胞滤泡和T细胞区包围而成[13,14]. MLN主要是肠黏膜固有层与上皮细胞层中的淋巴细胞组成. 正常状态下, 这些淋巴细胞对炎症信号反应较弱, 仅产生一定数量的抗炎介质. UC时结肠黏膜免疫反应显著, 诱导分化出多种T细胞亚群及细胞因子[15,16], 各炎症因子相互合作, 促炎因子IL-1、IL-6、IL-9、IL-13和TNF-α向相关炎症细胞传递信号诱发炎症反应, 抗炎因子IL-4、IL-10、IL-37和IL-1β调节炎症和免疫反应, IL-8等其他细胞因子启动白细胞募集, 激活炎症[17]. 此外, 固有层中的效应B细胞分泌出多聚免疫球蛋白A (polymeric immunoglobulin A, pIgA), pIgA与相应受体结合产生sIgA, 由固有层主动转运并释放到肠腔, 发挥免疫防御作用[12]. 当这些炎症因子间的平衡被打破, 炎症反应进一步加剧, UC患者的肠黏膜损害持续加重, 进而诱发更多并发症状的出现.

1.4 生物屏障与UC 生物屏障是由肠道内微生物相互作用形成的一个微生态屏障. 人肠道菌群主要有厚壁菌门、拟杆菌门、变形杆菌门和放线菌门4个门类[18], 按其分布层次可分为表层、中层和深层三个生物层, 表层主要是大肠杆菌、肠球菌等非定植菌, 在特定条件下可侵入内层致病. 中层和深层多为消化链球菌、粪杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌等肠道有益菌, 它们能合成维生素或短链脂肪酸等能量物质为机体提供营养支持, 促进IgA的产生和诱导辅助性T细胞分化来调节肠道免疫稳态, 此外, 部分共生细菌还具有营养竞争与诱导产生免疫抑制性物质作用, 从而阻止病原体的定植[19]. 与健康人相比, UC患者肠道菌群发生变化, 大肠杆菌、梭状芽孢杆菌等促炎细菌增多, 抗炎菌群如粪杆菌属明显减少[20,21], 细菌多样性总体下降. 生物屏障遭到破坏, 有害菌群迁移, 进一步促进肠道炎症的发展.

2 中医药对肠黏膜屏障的调控作用

溃疡性结肠炎属中医“泄泻”、“便血”、“肠澼”、“大瘕泄”范畴, 湿热瘀毒内蕴为其主要病机, 治宜清热燥湿, 解毒化瘀, 涩肠生肌, 后期常出现脾肾

亏虚, 需辅以补脾益肾. 现代研究发现, 黄芩、穿心莲、姜黄、丹参、儿茶、青黛等中药单药及部分复方可促进UC患者的肠黏膜修复, 并进一步研究其机制和治疗作用.

2.1 中药单药成分研究 利用现代工艺对中药有效成分进行提取和加工, 便于各单一成分的研究及有效药物的生产与贮存. 近年来, 通过对UC治疗中药化学组成的分析, 不断挖掘出许多与肠黏膜调控相关的中药成分, 在一个至多个黏膜屏障层次上参与肠黏膜的保护和修复. 前期的研究表明, UC患者肠黏膜屏障通透性升高, ZO-1、Claudin-1和F-actin等紧密连接蛋白表达减少, 黏膜机械屏障的完整性受损[22]. He等[23]建立枳实黄酮治疗UC小鼠的动物模型, 发现枳实黄酮可显著上调UC小鼠肠粘膜中Claudin-2、Occludin和ZO-1的表达, 保护结肠粘膜层的结构完整性从而改善UC症状. 作为慢性肠道炎症性疾病, UC的发病与肠道免疫调节失衡密切相关, 青蒿琥酯可抑制NF-κBα和NF-κBp65的磷酸化, 从而抑制NF-kB活性, 减轻炎症[24]. 乌药成分去甲异波尔定能调节MLN中Treg和Th17细胞的数量[25], 调节免疫反应. 小檗枸杞提取物在促进抗炎细胞因子IL-4、IL-10、IgA表达的同时, 可降低Th1、Th2及Th17细胞因子的表达, 它们通过调节炎性细胞来抑制肠道炎症反应, 可明显改善硫酸葡聚糖钠盐(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠UC症状[26]. 此外, 有文献报道部分中药成分具有调节肠道生物屏障的作用, Liao等[27]予UC大鼠小檗碱(100 mg/kg)灌服, 1 wk后分析其肠道菌群的组成, 与饮水对照组相比, 小檗碱组大鼠肠道产乳酸菌和碳水化合物水解菌的有益细菌数量丰富, 条件致病菌明显减少, 表明小檗碱能调节肠道微生物种类以减轻DSS诱导的UC大鼠的结肠损伤. 同时, 小檗碱可增强美沙拉嗪在结肠组织中的抗炎作用, 临床I期试验中, 小檗碱与美沙拉嗪联合治疗UC患者效果良好[28], 为UC药物治疗提供新的思路. 一些中药提取物还具有多重调控机制, UC患者肠道中厚壁菌的数量较正常人减少, 雷公藤甲素不仅能抑制UC小鼠血清中IL-1β、IL-6、IL-17和TNF-α的表达, 调节免疫反应, 还能减少拟杆菌、增加厚壁菌数目, 促进菌群种类的恢复, 对UC小鼠发挥良好的治疗作用[29,30]. 山姜素、栀子苷既可以抑制促炎细胞因子TNF-α、IL-6、IL-1β的产生和炎性信号通路的激活, 减轻肠道炎症, 也能上调Occludin和ZO-1的表达水平, 促进黏膜机械屏障的修复[31,32].

2.2 中药复方研究

2.2.1 经典复方研究: 中医方剂遵循“君臣佐使”的配伍原则, 历代医家依据药物的性效进行遣药组方, 形成了许多经典用方. 在UC的临床治疗中, 芍药汤、白头翁汤、乌梅丸等经典复方被广泛应用, 辨证施治后可快速缓解UC临床症状, 现代研究对中药复方与肠黏膜屏障的关系进行分析. Yuan等[33]观察黄连解毒汤对UC小鼠的治疗作用, 与模型组相对照, 中药复方处理后的小鼠血浆中IL-10显著上调, 而TNF-α和IL-1β的水平明显降低, 炎症反应受限. 此外, 黄连解毒汤还增加了小鼠结肠粘膜中黏蛋白的分泌, 促进ZO-1和Occludin蛋白的表达, 维护黏膜屏障结构和功能. Luo等[34]用大黄牡丹汤治疗UC小鼠, 发现小鼠结肠中TNF-α、IFN-γ、IL-6、IL-10等促炎因子的水平降低, Treg相关细胞因子数量增加, 并呈一定剂量依赖性. 同时, 治疗组小鼠肠道菌群种类也发生变化, 厚壁菌和放线菌的相对丰度升高, 而拟杆菌属、变形杆菌和疣状微生物等条件致病菌的丰度降低, 表明大黄牡丹汤具有维护机械屏障和生物屏障双重作用. 吴东升等[35]发现芍药汤可以增加UC大鼠肠黏膜中CD4+ T细胞数量, 促进sIg A的表达, 保护肠黏膜免疫屏障. Wang等[36]研究白头翁汤治疗UC小鼠的作用机制, 发现白头翁汤不仅能抑制促炎因子IL-5和IL-13的分泌和表达, 还能促进结肠上皮细胞中的Occludin、ZO-1和Claudin-2蛋白的表达水平恢复, 同时抑制NF-κB信号通路的激活, 从多个方面治疗UC. 此外, 动物实验表明, 半夏泻心汤能改善UC小鼠结肠上皮细胞中ZO-1和Occludin蛋白的表达水平, 促进黏膜机械屏障的恢复[37]. 真人养脏汤可抑制肠黏膜sIgA合成, 促进ZO-1和Occludin蛋白的表达, 对免疫屏障和机械屏障均有一定修复作用[38,39]. 参苓白术颗粒能促进DSS诱导的UC小鼠肠道黏液分泌, 提高Occludin蛋白的表达量, 维护肠黏膜化学屏障和机械屏障[40].

2.2.2 经验复方研究: 现代医家在经典方基础上进行化裁, 结合临床中的辨证应用总结出一些治疗UC的有效经验复方, 并对其机理进行解释. 连草泻痢胶囊由香连丸化裁而出, 战晶玉等[41]对60例大肠湿热型活动期UC患者进行分组治疗, 对照组予美沙拉嗪肠溶片口服治疗(1 g/次, qid), 治疗组在对照组基础上加用连草泻痢胶囊口服(1.5 g/次, tid), 8 wk后比较两组患者临床症状缓解情况, 治疗组和对照组总有效率分别为90%和73.3%, 且治疗前后的中医症状积分和疾病活动指数治疗组均优于对照组. 与用药前相比, 两组经治后的患者TNF-α、IL-17均有所减少, IL-10相对增多, 但治疗组表现更显著, 推测连草泻痢胶囊可能与调节肠道免疫因子的平衡相关. 陈晓伟等[42]探究清肠温中方(黄连, 炮姜, 苦参, 三七, 木香, 青黛, 地榆炭, 甘草)对寒热错杂、湿热瘀阻型UC的治疗效果, 对照组予美沙拉嗪肠溶片口服治疗, 8 wk后单纯中药治疗组与对照组在临床症状、改良Mayo评分及生活质量评分上无明显差异, 且副作用相对较少. 动物实验表明[43,44], 清肠温中方不仅能下调UC大鼠

血清IL-6、TNF-α水平, 调控溃疡性结肠炎Th17/Treg免疫平衡, 还能升高肠黏膜Occludin、ZO-1蛋白总量的表达, 促进受损肠黏膜屏障的修复, 从而发挥UC治疗作用. Lin等[45]发现清柏汤(板蓝叶, 板蓝根, 黄柏, 苦参, 薏苡仁, 乌贼骨)对UC小鼠疗效显著, 其机制主要与其增强紧密连接蛋白和黏蛋白的表达, 抑制NF-κB信号传导和促炎细胞因子的表达相关. 祁燕等[46]观察溃结康(白术, 茯苓, 白芍, 陈皮, 防风, 三七, 槐花, 地榆, 甘草等)对UC小鼠的治疗作用, 与模型组相比, 溃结康组小鼠结肠黏膜中IL-4、IL-10含量增加, IL-1β水平降低, Occludin蛋白表达明显增强, 表明溃结康可通过调节UC中炎性因子平衡, 修复黏膜免疫屏障和机械屏障来达到治疗UC的目的. 此外, Xu等[16]自制的复方苦参汤(苦参, 地榆, 板蓝, 白芨, 甘草, 三七)具有调节Th17/Treg炎性细胞平衡作用, 广中医研制方肠炎清口服液(牛耳枫, 辣蓼, 白术, 茯苓, 广藿香)能调节ZO-1、Occludin、Claudin-1多个紧密连接蛋白的表达, 改善肠道黏膜通透性[47], 在UC小鼠实验中均表现出良好的治疗作用.

3 结论

目前UC尚无治愈的药物和方法, 其治疗目标以改善症状、促进黏膜愈合和防治并发症为主[48,49]. 中药单药成分和复方具有调节炎症、促进免疫活性物质分泌和维护肠道微生态等作用, 可以维护肠黏膜屏障的结构和功能, 促进UC黏膜损伤修复, 为UC的治疗提供新的思路. 此前与中医药治疗UC相关的实验研究较多, 然而针对中医药对UC肠黏膜屏障的调控作用尚缺乏大规模的临床试验研究, 更多相关机制也有待进一步探讨. 但值得肯定的是中医药治疗UC经济有效, 因而探索出更多优化治疗UC的方药方法是未来重要的研究方向.

4 参考文献

1 Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 1357-1373 [PMID: 31272578 DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018]
2 Wang K, Wu LY, Dou CZ, Guan X, Wu HG, Liu HR. Research Advance in Intestinal Mucosal Barrier and Pathogenesis of Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9686238 [PMID: 27651792 DOI: 10.1155/2016/9686238]
3 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]
4 Turner JR, Buschmann MM, Romero-Calvo I, Sailer A, Shen L. The role of molecular remodeling in differential regulation of tight junction permeability. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 204-212 [PMID: 25263012 DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.022]
5 Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4: 33-46 [PMID: 28560287 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.007]
6 Yu XT, Xu YF, Huang YF, Qu C, Xu LQ, Su ZR, Zeng HF, Zheng L, Yi TG, Li HL, Chen JP, Zhang XJ. Berberrubine attenuates mucosal lesions and inflammation in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *PLoS One* 2018; 13: e0194069 [PMID: 29538417 DOI: 10.1371/journal.pone.0194069]
7 Garcia-Carbonell R, Yao SJ, Das S, Guma M. Dysregulation of Intestinal Epithelial Cell RIPK Pathways Promotes Chronic Inflammation in the IBD Gut. *Front Immunol* 2019; 10: 1094 [PMID: 31164887 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01094]
8 Pei LY, Ke YS, Zhao HH, Wang L, Jia C, Liu WZ, Fu QH, Shi MN, Cui J, Li SC. Role of colonic microbiota in the pathogenesis of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 10 [PMID: 30642266 DOI: 10.1186/s12876-019-0930-3]
9 Schoultz I, Keita ÅV. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells* 2019; 8 [PMID: 30813280 DOI: 10.3390/cells8020193]
10 Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 119-147 [PMID: 28125357 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424]
11 van der Post S, Jabbar KS, Birchenough G, Arike L, Akhtar N, Sjovall H, Johansson MEV, Hansson GC. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut* 2019; 68: 2142-2151 [PMID: 30914450 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317571]
12 Ahluwalia B, Magnusson MK, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1185-1193 [PMID: 28697651 DOI: 10.1080/00365521.2017.1349173]
13 Da Silva C, Wagner C, Bonnardel J, Gorvel JP, Lelouard H. The Peyer's Patch Mononuclear Phagocyte System at Steady State and during Infection. *Front Immunol* 2017; 8: 1254 [PMID: 29038658 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01254]
14 Senda T, Dogra P, Granot T, Furuhashi K, Snyder ME, Carpenter DJ, Szabo PA, Thapa P, Miron M, Farber DL. Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life. *Mucosal Immunol* 2019; 12: 378-389 [PMID: 30523311 DOI: 10.1038/s41385-018-0110-8]
15 Sahin A, Artas H, Eroglu Y, Tunc N, Oguz G, Demirel U, Poyrazoglu OK, Yalniz M, Bahcecioglu IH. A Neglected Issue in Ulcerative Colitis: Mesenteric Lymph Nodes. *J Clin Med* 2018; 7 [PMID: 29890635 DOI: 10.3390/jcm7060142]
16 Xu M, Duan XY, Chen QY, Fan H, Hong ZC, Deng SJ, Nan Z, Wu H, Dong YL, Liu YJ, Zhou CZ. Effect of compound sophorae decoction on dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis in mice by regulating Th17/Treg cell balance. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 2396-2408 [PMID: 30551499 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.087]
17 Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2018; 30: 1-10 [PMID: 30063466 DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0036]
18 田慧, 赵红靓, 杨琳, 王娜. 肠道微生态与肠黏膜屏障研究进展. 基础医学与临床 2018; 38: 418-421 [DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2018.03.026]
19 Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 1-10 [PMID: 29285689 DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5]
20 Burge K, Gunasekaran A, Eckert J, Chaaban H. Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31003422 DOI: 10.3390/ijms20081912]
21 Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice.

Gastroenterology 1990; 98: 694-702 [PMID: 1688816 DOI: 10.1016/0016-5085(90)90290-h]
22 葛君, 李亚俊, 刘爱琴, 黄文宇, 杨峰, 马玲, 翟惠虹. 慢性溃疡性结肠炎小鼠的肠黏膜屏障受损的研究. 中华医学杂志 2018; 98: 3950-3953 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.48.009]
23 He W, Liu M, Li Y, Yu H, Wang D, Chen Q, Chen Y, Zhang Y, Wang T. Flavonoids from Citrus aurantium ameliorate TNBS-induced ulcerative colitis through protecting colonic mucus layer integrity. *Eur J Pharmacol* 2019; 857: 172456 [PMID: 31220438 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172456]
24 Yin S, Yang H, Tao Y, Wei S, Li L, Liu M, Li J. Artesunate ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by protecting intestinal barrier and inhibiting inflammatory response. *Inflammation* 2020; 43: 765-776 [PMID: 31897917 DOI: 10.1007/s10753-019-01164-1]
25 Lv Q, Qiao SM, Xia Y, Shi C, Xia YF, Chou GX, Wang ZT, Dai Y, Wei ZF. Norisoboldine ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice through induction of regulatory T cells in colons. *Int Immunopharmacol* 2015; 29: 787-797 [PMID: 26363976 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.08.040]
26 Sharma A, Tirpude NV, Kulurkar PM, Sharma R, Padwad Y. Berberis lycium fruit extract attenuates oxi-inflammatory stress and promotes mucosal healing by mitigating NF-κB/c-Jun/MAPKs signalling and augmenting splenic Treg proliferation in a murine model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis. *Eur J Nutr* 2019 [PMID: 31620885 DOI: 10.1007/s00394-019-02114-1]
27 Liao Z, Xie Y, Zhou B, Zou B, Xiao D, Liu W, Cai Y, Liu D, Liao Q, Xie Z. Berberine ameliorates colonic damage accompanied with the modulation of dysfunctional bacteria and functions in ulcerative colitis rats. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104: 1737-1749 [PMID: 31867696 DOI: 10.1007/s00253-019-10307-1]
28 Xu L, Zhang Y, Xue X, Liu J, Li ZS, Yang GY, Song Y, Pan Y, Ma Y, Hu S, Wen A, Jia Y, Rodriguez LM, Tull MB, Benante K, Khan SA, Cao Y, Jovanovic B, Richmond E, Umar A, Bergan R, Wu K. A Phase I Trial of Berberine in Chinese with Ulcerative Colitis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020; 13: 117-126 [PMID: 31619442 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0258]
29 Zhang H, Gong C, Qu L, Ding X, Cao W, Chen H, Zhang B, Zhou G. Therapeutic effects of triptolide via the inhibition of IL-1β expression in a mouse model of ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1279-1286 [PMID: 27588050 DOI: 10.3892/etm.2016.3490]
30 Wu H, Rao Q, Ma GC, Yu XH, Zhang CE, Ma ZJ. Effect of Triptolide on Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis and Gut Microbiota in Mice. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1652 [PMID: 32063856 DOI: 10.3389/fphar.2019.01652]
31 Tan Y, Zheng C. Effects of Alpinetin on Intestinal Barrier Function, Inflammation and Oxidative Stress in Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis Mice. *Am J Med Sci* 2018; 355: 377-386 [PMID: 29661352 DOI: 10.1016/j.amjms.2018.01.002]
32 Xu B, Li YL, Xu M, Yu CC, Lian MQ, Tang ZY, Li CX, Lin Y. Geniposide ameliorates TNBS-induced experimental colitis in rats via reducing inflammatory cytokine release and restoring impaired intestinal barrier function. *Acta Pharmacol Sin* 2017; 38: 688-698 [PMID: 28260798 DOI: 10.1038/aps.2016.168]
33 Yuan Z, Yang L, Zhang X, Ji P, Hua Y, Wei Y. Huang-Lian-Jie-Du Decoction Ameliorates Acute Ulcerative Colitis in Mice *via* Regulating NF-κB and Nrf2 Signaling Pathways and Enhancing Intestinal Barrier Function. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1354 [PMID: 31849642 DOI: 10.3389/fphar.2019.01354]
34 Luo S, Wen R, Wang Q, Zhao Z, Nong F, Fu Y, Huang S, Chen J, Zhou L, Luo X. Rhubarb Peony Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance. *J Ethnopharmacol* 2019; 231: 39-49 [PMID: 30170079 DOI: 10.1016/j.jep.2018.08.033]
35 吴东升, 曹晖, 张彧, 高亚, 宾东华. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障的干预作用. 中国实验方剂学杂志 2019; 25: 6-11 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190936]
36 Wang X, Fan F, Cao Q. Modified Pulsatilla decoction attenuates oxazolone-induced colitis in mice through suppression of inflammation and epithelial barrier disruption. *Mol Med Rep* 2016; 14: 1173-1179 [PMID: 27278299 DOI: 10.3892/mmr.2016.5358]
37 徐凤, 毛艺纯, 周淑芬, 商华. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜屏障功能保护作用及ZO-1和Occludin表达的影响. 中国中医基础医学杂志 2019; 25: 44-47, 51
38 王慧, 许惠玉, 官杰, 吴艳敏, 谭佳音. 真人养脏汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜sIgA、γδT细胞和超微结构的影响. 中国老年学杂志 2016; 36: 1565-1567 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.07.013]
39 王慧, 毛晶磊, 吴艳敏, 王琪, 罗晓庆, 官杰. 真人养脏汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障功能的保护作用. 中国病理生理杂志 2017; 33: 2053-2059 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.11.021]
40 姜旭光, 王成文, 梁新婧, 王枫, 郝光平, 沙莉, 怀立春, 薛霖. 参苓白术颗粒对溃疡性结肠炎模型小鼠的保护作用. 中国实验方剂学杂志 2016; 22: 144-148 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016230144]
41 战晶玉, 房莹莹, 于卓, 张雅丽. 连草泻痢胶囊对活动期溃疡性结肠炎患者血清炎性因子及肠道黏膜屏障的影响. 中国中西医结合消化杂志 2019; 27: 509-513, 519 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.07.07]
42 陈晓伟, 高康丽, 李世荣, 毛堂友, 李晓红, 史瑞, 王志斌, 魏仕兵, 程佳伟, 孙中美, 李军祥. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎56例. 环球中医药 2018; 11: 1826-1829 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.11.056]
43 刘丽娟, 王允亮, 魏仕兵, 杨美娟, 李军祥. 清肠温中方对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导结肠炎大鼠肠黏膜屏障的作用研究. 中华中医药杂志 2015; 30: 3266-3269
44 孙中美, 丁庞华, 王文婷, 史瑞, 裴文静, 郭一, 谢添弘, 姜慧, 石磊, 原文静, 毛堂友, 李军祥. 清肠温中方通过miR-675-5p/VDR信号通路调控溃疡性结肠炎Th17/Treg免疫平衡及肠黏膜屏障的机制研究. 中国中医急症 2019; 28: 94-97, 108 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.01.027]
45 Wang X, Fan F, Cao Q. Modified Pulsatilla decoction attenuates oxazolone-induced colitis in mice through suppression of inflammation and epithelial barrier disruption. *Mol Med Rep* 2016; 14: 1173-1179 [PMID: 27278299 DOI: 10.3892/mmr.2016.5358]
46 祁燕, 万春平, 李小丝, 张丽君, 王华宁. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠肠粘膜炎症因子及肠屏障功能相关蛋白的影响. 中药药理与临床 2017; 33: 120-124 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2017.06.031]
47 顾鉴秋, 邵梦茹, 陈家艺, 梁志健, 赖焕玲. 肠炎清口服液改善小鼠溃疡性结肠炎肠道黏膜通透性的作用机制. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 133-137 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230133]
48 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). 中华消化杂志 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
49 Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1245-1255.e8 [PMID: 26829025 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.01.015]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月8日; 28(15): 730-734

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.730

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响

姜景平, 盛锦义, 方 聪

姜景平, 盛锦义, 方聪, 景德镇市第一人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

姜景平, 主治医师, 研究方向为急性胰腺炎.

基金项目: 景德镇市科技局计划项目, No. 20191SFZC006.

作者贡献分布: 此课题由姜景平与盛锦义设计; 研究过程由姜景平、盛锦义及方聪参与完成; 数据分析由姜景平与方聪完成; 本论文写作由姜景平完成.

通讯作者: 姜景平, 主治医师, 333000, 江西省景德镇市中华北路317号, 景德镇市第一人民医院消化内科. 18907983691@189.cn

收稿日期: 2020-04-20
修回日期: 2020-06-27
接受日期: 2020-07-04
在线出版日期: 2020-08-08

Effect of different degrees of hypertriglyceridemia on severity of acute pancreatitis

Jing-Ping Jiang, Jin-Yi Sheng, Cong Fang

Jing-Ping Jiang, Jin-Yi Sheng, Cong Fang, Department of Gastroenterology, Jingdezhen First People's Hospital, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Jingdezhen Science and Technology Bureau Project. No. 20191SFZC006.

Corresponding author: Jing-Ping Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingdezhen First People's Hospital, No. 317 Zhonghua North Road, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. 18907983691@189.cn

Received: 2020-04-20
Revised: 2020-06-27
Accepted: 2020-07-04
Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

Too much free fatty acids in the body can damage pancreatic acinar cells and result in the generation of a large number of inflammatory factors, leading to multiple organ dysfunction. By observing the influence of different degrees of hypertriglyceridemia (HTG) on the severity of acute pancreatitis, this study confirmed that the risk of severe pancreatitis increases with the increase of blood lipid level.

AIM

To investigate the effect of different degrees of HTG at the early onset stage on the severity of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP).

METHODS

Eighty-seven patients with HLAP treated from June 2016 to December 2019 at our hospital were retrospectively analyzed. According to the levels of serum triglyceride (TG) on admission, they were divided into three groups: (1) Moderate HTG group (TG: 5.65-11.30 mmol/L); (2) severe HTG group (TG: 11.3-22.3 mmol/L); and (3) very severe HTG group (TG: ≥ 22.4 mmol/L). The changes in biochemical indicators, the modified CT severity index (MCTSI) score, and disease severity were observed.

RESULTS

Compared with the moderate HTG group, MCTSI scores, the levels of C-reactive protein (CRP), and the incidence of moderately severe acute pancreatitis/severe acute pancreatitis were significantly higher in the severe HTG group and very severe HTG group, but there was no significant difference in MCTSI or CRP between the severe HTG group and very severe HTG group.

CONCLUSION

The level of TG within 24 h after onset has an effect on HLAP severity, and the severity of acute pancreatitis induced by moderate HTG is mild and the risk of severe pancreatitis is low. Severe/very severe HTG may be associated with a high risk of severe HLAP.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypertriglyceridemia; Hyperlipidemic acute pancreatitis; Severity degree

Citation: Jiang JP, Sheng JY, Fang C. Effect of different degrees of hypertriglyceridemia on severity of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 730-734
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/730.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.730

摘要

背景

体内过多的游离脂肪酸可损伤胰腺腺泡细胞、产生大量炎症因子, 导致多器官功能损伤. 本研究通过观察不同程度高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情严重性的影响, 从而证实随着血脂水平升高, 重症化风险亦随之增加.

目的

探讨在发病初期不同程度的HTG对于高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)病情严重性的影响.

方法

回顾性分析2016-06/2019-12我院收治的87例HLAP患者临床资料, 根据患者入院时血清甘油三脂(triglyceride, TG)水平, 分为三组: (1)中度HTG组(TG 5.65-11.30 mmol/L); (2)重度HTG组(TG 11.3-22.3 mmol/L); (3)极重度HTG组(TG≥22.4 mmol/L), 对比观察三组患者各项生化指标、改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分、病情严重程度的变化.

结果

与中度HTG组相比, 重度、极重度HTG组患者MCTSI评分、C反应蛋白(C-reactive protein , CRP)明显增加, 中度重症急性胰腺炎(moderately sever acute pancreatitis, MSAP)/重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)的发生率显著上升; 但MCTSI评分、CRP在重度、极重度HTG组之间的差异无统计学意义.

结论

在发病24 h内血清TG的水平影响HLAP的病情严重程度, 中度HTG诱发AP的病情程度轻, 出现重症化转变的风险较低; 而重度/极重度HTG可能是HLAP重症化的高危因素之一.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高甘油三酯血症; 高脂血症型急性胰腺炎; 病情严重程度

核心提要: 本研究根据高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)患者发病24 h内血清甘油三酯水平进行程度分级, 观察不同程度高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)组的生化指标、改良CT严重指数评分以及重症化的发生率, 以探讨在发病早期不同水平HTG对于HLAP病情严重性的影响.

文献来源: 姜景平, 盛锦义, 方聪. 不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 730-734
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/730.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.730

0 引言

在我国, 胆石症是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的首要病因, 但近年来, 高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病率呈明显上升趋势, 国内多中心的研究数据显示高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)发病率达到17.9%-22.2%左右, 仅次于胆源性, 已经成为我国AP的第二位发病因素[1-3]. 与其他病因诱发的AP比较, HLAP是否更易导致多器官功能衰竭、具有更高的重症转化率? 发病初期血清甘油三酯(triglyceride, TG)的水平与疾病的严重程度是否呈正相关? 如何早期预测HLAP病情的重症化风险? 快速降低血脂是否能够有效控制病情、改善预后? 虽然越来越多的学者正在致力于探索HLAP的发病机制、临床特点以及治疗措施等方面, 但目前诸多问题仍存在争议, 不少研究结果显示出不一致性. 本研究通过回顾性分析我院87例HLAP患者的临床数据资料, 目的为探讨在发病初期不同水平的HTG对于HLAP病情严重程度的影响.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 收集2016-06/2019-12在我院收治的HLAP患者临床数据资料进行回顾性分析, 选择年龄18-75岁, 并排除妊娠及哺乳期患者.

1.1.2 纳入标准: (1)HLAP的诊断《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海)》(即符合以下3项特征中的2项):

与AP符合的腹痛、血清淀粉酶(或脂肪酶)≥正常上限3倍、影像学[计算机断层扫描(computed tomography, CT), 磁共振成像或腹部超声]发现AP特征性改变; (2) TG≥11.3 mmol/L或TG 5.65-11.3 mmol/L, 并排除其他原因引起的AP.

1.1.3 排除标准: (1)胆源性、酒精性、自身免疫性、妊娠、药物性、肿瘤、外伤等其他原因引起的AP; (2)既往患有严重心肺肝肾等基础疾病.

1.2 方法

1.2.1 分组: 根据美国内分泌协会规定的血脂分级标准[4], 将患者发病24 h内血清TG水平分为三组: (1)A组(中度HTG组): TG 5.65-11.30 mmol/L; (2)B组(重度HTG组): TG11.3-22.3 mmol/L; (3)C组(极重度HTG组): TG≥22.4 mmol/L. 根据2012年“修订版”亚特兰大标准[5]对AP患者进行病情严重程度分级: 轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症急性胰腺炎(moderately severy acute pancreatitis, MSAP)、重症急性胰腺炎(severy acute pancreatitis, SAP).

1.2.2 观察指标: (1)发病24 h内各项实验室指标: 血清TG、白细胞计数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血糖、血淀粉酶、血钙; (2)住院期间改良CT严重度指数(modified CT severity index, MCTSI)[6]评分最高值; (3)不同血脂水平组中MSAP、SAP的发生率; (4)比较轻症、中度重症、重症HLAP患者血清TG、CRP以及MCTSI评分的变化.

统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 计量数据以mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 计数数据比较采用χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般资料 共纳入87例HLAP患者, 平均年龄42.5岁±11.6岁, 其中男性53例, 女性34例; 本研究中患者以重度HTG (TG 11.3-22.3 mmol/L)为主, 共40例(占45.9%); 合并糖尿病或糖耐量受损患者53例(占60.9%); 既往有发作胰腺炎病史者16例(占18.3%).

2.2 入院24 h内的主要实验室指标比较 A组、B组、C组在血糖、血白细胞计数、血淀粉酶之间的差异, 无统计学意义; C组的血钙下降、CRP水平明显升高, 与A组相比, 具有统计学差异(表1).

2.3 住院期间MCTSI最高评分以及病情严重程度比较 与A组相比, B组、C组的MCTSI评分明显增加, 重症患者的发生率也显著上升, 差异有统计学意义(表2).

2.4 不同病情严重程度患者血清TG、CRP及MCTSI评分的比较 MSAP组、SAP组与MAP组相比, 血清TG、CRP及MCTSI评分明显升高, 有统计学意义; MSAP组与SAP组之间的差异无统计学意义(表3).

3 讨论

HLAP的临床表现与其他类型AP极为相似, 但仍然具有一些自身的临床特点. 研究显示HLAP患者多伴有糖代谢异常、脂肪肝, 而且90%的病例血淀粉酶明显升高, 少数病例由于重度脂血标本干扰了试剂检测, 从而表现为假性胰酶正常[7]. 我们在此次研究中发现, 大约2/3患者血清淀粉酶水平升高, 60.9%患者合并糖尿病或糖耐量受损, 18.3%患者既往有反复发作AP病史, 我国不少研究数据证实HLAP的复发率显著高于胆源性AP[8], 分析其原因可能与近些年人们饮食结构的改变(高脂、高蛋白食物摄入增多); 糖尿病平素血糖未控制、家族性HTG等因素密切相关.

迄今为止, 关于血清TG水平与HLAP病情的严重程度确切关系尚未形成统一共识.虽然一些学者的实验结果显示两者无明显相关性[9], 但越来越多的研究证明血清TG水平与病情程度成正相关[10,11], 而且相比其他类型AP更容易出现持续性全身炎症反应综合征及器官功能衰竭, 导致重症转化率升高, 预后更差[10,12]. 如何早期预测病情、识别高危因素, 从而及时监控, 是减少并发症, 改善预后的关键. 赵志伶等[13]在研究中选择患者住院期间MCTSI评分最高值, 结果表明TG与MCTSI有相关性, 较客观地反映了血脂水平和胰腺炎局部并发症的关系, 他们认为血清TG、MCTSI均是判断HLSAP预后的敏感指标. 上述结论与我们的研究结果相一致. 本研究发现, 当发病24 h内的血清TG水平达到重度、极重度升高(11.3-22.3 mmol/L、≥22.4 mmol/L)时, 患者MCTSI评分、CRP水平明显上升、血清钙浓度随之下降, 同时MSAP/SAP发生的比率亦显著增加, 我们分析这些情况可能与体内过量的三酰甘油分解产生的游离脂肪酸触发全身炎症反应、造成胰腺及胰周脂肪组织的损伤相关. 因此, 我们推测: HLAP患者在发病初期, 血清TG的水平明显影响病情的严重程度; 中度HTG诱发AP的病情程度轻, 出现重症化转变的风险较低, 属于低危组; 而重度/极重度HTG是重症AP的高危因素之一.

由于此次研究的样本量相对较小, 且为回顾性的数据分析, 结果可能存在一定偏倚,我们需要在今后的实验研究中, 扩大样本数量、开展一些前瞻性随机对照试验研究, 为进一步分析HLAP的临床特点, 寻找早期预测指标, 降低重症化风险, 提供更好的循证学依据.

文章亮点

实验背景

近年来, 在我国高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic

表 1　三组不同甘油三酯水平组实验室指标的比较

组别	例数	TG mmol/L	CRP μg/L	WBC × 10^9/L	血钙mmol/L	血糖mmol/L	血AMY U/L
A组	19	8.4 ± 1.5	28.4 ± 12.4	11.8 ± 4.3	2.21 ± 0.36	8.6 ± 4.7	235.7 ± 170.6
B组	40	16.2 ± 5.7[a]	46.5 ± 28.1	13.6 ± 5.0	2.07 ± 0.25[a]	11.3 ± 4.5	433.5 ± 318.4
C组	28	43.9 ± 16.3[a]	70.7 ± 22.5[a]	14.9 ± 5.7	1.83 ± 0.38[a]	12.9 ± 5.3	456.3 ± 321.7

[a]*P*<0.05, 与A组比较. TG: 甘油三酯; CRP: C-反应蛋白; WBC: 白细胞计数; AMY: 淀粉酶.

表 2　三组不同甘油三酯水平组改良CT严重指数评分及严重程度比较

组别	例数	MCTSI评分	MAP	MSAP	SAP	重症率(MSAP+SAP) %
A组	19	2.21 ± 0.34	17	2	0	10.5%
B组	40	4.85 ± 2.15[a]	23	14	4	45.0%[a]
C组	28	6.79 ± 2.37[a]	12	12	3	53.5%[a]

[a]*P*<0.05, 与A组比. MCTSI: 改良CT严重指数; MAP: 轻症急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎.

表 3　三组患者甘油三酯、C-反应蛋白及改良CT严重指数评分的比较

组别	例数	TG (mmol/L)	CRP μg/L	MCTSI评分
MAP组	53	16.1 ± 11.3	30.3 ± 16.3	2.11 ± 0.73
MSAP组	26	30.5 ± 16.5[a]	61.5 ± 37.5	4.82 ± 1.55[a]
SAP组	8	34.9 ± 18.9[a]	93.8 ± 40.2[a]	7.03 ± 2.16[a]

[a]*P*<0.05, 与轻症急性胰腺炎组比较. MAP: 轻症急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; MCTSI: 改良CT严重指数; TG: 甘油三酯; CRP: C-反应蛋白.

acute pancreatitis, HLAP)呈现显著上升趋势, 已成为业内学者们研究的热点问题. 但是, 目前关于HLAP的发病机制尚未十分明确, 不少研究结论存在不一致性, 例如血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平对病情严重程度的影响、快速降脂治疗对于缓解病情、改善预后的作用等问题尚未达成共识, 因此需要多中心、大数据的实验研究来进一步探讨如何早期预测重症HLAP的发生发展、寻找更加优化的治疗方案.

实验动机

本论文研究的主题是通过观察各组HLAP患者的炎症指标、改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分、重症化的发生率等变化, 来探讨不同程度的HTG对于HLAP病情严重程度的影响, 为下一步进行快速降脂治疗的必要性提供一定的循证学依据.

实验目标

本研究通过观察三组患者的各项指标变化, 分析不同程度的HTG所诱发急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病情严重性, 为早期评估病情、预测重症化风险提供实验依据, 从而帮助临床对于具有高危因素的患者进行密切监控、及时处理.

实验方法

本研究纳入患者在发病24 h内TG的水平, 并参考依据美国内分泌协会血脂的分级标准, 将高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)分为三种程度: 中度、重度、极重度, 来对比观察各项指标的变化, 以此更加科学、客观的分析在HLAP发病的早期阶段, 不同程度HTG对AP病情严重性的影响.

实验结果

此次研究达到了实验目标, 研究结果显示中度HTG组的病情程度轻, 绝大部分患者为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、预后良好, 而重度和极重度HTG组的各项炎症指标、MCTSI评分、重症病例的发生率与中度HTG相比均明显上升, 本论文研究结果为证实血脂水平与HLAP的病情严重程度具有相关性、以

及早期进行降脂治疗的必要性提供一定的临床依据.

实验结论

本研究证实在起病24 h内患者TG的水平影响HLAP病情的严重程度, 中HTG的患者多为MAP, 而重度/极重度HTG患者病情程度加重, 进展为重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)的比率明显上升, 从而推测在HLAP发病早期血清TG的浓度是早期评估病情、预测重症风险的重要依据之一. 而且, 也为下一步进行有效的降脂治疗, 提供了一定的临床依据. 但同时我们在研究中也发现, 极重度HTG组的MCTSI评分、SAP发生率比较重度HTG组患者有所升高, 但两者之间差异无统计学意义, 这可能与我们纳入的研究对象数量较少有关, 且此次为回顾性病例分析, 患者入院后的具体治疗措施难以做到标准化、统一化, 因此得到的结果存在一定偏倚. 另外, 我们推测导致HLAP病情重症化转变的原因是多因素的结果, 除了重度/极重度HTG, 我们应在未来的实验研究中进一步探寻相关的危险因素, 为早期预测病情进展提供及时、可靠的循证学依据.

展望前景

本研究中的经验教训: 在收集病例数据资料时, 没有对比观察重要器官功能在不同程度HTG组中的损伤情况; 不同血清TG水平没有与疾病严重程度指标(如多器官功能障碍综合征、急性生理和慢性健康估测评分Ⅱ评分等)进行相关性统计分析. 本研究未来的方向: 进一步探索能够早期预测HLAP患者可能出现重症化进展的风险因素(例如体重指数、腰臀比例、血清低密度脂蛋白等); 进一步探讨早期的药物降脂治疗(如低分子改善、胰岛素、贝特类药物)对于缓解病情、改善预后的作用. 未来研究的最佳方法: 设计前瞻性的随机对照实验研究, 扩大样本数量, 采用更加科学、严谨的统计学处理方法进行数据分析, 为进一步探寻HLAP的临床特征、治疗方案提供一定的实验依据.

4 参考文献

1 朱亮, 祝荫, 何文华, 吕农华. 江西省2625例急性胰腺炎临床特征分析. 中华消化杂志 2014; 34: 531-534 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.08.006]

2 Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, Zhang T, Liao Q, Ye Y, Zhang Z, Yang Y, Wang Z, Zhang Z, Yang J, Li F. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas* 2015; 44: 409-414 [PMID: 25438072 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000273]

3 郑秉礼, 彭洁, 多鲁坤·买买提明. 新疆地区500例急性胰腺炎患者病因学及严重度的危险因素分析. 实用临床医药杂志 2017; 21: 75-89 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-2353.2017.05.006]

4 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989 [PMID: 22962670 DOI: 10.1210/jc.2011-3213]

5 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

6 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年、沈阳). 中华胰腺病杂志 2019; 19: 321-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]

7 Charlesworth A, Steger A, Crook MA. Acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridaemia; A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 23: 23-27 [PMID: 26391596 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.08.080]

8 王志毅, 许春芳, 陆婷, 张煜. 高脂血症性与胆源性胰腺炎的临床特点分析. 临床医药实践 2019; 28: 587-591 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2019.08.010]

9 林婵婵, 肖海滨. 探讨C反应蛋白、甘油三酯对急性胰腺炎病情的早期预测价值. 医学检验与临床 2016; 27: 4-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2016.07.002]

10 何文华, 祝荫, 朱勇, 刘丕, 曾皓, 夏亮, 黄鑫, 雷宇鹏, 吕农华. 高甘油三酯血症性胰腺炎(HTGP)与其他病因引起的急性胰腺炎(AP)在病情严重程度及预后的比较. 中华医学杂志 2016; 96: 2569-2572 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011]

11 Zhang XL, Li F, Zhen YM, Li A, Fang Y. Clinical Study of 224 Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2045-2049 [PMID: 26228216 DOI: 10.4103/0366-6999.161361]

12 Bosques-Padilla FJ, Vázquez-Elizondo G, González-Santiago O, Del Follo-Martínez L, González OP, González-González JA, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis and risk of persistent systemic inflammatory response syndrome. *Am J Med Sci* 2015; 349: 206-211 [PMID: 25545390 DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000392]

13 赵志伶, 王芳, 孟超, 么改琦. 血脂水平对高脂血症性急性胰腺炎严重性的影响. 中国中西医结合急救杂志 2018; 25: 379-382 [DOI: 10.3969/ j.issn.1008-9691.2018.04.011]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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 2020年8月8日; 28(15): 735-739

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.735

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用分析

丁妙慧, 叶雅玲, 严 莉

丁妙慧, 叶雅玲, 严莉, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

丁妙慧, 主管护师, 曾在老年科工作, 现在就职供应室.

作者贡献分布: 本文由丁妙慧完成; 研究过程由丁妙慧、叶雅玲及严莉操作完成.

通讯作者: 丁妙慧, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. dingmiaohui@126.com

收稿日期: 2020-03-09
修回日期: 2020-06-02
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-08-08

Mediating effect of mental resilience on depression level and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease

Miao-Hui Ding, Ya-Ling Ye, Li Yan

Miao-Hui Ding, Ya-Ling Ye, Li Yan, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Miao-Hui Ding, Supervisor Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158 Fangyan street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. dingmiaohui@126.com

Received: 2020-03-09
Revised: 2020-06-02
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disease of the digestive system. With the development of health models, mental resilience has attracted more attention from clinical doctors and nurses.

AIM

To investigate the mediating effect of mental resilience on depression and sleep disturbance in elderly patients with GERD.

METHODS

One hundred and twenty GERD patients treated at Jinhua Second Hospital from June 2018 to December 2019 were selected using convenience sampling method. The sleep quality index scale, mental resilience scale, and depression scale were used to assess the sleep quality, mental resilience, and depression of these patients, respectively. Regression analysis and the Bootstrap method were adopted for statistical analysis.

RESULTS

The sleep quality score of GERD patients was 6.57 ± 2.92. The score of mental resilience was 52.04 ± 7.58. The depression score was 18.39 ± 4.15. Pearson correlation analysis showed that mental resilience in elderly GERD patients was negatively correlated with sleep quality (r = -0.272, P < 0.01), depression was positively correlated with sleep quality index (r = 0.179, P < 0.01), and depression was negatively correlated with mental resilience (r = -0.251, P < 0.01). Multiple regression analysis was used to establish model 1 with depression level as dependent variable and different demographic characteristics as independent variables. Model 2 was established by introducing sleep quality index and model 3 by introducing mental resilience. Sleep quality index and mental resilience had positive and negative predictive effects on depression level, respectively. Multiple linear regression analysis combined with the Bootstrap method suggested that mental resilience had a mediating effect between sleep quality and depression.

CONCLUSION
Mental resilience plays a mediating role between depression and sleep disorder in elderly patients with GERD. It is of great significance to monitor sleep quality and mental resilience in elderly GERD patients and formulate reasonable intervention measures in clinical work to improve the mental health of elderly GERD patients.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mental resilience; Old age; Gastroesophageal reflux disease; Depression level; Sleep disorders; Intermediary role

Citation: Ding MH, Ye YL, Yan L. Mediating effect of mental resilience on depression level and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 735-739
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/735.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.735

摘要

背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一, 烧心、反流症状的反复发作将严重影响患者生活质量, 并增加负面情绪. 随着有益健康模型的提出心理弹性已备受临床医护人员的关注和重视.

目的

旨在探讨心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用.

方法

采用便利抽样法, 选择2018-06/2019-12在浙江省金华市第二医院住院治疗的老年GERD患者120例为研究对象, 使用睡眠质量指数量表、心理弹性量表和流调中心抑郁量表进行调查, 运用SPSS 23.0分析数据, 采用回归分析与Bootstrap法进行数据统计分析.

结果

老年GERD患者睡眠质量指数得分为6.57分±2.92分; 心理弹性得分为52.04分±7.58分; 抑郁得分为18.39分±4.15分. 通过Pearson相关分析表明, 老年GERD患者心理弹性与睡眠质量指数显著负相关(r = -0.272, P<0.01), 抑郁水平与睡眠质量指数呈正相关(r = 0.179, P<0.01), 抑郁水平与心理弹性呈显著负相关(r = -0.251, P<0.01). 采用多元回归分析法, 以抑郁水平为因变量, 以不同人口学特征为自变量建立模型1, 引入睡眠质量指数建立模型2, 引入心理弹性建立模型3, 睡眠质量指数和心理弹性对抑郁水平分别有正向预测作用和负向预测作用. 在多元线性回归分析的基础上, 采用的Bootstrap法进行检验表明, 心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析.

结论

心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间具有中介作用, 在临床工作中关注老年GERD患者睡眠质量和心理弹性水平并制定合理的干预措施, 对促进老年GERD患者心理健康有重要意义.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 心理弹性; 老年; 胃食管反流病; 抑郁水平; 睡眠障碍; 中介作用

核心提要: 胃食管反流病是消化系统常见疾病之一. 随着有益健康模型的提出心理弹性已备受临床医护人员的关注和重视, 其主要作用是个体抵御应激, 促进良好适应的积极心理品质去面对问题.

文献来源: 丁妙慧, 叶雅玲, 严莉. 心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 735-739
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/735.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.735

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一, 烧心、反流症状的反复发作将严重影响患者生活质量, 并增加负面情绪[1].

有研究表明, 老年GERD患者抑郁发生率达57.2%[2], 其中睡眠障碍对抑郁水平影响较大[3], 再加上老年患者年龄因素的影响, 睡眠质量整体下降, 发生抑郁明显增多[4]. 随着有益健康模型的提出心理弹性已备受临床医护人员的关注和重视, 其主要作用是个体抵御应激, 促进良好适应的积极心理品质去面对问题[5]. 本研究旨在探讨心理弹性在老年GERD患者睡眠障碍和抑郁之间的关系, 为临床采取干预措施提供重要价值.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2018-06/2019-12在浙江省金华市第二医院住院治疗的老年GERD患者120例. 其中男73例, 女47例; 年龄60-78岁, 平均年龄68.5岁±9.2岁; 病程3-10年, 平均病程6.2年±3.5年; 文化程度: 初中及以下32例, 高中及中专35例, 大专及以上53例; 配偶情况: 已婚100例, 丧偶12例, 离异8例.

1.1.2 纳入标准: (1)均符合胃食管反流病诊断者, 均为老年患者; (2)有一定的语言沟通交流能力; (3)均知情同意

并愿意参加者; (4)经医院伦理委员会批准同意者.

1.1.3 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者, 或有手术史者; (2)有严重心肝肾疾病者, 或精神、神经系统疾病者; (3)有意识障碍, 或语言沟通障碍者; (4)近1 wk内服用安眠药物者; (5)有恶性肿瘤疾病者.

1.2 方法 采用问卷调查法, 调查前采用统一术语向患者认真讲解调查目的、意义和注意事项, 对于患者不理解的条目要给予耐心解释, 当场回收问卷. 具体问卷如下: (1)匹斯堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)[6]该量表有7个维度, 分别为睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物的使用和日间功能障碍, 每个条目按0-3计分, 得分越高PSQI越差. Cronbach α系数 = 0.75; (2)心理弹性量表(resilience scale-14, RS-14)[7]该量表包括积极认知和个人能力, 共14个条目, 每个条目按1-7计分, 得分越高心理弹性水平越高. Cronbach α系数 = 0.93; (3)流调中心抑郁量表(center for epidemiologic studies depression scale, CES-D)[8]该量表包含抑郁情绪、积极情绪、躯体症状和人际关系4个维度, 共20个条目, 每个条目按0-3分计, 总分越高抑郁水平越高. Cronbach α系数=0.83. 本研究共发放问卷120份, 回收问卷120份, 有效回收率为100.0%.

统计学处理 建立Excel数据管理库, 分别以量表名称命名, 数据分析采用SPSS 23.0软件. 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验; 采用Pearson相关分析睡眠质量、心理弹性和抑郁之间的相关; 采用中介效应检验方程分析心理弹性在抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用, 并通过Bootstrap法进行中介作用验证. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年GERD患者PSQI、RS-14与CES-D的得分情况 老年GERD患者睡眠质量指数得分为6.57分±2.92分; 心理弹性得分为52.04分±7.58分; 抑郁得分为18.39分±4.15分.

2.2 老年GERD患者PSQI、RS-14与CES-D的相关分析 通过Pearson相关分析表明, 老年GERD患者RS-14与PSQI显著负相关($r = -0.272$, $P<0.01$), 抑郁水平与睡眠质量指数呈正相关($r = 0.179$, $P<0.01$), 抑郁水平与心理弹性呈显著负相关($r = -0.251$, $P<0.01$) (表1).

2.3 老年GERD患者抑郁水平与各变量的多元线性回归分析 以抑郁水平为因变量, 以不同人口学特征为自变量建立模型1, 引入睡眠质量指数建立模型2, 引入心理弹性建立模型3, 睡眠质量指数和心理弹性对抑郁水平分别有正向预测作用和负向预测作用(表2).

2.4 心理弹性在老年GERD患者PSQI与CES-D间的中介效应分析 通过多元线性回归分析, 采用的Bootstrap法进行检验. 结果表明心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析(表3).

3 讨论

本研究老年GERD患者睡眠质量指数得分处于一个较低水平, 由此说明老年GERD患者睡眠尚可. 本研究患者抑郁得分处于稍高水平, 说明症状的反复发作将增加患者负面情绪. 有研究表明[9,10], 良好的身体功能水平和活动能力与老年患者抑郁水平呈负相关. 由于老年GERD患者经常反流, 影响患者生活质量, 在一定程度上限制了患者活动能力, 使患者生理和心理功能发生变化, 促进抑郁发生. 心理弹性是患者采取积极的心理防御措施去处理问题的能力, 本研究患者心理弹性得分处于中等水平, 说明有进一步提升的空间. 所以在临床工作中医护人员要采取积极心理干预措施提高患者心理弹性水平.

本研究通过Pearson相关分析表明, 老年GERD患者心理弹性与睡眠质量指数显著负相关($P<0.01$), 抑郁水平与睡眠质量指数呈正相关($P<0.01$), 抑郁水平与心理弹性呈显著负相关($P<0.01$), 由此说明, 老年GERD患者心理弹性水平越高, 抑郁水平越低, 睡眠质量越好[11,12]. 所以在临床工作中注重提高患者心理弹性水平非常重要, 医护人员可通过健康宣教、心理疏导、鼓励患者参与社会活动等方式调节心情, 减缓内心医院水平, 从而改善睡眠质量.

本研究通过多元回归分析法, 以抑郁水平为因变量, 引入心理弹性建立模型3, 结果表明睡眠质量指数对抑郁水平有正向预测作用, 心理弹性对抑郁水平有显著的负向预测作用. 由此说明, 心理弹性水平越低, 对老年患者的心理健康影响越大. 本研究进而采用Bootstrap法对心理弹性的中介效应进一步验证, 结果也证明心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析.

由于老年人是弱势群体, 随着年龄的增加和身体机能不断衰退, 多种慢性病伴随出现, 再加上面对医院陌生的环境, 均可导致患者睡眠质量的下降[13,14]. 所以在临床工作中, 要积极采取措施改善老年患者睡眠质量, 医护人员与患者多沟通交流, 尽快帮患者熟悉医院环境以消除内心陌生感. 当然, 提升老年患者的心理弹性水平也不容忽视[15], 高水平的心理弹性有利于患者积极面对问题, 在维护和促进患者心理健康中发挥重要作用.

综上所述, 心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间具有中介作用, 在临床工作中关注老年GERD患者睡眠质量和心理弹性水平并制定合理的

表 1　老年胃食管反流病患者睡眠质量指数、心理弹性与抑郁水平的相关分析(r值)

变量	积极认知	个人能力	心理弹性	睡眠质量指数	抑郁水平
积极认知	1	—	—	—	—
个人能力	0.253[b]	1	—	—	—
心理弹性	0.387[b]	1	1	—	—
睡眠质量指数	−0.289[b]	−0.235[b]	−0.272[b]	1	—
抑郁水平	−0.306[b]	−0.284[b]	−0.251[b]	0.179[b]	1

[b]$P < 0.01$.

表 2　老年胃食管反流病患者抑郁水平与各变量的多元线性回归分析

自变量	模型1		模型2		模型3	
	*B*值	*P*值	*B*值	*P*值	*B*值	*P*值
性别	−0.023	0.576	0.065	0.021	0.049	0.016
年龄	0.142	0.001	−0.007	0.756	0.015	0.557
文化程度	0.018	0.628	0.054	0.033	0.005	0.867
配偶情况	0.183	0.002	−0.038	0.213	−0.045	0.845
睡眠质量指数	—	—	0.732	0.001	0.502	0.000
心理弹性	—	—	—	—	0.498	0.001
*F*值	8.764		58.892			102.65
*P*值	0.000		0.000		0.000	
$\triangle R^2$值	0.053		0.573		0.684	

表 3　心理弹性在匹斯堡睡眠质量指数量表与流调中心抑郁量表间的中介效应分析

项目	影响路径	标准化路径系数	标准误差	95%CI
总效应	PSQI→CES-D	0.897	0.023	0.921-0.991
直接效应	PSQI→CES-D	0.365	0.034	0.274-0.463
间接效应	PSQI→CES-D	0.572	0.034	0.523-0.674

PSQI: 匹斯堡睡眠质量指数量表; CES-D: 流调中心抑郁量表.

干预措施, 对促进老年GERD患者心理健康有重要意义.

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一, 烧心、反流症状的反复发作将严重影响患者生活质量, 并增加负面情绪. 再加上年龄因素的影响, 睡眠质量整体下降, 发生抑郁明显增多. 本研究旨在探讨心理弹性在老年GERD患者睡眠障碍和抑郁之间的关系, 为临床采取干预措施提供重要价值.

实验动机

旨在探讨心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间的关系.

实验目标

探讨心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用.

实验方法

采用便利抽样法, 对老年GERD患者使用睡眠质量指数量表、心理弹性量表和流调中心抑郁量表进行调查分析.

实验结果

通过Pearson相关分析表明, 老年GERD患者心理弹性与睡眠质量指数显著负相关(P<0.01), 抑郁水平与睡眠质

量指数呈正相关(P<0.01), 抑郁水平与心理弹性呈显著负相关(P<0.01). 在多元线性回归分析的基础上, 采用的Bootstrap法进行检验表明, 心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析.

实验结论

心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间具有中介作用.

展望前景

在临床工作中关注老年GERD患者睡眠质量和心理弹性水平并制定合理的干预措施, 对促进老年GERD患者心理健康有重要意义.

4 参考文献

1 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 陈冬. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识. 中国医学前沿杂志(电子版) 2019; 11: 30-56 [DOI: 10.12037/YXQY.2019.09-06]
2 刘春芳, 程艳梅, 曹会杰, 王宏伟, 张秀莲, 朱生樑. 103例难治性胃食管反流病临床特征分析. 中医杂志 2016; 57: 504-507+526
3 李军祥, 陈誩, 李岩. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 221-226+232
4 李杰, 钟耕坤, 刘灏, 李国鹏, 厉萍. 抑郁症患者心理弹性、抑郁情绪与生活质量相关性调查分析. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.03.005]
5 唐婧琼, 雷阳, 霍继荣, 张静平. 老年抑郁患者心理弹性研究进展. 中国老年学杂志 2018; 38: 756-759 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.03.094]
6 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 王爱祯, 吴宏新, 赵贵芳, 高春霓, 李万顺. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究. 中华精神科杂志 1996; 29: 103-107 [DOI: 10.1007/BF02951625]
7 倪倩钰, 田俊. 心理弹性量表信度和效度评价及应用. 中国公共卫生 2013; 29: 1524-1527 [DOI: 10.11847/zgggws2013-29-10-38]
8 章婕, 吴振云, 方格, 李娟, 韩布新, 陈祉妍. 流调中心抑郁量表全国城市常模的建立. 中国心理卫生杂志 2010; 24: 139-143 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2010.02.015]
9 唐凤, 雷威, 陈晶, 梁雪梅, 刘可智. 心理弹性与抑郁症患者症状严重程度及其疗效之间的相关性研究. 西南医科大学学报 2017; 40: 410-413 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2017.04.021]
10 徐鑫, 吴大兴, 赵晓华, 陈俊香, 卢樟秀, 陈优巧. 医学生正念与心理弹性的关系: 抑郁、焦虑的中介作用. 中国健康心理学杂志 2016; 24: 1738-1742 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2016.11.036]
11 Navrady LB, Adams MJ, Chan SWY; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ritchie SJ, McIntosh AM. Genetic risk of major depressive disorder: the moderating and mediating effects of neuroticism and psychological resilience on clinical and self-reported depression. *Psychol Med* 2018; 48: 1890-1899 [PMID: 29183409 DOI: 10.1017/S0033291717003415]
12 Lee SW, Bae GY, Rim HD, Lee SJ, Chang SM, Kim BS, Won S. Mediating Effect of Resilience on the Association between Emotional Neglect and Depressive Symptoms. *Psychiatry Investig* 2018; 15: 62-69 [PMID: 29422927 DOI: 10.4306/pi.2018.15.1.62]
13 庞芳芳, 赵佳, 苏英, 官锐园. 老年人共情能力与抑郁: 领悟社会支持和心理弹性的多重中介作用. 中国临床心理学杂志 2019; 27: 330-333 [DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2019.02.025]
14 王梦娇, 宋丽萍, 宋保利, 杜巧荣, 何兴鑫, 白雪姣, 段雪薇, 王晓敏. 抑郁症患者心理弹性、防御机制与抑郁的相关性分析. 中国健康心理学杂志 2017; 25: 165-168 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2017.02.002]
15 张阔, 张秉楠, 吴捷. 老年人心理弹性、领悟社会支持与抑郁的结构方程模型.中国老年学杂志 2013; 33: 3383-3385

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年8月8日; 28(15): 740-744

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.740

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

病例报告 CASE REPORT

胃癌根治术后迟发性大出血3例临床分析及防治策略

李龙龙, 李 俊

李龙龙, 李俊, 德阳市人民医院胃肠外科 四川省德阳市 618000

李龙龙, 住院医师, 从事胃肠道肿瘤的发病及治疗.

作者贡献分布: 本文由李龙龙统计并撰写; 李俊审阅.

通讯作者: 李俊, 教授, 主任医师, 618000, 四川省德阳市旌阳区泰山北路一段173号, 德阳市人民医院胃肠外科. 511391806@qq.com

收稿日期: 2020-04-01
修回日期: 2020-07-01
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-08-08

Clinical characteristics of and prevention strategies for delayed hemorrhage following radical gastrectomy for gastric cancer

Long-Long Li, Jun Li

Long-Long Li, Jun Li, Department of Gastroenterological Surgery, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Jun Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterological Surgery, Deyang People's Hospital, No. 173 Taishan North Road, Jingyang District, Deyang 618000, Sichuan Province, China. 511391806@qq.com

Received: 2020-04-01
Revised: 2020-07-01
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-08-08

Abstract

BACKGROUND

Delayed massive hemorrhage after gastric cancer surgery is clinically rare, but it is very dangerous once it occurs.

CASE SUMMARY

The clinical data of three patients who underwent radical gastrectomy for gastric cancer were retrospectively analyzed and the preventive strategies for this rare condition are summarized.

CONCLUSION

The causes of hemorrhage after radical gastrectomy are complicated and the methods of hemostasis should be flexibly chosen according to different causes. Computed tomography, digital substraction angiography, and endoscopy can be used for diagnosis and treatment. Intraoperative meticulous manipulation and postoperative close monitoring and effective support are essential for reducing delayed massive hemorrhage after gastric cancer surgery.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer radical; Hemorrhage; Prevention strategies

Citation: Li LL, Li J. Clinical characteristics of and preventive strategies for delayed hemorrhage following radical gastrectomy for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(15): 740-744
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/740.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.740

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)手术后延迟大出血在临床上是罕见的, 但一旦发生就非常危险.

病例简介

回顾近期我院3例GC D2根治术后迟发性大出血患者的临床资料, 结合相关文献报道, 分析原因、治疗方案的利弊并总结相关治疗经验, 提出防治策略.

结论

GC根治术后迟发性大出血原因复杂多样, 死亡风险

高, 合并吻合口瘘及术区大血管损伤为主要原因, 一经发现应立即行胃镜、计算机断层扫描、数字剪影血管成像等检查明确出血部位, 并快速给予有效的止血措施, 强调术前准备充分、术中规范精细操作、术后密切监测及有效支持是减少出血相关并发症的有效措施.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌根治术; 迟发性大出血; 防治策略

核心提要: 胃癌根治术后迟发性大出血原因复杂多样, 死亡风险高, 合并吻合口瘘及术区大血管损伤为主要原因, 一经发现应立即行胃镜、计算机断层扫描、数字剪影血管成像等检查明确出血部位, 并快速给予有效的止血措施, 强调术前准备充分、术中规范精细操作、术后密切监测及有效支持是减少出血相关并发症的有效措施.

文献来源: 李龙龙, 李俊. 胃癌根治术后迟发性大出血3例临床分析及防治策略. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 740-744
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/740.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.740

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是目前全球最常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率仅次于肺癌, 高居第二位, 死亡率排第三位, 我国每年新发病例近50万, 占全球40%[1,2]. GC的治疗仍是以外科为主导的综合治疗策略, D2根治术则被认为是标准手术方式. 术后迟发性出血的发生率约0.3%-6%, 但其死亡率却高达10%-54%[3,4], 术后迟发性出血与与血管夹松脱、血管损伤以及吻合口漏等有着直接关系[5-7]. 结合我单位近期3例GC根治术后迟发性大出血案例并查阅文献报道, 对其出血原因、诊疗方案选择进行讨论, 提出有效的防治策略.

1 病例简介

患者沈某, 男, 46岁, 身体质量指数(body mass index, BMI) 24, 2019-10因“吞咽困难1 mo”入院, 诊断为“胃底、贲门癌 cT3N0M0”, 行D2根治术(全胃切除+Roux-en-Y吻合), 术后第5天腹腔引流浑浊液体, 约50 mL, 腹部平软无异常体征, 口服美蓝后引流管见蓝色液体流出, 诊断吻合口瘘. 予引流管持续冲洗等保守治疗. 术后第15天下床活动时引流管突然持续引流暗红色液体约800 mL, 呕血2次, 约200 mL, 血常规示Hb 90 g/L, 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示: GC术后改变, 腹盆腔大量积血, 吻合口处见微小气泡影(图1). 随即腹痛、腹胀, 血压下降, 焦虑、心慌, 心率120次/分, 呼吸23次/分, 血压80/60 mmHg, 血氧饱和度95%.

患者黄某, 男, 61岁, BMI 22, 2019-11因“体检发现胃底病变1 wk”入院, 诊断“胃底癌 cT1-2N0M0”, D2根治术(近端胃切除+残胃空肠Roux-en-Y吻合), 术后第6天出现发热, 胸闷、胸痛不适, 体温37.5 ℃-38.7 ℃, 余生命体征稳定, 血常规提示白细胞计数(white blood cell, WBC) 11.8×10^9/L, 中性粒细胞90%, 胸腹部CT提示左侧胸腔中量积液, 密度稍高, 腹部术后改变, 吻合口旁少量积液, 胸腹腔似有相通, 不排除吻合口漏, 请结合临床. 胸腔穿刺抽出约150 mL淡黄色稀薄脓液, 伴恶臭. 消化道造影显示造影剂于吻合口旁溢出并上行至左胸部脓腔, 远端胃肠、肠肠吻合口通畅, 未见明确造影剂外溢. 遂给予抗感染、胸部脓腔及腹腔持续冲洗引流、营养支持等对症治疗, 引流渐减少, 未再发热. 术后第16天腹腔引流管见鲜红色血液流出, 6 h达400 mL, 少量呕血, 考虑吻合口漏合并出血.

王某, 67岁, BMI 29, 2019-10因“上腹不适3 mo余”入院, 诊断“胃窦癌 cT2N0-1M0、2型糖尿病”, 行腹腔镜辅助D2根治术(远端胃切除, 毕Ⅱ氏+Braun吻合), 术后第4天出现便血, 量约400 mL, 腹部无明显症状、体征, 腹腔引流量、色正常, 腹部听诊肠鸣音亢进, 血常规提示Hb 87 g/L, 给予输红细胞悬液2U、止血、扩容等对症处理后仍间断解血便, 术后第6天血常规进行性下降至70g/L, 心率90次/分, 呼吸21次/分, 血压80/50 mmHg.

2 最终诊断

病例1最终诊断: 胃底贲门癌(pT3N0M0)、术后吻合口瘘伴脾动脉出血; 病例2术后诊断: 胃底癌(pT1N0M0)、术后吻合口瘘伴出血、食管残端旷置、空肠造口、切口感染; 病例3术后诊断: 胃窦癌(pT2N1M0)、吻合口出血、2型糖尿病.

3 治疗

病例1立即输血、扩容抗休克后急诊剖腹探查, 术中见腹腔肠管粘连, 腹盆腔大量积血约1000 mL, 腹盆腔后见脾动脉近胃左动脉开口处虫噬样缺口, 约1.0 mm×0.5 mm, 血液呈喷射状涌出, 予普罗林线缝合. 检查吻合口见右侧壁约2.0 cm裂开, 粘膜外翻, 未见明确出血, 间断缝合并周围组织包埋, 留置空肠营养管, 吻合口旁、脾动脉出血处分别放置引流管, 术中输红细胞悬液4 U、血浆400 mL.

病例2急诊行胃镜示吻合口处血凝块附着, 明显血液外渗, 出血点不明, 胃镜下处理困难(图2), 遂急诊行剖腹探查, 术中见食管空肠吻合口周围组织炎症反应明显, 吻合口左后壁约半圈裂开, 空肠侧断端见渗血不止, 术中决定行吻合口修补+残胃造瘘+空肠造瘘术, 术中

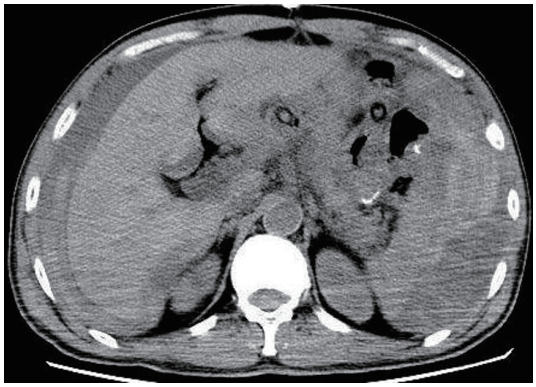


图 1　计算机断层扫描检查图像.

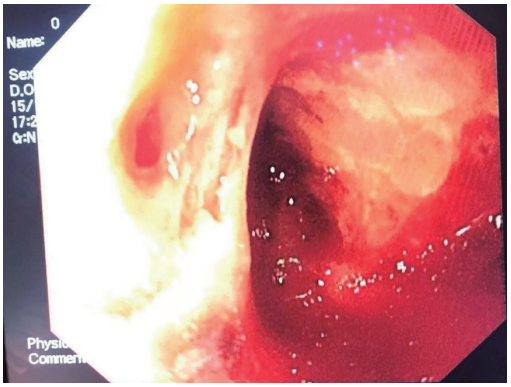


图 2　胃镜检查图像.

出血300 mL, 输红悬2 U、血浆400 mL, 术后转重症监护病房继续治疗, 次日脱机拔管后躁动不安, 术后第二日转运病房途中再次出现腹腔引流血性液体, 给予对症止血等治疗后效果差, 24 h引流量约300 mL, 经科室讨论后再次急诊剖腹探查, 术中见吻合口修补处完全裂开, 空肠系膜缘见小动脉搏动性出血, 术中血压需大量升压药物维持、术区持续渗血不止、炎症反应重、肠壁水肿, 无法再次修补吻合, 遂行吻合口离断+食管旷置+远端封闭, 食管残端处留置胃管抽吸痰液, 保留胃造瘘、空肠造瘘.

病例3首先给以止血、补液等对症保守治疗, 血色素仍进行性下降, 遂行胃镜检查见吻合口处小血管搏动性出血, 给予胃镜下钛夹止血, 反复检查无误后退镜(图3).

4 结果和随访

病例1术后常规营养支持, 于术后18 d康复出院, 术后随访3 mo无特殊; 病例2术后给予肠内外营养支持治疗, 后出现腹壁切口感染, 经积极抗感染、换药等治疗后愈合, 于第三次手术后28 d出院, 术后随访3 mo恢复尚可, 拟术后6 mo择期行食管空肠吻合术; 病例3术后给予补液、营养支持等治疗, 术后第14天出院, 术后随访3 mo恢复良好.

5 讨论

5.1 原因分析

5.1.1 吻合口漏与出血: 多项研究表明, 吻合口漏是术后迟发性大出血的独立危险因素, 究其原因研究者认为由吻合口漏出的胃液、胆汁等强腐蚀性的液体侵蚀周围血管造成出血[8,9], 如吻合口漏合并周围血管的损伤则出血很难避免. 上述病例1、病例2均为吻合口漏合并迟发性大出血; 病例3亦为吻合口出血, 如处理不及时后期极有可能继发吻合口漏. 临床上吻合口漏与迟发性出血常相伴发生.

5.1.2 术区大血管与出血: 胃周血液供应网密布, 且均直接来自于腹腔大动脉分支, 血流压力大, 手术过程中需精细处理多处重要血管, 如游离不够充分时钳夹或结扎易导致结扎线松脱、血管夹滑落, 易引发大出血; 在清扫肝总动脉、脾动脉、胃左动脉淋巴结时需用电刀、超声刀等对血管完整、清晰暴露, 对其本身或周围组织血管造成热损伤, 后期假性动脉瘤形成会继发迟发性大出血[10,11].

5.1.3 器械材料及个人因素: 电刀自上世纪90年代起已普遍应用于临床, 现代电外科的快速发展使得电刀、超声刀、结扎束等均在手术中必不可少. 由国内李国新教授团队发起的CLASS-1研究结果表明腹腔镜GC根治术与传统开腹GC根治术在术后并发症及预后并没有明显差异[12,13], 所以越来越多的医者开展微创手术, 而微创手术中超声刀的应用更加普遍. 电刀、超声刀等对周围组织及血管热损伤使得动脉壁弹力膜受损, 血管壁变薄失去韧性, 在血流冲击的压力下易形成假性动脉瘤[12]; 由于使用寿命有限, 反复使用次数增加使得其切割、止血时间延长、效果下降, 造成出血隐患[11]; 腹腔镜手术学习曲线漫长, 对团队配合、助手辅助要求极高, 术后出血的发生也一定程度上与之相关; 快速康复外科的开展要求患者早期进食、早期活动、早期拔除引流, 在患者活动过程中引流管也会引起周围组织血管损伤, 严重时引起大出血; 引流物的材质、放置的位置及移位等均可能对周围组织产生慢性损伤, 最终形成出血[14]; 术中trocar的应用可损伤腹壁下血管, 术后出血位置不宜判断, 因发生率低, 极易忽视; 患者自身合并高血压、糖尿病、肝肾功能异常等均对其凝血功能产生影响, 合并上述多种因素也是术后迟发性出血的原因.

5.2 诊断及治疗 GC手术后迟发性出血分为静脉性出血和动脉性出血, 但个体差异大, 临床工作中并不易区分. 如患者合并高血压、糖尿病等多种基础疾病使得心血

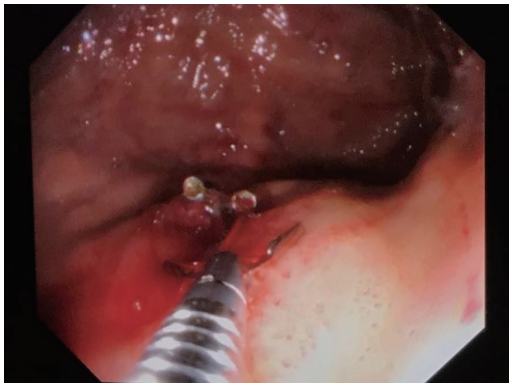


图 3　胃镜下钛夹止血.

管韧性降低, 加之手术创伤、应激对凝血功能的影响, 术区弥漫渗血或小静脉出血, 引流管可持续引流暗红色液体. 此时患者生命体征稳定, 血色素小幅度下降或下降不明显, 可积极治疗基础疾病、应用止血药物、加强营养支持等, 多数可通过保守治疗好转[15].

如患者为吻合口出血或继发于吻合口漏的出血可通过局部应用冰去甲肾上腺素生理盐水等, 同时静脉应用抑酸剂降低消化液酸度、生长抑素减少胃肠消化液分泌, 控制出血. 如效果欠佳可胃镜下定位, 予钳夹止血或电凝止血等, 但治疗指征需谨慎把握. 若经上述治疗后仍反复出血者, 如门静脉出血时, 必须尽快手术, 此时急诊手术仍是快速解决问题的有效手段[16].

迟发性动脉性出血多数表现为短时间内消化道或引流管内大量新鲜血液流出, 早期易发现. 如继发于吻合口漏或腹腔感染的腹腔动脉出血首发症状不典型, 可能为腹痛、腹胀、发热等. 也有专家研究显示早期出现的一过性少量出血, 后期约有70%继发迟发性大出血, 如早期未重视则后果严重. 如上述病例1中, 患者吻合口漏合并腹腔动脉出血, 便血、呕血、引流血性液体同时出现, 患者生命体征变化快, 早期即可出现休克. 但如患者血压低或血肿物理压迫出血点, 可使出血暂时停止, 经过积极抗休克治疗后再次出现出血症状, 这种出血称为迟发性间断性出血[17].

一旦诊断为动脉性出血, 需立即处理, 此时急诊手术、数字剪影血管成像(digital subtraction angiographic, DSA)均可作为首选. DSA是明确出血部位的首选, 有高达95%的准确率[18], 如出血速度>1.0 mL/min可明确显示, 还可发现假性动脉瘤等潜在出血风险因素, 可早期给予处理, 但其开展又受限于医院条件及操作人员等. 由于术后患者腹腔合并慢性炎症, 组织水肿明显、粘连严重, 加之血肿弥漫, 视野模糊, 出血位置不宜发现, 手术创伤巨大, 而且患者出血后机体的一系列病理生理变化使得电解质紊乱、酸碱失衡、多器官功能障碍等接连发生, 是迟发性出血患者死亡率高的原因, 此时开腹手术并不一定作为首选. 根据损伤控制原则, 如患者一般情况良好, 生命体征尚稳定, 可通过DSA下经导管动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)止血, 否则急诊手术仍是首选. 有专家建议将TAE作为GC术后迟发性大出血的首选治疗方案, 但仍有一定局限性, 如静脉出血或动脉性出血间歇期, DSA并不能发现且有再次出血风险.

上述病例2中患者反复出血后多次急诊手术, 术中生命垂危, 修补、吻合风险巨大, 结合既往我单位相关病例均以失败告终的经验教训, 给予旷置食管断端+胃造瘘+空肠造瘘处理, 最终患者顺利出院, 为患者保留了消化道重建的机会, 查阅相关资料类似病例极少, 我单位会持续跟踪治疗报道.

多学科综合治疗(multiple disciplinary team, MDT)为众多复杂、疑难、危重患者提供了良好的治疗措施, 对出血位置不明的患者, MDT是最好选择, 联合影像科、介入科、消化内镜科等多学科、多部门为患者制定治疗方案. 目前我院迟发性大出血患者均采取MDT模式为患者提供全程救助.

5.3 预防措施 GC手术后迟发性大出血及时发现及处理至关重要, 但围术期提前预防是减少术后出血并发症、降低死亡率的重中之重. (1)如患者合并高血压、动脉硬化、肝肾功能不全等基础疾病, 术前需及时纠正并有效控制. 研究发现, 高血压患者GC术后出血的风险高于正常患者3倍, 是腹腔出血的独立危险因素; (2)术前使用病人提供的主观整体营养状况评估表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)联合营养风险筛查评估表(nutritional risk, NRS)-2002对患者进行营养风险筛查与评估, 对于NRS-2002≥3分或PG-SGA评分在2-8分的患者, 术前根据实际情况给予10-14 d的营养支持后术后获益明显, 延迟手术是值得的; (3)对于肺功能不全及合并肺部疾患的GC患者围术期给予合理药物, 可减少并发症、缩短住院时间、降低死亡风险; (4)术中对器械的合理选择并规范使用, 是减少副损伤, 防治假性动脉瘤形成的关键. 对于超声刀使用次数过多影响止血效果的应及时更换; 避免使用工作面分离、钳夹临近组织; 对于<2 mm的血管可直接用超声刀凝断, 2-3 mm的血管近端凝固后远端再次凝断, 对于>3 mm的血管无论动脉静脉均予充分游离并止血夹夹闭. 推荐使用超声刀“小步快跑”, 切记“大刀阔斧”; 闭合器需给予充分的闭合时间后激发; 吻合器选择大小合适, 避免过大引起肌层撕裂形成血肿; (5)术后对术区充分冲洗以检查止血, 对于知名血管的处理尽可能缝扎或再次结扎; (6)吻合口处加强缝合可降低出血风险, 缝合张力

需适度, 过紧易导致吻合口粘膜缺血坏死并脱落, 最终继发感染、溃疡形成, 甚至出血; (7)十二指肠残端充分游离、包埋并保持输入袢通畅避免肠管扭转, 否则易导致十二指肠残端漏; (8)引流物的选择需长短适宜、侧孔大小合适, 右侧需经过小网膜囊温氏孔通过吻合口两侧, 避免放置于血管断端处, 避免因后期拔管造成血管夹脱落; 左侧经结肠旁沟放置于脾窝, 禁忌选择质硬材质及有张力固定, 术后务必保持引流通畅, 必要时冲管; (9)围术期的液体管理及合理镇痛治疗尤为重要, 液体平衡能改善GC患者预后, 应避免低血容量造成的灌注不足和器官功能损害, 也应注意容量负荷过多导致的组织水肿及心脏负荷增加; 合理镇痛即可减轻患者痛苦、降低应激反应, 减少术后并发症发生率. 我院均推荐采用联合硬膜外止痛的多模式镇痛; (10)术后合理应用肠内、肠外营养支持, 控制基础疾病、预防感染, 及时纠正低蛋白、贫血等, 及时复查血生化及影像学检查, 早发现早治疗是减少并发症、降低死亡率关键.

6 结论

GC手术后迟发性大出血原因复杂多样, 死亡风险高, 合并吻合口瘘及术区大血管损伤为主要原因, 一经发现应立即行胃镜、CT、DSA等检查明确出血部位, 并快速给予有效的止血措施, 强调术前准备充分、术中规范精细操作、术后密切监测及有效支持是减少出血相关并发症的有效措施.

7 参考文献

1 Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018

2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析明. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]

3 Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Tokunaga M, Ono H, Terashima M. Early postoperative anastomotic hemorrhage after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 50-57 [PMID: 20373076 DOI: 10.1007/s10120-009-0535-6]

4 Huang Q, Gao K, Zhai RY. Endovascular management of two episodes of late intraperitoneal hemorrhage following laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 549-552 [PMID: 24940493 DOI: 10.3892/mco.2014.288]

5 李子禹, 李浙民, 李双喜, 季加孚. 腹腔镜胃癌根治术后出血的原因与处理策略. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2015; (2): 90-93 [DOI: 10.1055/s-0035-1547123]

6 Park JY, Kim YW, Eom BW, Yoon HM, Lee JH, Ryu KW, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ. Unique patterns and proper management of postgastrectomy bleeding in patients with gastric cancer. *Surgery* 2014; 155: 1023-1029 [PMID: 24856122 DOI: 10.1016/j.surg.2014.01.014]

7 Song W, Yuan Y, Peng J, Chen J, Han F, Cai S, Zhan W, He Y. The delayed massive hemorrhage after gastrectomy in patients with gastric cancer: characteristics, management opinions and risk factors. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1299-1306 [PMID: 24731269 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.03.020]

8 D'Ugo S, Gentileschi P, Benavoli D, Cerci M, Gaspari A, Berta RD, Moretto C, Bellini R, Basso N, Casella G, Soricelli E, Cutolo P, Formisano G, Angrisani L, Anselmino M. Comparative use of different techniques for leak and bleeding prevention during laparoscopic sleeve gastrectomy: a multicenter study. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 450-454 [PMID: 24448100 DOI: 10.1016/j.soard.2013.10.018]

9 Yang J, Zhang XH, Huang YH, Chen B, Xu JB, Chen CQ, Cai SR, Zhan WH, He YL, Ma JP. Diagnosis and Treatment of Abdominal Arterial Bleeding After Radical Gastrectomy: a Retrospective Analysis of 1875 Consecutive Resections for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 510-520 [PMID: 26666547 DOI: 10.1007/s11605-015-3049-z]

10 张宗利, 崔振华, 郑立杰, 王学栋. 胰十二指肠切除术后假性动脉瘤形成临床分析. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 163-165 [DOI: 10.1215/0961754X-2010-049]

11 Sah BK, Chen MM, Yan M, Zhu ZG. Reoperation for early postoperative complications after gastric cancer surgery in a Chinese hospital. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 98-103 [PMID: 20039455 DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.98]

12 Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, Xue Y, Suo J, Tao K, He X, Wei H, Ying M, Hu W, Du X, Chen P, Liu H, Zheng C, Liu F, Yu J, Li Z, Zhao G, Chen X, Wang K, Li P, Xing J, Li G. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1350-1357 [PMID: 26903580 DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7215]

13 Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, Wang K, Suo J, Tao K, He X, Wei H, Ying M, Hu W, Du X, Hu Y, Liu H, Zheng C, Li P, Xie J, Liu F, Li Z, Zhao G, Yang K, Liu C, Li H, Chen P, Ji J, Li G; Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1983-1992 [PMID: 31135850 DOI: 10.1001/jama.2019.5359]

14 Nomura S, Sasako M, Katai H, Sano T, Maruyama K. Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve. *Gastric Cancer* 2000; 3: 97-101 [PMID: 11984718 DOI: 10.1007/pl00011703]

15 刘文韬, 燕敏. 胃癌术后迟发性出血原因分析及处理. 中国实用外科杂志 2017; 37: 348-351 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.06]

16 Hummel R, Bausch D. Anastomotic Leakage after Upper Gastrointestinal Surgery: Surgical Treatment. *Visc Med* 2017; 33: 207-211 [PMID: 28785569 DOI: 10.1159/000470884]

17 王君辅, 李红浪. 胃癌根治术后迟发性出血的原因分析及其防治. 腹部外科 2018; 31: 33-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2018.01.008]

18 何志兵, 陈敏, 周洲. 急性动脉性出血介入诊疗的临床应用. 医学影像学杂志 2010; 20: 489-492 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2010.04.011]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月8日; 28(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:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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.

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 ofMedical 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
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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 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.

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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

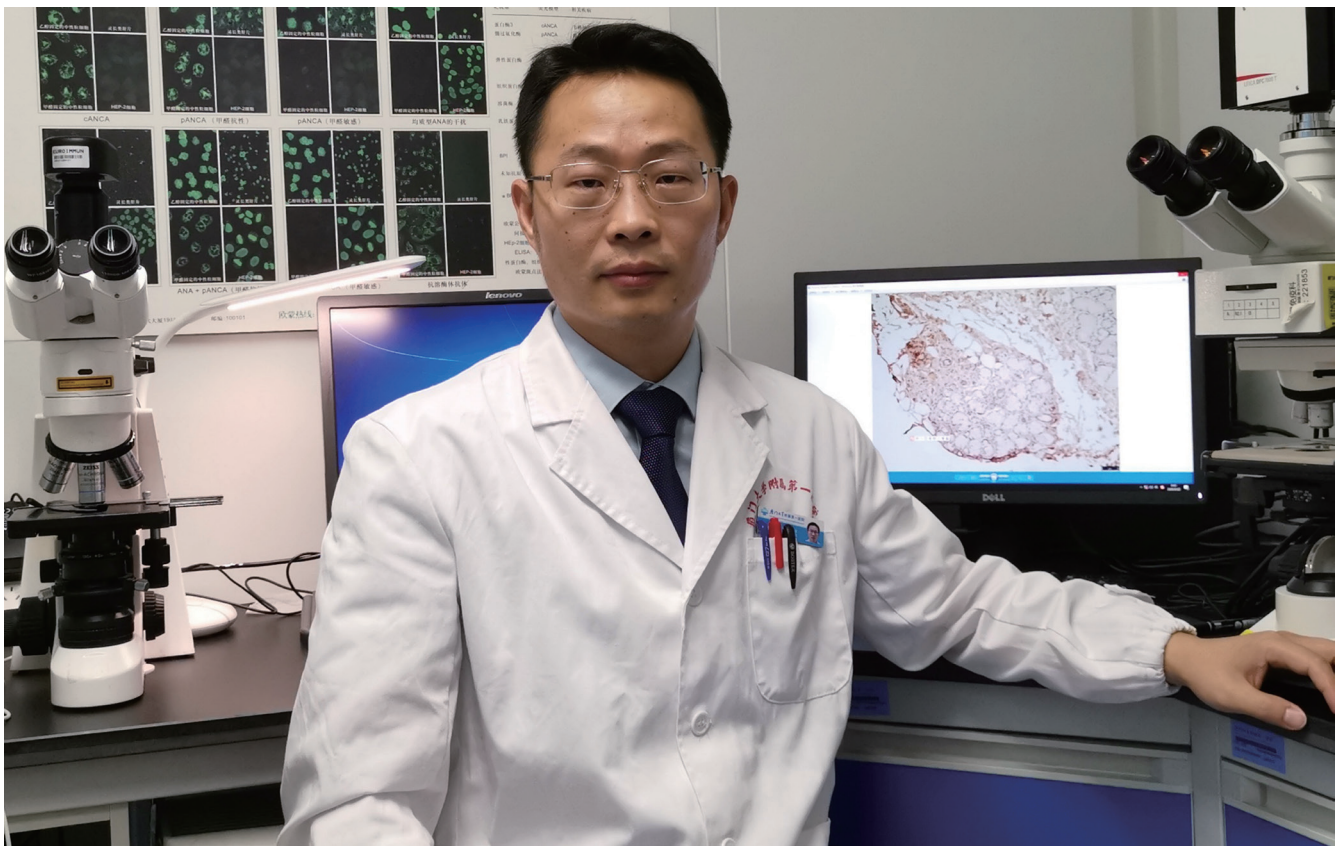
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 8 月 28 日　　第 28 卷　　第 16 期　　(Volume 28 Number 16)



16/2020

《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
16
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年八月二十八日 第二十八卷 第十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年8月28日 第28卷 第16期 (总第660期)

述评

745 胃肠超声造影在胃十二肠疾病诊断中的临床应用
唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡

755 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理
李文宇, 李灵常, 霍介格

基础研究

765 PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系
孙建贺, 侯计平, 康永振

临床研究

777 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析
王青, 雷鑫明

782 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性
张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛

文献综述

789 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用
刘南斌, 许艳, 施宝民

796 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望
颜学波, 申鼎成

802 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展
高菲, 范恒

临床实践

807 原发性肝细胞癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究
黄晓昳, 李浩

研究快报

813 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价
杜鹃, 郑维平, 冯银宏

消　　息

754 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
764 《世界华人消化杂志》栏目设置
795 《世界华人消化杂志》参考文献要求
812 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
818 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

沈东炎, 厦门大学附属第一医院副主任检验技师, 厦门大学副教授, 厦门大学博士研究生导师, 厦门市A类创新人才, 中国抗癌协会肿瘤样本整合分会委员, 一直致力于消化道恶性肿瘤发病机制和抗药性机理研究, 并在结肠癌、胆管癌、抗胆管癌效应物筛选以及抗药性研究等方面取得了一定的研究成果. 主持国家自然科学基金三项, 以及多项省市级胆管癌课题, 以第一作者或通讯作者在*Cancer Letters*, *Mol Cell Biol*, *Cancer Sci*, *Liver Int*等SCI源杂志发表论文共34篇; 研究成果《有关胆管癌的耐药机制与药物筛选相关研究》项目作为第二完成人获得2013年厦门市科技进步二等奖, 以及《抗癌效应物及肿瘤耐药性标志物的应用研究》项目作为第一完成人获得2014年厦门市科技进步二等奖.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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 2020-08-28
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)

主编
党双锁, **教授**, 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
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **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, **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, **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
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 16 August 28, 2020

EDITORIAL

745 Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases
Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY

755 Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors
Li WY, Li LC, Huo JG

BASIC RESEARCH

765 Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma
Sun JH, Hou JP, Kang YZ

CLINICAL RESEARCH

777 Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction
Wang Q, Lei XM

782 Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation
Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y

REVIEW

789 Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis
Liu NB, Xu Y, Shi BM

796 Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis
Yan XB, Shen DC

802 Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease
Gao F, Fan H

CLINICAL PRACTICE

807 Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study
Huang XY, Li H

RAPID COMMUNICATION

813 Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection
Du J, Zheng WP, Feng YH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 16 August 28, 2020

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong-Yan Shen, Associate Professor, Biobank, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, No. 55 Zhenhai Avenue, Xiamen 361003, Fujian Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-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
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

COPYRIGHT
© 2020 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 2020年8月28日; 28(16): 745-754

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.745

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

述评 EDITORIAL

胃肠超声造影在胃十二肠疾病诊断中的临床应用

唐振华, 危 安, 张艳银, 邹 倩, 阳仔怡

唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡, 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)超声二科 湖南省长沙市 410000

唐振华, 主治医师, 主要从事腹部超声诊断.

作者贡献分布: 唐振华与张艳银对此文所作贡献两均等; 本文写作由唐振华与张艳银完成; 危安审校; 邹倩与阳仔怡收集资料及图片.

通讯作者: 危安, 主任医师, 410000, 湖南省长沙市芙蓉区古汉路89号, 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)超声二科. weian1976@163.com

收稿日期: 2020-04-24
修回日期: 2020-06-11
接受日期: 2020-06-18
在线出版日期: 2020-08-28

Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases

Zhen-Hua Tang, An Wei, Yan-Yin Zhang, Qian Zou, Zi-Yi Yang

Zhen-Hua Tang, An Wei, Yan-Yin Zhang, Qian Zou, Zi-Yi Yang, Second Department of Ultrasound, Hunan People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410000, Hunan Province, China

Corresponding author: An Wei, Chief physician, the Second Department of Ultrasound, Hunan people's Hospital (the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), No. 89 Guhan Road, Furong District, Changsha 410000, Hunan Province, China. weian1976@163.com

Received: 2020-04-24
Revised: 2020-06-11
Accepted: 2020-06-18
Published online: 2020-08-28

Abstract

Gastrointestinal contrast-enhanced ultrasound examination is performed by giving patients an oral gastrointestinal ultrasound developer to enhance the imaging of the gastrointestinal structure, which can significantly reduce or even eliminate the interference of gastrointestinal gas and effectively reflect the gastric and duodenal lesions as well as their size, shape, and echo, with high diagnostic accuracy. This article mainly expounds the application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in gastric and duodenal diseases to provide reference for clinicians.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasonic diagnosis; Gastroduodenal disease; Gastrointestinal ultrasound developer

Citation: Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY. Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 745-754
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/745.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.745

摘要

胃肠超声造影检查主要是通过给予患者口服胃肠超声助显剂, 强化患者胃肠结构显像, 明显降低甚至消除胃肠道气体的干扰, 有效反映出胃和十二指肠的病变情况以及病灶的大小、形态、回声情况, 诊断准确性较高. 因此, 本文主要就近年来有关胃肠超声造影在胃、十二指肠疾病中的应用进行阐述, 以供临床医生参考.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声诊断; 胃十二肠疾病; 胃肠超声助显剂

核心提要: 胃十二指肠疾病是临床常见病, 其诊断多依赖

胃镜及X线钡餐, 但随着超声技术的发展, 胃肠超声造影在胃肠疾病的诊断中崭露头角, 了解胃肠超声造影的适应症和优势, 有助于更好的服务临床及广大患者.

文献来源: 唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡. 胃肠超声造影在胃十二肠疾病诊断中的临床应用. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 745-754
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/745.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.745

0 引言

胃十二指肠疾病在消化系统疾病中属于常见病, 目前, 胃肠道疾病临床首选的检查方法为消化道内镜检查, 是确诊胃肠类疾病的“金标准”. 但胃镜检查有一定的创伤性, 不易被患者普遍接受. 超声检查具有无创、操作简单、安全等优点, 备受临床医师及患者青睐. 但消化道内含有较多的气体及内容物等因素的干扰, 让消化道疾病的超声检查成为盲区. 随着超声技术的进步, 人们对胃肠超声的探索不断发展, 胃肠超声助显剂的使用有效提高超声检查的准确性, 本文就胃肠超声造影在临床的应用进展作一总结.

1 胃肠超声助显剂的特点

根据胃肠超声助显剂在胃内超声成像效果分为无回声型及有回声型, 无回声助显剂在胃腔内排泄较快, 对于消除气体和黏液干扰的效果不理想, 较难清晰地显示胃肠黏膜层的细微层次结构, 有回声型助显剂充盈胃肠道后可以形成均匀分布的较强回声界面, 其具有与腹部内脏器官相近的声衰减系数和声阻抗率, 以减少甚至消除胃肠道内气体及黏液的干扰, 使胃肠道形成最佳声学界面, 从而提高胃肠壁与胃肠腔隙病理改变的对比度, 增加胃肠层次显示的清晰度. 因此, 有回声型助显剂在临床上应用更为广泛. 有回声型助显剂主要成分为山药、藕粉、陈皮、薏仁, 经特殊工艺制作, 属于食品安全级助显剂, 具有安全、无毒副作用、便捷等优点. 在高龄、重症患者、幼儿、残胃等特殊人群中亦适用[1-4].

2 胃肠超声造影检查在胃部疾病诊断中的临床应用

胃肠超声造影安全有效、简便易行, 在胃和十二指肠疾病中的价值已经被认可, 尤其是溃疡性病变、实质占位性病变、反流性病变、功能性病变、胃周病变的诊断, 也有学者将其用于健康人群胃疾病筛查研究[5]. 桑亮等[6]对9320例胃部不适进行超声造影检查, 阳性检出率为91.82%, 以病理结果为金标准, 超声造影检查结果与病理结果一致性好(K = 0.814), 与胃镜检查结果比较差异无统计学意义. 储蓉蓉等[7]对3240例无症状人群行胃肠超声造影进行筛查, 贲门部、胃底部、胃体部、胃窦部、幽门管、十二指肠球部有效显示率分别为 93.1%、89.1%、99.8%、99.7%、98%、85.67%, 总有效显示率为94.22%. 筛查结果与胃镜或(和)手术病理检查一致性好.

2.1 炎性病变 临床上急、慢性胃炎十分常见. 超声诊断胃炎与胃镜病理活检一致性较好, 诊断符合率达95.73%[8], 儿童为89.4%[9], 慢性萎缩性胃炎图像中胃壁较薄、蠕动缓慢、皱襞小、张力低, 慢性浅表性胃炎则显示局部胃壁轻度增厚, 有低回声区, 胃壁层次清晰, 黏膜欠平滑, 皱襞粗大. 急性胃炎患者胃壁呈对称性弥散水肿增厚, 回声减低, 厚度>8 mm, 黏膜皱襞粗大, 胃蠕动减弱, 但增厚的胃壁层次清晰、黏膜无紊乱等, 经消炎、抗酸治疗后复查,超声声像图所见可减轻或消失. 但是, 由于慢性胃炎缺乏特征性声像图表现, 胃炎超声诊断准确性和临床意义有待进一步验证.

2.2 消化性溃疡病变 消化性溃疡是胃溃疡和十二指肠溃疡的合称, 是消化系统最常见的疾病之一. 声像图表现主要特点表现为[10]: 病变处胃、十二指肠球部管壁呈局限性低回声增厚隆起, 厚度一般<15 mm, 近中央处黏膜破溃中断, 呈现大小、深浅不等的缺损性黏膜凹陷, 直径5-15 mm, 表面见强回声斑点附着, 不移动, 后方无明显声影, 其周围管壁层次结构清晰完整(图1-3). 胃溃疡好发于胃角、胃小弯和胃窦部, 病灶处胃壁蠕动常减弱或消失. 十二指肠溃疡好发于十二指肠球部前壁和小弯侧壁, 常伴有球部变形、面积缩小、助显剂充盈不良等. 胃超声造影检查能显示直径3-5 mm的小溃疡和浅表溃疡, 诊断的敏感性及特异性均较高, 消化性溃疡超声诊断符合率在84.4%-91.5%[11,12], 儿童溃疡超声造影诊断准确率92.0%[9]. 它可动态观察病灶处胃肠壁蠕动情况、胃腔、球部形态变化, 有无发生狭窄梗阻, 并可动态监测消化性溃疡药物治疗的效果, 弥补了X线钡餐检查的一些不足, 是胃镜有价值的补充检查方法[13]. 不足之处是超声检查不能作出定性诊断, 需依赖胃镜活检.

2.3 占位性病变 随着胃超声检查技术的逐渐成熟, 其对胃实质性占位病变[14,15]的诊断逐渐得到认可, 各超声声像图特征如下.

胃癌: 早期胃癌病变局限于黏膜或黏膜下层, 胃壁轻度增厚或隆起伴回声减低,黏膜表面不光滑或凹凸不平, 局部胃壁黏膜层和黏膜肌层破坏、层次不清, 与周围正常黏膜界限不清, 有时可出现浅而大的黏膜凹陷, 深可达黏膜下层, 凹陷周缘胃壁水肿增厚, 病变处胃壁蠕动减弱, 局部有僵硬感(图4). 按照Borrmann分型[15], 进展期胃癌可分为: Ⅰ型(肿块型癌), 肿块呈低回声团块突向胃腔, 形态不规则, 表面黏膜层隆起, 不平整, 一般边界较清(图5); Ⅱ型(溃疡型癌), 病变壁黏膜面显示不规则凹陷, 形态不对称, 凹陷表面附不规则高回声, 凹陷

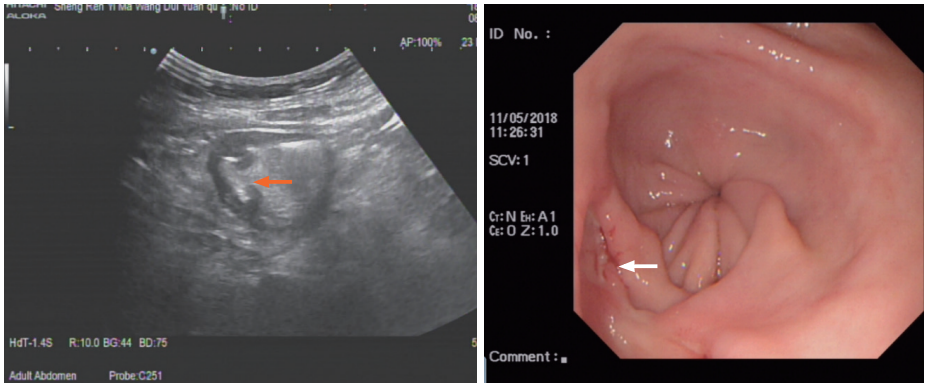


图 1　胃窦部溃疡声像图及胃镜所见.

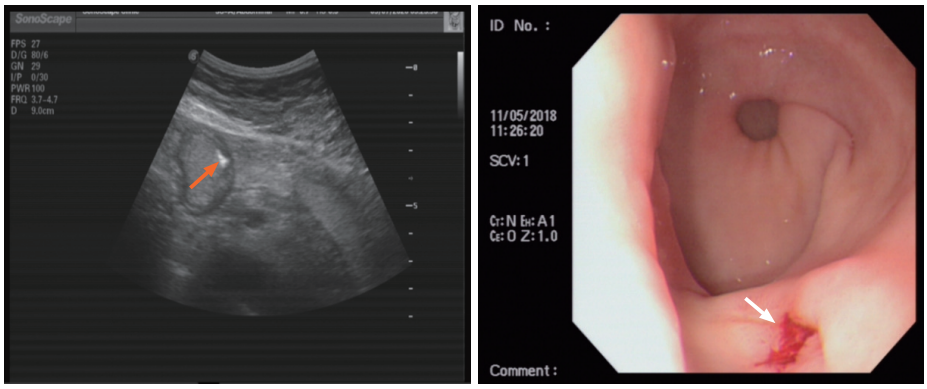


图 2　胃角溃疡声像图及胃镜所见.

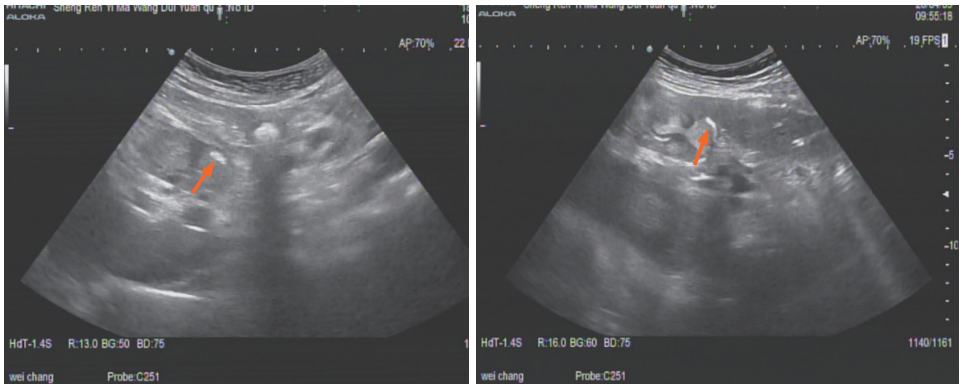


图 3　十二指肠球前壁溃疡声像图.

口僵直, 凹陷底不光滑. 单纯溃疡型溃疡周围隆起, 呈火山口样, 病变范围局限(图6); Ⅲ型(浸润溃疡型癌), 癌肿呈溃疡状, 溃疡四周胃壁增厚明显, 为癌组织向周围扩散所致, 并与正常黏膜分界不清(图7); Ⅳ型(弥漫浸润型癌), 胃壁显著增厚, 呈弱回声, 胃壁五层正常结构消失, 胃腔狭窄, 可呈假肾征或靶环征, 胃壁蠕动减弱或消失(图8-10); Ⅴ型, 未分类型, 任何不属于以上4种形态的胃癌病变. 此外, 超声检查还可显示胃周淋巴结及远处转移等情况.

胃恶性淋巴瘤: 胃壁明显增厚, 胃腔狭窄不明显, 呈低或弱回声, 内可见大小不等的更弱回声结节, 质地较软, 血流信号较丰富, 常伴有周围淋巴结肿大, 脾脏可同时有肿瘤发生(图11).

胃肠间质瘤: 消化道间叶组织来源的具有恶性倾向的黏膜下肿瘤, 可发生在胃、小肠、大肠及胃肠外等部位, 均存在局部复发和转移可能性[16], 临床上将其分为低度恶性倾向(<5 cm)和高度恶性(≥5 cm), 而内镜检查常难以发现黏膜下病变, 胃肠造影的出现提高了其诊断

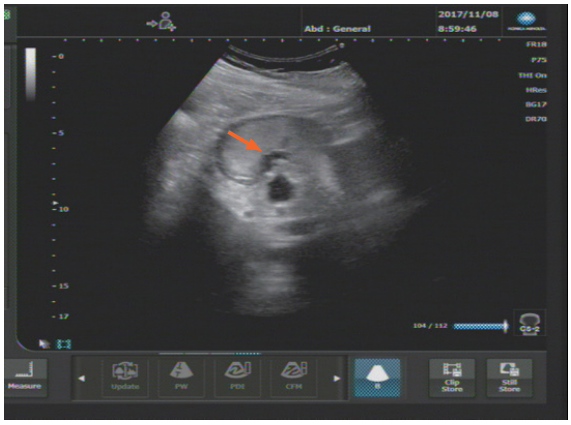


图 4　胃体后壁早期胃癌声像图.

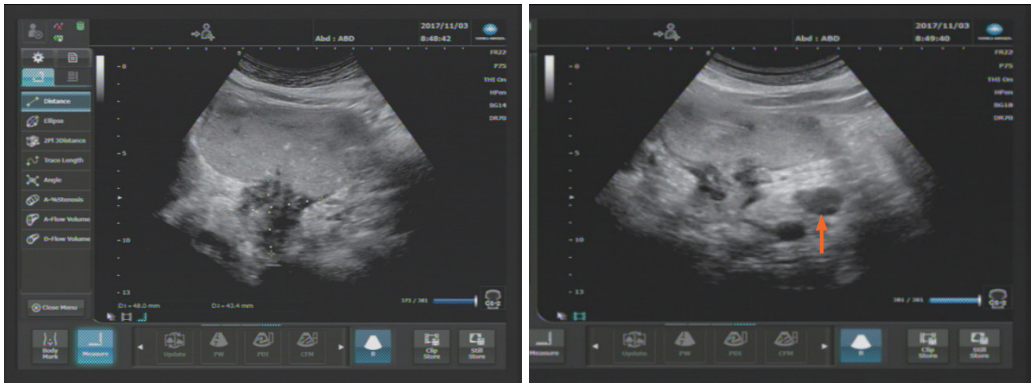


图 5　胃窦部肿块型癌伴周围淋巴结肿大声像图(Borrmann Ⅰ).

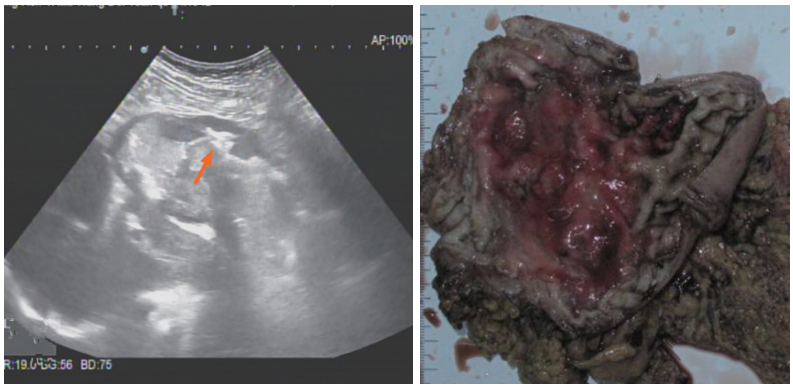


图 6　胃窦前壁溃疡型癌声像图及手术标本(Borrmann Ⅱ).

能力, 声像图表现为以肿块形态为特征的低回声肿瘤, 较小者为圆形或类椭圆形, 随体积增大, 形态呈分叶或不规则型, 较小的内生型表面有黏膜覆盖, 随体积增大, 黏膜不清楚或不完整, 可出现黏膜面溃疡, 内部出血坏死时, 表现为内部回声不均或可见无回声暗区, 肿块以乏血供为主(图12-14).

胃平滑肌肉瘤: 体积较大, 边界不清且不规则, 内部常发生液化及溃疡, 血流信号常不丰富.

胃息肉: 胃壁黏膜层向腔内突出的类圆球形或椭圆形小肿物, 边界清晰, 内部呈均匀低回声, 基底部较狭窄, 成蒂状, 彩色多普勒不易检出血流信号, 病变可以多发, 直径0.5-2.0 cm不等(图15). 胃息肉为常见病, 好发于胃窦部, 很小的胃息肉超声检查可能漏诊, 其敏感性不及胃镜检查.

胃平滑肌瘤: 为黏膜下肿瘤, 可向腔内生长并将黏膜顶起, 多为圆形或椭圆形实质均匀的低回声结节, 一



图 7 胃体前壁浸润溃疡型癌声像图, 显示多凹征(Borrmann III).

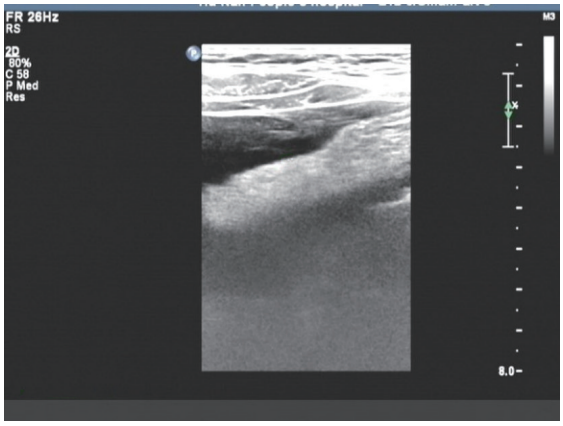


图 8 胃弥漫浸润型癌声像图(Borrmann IV).



图 9 胃窦部弥漫浸润型癌伴胃腔变形、狭窄声像图.

般小于5 cm, 内部发生坏死、出血等变性一般较少.

胃脂肪瘤: 一般体积较小, 为黏膜下类圆形肿块, 边界清楚, 内部呈均匀的强回声.

口服胃肠超声助显剂检查有助于早期胃癌的发现, 但目前诊断敏感性尚不高, 有研究显示超声对早期胃癌诊断符合率68.4%, 进展期胃癌符合率92.94%[8,17], 姬亚敏等[18]报道胃超声造影在胃癌定性诊断符合率为90.38%, 胃超声造影T、N、M分期诊断符合率分别为73.68%、86.21%、100%. 文献报道[19]胃肠超声造影检查对胃肠间质瘤的检出的敏感性(86.4%)较常规经腹超声检查(50%)显著增高. 娄迎阁等[20]报道经胃镜及病理证实胃超声造影检出胃癌符合率为93%, 胃息肉符合率为83%, 胃间质瘤符合率为100%.

2.4 反流性病变 胃食管反流病[21]是胃内容物反流进入食管, 引起烧心、反酸等不适症状或并发症的一种慢性疾病, 主要依靠胃镜进行检查. 因其早期多呈非糜烂性反流, 所以内镜结果往往呈现出假阴性. 胃肠超声造影因可以动态、直观显示贲门口助显剂往返情况(图16), 可对生理性和病理性胃食管反流做出初步判断. 生理性的反流指5 min 内研究对象的胃食管反流总持续时间≤2 s, 频数≤2次, 相反的, 有临床症状且5 min 内反流频数≥3次和(或)总反流时间≥3 s, 超声提示病理性胃食管反流, 可作为胃食管反流病的筛查手段[22,23], 胃食管反流病与胃镜及病理检查结果符合符合率约88.9%[12]. 十二指肠胃反流[24]指十二指肠内容物反流入胃内的现象. 当胃反流量增大或反流时间延长时, 会引起胃黏膜损伤, 且胆汁反流可促进肠化生, 增加癌变风险[25]. 当前临床上针对十二指肠胃反流性疾病缺乏金标准, 多因辐射、有创、高成本, 无特异性等难以在临床普及[26,27]. 胃超声造影简单易行, 可重复, 经济、可以动态直观观察幽门口有无反流(图17), 有学者研究认为[28-30], 通过测量幽门口内径、反流次数、反流时间, 可以辅助诊断病理性十二指肠胃反流.

2.5 胃运动功能 胃运动功能检测方法较多, 如放射性核素显相法、呼气试验、SPECT和药物吸收试验等[31-33]. 一般饮入流质食物, 在第1小时可以排空50%以上, 第2小时, 大部分排空, 因此随着胃超声造影的发展, 部分学者运用胃超声助显剂评估糖尿病、尿毒症等患者胃排空功能, 结果表明胃超声造影可实时观察胃蠕动情况, 是检测胃排空功能的一种可靠手段[34-37]. Liu等[38]研究胃超声助显剂对胃排空的影响, 结果显示口服胃超声助显剂和金标准核素扫描[39]在检测胃排空时间方面有较高的一致性. 胃超声造影检查不仅能诊断器质性病变而且能发现功能性病变, 值得临床推广.

2.6 壶腹周围病变 壶腹区一般包括胰头部、胆总管下端、壶腹部、十二指肠乳头及其周围2 cm内的组织. 胃超声助显剂在胃腔内停留时间长, 造影后祛除胃、十二指肠气体干扰, 在胆总管下段周边形成一个良好透声窗, 从而获得较清晰的超声图像, 有学者研究发现胃肠超声助显剂对胆总管全程及胆管病灶显像明显优于常规超声, 与磁共振胰胆管造影、内窥镜逆行胰胆管造相比无显著差异, 极大提高了胆总管下段的显现能力和对

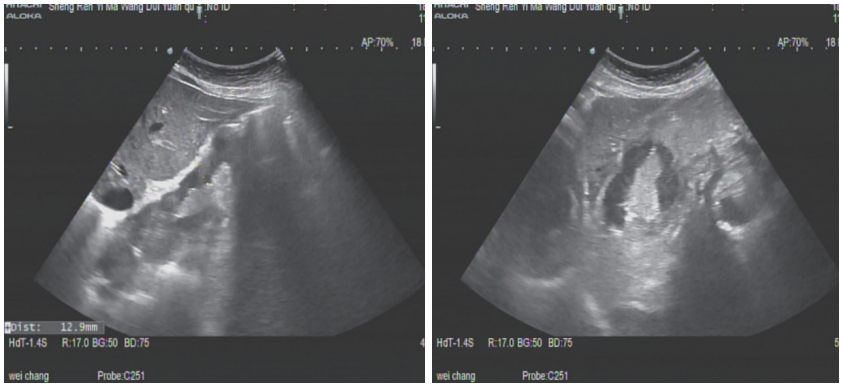


图 10　胃底及贲门处弥漫浸润型癌声像图.

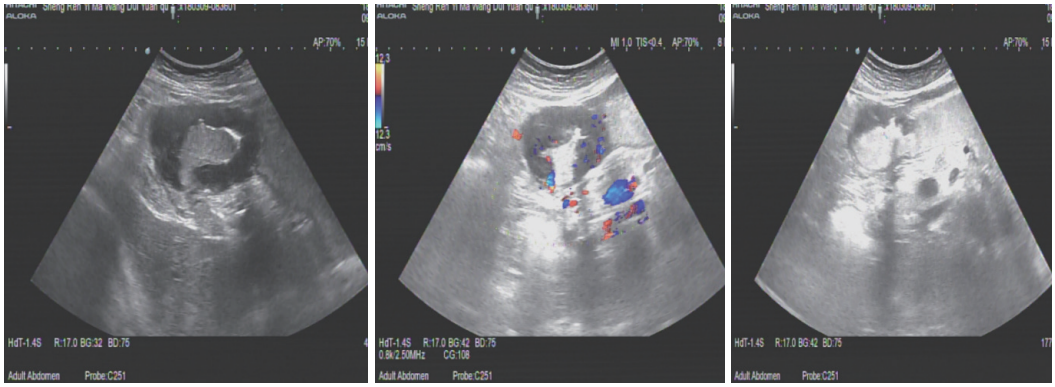


图 11　胃窦部淋巴瘤伴周围淋巴结肿大声像图, 病变内部可见丰富血流.

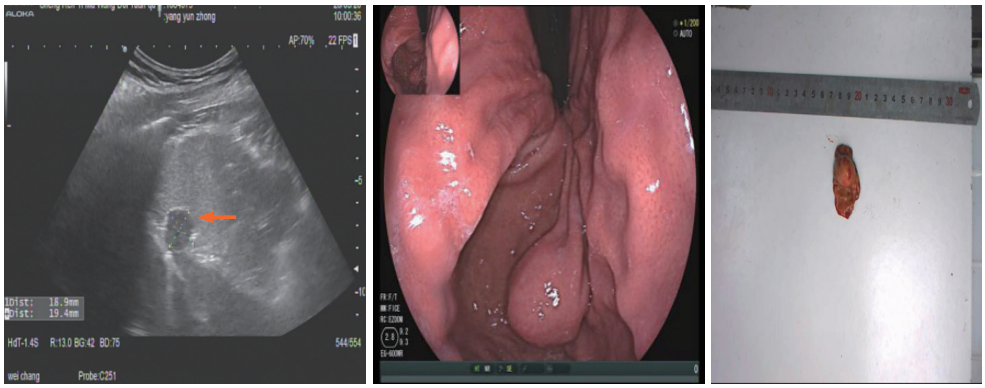


图 12　胃底部间质瘤声像图(腔内型).

病变的鉴别诊断能力[40,41]. 张婷等[42]等回顾性分析发现胃肠超声助显剂下的双重超声造影对早期壶腹部病灶的检出率大幅提高, 其检出能力与增强 MRI 相近, 敏感性高达98%.

2.7 胃双重超声造影 随着超声造影技术的不断进步, 超声双重造影检查(double contrast ultrasonogaphy, DCUS)被广泛应用于胃肠疾病诊断. DCUS是基于口服胃超声助显剂显示病灶的基础上进一步运用静脉超声造影技术对病灶的微循环灌注进行分析, 同时判断周边淋巴结的转移情况, 此法可提高胃占位病变的超声诊断准确率, 帮助胃癌术前分期, 临床应用价值较高[43,44].

2.8 其他病变 此外, 胃肠超声造影对胃肠的一些少见疾病如: 食管裂孔疝(图18)、贲门失弛缓症、胃下垂、胃石症、胃底静脉曲张、十二指肠淤滞症等的诊断也提供了无创的检查手段.

3 小儿胃超声临床应用

上消化道疾病是儿科临床最常见疾病, 目前纤维胃镜

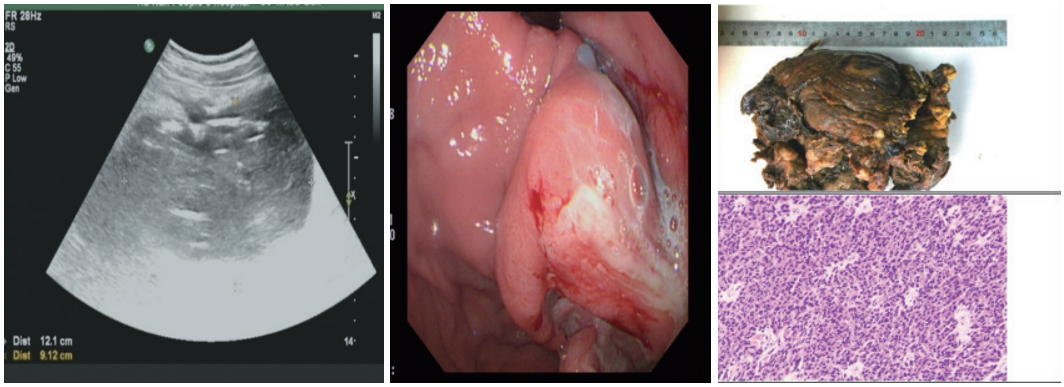


图 13　胃体间质瘤声像图(腔内型).

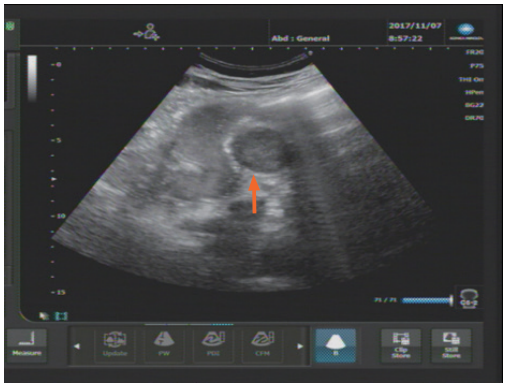


图 14　胃窦后壁间质瘤声像图(外生型).

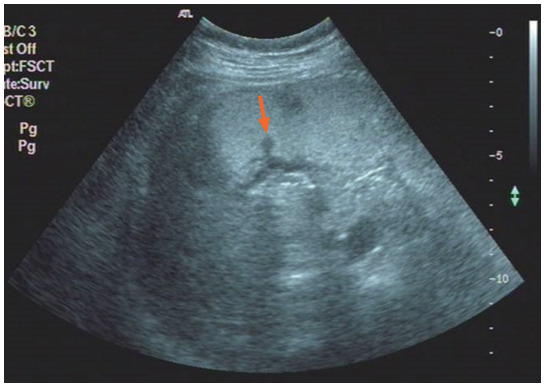


图 15　胃体后壁呈“豆芽状”小息肉声像图.



图 16　正常食管下端、贲门及胃底声像图(箭头所示为贲门口).

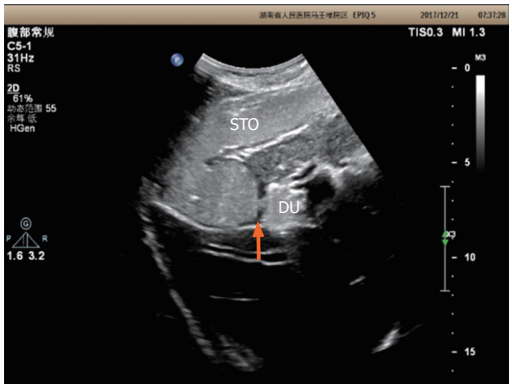


图 17　正常胃体、胃窦、幽门口及十二指肠球部声像图(箭头所示为幽门口). DU: 十二指肠溃疡; STO: 胃.

在大型医院开展较广泛, 但基层医院开展受限, 且儿童自主性差, 胃镜常需要在麻醉下进行, 增加了风险. 胃肠超声造影检查提供了一种安全、有效评估儿童胃肠疾病的影像方法. 研究显示[9], 儿童口服胃肠助显剂后超声诊断结果与胃镜诊断结果符合率达到94.4%, 其中胃炎、十二指肠炎诊断准确率分别为89.4%、82.8%, 胃溃疡、十二指肠溃疡诊断准确率分别为92.0%、88.9%. 但儿童其病灶相对较小, 且溃疡较为表浅, 底部光滑, 溃疡周边胃壁增厚不明显, 因此儿童胃、十二指肠溃疡较成年人难显示, 容易漏诊[45]. 另外, 超声检查已作为诊断先天性肥厚性幽门狭窄的首选方法[46], 空腹检查时, 超声检查显示幽门管长度≥15 mm, 幽门肌厚度>4 mm可明确幽门肌肥厚常[47], 胃幽门区纵切呈“宫颈征”为特征性声像表现. 胃助显剂充盈后检查, 幽门管结构层次较普通超声显示更加清晰, 患儿可伴有幽门管狭窄和胃内容物通过困难, 胃排空延迟, 通过动态观察可准确检测胃内助显剂通过幽门管的时间、次数及幽门管内径, 为临床评估肥厚幽门管的狭窄程度提供更客观的依据. 胃窗超声造影较X线无辐射、可重复, 对术后随访有独特

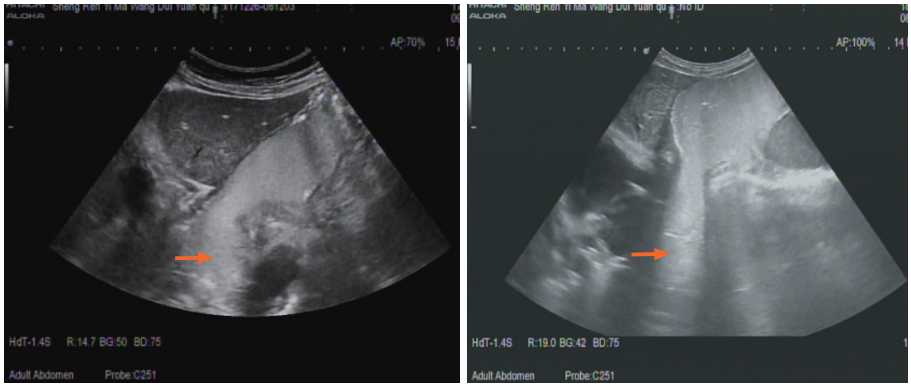


图 18　食管裂孔疝声像图.

优势, 临床应用价值已受到儿科医师关注和肯定.

4 妊娠期胃超声临床应用

妊娠期体内激素分泌发生变化, 易发生多种消化道疾病, 如呕吐、便秘、炎症性肠病、反流性食管炎等, 妊娠期特殊的生理状态容易与疾病早期表现混淆, 妊娠合并胃癌漏诊、误诊病例均有报道[48,49], 妊娠合并胃癌预后差, 早期诊断是避免母婴不良结局的关键. 目前可用于诊断妊娠相关胃癌的检查主要有胃窗超声和胃镜, 如何在保证母体和胎儿安全的前提下实施诊疗, 是诸多临床医师面临的困惑, 考虑孕妇的特殊性, 胃镜检查会十分谨慎, 胃窗超声造影无创、对胎儿无不利影响, 易于被患者接受. 文献报道通过早期超声检查提示胃壁占位, 行胃镜检查明确诊断[49], 说明早期超声检查对于进一步的胃镜检查具有指导意义, 但超声对于胃底部病灶、微小胃癌及小胃癌的诊断意义仍有局限性.

5 危重患者胃超声临床应用

危重症病人因病情重, 存在的多器官功能障碍、严重感染及体内代谢紊乱等, 易出现胃肠道功能障碍, 当危重症病人病情相对稳定时, 需要尽早启用营养支持, 经鼻肠管实施肠内营养是危重症病人进行营养支持治疗的重要手段之一, 但前提是鼻肠管的准确置入. 叶瑞忠等[50]通过向鼻肠管内快速注射胃超声助显剂充盈局部肠管, 并清晰显示鼻肠管头端, 实现快速准确定位. 并进一步创新研究将微泡超声造影剂及胃超声助显剂配置呈混合超声造影剂应用于重症患者鼻肠管定位, 实现快速、准确定位鼻肠管走行及头端, 具有较高的定位效能. 另外, 对于危重症患者临床需了解胃部情况而无法行胃镜检查时, 经鼻胃管注入胃超声助显剂检查, 具有较好的临床应用价值.

6 上消化道疾病常见影像方法的比较

当前临床诊断上消化道疾病比较常用的影像方法有胃镜、X线钡餐、超声内镜、超声. 胃镜一直是消化道疾病诊断的首选方法, 其可直观地窥视胃腔组织表层病灶形状、大小、颜色和性质, 并能取样活检. 超声内镜是将内镜和超声相结合的技术, 无腹壁衰减和胃肠道气体的影响, 不仅可清晰显示胃壁的5层结构, 利用高频超声能够精确探查肿瘤的起源层次、肿瘤细胞浸润度、淋巴结和器官是否有转移进行准确判断, 而且能够在超声内镜的引导下进行介入性诊断和治疗. 但消化道内镜检查也有一定的局限性: 胃镜只能看到胃腔黏膜表面的病变, 无法判断黏膜下病变、胃壁的浸润深度、邻近组织器官、周围淋巴结和远处脏器转移的情况. 消化道内镜检查有创、部分患者不耐受, 不便于上消化道疾病的早期发现. 对于上消化道存在狭窄的患者, 内镜一般无法通过. 尽管消化道内镜检查有很高的安全性, 但在高龄、孕妇、小儿、心肺功能不全等特殊群体中应用受限.

X线钡餐检查的主要原理为借助患者胃壁的蠕动情况和柔软度情况, 来确定其疾病的病变程度以及病变累及的范围, 钡餐检查在对功能以及相关形态学异常的相关疾病有明显的效果, 同时该方法也具有简单、有效、花费少的优点. 但是有一定辐射, 其对微小病变检出率低, 且存在引起儿童吸入性肺炎的风险.

胃肠超声造影不仅能较好的显示腔内结构, 也能观察胃壁的层次、胃周毗邻组织、淋巴结转移情况及病灶区域的血流灌注信息, 弥补了消化内镜的不足. 此外, 胃肠超声造影简便、无刺激、可重复, 在肿瘤预后估测、良性胃溃疡药物治疗疗效评价、胃运动功能检测和胃疾病筛查等方面具有独特的优势. 但胃肠超声造影存在一定的限制与不足, 干扰因素较多, 包括胃肠道气体、助显剂充盈情况、皮下脂肪厚度、操作者经验丰富程度等, 无法直观的观察到胃粘膜的表面情况, 胃肠探测盲区及小的病变易漏诊, 且无法获取组织进行病理活检, 不能对病灶进行定性, 对胃炎及良恶性溃疡的判定等有较大争议, 在一定程度上限制了其应用, 这也为

今后的研究与努力提供了方向.

7 结论

综上所述, 随着胃肠超声技术和超声助显剂的不断发展和普及, 胃、肠疾病早期超声检出率越来越高, 其在胃十二指肠疾病的诊治上起着越来越重要的作用, 在临床应用中, 应注意结合临床、其他影像学方法综合分析, 为临床提供更多的诊断信息, 确诊需病理组织学检查.

8 参考文献

1 Hamada SR, Garcon P, Ronot M, Kerever S, Paugam-Burtz C, Mantz J. Ultrasound assessment of gastric volume in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 965-972 [PMID: 24841699 DOI: 10.1007/s00134-014-3320-x]

2 Welsh C, Jarrin J, Daneman A, Belik J. In vivo ultrasound assessment of gastric emptying in newborn mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 322-326 [PMID: 25714576 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000611]

3 Sümpelmann AE, Sümpelmann R, Lorenz M, Eberwien I, Dennhardt N, Boethig D, Russo SG. Ultrasound assessment of gastric emptying after breakfast in healthy preschool children. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 816-820 [PMID: 28675504 DOI: 10.1111/pan.13172]

4 庞书科, 王广鹏, 牛振利. 胃肠超声造影诊断胃十二指肠疾病的价值研究. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 39-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.01.015]

5 张丽, 沈理, 陆殿元, 周俊宇, 赵丽英, 陈玉华. 胃肠充盈超声造影在普查胃十二指肠病变临床应用初步报告. 中国超声医学杂志 2014; 30: 130-133

6 桑亮, 王学梅. 胃部不适患者口服速溶胃肠超声助显剂超声造影检查的临床意义与可行性. 中华医学超声杂志(电子版) 2014; 11: 977-980 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2014.12.008]

7 储蓉蓉, 张丽, 陆殿元, 蔡建荣, 刘岚, 沈理. 农村无症状人群口服超声造影筛查胃十二指肠疾病的临床应用价值. 中华医学超声杂志(电子版) 2017; 14: 676-679 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.09.009]

8 达婷, 罗建梅, 牛春燕, 闫红林. 胃肠超声助显剂诊断上消化道常见疾病的价值. 实用医学杂志 2014; 30: 1950-1952 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.12.030]

9 许祥丽, 贲丽媛, 杨红, 朱芳芳, 韩柳. 胃肠超声造影在儿童上消化道疾病筛查中的应用价值. 中华医学超声杂志(电子版) 2012; 9: 999-1001 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6448.2012.11.016]

10 陆文明. 临床胃肠疾病超声诊断学. 西安: 第四军医大学出版社 2004; 43-53

11 陆安时, 陆文明. 速溶胃肠超声助显剂诊断消化性溃疡的临床价值. 浙江创伤外科 2010; 15: 99 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2010.01.071]

12 罗建梅, 达婷, 崔煜, 牛春燕. 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的应用. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 681-682 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.06.022]

13 朱继红, 陈英红, 文珂, 夏辉. 胃肠超声造影与X线钡餐检查对消化性溃疡的诊断价值. 中国现代医学杂志 2015; 25: 67-69 [DOI: 10.1111/isj.12060]

14 沈理, 汪晓虹, 王怡. 我国胃疾病超声诊断的现状与展望. 中华医学超声杂志(电子版) 2016; 13: 401-405 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2016.06.001]

15 郭心璋, 张武. 口服胃肠超声造影的临床应用. 中华医学超声杂志(电子版) 2010; 7: 334-365

16 Li J, Shen L. The current status of and prospects in research regarding gastrointestinal stromal tumors in China. *Cancer* 2020; 126 Suppl 9: 2048-2053 [PMID: 32293728 DOI: 10.1002/cncr.32684]

17 袁帆, 陆文明, 傅绢, 陈华. 胃超声助显剂胃充盈检查在进展期胃癌诊断的临床应用探讨. 中国超声医学杂志 2013; 29: 693-697 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2013.08.007]

18 姬亚敏, 陆文明, 戴元颖, 范晓华. 胃腔超声造影在胃癌诊断及分期诊断中的应用. 临床超声医学杂志 2013; 15: 616-618 [DOI: 10.12968/nrec.2013.15.9.616]

19 庄华, 张明智, 蕾蕾, 张琼, 李朝霞, 夏霖, 罗燕. 胃肠超声造影检查法对胃肠间质瘤的诊断价值. 生物医学工程学杂志 2013; 30: 493-498 [DOI: 10.7507/1001-5515.20130092]

20 娄迎阁, 李亚珂, 时贵阁, 岳湘竹. 胃肠超声造影诊断胃占位性疾病的临床价值. 中国临床医学影像杂志 2017; 28: 594-595 [DOI: 10.1097/SCS.0000000000003472]

21 Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1-15 [PMID: 28370768 DOI: 10.1111/nmo.13067]

22 曾宪辉, 郭子玉, 高素芳, 周菊, 覃罗好, 刘美娟, 胡沙, 孙江连. 胃肠超声造影诊断胃食管反流病的可行性研究. 中国超声医学杂志 2014; 30: 81-84

23 伍燕, 郭洪礼, 张凌燕. 胃肠超声造影对胃食管反流病的诊断价值分析. 中国中西医结合消化杂志 2017; 25: 219-222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2017.03.15]

24 Eldredge TA, Myers JC, Kiroff GK, Shenfine J. Detecting Bile Reflux-the Enigma of Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2018; 28: 559-566 [PMID: 29230622 DOI: 10.1007/s11695-017-3026-6]

25 Chang WK, Lin CK, Chuan DC, Chao YC. Duodenogastric reflux:proposed new endoscopic classification in symptomatic patients. *J Med Sci (Taiwan)* 2016; 36: 15-16 [DOI: 10.4103/1011-4564.177165]

26 周银斌, 陈东风. 胆汁反流性胃炎研究现状. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 689-692 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.06.020]

27 赵亚男, 许翠萍. 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1886-1892 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1886]

28 汪惠鹏, 王学梅, 王云忠. 超声测量幽门管内径对诊断十二指肠胃反流的临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 4014-4018 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i35.4014]

29 夏琼, 危安, 张艳银. 胃超声造影对老年人十二指肠胃反流的诊断价值. 中国现代医学杂志 2019; 29: 74-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.016]

30 毛建强, 吕建蓉, 曹宪伟. 超声造影对十二指肠胃反流的诊断价值. 浙江医学 2015; 37: 425−427 [DOI: 10.1007/s10357-015-2848-z]

31 Muangchan N, Kooptiwut S, Tapechum S, Akarasereenont P, Vongsopanagul N, Pongwattanapakin K, Chaikomin R. ^{13}C-Acetic Acid Breath Test Monitoring of Gastric Emptying during Disease Progression in Diabetic Rats. *Biol Pharm Bull* 2017; 40: 1506-1514 [PMID: 28867733 DOI: 10.1248/bpb.b17-00320]

32 Amiriani T, Javadi H, Raiatnavaz T, Pashazadeh AM, Semnani S, Tabib SM, Assadi M. Assessment of Gastric Accommodation in Patients with Functional Dyspepsia by 99mTc-Pertechtenate Single Photon Emission Computed Tomography Imaging: Practical but not Widely Accepted. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2015; 24: 105-109 [PMID: 27529885 DOI: 10.4274/mirt.36854]

33 Henrichon S, Seltzer M, Siegel A. Use of SPECT/CT to confirm inconclusive gastric emptying scintigraphy results. *Clin Nucl Med* 2015; 40: e341-e342 [PMID: 25783518 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000777]

34 吴俊, 赵志军, 赵改平, 胡玉藏. 胃肠超声造影对尿毒症患者胃壁结构和胃排空功能的评价. 中国中西医结合影像学杂志 2016; 14: 43-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2016.01.013]

35 贺雪梅, 孙婧, 尹江燕, 程重庆, 王田田. 经腹超声诊断胃常见疾病及评估胃排空功能的应用体会. 临床超声医学杂志 2019; 21: 795-798
36 孙柏馨, 高晓军, 魏广玉, 张鹏宇, 曲虹, 贾莉, 宋涛. 超声胃功能检测诊断糖尿病胃轻瘫的临床研究. 中国临床保健杂志 2019; 22: 86-89 [DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.023]
37 Muresan C, Surdea Blaga T, Muresan L, Dumitrascu DL. Abdominal Ultrasound for the Evaluation of Gastric Emptying Revisited. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; 24: 329-338 [PMID: 26405705 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.243.mur]
38 Liu Z, Liu Z, Li Y, Guo J, Li J, Ren W, Tang S, Xie L, Huang Y, Huang L, Sun S, Zhao Y. Evaluation of Gastric Emptying by Transabdominal Ultrasound after Oral Administration of Semisolid Cellulose-Based Gastric Ultrasound Contrast Agents. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 2183-2188 [PMID: 30006214 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.019]
39 Hafeez M, Hussain F, Salamat A, Khan MB. Gastric emptying scintigraphy in postprandial distress syndrome. *Pak J Med Sci* 2018; 34: 27-31 [PMID: 29643873 DOI: 10.12669/pjms.341.14137]
40 李加平, 孙宇, 朱婷, 龙劲松, 雷震, 程春生. 口服胃肠超声助显剂对胆总管显像的影响. 中国医学影像学杂志 2013; 21: 222-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2013.03.018]
41 刘得余, 杨玲, 陆大军, 叶新华. 口服胃窗超声造影剂对胆总管下段梗阻性病变的超声诊断价值. 南京医科大学学报(自然科学版) 2015; 35: 74-75 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20150117]
42 张婷, 郑荣琴, 许尔蛟, 鞠金秀, 苏中振, 吴涛. 双重对比超声造影与增强磁共振成像检出壶腹周围病变的效果比较. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 3: 165-169 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2014.03.009]
43 王亮, 杨琰, 王小花, 何慧疗, 陈浩, 郑志强, 王宗敏. 超声双重造影与超声内镜评估胃癌术前区域淋巴转移的价值比较. 中华医学超声杂志(电子版) 2017; 14: 423-427 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.06.006]
44 王倩, 周华玲, 张东东, 李强. 超声双重造影对胃癌术前分期的诊断意义. 中华危重症医学杂志(电子版) 2015; 8: 100-103 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2015.02.006]
45 Huang SC, Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Yang YJ. Etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease in Taiwan: a single center 9-year experience. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 75-81 [PMID: 20123589 DOI: 10.1016/s0929-6646(10)60024-1]
46 Costa Dias S, Swinson S, Torrão H, Gonçalves L, Kurochka S, Vaz CP, Mendes V. Hypertrophic pyloric stenosis: tips and tricks for ultrasound diagnosis. *Insights Imaging* 2012; 3: 247-250 [PMID: 22696086 DOI: 10.1007/s13244-012-0168-x]
47 Said M, Shaul DB, Fujimoto M, Radner G, Sydorak RM, Applebaum H. Ultrasound measurements in hypertrophic pyloric stenosis: don't let the numbers fool you. *Perm J* 2012; 16: 25-27 [PMID: 23012595 DOI: 10.1016/j.ajem.2015.04.042]
48 李瑞丽, 于伟. 胃癌误诊为妊娠剧吐1例. 中国计划生育和妇产科 2017; 9: 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2017.10.20]
49 周鑫, 谢凌铎, 谢海艇, 傅卫. 妊娠相关胃癌三例并文献复习. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 2701-2703 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.06.072]
50 叶瑞忠, 杨向红, 冯治文, 呼邦传, 刘景全, 吕智全, 王力, 彭成忠. 混合超声造影在重症患者鼻肠管定位中的应用价值. 中华医学超声杂志(电子版) 2019; 16: 87-94 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2019.02.003]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年8月28日; 28(16): 755-764

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.755

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

述评 EDITORIAL

免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理

李文宇, 李灵常, 霍介格

李文宇, 南京中医药大学第三临床医学院 江苏省南京市 210028

李灵常, 霍介格, 南京中医药大学附属中西结合医院 江苏省南京市 210028

李文宇, 在读研究生, 主要从事恶性肿瘤的中西医结合临床与科研.

基金项目: 江苏省中医药领军人才项目, No. SLJ0211; 国家中医临床研究基地课题, No. JD2019SZXYB04.

作者贡献分布: 本述评由李文宇与李灵常完成, 对此文所作贡献量均等; 霍介格审校.

通讯作者: 霍介格, 教授, 主任中医师, 210028, 江苏省南京市红山路十字街100号, 南京中医药大学附属中西结合医院. huojiege@jsatcm.com

收稿日期: 2020-05-06
修回日期: 2020-06-22
接受日期: 2020-06-24
在线出版日期: 2020-08-28

Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors

Wen-Yu Li, Ling-Chang Li, Jie-Ge Huo

Wen-Yu Li, The Third Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Ling-Chang Li, Jie-Ge Huo, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Leading Talent Program for Traditional Chinese Medicine, No. SLJ0211; Project of National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, No. JD2019SZXYB04.

Corresponding author: Jie-Ge Huo, Professor, Chief Physician, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, No. 100 Shizi Street, Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. huojiege@jsatcm.com

Received: 2020-05-06
Revised: 2020-06-22
Accepted: 2020-06-24
Published online: 2020-08-28

Abstract

Immune checkpoint inhibitors, which exert their antitumor effects by targeting suppressive immune molecules, are a class of monoclonal antibody drugs based on certain immune checkpoints. Cancer immunotherapies lead to unique toxicity profiles distinct from the toxicities of other cancer therapies, depending on their mechanism of action. Immune-related adverse events can involve any organ or system. These effects are frequently low grade and reversible, affecting the skin, gastrointestinal tract, liver, endocrine system, and lung most commonly. However, some adverse effects can be severe and life-threatening. Therefore, the effective management of immune-related adverse events and reducing the occurrence of grade 3-4 treatment-related adverse events are critical in optimizing treatment outcomes. In this review, we summarize the clinical guidelines and the latest studies, and focus on the common toxic effects and management of the adverse events related to anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 or programmed death-1/programmed death-ligand-1 monoclonal antibody drugs, in order to provide better management of immune-related adverse events.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Immune checkpoint inhibitor; Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; Programmed death-1; Immune-related adverse event; Toxicity management

Citation: Li WY, Li LC, Huo JG. Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 755-764
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/755.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.755

摘要

免疫检查点抑制剂是针对相应免疫检查点的一些单抗类药物, 发挥阻断肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用. 基于免疫治疗特有的作用机制, 其相关性毒副反应不同于其他癌症疗法, 机体的所有器官均可累及, 以皮肤、胃肠道、肝脏、内分泌和肺部毒性为多见, 通常是轻微、可逆的, 但严重的毒副反应可危及生命. 因此, 加强对其相关性不良事件的管理, 减少中重度毒副反应的发生, 对于提高免疫治疗的疗效至关重要. 本文汇总各临床指南和最新研究, 分别从临床表现和管理措施两个方面对抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4单抗和抗程序性死亡受体1及其配体1单抗在治疗中的常见毒副作用进行综述, 为临床更有效地处理免疫相关毒性事件提供参考.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 免疫检查点抑制剂; 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4; 程序性死亡受体1; 免疫相关不良事件; 毒性管理

核心提要: 免疫检查点抑制剂的毒性管理重点在于早期发现和诊断, 临床医生需结合各指南管理和最新进展, 对免疫治疗相关的皮肤、胃肠道和内分泌毒性, 尤其是高致命风险的神经毒性、心脏毒性和肺毒性做出准确评估. 在治疗上应注重多学科的相互协作, 尤其对于需长期接受激素治疗的患者, 应考虑激素带来的不良反应.

文献来源: 李文宇, 李灵常, 霍介格. 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 755-764
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/755.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.755

0 引言

近年来, 免疫疗法的发展为肿瘤治疗开辟了新途径, 特别是以细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1)及其配体1 (programmed death-ligand-1, PD-L1)为治疗靶点的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)已广泛用于各种实体瘤的治疗. ICI类药物以免疫系统为靶点, 通过与T细胞或肿瘤细胞表面免疫负性调节因子结合, 影响 T 细胞活性, 继而发挥抑制肿瘤免疫耐受和逃逸的作用[1]. 当前, 随着ICI治疗适应症的扩大, 临床运用越来越广泛, 其毒副作用(immune-related adverse events, irAEs)日渐凸显. 鉴于irAEs的复杂性及其管理的必要性, 欧洲临床肿瘤协会[2]、美国临床肿瘤学[3]、美国国家综合癌症网络[4]、国际肿瘤免疫治疗协会[5]和中国临床肿瘤学会[6]相继发布了irAEs管理指南. 但随着ICI在临床大量使用, 新的联合方案不断出现, 因而一些新的、少见的毒性反应也逐渐显现. 本文结合各临床指南和最新研究, 分别从临床表现和管理措施两个方面对抗CTLA-4单抗和抗PD-1/PD-L1单抗在治疗中的常见irAEs进行综述, 以期为临床提供借鉴.

1 irAEs及其管理概述

irAEs的发生率及严重程度通常与药物种类、肿瘤类型、irAEs既往史及其他免疫相关性病史有关. 如在抗CTLA-4单抗单药治疗中任何级别的irAEs发生率为72%[7], 在抗PD-1/PD-L1单抗单药治疗中为66%[8], ICI联合治疗中具有更高的发病率[9,10]; 在单药治疗中, CTLA-4阻断剂诱导的3-5级不良事件较PD-1/PD-L1阻断剂而言更为常见(20%-25% *vs* 7%-12%)[11,12]; 不同肿瘤患者常见的毒性类型也不尽相同, 如与非小细胞肺癌患者相比, 恶性黑色素瘤患者的胃肠道毒性和皮肤毒性更为常见, 而肺炎相对少见[13]; 此外, 既往有自身免疫性疾病或既往有irAEs病史的患者, 在接受ICI治疗后, 可有原发病症状恶化、既往irAEs复发或新生irAEs发展的风险[14].

irAEs通常发生于ICI疗程的前4 mo内[15], 但第一次用药后的急性发生事件和ICI治疗结束后数年的迟发性事件亦有报道[2,3]. irAEs可影响机体的所有器官, 由轻到重可表现为对生活质量的轻微影响到对生命的威胁. 常见的irAEs包括皮肤、胃肠道和内分泌毒性, 高致命风险的irAEs包括神经毒性、心脏毒性和肺毒性[16]. 同时, irAEs相关性死亡事件通常发生于治疗早期, 其在ICI联合治疗和单药治疗中的中位发生时间分别为14.5 d和40 d[14].

irAEs的管理是多方面, 应注重多学科的相互协作. 主要包括特殊人群筛查、基线评估、定期监测、鉴别诊断、治疗管理等. 前期筛查评估重点是围绕ICI禁忌者、irAEs高风险者及原发病预后差者展开, 临床医生必须充分权衡利弊, 谨慎选择ICI治疗. 当前, 由于缺乏irAEs相关病理学确诊依据, 对于免疫相关毒性的早期诊断主要在于对肿瘤进展、基础疾病和感染等并发症的鉴别. irAEs的治疗管理普遍遵照常见不良反应事件评价标准4.03版的处理原则, 在很大程度上依赖于糖皮质激素的使用(内分泌相关毒性除外). 临床医生应根据毒性分级来判断是否使用糖皮质激素, 以及使用激素方式、剂量和剂型[6]. 特别是对于严重的毒性反应, 例如心脏、肺及神经系统毒性, 要首选静脉滴注高剂量糖皮质激素[17]. 若糖皮质激素治疗无效, 应考虑使用其他免疫抑制剂, 包括TNF-α抑制剂(如英夫利西单抗)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、他克莫司及生物性免疫制剂如抗胸腺细胞免疫球蛋白(anti-thymocyte

globulin, ATG)等[6].

2 皮肤毒性

皮肤毒性是ICI治疗中出现时间早且发生率高的毒副反应[18], 通常于ICI治疗后的3-6 wk出现[19]. 据报道, 在接受PD-1/PD-L1阻断剂治疗的患者中, 约30%-40%的患者会发生皮肤毒性反应, 而CTLA-4检查点抑制剂具有更常见且严重的皮肤毒性, 总发生率及3-5级毒性发生率分别约为47%-68%和2%. 此外, CTLA-4和PD-1/PD-L1联合阻断的皮肤毒性发病率高达58%-71%[19-22].

皮肤毒性常表现为皮疹、瘙痒和白癜风. 皮疹以红斑、丘疹或丘脓疱疹为主要特征, 多分布于四肢和躯干, 常合并瘙痒[23]. 白癜风多见于黑色素瘤患者的抗PD-1单药治疗中, 白癜风的发生率和药物疗效呈正相关[24,25]. 在一项关于PD-1阻断剂的Meta分析中显示, 白癜风在帕博利珠单抗和纳武单抗单药治疗中的发病率分别为8.3%和7.5%, 且都见于黑色素瘤患者, 极少见于其他恶性肿瘤的ICI治疗[23]. 严重的皮肤毒性文献亦有涉及, 但发生率极低, 包括大疱性天疱疮(bullous pemphigoid, BP)、约翰逊-史蒂文斯综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)及伴嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptom, DRESS)等[18,26].

大部分的皮肤毒性的程度(表1)都是低级别的(1-2级), 无需停止ICI治疗, 可采取局部使用润肤剂、口服抗组胺药和/或局部使用中效皮质类固醇激素对症处理[27]. 对于经治疗的2级皮肤毒性患者, 若症状未见改善, 应考虑停止ICI治疗. 3-4级的皮肤毒性反应较为罕见, 需暂停ICI治疗, 改用高效皮质类固醇激素局部积极治疗[2,4], 并组织皮肤科专家会诊. 对于出现SJS、TEN或DRESS等严重的毒性反应, 应永久性停止ICI治疗, 可在皮肤活检、专家会诊前考虑全身性的应用皮质类固醇激素[28].

3 胃肠道毒性

胃肠道毒性是ICI治疗中的第二大常见毒副反应, 其并发症在ICI相关毒性死亡中占有较高比例, 3-4级的胃肠道毒性反应是导致ICI治疗停止的最常见原因[29]. 据文献报道, 不同检查点抑制剂的胃肠道毒性具有不同的发病特点, 如抗CTLA-4单抗的胃肠道毒性发生率及严重程度明显高于抗PD-1/PD-L1单抗[30,31], 胃肠道毒性可出现于抗CTLA-4单抗治疗过程中的任意时间点, 甚至结束治疗后的数月[32], 而抗PD-1/PD-L1单抗的胃肠道毒性中位发病时间为开始治疗后的2-4 mo[33]. 此外, 相同药物在不同肿瘤治疗中的胃肠道毒性发病率也具有差异性, 如PD-1抑制剂在黑色素瘤患者中的胃肠道毒性发生率高于非小细胞肺癌和肾细胞癌患者[13].

腹泻和结肠炎是最常见的胃肠道毒性表现, 其在抗CTLA-4单抗的治疗中的发生率分别为27%-54%和8%-22%[29], 主要症状为腹泻、腹痛、血便、黏液便及发热等. 实验室检查可显示贫血、C反应蛋白升高和低蛋白血症[32]. 大多数病变部位发生于乙状结肠和直肠[32], 内镜下可见黏膜红斑、血管形态丧失、糜烂和溃疡. 接受CTLA-4阻断剂治疗的患者的结肠组织病理学特征主要为粘膜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 弥漫性或局灶性片状隐窝脓肿, 部分病例可表现为炎症性肠病的特征, 包括隐窝结构的破坏、基底浆细胞增多甚至肉芽肿. 而接受PD-1/PD-L1阻断剂治疗的患者可见有固有层扩张、绒毛缩短、上皮内中性粒细胞性和淋巴细胞浸润. 现有研究发现, ICI介导的结肠炎与非甾体抗炎药物的使用、炎性肠病病史、肠道菌群之间存在相关性[32,34,35]. 此外, 部分患者还可伴有多种肠外病变, 如上消化道病变(口腔溃疡、呕吐、吞咽困难)、肛门病变、胰腺炎、肝炎、内分泌紊乱等. 上述实验室检查、内镜和组织病理学特征有助于ICI介导胃肠道毒性的诊断、评估及治疗. 同时, 腹部和盆腔的CT检查有助于对症状的分析和炎症的评估, 粪便的病原学检查常用于对感染性胃肠炎的鉴别诊断.

治疗免疫相关性结肠炎应早期发现, 积极地治疗, 及时地升级策略以改善预后. 治疗措施是根据腹泻/结肠炎的严重程度分级对待(表2), 轻度(1级) 胃肠道毒性患者临床可使用洛哌丁胺或苯乙哌啶以减轻腹泻, 并密切观察、及时补液. 对于持续2级或更高级的胃肠道毒性患者, 应停止ICI治疗, 开始使用糖皮质激素. 并组织胃肠道专家会诊和内镜评估, 以确认诊断并评估炎症的严重程度. 在激素治疗有效的患者中, 中度(2级)胃肠道炎症的治疗通常可以在2-4 wk内逐渐减量, 重度(3级)患者的治疗通常可以在4-8 wk内逐渐减量. 对于激素治疗无效者, 可加用英夫利昔单抗或维多珠单抗治疗. 现有研究表明, 与长期激素治疗相比, 短期激素加英夫利昔单抗治疗可降低各种机会性感染的风险[36]. 粪便菌群移植可用于对激素、英夫利昔单抗或维多珠单抗耐药的胃肠道感染病例中[37].

4 肝脏毒性

免疫介导的肝脏毒性常发生于ICI治疗开始的8-12 wk[38], 其发病率约为5%-30%, 相较于PD-1/PD-L1抑制剂, 抗CTLA-4单抗具有更明显的肝脏毒性. 据报道, 在接受CTLA-4抑制剂的患者中, 肝脏毒性的发生率高达15%, 而在PD-1/PD-L1的患者中, 其发生率为5%-10%[39].

表 1 免疫相关性皮肤毒性的分级

分级	毒性表现[2-6]
斑丘疹/皮疹	
1级	斑疹/丘疹区域<10%全身BSA, 伴或不伴症状(如: 瘙痒、灼痛或紧绷)
2级	斑疹/丘疹区域占10%-30%全身BSA, 伴或不伴症状(如: 瘙痒、灼痛或紧绷); 日常使用工具受限
3级	斑疹/丘疹区域>30%全身BSA, 伴或不伴症状(如: 红斑、紫癜或表皮脱落); 日常生活自理受限
瘙痒	
1级	轻微或局限的
2级	强烈或广泛的, 间歇性, 抓挠致皮肤受损(如: 水肿、丘疹、脱屑、苔癣化、渗出/结痂); 日常使用工具受限
3级	强烈或广泛的, 持续性; 日常生活自理明显受限或影响睡眠
大疱性皮炎/SJS/TEN	
1级	无症状, 水疱区域<10%全身BSA
2级	水疱区域占10%-30%全身BSA, 伴疼痛; 日常使用工具受限
3级	水疱区域>30%全身BSA; 日常生活自理明显受限; SJS或者TEN
4级	水疱区域>30%全身BSA; 合并水、电解质紊乱; 致死性SJS或者TEN

BSA: 体表面积; SJS: 约翰逊-史蒂文斯综合征; TEN: 中毒性表皮坏死松解症.

表 2 免疫相关性胃肠道毒性的分级

分级	毒性表现[5,6]
腹泻/结肠炎	
1级	无症状; 只需临床或诊断性观察(1级腹泻≤4次/d)
2级	腹痛; 大便黏液或带血(2级腹泻频率4-6次/d)
3级	剧烈腹痛; 大便习惯改变; 需要药物干预治疗; 腹膜刺激征(3级腹泻频率≥7次/d)
4级	症状危及生命; 需要紧急干预治疗

表 3 免疫相关性肝脏毒性的分级

分级	毒性表现[2-4,6]
1级	AST或ALT<3倍ULN, 总胆红素<1.5倍ULN
2级	AST或ALT为3-5倍ULN, 总胆红素为1.5-3倍ULN
3级	AST或ALT为5-20倍ULN, 总胆红素为3-10倍ULN
4级	AST或ALT>20倍ULN, 总胆红素>10倍ULN

AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ULN: 正常值上限.

在联合治疗(伊匹利单抗联合纳武单抗)的患者中, 肝炎发生率为25%-30% (其中15%的患者表现为3级及以上的肝脏毒性)[30,40].

免疫相关性肝脏毒性缺乏特定的临床特征, 通常表现为血清转氨酶的升高, 伴有或不伴有高胆红素血症, ICI介导的急性肝衰竭文献亦有报道[41]. 因此, 定期的肝功能检查对早期发现和毒性评估具有重大意义. ICI相关性肝脏毒性的诊断具有挑战性, 其重点在于其他病因的排除, 主要包括药物性肝炎、急性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、肝转移、胆道阻塞、肝门静脉血栓. 临床症状、血清学检测及相关影像学检查可予以鉴别, 必要时可进行肝活检[42].

基于血清转氨酶的升高水平, 对肝脏毒性患者采取分级治疗管理(表3). 对于1级肝炎患者, ICI治疗可继续进行, 应在治疗过程中应密切监测患者肝功能变化[5]. 对出现2级及以上的肝炎患者, 需暂停ICI治疗, 在排除其他病因后, 应使用皮质类固醇治疗(建议持续4 wk以上, 并逐渐减量)[43,44]. 当肝功能损伤改善至1级, 患者可考虑恢复ICI用药. 若患者出现3-4级肝功能损伤或伴有胆红素升高, 应永久停止ICI治疗, 升级皮质类固醇治疗

的初始剂量, 并组织肝病专家会诊及肝活检[5]. 对3 d内肝功能未见明显改善的皮质类固醇治疗无效患者, 应考虑添加MMF治疗[45]. 由于英夫利昔单抗具有潜在的肝脏毒性, 因此不推荐用于ICI介导的肝炎治疗[46,47]. ATG被报道可成为皮质类固醇和MMF不耐受者的替代药物[48], 常用于爆发性肝炎的治疗[49].

5 内分泌相关毒性

ICI治疗可以引起多种内分泌不良反应, 总发病率约为10%[50], 包括甲状腺功能障碍、垂体炎、原发性肾上腺功能不全和Ⅰ型糖尿病. 其中, 内分泌相关毒性以垂体炎和甲状腺功能障碍为多见, 而Ⅰ型糖尿病和原发性肾上腺功能不全则相对少见[51,52].

5.1 甲状腺功能障碍 甲状腺功能障碍多见于抗PD-1/PD-L1单抗治疗和联合治疗中, 其发病率分别为5%-10%和20%[11,40,53,54]. 甲状腺功能障碍的中位发病时间是开始治疗的第4周以后[55], 在停药数年后发病的病例亦有报道[56,57]. 大多数患者是无症状的, 通常是在血液常规检查中发现, 包括甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退. 甲状腺功能减退比甲状腺功能亢进更为常见, 总发病率分别为6.6%和2.9%[50]. 此外, 与PD-L1抑制剂相比, 在使用PD-1抑制剂单药治疗的患者中, 甲状腺功能亢进更为多见[50]. 甲状腺功能亢进通常是暂时性的, 多进展为甲状腺功能减退[2]. 在一项对45例抗PD-1单抗或联合治疗中出现甲状腺功能障碍患者的回顾性研究中发现, 22%的患者最初表现为甲状腺功能减退, 其余78%的患者最初表现为甲状腺功能亢进, 其中80%甲亢患者发展为甲状腺功能减退[58]. 甲状腺功能障碍的毒性分级如表4所示, 患者应定期进行甲状腺功能检查, 其中, 有症状的甲减患者(2级及以上), 应考虑使用甲状腺激素替代治疗(老年、心脏病患者应从低剂量开始使用), 必要时可组织内分泌专家会诊. 对于有症状的甲亢患者(2级及以上), 需使用β受体阻滞剂对症治疗, 但需注意通过实验室检查、影像学检查与甲状腺炎、毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)作鉴别.

5.2 垂体炎 与PD-1/PD-L1抑制剂相比, 垂体炎多见于使用CTLA-4抑制剂治疗的患者中[59]. 据报道, 在CTLA-4抑制剂治疗的患者中, 垂体炎多发生于男性和老年患者[60], 中位发病时间在8-9 wk的治疗后[61], 且呈剂量依赖性, 如3 mg/kg和10 mg/kg的伊匹利单抗单药治疗中垂体炎的发病率分别为1%-4%和16%[53,62,63]. 而垂体炎在PD-1/PD-L1抑制剂治疗中较为少见, 其中在纳武单抗和帕博利珠单抗单药治疗中, 垂体炎的中位发病时间分别是在开始治疗后第4.9个月(范围为1.4-11 mo)和第3.3个月(范围为1 d至7.2 mo)[57].

垂体炎的症状表现与下丘脑-垂体-靶细胞轴的功能紊乱有关, 主要包括中枢性甲状腺功能减退、低促性腺激素性功能减退和中枢性肾上腺功能不全[57], 尿崩症、低泌乳素血症和生长激素水平异常亦有发生, 但较为罕见[64]. 临床上, 垂体炎患者多以头痛、疲倦为首发症状[65], 可伴有一种或多种垂体激素缺乏的相关症状, 少数病例可有视觉障碍(垂体增大压迫视神经). 有上述临床特征的患者应进行甲状腺、肾上腺和性腺轴的检查及垂体影像学检查, 以有助于诊断[4]. 通常, 垂体的影像学异常先于实验室和临床特征出现[66], 约60%以上的患者表现有垂体增大[67]. 垂体炎继发的肾上腺功能不全通常是永久性的, 继发性甲状腺功能减退和性腺功能减退的恢复率分别在6%-64%和11%-57%之间[64]. 垂体炎的治疗主要是糖皮质激素(甲泼尼龙或泼尼松)的应用和缺乏激素的替代支持[2,4], 但目前尚缺乏足够数据证明糖皮质激素对垂体功能的改善[14].

5.3 Ⅰ型糖尿病和原发性肾上腺功能不全 Ⅰ型糖尿病和原发性肾上腺功能不全的患者相对罕见, 发病率分别为0.2%和0.7%[50]. 对于ICI诱导的高血糖患者, 需通过C肽水平、抗谷氨酸脱羟酶抗体(anti-glutamic acid decarboxylase antibody, GABA)和胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)的检测以进行Ⅰ和Ⅱ型糖尿病的鉴别, 并对是否存在糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)进行评估. 根据免疫相关性糖尿病的毒性分级(见表5), 其治疗主要通过饮食调整和注射胰岛素来控制, 由于糖皮质激素的高血糖作用, 以及缺乏改善ICI相关性糖尿病的数据支持, 故不适宜应用[2,4]. 若存在DKA, 应停止免疫治疗, 并住院管理, 待DKA得以纠正且血糖平稳, 可考虑恢复免疫治疗[67].

对考虑有肾上腺功能减退的患者, 需通过检测清晨空腹促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)和血浆皮质醇水平来评估肾上腺功能[2,4], 并警惕肾上腺危象的发生. 对于原发性肾上腺功能不全者, 需停止ICI治疗, 在替代治疗前优先使用皮质类固醇避免肾上腺危象的发生.

6 肺毒性

肺炎是ICI治疗中最常见的肺部毒性[5], 中位起病时间为治疗开始的第2.8个月[68], 常见于PD-1/PD-L1单药治疗或联合疗法中[68], 且具有致命风险, 其引起的死亡事件约占PD-1/PD-L1抑制剂相关性死亡的35%[16]. 此外, 联合治疗诱导的肺炎可表现有更高的发病率、更早的起病时间及更严重的毒性反应[69]. 亦有研究表明, 非小细胞肺癌中ICI相关性肺炎的发病率高于其他恶性肿瘤[70]. PD-1抑制剂相关性肺炎的发生率和严重程度高于PD

表 4 免疫相关性甲状腺功能障碍的毒性分级

分级	毒性表现[2-6]
甲状腺功能减退/亢进	
1级	无症状; 只需临床或诊断性检查; 无需治疗
2级	有症状; 需要治疗; 日常使用工具受限
3级	严重症状; 个人自理能力受限; 需要住院治疗
4级	危及生命; 需要紧急干预

表 5 免疫相关性糖尿病的毒性分级

分级	毒性表现[2-6]
高血糖(首选空腹血糖)	
1级	空腹血糖<8.9 mmol/L
2级	空腹血糖8.9–13.9 mmol/L
3级	空腹血糖13.9–27.8 mmol/L; 需要住院治疗
4级	空腹血糖>27.8 mmol/L; 危及生命

表 6 免疫相关肺毒性的分级

分级	毒性表现[2-6]
1级	无症状; 局限于单个肺叶或<25%的肺实质
2级	出现新的症状/或症状恶化(如: 呼吸短促、咳嗽、胸痛、发热和缺氧); 涉及多个肺叶且达到25%–50%的肺实质, 影响日常生活, 需要使用药物干预治疗
3级	严重的新发症状; 累及所有肺叶或>50%肺实质, 个人自理能力受限, 需吸氧及住院治疗
4级	危及生命的呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征, 需要插管等紧急干预措施

-L1抑制剂[71]. 同时, 潜在的肺部疾病(如间质性肺病、哮喘和慢性阻塞性肺病)、先前的胸部放疗及吸烟史可能是ICI相关性肺炎的危险因素[72,73].

ICI相关性肺炎患者的临床表现和影像学结果是复杂多样的, 不具有特异性. 通常, 患者可表现为咳嗽、气促、缺氧和胸痛等呼吸道症状. 然而亦有文献报道, 约33%的患者在诊断时无症状表现[68], 极少数的病例病情可迅速进展为呼吸衰竭[3]. 影像学检查可有多种肺炎类型表现, 包括隐源性机化性肺炎、非特异性间质 性肺炎、急性间质性肺炎及过敏性肺炎等[74]. ICI诱导性肺炎的诊断重点在于其他病因(感染、肿瘤进展)的排除, 可通过鼻拭子、痰培养、支气管镜和肺泡灌洗等予以鉴别.

对怀疑有免疫相关性肺炎的患者, 应暂停ICI治疗, 通过病史、临床表现、体格检查、病原学检查、胸部CT等进行严重程度评估(见表6). 对于有症状或肺部病灶超过肺实质25%的患者(≥2级), 应使用糖皮质激素(甲泼尼龙或泼尼松)治疗, 若感染无法排除, 需经验性地添用抗生素. 通常, 经治疗后症状会在3 d内改善, 无效者应加用英夫利昔单抗、MMF以及环磷酰胺等其他免疫抑制剂[11,68], 并永久停止免疫治疗.

7 结论

本文综述了常见irAEs的临床表现及管理, 罕见irAEs, 包括心脏毒性、神经系统毒性、肾毒性和血液毒性等, 同样需要引起临床医生的重视. 临床毒性管理重点在于早期发现和诊断, 患者应在多学科相互协作下积极接受治疗. 关于毒性管理的分级依据, 各指南略有不同, 需要临床医生根据自己的经验积累, 对患者做出准确的评估. 此外, 对于需长期接受激素治疗的严重irAEs患者(3-4级), 临床医生应考虑激素带来的不良反应, 如机会性感染、骨质疏松及消化道出血等. 当前, irAEs相关领域仍存在许多问题有待解决, 如发生机制尚不清晰, 评估体系尚不完善、激素使用剂量存在争议等, 且irAEs的相关研究多来自于国外报道, 国产ICI的相关研究多是小样本、回顾性的, 并不能完全反应中国人群的毒性特征. 未来, 随着ICI治疗的广泛应用及相关试验的开展, 人们对irAEs将会有更充分的认识, 管理措施也将会更

加成熟.

8 参考文献

1 Garrett MD, Collins I. Anticancer therapy with checkpoint inhibitors: what, where and when? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 308-316 [PMID: 21458083 DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.014]

2 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* 2018; 29: iv264-iv266 [PMID: 29917046 DOI: 10.1093/annonc/mdy162]

3 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomasso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768 [PMID: 29442540 DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385]

4 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, Budde LE, Costa L, Davies M, Dunnington D, Ernstoff MS, Frigault M, Kaffenberger BH, Lunning M, McGettigan S, McPherson J, Mohindra NA, Naidoo J, Olszanski AJ, Oluwole O, Patel SP, Pennell N, Reddy S, Ryder M, Santomasso B, Shofer S, Sosman JA, Wang Y, Weight RM, Johnson-Chilla A, Zuccarino-Catania G, Engh A. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 230-241 [PMID: 32135517 DOI: 10.6004/jnccn.2020.0012]

5 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95 [PMID: 29162153 DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z]

6 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南. 北京: 人民卫生出版社 2019

7 Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeverbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13: 211 [PMID: 26337719 DOI: 10.1186/s12916-015-0455-8]

8 Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1008-1019 [PMID: 31021376 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393]

9 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-1356 [PMID: 28889792 DOI: 10.1056/NEJMoa1709684]

10 Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, Postow MA, Callahan MK, Momtaz P, Panageas KS, Wolchok JD, Chapman PB. Measuring Toxic Effects and Time to Treatment Failure for Nivolumab Plus Ipilimumab in Melanoma. *JAMA Oncol* 2018; 4: 98-101 [PMID: 28817755 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2391]

11 Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375-2391 [PMID: 26371282 DOI: 10.1093/annonc/mdv383]

12 Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, Larkin J, McArthur G, Atkinson V, Millward M, Khou M, Diem S, Ramanujam S, Kong B, Liniker E, Guminski A, Parente P, Andrews MC, Parakh S, Cebon J, Long GV, Carlino MS, Klein O. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 2016; 114: 1084-1089 [PMID: 27124339 DOI: 10.1038/bjc.2016.107]

13 Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* 2017; 28: 2377-2385 [PMID: 28945858 DOI: 10.1093/annonc/mdx286]

14 Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 86-104 [PMID: 31944278 DOI: 10.3322/caac.21596]

15 Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 785-792 [PMID: 28068177 DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389]

16 Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1721-1728 [PMID: 30242316 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923]

17 Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559-574 [PMID: 26715621 DOI: 10.1093/annonc/mdv623]

18 Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, Duvic M, Hwu WJ, Wargo JA, Torres-Cabala CA, Rapini RP, Prieto VG. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 158-176 [PMID: 27859479 DOI: 10.1111/cup.12858]

19 Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2017; 41: 125-128 [PMID: 28190531 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2016.12.001]

20 Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P,

Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8: 49 [PMID: 28228726 DOI: 10.3389/fphar.2017.00049]
21 Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e121-e128 [PMID: 23357570 DOI: 10.1016/j.jaad.2012.12.963]
22 Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 254-263 [PMID: 27136138 DOI: 10.1097/CCO.0000000000000290]
23 Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, Motzer RJ, Wu S, Busam KJ, Wolchok JD, Lacouture ME. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12-25 [PMID: 27043866 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.010]
24 Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, Viollet R, Thomas M, Roy S, Benannoune N, Tomasic G, Soria JC, Champiat S, Texier M, Lanoy E, Robert C. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 45-51 [PMID: 26501224 DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.2707]
25 Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, Luiten RM. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 773-781 [PMID: 25605840 DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4756]
26 Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, Chang ALS. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 1047-1052 [PMID: 29857011 DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.035]
27 Zimmer L, Vaubel J, Livingstone E, Schadendorf D. Side effects of systemic oncological therapies in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 475-486 [PMID: 22571234 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.07942.x]
28 de La Rochefoucauld J, Noël N, Lambotte O. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a patient-centred approach. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 587-598 [PMID: 32144552 DOI: 10.1007/s11739-020-02295-2]
29 Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 406-417 [PMID: 26079306 DOI: 10.1111/apt.13281]
30 Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532 [PMID: 25891173 DOI: 10.1056/NEJMoa1503093]
31 Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853-1862 [PMID: 28822576 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X]
32 Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Rahier JF, Bourdier de Beauregard M, Mortier L, Coutzac C, Soularue E, Lanoy E, Kapel N, Planchard D, Chaput N, Robert C, Carbonnel F. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 395-401 [PMID: 26783344 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv227]
33 Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, Collins M, Chaput N, Robert C, Carbonnel F. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2018; 67: 2056-2067 [PMID: 30131322 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316948]
34 Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, Guminski A, Puzanov I, Lawrence DP, Buchbinder EI, Mudigonda T, Spencer K, Bender C, Lee J, Kaufman HL, Menzies AM, Hassel JC, Mehnert JM, Sosman JA, Long GV, Clark JI. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2: 234-240 [PMID: 26633184 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4368]
35 Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, No D, Gobourne A, Littmann E, Huttenhower C, Pamer EG, Wolchok JD. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10391 [PMID: 26837003 DOI: 10.1038/ncomms10391]
36 Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Ali FS, Qiao W, Lum P, Raju G, Shuttlesworth G, Stroehlein J, Diab A. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 37 [PMID: 29747688 DOI: 10.1186/s40425-018-0346-6]
37 Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, Jiang ZD, Abu-Sbeih H, Sanchez CA, Chang CC, Parra ER, Francisco-Cruz A, Raju GS, Stroehlein JR, Campbell MT, Gao J, Subudhi SK, Maru DM, Blando JM, Lazar AJ, Allison JP, Sharma P, Tetzlaff MT, Wargo JA, Jenq RR. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018; 24: 1804-1808 [PMID: 30420754 DOI: 10.1038/s41591-018-0238-9]
38 De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, Roche B, Antonini TM, Coilly A, Laghouati S, Robert C, Marabelle A, Guettier C, Samuel D. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018; 68: 1181-1190 [PMID: 29427729 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.033]
39 Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer* 2017; 141: 1018-1028 [PMID: 28263392 DOI: 10.1002/ijc.30678]
40 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34 [PMID: 26027431 DOI: 10.1056/NEJMoa1504030]
41 Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int* 2018; 38: 976-987 [PMID: 29603856 DOI: 10.1111/liv.13746]
42 Tian Y, Abu-Sbeih H, Wang Y. Immune Checkpoint

Inhibitors-Induced Hepatitis. *Adv Exp Med Biol* 2018; 995: 159-164 [PMID: 30539511 DOI: 10.1007/978-3-030-02505-2_8]
43 Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 190-209 [PMID: 27085692 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.025]
44 Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60 [PMID: 26874776 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001]
45 Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 760-765 [PMID: 28749795 DOI: 10.1097/COC.0000000000000374]
46 Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 3 [PMID: 28124291 DOI: 10.1007/s11894-017-0540-6]
47 Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1346-1353 [PMID: 27367787 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1051]
48 McGuire HM, Shklovskaya E, Edwards J, Trevillian PR, McCaughan GW, Bertolino P, McKenzie C, Gourlay R, Gallagher SJ, Fazekas de St Groth B, Hersey P. Anti-PD-1-induced high-grade hepatitis associated with corticosteroid-resistant T cells: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 563-573 [PMID: 29289977 DOI: 10.1007/s00262-017-2107-7]
49 Chmiel KD, Suan D, Liddle C, Nankivell B, Ibrahim R, Bautista C, Thompson J, Fulcher D, Kefford R. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: e237-e240 [PMID: 21220617 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2206]
50 Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173-182 [PMID: 28973656 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064]
51 Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovanella L, Trimarchi F, Cannavò S. Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 745-756 [PMID: 30471004 DOI: 10.1007/s40618-018-0984-z]
52 Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, Redman B, Gianchandani R. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 5: 1 [PMID: 30693099 DOI: 10.1186/s40842-018-0073-4]
53 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
54 Gupta K, Afonin KA, Viard M, Herrero V, Kasprzak W, Kagiampakis I, Kim T, Koyfman AY, Puri A, Stepler M, Sappe A, KewalRamani VN, Grinberg S, Linder C, Heldman E, Blumenthal R, Shapiro BA. Bolaamphiphiles as carriers for siRNA delivery: From chemical syntheses to practical applications. *J Control Release* 2015; 213: 142-151 [PMID: 26151705 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.041]
55 Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 614-620 [PMID: 28028828 DOI: 10.1111/cen.13297]
56 Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 625-638 [PMID: 29238906 DOI: 10.1007/s40618-017-0778-8]
57 Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, Veloski C, Robert C. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017; 58: 70-76 [PMID: 28689073 DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002]
58 Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Buchbinder EI, Haq R, Tolaney S, Barroso-Sousa R, Zhang K, Donahue H, Davis M, Gargano ME, Kelley KM, Carroll RS, Kaiser UB, Min L. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 1133-1140 [PMID: 29079654 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0208]
59 de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019; 51: 145-156 [PMID: 30861560 DOI: 10.1055/a-0843-3366]
60 Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, Nachtigall L. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4078-4085 [PMID: 25078147 DOI: 10.1210/jc.2014-2306]
61 Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2092-2099 [PMID: 25918278 DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0379]
62 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813 [PMID: 26406148 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665]
63 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciu S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-1855 [PMID: 27717298 DOI: 10.1056/NEJMoa1611299]
64 Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 195-207 [PMID: 28106152 DOI: 10.1038/nrendo.2016.205]
65 Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, Grob JJ, Brue T. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 195-

204 [PMID: 25416723 DOI: 10.1530/EJE-14-0845]
66 Alessandrino F, Shah HJ, Ramaiya NH. Multimodality imaging of endocrine immune related adverse events: a primer for radiologists. *Clin Imaging* 2018; 50: 96-103 [PMID: 29348053 DOI: 10.1016/j.clinimag.2017.12.014]
67 Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer* 2018; 124: 1111-1121 [PMID: 29313945 DOI: 10.1002/cncr.31200]
68 Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaft JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J, Voss MH, Rudin CM, Rizvi H, Hou X, Rodriguez K, Albano M, Gordon RA, Leduc C, Rekhtman N, Harris B, Menzies AM, Guminski AD, Carlino MS, Kong BY, Wolchok JD, Postow MA, Long GV, Hellmann MD. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-717 [PMID: 27646942 DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005]
69 Asher N, Marom EM, Ben-Betzalel G, Baruch EN, Steinberg-Silman Y, Schachter J, Shapira-Frommer R, Markel G. Recurrent Pneumonitis in Patients with Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist* 2019; 24: 640-647 [PMID: 30777894 DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0352]
70 Ma K, Lu Y, Jiang S, Tang J, Li X, Zhang Y. The Relative Risk and Incidence of Immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1430 [PMID: 30618738 DOI: 10.3389/fphar.2018.01430]
71 Sternschein R, Moll M, Ng J, D'Ambrosio C. Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. Incidence, Risk Factors, and Clinical and Radiographic Features. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 951-953 [PMID: 30095979 DOI: 10.1164/rccm.201803-0525RR]
72 Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, Garon EB, Lee P. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 895-903 [PMID: 28551359 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7]
73 Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Park JS. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018; 125: 150-156 [PMID: 30429014 DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.09.015]
74 Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics* 2019; 39: 1923-1937 [PMID: 31584861 DOI: 10.1148/rg.2019190036]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年8月28日; 28(16): 765-776

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.765

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

基础研究 BASIC RESEARCH

PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系

孙建贺, 侯计平, 康永振

孙建贺, 侯计平, 康永振, 天津市宝坻区人民医院肝胆外科 天津市 301800

孙建贺, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科临床工作.

作者贡献分布: 此课题由康永振设计; 研究过程由孙建贺完成; 侯计平进行数据分析; 本论文写作由孙建贺与康永振共同完成.

通讯作者: 康永振, 主治医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津市宝坻区人民医院肝胆外科. guzu272@163.com

收稿日期: 2020-05-06
修回日期: 2020-06-27
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-08-28

Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma

Jian-He Sun, Ji-Ping Hou, Yong-Zhen Kang

Jian-He Sun, Ji-Ping Hou, Yong-Zhen Kang, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Baodi District, Tianjin 301800, China

Corresponding author: Yong-Zhen Kang, Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Baodi District, No. 8 Guangchuan Road, Bodi District, Tianjin 301800, China. guzu272@163.com

Received: 2020-05-06
Revised: 2020-06-27
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor with a poor prognosis. In this study, we evaluated the expression of the *PPP1R105* gene in HCC and its relationship with prognosis through bioinformatics analysis. Then, we used immunohistochemistry to verify the expression of PPP1R105 protein.

AIM

To investigate the expression of PPP1R105 (Ki-67 or MKI67) in HCC and its clinical significance.

METHODS

The relative expression data of the *PPP1R105* gene in various tumor tissues were retrieved from the tumor protein database and TCGA database and compared between cancer and paired normal tissues. The protein-protein interaction network (PPI) of PPP1R105 was constructed by using the STRING database. The progression free survival (DFS) and overall survival (OS) between the high and low PPP1R105 expression groups were compared. Eighty-one HCC patients who underwent surgery were retrospectively included in the study, and PPP1R105 protein expression was detected by immunohistochemistry. The relationship between PPP1R105 protein expression and patients' features was evaluated.

RESULTS

The expression levels of *PPP1R105* mRNA in different tumors were not significantly different. In HCC, the expression level of *PPP1R105* mRNA was significantly higher than that of normal liver tissue, and the expression level was related with clinical stage. The aggregation index of PPI was 0.99, and the enrichment of protein interaction network was significant ($P < 0.01$). PPP1R105 was mainly enriched in cell cycle, cell aging, virus carcinogenesis, and p53 signaling pathway. The positive correlation between KIF18B and PPP1R105 was the most

significant (r_{person} = 0.91, P < 0.05), while the negative correlation between MCELL and PPP1R105 was the most significant (r_{person} = -0.59, P < 0.05). DFS (HR = 1.90, P < 0.01) and OS (HR = 1.90, P < 0.01) in the high PPP1R105 expression group were significantly shorter than those in the low expression group. PPP1R105 protein was mainly expressed in the cytoplasm and nucleolus of the cells. Of the included 81 patients, 30 (37.0%) showed high expression of PPP1R105 protein. The proportion of patients with high expression of PPP1R105 protein was higher than that of patients with low expression of MIK67 protein (P < 0.05).

CONCLUSION

PPP1R105 is highly expressed in patients with HCC, which is related to a poor DFS and OS. PPP1R105 can be used as a poor prognostic molecular marker in HCC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Overall survival; Progression free survival; Bioinformatics; Immunohistochemistry

Citation: Sun JH, Hou JP, Kang YZ. Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 765-776
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/765.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.765

摘要

背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上常见的实体恶性肿瘤, 预后较差. 本文拟采用生物信息学技术分析PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系. 同时, 采用免疫组织化学法对PPP1R105生物信息数据进行验证.

目的

探讨PPP1R10基因(Ki-67或MKI67)在HCC中的表达及其临床意义.

方法

在TCGA数据中, 检索PPP1R105基因在各个肿瘤组织中的相对表达情况; 分析PPP1R105基因在肝细胞癌组织和癌旁组织中的相对表达水平, 并比较是否存在差异. 应用蛋白相互作用数据库STRING构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络. 比较PPP1R105高低表达组患者无疾病进展生存(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)是否存在差异. 选取我院手术治疗的原发性肝细胞癌患者81例进行回顾性分析, 采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况, 并与患者的临床特征进行相关性分析.

结果

PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著, 其表达不具备肿瘤间特异性. 在肝细胞癌中, 癌组织PPP1R105mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织(P<0.05), 且表达水平与患者临床分期有关(P<0.05). 蛋白相互作用网络区域聚集指数为0.99, 蛋白相互作用网络富集明显(P<0.01). PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路. KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著($r_{pearson}$ = 0.91, P<0.05); 而MCELL基因与PPP1R105负相关表达最为显著($r_{pearson}$ = -0.59, P<0.05); PPP1R105高表达组OS (HR = 1.90, P<0.01)和DFS(HR = 1.90, P<0.01)显著低于低表达组. PPP1R105蛋白主要表达于细胞核质及核仁, 81例患者中高表达者30例(37.0%). PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者(P<0.05).

结论

肝细胞癌患者PPP1R105高表达, 其与患者总生存和无疾病进展生存较短有关, 可作为肝细胞癌患者预后不良分子标志物.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 总生存; 无疾病进展生存; 生物信息分析; 免疫组化

核心提要: PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中表达水明显上调, 其信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53. PPP1R105高表达组无疾病进展生存和总生存显著低于低表达组. PPP1R105高表达可能是HCC患者预后不良的危险因素.

文献来源: 孙建贺, 侯计平, 康永振. PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 765-776
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/765.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.765

0 引言

在全球范围内, 肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 尤其是东亚人群, 由于乙肝慢性肝炎患者数量巨大, 乙肝-肝硬化-肝癌的发生率显著高于欧美国家[1,2]. 目前, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)已经成为一个重大的全球健康问题. HCC在亚洲和非洲等地区发病率较高, 主要归因于黄曲霉毒素的膳食暴露及慢性乙型肝炎病

毒感染[3,4], 而西方欧美国家发病率相对较低[5].

众所周知, 转移是大多数癌症患者的最终死因, 转移和复发也是HCC患者死亡和治疗失败的主要原因. 近年来研究显示, PPP1R105 (Ki-67或MKI67)编码种与细胞增殖有关的核蛋白. PPP1R105编码蛋白(也称为MKI67)是细胞增殖的标志物, 在细胞静休期, PPP1R1057抗原只能在细胞核内检测到, 而在有丝分裂过程中, 大部分蛋白质被重新定位到染色体表面PPP1R105蛋白存在于细胞周期的所有活跃阶段(G1、S、G2和有丝分裂), 但静息(静止)细胞(G0)中不存在PPP1R105蛋白. 已有研究显示, 在多种肿瘤中高表达并与患者的预后不良有关[6,7]. PPP1R105编码蛋白是一种核蛋白, 并作为肿瘤细胞增殖相关标记物. 已有研究也发现PPP1R105与肿瘤转移密切相关[8]. 但PPP1R105作为肝细胞癌患者预后分子标记物及其作为肝细胞癌治疗靶点的研究报道较少.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 PPP1R105表达水平分析: 在肿瘤蛋白数据库[9]和TCGA数据中(https://portal.gdc.cancer.gov/), 检索PPP1R105基因在各个肿瘤组织中的相对表达情况; 在TCGA数据库在线分析软件GEPIA[10](http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php)中分析PPP1R105基因在肝细胞癌组织和癌旁组织中的相对表达情况, 并比较是否存在差异. 同时分析其PPP1R105 mRNA相对表达水平与患者临床分期的关系.

1.1.2 PPP1R105蛋白-蛋白相互作用网络: 应用蛋白相互作用数据库STRING[11](http://string-db.org/cgi/input.pl)构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络, 网络构建条件为, 蛋白间相互作用信度0.7, 相互作用蛋白不高于20个(前20), 相互作用来源为共表达、基因功能和比邻关系.

1.1.3 共表达分析: 采用Pearson相关检验对PPP1R105共表达基因进行了聚类分析, 同时对PPP1R105正相关和负相关共表达的top2基因进行了相关性检验.

1.1.4 生存分析: TCGA数据库中, 根据PPP1R105 mRNA在肝细胞癌组织中表达的中位数将患者分为PPP1R105高表达(>PPP1R105 mRNA中位数)和低表达(≤PPP1R105 mRNA中位数)组. 依据风险比例模型绘制高低表达组患者的生存曲线, 对曲线进行log-rank检验, 计算风险比.

1.2 方法

1.2.1 IHC检测PPP1R105表达: 选取我院手术治疗的原发性肝细胞癌患者81例进行回顾性分析, 同时于病理科选取对应患者的组织蜡块标本, 采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况, 并与患者的临床特征进行相关性分析. PPP1R105蛋白表达按试剂盒说明进行(PPP1R105兔多克隆抗体, 购自Abcam中国公司, 上海市浦东新区伽利略路338号).

1.2.2 PPP1R105高低表达标准: 选取2个高倍视野, 通过基于强度和异质性的快速评分法(Q-score) 进行半定量评分, 具体评分标准及分值见表1. 每份样本的Q-score得分是染色强度和阳性染色细胞百分比评分的总和, 总评分范围为0-7分, Q-score≥2分为高表达, Q-score<2分为低表达[12].

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据分析, 计量资料应用mean±SD表示, ANVOA检验; 计数资料采用n表示, χ^2检验; 生存分析采用K-M法, P<0.05为存在统计学差异.

2 结果

2.1 PPP1R105基因mRNA表达 PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著, 其表达特不具备肿瘤间特异性(图1A). 但在大多数肿瘤组织中, 其表达水平均高于对应的正常组织(图1B). 在肝细胞癌中, 癌组织中PPP1R105 mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织(图1C)且表达水平与患者临床分期有关(图1D).

2.2 PPP1R105基因蛋白相互作用网络 PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络中筛选出20个相关基因, 相互作用关系为191, 平均相互作用指数为18.2, 区域聚集指数为0.99, 蛋白相互作用网络富集明显(P<0.01), 图2.

2.3 GO富集 PPP1R105及其相关基生物学功能、细胞成分和分子功能富集见表2. 因生物学过程主要富集于有丝分裂染色体向纺锤体极运动、减数分裂姐妹染色单体结合, 着丝粒和有丝分裂纺锤体装配检查点, 图3. 细胞成分主要富集于染色体复合体、纺锤中间区和纺锤体微管等, 图4. 分子功能主要富集于微管运动活性、蛋白C末端结合和组蛋白脱乙酰酶结合等, 图5.

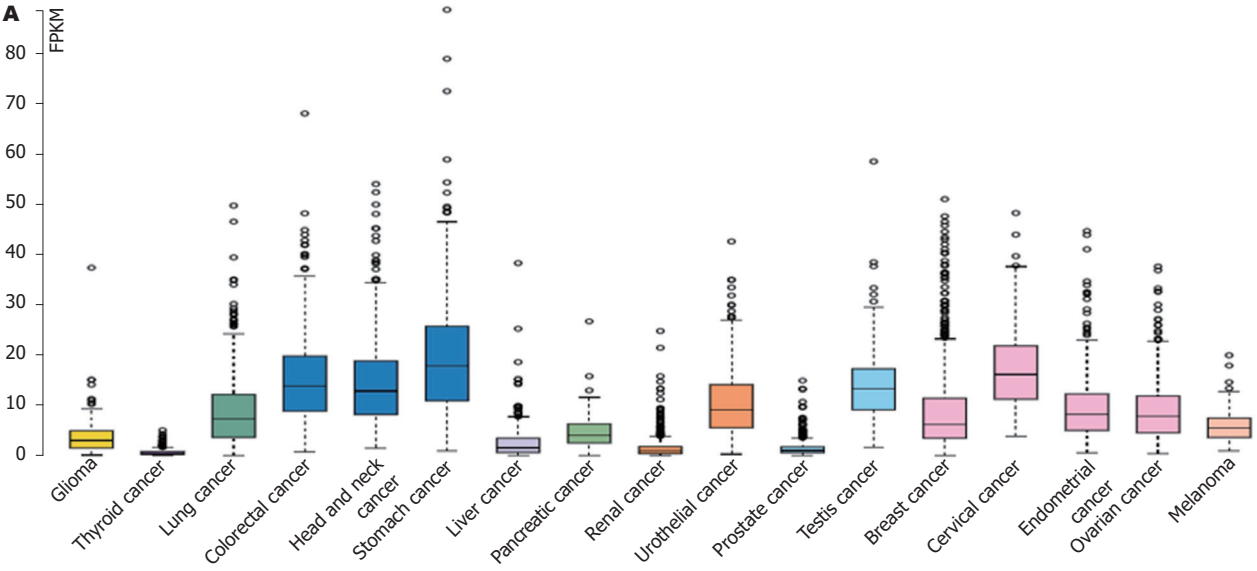
2.4 PPP1R105及其相关基因KEGG信号通路富集 PPP1R105及其相关基因KEGG信号通路富集见表3. PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路, 图6.

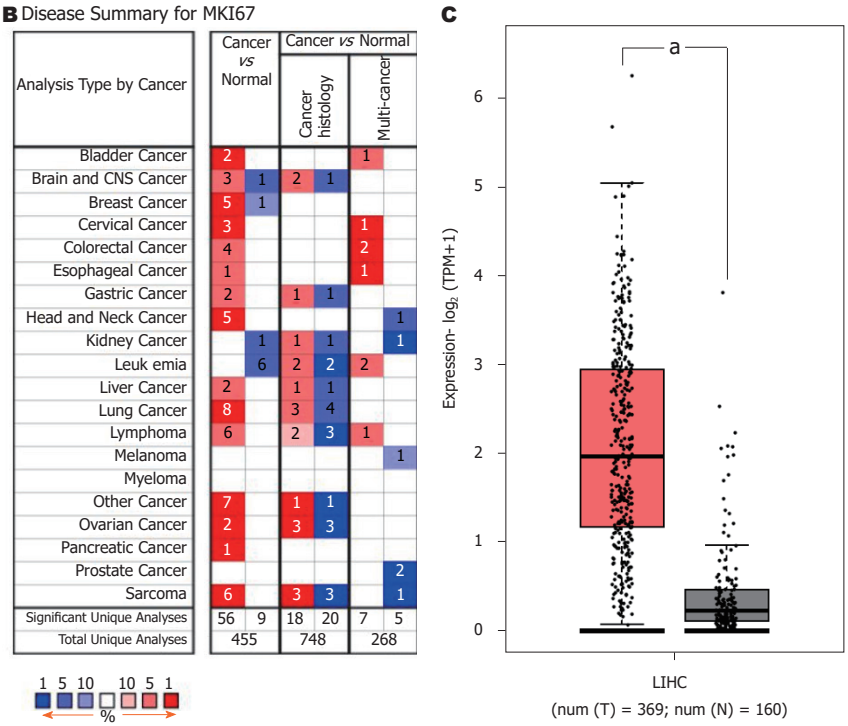
2.5 与PPP1R105共表达基因分析 对与PPP1R105共表达基进行分析, 并采用聚类热图(图7)进行表示. 同时发现KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著($r_{pearson}$ = 0.91, P<0.05); 而MCELL基因与PPP1R105负相关表达最为显著($r_{pearson}$ = -0.59, P<0.05), 图8.

2.6 生存分析 TCGA数据库中, 根据PPP1R105 mRNA 在肝细胞癌组织中表达的中位数将患者分为PPP1R105高

表 1　PPP1R105高低表达评分标准

标准(染色强度)	分值
不着色	0
浅黄	1
棕黄	2
棕褐色	3
阳性染色肿瘤细胞百分比	
0%–25%	0
1%–25%	1
26%–50%	2
51%–75%	3
76%–100%	4





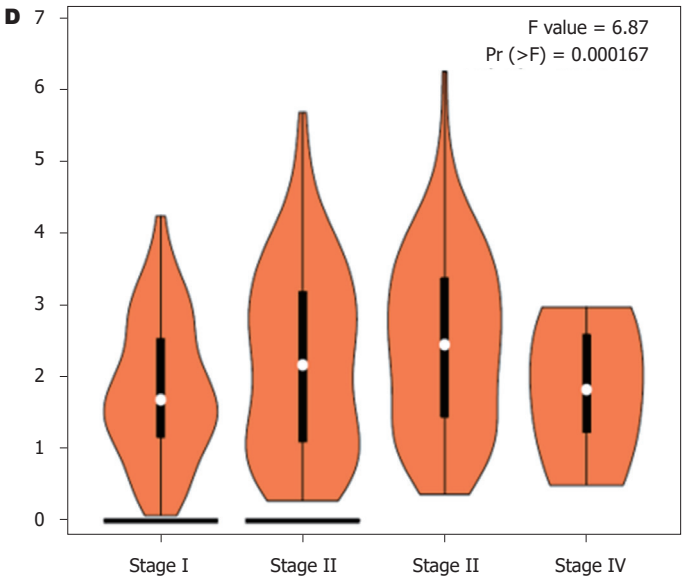


图 1　PPP1R105基因在不同肿瘤及肝细胞癌中的表达情况. A: PPP1R105 mRNA在不同肿瘤中的表达; B: PPP1R105基因在多种肿瘤组织于癌旁组织中的表达比较; C: PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌和正常肝组织中的表达比较; D: PPP1R105 mRNA在不同临床分期患者中的表达水平比较.

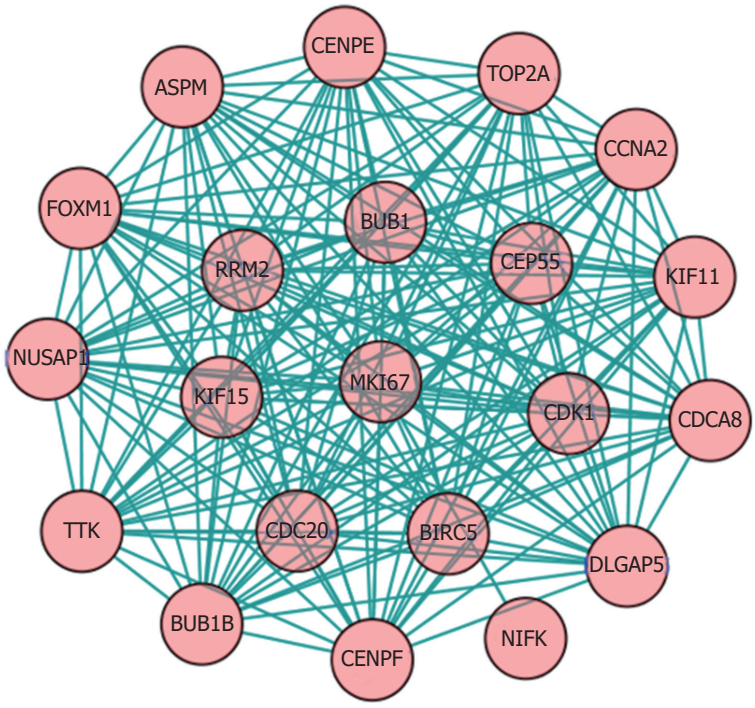


图 2　PPP1R105蛋白相互作用网络信号通路图.

表达(>PPP1R105 mRNA中位数)和低表达(≤PPP1R105 mRNA中位数)组. PPP1R105高表达组DFS (HR = 1.90, *P*<0.01)和OS (HR = 1.90, *P*<0.01)显著低于低表达组, 图9.

2.7 免疫组化检测PPP1R105表达　免疫组织化学染色显示, PPP1R105蛋白主要表达于细胞质及细胞核, 阳性表达呈现黄棕色颗粒状, 均匀分布于细胞核内. 81例患者中高表达者30例(37.0%)低表达者51 (63.0%)例, 图10.

2.8 PPP1R105蛋白表达与肝细胞癌患者特征　PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者, 且差异有统计学意义(*P*<0.05), 表4.

3 讨论

PPP1R105基因定位于人10号染色体, 编码一种核蛋白,

表 2　PPP1R105及其相关基因GO富集

GO功能富集	基因数	*P*值	基因比例
生物学过程			
有丝分裂染色体向纺锤体极运动	2	0.00012	0.666667
减数分裂姐妹染色单体结合, 着丝粒	2	0.00018	0.5
有丝分裂纺锤体装配检查点	5	2.09E−09	0.238095
蛋白质定位	3	9.88E−06	0.214286
有丝分裂中后期转换的调控	7	7.25E−12	0.142857
减数分裂细胞周期的调控	4	3.00E−06	0.088889
后期促进复杂依赖性分解代谢过程	3	0.0001	0.085714
染色体分离的调控	8	6.50E−12	0.082474
染色体分离	2	0.0029	0.08
姐妹染色单体粘连	3	0.00013	0.076923
有丝分裂纺锤体组装	3	0.00014	0.075
有丝分裂纺锤体组织	5	2.49E−07	0.071429
雌核减数分裂	2	0.0036	0.071429
细胞成分			
染色体复合体	2	0.0001	0.4
纺锤中间区	3	3.28E−05	0.096774
纺锤体微管	4	1.90E−06	0.085106
细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物	2	0.0019	0.060606
运动蛋白复合物	3	0.00011	0.057692
凝聚染色体动粒	5	9.02E−07	0.048077
动粒	6	6.22E−08	0.046154
有丝分裂纺锤体	4	1.46E−05	0.045977
中身	7	9.80E−09	0.042424
主轴	13	2.09E−16	0.040373
染色体, 着丝粒区	7	1.65E−08	0.037037
细胞间桥	2	0.0048	0.035088
分子功能			
微管运动活性	3	0.0019	0.027273
蛋白C末端结合	4	0.00084	0.020619
微管结合	5	0.00084	0.019763
组蛋白脱乙酰酶结合	2	0.0271	0.018182
atp酶活性	4	0.0046	0.010204
蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性	4	0.0067	0.009009
蛋白激酶结合	5	0.0028	0.008347
ATP结合	9	0.00084	0.006156
含蛋白质复合物结合	5	0.0155	0.005165
蛋白质均聚活性	4	0.0397	0.004819
酶结合	7	0.0271	0.003186
杂环化合物结合	12	0.0171	0.002262
有机环状化合物结合	12	0.0188	0.00223
蛋白质结合	14	0.0112	0.00212

该蛋白与细胞增殖相关, 可能是细胞增殖所必需的蛋白因子. 在细胞分裂增殖的过程中, 除G0期外PPP1R105蛋白在其他细胞周期各个阶段均有不同程度的表达, 因此PPP1R105蛋白被认为是反映细胞增殖活性的标志物.

在本研究中, 我们发现PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著, 但在大多数肿瘤组织中均呈现较高水平的表达, 这与肿瘤细胞增殖活跃有关. 在肝细胞癌中, 癌组织中PPP1R105 mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织, 且表达水平与患者临床分期有关. 提示肝癌中, PPP1R105 mRNA呈现上调, 且分期越晚, 表达水平越高. 同时信号通路富集也证实PPP1R105信号通路富集于细胞周期. 从上述多个方面

表 3 MIK67及其相关关基因功KEGG信号通路富集

信号通路	基因数	背景基因	*P*值	基因比例
细胞周期	6	123	7.26E−08	0.04878
孕酮介导的卵母细胞成熟	3	94	0.0015	0.031915
卵母细胞减数分裂	3	116	0.0018	0.025862
细胞衰老	3	156	0.0031	0.019231
病毒致癌	3	183	0.004	0.016393
p53信号通路	2	68	0.0084	0.029412

表 4 PPP1R105蛋白表达与肝细胞癌患者临床特征

分组特征	*n* = 81	PPP1R105蛋白		χ^2	*P*值
		高表达(*n* = 30)	低表达(*n* = 51)		
性别[*n*, (%)]				0.24	0.63
男性	72	26	46		
女性	9	4	5		
年龄(yr)				0.81	0.37
≤60	53	20	23		
>60	28	10	18		
肿瘤大小(cm)				5.18	0.02
≤5	29	6	23		
>5	52	24	28		
组织分化程度				2.86	0.09
高中分化	60	19	41		
低分化	21	11	10		
AFP(μg/L)				1.89	0.17
≤400	46	20	26		
>400	35	10	25		
TNM分期					
Ⅰ/Ⅱ	56	16	40	5.58	0.02
Ⅲa	25	14	11		
位置				2.72	0.10
左侧	19	4	15		
右侧	62	26	36		

证实PPP1R105基因编码蛋白主要生物学功能与细胞分裂增殖有关. 进一步免疫组化显示, PPP1R105高表达患者肿瘤较大、TNM分期较晚. 这些特征均为肝细胞癌预后不良的危险因素. 生存分析也同时证实, PPP1R105高表达患者总生存期和无疾病进展生存期均低于低表达者, 提示PPP1R105是肝细胞癌预后不良的独立危险因素.

尽管PPP1R105的表达与细胞增殖密切相关, 但在分子功能研究中, PPP1R105在细胞周期不同阶段的生物学功能也不尽相同. 在早期研究中, 注射抗PPP1R105抗体可抑制小鼠3T3细胞的增殖[13]. 同时, 小干扰RNA下调IM-9多发性髓鞘瘤和RT-4膀胱癌细胞系中PPP1R105基因表达后, 细胞的增殖能力明显降低[14,15]. 然而, 新近的研究表明, PPP1R105缺失对人类细胞周期进程不同阶段影响不同, 其功能与G1/S检查点的状态有关. 人成纤维细胞(WI-38、IMR90和HFF)以及非肿瘤来源的二倍体细胞(hTERT-RPE1和hTERT-BJ)在PPP1R105缺失时能够诱导细胞产生周期蛋白依赖性激酶抑制剂检查点蛋白p21[16]. 因此, 这些细胞被称为“PPP1R105敏感细胞”与“PPP1R105敏感”细胞相比, 肿瘤细胞系(HeLa、U2OS和293T细胞)在PPP1R105缺失时不诱导p21或显示S期改变[17]. 因此认为PPP1R105蛋白的生物学功能是细胞周期依赖的.

本研究对PPP1R105在肿瘤尤其是肝细胞癌中的

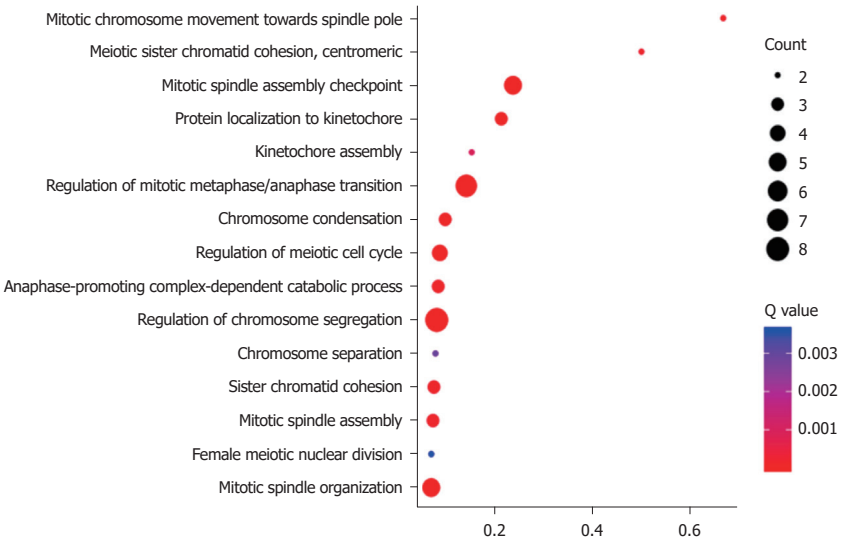


图 3　PPP1R105及其相关基因生物学过程富集气泡图.

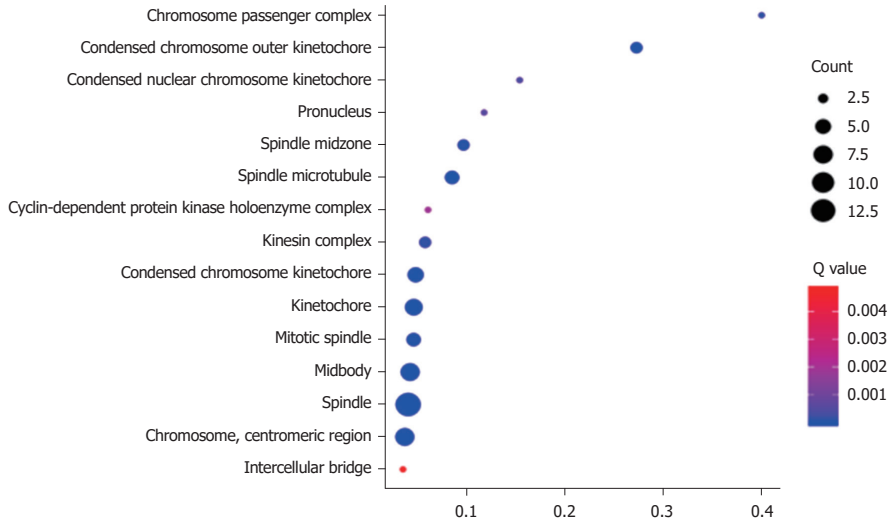


图 4　PPP1R105及其相关基因细胞成分程富集气泡图.

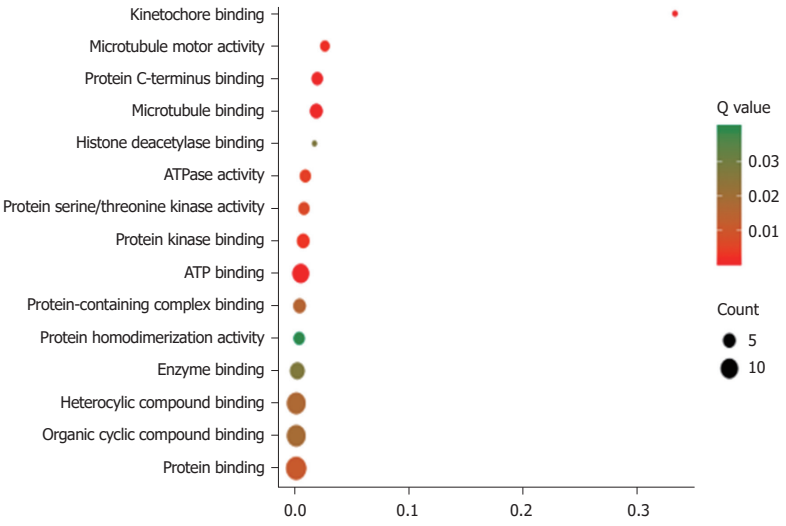


图 5　PPP1R105及其相关基因分子功能富集气泡图.

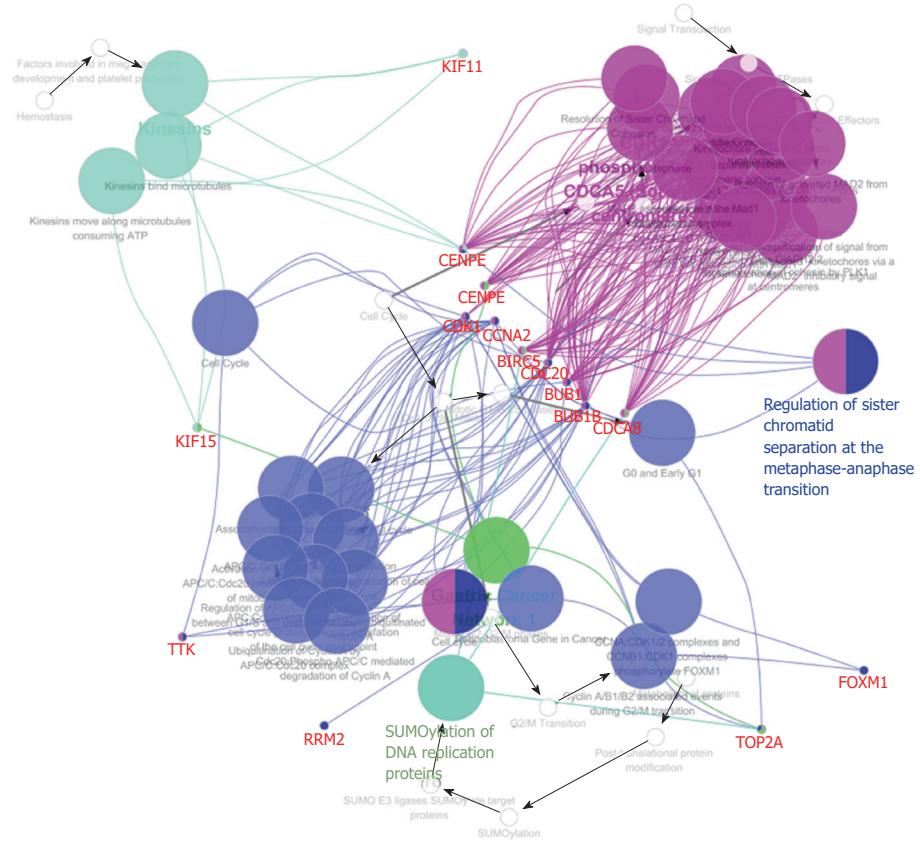
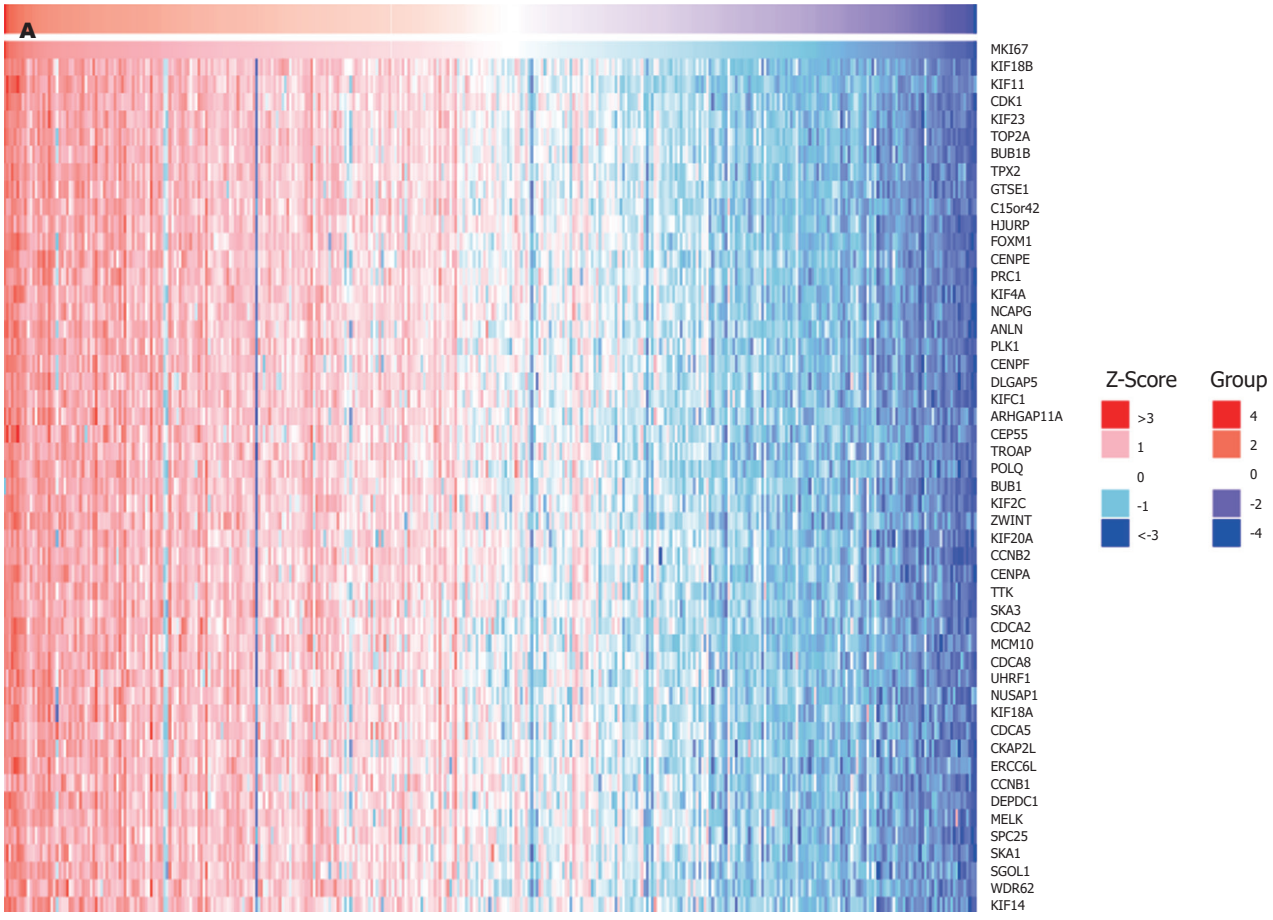


图 6　MIK67及其相关基因功KEGG信号通路富集图.



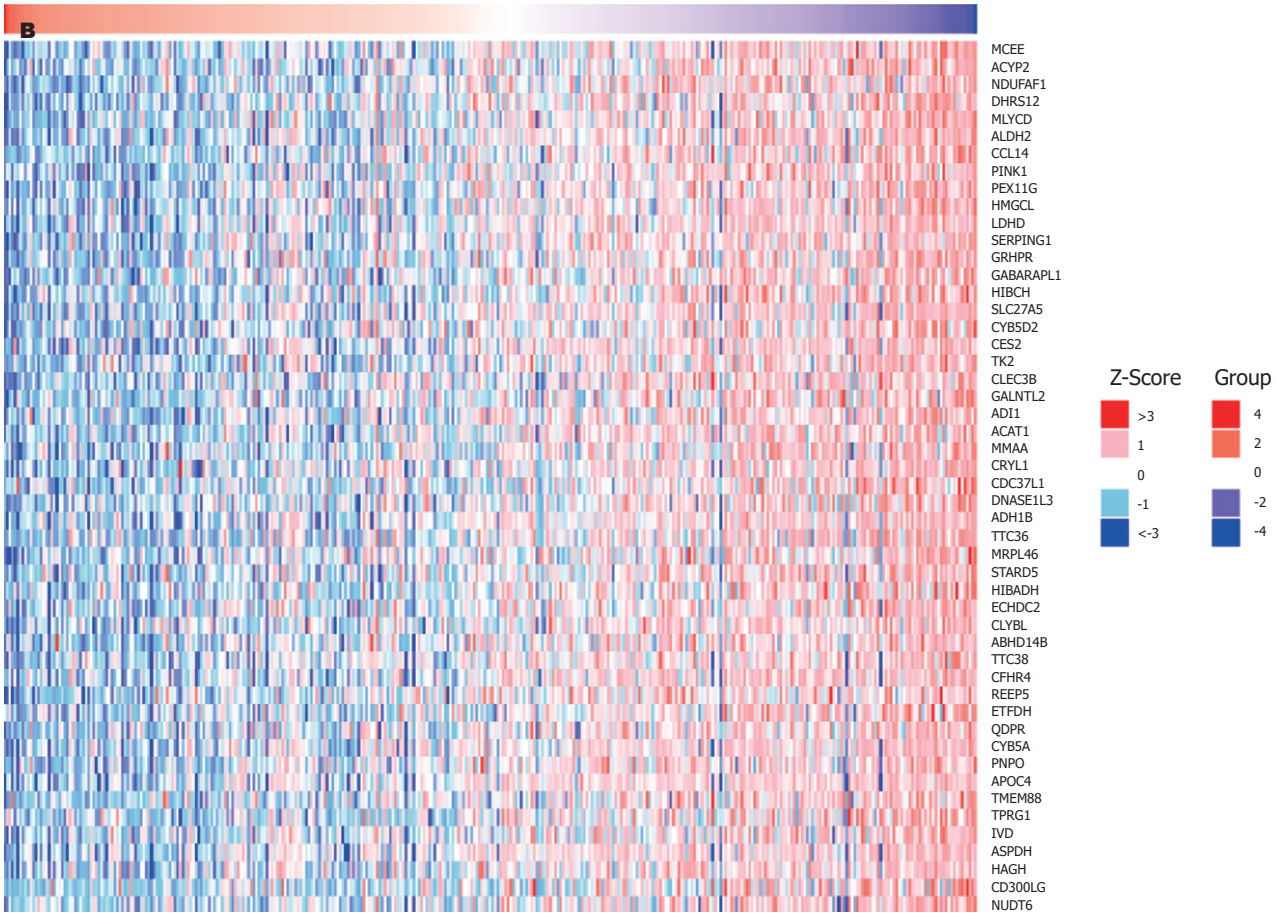


图 7　与PPP1R105共表达基因聚类热图. A: 正相关共表达聚类热图; B: 负相关共表达聚类热图.

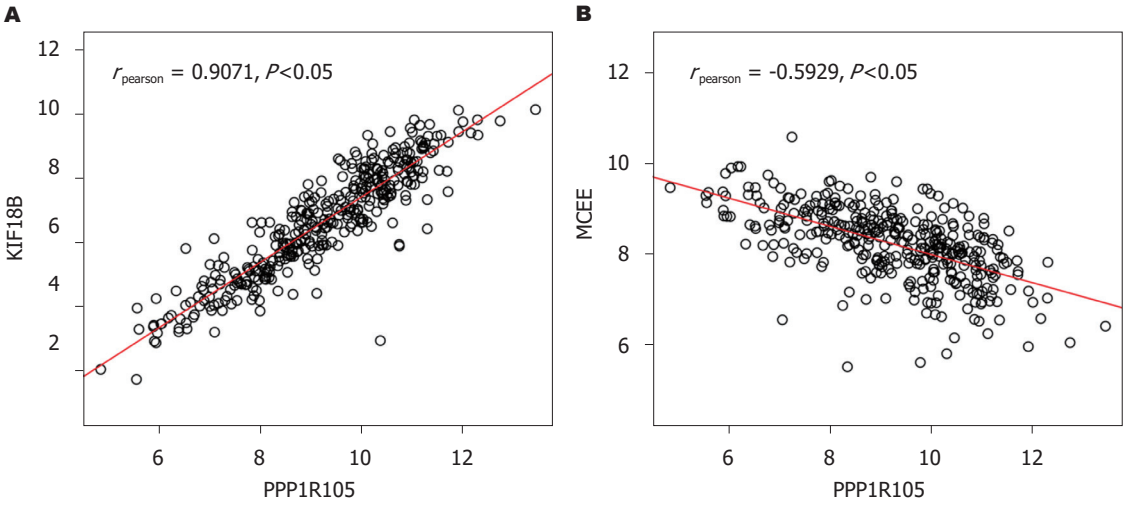


图 8　与PPP1R105正负相关表达基因散点图. A: KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著; B: MCELL基因与PPP1R105负相关表达最为显著.

表达情况及生物学功能进行生物信息学分析, 证实PPP1R105主要与细胞周期有关. 同时证实, PPP1R105是肝细胞癌预后不良的危险因素. 同时, 随着大数据和人工智能在医学尤其是肿瘤领域的应用, 大数据深入挖掘有望为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新的思路和方法.

文章亮点

实验背景

PPP1R105基因mRNA在多种恶性肿瘤中表达水平上调, PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌(hepatocellular

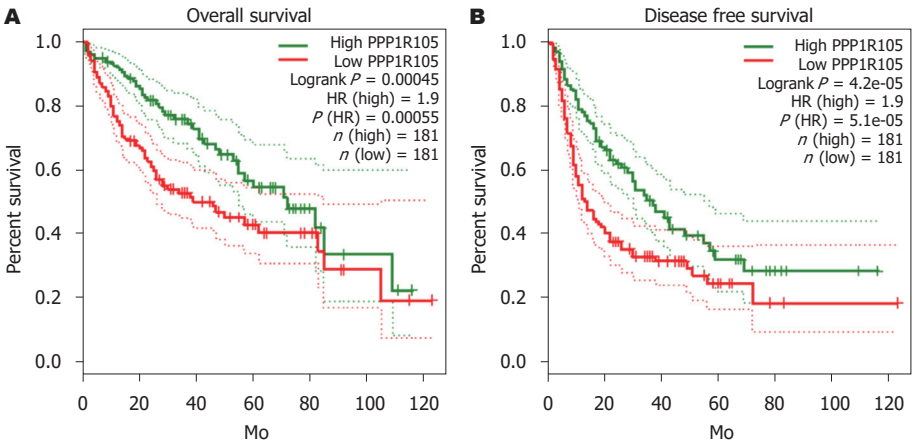


图 9　PPP1R105 mRNA高低表达组肝细胞癌患者总生存和无疾病进展生存曲线.

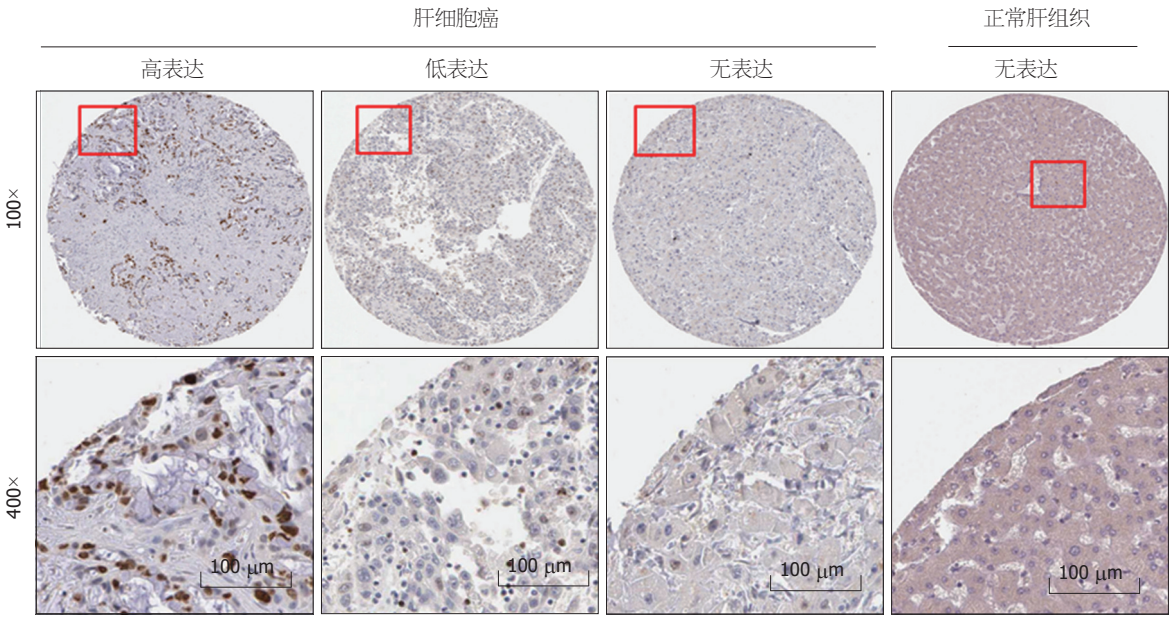


图 10　免疫组化检测PPP1R105蛋白表在肝细胞癌和正常肝组织中的表达.

carcinoma, HCC)中表达、生物学功能及其表达水平与患者预后关系研究鲜有报道.

实验动机

通过本研究进一步明确PPP1R10基因mRNA在HCC中的表达水平、相关生物学功能、信号通路及其作为HCC预后分子标志物的可行性.

实验目标

评价PPP1R10基因mRNA在HCC中的表达及其临床意义.

实验方法

对比PPP1R105基因在HCC及其他各个肿瘤组织中的相对表达情况. 构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络. 比较PPP1R105高低表达组患者无疾病进展生存(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)是否存在差异. 采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况, 并与患者的临床特征进行相关性分析.

实验结果

PPP1R105基因mRNA在HCC癌组织达水平显著上调, 并与患者的DFS和OS降低有关. PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路. PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者.

实验结论

肝细胞癌患者PPP1R105高表达, 其与患者总生存和无

疾病进展生存较短有关, 可作为肝细胞癌患者预后不良分子标志物.

展望前景

PPP1R105可能是HCC预后不良发独立危险因素, 进一步对PPP1R105相关信号通路进行研究, 为开发抑制PPP1R105表达的HCC靶向治疗药物提供了新的靶点.

4 参考文献

1 高春. 肝癌分子病理流行病学. 世界华人消化杂志 2018; 26: 557-563. [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i9.557]
2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
3 Mouchli MA, Singh S, Loftus EV Jr, Boardman L, Talwalkar J, Rosen CB, Heimbach JK, Wiesner RH, Hasan B, Poterucha JJ, Kymberly WD. Risk Factors and Outcomes of De Novo Cancers (Excluding Nonmelanoma Skin Cancer) After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Transplantation* 2017; 101: 1859-1866 [PMID: 28272287 DOI: 10.1097/TP.0000000000001725]
4 Lee S, Jung Y, Bae Y, Yun SP, Kim S, Jo H, Seo HI. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in breast cancer patients. *Tumori* 2017; 103: 187-192 [PMID: 27647227 DOI: 10.5301/tj.5000536]
5 Kamath GR, Taioli E, N Egorova N, Llovet JM, Perumalswami PV, Weiss JJ, Schwartz M, Ewala S, Bickell NA. Liver Cancer Disparities in New York City: A Neighborhood View of Risk and Harm Reduction Factors. *Front Oncol* 2018; 8: 220 [PMID: 29963497 DOI: 10.3389/fonc.2018.00220]
6 张月严, 李强, 栗海涛, 张勇. Ki67表达比例对乳腺癌患者预后影响的Meta分析. 现代肿瘤医学 2019; 27: 1890-1894 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.11.010]
7 覃超群, 高枫, 黄斌等. 晚期肺癌ki-67表达水平与生存期的相关性研究. 吉林医学 2019; 40: 622-624 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2019.03.099]
8 Mohamed WS, Omar MM, Khayri TM, Fakhr IM. Assessment of the Proliferative Marker Ki-67 and p53 Protein Expression in HBV- and HCV-related Hepatocellular Carcinoma Cases in Egypt. *Int J Health Sci (Qassim)* 2008; 2: 27-34 [PMID: 21475468 DOI: 10.1080/23744235.2018.1510184]
9 Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, Cooke MP, Walker JR, Hogenesch JB. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6062-6067 [PMID: 15075390 DOI: 10.1073/pnas.0400782101]
10 Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: W98-W102 [PMID: 28407145 DOI: 10.1093/nar/gkx247]
11 Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, Mering CV. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: D607-D613 [PMID: 30476243 DOI: 10.1093/nar/gky1131]
12 彭绍华, 杨剑锋, 谢平平, 邓虹, 厉浩, 冯德云. 肝细胞肝癌组织中survivin和caspase 3、Ki67的表达及意义. 肿瘤 2005; 25: 243-245, 253 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2005.03.013]
13 Starborg M, Gell K, Brundell E, Höög C. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996; 109: 143-153 [PMID: 8834799 DOI: 10.1038/sj.eye.6700400]
14 Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol* 1993; 123: 513-522 [PMID: 8227122 DOI: 10.1083/jcb.123.3.513]
15 Kausch I, Lingnau A, Endl E, Sellmann K, Deinert I, Ratliff TL, Jocham D, Sczakiel G, Gerdes J, Böhle A. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2003; 105: 710-716 [PMID: 12740923 DOI: 10.1002/ijc.11111]
16 Fischer M, Grossmann P, Padi M, DeCaprio JA. Integration of TP53, DREAM, MMB-FOXM1 and RB-E2F target gene analyses identifies cell cycle gene regulatory networks. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 6070-6086 [PMID: 27280975 DOI: 10.1093/nar/gkw523]
17 Sun X, Bizhanova A, Matheson TD, Yu J, Zhu LJ, Kaufman PD. Ki-67 Contributes to Normal Cell Cycle Progression and Inactive X Heterochromatin in p21 Checkpoint-Proficient Human Cells. *Mol Cell Biol* 2017; 37: e00569-16 [PMID: 28630280 DOI: 10.1128/MCB.00569-16]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月28日; 28(16): 777-781

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.777

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析

王 青, 雷鑫明

王青, 义乌市中心医院重症医学科 浙江省义乌市 322000

雷鑫明, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

王青, 护师, 研究方向为胃肠道肿瘤术后护理.

作者贡献分布: 病例收集、数据分析及文章起草由王青完成; 课题设计、文章修改及审阅由雷鑫明完成.

通讯作者: 王青, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院重症医学科. heliutougao@163.com

收稿日期: 2020-05-25
修回日期: 2020-06-27
接受日期: 2020-07-05
在线出版日期: 2020-08-28

Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction

Qing Wang, Xin-Ming Lei

Qing Wang, Intensive Care Unit, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xin-Ming Lei, Department of Gastroenterology, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qing Wang, Primary Nurse, Intensive Care Unit, Yiwu City Central Hospital, No. 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. heliutougao@163.com

Received: 2020-05-25
Revised: 2020-06-27
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

It has been found that the psychological status and quality of life of patients could be improved effectively by nursing intervention. The purpose of this study was to analyze the effects of quality nursing intervention in patients with gastrointestinal stenosis or obstruction.

AIM

To evaluate the effects of quality nursing intervention in patients with gastrointestinal stenosis or obstruction.

METHODS

From January 2016 to February 2020, 96 patients with gastrointestinal stenosis or obstruction at our hospital were selected, and all of them underwent endoscopic stent implantation. They were randomly divided into either a control group (receiving routine care) or an observation group (receiving high quality nursing intervention); the improvement of anxiety and depression, vital signs, nursing satisfaction, incidence of adverse reactions such as pain, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, the self-rating anxiety scale score and self-rating depression scale score in the observation group were 47.22 ± 3.51 and 45.80 ± 1.33, respectively, which were significantly lower than those of the control group (60.00 ± 3.14 and 55.23 ± 3.15, respectively; $P < 0.05$). The visual analogue scale score of the observation group was 3.15 ± 0.55, which was significantly lower than that of the control group (5.31 ± 0.67; $P < 0.05$). The vital signs, nursing satisfaction, and scores of physiological function, psychological function, mental state, and social function in the observation group were significantly higher than those of the control group, while the incidence of adverse reactions was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High-quality nursing intervention has significant effects in patients with gastrointestinal stenosis or obstruction

treated by stent placement.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stenosis; Obstruction; Stent implantation; Nursing intervention; Analysis

Citation: Wang Q, Lei XM. Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 777-781
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/777.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.777

摘要

背景

调查发现在患者实施胃肠道支架术后辅以相关护理干预, 可有效改善患者心理状况并提升生活质量. 本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果.

目的

研究分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果.

方法

选取我院胃肠道狭窄或梗阻内患者(2016-01/2020-02, 共96例)展开研究, 均给予内镜下支架植入术治疗. 而后按照措施不同将其分为对照(常规护理)和观察组(优质护理干预); 对比分析两组患者焦虑抑郁情绪、疼痛、生命体征、护理满意度、不良反应发生率及生活质量改善情况.

结果

干预后观察组焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分分别为47.22分±3.51分、45.80分±1.33分, 显著低于对照组的60.00分±3.14分、55.23分±3.15分; 观察组视觉模拟量表评分为3.15分±0.55分, 显著低于对照组的5.31分±0.67分(P<0.05), 观察组入院后生命体征、护理满意度、生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著好于对照组, 不良反应发生率小于对照组, 以上差异均有统计学意义(P<0.05).

结论

对接受胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术治疗的患者实施优质护理干预效果显著, 值得广大护理人员在护理工作中进一步推广.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠道狭窄; 梗阻; 支架植入术; 护理干预; 分析

核心提要: 优质护理的核心是“以人为本”的先进护理概念, 将患者当做一个集生理, 身体及心理的一个整体. 在护理疾病本身同时, 更为注重对于心理、情感方面的护理, 对患者关爱、理解、支持, 体现人文关怀. 本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果.

文献来源: 王青, 雷鑫明. 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 777-781
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/777.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.777

0 引言

胃肠道狭窄或梗阻是胃肠道疾病的常见并发症, 临床研究证实: 炎症反应、胃肠道肿瘤以及瘢痕性创伤等因素均可导致胃肠道狭窄; 腹痛、腹胀、恶心呕吐和身体消瘦等均为患者主要临床表现, 所以患者在治疗期间均存在极大的心理压力[1]. 过去对于此类疾病基本上以手术治疗为主, 但有相当多的病人失去手术机会. 近年来, 随着我国临床医疗技术的不断发展和完善, 致使内镜下支架植入术被临床广泛用于治疗胃肠道狭窄或梗阻, 上述措施在治疗患者的同时还能有效提高患者生存质量[2]. 调查发现在治疗期间对患者辅以相关护理干预, 可有效改善患者心理状况并提升生活质量[3]. 本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取我院接受内镜下支架植入术治疗的胃肠道狭窄的患者(2016-01/2020-02, 共96例)分为二组, 其中对照组(n = 48): 男/女(24:24), 年龄53-82岁, 平均67.59岁±11.45岁. 观察组(n = 48): 男/女(24:24), 年龄53-83岁, 平均67.66岁±11.22岁. 其中两组患者中上消化道梗阻患者共50例, 病因包括: 原发性胃窦部肿瘤、胃癌术后引起吻合口狭窄, 胰头占位所致十二指肠降部、水平部梗阻, 其中下消化道梗阻患者共46例, 原因包括: 不同部位的结肠肿瘤引起的梗阻, 结肠癌术后引起的吻合口狭窄, 腹腔内脏器的外压引起的梗阻, 其中3例梗阻部位大于2个. 所有上消化道梗阻的患者主要表现为反复恶心呕吐, 上消化道出血, 贫血[4], 而下消化道梗阻主要表现为腹痛、腹胀、恶心呕吐、肛门排气排便减少, 下消化道出血, 贫血等症状[5]. 所有病例术前经内镜, 造影, 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT), 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等检查证实存在消化道梗阻, 对比分析两组患者的上述基线

资料, P>0.05, 差异无统计学意义.

1.1.2 纳入标准: (1)入选患者均经内镜、造影等影像学检查明确存在消化道梗阻; (2)能正常交流能够配合治疗者; (3)患者或患者家属同意参加本研究且签署知情同意书.

1.1.3 排除标准: (1)入院后存在严重肝肾功能、心肺功能异常无法耐受支架置入术的患者; (2)存在麻醉药物过敏的患者; (3)无法正常交流且无法配合治疗的患者.

1.2 方法 对照组: 常规护理. 术前口头宣教, 术中严格执行无菌操作, 术后给予生活干预; 观察组: 优质护理干预. 术前干预: (1)环境: 听取患者需求, 营造温馨干净的病房环境, 保持病房温湿度, 定时开窗通风确保空气新鲜. 充分收集患者身体状况、既往病史等, 提前展开调查与评估, 分析潜在的风险从而确立护理重点; (2)健康教育: 向患者普及疾病知识, 通过图片、视频等方式将手术治疗的相关内容以及重要性介绍给患者, 强调其积极配合. 发放健康手册, 指导患者阅读; (3)术前准备: 先对基础疾病展开积极治疗, 指导其完善术前检查, 给予术前评估, 确保患者身心均处于最佳状态. 术前漱口, 12 h清洁牙齿并禁食, 给予肠外营养, 增强耐受力. 术中干预: 密切观察患者神色, 配合医生操作. 术后干预: (1)心理: 第一时间将手术结果告知患者, 加强观察生命体征并做好记录. 告知患者在金属支架的异物刺激下会导致其出现疼痛表现, 这属于正常现象, 患者切勿过度担心. 若疼痛难忍, 遵医嘱给予止痛药; (2)不良反应: 1-3 d内密切观察大便形状. 若出现发热、呕血、黑便等表现, 立即采取处理措施; 若体温异常, 则给予抗生素治疗; (3)饮食指导: 24 h内禁食禁水, 24 h后食用流食, 鼓励其饮水. 尽量选择高营养、易消化食物, 禁止食用生冷食物. 叮嘱患者进食时细嚼慢咽, 切勿暴饮暴食.

1.2.1 观察指标: (1)对比分析两种措施下两组患者焦虑抑郁情绪改善情况: 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评价焦虑, 轻度焦虑记50-59分, 中度焦虑记60-69分, 重度焦虑记≥70分. 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评价抑郁, 轻度抑郁记53-62分, 中度抑郁记63-72分, 重度抑郁记≥73分; (2)对比分析两种措施下两组患者生活质量改善情况: 采用健康调查简表, 分值和生活质量成正比, 分值越高, 生活质量越好; (3)对于分析两种措施下两组患者生命体征、护理满意度及不良反应发生率.

统计学处理 SPSS 22.0软件计算, 其中计量资料用t值计算mean±SD表示. 计数资料用χ^2检验, 百分数(%)表示. 两组数据以P值在0.05区间表示统计学存在显著差异.

2 结果

2.1 对比焦虑抑郁情绪改善情况 数据显示经干预后观察组焦虑抑郁情况显著较对照组好, SAS、SDS、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分显著较低, P<0.05. 见表1.

2.2 对比生活质量改善情况 数据显示经干预后观察组生活质量情况显著较对照组好, 生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著较高, P<0.05. 见表2.

2.3 对比生命体征、护理满意度及不良反应发生率 干预前两组患者的收缩压、舒张压、心率及护理满意度相比, 差异无统计学意义(P>0.05); 干预后观察组患者的上述指标水平与对照组相比均较优, 差异有统计学意义(P<0.05). 术后常见不良反应为恶心呕吐、腹胀、腹痛、心率失常等, 对照组患者总发生率为18.96% (9/48); 观察组患者总发生率为5.17% (2/48), 由此可见观察组患者总发生率较低, 差异有统计学意义(χ^2 = 5.199, P = 0.023).

3 讨论

胃肠道狭窄或梗阻非常常见, 目前已有多项临床研究证实应用内镜下支架植入术治疗胃肠道狭窄患者疗效显著, 可以有效缓解患者临床症状[6]; 并且上述术式具有操作简单、创伤小、安全性高等优势, 所以患者术后并发症较少, 因此临床应用价值较高[7]. 在临床实际治疗中, 为进一步提高治疗效果, 需结合患者实际情况实施临床护理措施, 从而促进患者更好康复[8].

优质护理的核心是“以人为本”的先进护理概念, 将患者当做一个集生理, 身体及心理的一个整体[9]. 在护理疾病本身同时, 更为注重对于心理、情感方面的护理, 对患者关爱、理解、支持, 体现人文关怀[10]. 这样就能通过提供优质护理, 进而帮助患者在疾病康复的同时, 明显改善患者心理、生理、社会功能. 随着医学时代的飞速发展, 在临床医学技术发展的同时, 优质护理的理念已经广泛运用与日常护理中. 目前多项研究发现[11-15], 在注重临床工作的同时, 优质护理能有效的提高患者的满意度, 改善患者的心理状态, 进而促进患者疾病的恢复, 这在现在的医疗环境中非常重要. 试想, 目前的医疗形势下, 在日常的临床及护理工作中, 与患者的交流和人文关怀及其重要, 若缺失了交流, 关爱和理解, 将使得医护人员在沟通上存在障碍, 进而导致患者不理解, 甚至有出现医疗纠纷的可能. 平时的护理工作中, 护理人员不仅需要在患者疾病本身上制定护理方案, 更重要的是需要密切关注患者的心理健康, 懂得理解和关爱患者, 建议良好的医患关系及其重要[16]. 所以, 在护理工作中开展优质护理的理念至关重要.

表 1　干预前后两组焦虑抑郁情况对比

组别	SAS (分)		SDS (分)		VAS (分)	
时间	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组(n = 23)	71.17 ± 6.42	60.00 ± 3.14	70.53 ± 6.00	55.23 ± 3.15	2.91 ± 0.63	5.31 ± 0.67
观察组(n = 24)	71.36 ± 6.25	47.22 ± 3.51	70.43 ± 6.11	45.80 ± 1.33	2.88 ± 0.65	3.15 ± 0.55
t	0.1028	13.1357	0.0565	13.4712	0.2289	13.534
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; VAS: 视觉模拟量表.

表 2　干预前后两组生活质量情况对比

组别	生理功能(分)		心理功能(分)		精神状态(分)		社会功能(分)	
时间	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组(n = 23)	50.42 ± 1.22	78.34 ± 5.41	65.33 ± 3.24	85.74 ± 5.51	52.00 ± 3.16	80.45 ± 6.22	63.61 ± 1.52	86.48 ± 5.22
观察组(n = 24)	50.38 ± 2.22	88.35 ± 7.25	65.00 ± 3.15	92.47 ± 5.75	52.33 ± 3.22	93.00 ± 2.59	63.00 ± 1.14	93.40 ± 5.22
t	0.0760	5.3461	0.3540	4.0937	0.3544	9.0990	1.5608	4.5431
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

对于胃肠道支架置入术的患者, 为了提高护理水平, 在实际护理干预中, 我们必须围绕手术治疗前后展开一定的干预措施[17]. 术前通过宣教与心理干预措施, 从而显著缓解患者负性情绪, 提高患者对自身疾病的认知和了解, 确保其以积极乐观的心态面对疾病并接受治疗[18]. 术中做好配合措施, 确保手术可以顺利进行, 在有效缩短手术时间的同时降低患者术后并发症发生率. 术后通过饮食和药物等干预措施来促进患者早日康复[19].

此研究结果显示观察组患者SAS、SDS、VAS评分显著较低, 生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著较高, 入院后生命体征、护理满意度、生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著好于对照组, 不良反应发生率小于对照组, 以上差异均有统计学意义(P<0.05), 可见较常规护理来说, 优质护理干预措施更具优势.

综上所述, 对接受胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术治疗的患者实施优质护理干预效果显著, 值得广大护理人员在护理工作中进一步推广[20].

文章亮点

实验背景

胃肠道狭窄或梗阻是胃肠道疾病的常见并发症, 在临床实际治疗中, 为进一步提高治疗效果, 需结合患者实际情况实施临床护理措施, 从而促进患者更好康复.

实验动机

调查发现在治疗期间对患者辅以相关护理干预, 可有效改善患者心理状况并提升生活质量, 为了提高护理水平, 在实际护理干预中, 我们必须围绕手术治疗前后展开一定的干预措施.

实验目标

本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果.

实验方法

选取我院胃肠道狭窄或梗阻内患者(2016-01/2020-02, 共96例)展开研究, 均给予内镜下支架植入术治疗. 而后按照措施不同将其分为对照(常规护理)和观察组(优质护理干预); 对比分析两组患者焦虑抑郁情绪、疼痛、生命体征、护理满意度、不良反应发生率及生活质量改善情况.

实验结果

此研究结果显示观察组患者焦虑自评量表、抑郁自评量表、视觉模拟量表评分显著较低, 生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著较高, 入院后生命体征、护理满意度、生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著好于对照组, 不良反应发生率小于对照组, 以上差异均有统计学意义(P<0.05), 可见较常规护理来说, 优质护理干预措施更具优势.

实验结论

对接受胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术治疗的患者实施优质护理干预效果显著.

展望前景

优质护理值得在护理工作中进一步推广.

4 参考文献

1 Hussain Z, Quigley EM. Gastrointestinal issues in the assessment and management of the obese patient. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007; 3: 559-569 [PMID: 21960865]
2 Tokuda T, Yamawaki M, Mori S, Takimura H, Sakamoto Y, Kobayashi N, Araki M, Hirano K, Ito Y. Risk Factors and Clinical Impacts of Peri-Stent Contrast Staining After Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *J Interv Cardiol* 2016; 29: 179-187 [PMID: 26822952 DOI: 10.1111/joic.12282]
3 傅友琦. 护理干预对初产妇产后心理状况及盆底康复护理依从性的影响. 中国当代医药 2018; 25: 161-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2018.14.050]
4 Btaiche IF, Chan LN, Pleva M, Kraft MD. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 32-49 [PMID: 20130156 DOI: 10.1177/0884533609357565]
5 Delgadillo X, Belpaire-Dethiou MC, Chantrain C, Clapuyt P, Veyckemans F, de Ville de Goyet J, Otte JB, Reding R. Arteriomesenteric syndrome as a cause of duodenal obstruction in children with cerebral palsy. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1721-1723 [PMID: 9434008 DOI: 10.1016/s0022-3468(97)90515-7]
6 Hwang JJ, Jeong YS, Park YS, Yoon H, Shin CM, Kim N, Lee DH. Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy and Endoscopic Stent Implantation With Self-Expandable Metal Stent in Treating Postsurgical Gastroesophageal Leakage. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3416 [PMID: 27100431 DOI: 10.1097/MD.0000000000003416]
7 孟凡敏, 徐忠华, 徐英民, 张京东, 熊升远. 后腹腔镜与小切口肾囊肿去顶术治疗肾囊肿的对比研究. 中外医学研究 2013; (03): 1-4 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2013.03.080]
8 Kleinpell R, Kapu AN. Quality measures for nurse practitioner practice evaluation. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017; 29: 446-451 [PMID: 28649737 DOI: 10.1002/2327-6924.12474]
9 Izumi S, Baggs JG, Knafl KA. Quality nursing care for hospitalized patients with advanced illness: concept development. *Res Nurs Health* 2010; 33: 299-315 [PMID: 20572095 DOI: 10.1002/nur.20391]
10 周丽梅. 浅谈血液透析患者护理中的人文关怀. 中国医药指南 2015; 13: 248-249 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2015.33.198]
11 韦婷婷. 优质护理改善脑肿瘤患者心理状态及护理满意度的效果观察. 家庭医药: 就医选药 2017; (11): 11 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4954.2017.11.012]
12 冻丁丁, 陈科. 优质护理服务在尿结石患者中的护理措施和患者满意度分析. 黑龙江中医药 2018; 47: 148-149 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2010.04.001]
13 田怡. 常规护理基础上实施优质护理对改善脑梗死患者心理状态及护理满意度的影响. 饮食保健 2018; 5: 210-211 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.24.195]
14 李丽. 优质护理服务对PICC患者心理健康状况及护理满意度的影响. 医学信息 2013; 26: 197 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2013.03.187]
15 李翠云. 优质护理在消化性溃疡所致上消化道出血患者中的临床价值. 中国保健营养 2018; 28: 281 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2018.33.259]
16 Ghadami A, Memarian R, Mohamadi E, Abdoli S. Patients' experiences from their received education about the process of kidney transplant: A qualitative study. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012; 17: S157-S164 [PMID: 23833599]
17 张慧, 李维佳. 颅脑术后颅内感染的危险因素分析及临床护理研究. 中外医疗 2018; 37: 127-130 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.09.127]
18 余文华. 浅谈高龄产妇的分娩护理及心理干预措施. 中国卫生标准管理 2017; 8: 190-191 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2017.10.112]
19 何小东, 林秋莲, 李群. 三种治疗及护理方法在食管癌切除术患者手术护理配合中的应用效果分析. 护理实践与研究 2018; 15: 54-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2018.23.023]
20 高丽英. 护理干预在预防胃肠道术后粘连性肠梗阻中的应用效果. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 4644-4645

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月28日; 28(16): 782-788

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.782

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性

张 瑜, 张 露, 李 双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡 旭, 陈雨晴, 袁 媛

张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 扬州大学护理学院 江苏省扬州市 225009

袁媛, 扬州大学附属医院第一人民医院 江苏省扬州市 225009

张瑜, 博士, 副教授, 主要从事肠道急慢性炎症的机制与护理的相关研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目, No. BK20160479.

作者贡献分布: 此课题由张瑜设计; 研究过程由张露、李双、吴夏鑫、胡旭及陈雨晴操作完成; 数据分析由吴夏鑫与毕雅昕完成; 本论文写作由张瑜与袁媛完成.

通讯作者: 张瑜, 博士, 副教授, 225009, 江苏省扬州市邗江区江阳中路136号, 扬州大学护理学院. 582956814@qq.com

收稿日期: 2020-05-20
修回日期: 2020-07-13
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-08-28

Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation

Yu Zhang, Lu Zhang, Shuang Li, Xia-Xin Wu, Ya-Xin Bi, Xu Hu, Yu-Qing Chen, Yuan Yuan

Yu Zhang, Lu Zhang, Shuang Li, Xia-Xin Wu, Ya-Xin Bi, Xu Hu, Yu-Qing Chen, School of Nursing, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Yuan Yuan, First People's Hospital of Yangzhou University Affiliated Hospital, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Province Science Foundation for Youths, No. BK20160479.

Corresponding author: Yu Zhang, PhD, Associate Professor, School of Nursing, Yangzhou University, No. 136 Jiangyang Middle Road, Hanjiang District, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China. 582956814@qq.com

Received: 2020-05-20
Revised: 2020-07-13
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder, and the pathogenetic mechanism is still not clear at present. Recent studies have shown that low-grade inflammation plays important roles in the occurrence and progression of IBS. However, the exact inflammatory markers of IBS and the relationship between the non-specific inflammatory marker hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and the diagnosis and classification of IBS are not clear.

AIM

To investigate the serum levels of hs-CRP, a non-specific inflammatory marker, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in different subtypes of IBS and their correlation under Rome Ⅳ criteria.

METHODS

One hundred and seventy-seven IBS patients who were treated at the Affiliated Hospital of Yangzhou University and Subei People's Hospital and 174 normal controls who received physical examinations at the same hospitals from January 2017 to January 2019 were selected as subjects in this study. The levels of hs-CRP and TNF-α in serum of the subjects were detected by transmittance turbidity method and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively.

RESULTS

The serum levels of TNF-α and hs-CRP in IBS patients

were significantly higher than those in healthy controls ($P < 0.001$). Among five different IBS subtypes, the levels of TNF-α and hs-CRP in the postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) groups were significantly higher than those in the other three subtypes ($P < 0.001$). Hs-CRP levels were positively correlated with the levels of TNF-α in the IBS-D ($P < 0.001$) and PI-IBS groups ($P < 0.05$), and the correlation coefficients were 0.814 and 0.432, respectively.

CONCLUSION

Hs-CRP may be used as a potential inflammatory marker for the diagnosis and treatment of IBS-D and PI-IBS.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Subtypes; Hs-CRP; Inflammatory cytokine

Citation: Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y. Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 782-788

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/782.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.782

摘要

背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)为功能性胃肠病, 目前机制不清. 新近研究表明低度炎症在其发生发展中起重要作用, 然而IBS确切炎症标志物是什么, 非特异性炎症标志物超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)与IBS的诊断和分型之间有何关联均不清楚.

目的

探讨罗马IV标准下非特异性炎症标志物hs-CRP在不同亚型IBS中的表达及其与炎症因子的关联.

方法

选取2017-01/2019-01期间在扬州大学附属医院及江苏省苏北人民医院就诊的IBS患者177例及同时期体检的正常对照174例作为研究对象, 分别采用免疫透射比浊法和酶联免疫吸附法对其血清hs-CRP和肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor-alpha, TNFα)的表达进行检测.

结果

与健康对照相比, IBS患者血清TNFα、hs-CRP水平均显著增高($P<0.001$); 在5种不同的IBS亚型中, 感染后IBS (postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)和腹泻型IBS (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D) 组血清TNFα和hs-CRP水平较其他三种亚型显著增高($P<0.001$); 并且IBS-D组($P<0.001$)和PI-IBS组($P<0.05$)血清hs-CRP水平与TNFα水平呈显著正相关, 相关系数分别为0.814和0.432.

结论

Hs-CRP可能可以作为潜在的炎症标志物用于IBS-D和PI-IBS的辅助诊断和治疗.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 亚型; 超敏C反应蛋白; 炎症因子

核心提要: 本研究通过探讨罗马Ⅳ诊断标准下非特异性炎症标志物超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)在5种不同亚型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)中的表达及其与炎症因子的关联, 提示hs-CRP可能可以作为潜在的炎症标志物用于腹泻型IBS和感染后IBS的辅助诊断和治疗.

文献来源: 张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛. 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 782-788

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/782.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.782

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)被认为是一种以慢性腹痛、腹胀和肠道习惯改变为特征的功能性胃肠道疾病[1-3]. 亚洲和西方国家报告的IBS发病率均越来越高[4-6]. 根据罗马Ⅳ诊断标准[7], 将IBS划分为腹泻为主型(diarrhea-predominant IBS, IBS-D), 便秘为主型(constipation-predominant IBS, IBS-C)、混合型(mixed IBS, IBS-M)以及不确定型(unclassifiable IBS, IBS-U), 还有感染后的IBS (postinfectious IBS, PI-IBS). 尽管传统上认为IBS存在一些可能的机制, 例如遗传易感性、下丘脑-垂体-肾上腺轴异常、肠动力异常、神经内分泌和内脏高敏感性发生改变, 但这种综合征的确切机制仍不十分清楚[8,9]. 近年来, 越来越多的证据表明, 低度炎症在IBS的发生、发展中起着重要作用[10]. 但IBS的确切炎症标志物是什么, 这些炎症标志物与IBS的诊断和分型之间有何关联均不清楚. 本研究旨在了解IBS血清炎症标志物肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-alpha, TNFα)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的表达情况及其与IBS亚型的关联, 以期为不同亚型IBS患者开展针对性治疗和护理打下基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 收集2017-01/2019-01期间在扬州大学附属医院及江苏省苏北人民医院两家三甲医院就诊的IBS患者177例(女性123例, 男性54例), 年龄均大于18岁, 所有患者均经血尿粪常规检查及结肠镜检查排除器质性疾病. 健康对照选自上述医院的健康体检者174例(女性124例, 男性50例), 性别、年龄与病例组相匹配.

1.1.2 纳入标准: 病例组需符合诊断标准并自愿加入本研究, 同时签定“知情同意书”; 对照组年龄、性别等一般资料与病例组相匹配, 具有可比性, 大便习惯正常, 无胃肠道症状和胃肠疾病, 无腹部手术史, 无免疫性疾病、感染病史, 无近期服用药物史, 结肠镜检查肠黏膜无异常.

1.1.3 排除标准: 病例组和对照组均排除以下情况: 如孕妇或哺乳期女性, 手术或其他应激情况下的患者, 合并严重肝、肾功能损害、严重心脑血管疾病、内分泌疾病、各种急性感染性疾病患者; 所有精神病患者.

1.2 方法 IBS的诊断和分型采用罗马Ⅳ标准[7]: 反复发作的腹痛, 在过去3 mo内每周发作至少1 d, 伴有以下两项或两项以上: (1)与排便有关; (2)发作伴随排便频率的改变: (3)发作伴随大便性状的改变. 在诊断之前症状出现至少6 mo, 且近3 mo症状必须符合诊断标准.

1.2.1 研究方法: (1)标本采集及酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测: 采集患者及正常对照者空腹静脉血5 mL, 置于EDTA抗凝管中, 3000 r/min离心15 min, 离心半径为11 cm, 收集上清液, 购买武汉基因美科技有限公司的人TNFα ELISA试剂盒, 根据说明书步骤采用ELISA技术检测血清TNFα浓度, 购买上海麦瑞生物技术公司的hs-CRP检测试剂盒, 利用免疫透射比浊法检测血清hs-CRP的浓度; (2)心理评估: 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对病例组和对照组的焦虑、抑郁状况进行评估[11-13].

统计学处理 所有数据采用SPSS 22.0软件进行处理, 病例组和对照组人口学资料的分析用χ^2检验, 病例组和对照组血清TNFα、hs-CRP表达水平的差异分析用t检验, hs-CRP与TNFα的相关性分析用Pearson相关分析.

2 结果

2.1 一般资料分析 本研究共招募了375人, 其中IBS患者191人, 正常对照184人, 但由于资料收集不全、TNFα或hs-CRP检测明显错误以及中途有人退出, 最后纳入分析的IBS患者共177人, 正常对照174人. 从表1的结果来看, IBS组和正常对照组性别、年龄、体重指数等一般资料相匹配; IBS组与正常对照组相比较, 受教育程度较高(P = 0.037, 表1)但家庭收入较低(P = 0.042, 表1); 通过心理状态的评估, 发现IBS组较正常对照组焦虑、抑郁的比例均显著增高, 差异有统计学意义(P<0.001). 在177例IBS患者中, 共分为五种亚型, 分别为IBS-D (n = 77, 43.5%)、IBS-C (n = 27, 15.3%)、IBS-M (n = 11, 6.2%)、IBS-U (n = 30, 16.9%)以及PI-IBS (n = 32, 18.1%), 如图1所示.

2.2 IBS患者和健康对照者血清TNFα、hs-CRP水平的比较研究 本研究发现, 与健康对照组相比, IBS患者血清非特异性炎症标志物hs-CRP表达水平及促炎因子TNFα的水平均显著增高, 差异有显著统计学意义(P<0.001, 见表2和图2).

2.3 不同IBS亚型患者血清TNFα、hs-CRP表达水平的比较研究 为进一步了解在新的罗马Ⅳ诊断标准下, 两种炎症标记物在5种不同IBS亚型中的表达差异, 我们对5种IBS亚型血清TNFα和hs-CRP水平进行了F检验, 发现PI-IBS和IBS-D组血清TNFα和hs-CRP水平较其他三种亚型显著增高, 差异有统计学意义(P<0.001, 见表3和图3).

2.4 PI-IBS与IBS-D组患者血清hs-CRP、TNFα表达水平的相关性分析 根据结果2.3的提示, IBS-D组和PI-IBS组为与炎症密切相关的亚型, 为进一步了解这两种炎症相关亚型中炎症非特异性标志物hs-CRP与促炎因子TNFα的表达相关性, 我们将两者进行了Pearson相关分析, 发现IBS-D组血清hs-CRP的水平与TNFα的水平呈显著正相关(P<0.001), 相关系数为0.814, PI-IBS组血清hs-CRP的水平与TNFα的水平呈显著正相关(P<0.05), 相关系数为0.432 (见图4).

3 讨论

本研究发现, 在新的罗马Ⅳ诊断标准下, IBS患者血清非特异性炎症标志物hs-CRP的表达水平显著高于正常对照组, 并且在五种不同类型的IBS亚型中, IBS-D和PI-IBS亚型患者血清TNFα、hs-CRP的表达水平高于IBS-C、IBS-M及IBS-U亚型. 在IBS-D和PI-IBS亚型中, 血清hs-CRP的表达水平与促炎细胞因子TNFα呈正相关.

在新的罗马Ⅳ诊断标准下, 扬州地区诊断的177例IBS患者中, 绝大多数为IBS-D和PI-IBS, 分别占43.5%和18.1%, 这与前期的一些研究相一致[14-17]. 从一般资料来看, IBS患者与正常对照相比, 高中以下水平的占比反而降低, 说明学历层次高可能是IBS的一个危险因素, 但在低收入范围内, IBS占比较正常对照高, 说明收入低可能也是IBS的一个危险因素, 当然这都是单因素分析的结果, 需要多元回归进一步确证. 而在新的诊断标准下, IBS患者焦虑、抑郁水平远远高于正常对照, 这也与以

表 1　肠易激综合征患者和正常对照者一般资料分析

	IBS (n = 177)	HC (n = 174)	P value[1]
特征			
性别–女性, n (%)	123 (69.5)	124 (71.4)	NS
年龄(mean ± SD) (岁)	39.12 ± 15.23	40.56 ± 14.28	NS
体重指数(mean ± SD) (kg/m^2)	23.24 ± 2.15	24.16 ± 2.92	NS
教育–低于高中, n (%)	66 (37.35)	84 (48.3)	0.037
家庭收入–<7000$/年, n (%)	82 (46.32)	62 (35.71)	0.042
心理状态			
焦虑, n (%)	48 (27.81)	12 (6.98)	0.000
抑郁, n (%)	16 (8.91)	1 (0.56)	0.000

[1]连续变量采用t检验, 分类变量采用χ^2检验. NS: 无显著性差异. IBS: 肠易激综合征; HC: 正常对照.

表 2　肠易激综合征患者和健康对照者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究

	IBS患者(mean ± SD)	健康对照(mean ± SD)	P值
TNFα (pg/mL)	18.35 ± 7.61	8.79 ± 2.00	<0.001
hs–CRP (mg/L)	4.06 ± 2.56	1.26 ± 0.50	<0.001

IBS: 肠易激综合征; TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs–CRP: 超敏C反应蛋白.

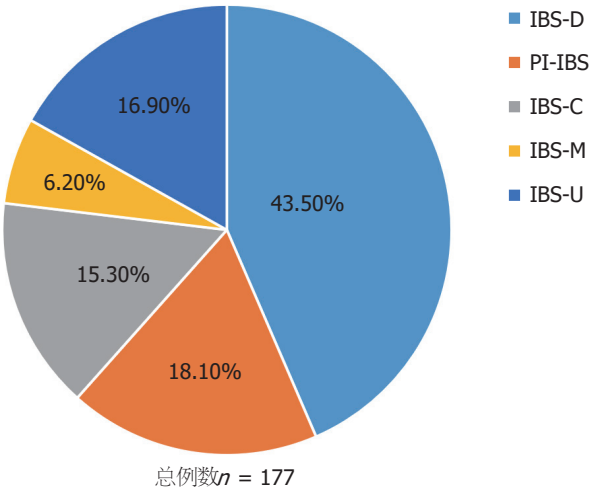


图 1　肠易激综合征分型(Rome Ⅳ标准). IBS–D: 腹泻型肠易激综合征; PI–IBS: 感染后肠易激综合征; IBS–C: 便秘型肠易激综合征; IBS–M: 混合型肠易激综合征; IBS–U: 不定型肠易激综合征.

往的多项研究相一致.

此外, 我们的研究发现, IBS患者血清炎症标志物TNFα、hs-CRP的表达水平显著高于正常对照组, 这与以往的研究结果是一致的[18,19], 进一步说明先天免疫系统功能障碍和低度炎症可能在IBS的发生发展中起着重要作用[9]. 从我们的研究结果来看, 在五种不同类型的IBS亚型中, IBS-D和PI-IBS亚型患者血清hs-CRP的表达水平高于IBS-C、IBS-M及IBS-U亚型. 虽然以往的研究中也有研究者发现IBS-D血清TNFα[18]或者hs-CRP[19]的表达水平高于正常对照组和IBS-C组, 这可能可以用炎症反应是IBS-D的突出的病理生理学特征来解释[20], 但未有研究纳入PI-IBS亚型与其他亚型的比较, 也很少有研究系统的对比五种不同亚型IBS炎症因子的表达异同. 我们的研究证实, 在所有亚型的IBS患者中, 只有IBS-D和PI-IBS患者炎症标志物的表达明显升高, 高于正常对照和其他三种亚型, 充分说明IBS-D和PI-IBS亚型与慢性和持续性肠道炎症密切相关. 前期有学者也通过其他炎症因子证明了IBS-D或PI-IBS与肠道慢性炎症的关系. 例如, Yang等[21]发现在PI-IBS小鼠模型中干扰素γ (interferon-γ, IFN-γ), 白细胞介素 (interleukin, IL)-1β, IL-17和IL-12的表达水平较正常组小鼠均显著增高, 而IL-10和IL-4的水平显著降低; Chen等[14]发现PI-IBS患者肠道粘膜IFN-γ的水平增高而IL-10水平降低, 这表明感染可能影响Th1/Th2平衡, 而免疫反应的失调可能是IBS的一个重要原因. Hod等[19]研究发现hs-CRP水平与IBS-D患者症状的严重程度密切, 但该研究只纳入了IBS-D和IBS-C两种亚型. HsCRP是一种非特异性的炎症标志物, 虽然有研究发现其与IBS相关, 但在IBS-D和PI-IBS两种亚型中其是否与公认的促炎因子TNFα相关联尚未有报道. 我们的研究发现, 在炎症相关的这两种亚型中, hs-CRP和TNFα呈显著正相关, 说明非特异性的炎症标志物hs-CRP能很好的反映这两种亚型患者的炎症

表 3　不同肠易激综合征亚型患者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究

	TNFα (pg/mL, mean ± SD)	F	*P*值	hs-CRP (mg/L, mean ± SD)	F	*P*值
IBS-D	23.92 ± 2.29			5.66 ± 1.62		
PI-IBS	24.65 ± 1.52			5.92 ± 2.08		
IBS-C	8.89 ± 1.70			1.34 ± 0.58		
IBS-M	9.78 ± 2.17			1.43 ± 0.70		
IBS-U	8.98 ± 1.61	611.9	<0.001	1.38 ± 0.48	97.31	<0.001

TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; PI-IBS: 感染后肠易激综合征; IBS-C: 便秘型肠易激综合征; IBS-M: 混合型肠易激综合征; IBS-U: 不定型肠易激综合征.

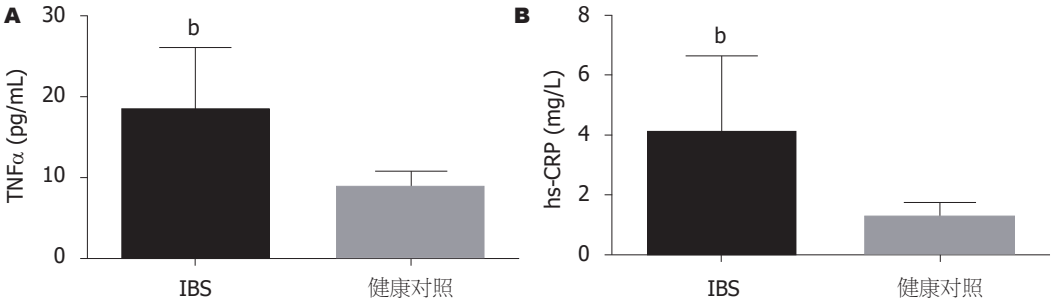


图 2　肠易激综合征患者和健康对照者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究. A: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者较健康对照者血清肿瘤坏死因子α的表达水平显著增高(^{b}*P*<0.001); B: IBS患者较健康对照者血清超敏C反应蛋白的表达水平显著增高(^{b}*P*<0.001). IBS: 肠易激综合征; TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

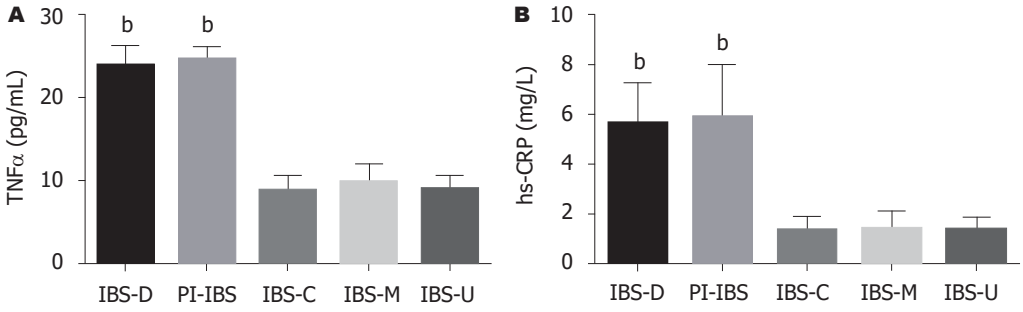


图 3　不同肠易激综合征亚型患者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究. A: 腹泻型IBS(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)和感染后IBS (postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)亚型较其他三种亚型患者血清肿瘤坏死因子α的表达水平显著增高(^{b}*P*<0.001); B: IBS-D和PI-IBS亚型较其他三种亚型患者血清超敏C反应蛋白的表达水平显著增高(^{b}*P*<0.001). IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; PI-IBS: 感染后肠易激综合征; IBS-C: 便秘型肠易激综合征; IBS-M: 混合型肠易激综合征; IBS-U: 不定型肠易激综合征; TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

状态.

综上所述, 在新的罗马Ⅳ诊断标准下, 扬州地区IBS患者存在明显的低度炎症反应, 并且在五种亚型中, PI-IBS和IBS-D亚型的炎症状态更明显, 提示临床根据不同亚型给予积极有效的抗炎治疗.

当然本研究还存在一定的局限性, 比如我们只观察了外周血炎症因子的表达, 有时不能代表肠道炎症局部的表现, 未来研究中最好通过肠道组织样本的收集来丰富今天的结果. 另外一个局限性为本次研究总样本量不大, 导致某些亚型的病例数只有十几例, 可能在某种程度上会造成部分研究结果存在偏倚. 期待未来进一步扩大样本量加以确证.

文章亮点

实验背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以慢性腹痛、腹胀和肠道习惯改变为特征的功能性胃肠道疾病, 但其确切的发病机制仍不十分清楚. 近年来, 越来越多的证据表明, 低度炎症在IBS的发生发展中起着重要作用. 但IBS的确切炎症标志物是什么, 这些炎症标志物与IBS的诊断和分型之间有何关联均不清楚.

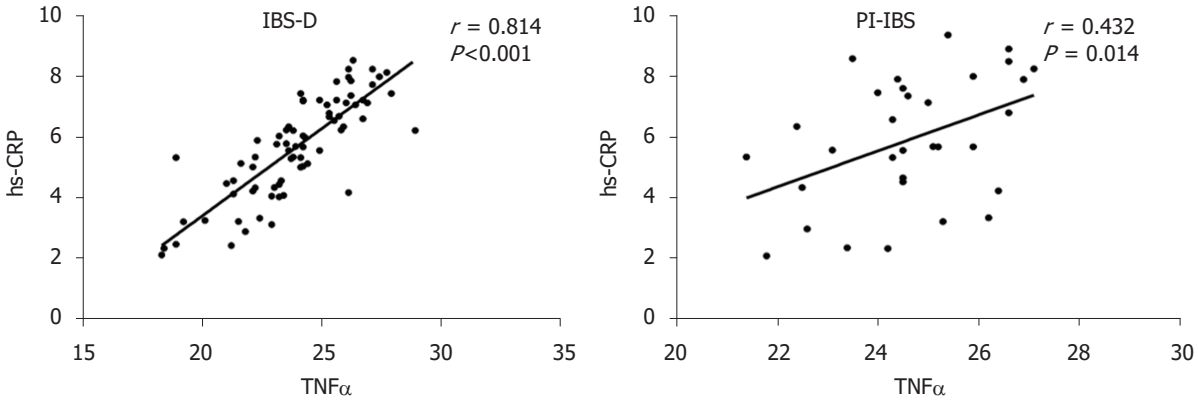


图 4　感染后肠易激综合征与腹泻型肠易激综合征组患者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的相关性分析. A: 腹泻型肠易激综合征组患者血清超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor-alpha, TNFα)的表达呈高度正相关(r = 0.814, ^bP<0.001); B: 感染后肠易激综合征组患者血清hs-CRP和TNFα的表达呈中度正相关(r = 0.432, ^aP<0.05). IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; PI-IBS: 感染后肠易激综合征; TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

实验动机

明确肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-alpha, TNFα)和超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)是否可以成为IBS诊断和分型的潜在生物标记物.

实验目标

本研究旨在了解IBS血清炎症标志物TNFα、hs-CRP的表达情况及其与IBS亚型的关联, 以期为不同亚型IBS患者开展针对性治疗和护理提供实验基础.

实验方法

本研究采用酶联免疫吸附法检测血清TNFα浓度, 利用免疫透射比浊法检测血清hs-CRP的浓度; 采用焦虑自评量表和抑郁自评量表对病例组和对照组的焦虑、抑郁状况进行评估. 在此基础上采用χ^2检验、t检验及相关分析创新性的研究非特异性炎症标志物hs-CRP与IBS诊断和分型之间的关联.

实验结果

本研究达到预期的研究目标并发现, 在新的罗马IV诊断标准下, IBS血清炎症标志物TNFα、hs-CRP的高表达与腹泻型IBS (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)和感染后IBS (postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)亚型密切相关. 在IBS-D和PI-IBS亚型中, 血清hs-CRP的表达水平与促炎细胞因子TNFα呈正相关.

实验结论

本研究通过实验证实hs-CRP可能可以作为潜在的炎症标志物用于IBS-D和PI-IBS的辅助诊断和治疗. 在新的罗马Ⅳ诊断标准下, 扬州地区IBS患者存在明显的低度炎症反应, 并且在五种亚型中, PI-IBS和IBS-D亚型的炎症状态更明显, 提示临床根据不同亚型给予积极有效的抗炎治疗.

展望前景

本研究只观察了外周血炎症因子的表达, 有时不能代表肠道炎症局部的表现, 在未来研究中将通过肠道组织样本的收集和实验来丰富今天的结果. 另外本次研究总样本量不大, 导致某些亚型的病例数只有十几例, 可能在某种程度上会造成部分研究结果存在偏倚, 未来将进一步扩大样本量加以明确.

4　参考文献

1 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]

2 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]

3 Keshteli AH, Madsen KL, Mandal R, Boeckxstaens GE, Bercik P, De Palma G, Reed DE, Wishart D, Vanner S, Dieleman LA. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 723-732 [PMID: 30706502 DOI: 10.1111/apt.15141]

4 Lee OY. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 5-7 [PMID: 20535320 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.5]

5 Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1149-72.e2 [PMID: 25224525 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.002]

6 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]

7 Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, Lembo AJ, Parkman HP, Rao SS,

Sperber A, Spiegel B, Tack J, Vanner S, Walker LS, Whorwell P, Yang Y. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144634 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.014]

8 Lucak S, Chang L, Halpert A, Harris LA. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: evidence-based treatment in practice. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 253-275 [PMID: 28203283 DOI: 10.1177/1756283X16663396]

9 Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133-146 [PMID: 28404070 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1]

10 Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 171-187 [PMID: 29507464 DOI: 10.20524/aog.2018.0229]

11 Jegede RO. Psychometric attributes of the Self-Rating Anxiety Scale. *Psychol Rep* 1977; 40: 303-306 [PMID: 840986 DOI: 10.2466/pr0.1977.40.1.303]

12 Liao J, Zhu S, Li X. Anxiety and depression in paradoxical insomnia: a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 231-238 [PMID: 29386896 DOI: 10.2147/NDT.S156058]

13 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379 [PMID: 5172928 DOI: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0]

14 Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]

15 De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS, Jewell DP, de Silva HJ. Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 619-624 [PMID: 22486731 DOI: 10.3109/00365521.2012.666672]

16 Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Moochhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526 [PMID: 12631663 DOI: 10.1136/gut.52.4.523]

17 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]

18 Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine* 2017; 93: 34-43 [PMID: 28506572 DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.005]

19 Hod K, Ringel-Kulka T, Martin CF, Maharshak N, Ringel Y. High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 227-232 [PMID: 25930973 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000327]

20 Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6593-6627 [PMID: 29085207 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593]

21 Yang B, Zhou X, Lan C. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 43 [PMID: 25886744 DOI: 10.1186/s12876-015-0272-8]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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 2020年8月28日; 28(16): 789-795

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.789

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

文献综述 REVIEW

外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用

刘南斌, 许 艳, 施宝民

刘南斌, 许艳, 施宝民, 同济大学附属同济医院普通外科 上海市 154000

刘南斌, 硕士在读, 从事肝胆系统肿瘤发生、发展分子机制研究.

作者贡献分布: 本文综述由刘南斌与许艳完成; 施宝民审校.

通讯作者: 施宝民, 教授, 主任医师, 154000, 上海市普陀区新村路389号, 同济大学附属同济医院普通外科. baominsph@163.com

收稿日期: 2020-05-14
修回日期: 2020-06-25
接受日期: 2020-07-05
在线出版日期: 2020-08-28

Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis

Nan-Bin Liu, Yan Xu, Bao-Min Shi

Nan-Bin Liu, Yan Xu, Bao-Min Shi, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 154000, China

Corresponding author: Bao-Min Shi, Professor, Chief physician, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, No. 389 Xincun Road, Putuo District, Shanghai 154000, China. baominsph@163.com

Received: 2020-05-14
Revised: 2020-06-25
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-08-28

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is often diagnosed at an advanced stage and easy to metastasize, and therefore it has a poor prognosis, greatly threatening the lives of patients. Recurrence and metastasis are the key points and difficulties in PC prevention and treatment. Recent studies have shown that exosomes participate in and regulate the metastasis and invasion of PC cells, which may become a new target for the prevention and treatment of PC metastasis. Exosomes and their various components may be involved in the following processes: Destroying the tight junctions of tumor cells, enhancing the invasiveness of PC cells, promoting epithelial-mesenchymal transition of PC cells, promoting niche formation before metastasis, affecting energy metabolism of PC cells, and inhibiting host immune response. In this paper, we give a brief overview of the role that exosomes play in PC metastasis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Exosomes; Metastasis

Citation: Liu NB, Xu Y, Shi BM. Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 789-795
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/789.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.789

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)发现晚、易转移、预后差, 是威胁人类健康的重大疾病. 其中复发和转移是防治的重点和难点. 近期的研究表明, 外泌体参与和调控了PC细胞的转移和侵袭能力, 可能成为防治PC转移的新靶点. 外泌体及其各类成分可能参与了以下过程: 破坏肿瘤细胞紧密连接、增强侵袭力、促进上皮-间充质转化、促进转移前生态位形成、影响细胞能量代谢、抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸等. 现将外泌体在PC转移中如何发挥作用的研究进展做一简要概述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 外泌体; 转移

核心提要: 外泌体及其成分参与调控了胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞的转移. 可能机制如下: 破坏PC细胞紧密连接; 增强PC细胞侵袭力; 促进PC细胞上皮-间充质转化; 促进转移前生态位形成; 影响肿瘤细胞能量代谢; 抑制宿主免疫反应等.

文献来源: 刘南斌, 许艳, 施宝民. 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 789-795
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/789.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.789

0 引言

2018年全球癌症统计显示, 在185个国家中胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是导致死亡的第七大恶性肿瘤[1]. PC多起源于胰腺导管上皮细胞和腺泡细胞. 患者早期无特异性症状, 就诊时多已发生转移, 手术切除率低, 预后极差. 5年生存率低, 约5%-10%[2]. 虽然研究众多, 却收效甚微.

近期的许多研究表明[3], 外泌体参与和调控了PC细胞的转移和侵袭性, 可能成为预防PC转移的新靶点. 本文将对目前的研究进展做一综述.

1 外泌体研究背景

外泌体起源于溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体, 可通过胞吐作用分泌至细胞间隙. 早在1979年, Trams等[4]就首次使用“exosomes”描述源自正常细胞和肿瘤细胞质膜的微囊泡. 1983年, Johnstone等[5]在探索网织红细胞向成熟红细胞转变的过程中发现了外泌体, 但没有给予正式命名, 直到1987年, 他们在实验中分离出外泌体并给予了正式命名.

外泌体含有大量的蛋白质、核酸、脂质等生物活性物质. 外泌体中的蛋白质按照功能可以分为两类: 一类具体参与外泌体的形成, 另一类能表达细胞类型特异. 外泌体中的核酸包括多种类型的RNA, 如微小RNA (microRNA, miRNA)、环状RNA、长链非编码RNA等, 以及少量DNA. 外泌体中的脂质大多集中在膜表面, 其类型丰富包括胆固醇、神经鞘磷脂、神经酰胺, 磷脂酰丝氨酸等(图1)

外泌体广泛参与到了各类肿瘤的转移当中, 例如Le等[6]报道乳腺癌中乳腺癌细胞源性外泌体中miR-200可改变癌细胞的基因表达; Chen等[7]报道肝细胞癌中MHCC97H细胞分泌的外泌体可介导上皮间质细胞的转化; Umezu等[8]报道黑色素瘤细胞系的外泌体miR-135b可促进内皮血管形成等. 不同来源的外泌体在PC转移过程中更是发挥了重要作用.

2 外泌体在PC转移中作用的研究进展

2.1 破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移 紧密连接是相邻细胞的细胞膜共同构成的一种细胞连接复合物, 紧密连接的存在有利于将两个细胞连接在一起防止大分子穿过间隙. Panc02和Panc02-H7是两株等基因但转移潜能不同的胰腺导管细胞腺癌(pancreatic ductal cell adenocarcinoma, PDAC)细胞, 后者的转移潜能明显高于前者. Yu等[9]将PKH 67标记的Panc02-H7源性外泌体与Panc02细胞共培养. 发现Panc02细胞可吸收该外泌体, 随后他们利用细胞粘附实验证明吸收该外泌体的Panc02细胞系粘附性明显降低, 说明Panc02-H7源性外泌体可破坏细胞之间的紧密连接, 增加迁移. 在胆管癌中也存在相似机制, 郦铮铮等[10]研究表明, 胆管癌细胞源性外泌体可以通过内质网应激而使得内皮细胞紧密连接蛋白ZO-1及CLDN5明显下调, 导致血管内皮细胞屏障破坏, 促进胆管癌细胞发生转移(表1). 上述研究表明, 外泌体能破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移. 但PC细胞源性外泌体(pancreatic cancer cell-derived exosomes, PC-EXOS)破坏肿瘤细胞间的紧密连接的机制尚不清楚, 深入探索关键分子, 有利于明确其转移机制, 为抑制转移带来可能.

2.2 增强PC细胞的侵袭力 外泌体可以在细胞之间介导信息传递, 细胞间信息传递可以促使受体细胞的侵袭能力增强, 有助于肿瘤的转移.

Wang等[11]报道低氧条件下, 外泌体miR-301a可以通过PTEN/PI3Kg通路介导巨噬细胞向M2型极化, 促进PC细胞转移能力的提高. Masamune等[12]报道PC-EXOS能在胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)中激活PI3K/Akt和MAP信号通路促进肿瘤的发展和侵袭力的增强. Li等[13]对PC患者血浆中外泌体提取、分离后发现, PC-EXOS分泌的miR-222可直接调节p27, 促进细胞的侵袭和增殖, 还可通过抑制PPP2R2A的表达而激活AKT, 从而诱导p27磷酸化和胞质p27的表达, 促进细胞的生存和转移. Pessolano等[14]对体外PC模型中外泌体进行研究发现, 外泌体蛋白Annexin A1可以促进PC侵袭、迁移和新生血管形成. Zhang等[15]通过体外小鼠实验证明, PC-EXOS可分泌蛋白Ling28B, 并将其转移到其他PC细胞, 激活Ling28B/Let-7/HMGA2/PDGFB途径将循环中的PSC聚集, 最终导致远处转移能力的提高(表2).

关于外泌体增强PC细胞侵袭力的研究已有很多, 不同细胞源性外泌体增强肿瘤细胞侵袭力的方式不尽相同, 具有复杂性. 可以肯定外泌体能增强PC细胞的侵袭力, 但外泌体内部不同成分间是否会相互作用, 从而影响外泌体对PC细胞的作用仍不清楚, 需要进一步研究.

表 1　破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移

Ref.	关键机制
Yu等[9], 2017	胰腺癌细胞Panc02-H7源性外泌体降低受体细胞粘附性
郦铮铮等[10], 2019	胆管癌细胞源性外泌体下调紧密连接蛋白ZO-1及CLDN5

表 2　增强胰腺癌细胞的侵袭力

Ref.	关键机制
Wang等[11], 2020	miR-301a介导巨噬细胞向M2型极化
Li等[13], 2018	miR-222直接或间接调节p27
Masamune等[12], 2018	PC-EXOS激活PI3K/Akt 和 MAP信号
Pessolano等[14], 2018	外泌体蛋白 Annexin A1促进侵袭
Zhang等[15], 2019	PC-EXOS激活Ling28B/Let-7/HMGA2/PDGFB途径

PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体.

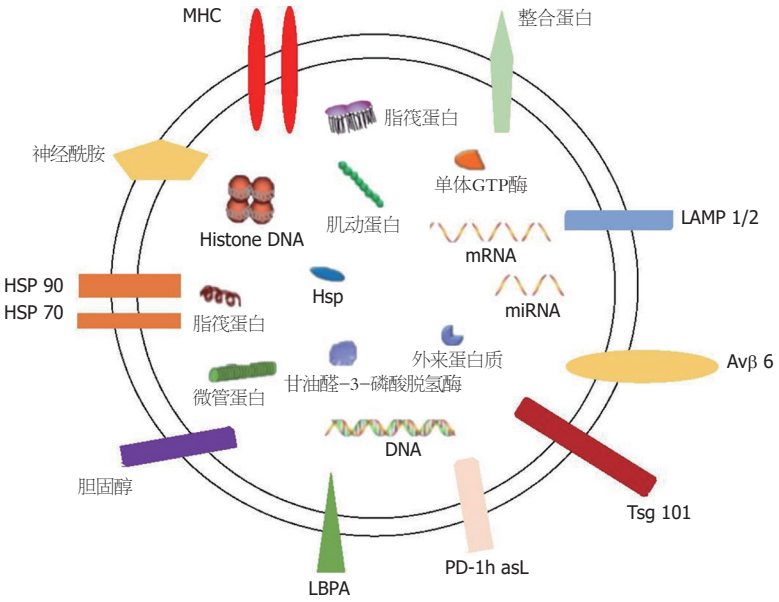


图 1　外泌体的结构与成分.

2.3 促进肿瘤细胞上皮-间充质转化　上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞经历多种生化反应, 转化为具有间充质表型细胞的过程. 与上皮细胞相比, 间充质表型的细胞的运动能力更强, 具有更强的细胞迁移力、侵袭力、对抗凋亡的抵抗力[16].

Kikuta等[17]将PC细胞与PC患者的胰腺组织中分离出的PSC在体外共培养后, 发现经过PSC的诱导, PC细胞逐渐具有成纤维细胞样外观和疏松的细胞连接, 说明PSC可促进PC细胞的EMT. Charrier等[18]利用小鼠模型实验也证实该观点, 他们发现激活后的PSC可释放富含miR-21的外泌体, 作用于PC细胞, 促进EMT. 此外PC-EXOS中包含了很多参与调控上皮间质转化的调控因子, 如 Annexin A2等. Wu等[19]研究在PDAC中, 旁分泌IL-6信号的Stat3/Nrf2途径能促进PSC介导EMT相关基因表达, 增强上皮间充质转化(表3). 外泌体促进肿瘤细胞发生上皮间充质转化, 促进其发生转移的机制较为明确. 但是否所有细胞的来源的外泌体均可以促进PC细胞发生上皮间充质转化, 仍然需要进一步研究.

2.4 促进转移前生态位的形成　“转移前生态位”一词是用来描述在肿瘤细胞发生转移前, 在预转移器官形成的有利于肿瘤细胞转移的微环境. PSC、成纤维细胞、肌成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞和细胞外间质都在转移前生态位的构成中发挥作用[20].

表 3 促进肿瘤细胞上皮–间充质转化

Ref.	关键机制
Kikuta等[17], 2010	PSC促进胰腺癌细胞上皮间充质转化
Charrier等[18], 2014	miR–21促进上皮间充质转化
You等[116], 2014	间充质表型的细胞的运动能力更强
Wu等[19], 2017	Stat3/Nrf2途径促进上皮间充质转化相关基因表达

PSC: 胰腺星状细胞.

PC-EXOS可对拟转移器官微环境中的间质细胞进行改造并刺激血管再生, 促进适宜肿瘤细胞远处定植的转移前生态位的形成. Nazarenko等[21]将富含Tspan8蛋白的PC-EXOS注入PC小鼠模型, 分析小鼠PC细胞增殖、转移行为后发现, Tspan8蛋白可通过参与内皮细胞活化通路, 刺激原发部位的血管生成, 进而促进原发部位肿瘤细胞的转移. Costa-Silva等[22]将PC细胞注射入实验鼠脾内, 通过观察其肝脏的变化, 证明肝库普弗细胞可选择性吸收PC细胞分泌的外泌体, 诱导自身释放转化生长因子β, 该因子促进肝星状细胞产生纤维连接蛋白, 有助于产生适合PC转移的生态位. Rana等[23]研究指出, PC-EXOS中miRNA和四天半胱氨酸也对转移前生态位的形成有调节作用.

此外, 其他肿瘤细胞来源的外泌体在转移前生态位的形成中也有类似作用. Chowdhury等[24]将前列腺癌细胞来源的外泌体与间充质干细胞共培养后发现, 后者可分化为α-SMA阳性的肌成纤维细胞, 该细胞既可促进血管生成又可增强肿瘤细胞侵袭能力, 有助于转移前生态位的形成(表4).

上述研究表明, 外泌体可发挥信使作用, 在远隔器官形成适合肿瘤生长的“生态位”, 促进其发生转移. 但其机制仍然不是很明确, 不同细胞来源的外泌体是否都促进转移前“生态位”的形成, 仍然需要深度挖掘以明确.

2.5 影响肿瘤细胞的能量代谢 肿瘤细胞在许多方面不同于正常细胞, 细胞代谢改变是肿瘤的特征之一. Zhao等[25]检测PC组织中癌症相关成纤维细胞源性外泌体(cancer-associated fibroblast-derived exosomes, CAF-EXOS)内容物后发现, 其含有氨基酸、脂类和三羧酸循环中间体在内的完整的代谢物. 通过13C标记实验证实CAF-EXOS为缺乏营养的PC细胞提供能量的多种机制, 包括破坏正常细胞的线粒体氧化代谢通路, 为PC细胞提供现有代谢物质等. Sousa等[26]发现, PDAC在缺乏能量物质时, 可刺激肿瘤微环境中PSC发生自噬效应并分泌丙氨酸, 维持肿瘤代谢水平.

此外, 单个肿瘤细胞产生的外泌体可给其他肿瘤细胞供能. Yan等[27]利用细胞实验证明乳腺癌细胞胞外囊泡的miR-105, 能在肿瘤微环境中传递至肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblast, CAF), 诱导 CAF 根据代谢水平的不同而表现出不同的代谢状态. Fong等[28]利用乳腺癌小鼠模型研究发现, 乳腺癌细胞所分泌的富含miR-122的外泌体可通过下调丙酮酸激酶活性而抑制非乳腺癌细胞对葡萄糖的摄取(表5).

外泌体影响肿瘤细胞的能量代谢研究成果较少, 现有的研究对其具体作用途径不甚明了. 正常细胞发生癌变以后, 其能量代谢本身也会发生变化, 外泌体及其成分如何参与到这一过程, 发挥了什么样的作用, 仍然需要进一步阐明.

2.6 抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸 Zhou等[29]研究发现, PC-EXOS可释放miR-203下调树突状细胞中TLR4受体的表达, 并抑制TNF-a、IL-12等因子的分泌, 从而干扰正常的免疫应答. Javeed等[30]将PC-EXOS导入CD14单核细胞后发现, PC-EXOS可通过调节STAT3信号通路, 将正常单核细胞转化为具有免疫抑制作用的单核细胞. Whiteside等[31]研究发现, 包括PC在内的大多数肿瘤源性外泌体都可以通过调控T细胞和NK细胞的活性, 活化TCR信号通路而抑制免疫反应. 巨噬细胞有M1和M2两种亚型, M1型促进炎症反应, M2型抑制炎症反应; Hu等[32]研究发现, 在PC组织侵袭边界巨噬细胞多为M2型, 有利于减弱免疫系统对肿瘤细胞的吞噬作用(表6).

外泌体对免疫功能的调控具有复杂性. 根据外泌体来源、内部成分、靶向细胞的不同, 可发挥完全相反的作用. 外泌体内部成分之间、外泌体与PC细胞之间均存在复杂的相互作用, 需要深入研究, 以明确其机制.

外泌体及其某些结构或者成分, 可能通过以下通路对PC的转移和侵袭能力进行调控. 据推测, 不同通路之间会有所交叉, 不会孤立性发挥作用, 各种通路之间是不是是联合或者序贯发挥作用, 有待于进一步研究证实(图2).

3 结论

外泌体自发现以来备受关注, 已证实在PC转移等方面

表 4　促进转移前生态位的形成

Ref.	关键机制
Nazarenko等[21], 2010	Tspan8蛋白参与内皮细胞活化通路
Rana等[23], 2012	miRNA和四天半胱氨酸调节生态位形成
Chowdhury等[24], 2015	PSC可分化为α-SMA阳性的肌成纤维细胞
Costa-silva等[22], 2015	肝库普弗细胞吸收PC-EXOS
查秀芳等[20], 2018	多种细胞参与转移前生态位形成

miRNA: 微小RNA; PSC: 胰腺星状细胞; PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体.

表 5　影响肿瘤细胞的能量代谢

Ref.	关键机制
Fong等[28], 2015	下调丙酮酸激酶活性
Zhao等[25], 2016	破坏正常细胞的线粒体氧化代谢通路
Sousa等[26], 2016	PSC发生自噬
Yan等[27], 2018	miR-105诱导CAF代谢改变

PSC: 胰腺星状细胞; CAF: 肿瘤相关成纤维细胞.

表 6　抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸

Ref.	关键机制
Whiteside等[31], 2013	PC-EXOS活化TCR信号通路
Zhou等[29], 2014	PC-EXOS释放miR-203
Javeed等[30], 2017	PC-EXOS调节STAT3信号通路
Hu等[32], 2020	胰腺癌组织侵袭边界巨噬细胞多为M2型

PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体.

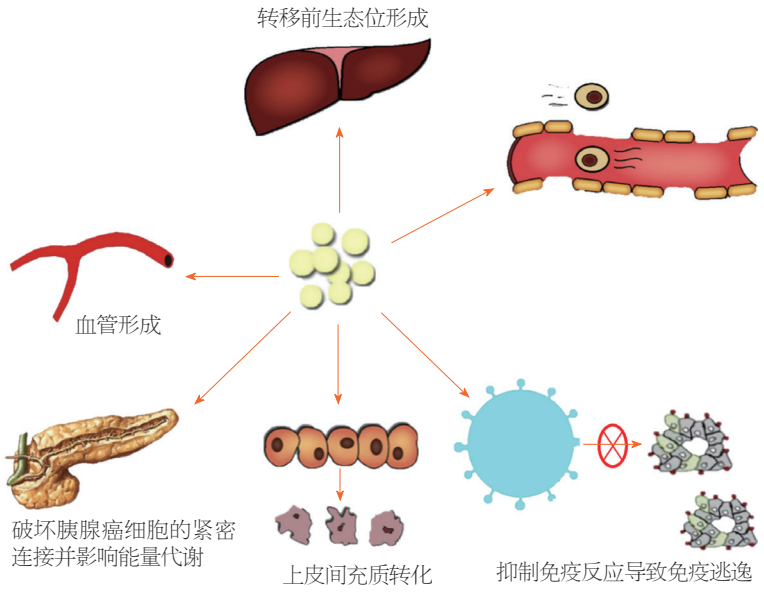


图 2　外泌体在胰腺癌转移中作用途径示意图.

发挥重要作用. 但还有很多问题亟待解决: (1)对不同细胞外泌体分泌机制及其调控因素尚不甚明了; (2)外泌体内部发挥调控作用的具体结构或者成分亦有待于进一步研究; (3)多种机制或者途径中间, 到底是联合、还是序贯发挥作用, 仍需要进一步证实; (4)目前研究仅局限于细胞或动物模型中, 距离临床应用研究还有待时日. 另外, 从技术角度看, 尽管已经趋向成熟, 但外泌体制备和提纯等相关实验技术还不能满足更广泛、更深入的研究. 相信不久的将来, 外泌体及结构成分可能会对PC的治疗研究揭开新的篇章.

4 参考文献

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

2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]

3 Steinbichler TB, Dudás J, Riechelmann H, Skvortsova II. The role of exosomes in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 2017; 44: 170-181 [PMID: 28215970 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.02.006]

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

5 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]

6 Le MT, Hamar P, Guo C, Basar E, Perdigão-Henriques R, Balaj L, Lieberman J. miR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis. *J Clin Invest* 2014; 124: 5109-5128 [PMID: 25401471 DOI: 10.1172/JCI75695]

7 Chen L, Guo P, He Y, Chen Z, Chen L, Luo Y, Qi L, Liu Y, Wu Q, Cui Y, Fang F, Zhang X, Song T, Guo H. HCC-derived exosomes elicit HCC progression and recurrence by epithelial-mesenchymal transition through MAPK/ERK signalling pathway. *Cell Death Dis* 2018; 9: 513 [PMID: 29725020 DOI: 10.1038/s41419-018-0534-9]

8 Umezu T, Tadokoro H, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1. *Blood* 2014; 124: 3748-3757 [PMID: 25320245 DOI: 10.1182/blood-2014-05-576116]

9 Yu Z, Zhao S, Ren L, Wang L, Chen Z, Hoffman RM, Zhou J. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation. *Oncotarget* 2017; 8: 63461-63483 [PMID: 28969005 DOI: 10.18632/oncotarget.18831]

10 郦铮铮, 孙洪伟, 张楠, 苏华芳. 胆管细胞癌来源的外泌体通过内质网应激破坏血管. 温州医科大学学报 2019; 49: 235-242 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.04.001]

11 Wang X, Luo G, Zhang K, Cao J, Huang C, Jiang T, Liu B, Su L, Qiu Z. Correction: Hypoxic Tumor-Derived Exosomal miR-301a Mediates M2 Macrophage Polarization via PTEN/PI3Kγ to Promote Pancreatic Cancer Metastasis. *Cancer Res* 2020; 80: 922 [PMID: 32060228 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3872]

12 Masamune A, Yoshida N, Hamada S, Takikawa T, Nabeshima T, Shimosegawa T. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce activation and profibrogenic activities in pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 71-77 [PMID: 29111329 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.141]

13 Li Z, Tao Y, Wang X, Jiang P, Li J, Peng M, Zhang X, Chen K, Liu H, Zhen P, Zhu J, Liu X, Liu X. Tumor-Secreted Exosomal miR-222 Promotes Tumor Progression via Regulating P27 Expression and Re-Localization in Pancreatic Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 610-629 [PMID: 30458449 DOI: 10.1159/000495281]

14 Pessolano E, Belvedere R, Bizzarro V, Franco P, Marco I, Porta A, Tosco A, Parente L, Perretti M, Petrella A. Annexin A1 May Induce Pancreatic Cancer Progression as a Key Player of Extracellular Vesicles Effects as Evidenced in the In Vitro MIA PaCa-2 Model System. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 3878 [PMID: 30518142 DOI: 10.3390/ijms19123878]

15 Zhang YF, Zhou YZ, Zhang B, Huang SF, Li PP, He XM, Cao GD, Kang MX, Dong X, Wu YL. Pancreatic cancer-derived exosomes promoted pancreatic stellate cells recruitment by pancreatic cancer. *J Cancer* 2019; 10: 4397-4407 [PMID: 31413760 DOI: 10.7150/jca.27590]

16 You Y, Shan Y, Chen J, Yue H, You B, Shi S, Li X, Cao X. Matrix metalloproteinase 13-containing exosomes promote nasopharyngeal carcinoma metastasis. *Cancer Sci* 2015; 106: 1669-1677 [PMID: 26362844 DOI: 10.1111/cas.12818]

17 Kikuta K, Masamune A, Watanabe T, Ariga H, Itoh H, Hamada S, Satoh K, Egawa S, Unno M, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 380-384 [PMID: 21081113 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.040]

18 Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J Cell Commun Signal* 2014; 8: 147-156 [PMID: 24464300 DOI: 10.1007/s12079-014-0220-3]

19 Wu YS, Chung I, Wong WF, Masamune A, Sim MS, Looi CY. Paracrine IL-6 signaling mediates the effects of pancreatic stellate cells on epithelial-mesenchymal transition via Stat3/Nrf2 pathway in pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2017; 1861: 296-306 [PMID: 27750041 DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.10.006]

20 查秀芳, 朱峰毅, 倪金良. 外泌体对胰腺癌的诊疗价值及应用前景. 国际消化病杂志 2018; 38: 166-169 [DOI: 10.3969/j.Issn.1673-534X.2018.03.004]

21 Nazarenko I, Rana S, Baumann A, McAlear J, Hellwig A, Trendelenburg M, Lochnit G, Preissner KT, Zöller M. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation. *Cancer Res* 2010; 70: 1668-1678 [PMID: 20124479 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2470]

22 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]

23 Rana S, Yue S, Stadel D, Zöller M. Toward tailored exosomes: the exosomal tetraspanin web contributes to target cell selection. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 1574-1584 [PMID:

22728313 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.06.018]
24 Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6: 715-731 [PMID: 25596732 DOI: 10.18632/oncotarget.2711]
25 Zhao H, Yang L, Baddour J, Achreja A, Bernard V, Moss T, Marini JC, Tudawe T, Seviour EG, San Lucas FA, Alvarez H, Gupta S, Maiti SN, Cooper L, Peehl D, Ram PT, Maitra A, Nagrath D. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. *Elife* 2016; 5: e10250 [PMID: 26920219 DOI: 10.7554/eLife.10250]
26 Sousa CM, Biancur DE, Wang X, Halbrook CJ, Sherman MH, Zhang L, Kremer D, Hwang RF, Witkiewicz AK, Ying H, Asara JM, Evans RM, Cantley LC, Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature* 2016; 536: 479-483 [PMID: 27509858 DOI: 10.1038/nature19084]
27 Yan W, Wu X, Zhou W, Fong MY, Cao M, Liu J, Liu X, Chen CH, Fadare O, Pizzo DP, Wu J, Liu L, Liu X, Chin AR, Ren X, Chen Y, Locasale JW, Wang SE. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 597-609 [PMID: 29662176 DOI: 10.1038/s41556-018-0083-6]
28 Fong MY, Zhou W, Liu L, Alontaga AY, Chandra M, Ashby J, Chow A, O'Connor ST, Li S, Chin AR, Somlo G, Palomares M, Li Z, Tremblay JR, Tsuyada A, Sun G, Reid MA, Wu X, Swiderski P, Ren X, Shi Y, Kong M, Zhong W, Chen Y, Wang SE. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 183-194 [PMID: 25621950 DOI: 10.1038/ncb3094]
29 Zhou M, Chen J, Zhou L, Chen W, Ding G, Cao L. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203. *Cell Immunol* 2014; 292: 65-69 [PMID: 25290620 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.09.004]
30 Javeed N, Gustafson MP, Dutta SK, Lin Y, Bamlet WR, Oberg AL, Petersen GM, Chari ST, Dietz AB, Mukhopadhyay D. Immunosuppressive $CD14^{+}HLA\text{-}DR^{lo/neg}$ monocytes are elevated in pancreatic cancer and "primed" by tumor-derived exosomes. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1252013 [PMID: 28197368 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1252013]
31 Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes). *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 245-251 [PMID: 23356291 DOI: 10.1042/BST20120265]
32 Hu H, Tu W, Chen Y, Zhu M, Jin H, Huang T, Zou Z, Xia Q. The combination of PKM2 overexpression and M2 macrophages infiltration confers a poor prognosis for PDAC patients. *J Cancer* 2020; 11: 2022-2031 [PMID: 32127930 DOI: 10.7150/jca.38981]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年8月28日; 28(16): 796-801

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.796

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

文献综述 REVIEW

早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望

颜学波, 申鼎成

颜学波, 申鼎成, 中南大学湘雅医学院附属株洲医院肝胆胰脾外科 湖南省株洲市 412007

颜学波, 在读研究生, 从事肝胆胰脾的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由颜学波完成; 申鼎成审校.

通讯作者: 申鼎成, 412007, 湖南省株洲市天元区长江南路116号, 中南大学湘雅医学院附属株洲医院肝胆胰脾外科. 1131425768@qq.com

收稿日期: 2020-05-29
修回日期: 2020-06-07
接受日期: 2020-06-24
在线出版日期: 2020-08-28

Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis

Xue-Bo Yan, Ding-Cheng Shen

Xue-Bo Yan, Ding-Cheng Shen, Department of Hepatobiliary and Pancreatosplenic Surgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital Xiangya Medical College of Central South University, Zhuzhou 412007, Hunan Province, China

Corresponding author: Ding-Cheng Shen, Department of Hepatobiliary and Pancreatosplenic Surgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital Xiangya Medical College of Central South University, No. 116 South Changjiang Road, Tianyuan District, Zhuzhou 412007, Hunan Province, China. 1131425768@qq.com

Received: 2020-05-29
Revised: 2020-06-07
Accepted: 2020-06-24
Published online: 2020-08-28

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common and potentially fatal emergencies of the digestive system. Aseptic inflammation of the pancreas caused by self-digestion of trypsin is considered to be the main pathogenesis of AP. The clinical course and prognosis of AP with different degrees of severity vary greatly, so early prediction of the severity of AP is of great significance to the diagnosis and treatment of this disease. In recent years, great progress has been made in the early risk assessment and severity stratification of AP patients with serum markers. This article gives an overview and discuss the prospects of serum markers for early prediction of the severity of AP.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Prediction; Severity; Serum markers

Citation: Yan XB, Shen DC. Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 796-801
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/796.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.796

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统最常见且具有潜在致命性的急症之一. 胰酶的自身消化引起的胰腺无菌性炎症被认为是目前AP最主要的发病机制. 不同严重程度的AP其临床病程及预后有较大的差异, 因此早期预测AP的严重程度对该病的诊治意义重大. 近年来, 血清标志物用于AP患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文就早期预测AP严重程度的血清标志物概况及展望进行综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 预测; 严重程度; 血清标志物

核心提要: 近年来, 血清标志物用于急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文就早期预测AP严重程度的血清标志物概况及展望进行综述.

文献来源: 颜学波, 申鼎成. 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 796-801
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/796.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.796

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是最常见的消化系统急症之一, 其发病率有逐年上升的趋势[1]. AP的临床病程经过和预后呈现出极大的异质性. 根据2012年国际胰腺病协会发布的AP《亚特兰大分类标准(修订版)》[2], AP按病情严重程度分为轻型AP (mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症AP (moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重症AP (severe acute pancreatitis, SAP). 临床上绝大部分(>90%)病例为MAP或MSAP, 主要表现为自限性的病程、胰腺局部并发症或短暂性的器官功能衰竭, 患者往往预后较好, 病死率低于5%. 而SAP患者往往伴有一个或多个持续性器官功能衰竭, 病死率高达15%-20%[3]. 因此早期预测AP的严重程度, 对预测进展为SAP的病人及时进行病情监测并进行有针对性的预防性治疗, 对提高AP患者的总体生存率和减轻经济负担具有至关重要的作用. 为了早期预测AP的严重程度, 国内外已做了较多的临床和基础研究. 近年来, 血清标志物用于AP患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文通过总结近年来报道的关于早期预测AP严重程度有价值的血清标志物的研究成果, 将各血清标志物按照急性期蛋白、细胞因子、胰蛋白酶原激活肽、抗蛋白酶、粘附分子、促血管生成素和潜在预测价值的标志物等进行分类做一综述, 为进一步探索AP严重程度预警指标提供方向.

1 急性期蛋白

急性期蛋白是不同类型的细胞之间的炎症介质, 临床上关于预测AP严重程度最常用的急性期蛋白是C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT), 脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)和血清穿透素-3 (pentraxin-3, PTX-3)以及其它急性期蛋白在临床实践中不太常用. 然而, 这些急性期蛋白均不是AP疾病特异性的标志物.

1.1 CRP 一项针对SAP患者的多中心临床试验中, Rau等[4]发现无论SAP患者是否伴有全身多器官功能障碍综合征(MODS), 无菌性或感染性胰腺坏死组、存活或死亡组之间患者的血清CRP水平均无明显差异. 当最佳截取值为430 mg/L时, CRP预测SAP患者发生感染性胰腺坏死或死亡的敏感度和特异度分别为40%和100%. 另有研究显示[5], 当AP患者入院时血清CRP值大于上限值90 mg/L以上或者起病48 h内绝对血清CRP值大于190 mg/L时, 其预测SAP的敏感度为83.3%, 特异性为69.5%. 总而言之, CRP在预测感染性胰腺坏死、持续性器官功能衰竭以及死亡等方面无明显疾病特异性, 因为大多数感染或炎症性疾病都伴随着CRP水平的升高. 国内外现有的诊治指南中均未提及CRP在AP病程中的作用[1,6]. 然而, 目前仍有许多教材将CRP视为评估AP严重程度的金标准.

1.2 PCT PCT是降钙素的前体, 由甲状腺、肝细胞和外周单核细胞释放, 其血清浓度与细菌、真菌感染以及脓毒血症密切相关[4,7]. 与CRP相比, PCT在区分细菌性炎症和非感染性炎症方面更为敏感(88% *vs* 75%)且更具特异性(81% *vs* 67%)[7]. PCT在AP病程中的作用目前研究较多, 一项纳入104例AP病例的欧洲多中心临床研究发现, 感染性胰腺坏死、MODS和死亡患者血清PCT水平明显升高, AP患者起病96 h内血清PCT浓度大于3.8 ng/mL时预测后期继发感染性胰腺坏死的敏感度和特异度分别为93%和79%[4]. PCT在早期预测AP严重程度中的价值已被诸多学者报道[4,8-10], 但是它们的研究结论不尽相同. 有研究发现起病36 h内SAP患者较MAP患者血清PCT水平明显升高, 且血清PCT浓度大于0.5 ng/mL时预测SAP的灵敏度和特异度分别为81%和86%[8], 近期Bezmarevic等[9]纳入起病24 h内的AP病例也同样证实了这一结论, 即血清PCT对早期预测SAP具有一定的价值. 然而, Modrau等[10]通过前瞻性连续收集75例起病48 h内的AP病例却得出了相反的结论, 研究发现APACHEII评分、Ranson评分和血清CRP水平预测SAP的价值明显高于PCT. 这些不同研究结果之间的差异性可能与纳入病例的时间点不同以及各研究样本中AP严重程度的分布比例差别较大有关. 由于PCT可在30 min内通过全自动分析或半定量条带试验进行检测, 因此PCT应在AP症状出现后早期使用, 为早期预警AP严重程度提供参考.

1.3 LBP 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌外膜的一部分, 它能激活免疫活性细胞, 尤其是单核巨噬细胞产生促炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factors-α, TNF-α)、白介素-1β (interleukins-1β, IL-1β)和IL-6. 由于人体血浆中多种物质的干扰, 临床上无法直接进行LPS浓度测定, 但LPS与血清蛋白的结合体LBP可被准确检测[11]. 尽管AP急性期主要表现为非感染性炎症反应, 但是实验室检查却发现血

清LBP水平明显升高, 非感染性胰腺炎的内毒素血症被认为是肠道细菌易位的结果. LBP在肝脏中产生, 它能增强LPS的毒性, 并通过结合高密度脂蛋白来中和LPS. Rau等[12]通过分析71例AP患者起病早期血清LBP和CRP水平, 发现两者在胰腺坏死、单个或多个器官功能衰竭患者中均明显升高, 血清LBP(截取值23 μg/mL)预测坏死性胰腺炎的敏感度和特异度分别为78%和60%. 进一步多因素分析发现血清LBP升高是呼吸功能衰竭和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)的独立危险因素. 然而, 总体来说, LBP预测AP严重程度的敏感度和特异度均不高, 有待后期大样本研究进一步明确其预测价值.

1.4 PTX-3 PTX-3是一种急性期蛋白, PTX-3可由中性粒细胞在炎症刺激下直接释放, 也可由其他细胞从头合成[13]. 研究表明[14]高血清PTX-3水平与全身炎症反应综合征、脓毒症及恶性肿瘤疾病的进展和高病死率有关. 2017年Deng等[15]报道重症AP患者PTX-3水平明显高于MAP患者, PTX-3预测重症AP的曲线下面积(area under curve, AUC)值为0.897可作为AP严重程度的独立预测因子. 2018年Simsek等[16]将PTX-3水平与44名AP患者的其它生物标志物比较, 发现AP积极治疗后PTX-3水平显著降低, 并预测其可作为AP炎症严重程度的诊断指标. 尽管结果令人振奋, 但PTX-3检测并没有在临床实践中常规使用, 因其检测过程繁琐且昂贵. 如果能实现自动化测量, PTX-3可能会在临床常规中发挥更重要的作用.

2 细胞因子

细胞因子是诱导细胞生长和分化的蛋白质, 细胞因子家族有五个亚类: 干扰素(interferons, IFNs)、ILs、集落刺激因子、TNFs和趋化因子. 大量不同类型的细胞因子被报道可用于AP严重程度的分层, 但是大多数主要是在病理生理学机制方面效能较大, 而在临床实践中应用较少.

2.1 IL-6 IL-6是机体应对对组织损伤时由巨噬细胞释放的一类具有促炎作用的细胞因子, 它能诱导急性期蛋白如CRP、血清淀粉样蛋白A和LBP等合成, 因此, 它的血清浓度峰值比CRP早24-36 h. 当无感染性胰腺坏死或器官功能衰竭时, IL-6血清水平在48 h内会迅速下降[17], 这一现象使IL-6不仅能被用于早期危险度分层, 而且还能早期预测感染等相关并发症的发生. 在一些单位血清IL-6水平被用于早期筛选SAP病人, 许多研究报道SAP患者血清IL-6水平明显增高, 但是它们预测的准确性差异较大[18]. 最近发表[19]的一项前瞻性研究显示AP患者起病1 d内的血清IL-6临界值为211 pg/mL时预测SAP的敏感度和特异度为57%和82%, 而Aoun等[20]发表的荟萃分析报告的结果显示起病1 d内的预测敏感性和特异性分别为83.6%和75.6%. 尽管许多学者均对IL-6很感兴趣, 但荟萃分析也提出了一些疑问, 即它是否能成为早期预测SAP理想的单一血清标志物并在临床实践中应用.

2.2 TNF-α TNF-α作为上游炎症调控介质, 它能直接从受损的胰腺细胞和许多类型的免疫细胞中释放出来[21]. 诸多研究报道血清TNF-α能在起病24 h内区分轻型和重症AP, 但是与IL-6相比它的预测效能较弱[22]. 但是Surbatovic等[23]发表了截然相反的结果, 他们的研究显示SAP患者发生MODS的比未发生MODS的血清TNF-α水平低、死亡患者比存活患者的血清TNF-α水平低, 认为TNF-α水平越低, 患者的预后往往越差. 而在1995年Paajanen等[24]研究认为血清TNF-α对预测AP严重程度无临床价值, 当然这或许与当年的免疫分析不如当今准确有关. 因此, 由于各研究数据的相互矛盾、预测效能低于IL-6或IL-8和它会迅速被肝细胞清除等原因, 使得TNF-α不太可能成为目前常规临床应用的候选细胞因子.

2.3 巨噬细胞移动抑制因子 当机体应对感染和炎症时, 单核巨噬细胞大量释放巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF), 一旦释放, MIF会诱导巨噬细胞表达促炎性介质(TNF-α、IL-6、IL-8和IFN-γ等), 并激活T淋巴细胞, 从而强烈促进炎症和免疫反应[25]. Sakai等[26]于2003年报道在重症胰腺炎病人中血清MIF水平明显高于轻型胰腺炎和健康人群, 来自Dambrauskas等[27]的数据证明AP病人起病数小时或数天内循环MIF水平的明显增高是区分重症胰腺炎和坏死性胰腺炎病人的强有力证据, 且该部分病人预后往往更差. 当血清MIF浓度大于1185 pg/mL时预测SAP的敏感度为47%、特异度达93%. 而另一研究[28]报道血清MIF浓度大于420 mg/L时预测SAP的敏感度和特异度分别为79%和75%, 该研究认为MIF不仅能早期预测AP的严重程度, 同时能早期预测胰腺坏死的发生. 近期一项研究[29]表明MIF水平与AP病情严重程度呈正相关. MIF在AP预后的预测方面似乎比较有前景, 但是仍需要后期大样本临床研究进一步证实.

3 胰蛋白酶原和胰蛋白酶原激活肽

胰蛋白酶原通过肠激酶被胰蛋白酶原激活肽(trypsinogen activation peptide, TAP)分解激活, 产生胰蛋白酶, 而胰蛋白酶反过来通过切断TAP来激活十二指肠中不活跃的消化性胰蛋白酶原[30]. 由于胰腺的炎症伴随着胰腺内酶原的激活和随后胰腺组织的自身消化, 胰蛋白酶进入血液循环. 1999年有研究首次报道AP患者血清中可检测到TAP水平的升高[31], 此后Tenner等[32]和Neoptolemos等[33]的多中心临床研究进一步证实TAP是

早期预测AP严重程度有价值的标志物. 由于胰蛋白酶原在AP的发病机制中起着关键作用, 并先于系统免疫反应起作用, 因此TAP在发病过程的早期即会升高. 最近一项研究发现TAP区分MAP和SAP的阳性预测值、阴性预测值、敏感度和特异度分别为91.9%、54.3%、68%和86.4%, 然而该研究的最主要的目的是用来诊断AP而不是用来给疾病严重程度进行分层.

4 α1/2抗胰蛋白酶

胰蛋白酶原的胰腺内激活在AP的发病机制中起着至关重要的作用, 然后激活的胰蛋白酶与α1抗胰蛋白酶(antitrypsin, AAT)和α2巨球蛋白结合, 形成胰蛋白酶2-AAT复合物, 这一血清复合物会在AP起病数小时内迅速升高并维持数天[34]. Hedstrom等[35]研究发现该复合物的水平可用于鉴别MAP、胰外并发症和SAP, 胰蛋白酶 2-AAT复合物受试者工作特征AUC较胰蛋白酶原-2和CRP均大(AUC 0.819 *vs* 0.756、0.726). Lempinen等[36]研究内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后AP血清标志物的早期变化时发现AAT复合物往往在ERCP术后24-48 h达到峰值浓度, 而胰蛋白酶原-2在2 h后即达到峰值并迅速, 因此作者认为AAT复合物用来早期诊断AP可能时效性不足. 但是, 临床实践发现这一不足往往影响甚微, 因为大部分病人一般不会起病后马上到医院就诊. AAT复合物临床检测较为简便, 采用双抗体夹心法检测, 两小时内可得到结果, 通过自动化的分析, 结果可以在几分钟内得到. 因此, AAT值得进一步研究并应用于临床AP严重程度的预测.

5 黏附分子

细胞粘附分子如细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和选择素家族等, 位于内皮细胞和白细胞表面, 它们可促进白细胞粘附在内皮细胞上, 从而促进中性粒细胞的跨内皮迁移. 由于白细胞在胰腺炎的发病机制中起着关键作用, 内皮细胞作为其血管内的目标靶点已成为人们关注的焦点, 从而阐明其在疾病中的作用及其潜在的诊断价值. 在生理条件下, ICAM-1在内皮细胞和上皮细胞中表达较低, 而在AP病人中其被发现明显高表达. 在AP的病程中, ICAM-1在肺内表达上调, 这解释了AP患者出现急性肺损伤的分子机制. 循环ICAM-1水平被研究发现能在AP患者起病48 h内将坏死性胰腺炎和水肿性胰腺炎区分开来, 其敏感度和特异度高达75%和85%[37]. 有研究[38]发现起病24 h内AP患者血清ICAM-1水平(AUC 0.712)诊断SAP的效能与APACHE-Ⅱ评分(0.770)相近并明显优于IL-6 (0.508). 综合上述研究发现, 尽管ICAM-1可能不会成为早期AP严重程度分层的首选标志物, 但是其在预测AP患者发生呼吸功能衰竭这一方面有特殊的价值, 后期需要更多的研究来验证这一猜想.

6 促血管生成素

促血管生成素2 (Angiopoietin-2, Ang-2)由内皮细胞产生, 可调节血管通透性, 在毛细血管渗漏的发病机制中起关键作用[39]. 它在凝血酶、组胺或氧化应激下爆发性分泌, 可诱导血管生成、血栓形成和炎症. Huang等[40]的一项包含170例AP患者的前瞻性研究中发现, AP患者的血浆Ang-2水平高于健康对照组, 且与MAP患者相比SAP患者血浆Ang-2水平偏高(P<0.05). 研究表明[41], Ang-2比PCT或LBP更准确地预测SAP、MOF、感染并发症和肠缺血. 它对SAP的诊断准确率为85% (相比之下, PCT为72%, LBP为65%, CRP为66%). 但该研究的存在缺陷, 即研究患者的血液标本是在患者入院后5 d内的随机时段抽取, 因此后续研究有必要在AP早期集中采集血清学标本.

7 潜在预测价值的标志物

在此部分, 我们以褪黑素为例提出一些目前临床研究较少, 但有潜在预测价值的血清标志物, 包括硫氧化还原蛋白-1[42]、和肽素[43]、雌二醇[44]以及褪黑素等[45], 为进一步探索AP严重程度预警指标提供方向. 褪黑素因其在昼夜节律调节中具有重要作用而闻名, 同时它还能作为氧自由基和氮清除剂, 在激活抗氧化酶方面具有一定的价值. 此外, 它还被证明能够减少促炎细胞因子如TNF-α、IL-6和IL-8等的合成和释放[45]. 据推测, 褪黑素可能在AP疾病的发生和发展过程中起到一定的保护作用. Jin等[45]通过单中心前瞻性纳入55例起病早期的AP病例, 研究发现MAP患者较SAP患者入院第一天血清褪黑素水平明显升高, 当取血清褪黑素浓度临界值为28.74 ng/L时, 预测SAP的灵敏度和特异度分别为73.8%和76.9%, 总体预测的准确率达75.8%. 然而, 值得注意的是, 尽管这些研究具有一定的新颖性, 但是目前关于褪黑素在早期预测AP严重程度的报道甚少, 需要后期大样本前瞻性临床研究进一步证实其预测价值.

8 结论

截至目前, 关于早期预测AP严重程度的血清标志物的研究不胜枚举, 但是仍然没有一个单一的标志物能够集高度可靠性、早期预测(起病24 h内)、检测方法简便且成本低廉和能在各级医院广泛推广使用等优点于一体. 而且目前较多的研究关于AP严重程度分级都是参照

1992版亚特兰大分型, 随着2012年修订版的亚特兰大分型标准的提出, SAP的定义更加明确且对预后的判断更为准确. 因此, 既往研究发现有预测价值的血清标志物需要在新的分型标准下进一步验证其有效性, 将来需要更多基于修订版的AP严重程度分型下的前瞻性、大样本临床研究来发现新的具有早期预测价值的血清标志物, 从而最大限度的提高AP的诊治水平, 最终改善AP患者的预后.

9 参考文献

1 Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101 [PMID: 29409760 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032]

2 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

3 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJMra1505202]

4 Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754 [PMID: 17457167 DOI: 10.1097/01.sla.0000252443.22360.46]

5 Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB (Oxford)* 2017; 19: 874-880 [PMID: 28693979 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.06.001]

6 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]

7 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-217 [PMID: 15307030 DOI: 10.1086/421997]

8 Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W, Naskalski JW, Kulig J. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 37: 449-453 [PMID: 18953261 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181706d67]

9 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]

10 Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1593-1597 [PMID: 15984987 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41456.x]

11 Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Parejo NA, Pribble JP, Lemke JH. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180: 1584-1589 [PMID: 10515819 DOI: 10.1086/315093]

12 Rau B, Steinbach G, Krüger CM, Baumgart K, Schilling M, Beger HG. Clinical value of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) determinations in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 181-188 [PMID: 12856185 DOI: 10.1007/s00423-003-0390-6]

13 Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007; 204: 793-804 [PMID: 17389238 DOI: 10.1084/jem.20061301]

14 Caironi P, Masson S, Mauri T, Bottazzi B, Leone R, Magnoli M, Barlera S, Mamprin F, Fedele A, Mantovani A, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L, Latini R; ALBIOS Biomarkers Study Investigators. Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest* 2017; 47: 73-83 [PMID: 27864924 DOI: 10.1111/eci.12704]

15 Deng LH, Hu C, Cai WH, Chen WW, Zhang XX, Shi N, Huang W, Ma Y, Jin T, Lin ZQ, Jiang K, Guo J, Yang XN, Xia Q. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7312 [PMID: 28700471 DOI: 10.1097/MD.0000000000007312]

16 Simsek O, Kocael A, Kocael P, Orhan A, Cengiz M, Balcı H, Ulualp K, Uzun H. Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. *Arch Med Sci* 2018; 14: 288-296 [PMID: 29593801 DOI: 10.5114/aoms.2016.57886]

17 Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-552 [PMID: 10986216 DOI: 10.1136/gut.47.4.546]

18 Rau BM. Predicting severity of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 107-115 [PMID: 17418055 DOI: 10.1007/s11894-007-0004-5]

19 Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Ceranowicz P, Pędziwiatr M, Maziarz B, Mazur-Laskowska M, Kuźniewski M, Sporek M, Walocha J. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis? *Int J Mol Sci* 2018; 19: [PMID: 29925813 DOI: 10.3390/ijms19061820]

20 Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2009; 9: 777-785 [PMID: 20110745 DOI: 10.1159/000214191]

21 Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: S447-S463 [PMID: 8403983 DOI: 10.1097/00003246-199310001-00006]

22 Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]

23 Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor-α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 637-643 [PMID: 23470643 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828a6cfc]

24 Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, Pulkki K, Niinikoski J, Nordback I. Serum tumour necrosis factor compared with

C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 271-273 [PMID: 7749709 DOI: 10.1002/bjs.1800820244]
25 Calandra T, Spiegel LA, Metz CN, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of Gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11383-11388 [PMID: 9736745 DOI: 10.1073/pnas.95.19.11383]
26 Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 725-736 [PMID: 12612911 DOI: 10.1053/gast.2003.50099]
27 Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, Giese T, Berberat PO, Pundzius J, Barauskas G, Friess H. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1845-1853 [PMID: 20397261 DOI: 10.3748/wjg.v16.i15.1845]
28 Rahman SH, Menon KV, Holmfield JH, McMahon MJ, Guillou JP. Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 245: 282-289 [PMID: 17245183 DOI: 10.1097/01.sla.0000245471.33987.4b]
29 朱志强, 郑湘予, 张娈娈, 张业鹏, 毛宇径, 朱长举. 巨噬细胞迁移抑制因子与早期AP的关系研究. 中华危重病急救医学 2020; 32: 221-225 [DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200113-00041]
30 Borgström A, Appelros S, Müller CA, Uhl W, Büchler MW. Role of activation peptides from pancreatic proenzymes in the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Surgery* 2002; 131: 125-128 [PMID: 11854688 DOI: 10.1067/msy.2002.116030]
31 Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, Shenkin A, Austen BM, Imrie CW, Hermon-Taylor J. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4-8 [PMID: 1967341 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90135-r]
32 Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 105-110 [PMID: 9209951 DOI: 10.1007/BF02822381]
33 Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960 [PMID: 10859041 DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02327-8]
34 Kemppainen E, Hietaranta A, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Stenman UH. Time course profile of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1216-1220 [PMID: 11145296 DOI: 10.1080/003655200750056727]
35 Hedström J, Sainio V, Kemppainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schröder T, Leinonen J, Stenman UH. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *BMJ* 1996; 313: 333-337 [PMID: 8760740 DOI: 10.1136/bmj.313.7053.333]
36 Lempinen M, Stenman UH, Halttunen J, Puolakkainen P, Haapiainen R, Kemppainen E. Early sequential changes in serum markers of acute pancreatitis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreatology* 2005; 5: 157-164 [PMID: 15849486 DOI: 10.1159/000085267]
37 Kaufmann P, Tilz GP, Smolle KH, Demel U, Krejs GJ. Increased plasma concentrations of circulating intercellular adhesion molecule-1 (cICAM-1) in patients with necrotizing pancreatitis. *Immunobiology* 1996; 195: 209-219 [PMID: 8877397 DOI: 10.1016/S0171-2985(96)80040-4]
38 Zhu HH, Jiang LL. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2554-2560 [PMID: 22654454 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2554]
39 Sporek M, Dumnicka P, Gala-Bladzinska A, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Stepien E, Walocha J, Drozdz R, Kuzniewski M, Kusnierz-Cabala B. Angiopoietin-2 Is an Early Indicator of Acute Pancreatic-Renal Syndrome in Patients with Acute Pancreatitis. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 5780903 [PMID: 27022209 DOI: 10.1155/2016/5780903]
40 Huang Q, Wu Z, Chi C, Wu C, Su L, Zhang Y, Zhu J, Liu Y. Angiopoietin-2 Is an Early Predictor for Acute Gastrointestinal Injury and Intestinal Barrier Dysfunction in Patients with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020 [PMID: 32193858 DOI: 10.1007/s10620-020-06138-0]
41 Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, van Goor H, Nijmeijer RM, Gooszen H, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 26-32 [PMID: 24355874 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.021]
42 Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Fukui T, Kawasaki K, Watanabe N, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 264-270 [PMID: 16628081 DOI: 10.1097/01.mpa.0000203958.93758.bd]
43 Isman FK, Zulfikaroglu B, Isbilen B, Ozalp N, Ozmen MM, Bilgic I, Koc M. Copeptin is a predictive biomarker of severity in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 690-692 [PMID: 23332738 DOI: 10.1016/j.ajem.2012.12.016]
44 Lu CW, Liu LC, Hsieh YC, Yang LH, Chen RJ, Hsieh CH. Increased admission serum estradiol level is correlated with high mortality in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 374-381 [PMID: 22825551 DOI: 10.1007/s00535-012-0636-6]
45 Jin Y, Lin CJ, Dong LM, Chen MJ, Zhou Q, Wu JS. Clinical significance of melatonin concentrations in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4066-4071 [PMID: 23840154 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4066]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月28日; 28(16): 802-806

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.802

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

文献综述 REVIEW

热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展

高 菲, 范 恒

高菲, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

高菲, 主要从事消化疾病相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81774093, 8190141912.

作者贡献分布: 本文综述由高菲完成; 范恒审校.

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2020-05-25
修回日期: 2020-06-05
接受日期: 2020-07-05
在线出版日期: 2020-08-28

Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease

Fei Gao, Heng Fan

Fei Gao, Heng Fan, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, Nos. 81774093, 8190141912.

Corresponding author: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2020-05-25
Revised: 2020-06-05
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-08-28

Abstract

Inflammatory bowel disease is a kind of chronic recurrent intestinal inflammatory disease whose occurrence and development are affected by the integrity of the mucosal barrier. As the main component of the mucosal barrier, intestinal epithelial cells mainly include Paneth cells, goblet cells, *etc*. Heat shock protein 5 is a key factor for endoplasmic reticulum stress, and it affects the survival and apoptosis of intestinal epithelial cells mainly through endoplasmic reticulum stress pathways, and then participates in the process of inflammatory bowel disease.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Heat shock protein 5; Inflammatory bowel disease; Endoplasmic reticulum homeostasis; Apoptosis; Inflammatory response

Citation: Gao F, Fan H. Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 802-806
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/802.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.802

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性肠道炎症性疾病, 黏膜屏障的完整性影响疾病的发生发展, 肠上皮细胞作为黏膜屏障的主要构成包括Paneth细胞、杯状细胞等. 热休克蛋白5是一种内质网应激的关键因子, 主要通过内质网应激途径对肠上皮细胞的存活及凋亡产生影响, 进而参与IBD的进程.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 热休克蛋白5; 炎症性肠病; 内质网稳态; 细胞凋亡; 炎症反应

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生时, 肠上皮细胞内质网过度应激, 热休克蛋白5(heat shock protein 5, HSPA5)的致细胞凋亡作用远大于其保护细胞的作用, 因此, 可以将过表达的HSPA5看作是IBD肠上皮细胞存活的危险因素.

文献来源: 高菲, 范恒. 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 802-806
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/802.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.802

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病, 是一种反复发作的慢性非特异性肠道炎性疾病, 其发病机制涉及遗传、环境、肠道屏障和免疫等多个方面, 目前并不十分明确. 我国现有的流行病学资料统计数据显示, IBD患病率、发病率均呈上升趋势, 已成为我国的常见病和多发病. 但目前针对IBD的治疗欠佳, 大部分治疗方法及药物只能缓解病情, 患者需要长期靠药物维持病情稳定, 然而疾病仍易复发. 因此, 寻找新的研究方向以便更有效治疗IBD迫在眉睫.

热休克蛋白5 (heat shock protein 5, HSPA5)又名葡萄糖调节蛋白78 (glucose-regulate d protein78, GRP78)和免疫球蛋白重链结合蛋白, 其主要存在于内质网中, 属于热休克蛋白70家族, 参与多种疾病的发生及发展[1], 抑制HSPA5/GRP78对癌症和细菌及病毒感染都有治疗作用, 可作为多种疾病的治疗靶点, 在IBD治疗上也存在潜在可能[2,3]. HSPA5 N端的ER信号序列和C端的KDEL检索序列是区别于其他Hsp70蛋白独特的结构特征, 使HSPA5能够转移到内质网并保持内质网蛋白的形式[4]. HSPA5具有调控内质网稳态、介导内质网相关细胞凋亡、调控炎症信号通路等与IBD发病相关的作用. 有研究表明HSPA5/GRP78 mRNA和蛋白表达水平在IBD患者及鼠的肠组织中显著高表达[5,6], 尤其是在具有发达内质网结构的肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)中, 当IECs内质网稳态受到破坏时易发生内质网应激[7]. 但HSPA5在IBD发展过程中具体的作用机制仍不清楚, 本文从HSPA5的功能入手, 就HSPA5对IBD发病的影响作一概述.

1 HSPA调控内质网稳态

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)主要是指蛋白质合成受到病原体、炎性因子、缺血缺氧等持续性刺激后内质网内大量错误折叠或未折叠蛋白蓄积导致的内质网生理功能紊乱[7,8]. HSPA5作为内质网应激的关键因子, 能够通过多条途径减少内质网腔内的未/错折叠蛋白, 恢复内质网稳态.

未受刺激时, HSPA5与肌醇需要蛋白1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、活化转录因子6 (activating transcription factor-6, ATF6) 3种应激信号跨膜感受蛋白稳定结合并处于无活性状态; 当受到病原体、炎性因子、缺血缺氧等持续性刺激时诱导内质网应激, 在内质网中聚集的未折叠或错误折叠蛋白竞争结合内质网分子伴侣HSPA5, 使HSPA5与IRE1、PERK、ATF6解离, 激活下游信号转导, 引发一系列反应来处理错/未折叠蛋白, 恢复内质网稳态, 这些反应称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)[9].

首先, 当ERS发生时, HSPA5与PERK解离后使之发生磷酸化, 其激酶域结构被激活, 进一步活化eIF2α, 活化的eIF2α在蛋白合成的早期与葡萄糖糖基转移酶及tRNA形成三聚体复合物, 从而导致整体翻译停滞, 但允许翻译适应性UPR必需的蛋白质[10], 从而阻止ERS早期未/错折叠蛋白质的合成. 其次, HSPA5一方面可以通过核苷酸结合域和底物结合域两个结构域, 直接与未/错折叠蛋白结合使其正确折叠[4]; 另一方面, HSPA5与IRE1、ATF6解离后使之发生磷酸化, 活化的IRE1激活下游因子XBP1形成有活性的转录因子-XBP1s, ATF6活化后释放出N末端片断与通用型核转录因子NF-Y片段结合形成异源二聚体, XBP1s和异源二聚体都作用于ERS元件(ERSE)的特定序列上调HSPA5[11,12], 从而正确折叠未/错折叠蛋白. 最后, HSPA5参与内质网相关降解(reticulum-associated degradation, ERAD), 即错误折叠的蛋白质则被识别后从内质网运输到胞浆中, 随后被蛋白酶体泛素化和降解的过程. 动物细胞中, IRE1α和IRE1β是IRE1的2种细胞亚型, IRE1α是UPR中的主要参与者, 新的研究表明, 内质网应激时, HASP5与IRE1α解离, 激活IRE1α信号通路, 活化XBP1, XBP1s的过度表达增加了ERAD成分Sel1L、Hrd1和Os9的表达[13], 促进未/错折叠蛋白的降解; 此外, HSPA5负责维持ER在蛋白质转运过程中的通透性屏障, 以错误折叠的蛋白质为靶点进行逆行转运, 使其能被蛋白酶体降解[14]. HSPA5阻止未/错折叠蛋白的合成、使已合成的蛋白正确折叠, 促使不能正确折叠的蛋白降解, 从而减少内质网内未/错折叠蛋白, 恢复内质网稳态, 利于细胞存活.

IBD的一个主要特征是杯状细胞病理学, 通常被描述为杯状细胞耗竭. 杯状细胞是肠粘膜屏障第一道防线黏液层的主要构成, 它的耗竭大大减弱了其阻止抗原接

触肠腔细胞的能力. MUC2是消化道中的杯状细胞主要分泌黏蛋白, 其合成的复杂性使其容易在内质网中错折叠, 杯状细胞凋亡由错误折叠的MUC2增加引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高所驱动的, 纠正MUC2折叠, 抑制活性氧, 减轻内质网应激, 挽救细胞凋亡[15]. 有研究发现小鼠的杯状细胞中MUC2蛋白错误折叠, 引起HSPA5上调, ERS和UPR被激活, 开始时HSPA5代偿性增高以处理错折叠的MUC2蛋白, 然而持续的ERS会导致肠黏膜屏障损伤并诱发肠道炎症, 其肠道病变表现为杯状细胞缺失、中性粒细胞浸润、肠上皮损伤, 与人的UC表现相似, 此时HSPA5过表达. 杯状细胞对应激源高度敏感, 导致它们在早发性结肠炎期间优先凋亡, 这可能是使疾病持续发展的早期事件之一. 内质网应激早期, HSPA5上调增强MUC2的折叠, 有助于缓解杯状细胞的损耗, 保持粘膜屏障的完整性, 更好地管理IBD[16].

2 HSPA5介导凋亡信号通路

当ERS剧烈持续时, 未折叠蛋白反应不能完全代偿缓解细胞损害, 为维持内稳态, UPR将激活细胞凋亡信号通路, 如C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)途径、Jun-N-末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)/p-JNK途径、Caspase途径等[17].

IRE1与GRP78/HSPA5解离后会触发IRE1寡聚化以促进激酶结构域发生自身磷酸化, 然后与肿瘤坏死因子受体相关因子2和凋亡信号调节激酶1结合形成复合物, 导致JNK下游激活[18].

PERK与GRP78/HSPA5解离后会自体磷酸化和低聚化, eIF2α磷酸化能够使ATF4表达增加, 使ATF4介导的CHOP活化. ATF6与GRP78/HSPA5解离后被转运至高尔基体, 由S1P和S2P两种蛋白酶顺序切割. 被切下的ATF6 N端胞质结构域进入细胞核, 与ATF/cAMP反应元件SANO和内质网应激反应元件结合, 激活靶基因CHOP[19]. IRE1途径激活的JNK可以上调CHOP的表达[20]. ERS的3条通路都能诱导CHOP激活, 而ATF4被认为是主要诱导CHOP转录的因子.

正常状态下Caspase 12与GRP78/HSPA5形成复合体而滞留于内质网表面, 使Caspase 12处于无活性状态. 当内质网应激持续24 h后, Caspase 12与GRP78/HSPA5发生解离, 游离的Caspase 12直接激活Caspase 9继而活化Caspase 3等引起一系列下游级联反应, 最终导致细胞凋亡, 因此游离的Caspase 12可不经线粒体细胞色素c和凋亡蛋白酶激活因子-1途径直接导致细胞凋亡[21]. 人类的Caspase4与鼠类的Caspase12是同源蛋白质, 二者具有基因序列同源性[22].

细胞凋亡本是ERS过强时的一种保护机制, 以清除多余的受损细胞, 可减少组织受损, 但对于IBD而言, 肠上皮细胞凋亡过度形成“凋亡漏”, 破坏了肠道屏障, 使病原体轻易进入肠道引发炎症, 未被吞噬清除的凋亡细胞引发免疫调节失常[23-25], 伴随数量的减少, IECs抗菌、抗病毒、调节肠道内稳态等功能减弱[7]. 郭腾飞等[26]发现与空白对照组比较, 葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的结肠炎组小鼠结肠组织中GRP78/HSPA5、ATF6和CHOP mRNA和蛋白表达水平升高. GRP78/HSPA5主要表达于结肠上皮细胞的胞质及胞膜, ATF6主要表达于结肠上皮细胞的胞质及胞核, CHOP主要表达于结肠上皮细胞的胞核中, 表明GRP78/HSPA5-ATF6-CHOP通路相关分子可能在DSS诱导的小鼠结肠炎的发生、发展中起重要作用. 沈雁等[27]研究发现与DSS空白组比较, 模型组小鼠结肠组织IECs凋亡数明显增多, GRP78/HSPA5、Caspase-12和Caspase-3蛋白表达水平明显升高, GRP78mRNA的表达亦上调. 而与模型组比较, 小檗碱(Berberine, BBR)组IECs凋亡数明显下降, 小鼠结肠组织GRP78/HSPA5、Caspase-12、Caspase-3蛋白表达水平与HSPA5mRNA的表达水平均下调, 表明BBR有效减轻UC小鼠的结肠炎症, 其机制可能与抑制HSPA5下调ERS水平, 抑制ERS介导的Caspase-12/Caspase-3凋亡信号通路活化有关.

3 HSPA5激活核转录因子κB炎症信号通路

应激状态下, HSPA5从内质网上解离和IRE1、PERK和ATF6链接状态, 激活这3个基因相关通路及其下游调控的核转录因子κB (nuclear factor-κB, NF-κB)炎症信号通路, 引起炎症反应. 当应激过度时, HSPA5过表达, 炎症反应也相应过度增强, 损伤机体组织器官, 引起病变.

PERK的激活和伴随的翻译抑制导致核转录因子κB抑制分子(inhibitor of NF-κB, IκB) α合成减少, NF-κB入核增加, 短寿命IκB蛋白与长寿命NF-κB蛋白的比例失衡, 从而致NF-κB的激活, 独立于IκB磷酸化[28]. IRE-1与TRAF-2结合后能募集核因子κB抑制蛋白激酶触发IκB激酶和IκB磷酸化. ATF6通过蛋白激酶B磷酸化激活NF-κB.

大量研究已经证实IBD的炎性损伤与NF-κB过度或持续激活密切相关. 激活后的NF-κB入核诱导TNF-α、IL-6、IL1β等炎性因子的表达, 使得肠道屏障破坏, 而这些细胞因子又能够作为NF-κB的刺激剂, 可进一步活化NF-κB, 造成持续或放大的炎症反应[29]. Awada等[30]研究发现长期食用氧化的n-3多不饱和脂肪酸的高脂饲料的小鼠小肠组织HSPA5/GRP78、NF-κB、CHOP的表达显著升高伴随着Paneth细胞数量的减少. 可能是由

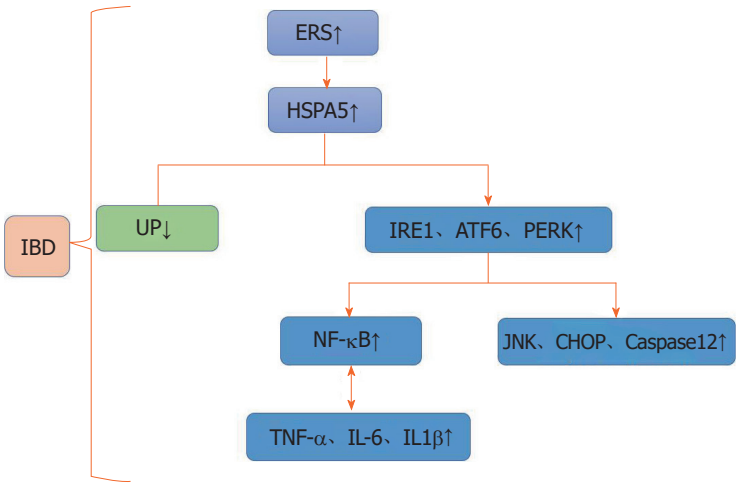


图 1　热休克蛋白5在炎症性肠病中影响肠上皮细胞存活及凋亡的机制. ERS: 内质网应激; HSPA5: 热休克蛋白5; UP: 错/未折叠蛋白; IBD: 炎症性肠病; IRE: 肌醇需要蛋白; ATF: 活化转录因子; PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶; NF: 核转录因子; JNK: Jun-N-末端激酶; CHOP: C/EBP同源蛋白; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素.

于氧化因素的长期刺激使Paneth细胞处于过度应激状态, GRP78过度表达, 激活下游NF-κB、CHOP通路, 促使Paneth细胞凋亡. Paneth细胞是肠上皮细胞中重要的分泌细胞, 分泌抗菌肽维持肠道菌群动态平衡[31], 缺少Paneth细胞, 肠黏膜屏障结构破坏, 防御病原功能减弱致IBD进展.

4 结论

在内质网应激早期即适应性应激状态下, HSPA5通过3条内质网应激途径代偿性高表达处理内质网的未/错折叠蛋白恢复内质网稳态, 从而保护肠上皮细胞, 但当应激时间过长或者强度过高即ER过度应激时, HSPA5处理蛋白的负荷过重, 它将激活凋亡信号通路和炎症信号通路凋亡通路和炎性通路激活, 促细胞凋亡作用占主导. IBD发生时, 肠上皮细胞内质网过度应激, HSPA5的致细胞凋亡作用远大于其保护细胞的作用. 因此, 可以将过表达的HSPA5看作是IBD肠上皮细胞存活的危险因素(图1). 目前IBD领域的大多数研究主要集中在产生组织损伤的因子和过程上, 而很少考虑细胞保护和细胞修复的内在机制, HSPA5在IBD发病中的分子机制研究尚少, 我们需要进一步研究其在IBD肠上皮细胞存活中的相关作用机制, 探究其是否可以作为IBD的新的治疗靶点, 从而为IBD的治疗提供新的方向. 本文仅就内质网中的HSPA5对细胞存活的影响作一阐述, 细胞外的HSPA5对细胞存活的影响尚需作进一步研究.

5 参考文献

1 Lee AS. Glucose-regulated proteins in cancer: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 263-276 [PMID: 24658275 DOI: 10.1038/nrc3701]
2 Booth L, Roberts JL, Cash DR, Tavallai S, Jean S, Fidanza A, Cruz-Luna T, Siembiba P, Cycon KA, Cornelissen CN, Dent P. GRP78/BiP/HSPA5/Dna K is a universal therapeutic target for human disease. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1661-1676 [PMID: 25546329 DOI: 10.1002/jcp.24919]
3 Hoter A, Naim HY. The Functions and Therapeutic Potential of Heat Shock Proteins in Inflammatory Bowel Disease-An Update. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5331 [PMID: 31717769 DOI: 10.3390/ijms20215331]
4 Wang J, Lee J, Liem D, Ping P. HSPA5 Gene encoding Hsp70 chaperone BiP in the endoplasmic reticulum. *Gene* 2017; 618: 14-23 [PMID: 28286085 DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.005]
5 Wu YY, Liu MJ, Yin SJ, Wang AY, Li JG. [Acupuncture reduce colonic inflammation by suppressing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rats with ulcerative colitis]. *Zhen Ci Yan Jiu* 2020; 45: 8-13 [PMID: 32144902 DOI: 10.13702/j.1000-0607.1806066]
6 Bogaert S, De Vos M, Olievier K, Peeters H, Elewaut D, Lambrecht B, Pouliot P, Laukens D. Involvement of endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease: a different implication for colonic and ileal disease? *PLoS One* 2011; 6: e25589 [PMID: 22028783 DOI: 10.1371/journal.pone.0025589]
7 Luo K, Cao SS. Endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cell function and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 328791 [PMID: 25755668 DOI: 10.1155/2015/328791]
8 Zhu X, Cui N, Yu L, Cheng P, Cui M, Zhu X, Wang J. Potential role of endoplasmic reticulum stress is involved in the protection of fish oil on neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Sci Rep* 2020; 10: 6448 [PMID: 32296092 DOI: 10.1038/s41598-020-63309-9]
9 Imai J, Ohashi S, Sakai T. Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation-Dependent Processing in Cross-Presentation and Its Potential for Dendritic Cell Vaccinations: A Review. *Pharmaceutics* 2020; 12: 153 [PMID: 32070016 DOI: 10.3390/pharmaceutics12020153]
10 Fels DR, Koumenis C. The PERK/eIF2alpha/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 723-728 [PMID: 16861899 DOI: 10.4161/cbt.5.7.2967]
11 Choi SI, Lee E, Jeong JB, Akuzum B, Maeng YS, Kim TI, Kim EK. 4-Phenylbutyric acid reduces mutant-TGFBIp levels and ER stress through activation of ERAD pathway in corneal fibroblasts of granular corneal dystrophy type 2. *Biochem*

Biophys Res Commun 2016; 477: 841-846 [PMID: 27373828 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.146]
12 Lu Y, Xing QQ, Xu JY, Ding D, Zhao X. Astragalus polysaccharide modulates ER stress response in an OVA-LPS induced murine model of severe asthma. *Int J Biol Macromol* 2016; 93: 995-1006 [PMID: 27645929 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.058]
13 Sun S, Shi G, Sha H, Ji Y, Han X, Shu X, Ma H, Inoue T, Gao B, Kim H, Bu P, Guber RD, Shen X, Lee AH, Iwawaki T, Paton AW, Paton JC, Fang D, Tsai B, Yates JR 3rd, Wu H, Kersten S, Long Q, Duhamel GE, Simpson KW, Qi L. IRE1α is an endogenous substrate of endoplasmic-reticulum-associated degradation. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 1546-1555 [PMID: 26551274 DOI: 10.1038/ncb3266]
14 Pobre KFR, Poet GJ, Hendershot LM. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends. *J Biol Chem* 2019; 294: 2098-2108 [PMID: 30563838 DOI: 10.1074/jbc.REV118.002804]
15 Tawiah A, Cornick S, Moreau F, Gorman H, Kumar M, Tiwari S, Chadee K. High MUC2 Mucin Expression and Misfolding Induce Cellular Stress, Reactive Oxygen Production, and Apoptosis in Goblet Cells. *Am J Pathol* 2018; 188: 1354-1373 [PMID: 29545196 DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.007]
16 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
17 Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 681-696 [PMID: 28970584 DOI: 10.1038/nrneph.2017.129]
18 Chen H, Yang H, Pan L, Wang W, Liu X, Ren X, Liu Y, Liu W, Zhang Y, Jiang L, Li K, Zhang B, Wang LX. The molecular mechanisms of XBP-1 gene silencing on IRE1α-TRAF2-ASK1-JNK pathways in oral squamous cell carcinoma under endoplasmic reticulum stress. *Biomed Pharmacother* 2016; 77: 108-113 [PMID: 26796273 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.12.010]
19 Hirsch I, Weiwad M, Prell E, Ferrari DM. ERp29 deficiency affects sensitivity to apoptosis via impairment of the ATF6-CHOP pathway of stress response. *Apoptosis* 2014; 19: 801-815 [PMID: 24370996 DOI: 10.1007/s10495-013-0961-0]
20 Shigemi Z, Manabe K, Hara N, Baba Y, Hosokawa K, Kagawa H, Watanabe T, Fujimuro M. Methylseleninic acid and sodium selenite induce severe ER stress and subsequent apoptosis through UPR activation in PEL cells. *Chem Biol Interact* 2017; 266: 28-37 [PMID: 28161410 DOI: 10.1016/j.cbi.2017.01.027]
21 Nam DH, Han JH, Kim S, Shin Y, Lim JH, Choi HC, Woo CH. Activated protein C prevents methylglyoxal-induced endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis via regulation of the AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 622-628 [PMID: 27794481 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.106]
22 Cominacini L, Garbin U, Mozzini C, Stranieri C, Pasini A, Solani E, Tinelli IA, Pasini AF. The atherosclerotic plaque vulnerability: focus on the oxidative and endoplasmic reticulum stress in orchestrating the macrophage apoptosis in the formation of the necrotic core. *Curr Med Chem* 2015; 22: 1565-1572 [PMID: 25760090 DOI: 10.2174/0929867322666150311150829]
23 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
24 Nakahashi-Oda C, Udayanga KG, Nakamura Y, Nakazawa Y, Totsuka N, Miki H, Iino S, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. *Nat Immunol* 2016; 17: 441-450 [PMID: 26855029 DOI: 10.1038/ni.3345]
25 Lee CS, Penberthy KK, Wheeler KM, Juncadella IJ, Vandenabeele P, Lysiak JJ, Ravichandran KS. Boosting Apoptotic Cell Clearance by Colonic Epithelial Cells Attenuates Inflammation In Vivo. *Immunity* 2016; 44: 807-820 [PMID: 27037190 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.005]
26 郭腾飞, 轩青霞, 吴玉丹, 董仕桢, 高磊, 陈攀, 常永超, 高强. GRP78-ATF6-CHOP通路相关分子在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎中的表达.郑州大学学报(医学版) 2019; 54: 806-811 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.11.081]
27 沈雁, 王章流, 郑华君, 钟继红, 江向红, 倪思忆, 李思. 小檗碱调控内质网应激水平影响UC结肠炎症反应的实验研究. 浙江医学 2018; 40: 1526-1531 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.14.2018-1231]
28 Thakur PC, Davison JM, Stuckenholz C, Lu L, Bahary N. Dysregulated phosphatidylinositol signaling promotes endoplasmic-reticulum-stress-mediated intestinal mucosal injury and inflammation in zebrafish. *Dis Model Mech* 2014; 7: 93-106 [PMID: 24135483 DOI: 10.1242/dmm.012864]
29 Sun SC. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 545-558 [PMID: 28580957 DOI: 10.1038/nri.2017.52]
30 Awada M, Soulage CO, Meynier A, Debard C, Plaisancié P, Benoit B, Picard G, Loizon E, Chauvin MA, Estienne M, Peretti N, Guichardant M, Lagarde M, Genot C, Michalski MC. Dietary oxidized n-3 PUFA induce oxidative stress and inflammation: role of intestinal absorption of 4-HHE and reactivity in intestinal cells. *J Lipid Res* 2012; 53: 2069-2080 [PMID: 22865918 DOI: 10.1194/jlr.M026179]
31 Dupont A, Heinbockel L, Brandenburg K, Hornef MW. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. *Gut Microbes* 2014; 5: 761-765 [PMID: 25483327 DOI: 10.4161/19490976.2014.972238]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年8月28日; 28(16): 807-812

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.807

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

原发性肝细胞癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究

黄晓昳, 李 浩

黄晓昳, 杭州市余杭区中医院检验科 浙江省杭州市 311106

李浩, 杭州市中医院超声科 浙江省杭州市 310013

黄晓昳, 主管技师, 主要从事医学检验工作.

作者贡献分布: 此课题由黄晓昳设计; 研究过程由黄晓昳与李浩共同操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由黄晓昳提供; 数据分析与论文写作由黄晓昳完成.

通讯作者: 李浩, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市西湖区体育场路453号, 杭州市中医院超声科. f2018smallsun@163.com

收稿日期: 2020-06-09
修回日期: 2020-07-01
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-08-28

Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study

Xiao-Yi Huang, Hao Li

Xiao-Yi Huang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Yuhang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311106, Zhejiang Province, China

Hao Li, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hao Li, Associate Chief Physician, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hangzhou, No. 453 Tiyuchang Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. f2018smallsun@163.com

Received: 2020-06-09
Revised: 2020-07-01
Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

The occurrence and development of tumors are closely related to microcirculation and high mobility group box protein 1 (HMGB1) expression levels. It is very important to predict the microvascular invasion (MVI) of hepatocellular carcinoma (HCC) before operation.

AIM

To quantitatively analyze the blood flow characteristics of HCC by contrast-enhanced ultrasound (CEUS), and to explore the correlation of the blood flow with HMGB1 and MVI.

METHODS

Seventy-eight patients with HCC who underwent surgical resection were included. According to the postoperative pathological results, the patients were divided into either an MVI group (45 cases) or a non-MVI group (33 cases). All patients underwent CEUS 3 d before operation. The enhancement intensity (EI) and area under the curve (AUC) in HCC were measured by time-intensity curve analysis. Serum HMGB1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Microvessel density was measured after operation. The correlation between EI, AUC, and serum HMGB1 was analyzed.

RESULTS

EI and AUC in the MVI group were significantly higher than those in the non-MVI group ($P < 0.05$). Serum HMGB1 and VEGF were significantly higher than those of the non-MVI group ($P < 0.05$). EI and AUC were positively correlated with serum HMGB1 ($r = 0.729$ and

0.759, $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can quantitatively analyze the blood flow in HCC, and its blood flow parameters have a good correlation with serum HMGB1, which can provide reference for noninvasive assessment of MVI before operation.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Hepatocellular carcinoma; High mobility group box protein 1; Microvascular invasion

Citation: Huang XY, Li H. Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 807-812
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/807.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.807

摘要

背景

肿瘤的发生发展与其微循环血供、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box protein 1, HMGB1)表达水平等因素关系密切. 术前准确预测原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)情况有着重要临床意义.

目的

运用超声造影定量分析HCC的血流量特征, 探讨其与血清HMGB1及MVI的相关性.

方法

选取在我院行手术切除的78例HCC患者作为研究对象. 根据术后病理结果分为: 微血管侵犯组(45例)和无微血管侵犯组(33例). 所有患者均在术前3 d内行超声造影检查, 运用时间-强度曲线测定HCC增强强度(enhancement intensity, EI)、曲线下面积(area under the curve, AUC). 采用酶联免疫吸附法测定患者血清HMGB1水平及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)水平. 术后测定组织标本的微血管密度(microvessel density, MVD). 分析EI、AUC与血清HMGB1水平的相关性.

结果

微血管侵犯组EI、AUC均明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义(P<0.05); 微血管侵犯组血清HMGB1水平、VEGF水平以及MVD明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义(P<0.05); EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关(r = 0.729, r = 0.759, P<0.05).

结论

超声造影能定量分析HCC血流量状态, 其血流量参数与血清HMGB1水平相关性良好, 可为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供有价值的参考.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 肝细胞癌; 高迁移率族蛋白B1; 微血管侵犯

核心提要: 超声造影是一种能实时动态反映肿瘤微循环血流状态的超声新技术. 运用超声造影定量分析原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)血流动力学特征, 结合血清高迁移率族蛋白B1表达水平, 以期为临床无创性评估HCC微血管侵犯情况提供参考.

文献来源: 黄晓昳, 李浩. 原发性肝细胞癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 807-812
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/807.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.807

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国有着较高发病率及病死率, 其起病隐匿, 早期症状不明显, 症状出现时往往处于晚期, 病情进展恶化迅速[1]. 早期评估其微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)状态, 有助于制定合适治疗方案及改善预后[2]. 近年研究显示高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1)与肿瘤的发生、发展密切相关[3]. 本研究运用超声造影定量分析HCC血流量特征, 并探讨其与血清HMGB1水平的相关性, 以期为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供有价值的参考.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2019-02/2020-03期间, 在我院行手术切除治疗的78例HCC患者作为研究对象. 其中男61例, 女17例, 年龄 32-68岁, 平均51.65岁±10.69岁. 共计78个肿瘤, 最大直径1.65-7.64 cm, 平均4.29 cm±1.16 cm.

1.1.2 纳入标准: (1)均经病理证实为HCC; (2)均为单一肿瘤病灶; (3)首次行手术切除治疗.

1.1.3 排除标准: (1)影像学检查明确胆管、肝静脉、门静脉存在侵犯者; (2)肝外转移者; (3)术前曾行HCC干预治疗者. 根据术后病理结果分为: 微血管侵犯组(45例)和无微血管侵犯组(33例).

1.2 方法

1.2.1 超声造影检查: 用Acuson S2000彩色超声诊断仪,

4C1探头, 频率4.0 MHz, 对比脉冲系列成像技术. 采用声诺维作为超声造影剂, 按说明书制备成混悬液备用. 首先行常规肝脏超声扫查, 观察病灶位置、大小、边界、内部回声、血流等情况. 在清楚显示病灶切面下, 启动超声造影模式, 经肘部浅静脉以团注法推注超声造影剂2.4 mL, 同步计时, 观察超声造影全过程并存储图像资料. 选取病灶作为感兴趣区, 系统自动绘制时间-强度曲线, 测量并记录血流量参数: 增强强度(enhancement intensity, EI)、曲线下面积(area under the curve, AUC). 超声造影由1名经验丰富的超声科副主任医师分析诊断. 见图1.

1.2.2 血清HMGB1、血管内皮生长因子以及病理学微血管密度测定: 术前, 清晨空腹状态, 抽取外周静脉血5 mL, 以3000 *r*/min离心分离血清, 低温冰箱保存待测. 严格按照酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清HMGB1水平及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平. 术后组织标本行甲醛固定、常规石蜡包埋、病理切片, 采用Elivision™二步法免疫组化染色, 按照Weidner等[4]的方法测定微血管密度(microvessel density, MVD).

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计量资料表示为mean±SD, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用方差分析. 两变量间相关性采用Pearson相关分析. 以病理结果作为金标准, 运用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析超声造影参数判定HCC微血管侵犯的诊断效能. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组间血流量参数比较 微血管侵犯组EI、AUC均明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表1.

2.2 两组间血清HMGB1、VEGF以及病理学MVD比较 微血管侵犯组血清HMGB1水平明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 微血管侵犯组血清VEGF水平明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 微血管侵犯组微MVD明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.3 不同病理分级HCC的各参数比较 随着HCC病理分化程度下降, 其EI、AUC, 血清HMGB1, VEGF水平升高, 即高分化HCC的EI、AUC, 血清HMGB1水平, 血清VEGF水平<中分化HCC<低分化HCC, 各组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$). 见表3.

2.4 血流量参数、血清HMGB1水平以及VEGF水平之间的相关性 EI与血清HMGB1水平呈正相关($r = 0.729$, $P<0.05$); AUC与血清HMGB1水平呈正相关($r = 0.759$, $P<0.05$). 见图2、3. EI, AUC分别与血清VEGF水平呈正相关($r = 0.801$, $r = 0.833$, $P<0.05$), 血清HMGB1水平与血清VEGF水平呈正相关($r = 0.706$, $P<0.05$).

2.5 ROC曲线分析 EI判定HCC微血管侵犯的ROC AUC为0.784, 临界值为23.75 (dB), 灵敏度为80.23%, 特异度为76.80%, 95%CI为0.735-0.833. AUC判定HCC微血管侵犯的ROC AUC为0.738, 临界值为1184.58, 灵敏度为81.30%, 特异度为72.00%, 95%CI为0.685-0.791.

3 讨论

HCC是一种富血供肝脏恶性肿瘤, 其恶性生物学行为以血管新生作为基础, 血管新生是其发生、发展以及转移的关键因素[5]. 大量研究表明VEGF在HCC血管生成中发挥着十分重要的作用, 致使其病理组织中微血管密度增高[6]. 本研究结果显示, 微血管侵犯组血清VEGF水平以及MVD明显高于无微血管侵犯组($P<0.05$). 证实了VEGF表达与HCC血管生成密切相关. HCC异常表达VEGF, 促使病灶组织微小血管大量生成, 流经病灶组织的血流量增多, 反映了其转移侵袭能力的增强. 超声造影作为一种全新的无创性微循环血流监测手段, 可动态实时观察肿瘤组织血流灌注状态并对其作定量分析[7]. 本研究结果显示, 微血管侵犯组EI、AUC均明显高于无微血管侵犯组($P<0.05$), 进一步提示HCC的转移侵袭能力与其血流供应量关系密切. 随着HCC血流量的增加, 有效保证了其发展转移所需的营养物质, 加速了其向周围组织血管转移侵袭的发生.

HMGB1是一种相对分子质量约为25×10^3的核蛋白, 包含着215个氨基酸残基[8]. HMGB1在肺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤中呈高表达状态, 与肿瘤的发生发展密切相关. 孟玉娟等[9]研究发现肝癌患者的HMGB1表达水平明显高于肝脏良性病变患者和正常人. 周宝勇等[10]研究发现肝癌组织中HMGB1表达水平异常增高, 并与肿瘤的VEGF分泌和微血管生成过程密切相关. 本研究结果显示, 微血管侵犯组血清HMGB1水平明显高于无微血管侵犯组($P<0.05$). 提示HMGB1表达水平与HCC微血管侵犯状态关系密切, 即HMGB1表达水平增加, HCC更容易发生微血管侵犯. HMGB1作为一种细胞凋亡抑制蛋白, 肝癌细胞通过主动分泌大量的HMGB1, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞发生发展, 而且HMGB1可通过调节基因组转录水平, 调控细胞基因表达, 促进肿瘤细胞发生迁移[11].

相关性分析结果显示, EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关($r = 0.729$, $r = 0.759$, $P<0.05$). 提示HCC血流量增加, 其HMGB1表达水平随之上升, 肿瘤细胞更易发

表 1　两组间血流量参数比较

组别	EI (dB)	AUC
微血管侵犯组	26.59 ± 4.15	1370.04 ± 245.58
无微血管侵犯组	20.85 ± 3.80	914.09 ± 172.37
t/*P*值	6.252/0.000	9.135/0.000

EI: 增强强度; AUC: 曲线下面积.

表 2　两组间高迁移率族蛋白B1、血管内皮生长因子及微血管密度比较

组别	HMGB1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)	MVD (条/200倍视野)
微血管侵犯组	122.89 ± 32.23	370.50 ± 77.74	91.72 ± 21.49
无微血管侵犯组	89.88 ± 23.07	212.56 ± 58.94	65.27 ± 18.11
t/*P*值	5.013/0.000	9.783/0.000	5.731/0.000

HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

表 3　不同病理分级HCC各参数比较

病理分级	例	EI (dB)	AUC	HMGB1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)
高分化	24	18.86 ± 1.59	848.75 ± 148.87	77.34 ± 10.91	192.01 ± 43.70
中分化	18	23.43 ± 1.70	1060.83 ± 158.86	105.01 ± 13.27	281.76 ± 42.29
低分化	36	28.07 ± 3.95	1454.22 ± 199.87	131.94 ± 32.63	389.08 ± 76.93
F/*P*值		75.642/0.000	106.688/0.000	40.398/0.000	76.010/0.000

EI: 增强强度; AUC: 曲线下面积; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; VEGF: 血管内皮生长因子.

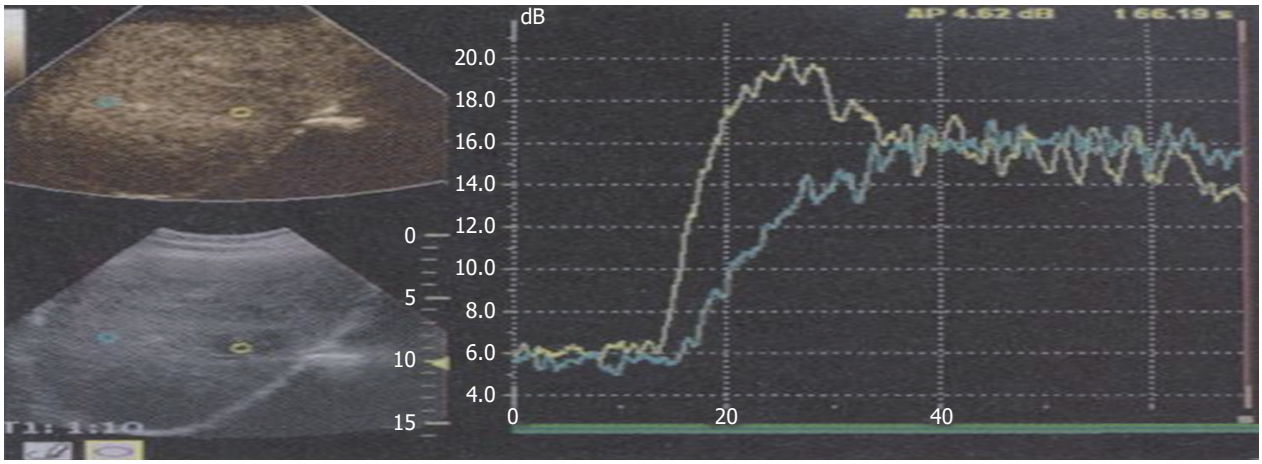


图 1　超声造影的时间-强度曲线. 黄线代表原发性肝细胞癌组织取样, 绿线代表正常肝组织取样.

生转移侵袭. HCC逐步发生发展过程中, 在多种因子作用下肿瘤组织的血管结构、血流动力学不断发生变化, 即门静脉血供逐渐减少, 动脉血供逐渐增加, 同时血管新生形成大量微小血管网, 肿瘤侵蚀血管壁形成大量动静脉瘘, 致使肿瘤内血流量增加, 血流速度加快, 加速了肿瘤细胞向周围组织血管发生转移侵袭的进程.

总之, 超声造影能定量分析HCC血流量状态, 其血流量参数与血清HMGB1水平相关性良好, 可为临床术

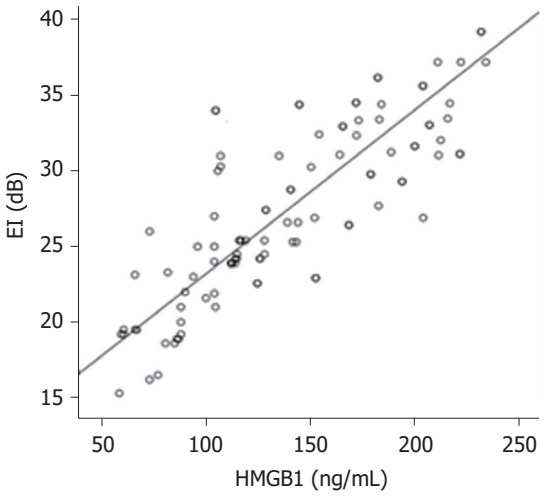


图 2　增强强度与血清高迁移率族蛋白B1水平散点图. EI: 增强强度; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

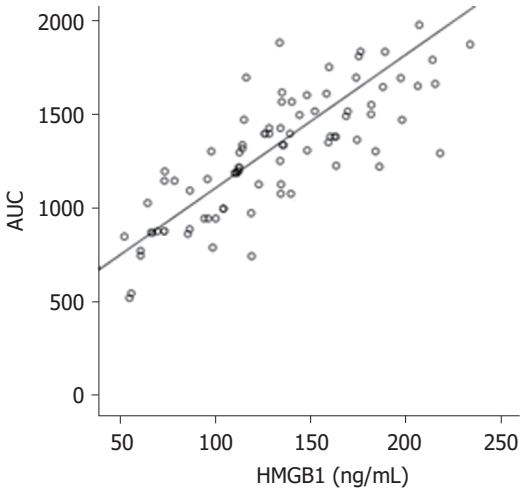


图 3　曲线下面积与血清高迁移率族蛋白B1水平散点图. AUC: 曲线下面积; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

前无创性评估HCC微血管侵犯提供有价值的参考.

文章亮点

实验背景

术前无创性评估原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)微血管侵犯情况, 有助于临床治疗和预后评估.

实验动机

运用超声造影定量分析HCC血流量状态, 探讨其与血清高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1)水平相关性, 间接评估HCC微血管侵犯情况.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨HCC血流量状态与血清HMGB1水平、微血管侵犯的相关性. 结果显示超声造影能评估HCC血流量情况, 其血流量参数与血清HMGB1水平相关性良好, 能有效评估HCC微血管侵犯状态.

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了超声造影定量评估HCC血流量状态. 超声造影能定量分析病灶的微循环血供情况, 客观反映其血管新生状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示微血管侵犯组增强强度(enhancement intensity, EI)、曲线下面积(area under the curve, AUC)、血清HMGB1水平、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平以及微血管密度(microvessel density, MVD)明显高于无微血管侵犯组(P<0.05); EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关. 本研究结果说明超声造影能客观反映HCC血流量状态, 间接反映血清HMGB1水平, 可为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供一种新方法.

实验结论

HCC微血管侵犯与其血流量密切相关. 超声造影能为HCC的鉴别诊断提供参考, 同时能定量分析其血流量状态. 本研究采用超声造影测定HCC血流量状态, 分析其与血清HMGB1水平相关性, 间接评估HCC微血管侵犯状态. 本研究发现, 微血管侵犯组EI、AUC、血清HMGB1水平、血清VEGF水平以及MVD明显高于无微血管侵犯组; EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关, 提示超声造影可为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供一种新方法.

展望前景

肺部气体、肠道气体可对超声造影检查造成影响而导致结果发生偏差. 未来研究的方向为超声评估HCC微血管侵犯的临床应用价值, 最佳方法是采用超声造影判定HCC微血管侵犯.

4　参考文献

1 雷海科, 李小升, 赵玉兰, 何美, 张维, 周宏, 吴永忠. 原发性肝癌患者生存预后及影响因素分析(附3106例报告). 中华消化外科杂志 2020; 19: 179-184 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.02.010]
2 陈霞, 李文柱, 陈旺生, 王飞, 李建军. 多模态MRI术前诊断肝细胞癌微血管浸润应用进展. 中国医学影像技术 2019; 35: 294-297 [DOI: 10.13929/j.1003-3289.201805034]
3 陈建安, 陈思玉, 刘丽文, 朱威威, 陈晓龙, 余炎, 何玉婷, 孙冉冉, 任志刚, 李娟, 崔光莹, 余祖江. 高迁移率族蛋白1在肝癌组织中的表达及对肝癌细胞生物学活性的影响. 郑州大学学报:医学版 2019; 54: 14-20 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.06.132]

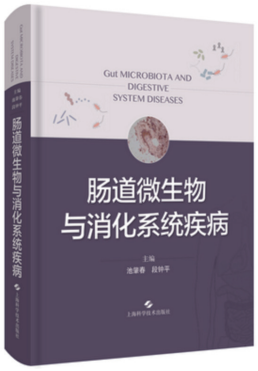
4 Weidner N. Angiogenesis in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 83: 265-301 [PMID: 8826652 DOI: 10.1007/978-1-4613-1259-8_14]
5 Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int* 2019; 13: 125-137 [PMID: 30600478 DOI: 10.1007/s12072-018-9919-1]
6 Godin C, Bodeau S, Saidak Z, Louandre C, François C, Barbare JC, Coriat R, Galmiche A, Sauzay C. Early decrease in serum amphiregulin or vascular endothelial growth factor levels predicts sorafenib efficacy in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2019; 41: 2041-2050 [PMID: 30569112 DOI: 10.3892/or.2018.6922]
7 Lee SM, Kim JH, Yang HK, Kang HJ, Han JK. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound using perfluorobutanecontaining microbubbles as a planning for percutaneous biopsies of focal hepatic lesions: a prospective feasibility study. *Med Ultrason* 2019; 21: 109-116 [PMID: 31063512 DOI: 10.11152/mu-1744]
8 Khambu B, Huda N, Chen X, Antoine DJ, Li Y, Dai G, Köhler UA, Zong WX, Waguri S, Werner S, Oury TD, Dong Z, Yin XM. HMGB1 promotes ductular reaction and tumorigenesis in autophagy-deficient livers. *J Clin Invest* 2018; 128: 2419-2435 [PMID: 29558368 DOI: 10.1172/JCI91814]
9 孟玉娟, 张国强, 费睿成, 王静, 亓民. 研究肝细胞肝癌(HCC)患者血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平变化及临床意义. 中外医疗 2016; 33: 67-68 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2016.33.026]
10 周宝勇, 郑军, 侯俊丞, 黄军伟. HMGB1在肝细胞癌中的表达及其与VEGF、MVD的关系. 重庆医科大学学报 2012; 37: 409-412 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.05.008]
11 Kang R, Chen R, Zhang Q, Hou W, Wu S, Cao L, Huang J, Yu Y, Fan XG, Yan Z, Sun X, Wang H, Wang Q, Tsung A, Billiar TR, Zeh HJ 3rd, Lotze MT, Tang D. HMGB1 in health and disease. *Mol Aspects Med* 2014; 40: 1-116 [PMID: 25010388 DOI: 10.1016/j.mam.2014.05.001]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

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 2020年8月28日; 28(16): 813-818

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i16.813

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价

杜 鹃, 郑维平, 冯银宏

杜鹃, 郑维平, 浙江省余姚市妇幼保健院 浙江省余姚市 315400

冯银宏, 浙江省余姚市人民医院 浙江省余姚市 315400

杜鹃, 主管技师, 主要从事临床检验医学工作.

作者贡献分布: 本文写作由杜鹃完成; 研究过程及统计分析由杜鹃、郑维平及冯银宏操作完成.

通讯作者: 杜鹃, 主管技师, 315400, 浙江省余姚市兰江街道世南西路1072号, 浙江省余姚市妇幼保健院. dujuanyuyao@126.com

收稿日期: 2020-04-07
修回日期: 2020-07-02
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-08-28

Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection

Juan Du, Wei-Ping Zheng, Yin-Hong Feng

Juan Du, Wei-Ping Zheng, Yuyao Maternity and Child Care Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Yin-Hong Feng, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Juan-Du, Technologist-In-Charge, Yuyao Maternity and Child Care Hospital of Zhejiang Province, No. 1072 Shi'nanxi Road, Lanjiang Street, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. dujuanyuyao@126.com

Received: 2020-04-07
Revised: 2020-07-02
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

During pregnancy, decreased maternal liver blood supply and increased load metabolism make woman susceptible to hepatitis attack. Severe cases often develop liver failure, leading to coagulation mechanism abnormality, bleeding and infection, fetal distress, premature delivery, stillbirth, *etc*. Therefore, high attention to the treatment and management of pregnant women with chronic hepatitis B virus (HBV) infection is the key to reducing the mother-to-child transmission of HBV, representing an important issue of concern for clinical medical personnel. Therefore, the early diagnosis and treatment of hepatitis attack during pregnancy are particularly important.

AIM

To observe the clinical characteristics of HBV in pregnant women and evaluate the efficacy of antiviral therapy.

METHODS

A total of 180 pregnant women with chronic HBV infection who visited Yuyao Maternal and Child Health Center of Zhejiang Province from February 2017 to June 2019 were selected as study subjects. Liver function was tested every 4 to 12 wk during pregnancy, and HBV serum markers were checked to determine whether there was hepatitis attack during pregnancy. For those with a definite diagnosis, tibivudine was given orally at a dose of 600 mg once per day. The clinical characteristics, alanine aminotransferase (ALT), HBV serum markers, and HBV DNA changes in pregnant women with chronic HBV infection were recorded. ALT recovery rate, HBV DNA and hepatitis B e antigen (HBeAg)

negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate after antiviral treatment at different time points during pregnancy were also recorded.

RESULTS

Of the 180 pregnant women with chronic HBV infection included in this study, 48 (26.67%) had hepatitis attacks during pregnancy. The average age was 32.3 ± 2.4 years. The duration of hepatitis attacks ranged from 6 to 34 wk, with an average of 20.3 ± 7.8 wk. The mean value of ALT was 224.95 ± 19.6 U/L. Compared with pregnant women without hepatitis attack during pregnancy, ALT and HBV DNA changes were significant ($P < 0.05$), and hepatitis B surface antigen and HBeAg quantification were significantly reduced ($P < 0.05$). For hepatitis attacks during pregnancy, with the extension of treatment time, ALT recovery rate, HBV DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate had varying degrees of rise. Especially at 36 wk after treatment, the ALT recovery rate was 100.0%, HBV DNA negative conversion rate was 72.92%, HBeAg negative conversion rate was 41.67%, and HBeAg seroconversion rate was 37.5%, which were significantly higher than those at 6 wk, 12 wk, and 24 wk of treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Hepatitis attacks in pregnant women with chronic HBV infection usually occur in the second trimester.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B virus infection; Pregnant women; Pregnancy; Hepatitis attacks; Clinical characteristics; Antiviral therapy

Citation: Du J, Zheng WP, Feng YH. Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 813-818

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/813.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.813

摘要

背景

妊娠期间母体肝脏血供减少, 负荷代谢增加等容易使妊娠期肝炎发作, 严重者将出现肝衰竭, 导致凝血机制异常, 引起大量出血和感染, 胎儿宫内窘迫, 早产, 死胎等. 因此, 对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染孕妇治疗和管理的高度重视是降低HBV母婴传播的关键所在, 也是临床医护人员关注的重要问题, 尤其关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗尤为重要.

目的

观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价.

方法

选择2017-02/2019-06在浙江省余姚市妇幼保健院就诊的慢性HBV感染孕妇180例为研究对象, 在妊娠期每4-12 wk行肝功能, HBV血清标志物检查以判断是否有妊娠期肝炎发作. 对于明确诊断者即可给予口服替比夫定600 mg, 1次/d. 观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), HBV血清标志物和HBV DNA的变化, 以及妊娠不同时间点抗病毒治疗后ALT复常率, HBV DNA和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率及HBeAg血清学转换率.

结果

本研究纳入180例慢性HBV感染孕妇, 其中48例(26.67%)孕妇妊娠期肝炎发作. 年龄26-36岁, 平均32.3岁±2.4岁; 肝炎发作时间6-34 wk, 平均20.3 wk±7.8 wk; ALT平均值为224.95 U/L±19.6 U/L. 与妊娠期无肝炎发作孕妇比较, 妊娠期肝炎发作孕妇ALT, HBV DNA变化显著($P<0.05$), 乙型肝炎表面抗原和HBeAg定量均明显降低($P<0.05$). 妊娠期肝炎发作孕妇随着治疗时间的延长ALT复常率, HBV DNA阴转率, HBeAg阴转率及HBeAg血清学转换率均有不同程度的升高, 尤其在治疗36 wk时, 孕妇ALT复常率为100.0%, HBV DNA阴转率为72.92%, HBeAg阴转率为41.67%, HBeAg血清学转换率为37.5%, 均明显高于治疗6 wk时、治疗12 wk时和治疗24 wk的疗效, 差异比较均有统计学意义($P<0.05$).

结论

慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作多发生在妊娠中期, 给予积极抗病毒治疗后在第36周时HBeAg血清学转换率高.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎病毒感染; 孕妇; 妊娠期; 肝炎发作; 临床特点; 抗病毒治疗

核心提要: 关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗是临床医务人员关注的重要问题, 早期诊断并采取抗病毒治疗, 既可恢复孕妇肝功, 又可防止肝衰竭, 保证胎儿足月妊娠和降低其他并发症发生, 保证母婴安全.

文献来源: 杜鹃, 郑维平, 冯银宏. 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 813-818

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/813.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.813

0 引言

我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)传播的主要途径是通过母婴传播, 当慢性HBV感染时, 大多数孕妇均处于免疫耐受期[1,2]. 由于肝脏是代谢旺盛的器官, 妊娠期间母体肝脏血供减少, 负荷代谢增加等容易使妊娠期肝炎发作, 严重者将出现肝衰竭, 导致凝血机制异常, 引起大量出血和感染, 胎儿宫内窘迫, 早产, 死胎等[3,4]. 因此, 对慢性HBV感染孕妇治疗和管理的高度重视是降低HBV母婴传播的关键所在, 也是临床医护人员关注的重要问题, 尤其关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗尤为重要. 早期明确诊断并采取抗病毒治疗, 既可恢复孕妇肝功, 又可防止肝衰竭, 保证胎儿足月妊娠和降低其他并发症发生, 保证母婴安全[5-7]. 因此, 本研究对180例慢性HBV感染孕妇为研究对象研究其妊娠期间肝炎发作情况和在不同妊娠时间抗病毒药物治疗的临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2017-02/2019-06在浙江省余姚市妇幼保健院就诊的慢性HBV感染孕妇180例为研究对象, 年龄26-38岁, 平均32.1岁±3.2岁.

1.1.2 纳入标准: (1)慢性HBV感染者, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg), 乙型肝炎核心抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和HBV DNA阳性; (2)妊娠≥4 wk; (3)经患者及家属知情同意; (4)经医院伦理委员会批准同意者.

1.1.3 排除标准: (1)急性HBV感染者; (2)HBV合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV), 丙肝病毒等其它嗜肝病毒感染者; (3)HIV感染者; (4)近1 mo内因其他疾病用过激素或细胞毒药物者; (5)同时参与其他研究者; (6)依从性差者, 或中途退出者.

1.2 方法

1.2.1 研究方法: 在妊娠期每4-12 wk行肝功能, HBV血清标志物检查以判断是否有妊娠期肝炎发作. 对于明确诊断者即可给予口服替比夫定600 mg, 1次/d, 并观察妊娠不同时间点疗效.

1.2.2 观察指标: 观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点和ALT, HBV血清标志物和HBV DNA的变化, 以及妊娠不同时间点抗病毒治疗后ALT复常率, HBV DNA和HBeAg阴转率及HBeAg 血清学转换率.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计数资料采用(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点 本研究纳入180例慢性HBV感染孕妇, 其中48例(26.67%)孕妇妊娠期肝炎发作. 年龄26-36岁, 平均32.3岁±2.4岁; 肝炎发作时间6-34 wk, 平均20.3 wk±7.8 wk; ALT平均值为224.95 U/L±19.6 U/L. 见表1.

2.2 妊娠期肝炎发作孕妇ALT, HBV DNA, HBsAg和HBeAg变化情况 与妊娠期无肝炎发作孕妇比较, ALT, HBV DNA变化显著(P<0.05), HBsAg和HBeAg定量均明显降低(P<0.05). 见表2.

2.3 妊娠期肝炎发作孕妇抗病毒治疗疗效 妊娠期肝炎发作孕妇随着治疗时间的延长ALT复常率, HBV DNA阴转率, HBe Ag阴转率及HBeAg血清学转换率均有不同程度的升高, 尤其在治疗36 wk时, 孕妇ALT复常率为100.0%, HBV DNA阴转率为72.92%, HBeAg阴转率为41.67%, HBeAg血清学转换率为37.5%, 均明显高于治疗6 wk时、治疗12 wk时和治疗24 wk的疗效, 差异均有统计学意义(P<0.05). 见表3.

3 讨论

既往有研究表明[8,9], 慢性HBV感染孕妇分娩后容易肝炎发作, 大多数在产后3 mo内发生, 发病率约为20%-35%, 这可能与分娩后孕妇免疫系统重建和内分泌水平改变有很大关系. 但是, 目前临床上关于孕妇妊娠期肝炎发作研究较少. 因此, 本研究对180例慢性HBV感染孕妇妊娠期内肝炎发作情况及抗病毒治疗效果进行研究, 旨在为临床诊疗提供参考价值.

本研究纳入180例慢性HBV感染孕妇, 其中48例(26.67%)孕妇妊娠期肝炎发作; 年龄26-36岁, 平均32.3岁±2.4岁, 其中以30岁以下多见, 约占56.25%; 肝炎发作时间6-34 wk, 平均20.3wk±7.8 wk, 其中在13-24 wk妊娠中期多见, 共41例(85.42%). 本研究孕妇ALT平均值为224.95 U/L±19.6U/L, 其中58.33% ALT轻中度升高, 有12.5%的ALT显著升高, 但未发生肝衰竭, 所以在临床上对妊娠期慢性HBV感染孕妇肝功能密切监测非常重要, 对于肝功能损害严重者及时给予抗病毒药物治疗, 在一定程度上会保护肝脏, 防止病情加重, 出现爆发性肝衰竭[10,11]. 本研究孕妇的HBV DNA病毒复制活跃, 其中31例孕妇(64.59%)的HBV DNA>7 Log_{10} IU/mL. 但孕妇HBV DNA和HBsAg水平并不一致, HBsAg有明显的降低, 这可能与本研究样本量小有关系, 也可能与病毒变异有关, 在今后的研究中将进一步增加样本量以明确其

表 1　慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点

项目	肝炎发作孕妇(n = 48)	平均
年龄(岁)		
26–30	27 (56.25)	27.83 ± 1.24
31–36	21 (43.75)	33.21 ± 1.62
肝炎发作时间(wk)		
<12	2 (4.17)	9.15 ± 1.61
13–24	41 (85.42)	19.34 ± 2.12
25–36	5 (10.42)	28.47 ± 1.91
ALT峰值(U/L) × 正常值		
2–5	28 (58.33)	3.65 ± 1.20
5–10	14 (29.17)	7.12 ± 1.63
>10	6 (12.5)	12.48 ± 0.82
HBV DNA(Log10 IU/mL)		
<6	10 (20.83)	4.96 ± 0.53
6–7	7 (14.58)	6.43 ± 0.32
>7	31 (64.59)	8.16 ± 1.23
HBsAg(Log10 IU/mL)		
<4	25 (52.08)	3.81 ± 0.32
4–5	22 (45.83)	4.45 ± 0.23
>5	1 (2.09)	5.27 ± 0.22
HBeAg(Log10 S/CO)		
<2	7 (14.58)	1.76 ± 0.31
2–3	24 (50.0)	2.58 ± 0.32
>3	17 (35.42)	3.26 ± 0.24

ALT: 丙氨酸转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎核心抗原.

表 2　妊娠期肝炎发作孕妇丙氨酸转氨酶, 乙型肝炎病毒DNA, 乙型肝炎表面抗原和乙型肝炎核心抗原变化情况(mean ± SD)

组别	n	ALT (IU/mL)	HBV DNA (Log_{10} IU/mL)	HBsAg (Log10 IU/mL)	HBeAg (Log_{10} S/CO)
肝炎发作组	48	43.67 ± 7.28	12.23 ± 3.25	4.02 ± 0.56	2.69 ± 0.57
无肝炎发作组	132	34.58 ± 4.34	7.18 ± 1.82	4.39 ± 0.48	2.93 ± 0.62
t值		–0.482	0.823	–3.256	–2.246
P值		0.007	0.001	0.001	0.025

ALT: 丙氨酸转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎核心抗原.

原因.

本研究对慢性HBV感染孕妇肝炎发作和无肝炎发作孕妇的ALT, HBV DNA, HBsAg和HBeAg定量进行对比分析, 发现妊娠期肝炎发作孕妇的HBsAg和HBeAg定量低(P<0.05), ALT, HBV DNA变化显著(P<0.05). 所以在临床上可通过HBsAg和HBeAg定量进行预测慢性HBV感染孕妇是否肝炎发作, 但仅做参考. 在今后的研究中将进一步通过logistic回归分析对影响孕妇肝炎发作的多因素分析, 以提高对孕妇肝炎发作的独立危险因子准确预测.

既往有研究表明[12,13], 慢性HBV感染孕妇采用不同抗病毒药物治疗后HBV DNA阴转率, HBeAg血清阴转率, HBeAg血清学转换率均有不同程度的提高, 但疗效不一. 本研究给予口服替比夫定治疗, 结果表明, 在治疗36 wk时, 孕妇ALT复常率为100.0%, HBV DNA阴转率为72.92%, HBeAg阴转率为41.67%, HBeAg血清学转换率为37.5% (P<0.05). 由此可见, 妊娠期肝炎发作孕妇抗病毒治疗短期效果好. 本研究治疗36 wk, 是否延长治疗时间能达到最佳效果有待进一步研究, 在今后的研究中将延长治疗时间, 并对分娩后继续抗病毒治疗以观察

表 3　妊娠期肝炎发作孕妇抗病毒治疗疗效, *n* (%)

时间(wk)	ALT复常率	HBV DNA阴转率	HBeAg阴转率	HBeAg血清学转换率
6	7 (14.58)	2 (4.17)	0 (0)	0 (0)
12	30 (62.5)	14 (29.17)	7 (14.58)	2 (4.17)
24	42 (87.5)	22 (45.83)	12 (25.0)	11 (22.92)
36	48 (100.0)[a]	35 (72.92)[a]	20 (41.67)[a]	18 (37.5)[a]

与治疗6 wk时、12 wk时、24 wk时比较, [a]*P*<0.05. ALT: 丙氨酸转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎核心抗原.

HBsAg定量变化, 从而为临床治疗提供客观依据[14,15].

综上所述, 慢性HBV感染孕妇在妊娠期应定期监测肝功能, HBV血清标志物和HBV DNA, 尤其在妊娠中期, 观察是否出现肝炎发作, 并积极给予抗病毒药物治疗, 以提高HBeAg血清学转换率.

文章亮点

实验背景

对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染孕妇治疗和管理的高度重视是降低HBV母婴传播的关键所在, 也是临床医护人员关注的重要问题, 尤其关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗尤为重要.

实验动机

观察HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点.

实验目标

观察HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价.

实验方法

选择慢性HBV感染孕妇180例为研究对象, 在妊娠期每4-12 wk行肝功能, HBV血清标志物检查以判断是否有妊娠期肝炎发作. 观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), HBV血清标志物和HBV DNA的变化, 以及妊娠不同时间点抗病毒治疗后ALT复常率, HBV DNA和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率及HBeAg 血清学转换率.

实验结果

与妊娠期无肝炎发作孕妇比较, 妊娠期肝炎发作孕妇ALT, HBV DNA变化显著(*P*<0.05), 乙型肝炎表面抗原和HBeAg定量均明显降低(*P*<0.05). 妊娠期肝炎发作孕妇随着治疗时间的延长ALT复常率, HBV DNA阴转率, HBe Ag阴转率及HBeAg血清学转换率均有不同程度的升高, 尤其在治疗36 wk时, 孕妇ALT复常率为100.0%, HBV DNA阴转率为72.92%, HBeAg阴转率为41.67%, HBeAg血清学转换率为37.5%, 均明显升高(*P*<0.05).

实验结论

慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作多发生在妊娠中期, 给予积极抗病毒治疗后在第36周时HBeAg血清学转换率高.

展望前景

关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗是临床医务人员关注的重要问题.

4　参考文献

1 Conte D, Colucci A, Minola E, Fraquelli M, Prati D. Clinical course of pregnant women with chronic hepatitis C virus infection and risk of mother-to-child hepatitis C virus transmission. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 366-371 [PMID: 11432518 DOI: 10.1016/s1590-8658(01)80094-3]

2 Jaffe A, Brown RS Jr. A Review of Antiviral Use for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13: 154-163 [PMID: 28539842]

3 Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 6-14 [PMID: 26454123 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.100]

4 Ma X, Sun D, Li C, Ying J, Yan Y. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor(birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2018; 90: 93-100 [PMID: 28851115 DOI: 10.1002/jmv.24927]

5 Niu B, Marzio DH, Fenkel JM, Herrine SK. Obstetricians' and gynecologists' knowledge, education, and practices regarding chronic hepatitis B in pregnancy. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 670-674 [PMID: 29118562 DOI: 10.20524/aog.2017.0196]

6 Peters MG. Management of Autoimmune Hepatitis in Pregnant Women. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13: 504-506 [PMID: 28867984]

7 Chang KC, Chang MH, Lee CN, Chang CH, Wu JF, Ni YH, Wen WH, Shyu MK, Lai MW, Chen SM, Hu JJ, Lin HH, Hsu JJ, Mu SC, Lin YC, Liu CJ, Chen DS, Lin LH, Chen HL; Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HBV (PreMIT study). Decreased neonatal hepatitis B virus (HBV) viremia by maternal tenofovir treatment predicts reduced chronic HBV infection in children

born to highly viremic mothers. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 306-316 [PMID: 31271463 DOI: 10.1111/apt.15321]
8 Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-31 [PMID: 29939980 DOI: 10.15585/mmwr.rr6701a1]
9 Page K, Leeman L, Bishop S, Cano S, Bakhireva LN. Hepatitis C Cascade of Care Among Pregnant Women on Opioid Agonist Pharmacotherapy Attending a Comprehensive Prenatal Program. *Matern Child Health J* 2017; 21: 1778-1783 [PMID: 28699096 DOI: 10.1007/s10995-017-2316-x]
10 Sone LHE, Voufo RA, Dimodi HT, Kengne M, Gueguim C, Ngah N, Oben J, Ngondi JL. Prevalence and Identification of Serum Markers Associated with Vertical Transmission of Hepatitis B in Pregnant Women in Yaounde, Cameroon. *Int J MCH AIDS* 2017; 6: 69-74 [PMID: 28798895 DOI: 10.21106/IJMA.174]
11 Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in Pregnancy: Review of Current Knowledge and Updated Recommendations for Management. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72: 347-355 [PMID: 28661549 DOI: 10.1097/OGX.0000000000000442]
12 Ali Z. Asthma and Pregnancy: Possible to prevent complications?- With Special reference to the impact of obesity and type of airwayinflammation *Dan Med J* 2017; 64: B5428 [PMID: 29206100]
13 Newton ER, May L. Adaptation of Maternal-Fetal Physiology to Exercise in Pregnancy: The Basis of Guidelines for Physical Activity in Pregnancy. *Clin Med Insights Womens Health* 2017; 10: 1179562X17693224 [PMID: 28579865 DOI: 10.1177/1179562X17693224]
14 Power ML, Schulkin J. Obstetrician/Gynecologists' Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Weight Gain During Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26: 1169-1175 [PMID: 28604154 DOI: 10.1089/jwh.2016.6236]
15 Adam I, Salih MM, Mohmmed AA, Rayis DA, Elbashir MI. Pregnant women carrying female fetuses are at higher risk of placental malaria infection. *PLoS One* 2017; 12: e0182394 [PMID: 28753649 DOI: 10.1371/journal.pone.0182394]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年8月28日; 28(16): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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.

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 ofMedical 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
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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 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.

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
16
9 771009 307056

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

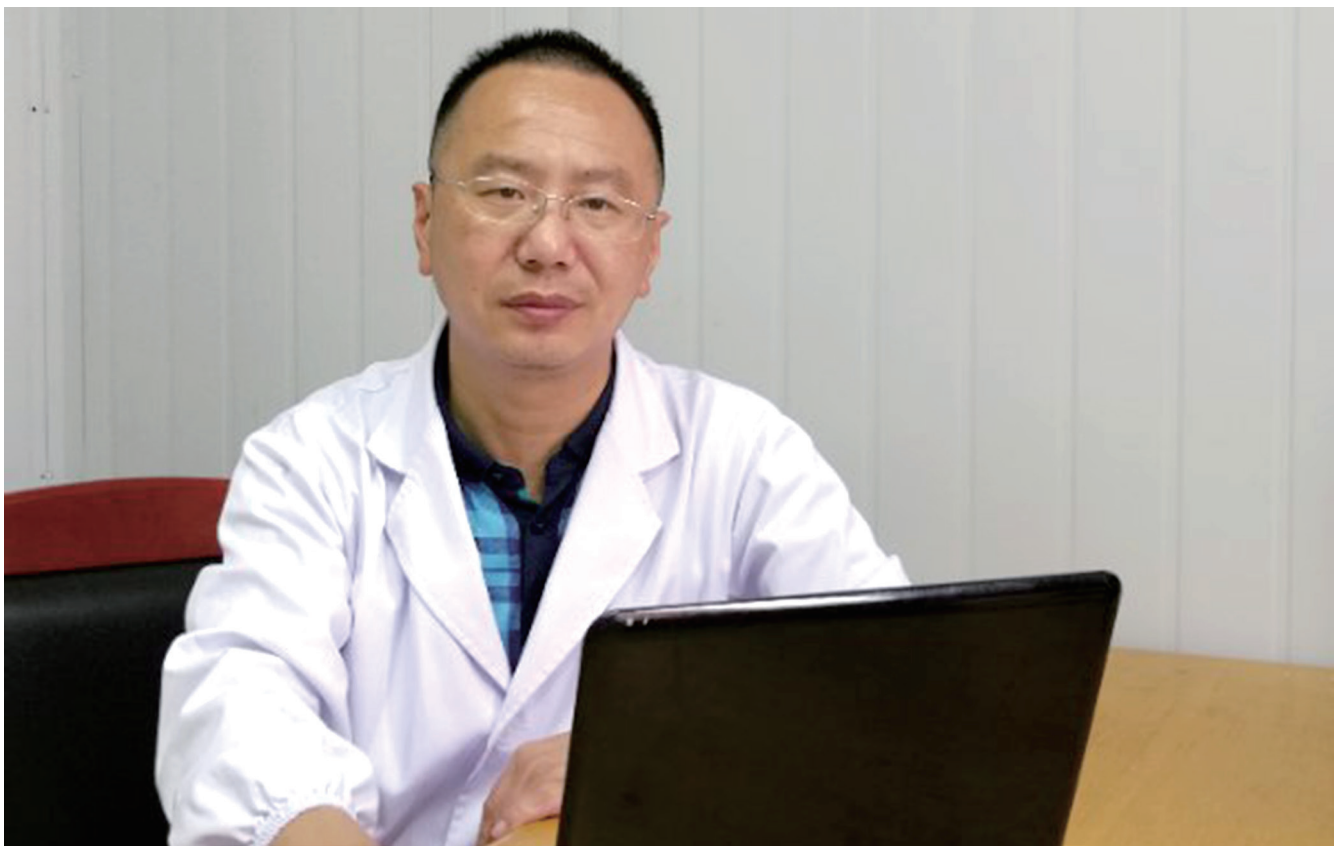
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 9 月 8 日　　第 28 卷　　第 17 期　　(Volume 28 Number 17)



17/2020

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 17>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年九月八日 第二十八卷 第十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年9月8日 第28卷 第17期 (总第661期)

述评

819 氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值
夏时海

基础研究

827 miR-145-3p在肝癌中的表达及其对肝癌细胞生长的调控作用
叶小荣, 潘德标, 王理富

临床研究

834 益生菌在普通型新型冠状病毒肺炎合并腹泻患者中使用的重要性分析
柯娥, 张海
839 改良型水辅助结肠镜下结直肠息肉黏膜切除术的临床应用研究
施宏, 陈建华, 陈素玉, 黄贺 陈敏敏, 黄剑云, 邵键伟

文献综述

847 高剂量双联疗法作为幽门螺杆菌感染根除方案的研究进展
冯心怡, 张云, 邓彬
852 浅析半夏泻心汤古今应用
沈沉
857 免疫检查点抑制剂耐药机制分析
刘小军, 关泉林

临床实践

865 circ_0001785与miR-330-5p在结直肠癌中的表达及其生物学意义
赵卫华, 马睿, 温学红, 刘娜, 胡建功, 王新峰, 马亮

消　　息

826 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
846 《世界华人消化杂志》栏目设置
856 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

沈美龙, 医学博士, 主任医师, 泰州市中医院脾胃2科肝病科. 现为江苏省肝病免疫学委员, 泰州市肝病学会委员. 《世界华人消化病杂志》编委. 本人积极学习本专业前沿进展, 掌握肝病临床疑难杂症的治疗和处理, 在国内外期刊杂志上发表论文20余篇, 参与编辑书籍3本, 主持并完成省级以上课题2项. 研究方向是肝病基础与临床.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 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 2020-09-08
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)

主编
党双锁, 教授, 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
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 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, 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, 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
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 17 September 8, 2020

EDITORIAL

819 Prospect and clinical value of oxymatrine in prevention and treatment of pancreatic fibrosis
Xia SH

BASIC RESEARCH

827 Expression of miR-145-3p in hepatocellular cancer and its regulatory effect on growth of hepatocellular cancer cells
Ye XR, Pan DB, Wang LF

CLINICAL RESEARCH

834 Clinical effects of probiotics in ordinary-type COVID-19 patients with diarrhea
Ke E, Zhang H

839 Feasibility and safety of modified underwater endoscopic mucosal resection for colorectal polyps
Shi H, Chen JH, Chen SY, Huang H, Chen MM, Huang JY, Shao JW

REVIEW

847 Progress in research of high-dose dual therapy as an eradication protocol for *Helicobacter pylori* infection
Feng XY, Zhang Y, Deng B

852 Applications of Banxiaxiexin decoction in ancient and modern times
Shen C

857 Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors
Liu XJ, Guan QL

CLINICAL PRACTICE

865 Biological significance of expression of circ_0001785 and miR-330-5p in colorectal cancer
Zhao WH, Ma R, Wen XH, Liu N, Hu JG, Wang XF, Ma L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 17 September 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mei-Long Shen, Medical Doctor, Chief Physican, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Taizhou Traditional Chinese Medical Hospital, No. 6 Yimiao Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Ji-Hong Liu*
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, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-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
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2020 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 2020年9月8日; 28(17): 819-826

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.819

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

述评 EDITORIAL

氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值

夏时海

夏时海, 武警特色医学中心消化内科(消化疾病研究所) 武警部队肝胆胰脾专科中心 天津市肝脏胰腺纤维化与分子诊疗重点实验室 天津市 300162

夏时海, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事胰腺疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81173393; 天津市自然科学基金资助项目, No. 17JCYBJC26700; 武警特色医学中心创新团队基金资助项目, No. WHTD201310.

作者贡献分布: 本文由夏时海完成.

通讯作者: 夏时海, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 300162, 天津市东丽区成林道220号, 武警特色医学中心消化内科(消化疾病研究所), 武警部队肝胆胰脾专科中心, 天津市肝脏胰腺纤维化与分子诊疗重点实验室. xshhcx@sina.com

收稿日期: 2020-04-26
修回日期: 2020-05-24
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-09-08

Prospect and clinical value of oxymatrine in prevention and treatment of pancreatic fibrosis

Shi-Hai Xia

Shi-Hai Xia, Gastroenterology Department of Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force (Institute of Digestive Diseases of Medical Center), Medical Center for Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Disease of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin Key Laboratory of Hepatopancreatic Fibrosis and Molecular Diagnosis and Treatment, Tianjin 300162, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173393; Natural Science Foundation of Tianjin, No. 17JCYBJC26700; Innovation Team Fund Projects of Medical Center of CAPF, No. WHTD201310.

Corresponding author: Shi-Hai Xia, MD, Chief physician, Professor, Doctoral Supervisor, Gastroenterology Department of Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force (Institute of Digestive Diseases of Medical Center), Medical Center for Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Disease of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin Key Laboratory of Hepatopancreatic Fibrosis and Molecular Diagnosis and Treatment, 220 Chenglin Road, Dongli District, Tianjin 300162, China. xshhcx@sina.com

Received: 2020-04-26
Revised: 2020-05-24
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-09-08

Abstract

Studies have confirmed that pancreatic stellate cell activation is the central event in the initiation and development of pancreatic fibrosis (PF), but the specific mechanism of PF is still unknown, and there is no specific treatment for PF. Some basic studies have confirmed that oxymatrine (OMT) has a certain therapeutic effect on PF, but further research is needed. It can be predicted that OMT has a far-reaching research prospect and good clinical application value for the prevention and treatment of PF, and is also conducive to the better development and utilization of traditional Chinese herbal medicine radix sophorae flavescentis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic stellate cells; Pancreatic fibrosis; Oxymatrine

Citation: Xia SH. Prospect and clinical value of oxymatrine in prevention and treatment of pancreatic fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 819-826
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/819.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.819

摘要

研究证实胰腺星状细胞激活是胰腺疾病胰腺纤维化(pancreatic fibrosis, PF)起始与发展的中心环节, 但是PF的具体机制尚不清楚, 针对PF也无特异性治疗措施. 部分基础研究证实中药成分氧化苦参碱

(oxymatrine, OMT)对PF有一定的治疗作用, 但需要进一步深入研究. 可以预见OMT对防治PF具有深远的研究前景和良好的临床应用价值, 也有利于更好地开发和利用传统中草药苦参.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺星状细胞; 胰腺纤维化; 氧化苦参碱

核心提要: 本述评预见氧化苦参碱在防治胰腺疾病胰腺纤维化方面具有深远的研究前景和良好的临床应用价值, 有利于更好地开发和利用传统中草药苦参.

文献来源: 夏时海. 氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 819-826
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/819.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.819

0 前言

目前最常见的胰腺疾病主要包括急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP), 慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)和胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC), 胰腺纤维化(pancreatic fibrosis, PF)在AP, CP和PC的发生发展过程中均发挥了重要的作用[1,2]. PF主要是指由于胰腺炎症或损伤引起的胰腺实质细胞即腺泡细胞减少, 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)激活, 以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成增多, 降解相对减少, 两者失去动态平衡而导致过多的ECM沉积为主要特点的病理改变. 中医基于PF脾不主运的病机特点提出了运脾法是其治疗的有效方法; 同时结合肝纤维化发生的病生基础及中医的“同因异病”, “异病同治”理论, 以及中医药在防治肝、肺、肾和脑纤维化方面已积累了一定的经验, 所以研究PF具有很好的借鉴意义[3]. 目前尚无针对PF有效的治疗措施, 但有大量研究证实中药成分氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)对肝脏等器官的纤维化有明显的治疗作用并用于临床, PF与肝脏纤维化的病理变化和发生机制类似. 所以本文结合作者研究团队的前期研究工作就OMT在防治PF的研究前景及临床应用价值方面进行综述[4,5].

1 PF的研究进展

1.1 PSC激活是PF的关键,在CP发生发展中发挥重要作用 1982年, Watari等[6]首次报道了在鼠的胰腺中发现了具有维生素A储存能力的细胞. Apte等[7]从大鼠胰腺组织中成功分离并培养出PSC, 该细胞分布在胰腺腺泡周围, 大约占所有胰腺细胞的4%, 研究发现它们与肝星状细胞有以下相似的特性: (1)在细胞静息期, 细胞呈梭形或星形; (2)在细胞质中有大量富含维生素A的脂滴; (3)结蛋白和细胞骨架蛋白染色均呈阳性; (4)体外培养48 h后, 细胞进入激活状态, α-SMA染色呈阳性. 1998年德国学者Bachem等[8]又成功地从人和鼠的胰腺基质中分离出这种细胞, 并命名为PSC; 并发现静止的PSC受到致病因子的刺激而激活, 细胞发生以下特征性变化: (1)视黄醇类消失; (2)有收缩性; (3)明显增殖; (4)趋化集聚; (5)生成大量ECM; (6)释放多种细胞因子.

PSC在正常的胰腺组织中呈静止状态, 胰腺损伤后, 激活的PSC增殖活跃, 趋化, 集聚, 合成和分泌大量的I型, III型胶原及纤连蛋白(fibronectin, FN)等ECM成分, 使ECM生成增多, 而ECM的降解减少, 两者失去平衡, 致使过多的ECM沉积, 从而导致PF的发生[9]. 可见, PSC激活是PF发生发展的关键环节. 大量研究证实, PSC的激活主要受细胞因子和乙醇及其代谢产物的影响[10,11], 细胞因子主要有: 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) -β家族中的TGF-β1, PDGF, TGF-α, 激活蛋白A, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) -α, 白介素(interleukin, IL) -1和IL-6等. 当胰腺损伤时, 巨噬细胞, 腺泡细胞以及血小板被激活, 可分别分泌TGF-β1, TNF-α, IL-1, IL-6和PDGF; 激活的PSC也可通过自体分泌的方式释放TGF-β1, TNF-α, IL-1, IL-6, PDGF和ET-1[12-14]. 由此可见, 当外源性刺激因子激活PSC后, 其自体分泌作用将形成恶性循环, 从而加快PF的进程.

1.2 PSC与CP关系的研究进展 在病理因素刺激下, 如发生急慢性胰腺炎, 胰腺肿瘤和自身免疫性胰腺炎时, ECM 增生明显且刺激持续时, ECM合成远远超过它的降解, 胰腺的纤维化就会出现并逐渐加重, 最终导致CP的形成[16,17]. PF是各种原因所致CP的共同特征, 同时也是与其伴随的组织病理学特点, 表现为大量成纤维细胞增生和富含连接组织的ECM在胰腺内沉积, 导致胰腺实质纤维化, 胰腺功能性组织丧失, 腺泡细胞萎缩,胰管狭窄或扩张, 胰管结石以及炎症细胞浸润等后果, 但是PF的发病机制及其调控过程迄今为止还未完全明确.

随着对CP纤维化发病机制研究的深入, 发现胰腺间质中的PSC, 巨噬细胞[17]及肥大细胞在PF中发挥了重要作用[18], 并对其调控因素及机制已有所认识, 从而有助于抗PF治疗的研究. 近年来大量研究显示CP病人PSC的激活程度与胰腺组织纤维化程度呈正相关, PSC在胰腺慢性纤维化的进程中具有重要作用, 是各种诱因作用的靶点, 也是导致CP纤维化的重要物质基础[19]. PSC激活所致的胰腺慢性纤维化是CP和PC共同的病理经过, 认为激活的PSC有望成为CP和PC治疗的一个新靶标[20,21].

1.3 TGF-β1作为最重要的促PF因子在CP的PSC激活与转归过程中发挥重要作用 PSC激活是PF的关键, 然而又是什么因素导致了PSC的激活? PSC激活后的调控与转归也是极其复杂的(图1)[22-24], 其具体机制也不完全清楚. 近来的研究显示细胞因子在PSC激活中具有重要作用[25], 而最重要的促纤维化因子是TGF-β1[26]. TGF-β是一种多肽类细胞生长因子, 可来源于血小板, 炎症细胞, 胰腺腺泡细胞, 导管上皮细胞及PSC等, 通过与细胞表面高亲和力受体TGF-β受体(TGF-β receptor, TβR)结合, 调节细胞生长分化, 能刺激间质细胞增生, 抑制上皮类细胞生长, 促进ECM合成并抑制其降解, 在组织的修复和纤维化形成中起关键作用[27]. 在TGF-β超家族中包括有6种TGF-β分子, 其中TGF-β1与PF密切相关. 研究表明在二丁基二氯化物诱发的CP大鼠和自发性胰腺炎WBN/Kob大鼠可见TGF-β1的过度表达[28]. TGF-β1通过促进PSC的激活和增殖来影响ECM的合成和沉淀, 从而促进PF形成[28,29]. TGF-β1是目前已知的最强效的致纤维化细胞因子[30], 并由TβR介导, 目前认为至少有5种不同类型受体(Ⅰ-Ⅴ型), Ⅰ型和Ⅱ型属于丝氨酸/苏氨酸的激酶受体家族, Ⅳ型和Ⅴ型受体的作用目前尚不清楚. TGF-β1的信号转导通过Ⅰ, Ⅱ型受体传递, Ⅲ型受体又称附属受体, 本身不传递信号, 但是它能增强TGF-β1与TβRⅠ/Ⅱ的结合率, 调节TGF-β1与信号受体的结合[31]. TGF-β1首先与TβRⅡ结合, 形成复合物, 此时TGF-β1构象发生改变, 从而可被TβRⅠ识别并结合, TβRⅠ发生自身磷酸化而激活, 形成TβRⅡ-TGF-β1-TβRⅠ异源四聚体复合物, 进而启动下游转导信号蛋白, 发挥调节细胞生长增殖, 分化等一系列生物学作用[32,33], 激活的Ⅱ型受体蛋白激酶使Ⅰ型受体磷酸化, 激活的Ⅰ型受体蛋白激酶直接作用于Smad2, 3, 使其MH2结构域的SSXS基序磷酸化, 随后Smad2, 3与Smad4形成异源寡聚体复合物, 移入核内. 在核内通过直接与DNA结合, 与其他转录因子协同作用及与转录复合激活物或复合抑制物结合调节靶基因转录. 在纤维化胰腺组织中, TGF-β1的表达与Smad3的表达呈正相关, 而与Smad7的表达呈负相关. 推测Smad7作为TGF-β/smad信号转导通路中的负调节因子, 对PSC的激活及PF可能也会起到抑制作用. 近年来, 信号转导通路对PSC功能的调节作用受到广泛关注, 对信号通路的深入研究为进一步探索抑制PF的治疗策略提供了理论基础. 常见的一些信号通路有[24,34-36]: (1)TGF-β/smad信号通路; (2)MAPK信号通路; (3)PI3K/AKT信号通路; (4)JAK-STAT通路; (5)Hedgehog信号通路; (6)Rho-ROCK信号通路; (7)PPAR-γ信号通路; (8)LPS信号通路; (9)Wnt/β-catenin信号通路; (10)活性氧信号通路等. 其中TGF-β/smad信号通路与其他信号通路存在相互作用[37], 对PF的发生发展起到关键性作用[38,39]. TGF-β的主要作用包括[29,32,33,40]: (1)增加PSC合成分泌ECM; (2)通过抑制PSC分泌蛋白酶及刺激PSC分泌蛋白酶抑制剂而减少ECM降解; (3)上调PSC表达TGF-β及TGF-β受体, 产生自身放大效应; (4)调节其他细胞因子如PDGF, IL的生成. 但是关于TGF-β1引发PSC激活的分子机制尚需进一步研究.

2 抗PF治疗的研究进展

由于PSC在CP的具体机制尚未完全阐明, 目前临床治疗上缺乏特异性的方法, 更没有针对PF的有效药物, 治疗也仅限于缓解症状或对其并发症的处理, 如中医中药, 外科手术, 内镜治疗及胰酶替代治疗等, 治疗效果并不理想, 而且复发率较高. 甲磺酸卡莫司他(camostat mesilate, CM)在日本用于治疗CP, CM是一种合成的低分子量的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 它能抑制胰酶, 激肽释放酶, 凝血酶和纤溶酶等, 它的作用机制目前不明确[41], 并没有得到广泛认可和应用. 自从发现PSC在PF中的重要作用后, 学者们提出了旨在抗PSC方面取得了一些进展.

首要环节是抑制PSC激活. 研究显示维生素E, 表没食子酸儿茶素-3-没食子,鞣花酸, 异泽兰黄素, 中草药丹参等主要通过抗氧化的作用抑制PSC的激活[1,42]; 维生素D, 干扰素, 姜黄素, PPAR-γ配体-曲格列酮, Ⅰ型血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂AngⅡ和IL-17抗体等主要通过抗炎, 抗增殖和免疫调节的作用抑制PSC的激活[43,44]. 最近发现洛伐他汀联合赖诺普利对胰腺远端切除的小鼠慢性酒精性胰腺炎具有重要作用, 通过抑制PSC的活性, 减少ECM的合成, 促进纤维化的分解消散, 从而在胰腺的修复再生过程中发挥重要作用, 其机制是降低α-SMA, 结蛋白, 波形蛋白, 胶质纤维酸性蛋白和TIMP-2的表达, 而使MMP-1与TIMP-2比值升[45]. 还有一些抑制剂也显示能抑制PSC的激活[46], 比如蛋白酶抑制剂CM, HMG-CoA还原酶抑制剂洛伐他汀, TGF-β抑制物柴胡, TNF-α抑制剂乙酮可可碱, PDGF抑制剂曲匹地尔和内皮素受体拮抗剂波生坦等.

抗PSC的第二个环节是让激活的PSC转变为静止状态. 静止的PSC富含维生素A脂滴, 激活的PSC脂滴消失, 因此补充维生素A及其代谢物维甲酸能否使激活的PSC转变为静止状态日渐引起人们的关注. 研究发现维甲酸能使小鼠胰腺炎中激活的PSC转变为静止状态, 并且改变细胞骨架蛋白和细胞因子等影响PSC增殖, 形态变化和迁移[47], 其作用机制为抑制MPAK途径(ERK, JNK, P38)调节的PSC激活进程使其转变为静止状态[48]. 同时, 研究还发现, 维甲酸在PC中则能使周围的癌细胞

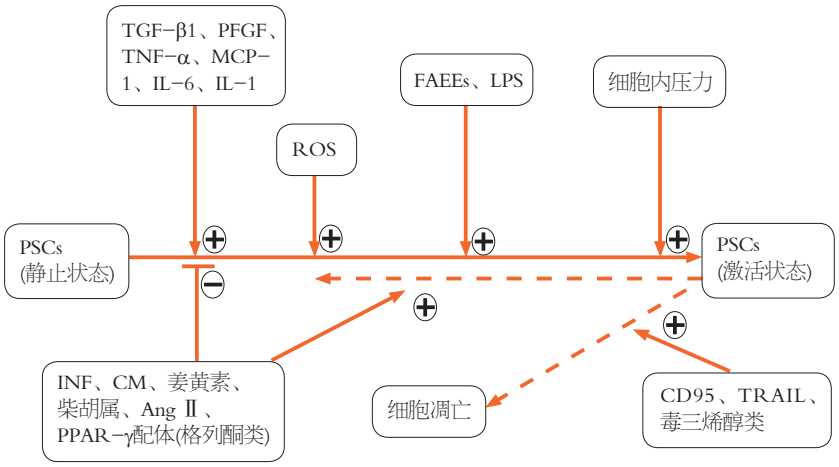


图 1 PSC的调控与转归. TGF: 转化生长因子; TNF: 肿瘤坏死因子; MCP: 单核细胞趋化蛋白; IL: 白介素; ROS: 活性氧簇; FAEEs: 脂肪酸乙酯; LPS: 脂多糖; PSCs: 胰腺星状细胞; IFN: 干扰素; CM: 甲磺酸卡莫司他; PFGF: 聚乙二醇化成纤维细胞生长因子; Ang Ⅱ: 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂; PPAR: 过氧化物酶体增生物激活受体; TRAIL: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体.

凋亡[49], 这可能为PC的治疗提供新思路. IL-6与多种肿瘤的致瘤作用, 增殖, 迁移, 药物耐受相关, 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAFs)分泌大量的IL-6参与肿瘤上皮间质分化, 增强癌细胞转移能力. 维甲酸能通过抑制CAFs分泌IL-6来抗癌细胞迁移和上皮间质分化, 进一步提示维甲酸可能成为临床治疗PC的新药.

抗PSC的第三个环节是促PSC凋亡. CD95L和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)可促使PSC凋亡, 在体外培养的PSC中分别加入CD95L和TRAIL后, PSC发生凋亡, 且其程度与体外培养天数和CD95L和TRAIL的剂量正相关, 而胰腺腺泡细胞则对CD95L和TRAIL不敏感[50]. 研究发现骨髓间充质干细胞转染NF-κBα基因突变体形成IkBαM-MSCs后注射给CP的小鼠模型, 可以使激活的PSC凋亡, 还能减少Col Ⅰ, Ⅲ及FN的表达, 升高MMP-1, 2, 3, 9及降低TIMP-1, 2的表达水平[51]. 另外, RAS抑制剂赖诺普利等通过减缓胰腺腺泡细胞凋亡来促进PSC凋亡. 而生育三烯酚类可以通过线粒体途径诱导PSC凋亡. 另外, 胰腺再生蛋白(pancreas regeneration protein, reg)逐渐受到特别关注, reg由胰腺腺泡细胞分泌. 李玲等[52]报道reg在促胰岛β细胞再生的同时, 抑制了PSC的活性, 使PSC增殖和迁移等生物学行为受限,从而使病变局部PSC的数目减少, 且reg可降低TIMP-1和TIMP-2的合成和分泌, 促进ECM的降解在胰腺修复再生过程中发挥作用; 这也提示胰腺损伤时, 腺泡细胞大量分泌reg可能是一种自我保护机制.

总之, 目前PF的治疗仍然停留在动物和体外实验阶段, 主要是由于PF的病生机制尚不明确, 因此阐明PF发生的分子机制, 将为PF的治疗奠定基础.

3 OMT抗纤维化的作用及其机制

苦参系药用豆科槐属植物苦参的干燥根, 性寒味苦, 始载于我国最早的药学文献《神农本草经》. 随着分离提取技术的进步, 发现在苦参, 苦豆子, 广豆根中存在同一类以苦参碱为代表的生物碱. 苦参碱和OMT化学分子式分别为$C_{15}H_{24}N_2O$和$C_{15}H_{24}N_2O_2$, 分子量分别为266和282, 是苦参型生物碱的主要活性成分, 二者在一定条件下可以转化, 有多方面的药理作用, 如抗菌, 抗炎, 抗风湿, 抗肿瘤, 抗过敏, 免疫和生物反应调节作用等[53-55].

近年大量的实验和临床研究结果表明OMT具有明显的抗器官纤维化作用, 如抗肝纤维化, 抗心肌纤维化和抗肾间质纤维化等, 其中以抗肝纤维化研究得较为深入[56-58]. 临床研究发现, OMT在慢性肝炎和肝纤维化的治疗中可明显降低肝纤维化指标透明质酸, 前Ⅲ型胶原, Ⅳ型胶原和层黏连蛋白等, 对于肝纤维化具有明显的治疗作用[59,60]. OMT抗肝纤维的作用机制可能有以下几方面[61-66]: (1)抑制或下调TGF-β1的表达; (2)抑制TNF-α活性及Fas, FasL表达, 从而阻断LPS所致肝细胞凋亡及坏死; (3)抑制肝星状细胞, 贮脂细胞, 成纤维细胞的增殖和ECM的合成; (4)抑制乙肝病毒复制, 促进肝细胞生长, 阻断肝细胞凋亡等; (5)抑制蛋白激酶C活性从而抑制枯否细胞释放TNF及IL-6; (6)可通过抑制细胞自噬, 减少肝星状细胞活化实现其减轻肝纤维化的作用等.

中医药学认为不同的疾病若病因相同, 病机吻合, 可采用相同的治法, 即“异病同治”. 研究表明, 病理状态下体内大部分脏器多会发生纤维化的病理改变, 尽管不同器官纤维化的致病因素并不完全相同, 但纤维化发生的基本机理则可能相同, 因此可以通过相同的细胞和分子调控治疗不同器官的纤维化. 如肝纤维化与PF在发病机制上有许多相似之处, 二者有相同的细胞病理

学基础, 即激活的肝胰星状细胞是纤维化发生的主要效应细胞, 因此防治肝纤维的思路和方法也同样可以用于PF的研究, 从激活的PSC的生物学特性入手探讨其发生, 发展以及抗纤维化药物的作用机制. 因此OMT也可以将其推广来治疗PF, 这不仅为祖国医学“异病同治”理论提供重要的实验依据, 也为中医药防治PF的研究开拓了新的思路和方法.

作者研究团队前期也发现OMT可以抑制PSC从静止向激活的转化, 通过减少胰腺组织内胶原的生成及α-SMA 的表达抑制PF的发展[4,5,34,67,68]. 在脂多糖诱导的胰腺微血管内皮细胞中, OMT可明显抑制TLR4/MyD88/NF-κB p65通路和炎症因子IL-1β的表达[69]. 近期研究发现OMT可能通过促进大鼠胰腺星状细胞LTC-14中Gli2表达而发挥抗PF作用[70]; 发现PSC中的miR-211-5p通过调节TLR4/NF-κB信号通路调节炎症反应, OMT可以调节炎症模型中miR-211-5p的表达, OMT调节炎症反应的作用机制可能是通过miR-211-5p调节TLR4/NF-κB信号通路实现的[71]. 然而OMT抑制PF的具体分子机制尚需深入研究.

4 OMT在防治PF研究前景的展望

4.1 *研究前沿* 针对PSC激活环节, PF逆转机制和OMT对PF的作用机制等均是研究的热点问题. 国内外的研究人员在OMT在防治PF的研究方面已经取得了长足的进步, 而且有着广泛的研究前景及较高的临床应用价值, 主要基于以下三个方面.

第一, 随着研究人员对OMT本身研究的深入, 其需要越来越多, 需求量也日益增加, 其资源的保护也被重视, 推动了国内产学研这一链条的发展. 为此, 建立规范化栽培种植基地是保护OMT资源的有效手段, OMT药理活性的研究也应该与中医理论相结合, 以及分子靶点的作用机制, 提高其生物活性研究的意义和价值. 因此, 我们需要在中医药理论的指导下, 加强对苦参活性成分, 药理作用及炮制方法的研究, 合理开发资源, 推动中医药产业的蓬勃发展.

第二, 近二十年来, 每年发表的关于PSC的论文数量呈稳定的线性增长, 越来越多的研究工作致力于揭示控制PSC生理的信号通路. 由于PSC的激活是胰腺疾病发病机制的基础也是关键, 因此细胞表型转变的信号通路引起了人们的特别关注, 这些信号的靶向操作可能阻止甚至逆转PSC的激活, 成为治疗CP和PC的有效工具, PSC激活途径相关的靶向治疗的方法也成为研究的热点[72]. 另外, 为了能够更好地探索CP和PC的发生和发展的机制, PSC永生化的问题目前也是值得积极探索的方向[73]. 总之, 对于PSC领域的进一步研究可能为CP和PC治疗提供重大突破.

第三, CP是由多种病因所致的复杂的消化系统疾病, 其发病机制虽尚未完全阐明, 但大量的研究使CP的发病机制形成了一定的共识, 即PF是不同病因所致CP的共同病理学改变, PSC因其可产生ECM, 被作为PF的核心靶点进行深入研究. 同时认为被激活的PSC是胰腺过度纤维化的重要前体, 是CP及PC发生发展的重要标志之一. 因此, 抗纤维化治疗已被确定为一种新的非常重要的治疗策略之一, 那就是通过靶向PSC来治疗CP及PC[74]. 近年来发现的具有潜在抗纤维化作用的药物除了OMT外还包括黄芩苷, 雷公藤甲素, 姜黄素, 白藜芦醇, 大黄素, 绿茶儿茶素衍生物, 二甲双胍, 鞣花酸等[75,76]. 这些药物是植物性药物, 并已被证明是有前途的临床应用, 但是他们单独或联合作用机制和相关的分子靶点还不清楚, 仅仅局限于基础研究和Ⅰ/Ⅱ期临床试验, 其中大部分工作是进行CP和PC模型基础研究. 未来抗PF的研究要探索植物性药物的生物利用度, 药物设计, 各种配方及其分子机制等问题, 以实现具有良好活性和耐受性的临床应用类药物.

4.2 *创新盘点* 系统阐述了PSC, PF和OMT三者各自的研究进展及其相互之间的关系以及提出了需要进一步解决的关键问题.

5 结论

已经认识到PSC激活是PF起始与发展的中心环节, 但是PF的发病机制尚不完全清楚, 针对PF的特异性治疗也是空白. 但是与之相对应的肝纤维化的发病机制研究得较为深入, 其治疗也有很大的进步. 研究发现PF与肝纤维化的病理变化和发生机制又类似. 基于这些理论, 实验和事实依据以及我国中医的“异病同治理论”, 为了更接近临床实践, 所以研究PSC在CP和PC胰腺的动态变化(包括形态学, 生化指标, 差异基因, 差异蛋白和信号转导途径等), 以及研究OMT对CP和PC中PSC的动态影响, 筛选CP和PC中PSC与正常PSC的差异基因和差异蛋白, 甚至进行生物信息学分析和研究, 寻找CP和PC信号转导网络关系以及寻找新的针对CP和PC治疗靶点, 将对临床防治CP和PC具有深远的研究意义和良好的应用价值, 也有利于更好地开发和利用传统中草药苦参等, 为临床提供一种安全, 廉价的中药制剂.

6 参考文献

1 Sherman MH, Yu RT, Engle DD, Ding N, Atkins AR, Tiriac H, Collisson EA, Connor F, Van Dyke T, Kozlov S, Martin P, Tseng TW, Dawson DW, Donahue TR, Masamune A, Shimosegawa T, Apte MV, Wilson JS, Ng B, Lau SL, Gunton JE, Wahl GM, Hunter T, Drebin JA, O'Dwyer PJ, Liddle C, Tuveson DA, Downes M, Evans RM. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell* 2014; 159: 80-93 [PMID: 25259922 DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.007]

2 Kanno A, Masamune A, Hanada K, Kikuyama M, Kitano M. Advances in Early Detection of Pancreatic Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 18 [PMID: 30764550 DOI: 10.3390/diagnostics9010018]
3 唐元瑜. 从脾胃学说探讨中医药防治胰腺纤维化的治疗思路及对策. 中医药导报 2010; 16: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-951X.2010.08.001]
4 荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广. 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF-κB表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 761-766 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i5.761]
5 陈伟, 许威, 向晓辉, 陈凯, 张青, 夏时海. 氧化苦参碱对脂多糖诱导的胰腺星状细胞NOD样受体蛋白3活化的影响. 药物评价研究 2019; 42: 2159-2164 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.006]
6 Watari N, Hotta Y, Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1982; 58: 837-858 [PMID: 7122019 DOI: 10.2535/ofaj1936.58.4-6_837]
7 Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43: 128-133 [PMID: 9771417 DOI: 10.1136/gut.43.1.128]
8 Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grünert A, Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421-432 [PMID: 9679048 DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70209-4]
9 Jaster R, Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 17-29 [PMID: 18206810 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.004]
10 Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 50: 535-541 [PMID: 11889076 DOI: 10.1136/gut.50.4.535]
11 Aoki H, Ohnishi H, Hama K, Shinozaki S, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Sugano K. Existence of autocrine loop between interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in activated rat pancreatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2006; 99: 221-228 [PMID: 16598747 DOI: 10.1002/jcb.20906]
12 Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Zhang X, Yang L, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut* 2011; 60: 238-246 [PMID: 20870739 DOI: 10.1136/gut.2010.211250]
13 严豪杰, 崔乃强, 张淑坤, 赵二鹏, 卢洪军. 胰腺星状细胞在胰腺纤维化进程中的作用. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 204-207 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.02.036]
14 Hamada S, Masamune A, Yoshida N, Takikawa T, Shimosegawa T. IL-6/STAT3 Plays a Regulatory Role in the Interaction Between Pancreatic Stellate Cells and Cancer Cells. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1561-1571 [PMID: 26738736 DOI: 10.1007/s10620-015-4001-5]
15 Kang ZS, Wang C, Han XL, Du JJ, Li YY, Zhang C. Design, synthesis and biological evaluation of non-secosteriodal vitamin D receptor ligand bearing double side chain for the treatment of chronic pancreatitis. *Eur J Med Chem* 2018; 146: 541-553 [PMID: 29407979 DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.073]
16 夏时海, 李嫚华. 慢性胰腺炎发生的分子机制. 武警医学 2019; 30: 277-282 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2019.04.001]
17 Gatti R, Marchi AG. [Condiderations on 2 cases of vitamin-resistant rickets]. *Minerva Pediatr* 1966; 18: 1151-1155 [PMID: 5981357 DOI: 10.1038/]
18 Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Bamba T. Do mast cells play any role in the pathogenesis of experimental pancreatic fibrosis in rats? *Pancreas* 2002; 25: 415-417 [PMID: 12409841 DOI: 10.1097/00006676-200211000-00019]
19 Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S48-S54 [PMID: 19896099 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.038]
20 Thomas D, Radhakrishnan P. Pancreatic Stellate Cells: The Key Orchestrator of The Pancreatic Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1234: 57-70 [PMID: 32040855 DOI: 10.1007/978-3-030-37184-5_5]
21 Lee L, Ito T, Nakamura T, Jensen RT, Igarashi H, Takayanagi R. Antifibrotic Effect of Saturated Fatty Acids via Endoplasmic Reticulum Stress Response in Rat Pancreatic Stellate Cells. *Pancreas* 2017; 46: 385-394 [PMID: 28099257 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000757]
22 吴春华, 孙子林, 杨家悦, 陈碧君, 李凤飞, 李玲. 胰腺星状细胞的调控及转归. 中国细胞生物学学报 2014; 36: 1443-1449 [DOI: 10.11844/cjcb.2014.10.0114]
23 Storck H, Hild B, Schimmelpfennig S, Sargin S, Nielsen N, Zaccagnino A, Budde T, Novak I, Kalthoff H, Schwab A. Ion channels in control of pancreatic stellate cell migration. *Oncotarget* 2017; 8: 769-784 [PMID: 27903970 DOI: 10.18632/oncotarget.13647]
24 Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 382-405 [PMID: 28210075 DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.382]
25 Jaskiewicz K, Nalecz A, Rzepko R, Sledzinski Z. Immunocytes and activated stellate cells in pancreatic fibrogenesis. *Pancreas* 2003; 26: 239-242 [PMID: 12657949 DOI: 10.1097/00006676-200304000-00006]
26 Su SB, Motoo Y, Xie MJ, Miyazono K, Sawabu N. Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 151-159 [PMID: 10695628 DOI: 10.1023/a:1005481931793]
27 Talukdar R, Tandon RK. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 34-41 [PMID: 17995943 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x]
28 Hama K, Ohnishi H, Aoki H, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Mashima H, Yasuda H, Sugano K. Angiotensin II promotes the proliferation of activated pancreatic stellate cells by Smad7 induction through a protein kinase C pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340: 742-750 [PMID: 16380081 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.069]
29 Sun L, Xiu M, Wang S, Brigstock DR, Li H, Qu L, Gao R. Lipopolysaccharide enhances TGF-β1 signalling pathway and rat pancreatic fibrosis. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 2346-2356 [PMID: 29424488 DOI: 10.1111/jcmm.13526]
30 Makino S, Sugai S. Potentiometric titration of poly-S-carboxymethyl-L-cysteine in aqueous NaCl solution. *Biopolymers* 1970; 9: 1049-1058 [PMID: 5449434 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.020]
31 Chen C, Wang XF, Sun L. Expression of transforming growth factor beta (TGFbeta) type III receptor restores autocrine TGFbeta1 activity in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 12862-12867 [PMID: 9139748 DOI: 10.1074/jbc.272.19.12862]
32 Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 2711-2722 [PMID: 21728885 DOI: 10.1089/ars.2011.4079]
33 苏丽婷, 夏时海, 郑永青. 转化生长因子β1Ⅱ型受体在大鼠慢性胰腺炎中的表达及氧化苦参碱对其的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 121-125 [DOI: 10.5435/00124635-201102000-00007]
34 Zhou Q, Xia S, Guo F, Hu F, Wang Z, Ni Y, Wei T, Xiang H, Shang D. Transforming growth factor-β in pancreatic diseases: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Res* 2019; 142: 58-69 [PMID: 30682425 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.038]
35 Hou XJ, Jin ZD, Jiang F, Zhu JW, Li ZS. Expression of Smad7 and Smad ubiquitin regulatory factor 2 in a rat model of chronic pancreatitis. *J Dig Dis* 2015; 16: 408-415 [PMID: 25943897 DOI: 10.1111/1751-2980.12253]
36 Song H, Zhang Y. Regulation of pancreatic stellate cell activation by Notch3. *BMC Cancer* 2018; 18: 36 [PMID: 29304760

DOI: 10.1186/s12885-017-3957-2]
37 Tung CW, Hsu YC, Cai CJ, Shih YH, Wang CJ, Chang PJ, Lin CL. Trichostatin A ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis through modulation of the JNK-dependent Notch-2 signaling pathway. *Sci Rep* 2017; 7: 14495 [PMID: 29101337 DOI: 10.1038/s41598-017-15162-6]
38 Li X, Nania S, Fejzibegovic N, Moro CF, Klopp-Schulze L, Verbeke C, Löhr JM, Heuchel RL. Cerulein-induced pancreatic fibrosis is modulated by Smad7, the major negative regulator of transforming growth factor-β signaling. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 1839-1846 [PMID: 27349482 DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.06.017]
39 Tang D, Wu Q, Zhang J, Zhang H, Yuan Z, Xu J, Chong Y, Huang Y, Xiong Q, Wang S, Tian Y, Lu Y, Ge X, Shen W, Wang D. Galectin-1 expression in activated pancreatic satellite cells promotes fibrosis in chronic pancreatitis/pancreatic cancer via the TGF-β1/Smad pathway. *Oncol Rep* 2018; 39: 1347-1355 [PMID: 29328490 DOI: 10.3892/or.2018.6202]
40 Yasuda M, Ito T, Oono T, Kawabe K, Kaku T, Igarashi H, Nakamura T, Takayanagi R. Fractalkine and TGF-beta1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6488-6495 [PMID: 19030200 DOI: 10.3748/wjg.14.6488]
41 Okuno M, Akita K, Moriwaki H, Kawada N, Ikeda K, Kaneda K, Suzuki Y, Kojima S. Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF-beta. *Gastroenterology* 2001; 120: 1784-1800 [PMID: 11375959 DOI: 10.1053/gast.2001.24832]
42 Jiang F, Liao Z, Hu LH, Du YQ, Man XH, Gu JJ, Gao J, Gong YF, Li ZS. Comparison of antioxidative and antifibrotic effects of α-tocopherol with those of tocotrienol-rich fraction in a rat model of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1091-1096 [PMID: 21926544 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31821b59c6]
43 Lee BJ, Lee HS, Kim CD, Jung SW, Seo YS, Kim YS, Jeen YT, Chun HJ, Um SH, Lee SW, Choi JH, Ryu HS. The Effects of Combined Treatment with an HMG-CoA Reductase Inhibitor and PPARγ Agonist on the Activation of Rat Pancreatic Stellate Cells. *Gut Liver* 2012; 6: 262-269 [PMID: 22570758 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.262]
44 Zhao Q, Manohar M, Wei Y, Pandol SJ, Habtezion A. STING signalling protects against chronic pancreatitis by modulating Th17 response. *Gut* 2019; 68: 1827-1837 [PMID: 30705050 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317098]
45 Nichitaĭlo ME, Kravchenko DA, Shpon'ka IS, Medvetskiĭ EB, Savitskaia IM, Bulik II, Khil'ko IuA. [Inhibition of the stellate cells using lisinopril and lovastatin for prophylaxis of pancreatic stump fibrosis after performance of distal resection in a model of chronic alcoholic pancreatitis]. *Klin Khir* 2013; 64-66 [PMID: 23705487]
46 杨丽娟, 王兴鹏. 抗胰腺星状细胞药物研究进展. 现代生物医学进展 2012; 12: 4981-4984
47 Froeling FE, Feig C, Chelala C, Dobson R, Mein CE, Tuveson DA, Clevers H, Hart IR, Kocher HM. Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt-β-catenin signaling to slow tumor progression. *Gastroenterology* 2011; 141: 1486-1497, 1497.e1-1497.14 [PMID: 21704588 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.047]
48 Erkan M, Adler G, Apte MV, Bachem MG, Buchholz M, Detlefsen S, Esposito I, Friess H, Gress TM, Habisch HJ, Hwang RF, Jaster R, Kleeff J, Klöppel G, Kordes C, Logsdon CD, Masamune A, Michalski CW, Oh J, Phillips PA, Pinzani M, Reiser-Erkan C, Tsukamoto H, Wilson J. StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut* 2012; 61: 172-178 [PMID: 22115911 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301220]
49 Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, Zhang T, Jia C, Lu Z, Chen J. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345: 132-139 [PMID: 24334138 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.006]
50 高志强, 王彩花. 胰腺星状细胞凋亡研究进展. 国际消化病杂志 2006; 26: 231-233 [DOI: 10.1080/09575140600898381]
51 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, Liu JK, Wang YZ, Hu MX, Xue F. Effect of the IkBα mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res* 2014; 13: 371-385 [PMID: 24535864 DOI: 10.4238/2014.January.21.5]
52 Li L, Bimmler D, Graf R, Zhou S, Sun Z, Chen J, Siech M, Bachem MG. PSP/reg inhibits cultured pancreatic stellate cell and regulates MMP/TIMP ratio. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 151-158 [PMID: 20860757 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02390.x]
53 吴双, 史华, 夏时海. 氧化苦参碱药理作用的进展. 武警医学院学报 2009; 18: 238-239+244
54 高佩佩, 王珍, 刘静, 龙建纲. 氧化苦参碱的药代动力学, 毒理学及药理作用. 中国药理学通报 2019; 35: 898-902 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.07.003]
55 Jiang Y, Zhu Y, Mu Q, Luo H, Zhi Y, Shen X. Oxymatrine provides protection against Coxsackievirus B3-induced myocarditis in BALB/c mice. *Antiviral Res* 2017; 141: 133-139 [PMID: 28115196 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.01.013]
56 Huang XY, Chen CX. Effect of oxymatrine, the active component from Radix Sophorae flavescentis (Kushen), on ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine* 2013; 20: 202-212 [PMID: 23211799 DOI: 10.1016/j.phymed.2012.10.012]
57 Jiang X, Xie L, Huang C, Liu Y, Liu H, Liu B, Zheng L. Oral oxymatrine for hepatitis B cirrhosis: A systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13482 [PMID: 30544440 DOI: 10.1097/MD.0000000000013482]
58 Liu L, Wang Y, Yan R, Li S, Shi M, Xiao Y, Guo B. Oxymatrine Inhibits Renal Tubular EMT Induced by High Glucose via Upregulation of SnoN and Inhibition of TGF-β1/Smad Signaling Pathway. *PLoS One* 2016; 11: e0151986 [PMID: 27010330 DOI: 10.1371/journal.pone.0151986]
59 郑崇广, 汪世红, 薛美华, 马志红, 吴超扬, 黄大光. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢乙肝纤维化的临床对照研究. 北方药学 2018; 15: 57
60 Yang J, Hou Y, Ji G, Song Z, Liu Y, Dai G, Zhang Y, Chen J. Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Eur J Pharm Sci* 2014; 52: 180-190 [PMID: 24296297 DOI: 10.1016/j.ejps.2013.11.017]
61 Wu J, Pan L, Jin X, Li W, Li H, Chen J, Yang W. The role of oxymatrine in regulating TGF-β1 in rats with hepatic fibrosis. *Acta Cir Bras* 2018; 33: 207-215 [PMID: 29668780 DOI: 10.1590/s0102-865020180030000002]
62 吴琴, 高云. 氧化苦参碱药理作用的分子机制研究进展. 中国药理学通报 2015; 31: 759-762 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2015.06.005]
63 Parvez MK, Arbab AH, Al-Dosari MS, Al-Rehaily AJ. Antiviral Natural Products Against Chronic Hepatitis B: Recent Developments. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 286-293 [PMID: 26561057 DOI: 10.2174/1381612822666151112152733]
64 Zhao HW, Zhang ZF, Chai X, Li GQ, Cui HR, Wang HB, Meng YK, Liu HM, Wang JB, Li RS, Bai ZF, Xiao XH. Oxymatrine attenuates CCl4-induced hepatic fibrosis via modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF-β1 signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2016; 36: 249-255 [PMID: 27179304 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.040]
65 金学琴, 黎伟华, 李志梅, 何生存, 潘琳. 苦参素对肝纤维化大鼠肝脏转化生长因子-β 1的调节作用. 畜牧与饲料科学 2018; 39: 13-16
66 马子华, 张景允, 杨柳, 田甜, 汤雷, 郑璐, 蔡爽, 韩冰, 谢汝佳, 杨婷, 杨勤.氧化苦参碱干预砷致肝星状细胞活化中细胞自噬的研究. 中国病理生理杂志 2019; 35: 1662-1667 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.09.020]

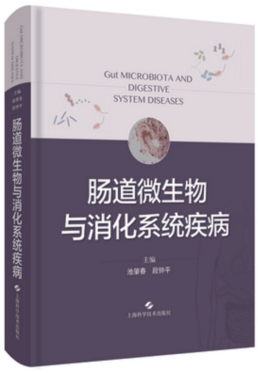
67 王昱良, 郑永青, 夏时海, 汪海燕, 苏丽婷, 吴双. 氧化苦参碱对慢性胰腺炎胰腺组织中Ⅰ型胶原及α-SMA的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1331-1336 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i13.1331]
68 Lu ML, Xiang XH, Xia SH. Potential Signaling Pathways Involved in the Clinical Application of Oxymatrine. *Phytother Res* 2016; 30: 1104-1112 [PMID: 27165263 DOI: 10.1002/ptr.5632]
69 Lu M, Zhang Q, Chen K, Xu W, Xiang X, Xia S. The regulatory effect of oxymatrine on the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in lipopolysaccharide-induced MS1 cells. *Phytomedicine* 2017; 36: 153-159 [PMID: 29157809 DOI: 10.1016/j.phymed.2017.10.001]
70 李嫚华, 陈凯, 张青, 向晓辉, 许威, 夏时海. 氧化苦参碱通过促进胰腺星状细胞株中Gli2 表达发挥抗胰腺纤维化作用. 中草药 2018; 49: 3069-3072 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.017]
71 李如月, 向晓辉, 张斌, 张青, 夏时海. 氧化苦参碱通过胰腺星状细胞中miRNA-211-5p调节TLR4/NF-κB 通路调控炎性反应. 药物评价研究 2018; 41: 540-546 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.007]
72 Kusiak AA, Szopa MD, Jakubowska MA, Ferdek PE. Signaling in the Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Stellate Cells - *a* Brief Review of Recent Advances. *Front Physiol* 2020; 11: 78 [PMID: 32116785 DOI: 10.3389/fphys.2020.00078]
73 Sun L, Qu L, Brigstock DR, Li H, Li Y, Gao R. Biological and Proteomic Characteristics of an Immortalized Human Pancreatic Stellate Cell Line. *Int J Med Sci* 2020; 17: 137-144 [PMID: 31929747 DOI: 10.7150/ijms.36337]
74 Ramakrishnan P, Loh WM, Gopinath SCB, Bonam SR, Fareez IM, Mac Guad R, Sim MS, Wu YS. Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 399-413 [PMID: 32140388 DOI: 10.1016/j.apsb.2019.11.008]
75 范建伟, 许小凡, 辛嘉萁, 段丽芳, 熊慧敏, 姜盛楠, 杨娟, 彭青侠, 魏圆圆, 张红. 黄芩苷通过调控 TGF-β1/TAK-NF-κB 通路对胰腺纤维化的防治作用. 中国病理生理杂志 2020; 36: 268-275 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.02.012]
76 谭鹏, 陈浩, 王安康, 钱保林, 黄治伟, 石昊, 高琳, 付文广. 雷公藤甲素对雨蛙素诱导的慢性胰腺炎小鼠模型胰腺纤维化的影响. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 641-644 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.034]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

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 2020年9月8日; 28(17): 827-833

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.827

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

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-145-3p在肝癌中的表达及其对肝癌细胞生长的调控作用

叶小荣, 潘德标, 王理富

叶小荣, 王理富, 丽水市人民医院创伤急腹症、疝与腹壁外科 浙江省丽水市 323000

潘德标, 丽水市人民医院肝胆外科 浙江省丽水市 323000

叶小荣, 主治医师, 主要从事消化肿瘤方面的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由叶小荣与王理富设计; 研究过程由叶小荣与潘德标操作完成; 研究所用试剂由叶小荣提供; 数据分析由潘德标完成; 本论文写作由叶小荣完成.

通讯作者: 叶小荣, 主治医师, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院创伤急腹症、疝与腹壁外科. yexiaorong9877@163.com

收稿日期: 2020-06-28
修回日期: 2020-08-04
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-08

Expression of miR-145-3p in hepatocellular cancer and its regulatory effect on growth of hepatocellular cancer cells

Xiao-Rong Ye, De-Biao Pan, Li-Fu Wang

Xiao-Rong Ye, Li-Fu Wang, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

De-Biao Pan, Department of hepatobiliary Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Rong Ye, Attending Doctor, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, Lishui City People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yexiaorong9877@163.com

Received: 2020-06-28
Revised: 2020-08-04
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-08

Abstract

BACKGROUND

miR-145-3p can play a tumor suppressive role in head and neck cancer, lung cancer, gastric cancer, and other tumors, while its expression and role in liver cancer are not clear.

AIM

To investigate the expression of miR-145-3p in hepatocellular cancer and its regulatory role in the proliferation and apoptosis of hepatocellular cancer cells.

METHODS

The expression levels of miR-145-3p in liver cancer tissues, paracancer tissues, liver cell lines (Hep3B, Huh-7, HepG2, and SMMC-7721), and the normal liver cell line L-02 were detected by RT-qPCR. After transfection of Hep3B cells with miR-145-3p mimic and miR-145-3p inhibitor, the cell viability, cell cycle, apoptosis, and the expression of mucin4 (MUC4) were detected by CCK-8 assay, flow cytometry, TUNEL assay, and Western blot, respectively. The target gene of miR-145-3p was identified by luciferase reporter assay. pcDNA-MUC4 was transfected into miR-145-3p mimic-transfected cells, and cell viability and apoptosis were detected by CCK-8 and TUNEL assays, respectively.

RESULTS

miR-145-3p was lowly expressed in hepatocellular cancer tissues and cells. Overexpression of miR-145-3p inhibited cell proliferation and transition from G0/G1 phase to S phase, promoted apoptosis, and decreased MUC4 expression, while knockdown of miR-145-3p had the opposite effect. *MUC4* was identified to be a target gene of miR-145-3p. Overexpression of MUC4 reversed the inhibitory effect of miR-145-3p mimic on cell survival.

CONCLUSION

miR-145-3p is lowly expressed in hepatocellular cancer, and its expression is negatively correlated with T stage. Overexpression of miR-145-3p can inhibit the survival and growth of hepatocellular cancer cells, while knockdown of miR-145-3p can promote the survival and growth of hepatocellular cancer cells.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-145-3p; Hepatocellular cancer; Mucin4; Proliferation; Apoptosis

Citation: Ye XR, Pan DB, Wang LF. Expression of miR-145-3p in hepatocellular cancer and its regulatory effect on growth of hepatocellular cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 827-833
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/827.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.827

摘要

背景

miR-145-3p在头颈癌、肺癌和胃癌等肿瘤可发挥抑癌的作用, 而其在肝癌中的表达和作用并不清楚.

目的

探讨miR-145-3p在肝癌中的表达及其对肝癌细胞的增殖与凋亡的调控作用.

方法

用RT-qPCR法检测肝癌组织、癌旁组织、肝细胞株(Hep3B、Huh-7、HepG2和SMMC-7721)与正常肝细胞株L-02中miR-145-3p的表达水平; 将miR-145-3p mimic或miR-145-3p inhibitor转入Hep3B细胞, 用CCK-8法、流式细胞术、TUNEL法和Western blot法分别检测细胞活力、细胞周期、细胞凋亡和4型黏蛋白(mucin4, MUC4)表达. 用荧光素酶报告基因实验鉴定miR-145-3p的靶基因. 将pcDNA-MUC4转入已转染miR-145-3p mimic的细胞, 用CCK-8法和TUNEL法分别检测细胞活力与细胞凋亡.

结果

miR-145-3p在肝癌组织和细胞中呈低表达. 过表达miR-145-3p能抑制细胞增值和G0/G1期到S期转换, 促进凋亡和降低MUC4表达; 而敲减miR-145-3p则作用相反. MUC4是miR-145-3p的靶基因. 过表达MUC4能逆转miR-145-3p mimic对细胞存活的抑制作用.

结论

miR-145-3p在肝癌低表达, 且其表达与T分期呈负相关. 过表达miR-145-3p可抑制肝癌细胞存活与生长, 而敲减miR-145-3p能促进肝癌细胞存活与生长.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-145-3p; 肝癌; 4型黏蛋白; 增殖; 凋亡

核心提要: miR-145-3p在肝癌中低表达, 过表达miR-145-3p可通过靶向4型黏蛋白来抑制肝癌细胞增殖并诱导凋亡, 提示上调miR-145-3p表达可能是肝癌的潜在的治疗策略.

文献来源: 叶小荣, 潘德标, 王理富. miR-145-3p在肝癌中的表达及其对肝癌细胞生长的调控作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 827-833
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/827.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.827

0 引言

肝癌是全球第六大常见的恶性肿瘤, 且其死亡率在所有恶性肿瘤中排名前三[1]. 据流行病学统计[2], 肝癌患者主要分布在亚洲和非洲; 尤其是在我国, 由于丙型肝炎和乙型肝炎患者众多, 造成肝癌发病率一直居高不下. 此外, 脂肪肝也具有进展为原发性肝癌的风险[3]. 证据[4]表明, 肝癌的关键调控基因的改变与肝癌的发生、发展和预后相关. 因此, 迫切需要对肝癌发生发展的关键基因进行研究.

微小RNA (microRNAs, miRNAs)是指一类大约22个核苷酸的内源性非编码小RNA, 它们可与靶基因以碱基互补配对模式一一结合, 并在转录后水平参与调节细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学功能[5]. 研究[5]表明, 许多miRNAs在肿瘤的发生和进展中发挥着促癌或抑癌的作用. 其中, miR-145-3p在头颈癌、肺癌和胃癌等肿瘤中表达下调, 且其可发挥抑癌的作用[6-8]. 而miR-145-3p在肝癌中的表达和作用并不清楚, 因此, 本研究旨在调查miR-145-3p在肝癌进展中的作用, 以及其对肝癌细胞生长的调控作用.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 胎牛血清和MEM培养基购于美国Gbico公司; miScipt II RT试剂盒、miScript SYBR Green PCR试剂盒、miR-145-3p引物和U6引物均购于美国Qiagen公司; Trizol和Lipofectamine 2000试剂购自美国Invitrogen公司; miR-145-3p抑制剂(miR-145-3p inhibitor)、miR-145-3p模拟物(miR-145-3p mimic)、miR阴性对照(miR negative control, miR-NC)、pcDNA3.1-4型黏蛋白(mucin4, MUC4)和pcDNA3.1-空载体(pcDNA3.1-vector)购自广州锐博生物科技有限公司; CCK-8细胞增殖计数试剂盒、TUNEL荧光(绿色)检测试剂盒、双荧光素酶

报告基因检测试剂盒和细胞周期检测试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司; MUC4和GAPDH抗体以及二抗购自武汉菲恩生物科技有限公司.

1.1.2 组织样本收集: 本研究收集的临床样本来自于2017-09/2018-09间在我院行肿瘤切除术的25例肝癌患者(男女比例: 男20例、女5例; 年龄: 38-63岁, 平均年龄51.5岁±4.3岁; T分期: T1期5例、T2期7例、T3期8例、T4期5例; 病理分型: 肝细胞型22例、胆管细胞型2例、混合细胞型: 1例), 收集肝癌和癌旁组织样本. 本实验获得了所有受试者的知情同意书以及医院伦理委员会的同意和批准.

1.1.3 细胞培养: 人肝癌细胞株Hep3B和人正常肝细胞株L-02购自于武汉普诺赛生命科技有限公司, 肝癌细胞株Huh7、SMMC-7721和HepG2为本实验室留存. 所有细胞在含有10%胎牛血清的MEM培养基培养.

1.2 方法

1.2.1 瞬时转染: 按照说明书步骤, 使用Lipofectamine 2000转染试剂分别将miR-145-3p mimic、miR-145-3p inhibitor或miR-NC分别转入Hep3B细胞中, 转染剂量为20 nnmol/L. 转染48 h后, 通过RT-qPCR鉴定转染效率.

1.2.2 CCK-8分析: 取已转染miR-145-3p mimic、miR-145-3p inhibitor或miR-NC的Hep3B细胞, 种植于96孔板(1×10^4个/孔), 分别培养1-4 d后, 按照CCK-8细胞增殖计数试剂盒说明书步骤, 用酶标仪检测490 nm波长处吸光度值, 并根据标准曲线计算细胞数.

1.2.3 细胞周期分析: 取已转染miR-145-3p mimic、miR-145-3p inhibitor或miR-NC的Hep3B细胞, 用70%乙醇溶液在4℃下固定过夜, 用PBS洗涤细胞2次后, 用RNase A (100 μg/mL)和PI (50 μg/mL)孵育细胞30 min. 用FACS Canto流式细胞仪(BD Biosciences)测定DNA含量, 并通过FACS Diva Software(BD Biosciences)来评估细胞周期谱.

1.2.4 TUNEL分析: 取已转染miR-145-3p mimic、miR-145-3p inhibitor或miR-NC的Hep3B细胞, 继续培养48 h后, 按照TUNEL荧光检测试剂盒说明书步骤, 用携带荧光素的dUTP (绿色)和DAPI (绿色)对其进行避光染色. 通过荧光显微镜观察细胞凋亡情况.

1.2.5 Western blot分析: 取已转染miR-145-3p mimic、miR-145-3p inhibitor或miR-NC的Hep3B细胞, 继续培养48 h后, 用RIPA提取蛋白, 并通过常规Western blot法检测细胞MUC4蛋白的表达, 其中MUC4的稀释浓度为1:1000, 并以GAPDH为内参, 通过Image J软件量化MUC4的相对表达量.

1.2.6 RT-qPCR分析: 按照说明书步骤, 用Trizol试剂从组织或细胞系中提取的RNA, 并通过miScipt II RT 试剂盒对提取的RNA逆转录为cDNA, 然后以cDNA为模板混合miR-145-3p引物和U6引物, 使用miScript SYBR Green PCR试剂盒通过实时定量PCR仪进行RT-qPCR反应, 反应程序设置为95℃预变性5 min, 然后进行40个循环(95℃ 5 s, 60℃ 30 s). 引物序列: miR-145-3p (正向引物: 5'-GCGTCCAGTTTTCCCAGGA-3', 反向引物: 5'-TGGTGTCGTGGAGTCG-3'); U6(正向引物: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3', 反向引物: 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC-3'); MUC4 (正向引物: 5'-GCCCAAGCTACAGTGTGACTCA-3, 反向引物: 5'-ATGGTGCCGTTGTAATTTGTTGT-3'); GAPDH (正向引物: 5'-GGTGGTCTCCTCTGACTTCAACA-3', 反向引物: 5'-GTTGCTGTAGCCAAATTCGTTGT-3'). 并以U6作为miR-145-3p的内参, 以GAPDH作为MUC4的内参, 用$2^{-\triangle\triangle CT}$法计算目的基因的表达水平.

1.2.7 双荧光素酶报告基因分析: 将含有miR-145-3p假定结合位点的MUC4野生型或突变型的3'非翻译区(UTR)克隆到psiCHECK-2载体上. 将构建的质粒转入已转染miR-145-3p mimic、miR-145-3p inhibitor或miR-NC的Hep3B细胞中. 48 h后, 根据双荧光素酶报告基因检测试剂盒说明书使用Dual-Luciferase Reporter系统评估细胞裂解物中的荧光素酶活性.

1.2.8 共转染分析: 取已转染miR-145-3p mimic的Hep3B细胞, 用Lipofectamine 2000转染试剂分别将20 nmol/L剂量的pcDNA-vector或pcDNA-MUC4分别转入细胞中. 转染48 h后用Western blot鉴定转染效率. 取共转成功的细胞, 继续培养48 h后, 用CCK-8法检测细胞活力, 用TUNEL染色法检测细胞凋亡.

统计学处理 实验数据采用mean±SD表示, 利用SPSS 17.0统计软件进行分析. 俩组数据比较采用*t*检验, 多组数据两两比较, 采用方差分析后Bonfferoni检验. $P<0.05$被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-145-3p在肝癌中低表达 图1A显示, 与癌旁组织比较, 肝癌组织中miR-145-3p表达水平明显降低($P<0.01$), 且随着T分期呈现递减现象. 与正常肝细胞系L-02比较, 肝癌细胞系中miR-145-3p也呈低表达水平($P<0.01$, 图1B). 这些结果表明miR-145-3p的表达水平与肝癌之间存在密切的关系.

2.2 过表达miR-145-3p抑制肝癌细胞增殖 图2A显示, 与miR-NC组比较, miR-145-3p inhibitor组中miR-145-3p表达水平明显降低($P<0.01$), miR-145-3p mimic组中miR-145-3p表达水平明显增加($P<0.01$), 说明成功构建了转染细胞. CCK-8细胞计数结果(图2B)显示, 与转染miR-NC的细胞比较, 敲减miR-145-3p的Hep3B细胞生长明

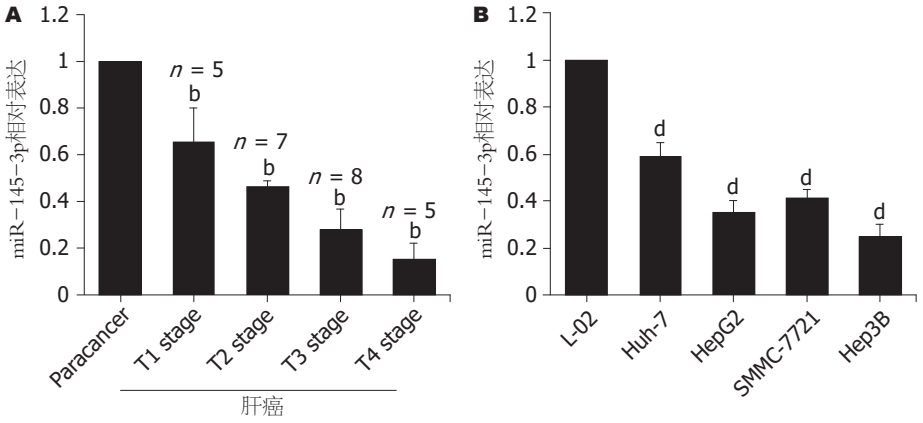


图 1　miR-145-3p在肝癌组织和肝癌细胞中低表达. A: RT-qPCR检测不同T分期的肝癌组织与癌旁组织中miR-145-3p的表达水平, 与癌旁组织比较, $^{b}P<0.01$; $n = 5$-8; B: RT-qPCR检测L-02细胞和不同的肝癌细胞中miR-145-3p的表达水平, 与L-02细胞比较, $^{d}P<0.01$; $n = 3$.

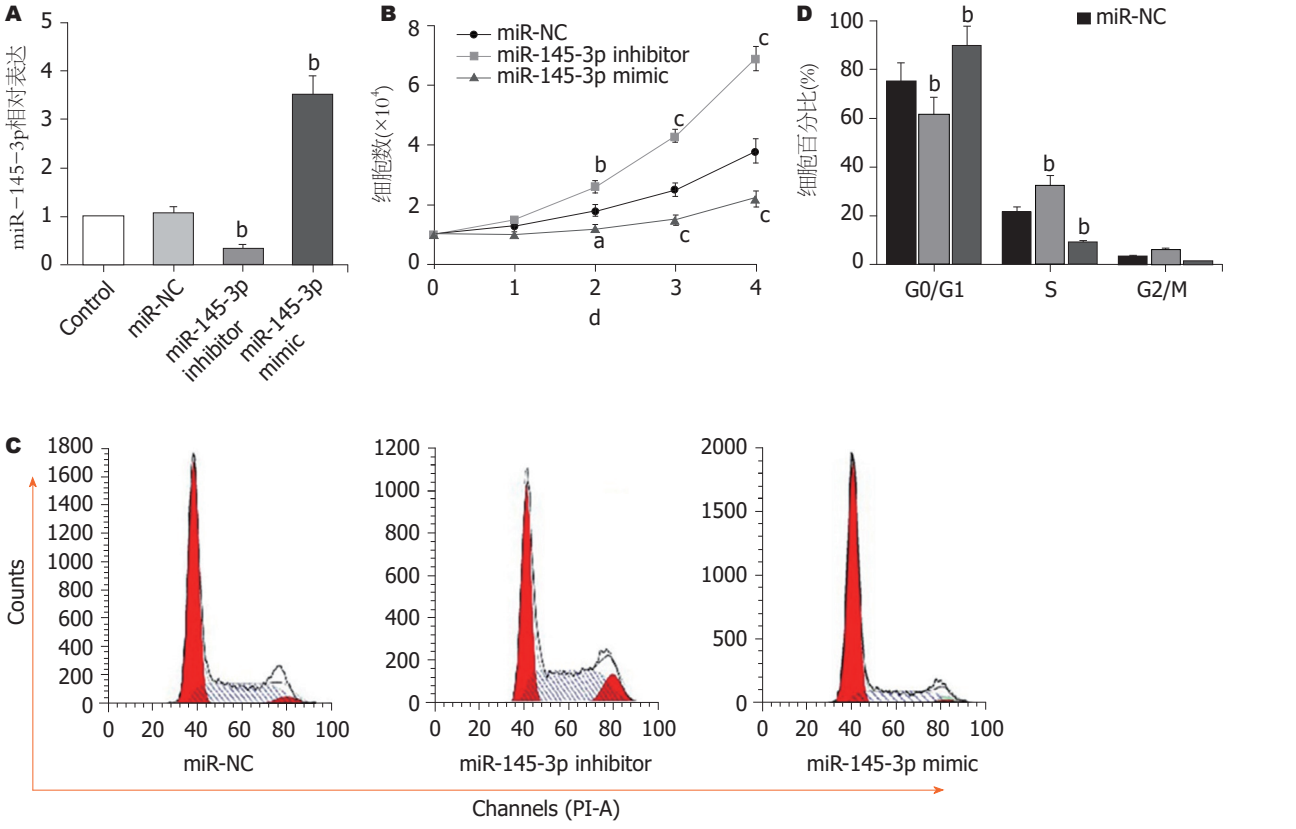


图 2　过表达miR-145-3p抑制Hep3B细胞增殖. A: RT-qPCR鉴定miR-145-3p inhibitor/mimic转染效率; B: CCK-8法检测细胞生长; C和D: 流式细胞仪法检测细胞周期分布. 与miR-NC组比较, $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$, $^{c}P<0.001$; $n = 3$.

显加快($P<0.01$), 过表达miR-145-3p的Hep3B细胞生长明显减缓($P<0.05$或$P<0.01$); 细胞周期检测(图2C和D)结果显示, 与转染miR-NC的细胞比较, 敲减miR-145-3p的Hep3B细胞中S期比例明显增多($P<0.01$)和G0/G1期比例明显减少($P<0.01$), 过表达miR-145-3p的Hep3B细胞中S期比例明显减少($P<0.01$)和G0/G1期比例明显增多($P<0.01$).

2.3 过表达miR-145-3p促进肝癌细胞的凋亡 TUNEL法结果(图3)显示, 与转染miR-NC的细胞比较, 敲减miR-145-3p的Hep3B细胞中TUNEL阳性细胞比例明显减少($P<0.01$), 过表达miR-145-3p的Hep3B细胞中TUNEL阳性细胞比例明显增多($P<0.01$).

2.4 MUC4是miR-145-3p的靶基因 MUC4是miR-145-3p的预测靶基因之一. Western blot结果(图4A和B)显示, 在肝癌组织(图4A)和肝癌细胞系(图4B)中MUC4表达明显增加($P<0.01$). 进一步检测的结果(图4C和D)显示, 与转

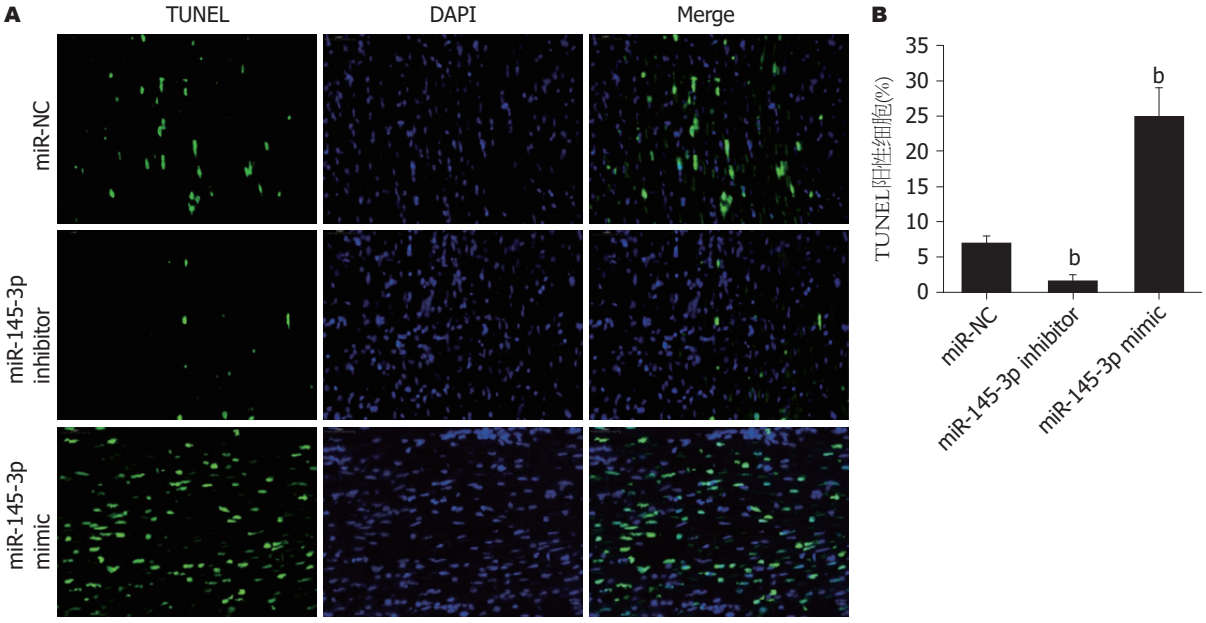
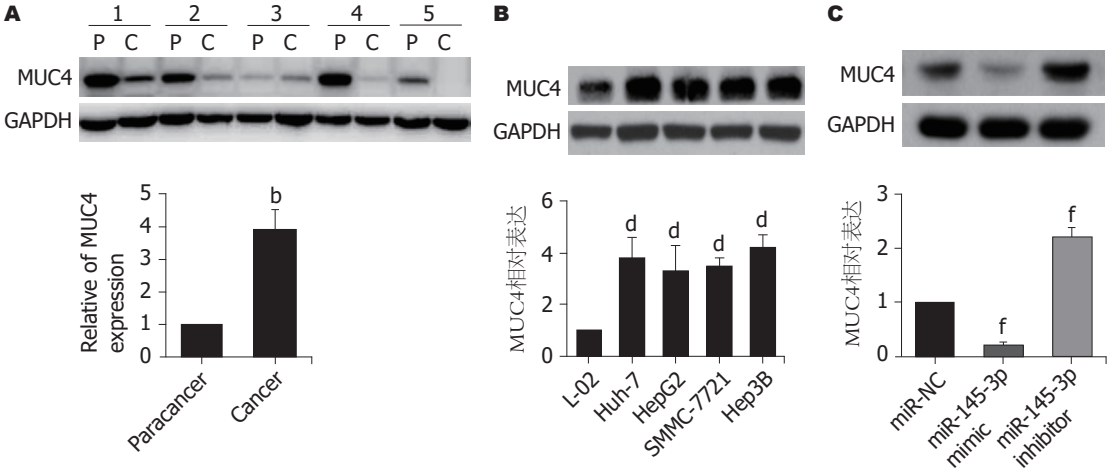


图 3　过表达miR-145-3p抑制肝癌细胞凋亡. A: Hep3B细胞TUNEL染色代表图; B: TUNEL阳性细胞计数百分比的统计数据. 与miR-NC组比较, $^{b}P<0.01$; $n = 3$.



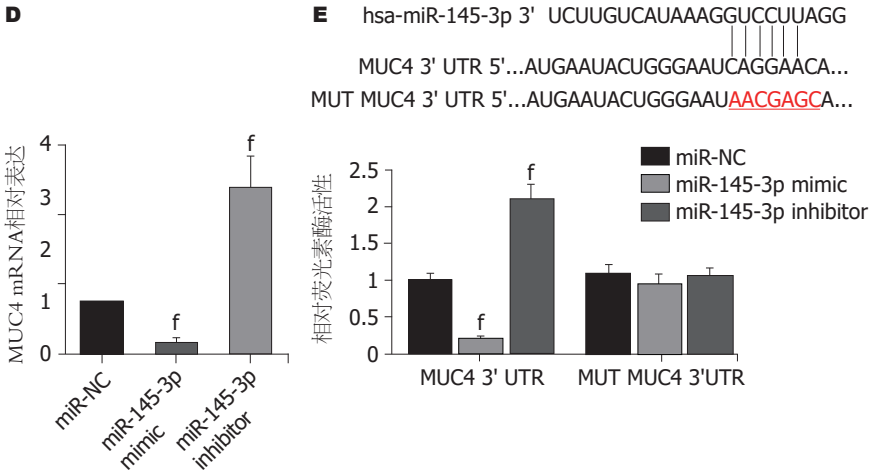


图 4　miR-145-3p直接靶向4型黏蛋白. A: Western blot检测癌旁组织和肝癌组织中4型黏蛋白(mucin4, MUC4)的表达水平; P: 癌旁组织; C: 癌组织; 与癌旁组织组比较, $^{b}P<0.01$; $n = 5$; B: Western blot检测L-02细胞和不同的肝癌细胞中MUC4的蛋白表达水平; 与L-02细胞比较, $^{d}P<0.01$; $n = 3$; C和D: 转染 miR-145-3p mimic和miR-145-3p inhibitor后, 分别用Western blot和RT-qPCR检测MUC4的蛋白(C)和mRNA(D)表达水平; E: 双荧光素酶报告基因分析荧光素酶活性. 与miR-NC组比较, $^{f}P<0.01$; $n = 3$. MUC4: 4型黏蛋白.

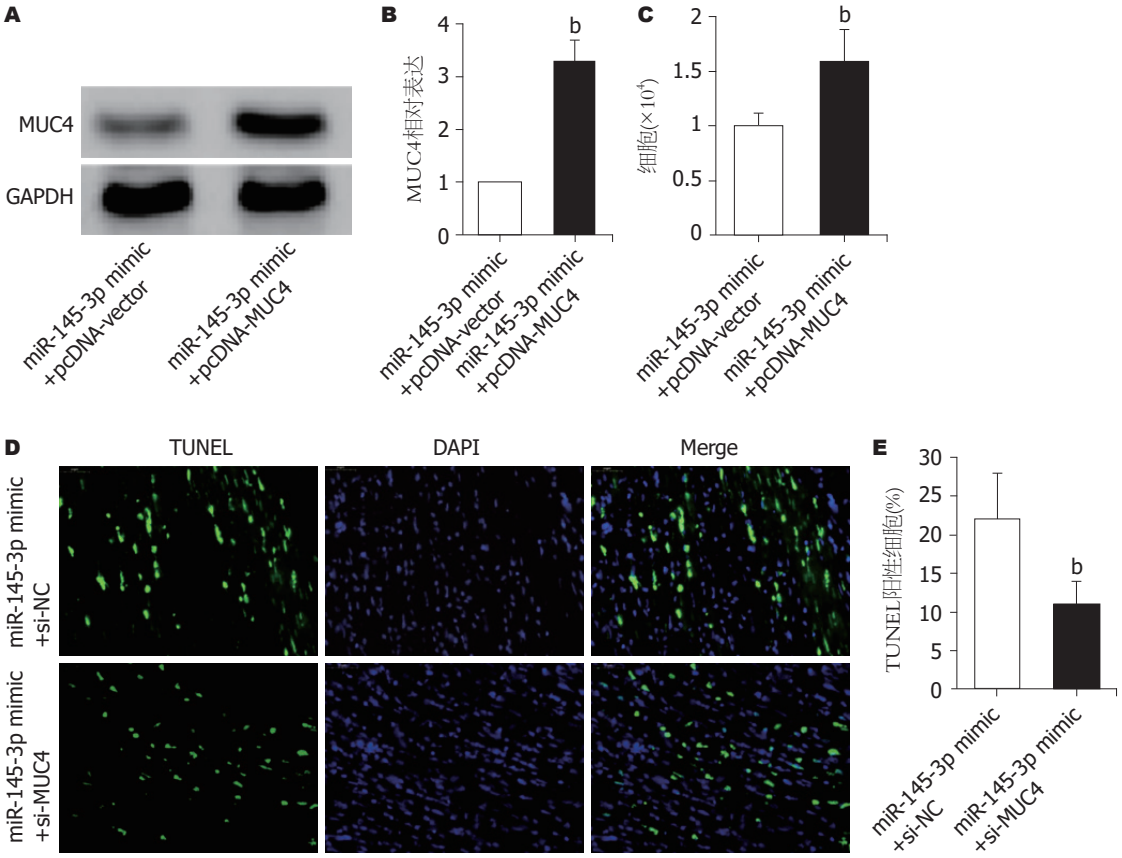


图 5　过表达4型黏蛋白逆转过表达miR-145-3p对细胞存活的抑制作用. A和B: Western blot检测4型黏蛋白的表达; C: CCK-8法检测细胞活力; D和E: 代表性TUNEL染色图和TUNEL阳性细胞计数百分比的统计数据. 与miR-145-3p mimic+pCDNA-vector组比较, $^{b}P<0.01$; $n = 3$.

染miR-NC的细胞比较, 过表达miR-145-3p的Hep3B细胞中MUC4蛋白和mRNA表达显著下调($P<0.01$), 敲减miR-145-3p的Hep3B细胞中MUC4蛋白和mRNA表达上调($P<0.01$). 双荧光素酶报告基因分析结果(图4E)显示, 在转染MUC4的野生型Hep3B细胞中, 与miR-NC组比较, miR-145-3p mimic组荧光素酶活性显著降低($P<0.01$), 而miR-145-3p inhibitor组荧光素酶活性明显增加($P<0.01$).

2.5 过表达MUC4逆转过表达miR-145-3p对细胞存活的抑制作用　图5A和B显示, miR-145-3p mimic+pCDNA-MUC4转染细胞构建成功. CCK-8细胞计数结果(图5C)显示, 与转染miR-145-3p mimic+pCDNA-vector的细胞比较, miR-145-3p mimic+pCDNA-MUC4的Hep3B细胞数明显增加($P<0.01$). TUNEL染色结果(图5D和E)显示, 与转染miR-145-3p mimic+pCDNA-vector的细胞比较, miR-145-3p mimic+pCDNA-MUC4的Hep3B细胞的TUNEL阳性细胞数明显减少($P<0.01$). 以上结果表明: 过表达MUC4能逆转过表达miR-145-3p对细胞存活的抑制作用.

3 讨论

近年来, 肝癌的发病率呈高速增长趋势[1,2], 而肝癌的治疗效果并不太理想. 因此, 需要进一步研究肝癌治疗的新策略, 而研究肝癌发生与进展机制可为肝癌的治疗策略提供参考依据.

miRNAs在包含肿瘤在内的众多疾病类型中发挥着重大作用. 在肝癌中, 也已发现许多miRNAs参与调控肝癌发生与进展[9], 但miRNAs成员众多, 依然有许多miRNAs未得到充分鉴定. miR-145-3p作为miRNAs成员之一, 已被证明其在头颈癌、肺癌和胃癌中发挥抑癌作用[6-8]. 本研究结果也显示, miR-145-3p在肝癌组织和细胞中低表达, 且与T分期呈负相关关系, 提示, miR-145-3p可能参与肝癌的进展. 为证明这一观点, 本研究进一步将miR-145-3p mimic或miR-145-3p inhibitor转入Hep3B细胞, 发现过表达miR-145-3p能抑制细胞增殖、周期转换和促进凋亡; 而敲减miR-145-3p呈相反作用, 这些结果说明了, miR-145-3p在肝癌中发挥抑癌作用.

miRNA通过与靶基因的3'UTR区以碱基互补配对方式结合, 来达到调节靶基因表达, 最终发挥后续生物学作用[5]. 因此本研究通过靶基因预测软件targetScan 7.2筛选miR-145-3p潜在的靶基因, 结果发现miR-145-3p与MUC4的3'UTR (142-148位点)存在潜在的结合序列; 且本研究进一步通过点突变与荧光素酶法证明了MUC4是miR-145-3p的靶基因. 已有研究表明, MUC4在

多种肿瘤细胞中高表达, 且其高表达能促进肿瘤细胞增殖与迁移[10,11]. 因此, 本研究进一步检测miR-145-3p对MUC4表达的影响, 结果显示miR-145-3p能负调控靶基因MUC4的表达. 另外, 本研究通过外源性引入MUC4过表达载体, 发现过表达MUC4可解除过表达miR-145-3p对细胞存活的抑制作用. 以上结果表明, miR-145-3p在肝癌中发挥抑癌作用可能与下调MUC4的表达相关.

4 结论

综上, 本研究表明miR-145-3p在肝癌中表达降低, 且过表达miR-145-3p可通过靶向MUC4来抑制肝癌细胞增殖并诱导凋亡. 另外本研究还表明miR-145-3p可能是肝癌的潜在治疗靶点.

文章亮点

实验背景

miRNAs在肝癌的发生与进展中发挥着重要作用. 目前有许多参与肝癌发生与进展的miRNAs的功能并未得到鉴定. 因此, 继续筛选并鉴定参与肝癌发生与进展的miRNAs可能会为肝癌的诊断与治疗提供靶点.

实验动机

miR-145-3p在头颈癌、肺癌和胃癌中发挥抑癌作用, 但其在肝癌中的表达模式和作用并不清楚.

实验目标

探讨miR-145-3p对肝癌细胞的增殖与凋亡的影响, 并分析其机制.

实验方法

检测miR-145-3p在不同T分期的肝癌组织和不同的肝癌细胞中的表达情况; 进一步研究过表达或敲减miR-145-3p表达对肝癌细胞的增殖与凋亡的影响, 并分析其潜在的靶基因.

实验结果

miR-145-3p在肝癌组织和肝癌细胞中低表达. 上调miR-145-3p能通过靶向4型黏蛋白来抑制肝癌细胞的增值并促进凋亡.

实验结论

上调miR-145-3p能抑制肝癌细胞增殖并促进其凋亡.

展望前景

上调miR-145-3p可能是肝癌的潜在的治疗策略.

5 参考文献

1 Roskilly A, Rowe IA. Surveillance for hepatocellular cancer. *Clin Med (Lond)* 2018; 18: s66-s69 [PMID: 29700096 DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-s66]
2 Sayiner M, Golabi P, Younossi ZM. Disease Burden of Hepatocellular Carcinoma: A Global Perspective. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 910-917 [PMID: 30835028 DOI: 10.1007/s10620-019-05537-2]
3 Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med* 2016; 67: 103-117 [PMID: 26473416 DOI: 10.1146/annurev-med-090514-013832]
4 Rao CV, Asch AS, Yamada HY. Frequently mutated genes/pathways and genomic instability as prevention targets in liver cancer. *Carcinogenesis* 2017; 38: 2-11 [PMID: 27838634 DOI: 10.1093/carcin/bgw118]
5 Li X, Yu X, He Y, Meng Y, Liang J, Huang L, Du H, Wang X, Liu W. Integrated Analysis of MicroRNA (miRNA) and mRNA Profiles Reveals Reduced Correlation between MicroRNA and Target Gene in Cancer. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1972606 [PMID: 30627543 DOI: 10.1155/2018/1972606]
6 Yamada Y, Koshizuka K, Hanazawa T, Kikkawa N, Okato A, Idichi T, Arai T, Sugawara S, Katada K, Okamoto Y, Seki N. Passenger strand of miR-145-3p acts as a tumor-suppressor by targeting MYO1B in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2018; 52: 166-178 [PMID: 29115582 DOI: 10.3892/ijo.2017.4190]
7 Misono S, Seki N, Mizuno K, Yamada Y, Uchida A, Arai T, Kumamoto T, Sanada H, Suetsugu T, Inoue H. Dual strands of the miR-145 duplex (miR-145-5p and miR-145-3p) regulate oncogenes in lung adenocarcinoma pathogenesis. *J Hum Genet* 2018; 63: 1015-1028 [PMID: 30082847 DOI: 10.1038/s10038-018-0497-9]
8 Zhang C, Zhang CD, Ma MH, Dai DQ. Three-microRNA signature identified by bioinformatics analysis predicts prognosis of gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1206-1215 [PMID: 29568201 DOI: 10.3748/wjg.v24.i11.1206]
9 Nagy Á, Lánczky A, Menyhárt O, Győrffy B. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets. *Sci Rep* 2018; 8: 9227 [PMID: 29907753 DOI: 10.1038/s41598-018-27521-y]
10 Senapati S, Gnanapragassam VS, Moniaux N, Momi N, Batra SK. Role of MUC4-NIDO domain in the MUC4-mediated metastasis of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2012; 31: 3346-3356 [PMID: 22105367 DOI: 10.1038/onc.2011.505]
11 Singh AP, Moniaux N, Chauhan SC, Meza JL, Batra SK. Inhibition of MUC4 expression suppresses pancreatic tumor cell growth and metastasis. *Cancer Res* 2004; 64: 622-630 [PMID: 14744777 DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-2636]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月8日; 28(17): 834-838

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.834

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

益生菌在普通型新型冠状病毒肺炎合并腹泻患者中使用的重要性分析

柯 娥, 张 海

柯娥, 张海, 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)消化内科, 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室 湖北省黄石市 435000

柯娥, 主治医师, 研究方向为炎症性肠病的诊治.

作者贡献分布: 柯娥与张海对此文所作贡献两均等; 此课题由张海设计; 研究过程由柯娥操作完成; 研究所用的工具由张海提供; 数据分析由柯娥与张海完成; 论文撰写由柯娥完成.

通讯作者: 张海, 主任医师, 435000, 湖北省黄石市黄石港区天津路141号, 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)消化内科, 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室. 33575296@qq.com

收稿日期: 2020-04-10
修回日期: 2020-08-02
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-08

Abstract

BACKGROUND

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a newly emerging infectious disease that has caused a global pandemic. A variety of drugs have been used to treat COVID-19, including probiotics. This study focused on the clinical significance of probiotics in COVID-19 patients with diarrhea.

AIM

To evaluate the role of probiotics in the treatment of COVID-19 patients with diarrhea.

METHODS

A total of 800 cases of ordinary-type COVID-19 were observed, the number of patients with diarrhea was counted, and the time to improvement of diarrhea was compared between two groups of patients with and without probiotics.

RESULTS

Of the 800 patients with ordinary-type COIVD-19, 90 had diarrhea, with an incidence of 11.25%. There was no significant difference in age, sex, or fecal pus cells between the two groups ($P > 0.05$). The duration of diarrhea in the 30-40, 45-5, 56-65, and 66-70 age groups in the study group and the control group was 4.27 ± 1.36 d, 5.54 ± 1.53 d, 7.82 ± 1.04 d, and 5.74 ± 1.48 d, and 5.24 ± 1.28 d, 6.58 ± 1.39 d, 8.65 ± 1.23 d, and 7.43 ± 0.91 d, respectively. In the same age group, the duration of disease in the study group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). Probiotics had obvious effect in relieving patients' abdominal distension, nausea, vomiting, and other gastrointestinal symptoms.

Clinical effects of probiotics in ordinary-type COVID-19 patients with diarrhea

E Ke, Hai Zhang

E Ke, Hai Zhang, Department of Gastroenterology, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Healthcare Group, Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Huangshi 435000, Hubei Province, China

Corresponding author: Hai Zhang, Chief physician, Department of Gastroenterology, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Healthcare Group, No. 141 Tianjin Road, Huangshigang District, Huangshi 435000, Hubei Province, China. 33575296@qq.com

Received: 2020-04-10
Revised: 2020-08-02
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-08

CONCLUSION

After the destruction of intestinal mucosal barrier function, intestinal flora imbalance and diarrhea occurs. Probiotics can assist to maintain the integrity of intestinal barrier function, reduce the risk of intestinal infection, shorten the course of diarrhea, and reduce the risk of systemic infection aggravated by the translocation of intestinal flora, which is conducive to the relief of patients' gastrointestinal symptoms.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Novel coronavirus; Diarrhea; Dysbacteriosis; Intestinal barrier

Citation: Ke E, Zhang H. Clinical effects of probiotics in ordinary-type COVID-19 patients with diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 834-838
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/834.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.834

摘要

背景

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)作为一种全新的病原体感染人类的疾病, 造成了大面积流行, 在边研究、边治疗、边观察中, 人类发现了多种治疗药物, 其中益生菌亦被广泛用于临床, 本研究针对益生菌对患者腹泻病程影响结果进行统计学分析, 初步评估其临床意义.

目的

评估益生菌在COVID-19合并腹泻患者治疗中的作用.

方法

观察800例普通型新型冠状病毒肺炎, 统计合并腹泻患者数量, 比较使用益生菌与未使用益生菌两组患者腹泻好转时间.

结果

(1)800例普通型COIVD-19患者, 90例出现腹泻, 发生率11.25%; (2)两组受试者, 年龄、性别、粪便脓细胞差异无统计学意义(P>0.05); (3)年龄30-40岁、45-55岁、56-65岁、66-70岁, 实验组和对照组腹泻病程分别为: 实验组4.27 d± 1.36 d、5.54 d±1.53 d、7.82 d±1.04 d、5.74 d±1.48 d; 对照组5.24 d±1.28 d、6.58 d±1.39 d、8.65 d±1.23 d、7.43 d±0.91 d. 相同年龄段, 实验组病程较对照组短, 差异有统计学意义(P<0.05); (4)益生菌对缓解患者的腹胀及恶心、呕吐等消化道症状均有明显效果.

结论

肠道粘膜屏障功能破坏后出现肠内菌群失调发生腹泻, 益生菌可辅助维持肠道屏障功能完整, 降低肠道感染风险, 缩短腹泻病程, 减少因肠道菌群移位加重全身性感染的风险, 有利于缓解患者的消化道症状.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒; 腹泻; 菌群失调; 肠道内屏障

核心提要: 普通型新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)患者中, 腹泻发生率约11.25%; 益生菌可显著改善COVID-19伴腹泻患者的腹泻症状, 缩短腹泻病程, 降低肠源性感染风险.

文献来源: 柯娥, 张海. 益生菌在普通型新型冠状病毒肺炎合并腹泻患者中使用的重要性分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 834–838
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/834.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.834

0 引言

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是一种新型病原体, 自2019-12, 湖北省武汉市首次报道, 现已在全世界范围内发生, 其感染的肺炎称新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)[1], 简称“新冠肺炎”, 被纳入《中国传染病防治法》, 并规定COVID-19为按甲类传染病管理的乙类传染病. 该病毒除引起呼吸系统症状外, 部分患者出现了腹泻或以腹泻为首发症状就诊[2]. 对疫情期间, 以腹泻为首发症状而就诊的患者, 提醒医务人员及其他参与防控的人员正确识别并及时有效对可能传染源进行分诊及隔离. 本文通过观察腹泻患者转归情况, 分析腹泻可能机制及评估益生菌的作用.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病例收集: 观察2020-01/2020-02黄石市中医医院确诊为普通型COVID-19患者[2], 年龄30-70岁, 无糖尿病、肠道恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、肠易激综合征者, 所有COVID-19患者符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》诊断标准.

1.1.2 实验组: 入组标准: 以临床表现、新型冠状病毒核酸检测、胸部CT检查为依据, 根据《新型冠状病毒诊疗方案(试行第六版)》[2]确诊为普通型COVID-19患者, 在抗病毒治疗基础上, 接受布拉氏酵母菌散的辅助治疗. 排除标准: 粪便细菌培养见(副)伤寒杆菌、痢疾杆菌、沙门菌属、志贺菌属、大肠杆菌、弯曲菌、金黄色葡萄球菌、副溶血性弧菌或粪便培养出诺如病毒、

轮状病毒. 入院第一天即开始抗病毒治疗: 盐酸阿比多尔片0.2 g, 每日3次口服, 干扰素α2b 4 mL, 每日3次雾化吸入, 布拉氏酵母菌散0.5 g, 每日2次, 口服.

1.1.3 对照组: 入组标准及排除标准同实验组, 抗病毒治疗方案与实验组相同, 且未使用布拉氏酵母菌散.

1.2 方法 记录腹泻病程时间, 治疗过程中, 原发病加重或合并肠道细菌感染, 需使用激素、抗生素或其他治疗, 立即终止实验.

统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析. 计量资料以(mean±SD)表示, 计数资料用频数表示.

2 结果

2.1 两组受试者一般资料和粪便脓细胞差异比较 两组受试者一般资料. 表1: 实验组50例, 男性32例, 女性18例; 对照组40例, 男性28例, 女性12例. 两组试验对象的平均年龄分别是51.49岁±12.94岁、50.02岁±10.64岁, 无统计学差异(P>0.05). 表2: 实验组粪便脓细胞阳性12例, 对照组粪便脓细胞阳性9例, 脓细胞阴性患者中, 实验组腹泻病程4.01 d±1.27 d, 对照组病程4.12 d±1.17 d 脓细胞阳性患者中, 实验组腹泻病程5.11 d±1.42 d, 对照组腹泻病程5.17 d±1.36 d, 两组间两两比较, 差异无统计学意义(P>0.05).

2.2 两组受试对象腹泻病程比较 两组受试者相同年龄段比较, 相同年龄段, 实验组平均腹泻病程较对照组短, 差异有统计学意义(P<0.05), 表3.

实验组使用益生菌后患者腹胀及恶心、呕吐症状较明显缓解.

3 讨论

SARS-CoV-2感染潜伏期1-14 d, 多为3-7 d, 临床表现以发热、干咳、乏力为主要临床表现, 少数患者伴鼻塞、流涕、咽痛、肌痛、腹泻等[3]. 部分患者以消化道症状如腹泻、腹痛、纳差等为首发症状. Wang等[4]研究中, 纳入138例COVID-19患者, 其中14例出现腹泻, 该症状发生于发热、咳嗽等呼吸道症状之前. Chen等[5]观察的99例COVID-19患者中, 腹泻患者2例. 在以上研究病例中, 轻症患者腹泻呈自限性, 重症患者腹泻需使用药物辅助治疗[2], 其中益生菌制剂被提到了重要高度. 维持水、电解质及酸碱平衡, 避免因肠道菌群失调导致肠道内屏障功能破坏而出现肠道菌群异位加重感染. 2020-02-01, 深圳市第三人民医院透露, 该院肝病研究所研究发现, 在某些SARS-CoV-2感染患者的粪便中检测出该病毒核酸阳性, 当时不确定是否存在活病毒. 2020-02-13, 钟南山团队在一例重症SARS-CoV-2感染病例中成功分离出活的新型冠状病毒, 李兰娟团队亦有相同的发现. 美国首例COVID-19确诊患者亦出现腹部不适, 粪便病毒核酸检测阳性[6]. 根据新型冠状病毒肺炎患者的消化道症状, 结合相关研究发现分析病毒直接侵入消化道黏膜可能性大. 轻症COVID-19患者腹泻呈自限性, 对于不能自行好转的患者肠道菌群调节剂已被列入COVID-19患者诊疗方案, 可见早期人们已经意识到腹泻患者肠道内菌群紊乱在病程中的破坏作用.

病毒直接损伤导致腹泻: 自2002年非典型性肺炎(severe acute respiratory syndrome, SARS)爆发以来, 急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)分子结构已有了广泛的研究, 揭示了SARS-CoV Spike蛋白受体结合域(receptor-binding domain, RBD)与宿主细胞(angiotensin-convertingenzyme 2, ACE2)的相互作用, 两者之间的作用调节着该病毒的传播, Wan等[7]、Zhang等[8], 张明鑫等[9]研究发现 ACE2在消化道中的高表达、为SARS-CoV-2在消化道的潜在感染途径提供了生物学证据. SARS-CoV-2可直接侵入肠上皮细胞导致肠道内屏障功能破坏, 增加肠道感染风险, 加速肠道内炎症的发生、发展, 出现腹泻、腹痛等消化道症状; 肠内炎症导致肠道菌群移位加重全身多器官感染, 增加脓毒血症发生率. 根据本研究, 益生菌可提高肠道屏障功能, 维持肠道内环境平衡, 缩短腹泻病程. 抗病毒药物不良反应导致腹泻: 自COVID-19爆发至今, 针对SARS-CoV-2尚无有效的抗病毒药物, 《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案第五版》[10]将洛匹那韦/利托那韦作为抗病毒的试用药已广泛用于COVID-19患者. 洛匹那韦/利托那韦为蛋白酶抑制剂, 用于抗HIV治疗.后陆续用于抑制SARS-CoV、中东呼吸综合征冠状病, 均取得较理想的效果[11]. 多研究证明, 洛匹那韦/利托那韦的胃肠道反应较常见, 主要表现为腹痛、腹泻[12]. Kiselev等[13]对阿比多尔进行的临床疗效研究中证明, 阿比多尔为广谱抗病毒药, 通过特异性抑制病毒与宿主细胞的融合, 阻断病毒复制, 其不良事件发生率为6.2%, 主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶升高; 磷酸氯喹为抗疟药物, 其直接对胃肠道的刺激表现为恶心、呕吐，腹痛、腹泻. 药物引起的腹泻, 在停药或服药数天后可自行缓解.

益生菌缓解腹泻的机制[14]: (1)拮抗致病菌: 益生菌与细菌竞争营养和定植位点, 产生抗微生物物质, 组织病原菌的黏附和定植; (2) 维持肠上皮粘膜屏障功能: 益生菌与肠上皮黏蛋白结合, 维持肠上皮正常的通透性, 刺激粘液产生, 促进粘膜再生, 增强肠道黏膜屏障功能和定植抗力; (3)增强肠道黏膜和系统的免疫反应: 益生菌可刺激过增强IgA的产生、NK细胞的活性、白细胞的吞噬活性、T(B)淋巴细胞的增值活性、细胞因子的产生, 从而增强肠道粘膜和系统的免疫反应. 故益生菌

表 1　两组受试对象的一般资料

	实验组	对照组	*P*值
平均年龄(岁, mean ± SD)	51.49 ± 12.94	50.02 ± 10.64	>0.05
年龄(例)			
30–44	7	4	>0.05
45–55	10	8	>0.05
56–65	12	11	>0.05
66–70	3	5	>0.05
性别(例)			
男	32	28	>0.05
女	18	12	

表 2　两组受试对象粪便脓细胞差异比较

	实验组	对照组	*P*值
粪便脓细胞			
阴性	4.01 ± 1.27	4.12 ± 1.17	>0.05
阳性	5.11 ± 1.42	5.17 ± 1.36	>0.05

表 3　两组受试对象腹泻病程比较

	实验组	对照组	*P*值
年龄组(岁)			
30–44	4.27 ± 1.36	5.24 ± 1.28	0.000
45–55	5.54 ± 1.53	6.58 ± 1.39	0.035
56–65	7.82 ± 1.04	8.65 ± 1.23	0.000
66–70	5.74 ± 1.48	7.43 ± 0.91	0.000

的使用可有效对抗病原体, 调节肠道菌群平衡, 维护肠道粘膜屏障功能, 有效改善患者腹泻症状.

4 结论

本研究仅针对未使用抗生素、粪便细菌培养及排除新型冠状病毒外其他腹泻病毒检测阴性的COVID-19合并腹泻患者, 排除抗生素的影响. 观察结果显示, COVID-19合并腹泻患者使用益生菌可缩短腹泻病程, 缓解腹泻、腹胀、恶心、呕吐等消化道症状. 不足之处在于样本量较小, 不能排除抗病毒药物不良反应导致的腹泻, 此类患者部分症状呈自限性, 益生菌使用对该类腹泻患者症状是否有缓解作用仍无法确定, 有待大样本研究.

文章亮点

实验背景

目前对于新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)的治疗属于探索式, COVID-19合并腹泻的患者加重胃肠道反应, 加重内环境紊乱, 治疗过程中患者口服药物种类多, 腹泻原因除病毒直接损伤外, 亦是部分抗病毒药物的不良反应, 益生菌作为经验性用药, 其对患者腹泻的临床缓解作用不明确.

实验动机

本研究希望通过对比研究, 得出益生菌使用的有效性证据, 为益生菌用于COVID-19伴腹泻患者治疗中的必要性进行分析, 为该类患者提供有效的治疗用药.

实验目标

保证COVID-19伴腹泻患者在治疗过程中有效的用药.

实验方法

纳入我院年龄30-70岁所有普通型COVID-19伴腹泻患者, 将甲亢、糖尿病、肠道恶性肿瘤、肠易激综合征作为排除标准, 统计使用和未使用益生菌患者总数, 并将

其分为实验组和对照组, 分析年龄、粪便脓细胞结果的影响, 分析两组腹泻病程差别有无统计学意义.

实验结果

(1)两组受试者年龄和粪便脓细胞差异无统计学意义; (2)益生菌使用组中腹泻病程较未使用益生菌组短.

实验结论

(1)益生菌可明显缓解腹泻患者症状; (2)肠道菌群平衡可显著提高患者内环境稳定, 益生菌在肠源性感染的控制中起到有利作用; (3)新型冠状病毒肺炎患者中, 部分患者腹泻病因为药物不良反应导致, 益生菌亦可对其起到积极作用; (4)本研究仅仅使用布拉氏酵母菌散作为菌种, 可见酵母菌在维持肠道菌群平衡中发挥着重要作用.

展望前景

作为庞大的细菌库, 肠道菌群种类繁多, 对于有益菌种, 人类了解甚少, 在未来的研究中需加大对肠道菌群的探索, 尽可能提取出较多有益于人类健康的微生物群, 发挥其在胃肠道疾病治疗中不可替代的作用.

5 参考文献

1 Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 457-460 [PMID: 32009228 DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5]

2 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版). 中国感染控制杂志 2020; 19: 192-195

3 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). 心肺血管病杂志 2020; 39: 103-107

4 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069 [PMID: 32031570 DOI: 10.1001/jama.2020.1585]

5 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]

6 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-936 [PMID: 32004427 DOI: 10.1056/NEJMoa2001191]

7 Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94: e00127-20 [PMID: 31996437 DOI: 10.1128/JVI.00127-20]

8 Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, Xu D, Wang J, Li ZF, Cui XG, Xiao JR, Meng T, Zhou W, Liu JM, Xu HJ. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020 [DOI: 10.1101/2020.01.30.927806]

9 张明鑫, 路宁, 王佳, 朱琳, 崔曼莉. 新型冠状病毒细胞受体血管紧张素转化酶II在消化道及其肿瘤中的表达. 现代肿瘤医学 2020; 28: 1229-1233

10 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版).中国中西医结合杂志 2020; 40: 136-138

11 牛培华,谭文杰. 中东呼吸综合征抗病毒治疗研究进展. 病毒学报 2018; 34: 599-605 [DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003433]

12 叶小文, 何冬黎, 程万清. 洛匹那韦/利托那韦临床应用概述. 中国医院药学杂志 2020: 1-6 Available from: http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20200228.1134.002.html Cited 2020 March 26

13 Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, Leneva IA, Selkova EP, Osipova EA, Obukhov AA, Nadorov SA, Kulikova EV. [Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR]. *Ter Arkh* 2015; 87: 88-96 [PMID: 25823275 DOI: 10.17116/terarkh201587188-96]

14 华晶忠, 刘笑笑, 魏春雁. 益生菌调节肠道微生态作用机制研究现状. 食品安全导刊 2018; (30): 163 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0270.2018.30.134]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月8日; 28(17): 839-846

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.839

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

改良型水辅助结肠镜下结直肠息肉黏膜切除术的临床应用研究

施 宏, 陈建华, 陈素玉, 黄 贺 陈敏敏, 黄剑云, 邵键伟

施宏, 陈建华, 陈素玉, 黄贺 陈敏敏, 黄剑云, 邵键伟, 福建医科大学附属肿瘤医院福建省肿瘤医院内镜科 福建省福州市 350014

施宏, 主任医师, 从事肿瘤内镜诊疗.

基金项目: 福建省卫生计生面向农村和城市社区推广适宜技术项目, No. 2016005.

作者贡献分布: 施宏、陈建华及陈素玉对此文所作贡献均等; 此研究由施宏、陈建华、陈素玉、黄贺、陈敏敏、黄剑云及邵键伟共同设计完成; 数据分析及论文写作由施宏、陈建华及陈素玉完成.

通讯作者: 施宏, 主任医师, 350014, 福建省福州市福马路420号, 福建医科大学附属肿瘤医院福建省肿瘤医院内镜科. endoshihong@hotmail.com

收稿日期: 2020-05-27
修回日期: 2020-07-12
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-09-08

Feasibility and safety of modified underwater endoscopic mucosal resection for colorectal polyps

Hong Shi, Jian-Hua Chen, Su-Yu Chen, He Huang, Min-Min Chen, Jian-Yun Huang, Jian-Wei Shao

Hong Shi, Jian-Hua Chen, Su-Yu Chen, He Huang, Min-Min Chen, Jian-Yun Huang, Jian-Wei Shao, Department of Endoscopy, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

Supported by: Promotion Program of Appropriate Technology of Fujian Provincial Health System to Rural and Urban Communities, No. 2016005.

Corresponding author: Hong Shi, Chief Physician, Department of Tumor Endoscopy, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, No. 420, Fuma Road, Fuzhou 350014, Fujian Province, China. endoshihong@hotmail.com

Received: 2020-05-27
Revised: 2020-07-12
Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-09-08

Abstract

BACKGROUND

Conventional endoscopic mucosal resection (EMR) with submucosal injection has been widely performed to remove colorectal polyps, although it often makes sessile lesions flattened and enlarged, resulting in the failure of lesion snaring. Air deflation and water immersion during underwater EMR (UEMR) sometimes interfere with the exposure of colorectal polyps. Modified UEMR may facilitate the resection of colorectal polyps due to integrating the advantages of EMR and UEMR.

AIM

To investigate the feasibility and safety of the modified UEMR in the treatment of colorectal polyps.

METHODS

Fifty-nine patients with 76 colorectal polyps treated by modified UEMR were enrolled in the study from July 2015 to June 2019, and compared with 43 patients with 65 colorectal polyps treated by UEMR during the same period. All lesions were classified as Paris Is or IIa, and the size of the polyp ranged from 1 cm to 3 cm in diameter. Endoscopic procedure was as follows: Once observed, the polyp was completely immersed by warm water infusion. The polyp was placed in the 6 o'clock direction. Following submucosal injection with normal saline plus methylene blue, an appropriate snare was used for *en bloc* resection. The mucosal defect was closed with clips. The excised specimen was sent for pathological evaluation after crystal violet staining.

RESULTS

All the 76 lesions in the study group were successfully

resected by modified UEMR. Among them, 64 polyps less than 2 cm in size received *en bloc* resection. In 12 polyps ranging 2-3 cm in size, 5 received *en bloc* resection and 7 received piecemeal UEMR. The overall *en bloc* resection rate was 91%; the rate for those polyps < 2 cm was 100%, and the rate for polyps ranging from 2 cm to 3 cm was 42%. All the 65 lesions in the control group were successfully treated by conventional UEMR. Of 58 lesions less than 2 cm in size, 49 underwent *en bloc* resection and the other 9 underwent additional argon plasma coagulation (APC) due to residual lesion. Of 7 lesions ranging from 2 cm to 3 cm in size, 2 underwent *en bloc* resection, 1 undewent additional APC due to residual lesion, and the other 5 underwent piecemeal UEMR or were converted to modified endoscopic submucosal dissection. The overall *en bloc* resection rate in the control group was 76%; the rate for the lesions < 2 cm was 84%, and that for lesions 2-3 cm was 14%. During operation, minor bleeding occurred in 9 patients of the study group and 13 patients of the control group. There were no complications such as delayed bleeding and perforation in either group. During the follow-up period, local recurrence was found in 2 patients of the study group, and 9 patients of the control group.

CONCLUSION

Compared with conventional UEMR, modified UEMR can provide more excellent exposure for polyps, and achieve higher *en bloc* resection rate by discontinuous suction during tightening of the snare, resulting in a high complete resection rate and low recurrence rate.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic muscosal resection; Modified underwater endoscopic muscosal resection; Colorectal polyps

Citation: Shi H, Chen JH, Chen SY, Huang H, Chen MM, Huang JY, Shao JW. Feasibility and safety of modified underwater endoscopic mucosal resection for colorectal polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 839-846
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/839.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.839

摘要

背景

内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)广泛用于结直肠息肉切除, 但其黏膜下注射可延展病灶, 使之难以被圈套器套入. 注水内镜黏膜切除术(underwater endoscopic mucosal resection, UEMR)需吸气后以水浸没息肉, 有时影响息肉暴露. 改良型UEMR将EMR与UEMR优点合二为一, 有利于息肉整块切除.

目的

探讨改良型UEMR提高结直肠息肉整块切除率、减少复发率和并发症的可行性及效果.

方法

选取2015-07/2019-06在我院内镜科行改良型UEMR治疗的59例结直肠息肉及同期行UEMR治疗43例的结直肠息肉患者为研究对象, 改良型UEMR治疗的59例研究组共发现76个病灶, UEMR治疗的43例对照组共发现65个病灶. 巴黎分型均为(Is、Ⅱ), 息肉大小在1 cm<直径<3 cm. 手术方式: 退镜观察发现息肉后向肠腔内注入温生理盐水, 完全浸泡息肉, 将息肉置于6点钟方向, 黏膜下注射美兰抬起病灶, 采用合适的圈套器予以电切除, 创面视病灶大小给予钛夹夹闭, 切除的标本结晶紫染色后送病理.

结果

59例研究组的患者均成功完成改良型UEMR, 76例息肉中64例息肉<2 cm, 均行整块切除; 12例息肉2-3 cm有5例整片切除, 7例行注水分片粘膜切除术(underwater endoscopic piecemeal muscosal resection, UEPMR). 研究组总整块切除率为91%, <2 cm整块切除率为100%, 2-3 cm整块切除率为42%. 43例对照组的患者也均成功完成UEMR, 65例息肉中58例息肉<2 cm, 其中49例患者一次性切除, 9例出现息肉残留追加氩等离子体血浆凝固术(argon plasma coagulation, APC)治疗; 7例息肉大小2-3 cm, 有2例整片切除, 1例出现息肉残留追加APC治疗, 另外5例行UEPMR或转内镜黏膜下剥离术切除. 对照组整块切除率为76%, <2 cm整块切除率为84%, 2-3 cm整块切除率为14%. 改良型UEMR研究组有9例患者术中出现少量渗血, UEMR对照组中13例患者术中出现出血, 采用热活检钳烧灼或钛夹钳夹止血. 两组术后均未发生迟发性出血、穿孔等并发症. 随访期间研究组发现2例切除部位息肉复发, 均为分片切除术后, 对照组UEMR有9例切除部位息肉复发.

结论

改良型UEMR使用水中注射液体垫不仅可以清晰暴露息肉大小边界, 选择合适的圈套器, 达到整块切除. 同时液体垫垫高息肉, 水中间断性吸引可以使圈套器更完整套住息肉的根部, 相对于UEMR, 改良型UEMR是结直肠息肉安全、有效的治疗方法, 完整切除率高、复发率低, 应用效果良好, 值得临床推广.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜下黏膜切除术; 改良型注水内镜黏膜切除术; 结直肠息肉

核心提要: 改良型注水内镜黏膜切除术(underwater endoscopic mucosal resection, UEMR)利用黏膜下注射暴露息肉, 同时借助温水浸没抵消息肉过度延展, 即将传统内镜黏膜切除术与UEMR优点合二为一, 更有利于息肉整块切除.

文献来源: 施宏, 陈建华, 陈素玉, 黄贺 陈敏敏, 黄剑云, 邵键伟. 改良型水辅助结肠镜下结直肠息肉黏膜切除术的临床应用研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 839-846
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/839.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.839

0 引言

内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是结直肠息肉内镜下切除的常用方法, EMR和分片粘膜切除术(endoscopic piecemeal muscosal resection, EPMR)特别适用于消化道大于1 cm而小于3 cm的息肉, 主要是利用注射液体垫抬起病灶后使用圈套器电切除. 该技术可有效防止穿孔、出血, 提高了内镜治疗的安全性, 在临床上已使用近二十年, 成为结直肠息肉的基本的治疗手段, 甚至替代了部分的外科手术[1]. 2011年美国Binmoeller等[2]发明了注水内镜黏膜切除术(underwater endoscopic mucosal resection, UEMR). 术中仅需向肠腔内注入适量的生理盐水, 通过水的浮力作用来分开黏膜下层和固有肌层, 不需行黏膜下注射就能安全切除息肉, 且该手术团队将其应用于阑尾周围的腺瘤[3]以及十二指肠息肉[4]的切除等特殊部位的手术. 国内对UEMR的报道较少, 临床上息肉中巴黎分型Is和Ⅱ型的病变是EMR的适应症, 尤其Ⅱ型难度较大, 传统的EMR可能存在穿孔等并发症, 据报道UEMR对平坦型病变及侧向发育型息肉(laterally spreading tumors, LST)等病变切除安全性较传统EMR高[5]. 但除了出血、穿孔等并发症外, 整块切除率是评价术后复发的主要原因之一, 而UEMR文献中并未提及整块切除率. 为了提高一次性切除的完整率, 我们在UEMR的基础上提出了改良型UEMR, 即术中发现息肉后向肠腔内注入温生理盐水, 黏膜下注射美兰抬起病变后采用圈套器通电整块切除, 我们将此技术与传统UEMR进行了比较, 对方法的安全性、整块切除率和复发率做了进一步分析. 现对我院内镜科59例患者, 巴黎分型是Is和Ⅱ型以及LST的76个病变使用改良型UEMR技术的有效性和安全性进行了总结.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 选取2015-07/2019-06在我院内镜科行改良型UEMR治疗的59例结直肠息肉病例(76个病灶). 同期行UEMR治疗的43例结直肠息肉病例(65个病灶), 分为研究组和对照组. 回顾性收集病例年龄、性别、发病部位、病灶大小及数量等基线信息.

1.1.2 术前准备: 术前常规询问患者有无服用抗血小板药物、抗凝药物, 行血压、心电图等监测. 患者手术前一天晚上9点和当天早上9点各给予口服2000 mL的复方聚乙二醇电解质散Ⅳ溶液行肠道准备. 由于水辅助结肠镜需要高质量的肠道准备, 多建议患者提早两天口服复方聚乙二醇电解质散Ⅲ溶液, 一次两袋, 一天两次(共4袋). 观看科普宣教视频[6], 给予微信推送注意事项等方式加强肠道准备的质量, 术前一小时给予口服西甲硅油40 mL除泡, 签署结肠镜检查和治疗知情同意书.

1.1.3 设备与器材: OlympusCV-290主机, OlympusPCF260j、OlympusQ260AI结肠镜, OlympusOFP-2注水泵、Olympus-UCRCO2泵、Martin电外科系统, OlympusNM-400V-0423注射针、OlympusSD-210v-25圈套器(椭圆型或六角型)、OlympusFD-410LR热活血钳、OlympusHX-610-1352钛夹、透明帽和亚甲蓝等.

1.2 方法

1.2.1 内镜检查: 根据患者的意愿, 选择常规肠镜或镇静肠镜, 术中使用咪唑安定, 监测生命体征, 术后给予氟马西林拮抗剂, 苏醒后在内镜科室观察半小时. 操作过程使用透明帽, 全程温生理盐水辅助进镜[7,8], 适当变动体位和辅助腹部按压. 结肠镜常规进入回肠末端观察, 摄片. 螺旋式退镜, 吸去生理盐水, 适当注入二氧化碳, 发现息肉后, 常规切换至窄带成像(narrow band imaging, NBI)观察[9], 根据表面的微血管和微腺管使用窄带成像国际结直肠内镜分类判断息肉性质, 描述息肉的分型, 旋转镜身或调节左右上下方向钮使息肉暴露在6点钟方向, 用透明帽固定, 便于后续操作, 经注水泵注入适量温生理盐水(通常100-300 mL)[10]. 注水后适当抽吸肠腔内的气体, 让生理盐水完全浸泡息肉, 如图1A和B. 对于Is、Ⅱ、LST病变, 我们采用改良型的UEMR方法, 即在息肉基底注入生理盐水加美兰以垫起息肉, 观察息肉的边界大小, 选择合适的圈套器, 张开圈套器行部分间断吸引后完全套住息肉的基底部收紧. 如套入过多, 让助手快速松开圈套器后再次收紧, 确保息肉完整, 通电后给予切除, 如图1C-E. 电外科系统模式: Martin 电切30, 电凝25. 切除后仔细观察创面有无出血、创面基底情况(有无亚甲蓝)及有无息肉病变组织残留, 若创面见血管或活动性出血, 水下可以使用高频电热活检钳止血处理, 创面视情况予以钛夹钳夹闭合, 对于渗出性出血, 可以给予高频电热活检钳或氩等离子体血浆凝固术(argon plasma coagulation, APC)烧灼处理, 如图1F.

1.2.2 术后处理: 术后观察患者生命体征及有无腹痛、便

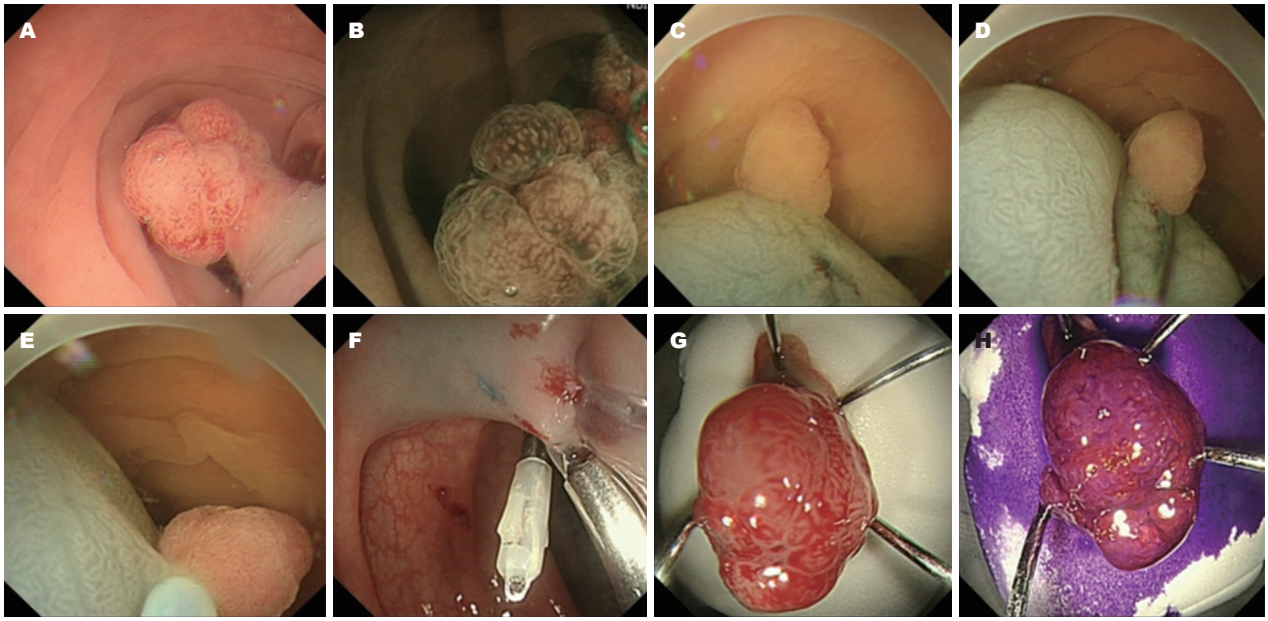


图 1　内镜检查和术后处理. A, B: 生理盐水浸泡下病灶清晰观察; C−E: 圈套器将病灶套入, 根据情况调整; F: 渗出性出血的处理; G, H: 病灶标本固定及结晶紫染色.

血等穿孔、出血征象, 相应处理. 术后所有切除病灶将基底侧翻转予以泡沫大头针固定, 标明大小、位置, 结晶紫染色拍照送病理检查, 确定病灶性质, 如图1G和H.

1.2.3 随访复查: 根据息肉的大小、数量、病理类型, 通过随访软件“JSW内镜诊疗智能管理平台”通知并建议患者术后6 mo、12 mo分别复查结肠镜, 观察创面愈合情况, 是否复发, 有无新的息肉发现, 以后视情况每1-3年随访复查肠镜.

统计学处理 (1)数据描述: 满足正态分布计量资料用mean±SD描述; 计数资料用例数及百分率描述; (2)分组: 根据息肉切除方式不同纳入研究组和对照组, 每组通过软件生成随机数的方法将数据随机化处理并以升序排序; (3)研究组及对照组间比较采用针对两样本计数资料R×C列联表独立性检验的χ^2检验对比两组统计数据的差异性, 列联系数期望值大于5时取Pearson χ^2值, 至少有一个期望值小于5时取Fisher精确检验值. 数据均使用SPSS 25.0软件包进行统计分析. 双侧P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基线资料 (1)研究组: 行改良型UEMR治疗的59例结直肠息肉病例(76个病灶)中男性36例, 女性23例, 年龄23-73岁, 平均55.3岁±8.5岁. 76个病灶中直肠19个病灶, 乙状结肠32个病灶, 横结肠7个病灶, 升结肠15个病灶, 盲肠3个病. Is型病灶45个, Ⅱ型病灶26个, LST病灶5个. 1-2 cm的病灶64处, 2-3 cm的病灶12处; (2)对照组: 同期行UEMR治疗的43例结直肠息肉病例(65个病灶)中男性22例, 女性21例, 年龄19-69岁, 平均51.3岁±8.0岁. 65个病灶中直肠23个病灶. 乙状结肠27个病灶, 横结肠5个病灶, 升结肠10个病灶. Is型病灶44个, Ⅱ型病灶21个. 1-2 cm的病灶58处, 2-3 cm的病灶7处. 两组基线资料结果见表1, 研究组与对照组间无统计学差异(P>0.05).

2.2 息肉切除情况 (1)研究组59例研究组患者共76个病灶均通过改良型UEMR完成息肉切除术, 其中64例息肉<2 cm, 均一次性完整切除, 12例息肉2-3 cm有5例整片切除, 7例行注水分片粘膜切除术(underwater endoscopic piecemeal muscosal resection, UEPMR). 整块切除率为91%, <2 cm者整块切除率为100%, 2-3 cm完整块切除率为42%; (2)对照组息肉切除情况: 43例对照组患者共65个病灶行UEMR完成息肉切除术, 58例息肉<2 cm, 其中49例患者一次性切除, 9例出现息肉残留追加APC治疗, 7例息肉大小2-3 cm, 有2例整片切除, 1例出现息肉残留追加APC治疗, 另外5例行UEPMR或转内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)切除. 整块切除率为76%, <2 cm整块切除率为84%, 2-3 cm整块切除率为14%. 两组息肉切除情况见表2, 其中研究组与对照组间整块切除情况和一次性总完整切除中<2 cm完整切除情况有统计学差异(P<0.05).

2.3 切除病灶病理组织学结果 (1)研究组76个病灶病理组织学结果显示: 23例为管状绒毛状腺瘤(其中21例伴低级别上皮内瘤变, 2例伴高级别上皮内瘤变); 13例病灶为绒毛状腺瘤(10例伴低级别上皮内瘤变, 3例伴高级别上皮内瘤变); 27例病灶为管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变; 11例为炎性增生; 2例为锯齿状腺瘤伴低级别上皮

表 1　研究组与对照组病灶部位、类型、大小情况对比, *n* (%)

特征	研究组(*n* = 76)	对照组(*n* = 65)	*P*值
病灶部位			0.366
直肠	19 (25)	23 (35)	
乙状结肠	32 (42)	27 (42)	
横结肠	7 (9)	5 (8)	
升结肠	15 (20)	10 (15)	
盲肠	3 (4)	0 (0)	
病灶类型			0.095
Is型	45 (59)	44 (68)	
Ⅱ型	26 (34)	21 (32)	
LST型	5 (7)	0 (0)	
病灶大小			0.384
1–2 cm	64 (84)	58 (89)	
2–3 cm	12 (16)	7 (11)	

LST: 侧向发育型息肉.

表 2　研究组与对照组息肉切除情况及病灶病理组织学结果对比, *n* (%)

特征	研究组(*n* = 76)	对照组(*n* = 65)	*P*值
整块切除情况			0.024
整块切除	69 (91)	50 (76)	
<2 cm整块切除	64 (100)	49 (84)	0.001
2–3 cm整块切除	5 (42)	1 (14)	0.333
非整块切除	9 (9)	15 (24)	
病理组织类型			0.913
管状绒毛状腺瘤伴低级别上皮内瘤变	21 (28)	16 (24)	
管状绒毛状腺瘤伴高级别上皮内瘤变	2 (3)	3 (5)	
绒毛状腺瘤伴低级别上皮内瘤变	10 (13)	8 (12)	
绒毛状腺瘤伴高级别上皮内瘤变	3 (4)	1 (2)	
管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变	27 (35)	23 (35)	
炎性增生	11 (14)	13 (20)	
锯齿状腺伴低级别上皮内瘤变	2 (3)	1 (2)	

内瘤变; (2)对照组65个病灶病理组织学结果显示: 19例为管状绒毛状腺瘤(其中16例伴低级别上皮内瘤变, 3例伴高级别上皮内瘤变); 9例病灶为绒毛状腺瘤(其中8例伴低级别上皮内瘤变, 1例伴高级别上皮内瘤变), 23例病灶为管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变, 13例为炎性增生, 1例为锯齿状腺伴低级别上皮内瘤变. 两组病灶病例组织学结果见表2.

2.4 并发症及随访结果　改良型UEMR有9例患者术中出现出血, UEMR对照组中13例患者术中出现出血, 其中2例为喷射状出血, 11例为少量渗血, 采用热活检钳烧灼或钛夹钳夹止血. 两组术后均未发生迟发性出血、穿孔等并发症. 手术时间两组无明显差异, 为6-10 min, 平均8.2 min±0.6 min. 截至至2019-06, 全部患者随访9-48 mo, 中位随访时间为25.6 mo, 随访期间改良型UEMR发现2例切除部位息肉出现复发, 均为分片切除术后, 对照组UEMR有9例切除部位息肉复发, 5例分片切除部位均复发. 两组并发症及随访结果见表3, 由表可知, 并发症和随访结果中复发情况研究组与对照组间有统计学差异($P<0.05$), 其余特征研究组与对照组间无统计学差异($P>0.05$).

3 讨论

息肉根据病理特征可分为增生性息肉、炎症性息肉、腺瘤性息肉、幼年性息肉等[11], 其中腺瘤性息肉现已明

表 3 研究组与对照组并发症及随访结果对比

特征	研究组(n = 59)	对照组(n = 43)	P值
性别, n (%)			0.321
男	36 (61)	22 (51)	
女	23 (39)	21 (49)	
病灶数量	76	65	0.542
平均年龄	55.3	51.3	0.388
术中出血	9	13	0.148
复发情况	2	9	0.022

确为结直肠癌癌前病变[12], 早期切除可望降低结直肠癌发生率. 与外科肠段切除手术相比, 肠镜下息肉切除术具有创伤小、手术时间短、费用低等优势, 在临床上广泛应用多年[13]. 根据息肉形态大小, 内镜下息肉切除术的方法包括: 活检钳除、圈套切除、EMR、ESD等. 在内镜下, 根据巴黎分型的特点[14], 结肠息肉分为Is、Ip、Ⅱ和Ⅲ型、以及LST. 1 cm<直径<3 cm的Is、Ⅱ、LST病变是EMR的适应症[15], 残留病灶则需要追加APC灼除[16].

常规结肠镜下EMR操作过程中, 肠腔内充分注入空气, 扩张肠腔, 暴露息肉, 为了使圈套器容易套住息肉的根部托起息肉, 同时防止穿孔等并发症, 通常使用注射针向黏膜下注射液体垫来分开黏膜下层与固有肌层, 从而避免因损伤固有肌层引起的穿孔. 2011年, 美国加利福尼亚州太平洋医疗中心Binmoeller等[2]发明了一种新的无需黏膜下注射就能切除息肉的方法, 即UMER, 该术式的灵感源于超声内镜技术, 肠腔内注水后行超声扫描, 成像示肠壁肌层因水压成舒展状态, 此时圈套仅能套入黏膜及部分黏膜下层, 通电后不会导致肌层灼伤甚至穿孔, 这就是注水内镜下操作省去黏膜下注射的理论和实践基础[17-20].

相对对于常规EMR而言[21,22], 对于Is、Ⅱ病灶, 为切除完全, 圈套时常需负压吸引, 期间因腔内气压变化, 肠腔变形, 影响术中视野, 同时增加肌层误入圈套器的风险, 而注水法可以很好的避免这些问题, 主要是水对病灶所在的黏膜层及黏膜下层的类似“浮力”作用可易化其与固有肌层游离过程, 且水的散热作用在一定程度上减少深层组织出现热损伤的风险, 提示UEMR手术安全性高. 但是由于没有使用美蓝/靛胭脂作为着色对比, 通电后单频肉眼很难判断残留与否, 存在术后复发风险[23-26]. 在此基础上, 我们提出了改良型的UEMR, 将传统EMR与UEMR优点合二为一: (1)液体垫注射后可充分舒展并暴露息肉全貌, 以此选择匹配圈套器整块切除, 避免因息肉蜷缩造成误判导致圈套不全引起残留; (2)有液体垫抬举息肉, 收紧圈套时辅助间断性吸引可更好套全瘤体, 且无误套肌层风险; (3)对于嵴后息肉, 直接圈套极难一次整块切除, 如在瘤体口侧预先黏膜下注射, 使之面向肛侧, 再行圈套则可完全套入; (4)注水条件下, 可避免肠腔蠕动, 加上使用透明帽顶住肠壁, 更能快捷切除息肉减少手术时间; (5)国内以往多个研究报道注水肠镜提高插管成功率和息肉检出率[27,28], 缩短达到盲肠时间的同时, 同时减少患者腹痛、减轻患者不适感, 配合体位变动降低镇静药物使用, 并显著改善退镜时的肠道清洁度, 在我科已作为面向农村城市基层项目广泛推广[8].

改良型的UEMR, 有以下几点体会: (1)注水的时机, 水作为介质对病灶有一定的放大作用, 因升结肠位置均有少许粪水, 导致水中视野不清, 影响观察, 因此内镜到达回盲部时应将水吸净, 升结肠是息肉好发部位, 皱襞多, 息肉漏诊率高, 此时采取螺旋式退镜法, 发现息肉后再注满水, 水中可减少光反射, 便于白光内镜和NBI观察仔细观察. 而对于乙状结肠和直肠部位, 同样是息肉高发, 但此时肠道已清洗干净, 发现息肉后只需注入部分生理盐水, 利用体位的变化将息肉淹没在水中; (2)遵守病变完整切除的原则, 即病灶边缘断端的最短距离<2 mm, 为完全切除[29], 否则为不完全切除. 注水状态下对息肉边界的标定以及术后有无残留均可以有很好的判断, 尤其是改良型的UEMR较传统型UEMR, 因有注射液体垫, 病灶完整切除率要高, 具有统计学意义, 术中仅7例改为EPMR. 总整块切除率为91%, <2 cm整块切除率为100%, 2-3 cm整块切除率为42%; (3)切除技巧: 将发现的息肉尽量调整至6点钟方向, 利用左手控制大小旋钮, 右手控制镜身的能力及变动体位, 将水淹没息肉, 间断吸引, 将病灶收紧入圈套器, 病变组织提起后以防误套深层组织而发生穿孔, 可让助手快速松开圈套再次收紧; (4)生理盐水选择, 以温生理盐水为佳, 因为温生理盐水可以减少肠腔蠕动, 配合透明帽更好固定住息肉; (5)并发症的预防与处理: 内镜下息肉切除的并发症主要是出血和穿孔, 出血与穿孔的原因主要是损伤了黏

膜下层肠壁动静脉和及其固有肌层. 一旦发生渗血, 可在水下使用高频热活捡钳止血或用APC烧灼, 因为血流在水的浮力作用下呈“水柱状”, 很容易找到出血点进行止血. 若出现活动性出血, 水中视野不清, 找不到出血灶, 此时可将生理盐水吸尽后止血. 对于创面较大的病灶, 给予钛夹夹闭创面, 预防术后迟发性出血和穿孔; (6)随访的期限: 根据息肉的大小、数目、病理分型, 通过随访软件自动提醒患者并建议在术后3 mo, 6 mo, 12 mo分别复查结肠镜, 以后根据复查情况适当延长随访间期; (7)存在问题: 按文献报道, 注水可能降低通电切除效率. 但本研究显示改良UEMR组和对照组在总手术时间并无明显差异, 考虑改良型UEMR更好暴露息肉, 便于操作和息肉切除. 为了预防出血及穿孔的风险, 切除后的创面是否常规用钛夹夹闭, 我们的经验尽可能用钛夹闭合, 本组不论研究组和对照组均用钛夹闭合, 未发现穿孔、出血等并发症.

综上所述, 改良型UEMR是结直肠息肉安全、有效的治疗方法, 应用效果良好, 值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)广泛用于结直肠息肉切除, 但其黏膜下注射可延展病灶, 使之难以被圈套器套入. 注水内镜黏膜切除术(underwater endoscopic mucosal resection, UEMR)需吸气后以水浸没息肉, 有时影响息肉暴露, 导致圈套不全.

实验动机

改良型UEMR利用黏膜下注射暴露息肉, 同时借助温水浸没抵消息肉过度延展, 即将传统EMR与UEMR优点合二为一, 更有利于息肉整块切除.

实验目标

探讨改良型UEMR在提高结直肠息肉整块切除率、减少复发率和并发症的可行性及效果.

实验方法

本研究选取2015-07/2019-06在我院内镜科行改良型UEMR治疗的59例结直肠息肉病例(76个病灶). 同期行UEMR治疗的43例结直肠息肉病例(65个病灶), 分为研究组和对照组进行回顾性临床对照研究.

实验结果

59例研究组的患者均成功完成改良型UEMR, 整块切除率为91%. 对照组整块切除率为76%, 两组术后均未发生迟发性出血、穿孔等并发症. 随访期间研究组发现2例切除部位息肉复发, 均为分片切除术后, 对照组有9例切除部位息肉复发.

实验结论

改良型UEMR有利于提高结直肠息肉整块切除率, 技术有效安全.

展望前景

不同技术有机整合有利于结直肠息肉整块安全切除, 值得临床推广.

4 参考文献

1 Nishizawa T, Yahagi N. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 315-319 [PMID: 28704212 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000388]
2 Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1086-1091 [PMID: 22365184 DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.022]
3 Binmoeller KF, Hamerski CM, Shah JN, Bhat YM, Kane SD. Underwater EMR of adenomas of the appendiceal orifice (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 638-642 [PMID: 26375437 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.079]
4 Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, Kane SD. “Underwater” EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 496-502 [PMID: 23642790 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1330]
5 Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, Iwatsubo T, Nakatani Y, Akamatsu T, Kawamura T, Takeuchi Y, Fujii S, Kusaka T, Shimokawa T. Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-Size Colorectal Polyps. *Gastroenterology* 2019; 157: 451-461.e2 [PMID: 30981791 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.005]
6 施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟. 患者教育对水辅助进镜法结肠镜术前肠道准备质量的影响. 世界华人消化杂志 2019; 10: 632-636 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i10.632]
7 黄贺, 张志坚, 施宏, 陈素玉. 注水进镜法在结肠镜操作中的应用. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 114-115 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.02.019]
8 黄贺, 施宏, 陈素玉, 谢招飞. 注水与注气在结肠镜进镜过程中的随机对照研究. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 186-189 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.009]
9 陈建华, 施宏, 陈素玉, 黄瑞. 注气与注水肠镜下结直肠息肉的内镜形态与病理关系的比较. 中国肿瘤临床 2020; 47: 236-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.05.013]
10 黄剑云, 江艳, 林娟, 陈凤妹, 邵键伟, 蒋家莉, 黄贺, 施宏. 输液加压袋在注水结肠镜检查中的应用价值. 微创医学 2017; 12: 821-822 [DOI: 10.11864/j.issn.1673.2017.06.32]
11 Bisschops R, Hassan C, Bhandari P, Coron E, Neumann H, Pech O, Correale L, Repici A. BASIC (BLI Adenoma Serrated International Classification) classification for colorectal polyp characterization with blue light imaging. *Endoscopy* 2018; 50: 211-220 [PMID: 29065437 DOI: 10.1055/s-0043-121570]
12 温必盛, 杨维忠, 崔光锐, 蔡仁颂, 赖雪珍, 陈晓莉. 注水结肠镜下黏膜切除术治疗结直肠无蒂大息肉的临床应用. 现代消化及介入诊疗 2018; 23: 438-440 [DOI: 0.3969/j.issn.1672-2159.2018.04.002]
13 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]

14 郭磊.内镜下黏膜切除术治疗大肠广基息肉的临床效果研究. 中外医学研究 2015; 13: 134-135 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.33.064]

15 王艳芳, 邵茉莉, 杨黎黎. 内镜下黏膜切除术与黏膜剥离术对早期消化道肿瘤的治疗效果. 中国实用医刊 2019; 46: 91-93 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.01.027]

16 Song WC, Lv WW, Gao XZ. Iatrogenic Gastrointestinal Perforation Following Therapeutic Endoscopic Procedures: Management and Outcome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017; 27: 563-565 [PMID: 29017673]

17 Siau K, Ishaq S, Cadoni S, Kuwai T, Yusuf A, Suzuki N. Feasibility and outcomes of underwater endoscopic mucosal resection for ≥10 mm colorectal polyps. *Surg Endosc* 2018; 32: 2656-2663 [PMID: 29101560 DOI: 10.1007/s00464-017-5960-8]

18 Kawamura T, Sakai H, Ogawa T, Sakiyama N, Ueda Y, Shirakawa A, Okada Y, Sanada K, Nakase K, Mandai K, Suzuki A, Morita A, Tanaka K, Uno K, Yasuda K. Feasibility of Underwater Endoscopic Mucosal Resection for Colorectal Lesions: A Single Center Study in Japan. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 274-279 [PMID: 30116426 DOI: 10.14740/gr1021w]

19 Spadaccini M, Fuccio L, Lamonaca L, Frazzoni L, Maselli R, Di Leo M, Galtieri PA, Craviotto V, D'Amico F, Hassan C, Repici A. Underwater EMR for colorectal lesions: a systematic review with meta-analysis (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1109-1116.e4 [PMID: 30862352 DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.023]

20 Cadoni S, Liggi M, Gallittu P, Mura D, Fuccio L, Koo M, Ishaq S. Underwater endoscopic colorectal polyp resection: Feasibility in everyday clinical practice. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 454-462 [PMID: 29774160 DOI: 10.1177/2050640617733923]

21 Schenck RJ, Jahann DA, Patrie JT, Stelow EB, Cox DG, Uppal DS, Sauer BG, Shami VM, Strand DS, Wang AY. Underwater endoscopic mucosal resection is associated with fewer recurrences and earlier curative resections compared to conventional endoscopic mucosal resection for large colorectal polyps. *Surg Endosc* 2017; 31: 4174-4183 [PMID: 28342125 DOI: 10.1007/s00464-017-5474-4]

22 Curcio G, Granata A, Ligresti D, Tarantino I, Barresi L, Liotta R, Traina M. Underwater colorectal EMR: remodeling endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1238-1242 [PMID: 25746979 DOI: 10.1016/j.gie.2014.12.055]

23 Chaves DM, Brito HP, Chaves LT, Rodrigues RA, Sugai BM. Underwater endoscopic mucosal resection of serrated adenomas. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73: e339 [PMID: 30304298 DOI: 10.6061/clinics/2018/e339]

24 Ponte A, Pinho R, Proença L, Silva J, Rodrigues J, Sousa M, Wen X, Sanches A, Carvalho J. Underwater Endoscopic Mucosal Resection of a Large Flat Adenoma with Pseudoinvasion in the Rectum. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24: 255-257 [PMID: 29255764 DOI: 10.1159/000477549]

25 Yamashina T, Tumura T, Maruo T, Matsumae T, Yoshida H, Tanke G, Taki M, Fukuhara M, Kimura Y, Sakamoto A, Henmi S, Sawai Y, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Asada M, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Underwater endoscopic mucosal resection: a new endoscopic method for resection of rectal neuroendocrine tumor grade 1 (carcinoid) ≤10mm in diameter. *Endosc Int Open* 2018; 6: E111-E114 [PMID: 29344571 DOI: 10.1055/s-0043-123467]

26 Amato A, Radaelli F, Spinzi G. Underwater endoscopic mucosal resection: The third way for en bloc resection of colonic lesions? *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 595-598 [PMID: 27536370 DOI: 10.1177/2050640615617635]

27 马师洋, 张岩, 鲁晓岚, 王进海, 宋亚华. 注水肠镜改善退镜时肠道清洁度的随机对照研究. 中国内镜杂志 2016; 22: 62-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.12.012]

28 陈桂权, 詹磊磊, 刘宇虎, 周红梅. 注水式结肠镜在肠镜检查中的应用体会. 中国内镜杂志 2015; 21: 1252-1256

29 令狐恩强.内镜下黏膜切除术后病变的残留与对策. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 61-62 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.02.001]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年9月8日; 28(17): 847-851

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.847

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

文献综述 REVIEW

高剂量双联疗法作为幽门螺杆菌感染根除方案的研究进展

冯心怡, 张 云, 邓 彬

冯心怡, 张云, 邓彬, 扬州大学附属医院消化内科 江苏省扬州市 225000

冯心怡, 硕士研究生, 主要研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 本文综述由冯心怡完成; 文献资料查找由冯心怡与张云共同完成; 邓彬审校.

通讯作者: 邓彬, 博士, 主任医师, 225000, 江苏省扬州市邗江中路368号, 扬州大学附属医院消化内科. chinadbin@126.com

收稿日期: 2020-06-11
修回日期: 2020-06-21
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-09-08

Progress in research of high-dose dual therapy as an eradication protocol for *Helicobacter pylori* infection

Xin-Yi Feng, Yun Zhang, Bin Deng

Xin-Yi Feng, Yun Zhang, Bin Deng, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Bin Deng, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, No. 368 Hanjiang Middle Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. chinadbin@126.com

Received: 2020-06-11
Revised: 2020-06-21
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-09-08

Abstract

As antibiotic resistance rates increase, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication regimens are constantly being updated. Quadruple therapy with bismuth is currently the main empirical eradication regimen. However, long-term use of multiple antibiotics will enhance the resistance to them. Therefore, there is a need for a new regimen to eliminate *H. pylori* and reduce antibiotics used to prevent further resistance. High-dose dual therapy (HDDT) with a proton pump inhibitor and amoxicillin may be a breakthrough in eradicating *H. pylori*. Current research shows that HDDT, as a first-line regimen or rescue regimen, has an eradication rate comparable to quadruple therapy with a low incidence of adverse events, and the use of a single antibiotic greatly reduces the occurrence of antibiotic resistance.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; High-dose dual therapy; First-line regimen; Rescue regimen

Citation: Feng XY, Zhang Y, Deng B. Progress in research of high-dose dual therapy as an eradication protocol for *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 847-851
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/847.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.847

摘要

随着抗生素耐药率不断的提高, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除方案也在不断更新, 目前含铋剂的四联疗法是主要的经验治疗根除方案. 但长期使用多种抗生素, 会增强其耐药性. 我们需要一种能够根除*H. pylori*并减少所用抗生素的新方法, 以防止将来*H. pylori*产生抗药性, 而含质子泵抑制剂和阿莫西林的高剂量双联疗法(high-dose dual therapy, HDDT)可能是根除*H. pylori*的突破. 目前研究表明, HDDT作为一线治疗或者补救治疗, 其根除率与四联疗法相当, 不良事件发生率低, 而且使用单种抗生素大大减少了抗药性.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 高剂量双联疗法; 一线治疗; 补救治疗

核心提要: 在抗生素耐药性不断增长的时代, 含铋剂四联疗法的根除率也在逐步下降, 我们需要探索新的方案来提高根除率. 21世纪以来, 国内外研究者对含质子泵抑制剂和阿莫西林的高剂量双联疗法(high-dose dual therapy, HDDT)做了许多的研究, 研究发现HDDT不论作为一线疗法还是补救治疗, 都有着较高的根除率, 且不良反应少, 很有潜力在临床上成为新的一线幽门螺杆菌根除疗法或补救疗法.

文献来源: 冯心怡, 张云, 邓彬. 高剂量双联疗法作为幽门螺杆菌感染根除方案的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 847-851
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/847.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.847

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰阴性的微需氧菌, 全球约有一半以上的人口存在*H. pylori*的定植[1]. 流行病学研究显示, 不同地区的*H. pylori*感染率差异很大, 非洲(79.1%)、拉丁美洲和加勒比海(63.4%)、亚洲(54.7%)感染率居于前列[2]. 近来研究表明, *H. pylori*感染不仅与消化系统疾病密切相关, 也与冠心病、特发性血小板减少性紫癜、糖尿病、帕金森病等其他系统疾病有关. 根除*H. pylori*可以改善胃炎、促进溃疡愈合、减少胃癌的发生[3].

由于抗生素耐药性、CYP2C19基因多态性、患者依从性等多方面因素, 标准三联疗法的根除率在逐步下降[4]. 2017年, 《马斯特里赫特V/佛罗伦萨共识报告》[5]建议在克拉霉素耐药率高于15%至20%的地区放弃含质子泵抑制剂(ptoton pump inhibitors, PPIs) -克拉霉素的三联疗法, 推荐使用铋剂四联或非铋剂四联疗法; 在克拉霉素和甲硝唑双重耐药性较高的地区, 推荐使用铋剂四联疗法作为一线治疗. 尽管这些方案都提供了可以接受的根除率, 但均含有2-3种抗生素, 可能会导致其耐药性增加, 同时也有研究报道四联方案的不良事件发生率更高[6]. 迄今为止, 已经研究了多种不同的改良治疗方案, 发现PPIs和阿莫西林的组合可能是一种可行的解决方案. Unge等[7]在1989年就首次报道了双联方案以根除*H. pylori*, 随后世界各地学者研究了双联方案的不同设计, 发现标准剂量的PPIs和阿莫西林[8]、单独增加阿莫西林或PPIs的剂量和给药频率[9], 根除率均不高, 而同时增加PPIs和阿莫西林可以达到满意的效果[10]. 本文将就含PPIs和阿莫西林的高剂量双联疗法(high-dose dual therapy, HDDT)的研究进展予以系统论述.

1 HDDT的简要介绍

HDDT主要包含PPIs和阿莫西林.阿莫西林是*H. pylori*治疗方案中的首选抗生素, 它具有良好的杀菌作用且耐药率很低. 口服后, 它能够被迅速吸收到血浆中, 在6-8 h后排泄[11]. 为了维持尽可能高的阿莫西林血浆浓度, 建议每6 h给予500-750 mg. 此外, 当胃内pH<6时, *H. pylori*处于非复制但可存活状态, 对阿莫西林具有表型抗性; 当pH>6时, *H. pylori*处于复制状态, 阿莫西林才能将其杀死[12], 同时阿莫西林在较高的pH下更加稳定. PPIs是最常见的胃酸抑制剂, 主要在肝脏中被CYP2C19代谢. 高剂量的PPIs或者增加PPIs的用药频率都可以使胃内pH维持在中性状态[13]. 但目前对于PPIs和阿莫西林的用药剂量和用药频率还未有统一的标准, 本文将以阿莫西林≥2.0 g/d, 阿莫西林或PPIs每天给药3到4次, 或阿莫西林和PPIs均每天给药4次, 持续14 d为HDDT的标准, 这与先前的研究一致[14].

2 HDDT作为根除*H. pylori*的一线治疗方案

研究发现, 在世界卫生组织的大多数地区, *H. pylori*对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率均高于15%, 而阿莫西林不论原发性还是继发性耐药率都很低[15]. 因此, HDDT可能比现有的根除方案更有选择性优势(表1).

早在二十世纪九十年代, 德国的一项多中心研究[16]就报告了每天120 mg奥美拉唑和2.25 g阿莫西林的方案, 其*H. pylori*根除率约为90%, 是当时最有效的治疗方案之一. 近10年来, 世界各地的研究者们不断探索, 其疗效也不尽相同. 2012年韩国学者Kim等[17]比较了HDDT (30 mg兰索拉唑和750 mg阿莫西林, 每天三次, 共14 d)和标准三联疗法的*H. pylori*根除率, 结果显示HDDT的根除率为78.4% (95%CI: 69.8%-86.9%), 根据根除*H. pylori*疗效分级标准来看, 该方案在韩国不能被接受. 而日本[18]、中国大陆[19]的两项研究采用了10 mg雷贝拉唑和500 mg阿莫西林, 每天四次的方案, 均获得了90.0%以上的根除率, 更有中国台湾学者Yang等[10]曾研究了20 mg雷贝拉唑和750 mg阿莫西林, 每天四次, 共14 d作为一线治疗的疗效, 获得了96.6% (95%CI: 93.7%-96.6%)的高根除率. 此外, 2014年有学者Ren等[20]就增加PPIs的剂量能否可以提高根除率这个问题进行了研究, R10A组给予雷贝拉唑10 mg bid和阿莫西林1 g tid, R20A组给予雷贝拉唑20 mg bid和阿莫西林1 g tid, 共14 d, 最终R10A组的根除率为80.0% (95%CI: 69.4%–90.6%), R20A组的根除率为93.0% (95%CI: 86.4%–99.6%), 可见增加PPIs的剂量而不增加抗生素的剂量可以提高*H. pylori*的根除率.

表 1 高剂量双联疗法作为根除幽门螺杆菌的一线治疗方案汇总

Ref.	地区	例数	PPIs	阿莫西林	疗程	不良事件(%)	根除率, *n*/*N* [%(95%CI)]		依从性(%)
							ITT	PP	
Bayerdörffer等[16], 1995	德国	136	奥美拉唑40 mg tid	750 mg tid	14 d	6.5	121/136 [89.0 (–)]	121/134 [90.3 (–)]	98.6
Graham等[25], 2010	美国	36	埃索美拉唑40 mg tid	750 mg tid	14 d	19.4	26/36 [72.2 (56–84)]	26/35 [74.2 (56–87)]	91.7
Kim等[17], 2012	韩国	104	兰索拉唑30 mg tid	750 mg tid	14 d	18.3	70/104 [67.3 (58.3–76.3)]	69/88 [78.4 (69.8–86.9)]	<80
Ren等[20], 2014	中国大陆	58	雷贝拉唑10 mg bid	1000 mg tid	14 d	9.1	44/58 [75.9 (64.9–86.9)]	44/55 [80.0 (69.4–90.6)]	–
		59	雷贝拉唑20 mg bid	1000 mg tid	14 d	10.5	53/59 [89.8 (82.1–97.6)]	53/57 [93.0 (86.4–99.6)]	–
Zullo等[29], 2015	意大利	56	埃索美拉唑40 mg tid	1000 mg tid	10 d	8.9	49/56 [87.5 (78.8–96.2)]	49/54 [90.7 (–)]	100
Kwack[30], 2016	韩国	29	艾普拉唑40 mg bid	750 mg qid	14 d	10.3	23/29 [79.3 (61.6–90.2)]	23/28 [82.1 (64.4–93.2)]	96.6
Yang等[10], 2016	中国台湾	150	雷贝拉唑20 mg qid	750 mg qid	14 d	15.5	143/150 [95.3 (91.9–98.8)]	143/148 [96.6 (93.7–99.6)]	98.6
Hu等[31], 2017	中国大陆	87	雷贝拉唑10 mg qid	750 mg qid	14 d	3.4	68/87 [78.1 (68.4–86.8)]	68/86 [79.1 (70.5–87.7)]	98.9
		87	雷贝拉唑20 mg qid	750 mg qid	14 d	5.7	71/87 [81.6 (73.5–89.7)]	71/85 [83.5 (75.6–91.4)]	97.7
Sapmaz等[32], 2017	土耳其	98	雷贝拉唑20 mg tid	750 mg tid	14 d	–	84.7	84.9	90.8
Suo等[19], 2019	中国大陆	200	雷贝拉唑10 mg qid	500 mg qid	14 d	21.2	175/200 [87.5 (82.5–91.5)]	172/189 [91.0 (86.3–94.7)]	96.0
Yang等[21], 2019	中国大陆	116	埃索美拉唑20 mg qid	750 mg qid	14 d	6.3	102/116 [87.9 (82.0–93.9)]	102/112 [91.1 (85.5–96.4)]	96.6
Tai等[26], 2019	中国台湾	120	埃索美拉唑40 mg tid	750 mg qid	14 d	9.6	110/120 [91.7 (85.3–96.0)]	110/115 [95.7 (90.2–98.6)]	100
Yu等[33], 2019	中国大陆	80	埃索美拉唑40 mg bid	1000 mg tid	14 d	7.5	74/80 [92.5 (84.4–97.2)]	73/76 [96.1 (88.9–99.2)]	98.8
Öztürk等[34], 2020	土耳其	150	雷贝拉唑20 mg tid	1000 mg tid	14 d	0	137/150 [91.3 (–)]	137/144 [95.1 (–)]	96

PPIs: 质子泵抑制剂.

当前我国*H. pylori*根除方案主要推荐经验性铋剂四联方案, 目前已有HDDT与铋剂四联疗法比较的相关研究. 2019年中国的一项随机对照试验[21]比较了埃索美拉唑(20 mg qid)联合阿莫西林(750 mg qid)方案与含铋剂四联方案, 结果显示双联方案的根除率为91.1% (95%CI: 85.8%-96.4%), 含铋剂四联方案的根除率为91.2% (95%CI: 86.0%-96.4%), 两者没有统计学差异.在不良反应方面, 含铋剂四联方案组有26人发生了恶心、腹泻、皮疹、味觉消失等副作用, 而双联方案组只有7人发生了副作用, 总体不良反应显著降低. 近期的一项荟萃分析[14]的结果也表明高剂量双联方案的根除率与含铋剂四联方案相似, 但铋剂四联方案的副作用更大.

可见, 对于初治患者来说, HDDT有着较高的根除率, 但研究结果各不相同, 需要更多的大数据研究证明.

3 HDDT作为根除*H. pylori*的补救治疗方案

据流行病学统计, 抗生素的耐药率不断提高[15], 尤其在高耐药地区, *H. pylori*的根除率在不断下降, 这时就需要进行补救治疗.

在大多数的研究中, HDDT在补救治疗方面与三联方案一样安全、有效. 一项来自中国台湾[10]的前瞻性随机试验研究了在*H. pylori*根除失败后, HDDT组(雷贝拉唑20 mg qid联合阿莫西林750 mg qid)和三联疗法组的根除率, 结果显示, HDDT组的根除率为89.3% (95%CI: 80.9%-97.6%), 三联疗法组的根除率为78.6% (95%CI: 67.8%-89.7%), 且HDDT的不良反应更少. 来自日本的两项研究报告了标准三联疗法失败后, 用雷贝拉唑10 mg qid和阿莫西林500 mg qid, 共14 d进行补救治疗的疗效, 最终都获得了不错的根除率, 分别为93.8% (95%CI:

84.8%-98.3%)[22]、86.9% (95%CI: 66.4%-97.2%)[23]. 此外, 与铋四联疗法相比, HDDT也有着相同的疗效. 德国的一项多中心试验[24]研究表明, 高剂量奥美拉唑和阿莫西林的双重疗法和铋四联疗法均能有效且安全的根除对甲硝唑和克拉霉素均耐药的*H. pylori*感染.

4 目前研究的局限性

4.1 普适性不高 虽然当前HDDT的随机对照试验很多, 但研究结果不一, 甚至采用相同的方案在不同的地区结果也不尽相同, 如美国研究者Graham等[25]以埃索美拉唑40 mg tid和阿莫西林750 mg qid为研究, 获得了74.2% (95%CI: 56%-87%)的根除率, 但台湾Tai等[26]以相同方案却得到了95.7% (95%CI: 90.2%-98.6%)的根除率. 这很有可能是由于地区、人群的差异性. 第一, 不同地区对抗生素的耐药率不同. 在该疗法中阿莫西林是最主要的杀菌剂, 故在Tai的研究中对阿莫西林耐药率为0的人群获得了普遍较高的根除率. 第二, CYP2C19基因型状态存在种族差异. 与亚洲人(30%-40%)相比, 高加索人(70%-75%)的RM基因型频率更高[27]. 因此, 临床医生需要根据患者的CYP2C19基因型状况, 选择合适的PPIs进行最佳治疗. 另外, 目前的大多数研究都是单中心研究, 这也使结果的普适性受到了影响.

4.2 难以监测胃内24 h pH值 HDDT最重要的就是要保持胃内pH>6, 使*H. pylori*进入复制状态, 提高对阿莫西林的敏感性. 但由于实验条件限制, 很多研究都未能监测胃内pH值, 这样就不能提供PPIs给药频率的依据.

5 结论

尽管目前大多数研究表明HDDT作为一线治疗或补救治疗, 其根除率都很高, 而且不良事件的发生率较其他疗法普遍较低, 但目前的研究仍有不足之处, 接下来我们需在全球各地区做大量随机对照试验来验证其优越性、安全性、可行性. 除此之外, PPIs的选择、两种药物的剂量和给药频率也仍需进一步研究, 以达到HDDT的最佳疗效. 此外, 一种新型酸抑制剂-Vonoprazan引起了我们的关注, 这是一种钾竞争性酸抑制剂, 具有高效且长效的抑酸作用, 在联合阿莫西林根除*H. pylori*的研究中, 只需低剂量就能达到较高的根除率, 有可能成为未来根除治疗的首选[28].

综上所述, 在抗生素耐药不断增长的时代, HDDT很有潜力成为新的一线*H. pylori*根除疗法或补救疗法.

6 参考文献

1 Alzahrani S, Lina TT, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12767-12780 [PMID: 25278677 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12767]

2 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]

3 Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. Review: Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter* 2019; 24 Suppl 1: e12636 [PMID: 31486239 DOI: 10.1111/hel.12636]

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. 胃肠病学 2017; 22: 346-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.06.006]

5 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]

6 Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1907-1912 [PMID: 31086459 DOI: 10.3748/wjg.v25.i16.1907]

7 Unge P, Gad A, Gnarpe H, Olsson J. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 167: 49-54 [PMID: 2617169 DOI: 10.3109/00365528909091311]

8 Isomoto H, Inoue K, Furusu H, Enjoji A, Fujimoto C, Yamakawa M, Hirakata Y, Omagari K, Mizuta Y, Murase K, Shimada S, Murata I, Kohno S. High-dose rabeprazole-amoxicillin versus rabeprazole-amoxicillin-metronidazole as second-line treatment after failure of the Japanese standard regimen for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 101-107 [PMID: 12848631 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01659.x]

9 Attumi TA, Graham DY. Increasing the duration of dual amoxicillin plus omeprazole Helicobacter pylori eradication to 6 weeks: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 59-61 [PMID: 21793914 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06876.x]

10 Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, Lu CW, Lin BR, Shieh MJ, Chang MC, Chang YT, Wei SC, Lin LC, Yeh WC, Kuo JS, Tung CC, Leong YL, Wang TH, Wong JM. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 895-905.e5 [PMID: 25460556 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.036]

11 Barbhaiya R, Thin RN, Turner P, Wadsworth J. Clinical pharmacological studies of amoxycillin: effect of probenecid. *Br J Vener Dis* 1979; 55: 211-213 [PMID: 466384 DOI: 10.1136/sti.55.3.211]

12 Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of Helicobacter pylori. *Gut* 1998; 43 Suppl 1: S56-S60 [PMID: 9764042 DOI: 10.1136/gut.43.2008.s56]

13 Miehlke S, Mannes GA, Lehn N, Hele C, Stolte M, Bayerdörffer E. An increasing dose of omeprazole combined with amoxycillin cures Helicobacter pylori infection more effectively. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 323-329 [PMID: 9146770 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.140316000.x]

14 Yang X, Wang JX, Han SX, Gao CP. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14396 [PMID: 30762742 DOI:

10.1097/MD.0000000000014396]
15 Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155: 1372-1382. e17 [PMID: 29990487 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007]
16 Bayerdörffer E, Miehlke S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Klann H, Simon T, Schmitt W. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1995; 108: 1412-1417 [PMID: 7729633 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90689-4]
17 Kim SY, Jung SW, Kim JH, Koo JS, Yim HJ, Park JJ, Chun HJ, Lee SW, Choi JH. Effectiveness of three times daily lansoprazole/amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori infection in Korea. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 140-143 [PMID: 21689141 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04048.x]
18 Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Ban H, Otsuka T, Andoh A, Furuta T. Four-times-daily Dosing of Rabeprazole with Sitafloxacin, High-Dose Amoxicillin, or Both for Metronidazole-Resistant Infection with Helicobacter pylori in Japan. *Helicobacter* 2017; 22 [PMID: 27213463 DOI: 10.1111/hel.12319]
19 Suo BJ, Tian XL, Li CL, Song ZQ. [Dual therapy with rabeprazole and amoxicillin four times daily for 14 days for the first-line eradication of *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019; 99: 3781-3785 [PMID: 31874514 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.48.005]
20 Ren L, Lu H, Li HY, Zhu LY, Xu XQ, Gu LY, Ge ZZ, Li XB. New dual therapy for primary treatment of Helicobacter pylori infection: A prospective randomized study in Shanghai, China. *J Dig Dis* 2014; 15: 622-627 [PMID: 25205201 DOI: 10.1111/1751-2980.12186]
21 Yang J, Zhang Y, Fan L, Zhu YJ, Wang TY, Wang XW, Chen DF, Lan CH. Eradication Efficacy of Modified Dual Therapy Compared with Bismuth-Containing Quadruple Therapy as a First-Line Treatment of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 437-445 [PMID: 30807294 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000132]
22 Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A, Furuta T. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for Helicobacter pylori infection after the standard triple therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 743-749 [PMID: 17565490 DOI: 10.1007/s00228-007-0302-8]
23 Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, Iwaizumi M, Yamade M, Terakawa I, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 521-528 [PMID: 17215846 DOI: 10.1038/sj.clpt.6100043]
24 Kwack W, Lim Y, Lim C, Graham DY. High Dose Ilaprazole/Amoxicillin as First-Line Regimen for Helicobacter pylori Infection in Korea. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 1648047 [PMID: 27413365 DOI: 10.1155/2016/1648047]
25 Graham DY, Javed SU, Keihanian S, Abudayyeh S, Opekun AR. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-H. pylori therapy: studies from the United States. *J Gastroenterol* 2010; 45: 816-820 [PMID: 20195646 DOI: 10.1007/s00535-010-0220-x]
26 Tai WC, Liang CM, Kuo CM, Huang PY, Wu CK, Yang SC, Kuo YH, Lin MT, Lee CH, Hsu CN, Wu KL, Hu TH, Chuah SK. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-Helicobacter pylori treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1718-1724 [PMID: 30768161 DOI: 10.1093/jac/dkz046]
27 Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 539-549 [PMID: 10591534]
28 Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ohyauchi M, Ito H, Kawamura M, Ogata Y, Ohtaka M, Nakahara M, Kawabe K. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* 2020; 69: 1019-1026 [PMID: 31915235 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319954]
29 Zullo A, Ridola L, Francesco VD, Gatta L, Hassan C, Alvaro D, Bellesia A, de Nucci G, Manes G. High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a proof of concept study. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 448-451 [PMID: 26423014]
30 Miehlke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, Haferland C, Neumeyer M, Bästlein E, Papke J, Jacobs E, Vieth M, Stolte M, Lehn N, Bayerdörffer E. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003; 8: 310-319 [PMID: 12950604 DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.00158.x]
31 Hu JL, Yang J, Zhou YB, Li P, Han R, Fang DC. Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 275-280 [PMID: 28937021 DOI: 10.4103/sjg.SJG_91_17]
32 Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, Basyigit S, Guliter S. A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of Helicobacter pylori. *Am J Ther* 2017; 24: e393-e398 [PMID: 26495881 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000316]
33 Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, Lu H. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line Helicobacter pylori therapy: A randomized trial. *Helicobacter* 2019; 24: e12596 [PMID: 31111580 DOI: 10.1111/hel.12596]
34 Öztürk K, Kurt Ö, Çelebi G, Şarlak H, Karakaya MF, Demirci H, Kılınç A, Uygun A. High-dose dual therapy is effective as first-line treatment for Helicobacter pylori infection. *Turk J Gastroenterol* 2020; 31: 234-238 [PMID: 32343235 DOI: 10.5152/tjg.2020.18974]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月8日; 28(17): 852-856

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.852

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

文献综述 REVIEW

浅析半夏泻心汤古今应用

沈沉

沈沉, 浙江中医药大学第一临床医学院 浙江省杭州市 310053

沈沉, 在读硕士, 主要从事消化系统中西医结合治疗方向的研究.

作者贡献分布: 本文由沈沉独立完成.

通讯作者: 沈沉, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学第一临床医学院. 2200211874@qq.com

收稿日期: 2020-04-22
修回日期: 2020-07-13
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-09-08

Applications of Banxiaxiexin decoction in ancient and modern times

Chen Shen

Chen Shen, The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Chen Shen, The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, No. 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. 2200211874@qq.com

Received: 2020-04-22
Revised: 2020-07-13
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-09-08

Abstract

Banxiaxiexin decoction, mainly used in the treatment of diseases of the gastrointestinal system, such as gastritis, peptic ulcer, and diarrhea, has been increasingly reported to be effective in the treatment of diseases of other systems as well. The applications of Banxiaxiexin decoction in both ancient and modern times are reviewed in this article by referring to ancient books of Chinese medicine and retrieving the recent relevant literature from CNKI and WANFANG databases. Banxiaxiexin decoction is effective in all diseases with one of the patterns of spleen-stomach disharmony, cold and heat in complexity, and disorder of Qi movement, *etc*. Moreover, in some cases, the combination of Banxiaxiexin decoction and conventional therapy proves more effective than conventional therapy alone.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Banxiaxiexin decoction; Source; Formula analysis; Syndrome of banxiaxiexin decoction; Fullness; Modern application

Citation: Shen C. Applications of Banxiaxiexin decoction in ancient and modern times. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 852-856
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/852.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.852

摘要

尽管半夏泻心汤主要用于消化系统疾病, 如胃炎、消化性溃疡、腹泻等, 但研究表明本方在其他系统疾病中也能收获良好的疗效. 通过查阅中医古籍、万方及中国知网数据库, 本文对半夏泻心汤的历代记载和当代应用进行综述, 发现符合脾胃不和、寒热互结、气机升降失调等症候的疾病皆可使用本方, 且常规西药治疗联合本方使用往往能提高疗效.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 半夏泻心汤; 溯源; 方义分析; 半夏泻心汤证; 痞; 当代应用

核心提要: 本文列举并整理了中医古籍中的半夏泻心汤条文, 初步阐述了半夏泻心汤方义、半夏泻心汤证和痞,

并对该方在现代多个系统疾病中的应用进行综述, 为半夏泻心汤的临床应用提供参考.

文献来源: 沈沉. 浅析半夏泻心汤古今应用. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 852-856
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/852.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.852

0 引言

半夏泻心汤主要被用于消化系统疾病, 但在其他符合半夏泻心汤证的系统疾病中也颇具疗效. 本文通过查阅中医古籍中对半夏泻心汤的记载, 论述了起源和后世医家对该方及其证型的理解; 通过搜索万方及中国知网数据库, 综述了该方在幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、胃轻瘫、糖代谢异常、失眠及化疗等方面中的当代应用. 本文为半夏泻心汤在当代中医和中西医结合治疗中的应用提供参考.

1 溯源

半夏泻心汤首载于《伤寒论·辨太阳病脉证并治》, 起初用于小柴胡汤证误下形成的痞证: "伤寒五六日, 呕而发热者, 柴胡汤证具, 而以他药下之, 复予柴胡汤.....但满不痛者, 此为痞, 柴胡不中与之, 宜半夏泻心汤. 半夏半升洗黄芩干姜人参甘草炙各三两黄连一两大枣十二枚擘上七味, 以水一斗, 煮取六升, 去滓, 再煎取三升. 温服一升, 日三服".

张仲景将小柴胡汤去柴胡加黄连即化裁成了半夏泻心汤, 该方首开辛开苦降、寒热并用、消补兼施的治疗大法[1]. 方中以半夏为君, 散结消痞, 降逆止呕; 干姜温中散寒; 黄芩、黄连泻热降逆; 人参、大枣温补中气; 其中半夏合干姜为半夏干姜散, 共奏温胃止呕之功; 半夏、干姜配黄芩、黄连寒热平调、辛开苦降; 半夏合人参补泻兼施.

2 半夏泻心汤证

半夏泻心汤证病位在脾胃, 与《素问·至真要大论》所述"诸湿肿满, 皆属于脾"一致. 《刘渡舟论伤寒》记载脾胃失和, 气机升降不当是半夏泻心汤证的病机: "由脾胃阴阳之气不调而起, 阴不得阳则生寒, 脾寒不升则作泻; 阳不得阴则生热, 胃热不降则上逆".

方中泻热降逆之黄芩和黄连分别仅用三两和一两, 再次证明半夏泻心汤证应为虚实夹杂. 彭子益在《圆运动的古中医学》中对生姜泻心汤的描述也间接证实了这一点: ".....称泻心者, 言只泻胃上之热, 不可泻动胃气之意, 利虽属于热, 中气却是虚寒".

尽管原文中明言"但满不痛", 但本方在临床中也可用于有疼痛的病例. 《刘渡舟论伤寒》中提到: "《伤寒论》记载的'心下痞'是没有疼痛的, 但临床观察, 不痛与痛两种情况皆有". 当代医家王明炯等[2]也从《伤寒论》条文中推断, 半夏泻心汤证当有疼痛.

除了但满不痛, 本证还可以有呕吐、肠鸣、下利等表现. 《金匮要略·呕吐哕下利病脉证治》有一句关于半夏泻心汤证的补充: "呕而肠鸣, 心下痞, 半夏泻心汤主之". 《黄元御伤寒解》从方名的角度解释了呕吐的原因: "方以半夏名, 因原有呕证, 下后气愈逆而呕愈增也". 另外, 从《金匮要略》对生姜泻心汤证和甘草泻心汤证等的描述也可推测本证还可有下利等表现.

《诸病源候论》中巢元方对脾胃不和证的描述与半夏泻心汤证颇为相似: "脾者, 脏也, 胃者, 腑也.....若虚实不等, 水谷不消, 故令腹内虚胀, 或泄, 不能饮食. 所以谓之脾胃气不和不能饮食也". 其中"腹内虚胀"对应本证中的痞满, "泄"对应下利, "不能饮食"对应呕吐.

《伤寒论》补充了"按之自濡"这一辨别要点: "脉浮紧而下之, 紧反入里, 则作痞, 按之自濡, 但气痞耳". 关于"气痞", 《胡希恕讲伤寒杂病论》中解释了"气痞"即"按之自濡", 专指触诊时胃脘部柔软, 而非痞块中有气体.

值得一提的是, 当代医家吴金飞[3]提出半夏泻心汤证中的寒热互结应该是饮热互结. 因半夏泻心汤方以半夏名、以半夏为君并重用半夏, 而半夏擅长散饮而非散寒, 故寒热互结仅为半夏泻心汤证的表象, 其真正的症候是饮热互结.

痞既可以指某种症状, 如痞满、痞硬等, 也可以作为一个独立的证型, 后者常与半夏泻心汤证混用.

王肯堂在《证治准绳》中提出湿邪壅塞和过用寒凉损伤脾胃可以致痞: "太阴者湿也, 主壅塞, 乃土来心下为痞满也. 伤寒下太早亦为痞, 乃为寒伤其荣, 荣者血也, 心主血, 邪入于本, 故为心下痞闷". 他对于痞的理解是: "天地不交为痞". 并认为治痞应从心脾入手, 且不应拘于任何一种治疗方法, 根据具体情况可采取吐法、下法、开法、解法等.

《胡希恕讲伤寒杂病论》运用易学知识进一步解释了痞的形成与上下气机不通有关: "'痞'为卦名, '地天泰, 天地痞', 即地在上, 天在下, 则地气上升, 天气下降, 万物生长安泰; 天在上, 地在下, 其气不可交流, 则痞塞不通".

3 当代应用

半夏泻心汤在当代主要用于各类消化系统疾病, 包括急慢性胃肠炎、*H. pylori*感染及萎缩、肠化等癌前病变、

胃脘痛、痞满等无器质性改变的不适症状.

3.1 *H. pylori*相关性胃炎中的应用 目前对于*H. pylori*感染临床上常采用四联或三联疗法等, 但这些疗法存在不能保证根除、耐药及部分药物在部分国家不可获得等问题[4].

3.1.1 半夏泻心汤单用: 单用半夏泻心汤虽然在根除*H. pylori*方面并不优于常规西药治疗, 但能在降低复发率、改善症状和减少不良反应等方面发挥独特作用.

刘红鸿等[5]将136例*H. pylori*阳性的浅表性胃炎患者随机分为两组, 分别给予三联疗法和半夏泻心汤(水煎剂, 每日300 mL, 分两次服)各治疗2 mo, 发现半夏泻心汤组患者的幽门螺杆菌根除率与西药组无明显差异, 但总有效率较高, 且再次感染率较低(P<0.05).

杨占华等[6]将62例*H. pylori*相关性胃炎患者随机分为两组, 治疗组口服加味半夏泻心汤(水煎剂, 每日500 mL, 分两次服)和奥美拉唑肠溶片治疗4 wk, 对照组口服三联疗法治疗1 wk. 尽管治疗组的*H. pylori*根除率低于对照组(P<0.05), 但其临床总有效率与对照组无明显差异, 不良反应较少且证候积分降低优于对照组(P<0.05).

3.1.2 半夏泻心汤和常规疗法联用: 半夏泻心汤联合常规西药治疗能提高*H. pylori*根除率、改善症状、减少复发等.

耿艳等[7]将156例慢性胃炎伴*H. pylori*感染者随机分为观察组和对照组, 对照组口服四联疗法, 观察组在此基础上予半夏泻心汤加味(水煎剂, 每日一剂, 分两次服). 连续治疗28 d后, 发现观察组近期总有效率明显高于对照组, 中医证候评分和复发率明显低于对照组(P<0.05).

杨象松[8]将80例*H. pylori*阳性的慢性胃炎患者随机分为对照组和治疗组, 对照组予以三联疗法, 治疗组在对照组基础上予以半夏泻心汤(水煎剂, 每日300 mL, 分三次服). 4 wk后治疗组患者临床总有效率高于对照组(P<0.05).

3.2 糖尿病胃轻瘫中的应用 合并消化系统不适症状的其他系统疾病也可使用本方, 如糖尿病患者中的胃排空延迟、餐后腹胀、恶心、呕吐等不适, 其中最常见的是胃轻瘫[9,10].

唐廷汉[11]给50例糖尿病胃轻瘫患者予口服半夏泻心汤加减(水煎剂, 每日一剂, 分三次服)治疗9-30 d不等, 总有效率(即胃肠道症状减轻至完全消失且胃蠕动次数不少于每分钟两次)为96%.

郭珺等[12]将86例糖尿病性胃轻瘫患者随机分为两组, 对照组采用温针灸治疗, 观察组在温针灸基础上加口服半夏泻心汤加减(水煎剂, 每日一剂, 分两次服). 治疗4 wk后发现观察组总有效率优于对照组(P<0.01).

3.3 血糖异常中的应用 有研究显示半夏泻心汤除了能改善糖代谢异常患者的消化道症状, 对调节血糖本身也有帮助. 但其作用机制尚不清楚, 可能是直接纠正胰岛素抵抗[13], 也可能是间接通过调节肠道菌群从而改善胰岛素抵抗[14].

刘胜[15]将80例脾虚胃热型消渴病患者随机分为对照组和观察组, 对照组给予胰岛素注射液, 观察组在此基础上口服半夏泻心汤(水煎剂, 每日300 mL, 分两次服). 连续治疗8 wk后, 观察组总有效率高于对照组, 且HbA1c、餐后2 h血糖、空腹血糖均低于对照组(P<0.05).

郑冬雪等[13]采集68例伴胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征(脾虚胃热型)患者, 予口服半夏泻心汤加减(水煎剂, 每日一剂). 连续治疗6 mo后, 餐后2 h胰岛素释放减少(P<0.01), 患者的胰岛素敏感性和临床症状等均较前改善.

3.4 失眠中的应用 据报道, 半夏泻心汤在包括阳明经、脾胃、大小肠不和的“胃不和”所致的失眠[16]和里虚寒、寒饮化热扰神导致、表现为上热、中痞、下利的失眠[17]中都有良好疗效.

傅理琦等[18]将92例失眠患者随机分为2组, 分别予口服半夏泻心汤(日一剂, 水煎服)和安神补脑液0.5-1 mo, 发现半夏泻心汤组疗效明显优于安神补脑液组(P<0.01).

张燕弘[19]把60例痰热扰心型顽固性失眠患者随机分为两组, 分别予口服半夏泻心汤合黄连温胆汤加味(水煎剂, 每日一剂, 分两次服)和劳拉西泮, 连续服用4 wk后比较发现, 中药组患者的中医证候总积分和匹兹堡睡眠质量总积分明显降低(P<0.05).

3.5 化疗中的应用 半夏泻心汤能加强化疗药物的肿瘤抑制作用、减少药物抵抗及副作用.

Kim等[20]实验发现半夏泻心汤能协同顺铂抗肺癌细胞增殖(P<0.05), 从而加强了顺铂介导细胞凋亡的作用.

Lu等[21]在一项对以伊立替康为基础化疗的肺癌患者的观察性研究中发现, 如果患者在化疗第一周期中出现迟发性腹泻, 那么从第二周期前1 d开始连续5 d口服半夏泻心汤能预防和控制迟发性腹泻. 这可能是由于半夏泻心汤能通过抑制β-葡萄糖醛酸苷酶活化和前列腺素E2合成, 从而缓解伊立替康产生的肠道毒性[22].

另外, 对于化疗后出现呕满、不欲食、苔腻或大便稀泻等表现, 且符合中焦“湿热兼虚”证的患者, 也可使用半夏泻心汤加减治疗[23].

3.6 其他应用 另外, 本方在高尿酸血症、慢性肾衰、视神经萎缩、过敏性鼻炎、小儿胃咳、抑郁、月经病、皮肤病和认知缺陷等方面均能发挥良好的疗效.

高尿酸血症可导致痛风、糖尿病、慢性肾病等, 其发病趋势呈逐年升高. 常用药有碳酸氢钠、别嘌呤醇和非布司他等[24]. 邓玉秀等[25]将60例高尿酸血症患者随机分为两组, 对照组予非布司他治疗, 观察组予非布司他联合半夏泻心汤加味治疗, 8 wk后观察组在降低尿酸、血脂、炎症水平和改善肾功能及临床症状方面均优于对照组(P<0.05).

慢性肾衰是多种肾脏病的后期综合征, 中医治疗以扶正为主[26]. 韩履祺教授使用半夏泻心汤加减治疗寒热错杂型慢性肾衰, 既能改善临床症状, 又能增强营养摄入, 从而延缓慢性肾衰竭的进展[27].

视神经萎缩是一种可能导致视功能丧失的难治病. 姚靖主任医师以半夏泻心汤加减联合针灸治疗一寒热错杂型青盲(西医病名视神经萎缩)青年男性, 治疗1 mo后患者视力、视野敏感度和自觉症状均改善, 且随访15 d未复发[28].

过敏性鼻炎是一种严重影响正常生活和工作的鼻黏膜非感染性炎性疾病[29]. 半夏泻心汤联合常用抗组胺药西替利嗪与单用西替利嗪在缓解症状方面无明显差异, 并能降低患者复发率和调节患者免疫系统[29].

胃食管反流病是导致小儿反复咳喘的三大主要原因之一[30], 类似中医中的“胃咳”, 即由胃功能异常引起的咳嗽. 李立新教授多取半夏泻心汤辛开苦降、调畅气机、止咳化痰之功, 治疗肺胃气机紊乱导致的小儿胃咳[31].

围绝经期抑郁是发生在45-55岁之间妇女的一种精神疾病, 可能与生殖腺激素、下丘脑、神经递质和脑源性神经营养因子等改变有关[32]. 常规西药联合半夏泻心汤加减能改善围绝经期综合症患者的抑郁、焦虑等症状, 提高其生活质量, 并抑制促炎因子, 增强5-羟色胺和脑源性神经营养因子的表达[33].

在月经病方面, 凡是符合半夏泻心汤证的痛经、人流后阴道淋漓不断、经前期综合征等皆可使用本方[34]. 易蓉教授认为对痞结胞宫而致闭经、经期延长和经行口糜等、具半夏体质而有湿热的患者, 皆可尝试半夏泻心汤治疗[35].

刘爱民教授用半夏泻心汤加减治疗寒热错杂和上热下寒型皮肤病收效良好, 具体包括痤疮(中医病名粉刺)、糖皮质激素依赖性皮炎、脂溢性皮炎(中医病名面游风)和黄褐斑(中医病名黧黑斑)等[36].

阿尔兹海默症表现为语言障碍、记忆丢失、易怒和抑郁等认知和行为异常, 其病理机制至今不明[37]. 实验证明, 半夏泻心汤能改善APPswe/PS1dE9双转基因小鼠的认知缺陷, 这可能与其改善胰岛素信号传导、糖代谢和突触可塑性有关[38].

4 结论

尽管半夏泻心汤在不同时期都主要用于消化系统疾病, 但在其他系统疾病中也收效良好. 这是因为中医强调辩证论治, 凡是符合脾胃不和、寒热互结、气机升降失调等症候的疾病皆可使用本方. 尽管如此, 临床应用中不建议完全摒除常规西药治疗, 而两者联合使用往往能收获更好的疗效. 另外, 随着化疗药物的问世及其弊端的出现, 半夏泻心汤和其他中医中药为减少化疗药物剂量和缓解其副作用提供了可能.

5 参考文献

1 张声生, 沈洪, 王垂杰, 唐旭东. 中华脾胃病学. 北京: 人民卫生出版社, 2016
2 王明炯, 薛丽君. 论《伤寒论》之“痞”(上). 河南中医 2018; 38: 175-177 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2018.02.0045]
3 吴金飞. 基于“饮热互结”探讨半夏泻心汤治疗胸痹机理. 光明中医 2019; 34: 2458-2459 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2019.16.012]
4 刘文忠, 萧树东. 幽门螺杆菌新国际共识解读. 胃肠病学 2012; 17: 7-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2012.01.001]
5 刘红鸿, 王丽. 半夏泻心汤治疗浅表性胃炎临床观察. 实用中医药杂志 2019; 35: 394-395
6 杨占华, 耿秀超, 李强. 加味半夏泻心汤治疗幽门螺旋杆菌相关性胃炎疗效分析. 中医临床研究 2019; 11: 54-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2019.21.025]
7 耿艳, 皇甫沁媛, 范利锋, 田兴琴, 朱彬. 半夏泻心汤联合含铋剂四联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染的疗效评价. 现代中西医结合杂志 2019; 28: 2478-2481 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.22.022]
8 杨象松. 半夏泻心汤治疗HP相关性慢性胃炎的疗效观察. 中国医药指南 2019; 17: 169 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2019.28.137]
9 Tian J, Li M, Liao J, Li J, Tong X. Chinese herbal medicine banxiaxiexin decoction treating diabetic gastroparesis: a systematic review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 749495 [PMID: 23935681 DOI: 10.1155/2013/749495]
10 弓意涵, 庞国明. 半夏泻心汤治疗糖尿病的理论探讨与临床应用. 中国民间疗法 2019; 27: 2-3, 14 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.2102]
11 唐廷汉. 半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫50例. 四川中医 2001; 19: 35 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3649.2001.09.028]
12 郭珺, 窦进, 李然伟. 温针灸结合半夏泻心汤治疗糖尿病性胃轻瘫. 国际中医中药杂志 2019; 41: 451-453 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2019.05.004]
13 郑冬雪, 刘新敏, 赵一鸣. 半夏泻心汤加减治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗(脾虚胃热型)的时效关系研究. 环球中医药 2017; 10: 220-224 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2017.02.028]
14 齐琦, 杨文军, 李媛媛. 半夏泻心汤治疗消渴病的机制探讨. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 265-266 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.96.159]
15 刘胜. 半夏泻心汤联合西药治疗消渴病(脾虚胃热证)的临床观察. 中国民间疗法 2019; 27: 51-52 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.1329]
16 郭佳莹, 孟毅, 乔明亮, 赵童, 张林娜. 基于“胃不和则卧不安”论述半夏泻心汤治疗失眠临床经验. 中国民间疗法 2019; 27: 3-5 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.1702]
17 张婷婷, 李侠, 王岳青, 茹尘, 曲淼. 从“胃不和卧不安”辨析半夏泻心汤治疗失眠. 世界中医药 2020; 15: 623-626 [DOI: 10.3969 /j.issn.1673-7202.2020.04.031]

18 傅理琦, 叶平胜, 叶罡成, 牟重临. 半夏泻心汤治疗睡眠障碍46例临床观察. 浙江中医杂志 2019; 54: 644 [DOI: 10.13633/j.cnki.zjtcm.2019.09.013]
19 张燕弘. 半夏泻心汤合黄连温胆汤加味治疗痰热扰心型顽固性失眠的临床观察. 石家庄: 河北大学, 2019
20 Kim HR, Lee GS, Kim MS, Ryu DG, So HS, Moon HC, Lee YR, Yang SH, Kwon KB. Effects of Banxia Xiexin Decoction () on Cisplatin-Induced Apoptosis of Human A549 Lung Cancer Cells. *Chin J Integr Med* 2018; 24: 436-441 [PMID: 29247342 DOI: 10.1007/s11655-017-2922-x]
21 Lu H, Qin J, Han N, Xie F, Gong L, Li C. Banxia Xiexin Decoction Is Effective to Prevent and Control Irinotecan-Induced Delayed Diarrhea in Recurrent Small Cell Lung Cancer. *Integr Cancer Ther* 2018; 17: 1109-1114 [PMID: 30229683 DOI: 10.1177/1534735418801532]
22 Kase Y, Hayakawa T, Aburada M, Komatsu Y, Kamataki T. Preventive effects of Hange-shashin-to on irinotecan hydrochloride-caused diarrhea and its relevance to the colonic prostaglandin E2 and water absorption in the rat. *Jpn J Pharmacol* 1997; 75: 407-413 [PMID: 9469647 DOI: 10.1254/jjp.75.407]
23 张姗姗, 全日城, 麻柔. 麻柔治疗免疫性血小板减少性紫癜经验. 中国中医基础医学杂志 2019; 25: 103-104
24 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识. 中华内分泌代谢杂志 2013; 29: 913-920 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.001]
25 邓玉秀, 赵恒侠, 庄伟坤, 李惠林, 张学文. 半夏泻心汤加味联合非布司他治疗高尿酸血症的临床观察. 湖南中医药大学学报 2019; 39: 1507-1511 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2019.12.019]
26 中华中医药学会. 慢性肾衰竭诊疗指南. 中国中医药现代远程教育 2011; 09: 132-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.09.090]
27 邢大庆, 韩履祺. 韩履祺教授调理脾胃法治疗慢性肾衰竭经验. 中国中西医结合肾病杂志 2020; 21: 104-105
28 宗贝婷, 姚靖. 半夏泻心汤加减联合针刺治疗寒热错杂之青盲1例. 中国中医眼科杂志 2019; 29: 490-491 [DOI: 10.13444/j.cnki.Zgzyykzz.2019.06.017]
29 周燕, 崔淑敏, 董萨莎. 西替利嗪联合半夏泻心汤对过敏性鼻炎临床疗效及血清学指标的影响分析. 河北医学 2019; 25: 1894-1898 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.036]
30 刘清英. 胃食管反流病致小儿慢性咳嗽31例临床分析. 福建医药杂志 2006; 28: 103-104 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2006.05.071]
31 梁雪, 仇志锴. 李立新运用半夏泻心汤治疗小儿胃咳的经验浅谈. 中国民间疗法 2019; 27: 108-109 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.1161]
32 董莉, 归绥琪. 围绝经期抑郁症的研究进展. 国外医学(妇幼保健分册) 2004; 15: 237-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2004.04.017]
33 潘嘉, 胡强, 杨君君, 宋本艳, 宁楠, 黄利, 刘洁, 刘亚欧, 邓延莉, 于娅, 李利民. 半夏泻心汤加减治疗围绝经期抑郁症的机制作用. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 15-20 [DOI: 10.13422/j.cnki.Syfjx.20192134]
34 苏靖, 弓丽华, 陈蓉, 黎洁. 经方半夏泻心汤加减在妇科疾病的应用概况. 湖北中医药杂志 2019; 35: 187-188 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.10.073]
35 秦宗梅, 刘凯, 凌佳, 杨曼曼. 易蓉教授论治妇科杂病的经验. 西部中医药 2018; 31: 48-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2018.02.014]
36 闫爱利, 刘爱民. 刘爱民教授运用半夏泻心汤治疗皮肤病验案举隅. 中国中西医结合皮肤性病学杂志 2011; 10: 35 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2011.01.015]
37 王天佐, 张莹, 薛真真, 朱启顺. 阿尔兹海默病发病机理概述及治疗策略展望. 临床医学进展 2018; 8: 85-92 [DOI: 10.12677/ACM.2018.81016]
38 Chen F, He Y, Wang P, Wei P, Feng H, Rao Y, Shi J, Tian J. BanxiaXiexin decoction ameliorated cognition via the regulation of insulin pathways and glucose transporters in the hippocampus of APPswe/PS1dE9 mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018; 32: 2058738418780066 [DOI: 10.1177/2058738418780066]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年9月8日; 28(17): 857-864

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.857

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

文献综述 REVIEW

免疫检查点抑制剂耐药机制分析

刘小军, 关泉林

刘小军, 甘肃省人民医院放疗二科 甘肃省兰州市 730000

关泉林, 兰州大学第一医院肿瘤外科 甘肃省兰州市 730000

刘小军, 副主任医师, 研究方向为胃肠道恶性肿瘤的免疫新药治疗研究.

作者贡献分布: 刘小军综述; 关泉林审校.

通讯作者: 关泉林, 博士, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路1号, 兰州大学第一医院肿瘤外科. guanquanlin@163.com

收稿日期: 2020-05-08
修回日期: 2020-07-04
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-08

Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors

Xiao-Jun Liu, Quan-Lin Guan

Xiao-Jun Liu, Second Department of Radiotherapy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Quan-Lin Guan, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Quan-Lin Guan, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, No. 1 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Received: 2020-05-08
Revised: 2020-07-04
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-08

Abstract

The emergence of immune checkpoint inhibitors in recent years has transformed cancer treatment in many tumor types. Durable clinical responses in refractory cancer types have been observed. However, despite these promising long-term responses, the majority of patients fail to respond to immune checkpoint blockade, demonstrating primary resistance. In addition, some of those who initially respond to treatment eventually experience relapse secondary to acquired resistance. Both primary and acquired resistance is a result of complex and constantly evolving interactions between cancer cells and the immune system. Some mechanisms of resistance have been characterized to date, and more continue to be uncovered. The tumor microenvironment, tumor immunogenicity, and oncologic pathways play roles in response and resistance to immune checkpoint blockade. By elucidating and targeting mechanisms of resistance, treatments can be guided to improve clinical outcomes. Combination treatment strategies with immune checkpoint inhibitors are being tested in clinical trials, with several already in clinical use. This review will discuss the different resistance mechanisms and potential therapeutic strategies to overcome resistance.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant tumors; Immune checkpoint inhibitors; Resistance

Citation: Liu XJ, Guan QL. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 857-864
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/857.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.857

摘要

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)自问世以来用于治疗多种肿瘤, 取得了一定的疗效. 但是, 仍有相当部分患者初始治疗无效, 或出现继发耐药. 近年来, 免疫新药的耐药机制得以不断阐明. 癌细胞和免疫细胞之间复杂的相互作用介导了耐药性的出现. 肿瘤微环境、肿瘤免疫原性的异常改变, 以及癌细胞信号通路的异常激活在耐药过程中发挥重要作用. 恰当处理耐

药有助于ICI疗效的进一步提高. 免疫新药的联合治疗策略有助于减少耐药发生. 本综述将讨论ICI的不同耐药机制, 以及克服耐药的策略.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 耐药

核心提要: 免疫治疗为恶性肿瘤治疗带来新的希望. 然而, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的耐药现象非常值得临床关注. 根据出现的时机和原因, ICI的耐药可分为原发耐药和继发耐药, 也可以分为内源性耐药和外源性耐药. 本文旨在分析近年来ICI耐药方面的最新进展, 为临床上克服免疫耐药提供思路.

文献来源: 刘小军, 关泉林. 免疫检查点抑制剂耐药机制分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 857-864
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/857.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.857

0 引言

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已成为恶性肿瘤非常重要的治疗手段. T细胞介导的免疫反应包含一系列事件的组合反应, 涉及多条兴奋性信号通路和抑制剂信号通路的相互作用, 前者引发针对外来抗原的适应性免疫, 后者避免了自身免疫的发生. 抗原特异性T细胞识别抗原递呈细胞递呈的抗原和主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)之后, 相继经历初始的克隆选择阶段、启动阶段和激活阶段. 另外, 对于T细胞的完全激活效应, T细胞和抗原递呈细胞两者协同刺激分子的相互作用必不可少. T细胞激活和增殖之后, 可以顺着化学因子介导的浓度梯度到达特定部位. 效应T细胞在识别相同抗原之后, 可释放γ-干扰素(γ-interferons, IFN-γ)和其它细胞因子, 引发细胞毒效应和抗肿瘤效应. 肿瘤细胞被清除后, 记忆性T细胞得以形成, 并保持静默状态, 直至相同抗原重新暴露. 在生理状态下, 免疫检查点在T细胞激活引发的炎症反应中发挥负性调控作用. 很多恶性肿瘤通过上述机制避免免疫杀伤, 而免疫检查点的抗体则可以阻断这种负性效应, 发挥抗肿瘤效应.

当前, 共有七个ICI经过美国批准上市, 包括一个细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)单抗, 即伊匹木单抗, 三个程序性死亡分子(programmed death-1, PD-1)单抗, 包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和 Cemiplimab, 以及三个程序性死亡配体-1 (programmed death ligand -1, PD-L1)单抗, 包括阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗和Avelumab. 肿瘤免疫治疗历史上一个非常重要的里程碑在于肿瘤缓解率的提高往往可以转化为生存期的延长. 与之相对应, 一些免疫新药临床试验的生长曲线出现了“长拖尾”效应. 然而, ICI治疗恶性肿瘤真正能够获得缓解的比例并不高. 肿瘤突变负荷、微卫星状态、PD-L1的表达水平及肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating T cells, TIL)的水平均可影响ICI的疗效. 如今, 肿瘤免疫治疗领域的巨大挑战正是来自于ICI复杂的耐药机制, 以及针对不同耐药机制的克服策略. 根据ICI耐药发生的时机, 可以分为原发性耐药和获得性耐药, 前者指使用ICI之后从未出现缓解的情况, 后者指初始缓解之后出现的肿瘤进展现象. 免疫新药的耐药现象也可以分为内源性耐药和外源性耐药. 内源性耐药指源自肿瘤细胞本身的改变引起的耐药, 如免疫识别过程改变、细胞信号通路改变、基因表达改变、DNA损伤修复反应等; 外源性耐药指外界因素影响了T细胞激活的所有过程. 以下分述各种耐药机制的研究进展和克服策略.

2 ICI的耐药机制分析

2.1 肿瘤免疫原性改变 肿瘤能否引起宿主适应性免疫反应, 首先取决于宿主对肿瘤细胞作为“外来物”的识别能力. 高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)经常伴随新抗原的释放, 在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用[1]. 随着测序技术的提高, 越来越多的非同义突变得以发现, 而非同义突变可以引发针对癌细胞的细胞毒性效应. 与之相反, 癌细胞新抗原表达的表达缺失可以导致针对ICI的获得性耐药. 免疫编辑学说揭示了新抗原表达对肿瘤免疫原性的影响, 也解释了高TMB肿瘤如何产生耐药的原因. 免疫系统和癌细胞的长期相互作用导致肿瘤内部发生克隆选择, 最终缺乏新抗原表达和免疫原性低下的癌细胞对ICI出现耐药[2]. 随着肿瘤内部异质性的不断增加, 低免疫原性癌细胞克隆得以不断增加, 导致ICI治疗的疗效不断下降[3]. 研究表明[4], 接受了ICIs的非小细胞肺癌患者, 出现了多种新抗原的消失, 支持免疫编辑介导获得性耐药的理论. 另外一个研究表明, IFN-γ的表达通过细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)促进免疫编辑过程, 导致免疫耐药相关基因拷贝数量改变[5].

DNA修复和复制改变引起的基因组不稳定性可以增加新抗原表达, 提高肿瘤突变负荷, 继而增加肿瘤的免疫原性. 乳腺癌相关基因突变的恶性黑色素瘤患者对ICI治疗具有更好的疗效[6]. 乳腺癌相关基因突变的卵巢癌具有更高的TMB水平[7]. 在泌尿道肿瘤, 其它DNA损伤修复基因的突变, 均显示了TMB水平增高和更佳ICI疗效的相关性[8]. 在多种肿瘤中, DNA错配修复基因缺失导致高度微卫星不稳定(high level microsatellite

instability, MSI-H)和高TMB, ICI对这样的患者往往具有更好的疗效[9].

癌细胞PD-L1的表达是另一个ICI治疗的疗效预测因子. 然而, 缺乏PD-L1表达的患者, 对ICI治疗仍可以产生疗效, 这是因为IFN介导的信号同样可以诱导PD-L1的表达. 无论PD-L1是否表达, 肿瘤组织缺乏TIL的患者则不会对ICI产生良好的治疗反应. 一个恶性黑色素瘤的研究表明, 肿瘤组织CTL细胞数量可以预测ICI的疗效. 因此, TIL也是肿瘤免疫治疗的疗效预测因素[10].

2.2 肿瘤微环境改变 肿瘤微环境包括影响肿瘤细胞的所有外部因素, 如各种免疫细胞、间质细胞、血管、细胞外基质, 以及各种细胞因子等. 免疫抑制细胞和间质中的异质性细胞因子一起, 降低了ICI的疗效. 调节T细胞(regulatory cell, Treg)是一种非常重要的免疫抑制细胞, 可释放抑制性细胞因子, 限制炎症反应发生, 抑制效应T细胞(effector T cells, Teff)功能. 在多种肿瘤中发现了Treg在肿瘤组织中浸润的现象, 提示异质性免疫微环境的形成[11]. 在小鼠模型中, Teff和Treg的比例与ICI疗效相关, Teff数量下降, 或者Treg数量增加, 都会导致对免疫治疗的耐药现象[11].

骨髓来源巨噬细胞是另外一类免疫抑制细胞, 存在于肿瘤间质之中, 可以促进免疫逃逸和肿瘤生长. 骨髓来源巨噬细胞可以促进肿瘤浸润、转移和血管生成, 并和临床不良预后相关. 在小鼠横纹肌肉瘤模型中, 抑制骨髓来源巨噬细胞向肿瘤间质的浸润, 可以增强ICI的抗肿瘤效应[12].

肿瘤相关巨噬细胞, 特别是M2型巨噬细胞, 可以通过调节肿瘤微环境而促进肿瘤进展. M2型巨噬细胞可以刺激肿瘤细胞运动、血管形成、生长和免疫逃逸[13]. 在一些肿瘤模型研究中, 清除肿瘤相关巨噬细胞可以延缓肿瘤生长. 在一个胰腺肿瘤细胞模型中, 阻断巨噬细胞的髓细胞生长因子信号通路可以避免ICI耐药. 肿瘤微环境中的细胞因子介导免疫细胞的趋化、激活和增殖等过程, 发挥免疫促进作用或免疫抑制作用. 一些化学因子可以募集骨髓来源巨噬细胞和Treg到达肿瘤组织, 促进肿瘤抑制微环境的形成[14]. 另外一些抑制性化学因子可以减少肿瘤组织中的TIL, 促进ICI耐药发生[15].

转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路可以通过多个环节影响肿瘤微环境, 主要发挥免疫抑制作用, 如可以抑制CTL, 上调Treg[16]. 在一个结肠癌小鼠模型中, TGF-β信号通路活性上调和较低的肿瘤免疫原性相关, 并可降低ICI的疗效, 提示免疫耐受的发生[17]. 在尿道上皮性肿瘤中, ICI抗肿瘤效应的改善与TGF-β的抑制相关[18].

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)除可促进血管新生之外, 尚可发挥免疫抑制性细胞因子的效应, 与ICI耐药发生相关. 分析ICI获益和未获益两组患者, 发现后者VEGF水平升高[19]. VEGF可抑制淋巴细胞前体细胞向T细胞的发育, 减少CTL向肿瘤微环境的趋化, 促进Treg向肿瘤间质的移动[20]. VEGF可上调T细胞抑制性受体表达, 促进CTL耗竭发生[21]. 临床研究表明, 阻断VEGF治疗提高了ICI治疗晚期肾癌等肿瘤的疗效[22].

2.3 免疫识别和结合过程的异常改变 T细胞增殖受限, 以及不能充分分化, 都极有可能演变为对ICI的耐药. 树突状细胞(dendritic cells, DC)趋化受阻导致的初始T细胞活化受损, 与肿瘤组织TIL缺乏以及ICI耐药相关[23,24]. 抗原递呈的缺陷在ICI耐药中发挥重要作用. 多个研究显示, MHC-I分子表达下调将使癌细胞对免疫监视产生抵抗[25,26].

β2-微球蛋白功能缺失引发MHC-I分子折叠和运输障碍, 导致癌细胞的免疫逃逸[27]. 一个恶性黑色素瘤的临床研究显示, β2-微球蛋白存在截断突变, 并导致MHC-I表达缺失和获得性耐药的发生[28]. 另一个结肠癌的研究发现MHC-I分子T细胞受体结合区域存在突变, 致使T细胞的细胞毒效应下降和免疫逃逸发生[29].

免疫细胞中的IFN-γ通过调节下游Janus激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)分子发挥作用. IFN-γ信号通路可上调MHC-Ⅰ分子表达, 增强DC对抗原的递呈功能, 发挥正向免疫调节效应. 然而, IFN-γ也可通过负性回路上调癌细胞PD-L1分子表达, 导致适应性免疫耐受的发生[30]. 多个研究显示IFN-γ-JAK/STAT通路的缺失可导致MHC-Ⅰ分子和PD-L1表达下降, 继而导致ICI耐药发生[31].

当前临床使用的ICI仅针对PD-1、PD-L1和CTLA-4三个靶标. PD-1和CTLA-4之外其它免疫检查点的过度表达也与ICI治疗失败相关. 针对多个肿瘤的研究发现, ICI的获得性耐药出现在其它免疫检查点表达上调之后, 这些检查点包括T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3)、淋巴细胞激活基因3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)等[9,32,33]. 近年来, 一些新的免疫检查点得以不断发现, 如B细胞和T细胞衰减蛋白(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、T细胞免疫受体酪氨酸碱基抑制膜序域(T cell immunoglobulin ITIM domain, TIGIT)和T细胞激活Ⅴ型结构域免疫球蛋白抑制因子等[34,35]. 在非小细胞肺癌, 多种免疫检查点的共表达与T细胞的耗竭状态相关[36]. T细胞耗竭和PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3和BTLA等的表达以及获得性耐药相关[36]. 这些免疫检查点也是未来免疫治疗的潜在分子靶标.

耗竭性T细胞表现为抑制性受体的过表达和杀伤

能力下降等, 不利于ICI发挥作用, 甚至表现为耐药. 相同抗原的长期暴露容易引起T细胞PD-1表达增高, 损害T细胞的抗肿瘤效应. PD-1高表达与T细胞耗竭发生相关. 表观遗传研究表明, 耗竭性T细胞具有独特的染色体形态改变, 基因的转录受到明显影响, 限制了细胞毒作用的发挥[37]. 这种特异性染色体改变决定了接受ICI治疗后耗竭T细胞的命运, 要么彻底耗竭, 要么恢复细胞毒作用[38].

T细胞完成抗肿瘤免疫反应之后, 一小部分T细胞分化为记忆T细胞, 保持“静默”状态, 直至再次遇到相同抗原. 抗原长期暴露可损害前体记忆细胞, 导致记忆功能减低. 考虑到当前ICI疗效的持久性, 记忆T细胞在保持疗效过程中必然扮演重要角色. 因此可以推测, 对ICI疗效不佳的患者, 有可能是因为记忆T细胞生成障碍或功能缺失所致[39].

2.4 信号通路的异常激活或缺失 信号通路可通过影响原癌基因和抑癌基因的表达调节宿主免疫反应. 信号通路亦通过调节免疫细胞和免疫分子的组成影响肿瘤微环境, 使肿瘤细胞对ICI产生耐药. 有丝分裂源激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)信号通路可调节细胞的多种活性, 包括增殖、凋亡和运动等. 因此, MAPK信号通路的异常改变可促进多种肿瘤发生和发展. MAPK信号通路活性的上调可通过增加VEGF和其它类型抑制性细胞因子的表达, 减少TIL向肿瘤组织的趋化, 降低TIL的杀伤功能, 导致免疫逃逸的发生. 小鼠模型研究表明, MAPK抑制剂可以增强TIL活性, 上调γ-IFN信号通路活性, 增加MHC-I类分子的表达, 促进抗肿瘤效应的发生[40].

作为一个非常重要的抑癌分子, 磷酸酶和张力蛋白同源蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的缺失促进磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)的组成型激活, 导致肿瘤的发生. 另外, PTEN的缺失可以促进VEGF表达, 促进抑制性免疫细胞如Treg向肿瘤组织的趋化, 降低CTL活性, 促进肿瘤生长. PTEN缺失和ICI治疗尿道平滑肌肉瘤的耐药相关[41]. 在动物模型研究中, PI3K-γ抑制剂可以减少肿瘤微环境中的骨髓来源巨噬细胞, 提高ICI的疗效[42].

WNT/β-连环素信号通路也是一个非常关键的促癌信号通路, 与多种细胞功能活动相关. WNT/β-连环素信号通路的异常在多种类型的恶性肿瘤扮演重要角色, 与癌细胞的局部浸润和远处转移能力相关. 除了肿瘤形成之外, WNT组成性表达可剔除肿瘤组织中的T细胞, 参与ICI耐药. 研究表明[23], 肿瘤组织β-连环素水平和TIL数量呈负性相关, 并且认为这种负性相关是由趋化因子CCL4的下调、无法招募DC所致, 后者为T细胞启动免疫反应所必须.

吲哚胺2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)是催化色氨酸生成犬尿氨酸的限速酶, 后者可抑制Teff活性, 介导ICI耐药. 犬尿氨酸的蓄积也可通过抑制T细胞功能和诱导凋亡而引发免疫抑制反应. 一个动物研究[43]表明, IDO敲除小鼠接受ICI治疗后拥有更长的生存时间, 反映了免疫治疗联合IDO阻断治疗的潜力(图1).

3 免疫耐药的克服策略

当前克服ICI耐药的研究尚处于初始水平, 无法达到针对不同机制, 一一对应、各自攻破的的高度. 联合治疗策略有助于提高肿瘤组织免疫原性, 提高DC抗原递呈能力, 改善CTL细胞的细胞毒作用, 减轻T细胞耗竭发生, 降低或延缓耐药发生. 以下从临床角度分别叙述克服ICI耐药的研究进展.

3.1 “双免”疗法 两种不同机制ICI的联合使用有助于克服耐药, 提高疗效. 在恶性黑色素瘤的研究中, “双免”联合优于单一药物[44]. 抗CTLA-4单抗在T细胞启动阶段发挥作用, 而抗PD-1 抗体则在效应阶段的后期重新激活T细胞, 发挥作用. 两者发挥作用的时相不同. 另外, 抗CTLA-4 单抗有助于清除肿瘤微环境中的Treg, 扩展肿瘤抗原识别范围, 增强CTL介导的抗肿瘤效应[45].

3.2 与化放疗联合 传统的抗肿瘤手段化疗和放疗亦具有重要的免疫调节作用. 联合化疗和放疗是克服ICI耐药的重要策略. 化疗可以杀灭或损伤肿瘤细胞, 增加肿瘤抗原释放, 有助于提高肿瘤对ICI治疗的敏感性; 化疗有助于清除骨髓来源巨噬细胞、Treg和肿瘤相关巨噬细胞, 三者是非常重要的免疫抑制细胞[46]. 如在结肠癌肿瘤模型研究发现, 环磷酰胺可以清除Treg, 并和ICI产生协同抗肿瘤效应; 阿霉素可清除骨髓来源巨噬细胞, 增加ICI在乳腺癌的疗效; 胶质母细胞瘤的研究也发现, 清除免疫微环境之中的免疫抑制细胞, 有助于提高ICI的抗肿瘤效应. 化疗药物也可促进辅助型T细胞-1/辅助型T细胞-2的转变, 增强CTL的活力. 在肺癌临床领域, ICI联合化疗取得了不俗的成绩, 帕博利珠单抗联合化疗都优于当前的标准治疗方案[47,48].

传统疗法放疗联合免疫治疗也具有广阔的应用前景, 是未来抗肿瘤治疗研究热点所在. 放射治疗也可促进肿瘤抗原释放, 提高肿瘤微环境的炎症反应水平, 有利于ICI发挥作用. 放疗有助于DC的活化, 增加炎性因子的释放, 促进TIL向肿瘤组织趋化[49]. 放疗引起的肿瘤细胞损伤促使局部肿瘤抗原的释放, 发挥“原位疫苗”或“个体化疫苗”的功效[24]. 局部肿瘤回缩引起的全身抗肿瘤免疫反应称为“远隔效应”, 具有重要的意义, 值得深入研究. 放疗与免疫治疗的联合存在多种模式, 例如序贯抑或同步, 也包括不同的治疗时机和剂量分割方式等[50]. 一些临床试验正在探索放疗联合ICI治疗晚

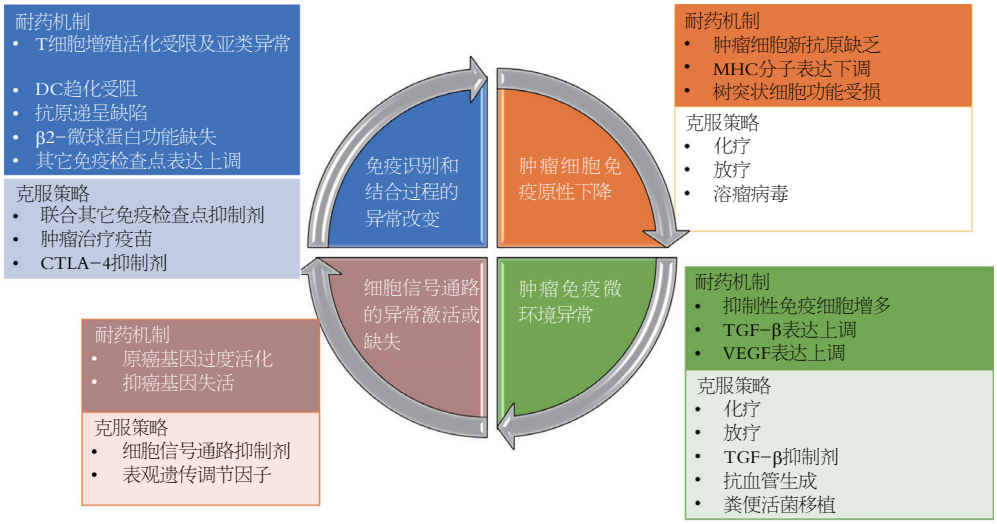


图 1　免疫耐药的耐药机制及克服策略. MHC: 主要组织相容性复合物; DC: 树突状细胞; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4; TGF-β: 转化生长因子-β; VEGF: 血管内皮生长因子.

期恶性肿瘤的疗效[51].

3.3 与肿瘤治疗疫苗联合 肿瘤治疗疫苗, 如DC疫苗和多肽疫苗, 可以促进抗原递呈反应和T细胞免疫反应的启动, 有助于将“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤, 延缓和克服耐药[52]. 肿瘤治疗疫苗的研发是实现个体化免疫治疗的重要途径. 纽约食管鳞状细胞癌-1疫苗在一小部分患者中尚可巩固免疫记忆[53]. 未来肿瘤治疗疫苗成功研发取决于更多泛肿瘤抗原的发现和鉴定.

3.4 与共刺激分子类似物或拮抗剂联合 T细胞和抗原递呈细胞表明的共刺激分子有促免疫和抑制免疫之分. ICI联合促免疫的共刺激分子类似物, 有助于放大抗肿瘤免疫反应, 克服ICI耐药发生. 这些分子如诱导性T细胞共刺激分子、CD134、CD28及CD137等. 一些共刺激分子还可促进CD8+T细胞的增殖和抗肿瘤免疫效应, 抑制Treg的抑制效应[54]. 另外一些共刺激分子, 如TIM-3、TIGIT及LAG-3等, 可发挥抑制抗肿瘤免疫反应的作用. 靶向这些抑制性共刺激分子的新型ICI, 有助于避免T细胞耗竭[55]. ICI联合共刺激分子类似物或抑制剂具有广阔的转化前景.

3.5 与分子靶向药物联合 ICI联合各种不同作用机制的分子靶向药物, 有助于提高疗效, 延缓和克服耐药. 例如, VEGF不仅介导肿瘤血管新生, 也可抑制DC成熟, 减弱T细胞的浸润, 发挥免疫抑制效应, VEGF抑制剂贝伐珠单抗则具有重要的免疫正向调节作用. ICI和抗血管生成治疗的联合具有坚实的理论基础和广阔的应用前景[56]. 针对原发性肝癌的研究体现了这种组合的巨大潜力. ICI联合BRAF抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶抑制剂及表皮生长因子受体抑制剂也取得了协同抗肿瘤效应. 新近研究显示, 一些信号通路异常活化与ICI耐药相关, 如哺乳动物雷帕霉素靶点通路、缺氧诱导因子通路、JAK/STAT通路和 Wnt/β-连环素信号通路等. 表观修饰可以改变免疫调节相关基因的表达水平, 影响抗原处理和提呈过程, 介导免疫逃逸发生. 去甲基化制剂可使一些免疫相关基因重新表达, 具有一定的抗肿瘤治疗价值, 可能适合用于联合ICI[50].

ICI联合TGF-β抑制剂、IDO抑制剂和巨噬细胞抑制剂, 有利于改善抑制性免疫微环境, 延缓耐药发生. 此外, 联合溶瘤病毒、过继性自体细胞回输等, 也具有重要的理论意义, 部分组合正在进行临床前水平的探索[57].

3.6 粪便细菌移植技术 肠道菌群也可作为辅助手段选择用于和ICI的联合治疗. 目前已知饮食可以影响肠道菌群的组成, 纤维素的摄取可以提高宿主免疫反应水平, 增加ICI的疗效. 一些益生菌可以重塑肠道菌群, 被用于和ICI的联合治疗. 研究表明, 粪便细菌移植有望克服裸鼠肿瘤对ICI的耐药[58]. 一个Ⅰ期临床试验以对ICI耐药的胃肠道肿瘤为研究对象, 拟探索粪便活菌移植对再次跨线使用ICI的增效作用(NCT04130763) (图1).

4 结论

本文讨论了ICI引起耐药的可能机制和逆转策略. ICI有可能在小部分患者获得持久的临床疗效. 为了减少耐药, 多种治疗策略的联合有助于减少或延缓耐药发生. 分子标志物检测对于预测ICI的疗效至关重要. 当前使用的疗效标志物主要包括PD-L1表达、TMB、TIL及MSI-H等. 然而, 由于抗肿瘤免疫反应的复杂性, 以及肿瘤存在的巨大异质性, 疗效的预测和标志物的筛选依旧困难重重, 面临较大的挑战性. 全基因组测序和表观遗传分析有助于更好地选择优势人群, 进行个体化的精准治疗. 另外, 治疗前后肿瘤组织和外周血的检测有利于

发现有价值的靶标.

ICI耐药机制非常复杂. 免疫反应的全过程都可以介导抗肿瘤效应的逃逸. 影响ICI疗效和耐药的主要因素既包括宿主免疫组分特征, 也包括肿瘤本身的特征以及外部因素的影响, 如微生物组. 免疫新药耐药的发生机制尚不明确. 肿瘤免疫原性的改变、免疫微环境的改变、免疫识别和结合过程的异常改变, 以及癌细胞信号通路改变等, 都不同程度参与ICI耐药的发生.

ICI耐药的逆转研究目前尚处在初级阶段. 一些研究表明, 增加肿瘤组织免疫原性, 促进T细胞启动免疫反应, 克服T细胞耗竭, 改善肿瘤组织微环境, 增加T细胞向肿瘤组织的趋化, 调节肠道菌群的组成等, 有助于ICI耐药的克服. 充分利用不同治疗策略之间的协同效应, 进行联合治疗, 是当前降低或延缓ICI耐药的可行举措. 临床实践中, 可以考虑将免疫新药和其它治疗策略进行联合, 包括化疗、放疗、各种分子靶向药物、巨噬细胞抑制剂、细胞因子抑制剂、病毒疗法及肿瘤疫苗等. 探索肠道菌群对ICI疗效影响的临床研究正在进行当中. 相信随着恶性肿瘤的免疫治疗及耐药机制探索的不断深入, 未来越来越多的患者将会从免疫治疗中获益.

5 参考文献

1 Riaz N, Morris L, Havel JJ, Makarov V, Desrichard A, Chan TA. The role of neoantigens in response to immune checkpoint blockade. *Int Immunol* 2016; 28: 411-419 [PMID: 27048318 DOI: 10.1093/intimm/dxw019]

2 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]

3 McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Birkbak NJ, Hiley CT, Watkins TB, Shafi S, Murugaesu N, Mitter R, Akarca AU, Linares J, Marafioti T, Henry JY, Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Schadendorf D, Garraway LA, Makarov V, Rizvi NA, Snyder A, Hellmann MD, Merghoub T, Wolchok JD, Shukla SA, Wu CJ, Peggs KS, Chan TA, Hadrup SR, Quezada SA, Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351: 1463-1469 [PMID: 26940869 DOI: 10.1126/science.aaf1490]

4 Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, Niknafs N, Bhattacharya R, White J, Zhang T, Adleff V, Phallen J, Wali N, Hruban C, Guthrie VB, Rodgers K, Naidoo J, Kang H, Sharfman W, Georgiades C, Verde F, Illei P, Li QK, Gabrielson E, Brock MV, Zahnow CA, Baylin SB, Scharpf RB, Brahmer JR, Karchin R, Pardoll DM, Velculescu VE. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 264-276 [PMID: 28031159 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0828]

5 Takeda K, Nakayama M, Hayakawa Y, Kojima Y, Ikeda H, Imai N, Ogasawara K, Okumura K, Thomas DM, Smyth MJ. IFN-γ is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoediting. *Nat Commun* 2017; 8: 14607 [PMID: 28233863 DOI: 10.1038/ncomms14607]

6 Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, Berent-Maoz B, Pang J, Chmielowski B, Cherry G, Seja E, Lomeli S, Kong X, Kelley MC, Sosman JA, Johnson DB, Ribas A, Lo RS. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell* 2016; 165: 35-44 [PMID: 26997480 DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.065]

7 Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 13587-13598 [PMID: 26871470 DOI: 10.18632/oncotarget.7277]

8 Teo MY, Seier K, Ostrovnaya I, Regazzi AM, Kania BE, Moran MM, Cipolla CK, Bluth MJ, Chaim J, Al-Ahmadie H, Snyder A, Carlo MI, Solit DB, Berger MF, Funt S, Wolchok JD, Iyer G, Bajorin DF, Callahan MK, Rosenberg JE. Alterations in DNA Damage Response and Repair Genes as Potential Marker of Clinical Benefit From PD-1/PD-L1 Blockade in Advanced Urothelial Cancers. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1685-1694 [PMID: 29489427 DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740]

9 Huang RY, Francois A, McGray AR, Miliotto A, Odunsi K. Compensatory upregulation of PD-1, LAG-3, and CTLA-4 limits the efficacy of single-agent checkpoint blockade in metastatic ovarian cancer. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1249561 [PMID: 28197366 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1249561]

10 Dong ZY, Wu SP, Liao RQ, Huang SM, Wu YL. Potential biomarker for checkpoint blockade immunotherapy and treatment strategy. *Tumour Biol* 2016; 37: 4251-4261 [PMID: 26779629 DOI: 10.1007/s13277-016-4812-9]

11 Chaudhary B, Elkord E. Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment and Cancer Progression: Role and Therapeutic Targeting. *Vaccines (Basel)* 2016; 4: 28 [PMID: 27509527 DOI: 10.3390/vaccines4030028]

12 Highfill SL, Cui Y, Giles AJ, Smith JP, Zhang H, Morse E, Kaplan RN, Mackall CL. Disruption of CXCR2-mediated MDSC tumor trafficking enhances anti-PD1 efficacy. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237ra67 [PMID: 24848257 DOI: 10.1126/scitranslmed.3007974]

13 Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015; 348: 74-80 [PMID: 25838376 DOI: 10.1126/science.aaa6204]

14 Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell* 2015; 27: 462-472 [PMID: 25858805 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.015]

15 Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, Zhao L, Wei S, Wang W, Sun Y, Zhao E, Vatan L, Szeliga W, Kotarski J, Tarkowski R, Dou Y, Cho K, Hensley-Alford S, Munkarah A, Liu R, Zou W. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy. *Nature* 2015; 527: 249-253 [PMID: 26503055 DOI: 10.1038/nature15520]

16 Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Contribution of regulatory T cells to cancer: A review. *J Cell Physiol* 2019; 234: 7983-7993 [PMID: 30317612 DOI: 10.1002/jcp.27553]

17 Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, Berenguer-Llergo A, Badia-Ramentol J, Iglesias M, Sevillano M, Ibiza S, Cañellas A, Hernando-Momblona X, Byrom D, Matarin JA, Calon A, Rivas EI, Nebreda AR, Riera A, Attolini CS, Batlle E. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature* 2018; 554: 538-543 [PMID: 29443964 DOI: 10.1038/nature25492]

18 Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, Castiglioni A, Yuen K, Wang Y, Kadel EE III, Koeppen H, Astarita JL, Cubas R, Jhunjhunwala S, Banchereau R, Yang Y, Guan Y, Chalouni C, Ziai J, Şenbabaoğlu Y, Santoro S, Sheinson D, Hung J, Giltnane JM, Pierce AA, Mesh K, Lianoglou S, Riegler J, Carano RAD, Eriksson P, Höglund M, Somarriba L, Halligan DL, van der Heijden MS, Loriot Y, Rosenberg JE, Fong L, Mellman I,

Chen DS, Green M, Derleth C, Fine GD, Hegde PS, Bourgon R, Powles T. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018; 554: 544-548 [PMID: 29443960 DOI: 10.1038/nature25501]

19 Chen PL, Roh W, Reuben A, Cooper ZA, Spencer CN, Prieto PA, Miller JP, Bassett RL, Gopalakrishnan V, Wani K, De Macedo MP, Austin-Breneman JL, Jiang H, Chang Q, Reddy SM, Chen WS, Tetzlaff MT, Broaddus RJ, Davies MA, Gershenwald JE, Haydu L, Lazar AJ, Patel SP, Hwu P, Hwu WJ, Diab A, Glitza IC, Woodman SE, Vence LM, Wistuba II, Amaria RN, Kwong LN, Prieto V, Davis RE, Ma W, Overwijk WW, Sharpe AH, Hu J, Futreal PA, Blando J, Sharma P, Allison JP, Chin L, Wargo JA. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discov* 2016; 6: 827-837 [PMID: 27301722 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1545]

20 Motz GT, Santoro SP, Wang LP, Garrabrant T, Lastra RR, Hagemann IS, Lal P, Feldman MD, Benencia F, Coukos G. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med* 2014; 20: 607-615 [PMID: 24793239 DOI: 10.1038/nm.3541]

21 Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet AL, Latreche S, Bergaya S, Benhamouda N, Tanchot C, Stockmann C, Combe P, Berger A, Zinzindohoue F, Yagita H, Tartour E, Taieb J, Terme M. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015; 212: 139-148 [PMID: 25601652 DOI: 10.1084/jem.20140559]

22 Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S, Hernandez G, Mier J, He X, Hodi FS, Denker M, Leveque V, Cañamero M, Babitski G, Koeppen H, Ziai J, Sharma N, Gaire F, Chen DS, Waterkamp D, Hegde PS, McDermott DF. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7: 12624 [PMID: 27571927 DOI: 10.1038/ncomms12624]

23 Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature* 2015; 523: 231-235 [PMID: 25970248 DOI: 10.1038/nature14404]

24 Spranger S, Luke JJ, Bao R, Zha Y, Hernandez KM, Li Y, Gajewski AP, Andrade J, Gajewski TF. Density of immunogenic antigens does not explain the presence or absence of the T-cell-inflamed tumor microenvironment in melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E7759-E7768 [PMID: 27837020 DOI: 10.1073/pnas.1609376113]

25 Zhao F, Sucker A, Horn S, Heeke C, Bielefeld N, Schrörs B, Bicker A, Lindemann M, Roesch A, Gaudernack G, Stiller M, Becker JC, Lennerz V, Wölfel T, Schadendorf D, Griewank K, Paschen A. Melanoma Lesions Independently Acquire T-cell Resistance during Metastatic Latency. *Cancer Res* 2016; 76: 4347-4358 [PMID: 27261508 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0008]

26 Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015; 160: 48-61 [PMID: 25594174 DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.033]

27 Roh W, Chen PL, Reuben A, Spencer CN, Prieto PA, Miller JP, Gopalakrishnan V, Wang F, Cooper ZA, Reddy SM, Gumbs C, Little L, Chang Q, Chen WS, Wani K, De Macedo MP, Chen E, Austin-Breneman JL, Jiang H, Roszik J, Tetzlaff MT, Davies MA, Gershenwald JE, Tawbi H, Lazar AJ, Hwu P, Hwu WJ, Diab A, Glitza IC, Patel SP, Woodman SE, Amaria RN, Prieto VG, Hu J, Sharma P, Allison JP, Chin L, Zhang J, Wargo JA, Futreal PA. Integrated molecular analysis of tumor biopsies on sequential CTLA-4 and PD-1 blockade reveals markers of response and resistance. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaah3560 [PMID: 28251903 DOI: 10.1126/scitranslmed.aah3560]

28 Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, Torrejon DY, Abril-Rodriguez G, Sandoval S, Barthly L, Saco J, Homet Moreno B, Mezzadra R, Chmielowski B, Ruchalski K, Shintaku IP, Sanchez PJ, Puig-Saus C, Cherry G, Seja E, Kong X, Pang J, Berent-Maoz B, Comin-Anduix B, Graeber TG, Tumeh PC, Schumacher TN, Lo RS, Ribas A. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* 2016; 375: 819-829 [PMID: 27433843 DOI: 10.1056/NEJMoa1604958]

29 Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, Qian ZR, Cohen O, Nishihara R, Bahl S, Cao Y, Amin-Mansour A, Yamauchi M, Sukawa Y, Stewart C, Rosenberg M, Mima K, Inamura K, Nosho K, Nowak JA, Lawrence MS, Giovannucci EL, Chan AT, Ng K, Meyerhardt JA, Van Allen EM, Getz G, Gabriel SB, Lander ES, Wu CJ, Fuchs CS, Ogino S, Garraway LA. Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell Rep* 2016; 15: 857-865 [PMID: 27149842 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.075]

30 Moon JW, Kong SK, Kim BS, Kim HJ, Lim H, Noh K, Kim Y, Choi JW, Lee JH, Kim YS. IFNγ induces PD-L1 overexpression by JAK2/STAT1/IRF-1 signaling in EBV-positive gastric carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 17810 [PMID: 29259270 DOI: 10.1038/s41598-017-18132-0]

31 Goodman AM, Piccioni D, Kato S, Boichard A, Wang HY, Frampton G, Lippman SM, Connelly C, Fabrizio D, Miller V, Sicklick JK, Kurzrock R. Prevalence of PDL1 Amplification and Preliminary Response to Immune Checkpoint Blockade in Solid Tumors. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1237-1244 [PMID: 29902298 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1701]

32 Shayan G, Srivastava R, Li J, Schmitt N, Kane LP, Ferris RL. Adaptive resistance to anti-PD1 therapy by Tim-3 upregulation is mediated by the PI3K-Akt pathway in head and neck cancer. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1261779 [PMID: 28197389 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1261779]

33 Koyama S, Akbay EA, Li YY, Herter-Sprie GS, Buczkowski KA, Richards WG, Gandhi L, Redig AJ, Rodig SJ, Asahina H, Jones RE, Kulkarni MM, Kuraguchi M, Palakurthi S, Fecci PE, Johnson BE, Janne PA, Engelman JA, Gangadharan SP, Costa DB, Freeman GJ, Bueno R, Hodi FS, Dranoff G, Wong KK, Hammerman PS. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016; 7: 10501 [PMID: 26883990 DOI: 10.1038/ncomms10501]

34 Gao J, Ward JF, Pettaway CA, Shi LZ, Subudhi SK, Vence LM, Zhao H, Chen J, Chen H, Efstathiou E, Troncoso P, Allison JP, Logothetis CJ, Wistuba II, Sepulveda MA, Sun J, Wargo J, Blando J, Sharma P. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med* 2017; 23: 551-555 [PMID: 28346412 DOI: 10.1038/nm.4308]

35 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001]

36 Thommen DS, Schreiner J, Müller P, Herzig P, Roller A, Belousov A, Umana P, Pisa P, Klein C, Bacac M, Fischer OS, Moersig W, Savic Prince S, Levitsky V, Karanikas V, Lardinois D, Zippelius A. Progression of Lung Cancer Is Associated with Increased Dysfunction of T Cells Defined by Coexpression of Multiple Inhibitory Receptors. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1344-1355 [PMID: 26253731 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0097]

37 Mognol GP, Spreafico R, Wong V, Scott-Browne JP, Togher S, Hoffmann A, Hogan PG, Rao A, Trifari S. Exhaustion-associated regulatory regions in CD8$^+$ tumor-infiltrating T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E2776-E2785 [PMID: 28283662 DOI: 10.1073/pnas.1620498114]

38 Philip M, Fairchild L, Sun L, Horste EL, Camara S, Shakiba M, Scott AC, Viale A, Lauer P, Merghoub T, Hellmann MD, Wolchok JD, Leslie CS, Schietinger A. Chromatin states define tumour-specific T cell dysfunction and reprogramming. *Nature* 2017; 545: 452-456 [PMID: 28514453 DOI: 10.1038/nature22367]

39 Ribas A, Shin DS, Zaretsky J, Frederiksen J, Cornish A, Avramis E, Seja E, Kivork C, Siebert J, Kaplan-Lefko P, Wang X, Chmielowski B, Glaspy JA, Tumeh PC, Chodon T, Pe'er D, Comin-Anduix B. PD-1 Blockade Expands Intratumoral Memory T Cells. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 194-203 [PMID: 26787823 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0210]

40 Koyama S, Akbay EA, Li YY, Herter-Sprie GS, Buczkowski KA, Richards WG, Gandhi L, Redig AJ, Rodig SJ, Asahina H, Jones RE, Kulkarni MM, Kuraguchi M, Palakurthi S, Fecci PE, Johnson BE, Janne PA, Engelman JA, Gangadharan SP, Costa DB, Freeman GJ, Bueno R, Hodi FS, Dranoff G, Wong KK, Hammerman PS. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016; 7: 10501 [PMID: 26883990 DOI: 10.1038/ncomms10501]

41 George S, Miao D, Demetri GD, Adeegbe D, Rodig SJ, Shukla S, Lipschitz M, Amin-Mansour A, Raut CP, Carter SL, Hammerman P, Freeman GJ, Wu CJ, Ott PA, Wong KK, Van Allen EM. Loss of PTEN Is Associated with Resistance to Anti-PD-1 Checkpoint Blockade Therapy in Metastatic Uterine Leiomyosarcoma. *Immunity* 2017; 46: 197-204 [PMID: 28228279 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.001]

42 De Henau O, Rausch M, Winkler D, Campesato LF, Liu C, Cymerman DH, Budhu S, Ghosh A, Pink M, Tchaicha J, Douglas M, Tibbitts T, Sharma S, Proctor J, Kosmider N, White K, Stern H, Soglia J, Adams J, Palombella VJ, McGovern K, Kutok JL, Wolchok JD, Merghoub T. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3Kγ in myeloid cells. *Nature* 2016; 539: 443-447 [PMID: 27828943 DOI: 10.1038/nature20554]

43 Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, Wolchok JD, Allison JP. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *J Exp Med* 2013; 210: 1389-1402 [PMID: 23752227 DOI: 10.1084/jem.20130066]

44 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-1356 [PMID: 28889792 DOI: 10.1056/NEJMoa1709684]

45 Tang F, Du X, Liu M, Zheng P, Liu Y. Anti-CTLA-4 antibodies in cancer immunotherapy: selective depletion of intratumoral regulatory T cells or checkpoint blockade? *Cell Biosci* 2018; 8: 30 [PMID: 29713453 DOI: 10.1186/s13578-018-0229-z]

46 Yan Y, Kumar AB, Finnes H, Markovic SN, Park S, Dronca RS, Dong H. Combining Immune Checkpoint Inhibitors With Conventional Cancer Therapy. *Front Immunol* 2018; 9: 1739 [PMID: 30100909 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01739]

47 Aerts J, Garon EB, Wang C, Muehlenbein C, Kim JS, Gadgeel SM. Pemetrexed (Pem) with pembrolizumab (Pembro) maintenance: A post hoc subgroup safety analysis of KEYNOTE-189. *J Clin Oncol* 2020; 38: 51 [DOI: 10.1200/JCO.2020.38.5_suppl.51]

48 Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Saraf S, Keller SM, Gandhi L. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 124-129 [PMID: 30138764 DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.004]

49 Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, Benci JL, Xu B, Dada H, Odorizzi PM, Herati RS, Mansfield KD, Patsch D, Amaravadi RK, Schuchter LM, Ishwaran H, Mick R, Pryma DA, Xu X, Feldman MD, Gangadhar TC, Hahn SM, Wherry EJ, Vonderheide RH, Minn AJ. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015; 520: 373-377 [PMID: 25754329 DOI: 10.1038/nature14292]

50 Marciscano AE, Walker JM, McGee HM, Kim MM, Kunos CA, Monjazeb AM, Shiao SL, Tran PT, Ahmed MM. Incorporating Radiation Oncology into Immunotherapy: proceedings from the ASTRO-SITC-NCI immunotherapy workshop. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 6 [PMID: 29375032 DOI: 10.1186/s40425-018-0317-y]

51 Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, van der Noort V, de Vries JF, Aerts JGJV, Dumoulin DW, Bahce I, Niemeijer AN, de Langen AJ, Monkhorst K, Baas P. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1276-1282 [PMID: 31294749 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1478]

52 Son CH, Bae JH, Shin DY, Lee HR, Choi YJ, Jo WS, Ho Jung M, Kang CD, Yang K, Park YS. CTLA-4 blockade enhances antitumor immunity of intratumoral injection of immature dendritic cells into irradiated tumor in a mouse colon cancer model. *J Immunother* 2014; 37: 1-7 [PMID: 24316550 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000007]

53 Puccini A, Battaglin F, Iaia ML, Lenz HJ, Salem ME. Overcoming resistance to anti-PD1 and anti-PD-L1 treatment in gastrointestinal malignancies. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000404 [PMID: 32393474 DOI: 10.1136/jitc-2019-000404]

54 Buchan SL, Rogel A, Al-Shamkhani A. The immunobiology of CD27 and OX40 and their potential as targets for cancer immunotherapy. *Blood* 2018; 131: 39-48 [PMID: 29118006 DOI: 10.1182/blood-2017-07-741025]

55 Xu W, Hiếu T, Malarkannan S, Wang L. The structure, expression, and multifaceted role of immune-checkpoint protein VISTA as a critical regulator of anti-tumor immunity, autoimmunity, and inflammation. *Cell Mol Immunol* 2018; 15: 438-446 [PMID: 29375120 DOI: 10.1038/cmi.2017.148]

56 Chen DS, Hurwitz H. Combinations of Bevacizumab With Cancer Immunotherapy. *Cancer J* 2018; 24: 193-204 [PMID: 30119083 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000327]

57 Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2018; 118: 9-16 [PMID: 29319049 DOI: 10.1038/bjc.2017.434]

58 Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2018; 33: 570-580 [PMID: 29634945 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.015]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月8日; 28(17): 865-872

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i17.865

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

circ_0001785与miR-330-5p在结直肠癌中的表达及其生物学意义

赵卫华, 马 睿, 温学红, 刘 娜, 胡建功, 王新峰, 马 亮

赵卫华, 温学红, 刘娜, 天津市中医药大学第二附属医院检验科 天津市 300250

马睿, 天津医科大学总医院精准医学实验室 天津市 300052

胡建功, 王新峰, 天津市中医药大学第二附属医院病理科 天津市 300250

马亮, 中日友好医院检验科 北京市 100029

赵卫华, 主管技师, 执业医师, 研究方向为中医内科学, 肠道菌群, 临床检验诊断学.

作者贡献分布: 此课题由赵卫华、马睿、温学红、刘娜、胡建功、王新峰及马亮设计; 研究过程由赵卫华、温学红及刘娜操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由马睿提供; 数据分析由马睿与马亮完成; 本论文写作由赵卫华完成.

通讯作者: 马亮, 博士, 副研究员, 100029, 北京市朝阳区樱花东街2号, 中日友好医院检验科. wumeijiu19700718@163.com

收稿日期: 2020-06-28
修回日期: 2020-08-05
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-08

Biological significance of expression of circ_0001785 and miR-330-5p in colorectal cancer

Wei-Hua Zhao, Rui Ma, Xue-Hong Wen, Na Liu, Jian-Gong Hu, Xin-Feng Wang, Liang Ma

Wei-Hua Zhao, Xue-Hong Wen, Na Liu, Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Rui Ma, Precision Medicine Laboratory, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Jian-Gong Hu, Xin-Feng Wang, Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Liang Ma, Clinical Laboratory, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Liang Ma, PhD, Associate Researcher, Laboratory, China-japan Friendship Hospital, No. 2 East Sakura Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. wumeijiu19700718@163.com

Received: 2020-06-28
Revised: 2020-08-05
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-08

Abstract

BACKGROUND

The pathogenesis of colorectal cancer (CRC) has not been elucidated. Circular RNAs (circRNAs) are abnormally expressed in CRC and other tumors and can regulate the biological processes of cell proliferation, migration, and invasion. However, the specific mechanisms of action have not been fully elucidated. Therefore, exploration of new circRNA molecules and their possible mechanisms of action is of great significance to further reveal the pathogenesis of CRC.

AIM

To investigate the biological significance of expression of circ_0001785 and miR-330-5p in CRC.

METHODS

The expression levels of circ_0001785 and miR-330-5p in CRC tissues and adjacent tissues were detected by qRT-PCR. Pearson method was used to detect the correlation between circ_0001785 and miR-330-5p expression in CRC. According to the average values of circ_0001785 and miR-330-5p expression, patients were divided into 41 cases with high circ_0001785 expression, 39 with low circ_0001785 expression, 45 with high miR-330-5p expression, and 35 with low miR-330-5p expression. The correlation of the expression levels of circ_0001785 and miR-330-5p with

the clinicopathological parameters of patients with CRC was observed. Human CRC cells SW480 were cultured *in vitro*, and si-NC, si-circ_0001785, si-circ_0001785 and anti-miR-NC, and si-circ_0001785 and anti-miR-330-5p were transfected into SW480 cells, respectively. The expression of circ_0001785 and miR-330-5p in transfected cells was detected by qRT-PCR. CCK-8 method was used to detect cell proliferation. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion. The dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship between circ_0001785 and miR-330-5p. Western blot was used to detect the protein expression of MMP-2 and MMP-9.

RESULTS

The expression level of circ_0001785 in CRC tissues and cell lines was significantly increased ($P < 0.05$), and the expression level of miR-330-5p was significantly decreased ($P < 0.05$). circ_0001785 expression was negatively correlated with miR-330-5p expression ($r = -0.985$, $P < 0.0001$). The expression levels of circ_0001785 and miR-330-5p were closely related to the degree of differentiation, lymph node metastasis, and TNM stage ($P < 0.05$). Compared with the si-NC group, the cell viability and the protein levels of MMP-2 and MMP-9 in the si-circ_0001785 group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the number of migrating and invading cells was significantly reduced ($P < 0.05$). The dual luciferase reporter assay confirmed that circ_0001785 could target and bind to miR-330-5p. Down-regulation of miR-330-5p expression reduced the effect of interference with circ_0001785 expression on the proliferation, migration, and invasion of SW480 cells.

CONCLUSION

The expression of circ_0001785 is up-regulated in CRC, while the expression of miR-330-5p is down-regulated. Interfering with the expression of circ_0001785 inhibits the proliferation, migration, and invasion of CRC cells by up-regulating the expression of miR-330-5p.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: circ_0001785; miR-330-5p; Colorectal cancer; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Zhao WH, Ma R, Wen XH, Liu N, Hu JG, Wang XF, Ma L. Biological significance of expression of circ_0001785 and miR-330-5p in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(17): 865-872
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/865.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.865

摘要

背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病机制尚未cular RNA, circRNA)在CRC等肿瘤中表达异常并可调控细胞增殖、迁移及侵袭等生物学过程, 但关于其具体作用机制尚未完全阐明, 因而探寻新型circRNA分子并探究其可能作用机制对进一步揭示CRC发病机制具有重要意义.

目的

探讨circ_0001785与miR-330-5p在CRC中的表达及其生物学意义.

方法

采用qRT-PCR法检测CRC组织、癌旁组织中circ_0001785、miR-330-5p的表达量; 采用Pearson法检测CRC中circ_0001785与miR-330-5p的相关性; 根据circ_0001785、miR-330-5p表达量的平均值将患者分为circ_0001785高表达组41例、circ_0001785低表达组39例与miR-330-5p高表达组45例、miR-330-5p低表达组35例, 观察circ_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性; 体外培养人CRC细胞SW480, 分别将si-NC、si-circ_0001785、si-circ_0001785与anti-miR-NC、si-circ_0001785与anti-miR-330-5p转染至SW480细胞; 采用qRT-PCR法检测细胞中circ_0001785、miR-330-5p的表达量; 采用CCK-8法检测细胞增殖; Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭; 双荧光素酶报告实验检测circ_0001785与miR-330-5p的靶向关系; Western blot法检测MMP-2、MMP-9蛋白表达量.

结果

circ_0001785在CRC组织及细胞系中表达水平显著升高($P<0.05$), miR-330-5p的表达水平显著降低($P<0.05$); circ_0001785与miR-330-5p呈负相关($r = -0.985$, $P<0.0001$); circ_0001785、miR-330-5p表达量与分化程度、淋巴结转移及肿瘤分期密切相关($P<0.05$); 与si-NC组比较, si-circ_0001785组细胞活力及MMP-2、MMP-9蛋白水平显著降低($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数显著减少($P<0.05$); 双荧光素酶报告实验证实circ_0001785可靶向结合miR-330-5p; 下调miR-330-5p表达可降低干扰circ_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用.

结论

circ_0001785在CRC中表达上调, 而miR-330-5p表达下调, 干扰circ_0001785表达可通过上调miR-330-5p的表达从而抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: circ_0001785; miR-330-5p; 结直肠癌; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: circ_0001785在结直肠癌(colorectal cancer,

CRC)中呈高表达, 干扰circ_0001785表达可通过靶向调控miR-330-5p而调控CRC细胞增殖、迁移及侵袭.

文献来源: 赵卫华, 马睿, 温学红, 刘娜, 胡建功, 王新峰, 马亮. circ_0001785与miR-330-5p在结直肠癌中的表达及其生物学意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 865-872
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/865.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.865

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其具有高病发率与死亡率, 由于肿瘤具有极强的转移能力导致患者预后不良, 随着CRC诊断及治疗技术的不断改善, 治疗效果提高但患者术后复发率仍未改善, 肿瘤相关基因可用于CRC靶向药物治疗, 因而寻找CRC治疗靶点成为研究重点[1-3]. 环状RNA (circular RNA, circRNA)在CRC发生及发展过程中发挥重要调控作用, 并可能作为CRC靶向治疗的潜在靶点[4]. circ_0001785在乳腺癌中表达水平升高, 沉默circ_0001785表达可抑制细胞增殖、迁移及侵袭[5]. 生物信息学分析显示miR-330-5p可能是circ_0001785的靶基因, miR-330-5p在CRC中的表达水平明显降低, 并可能参与CRC发生及发展过程[6]. 但circ_0001785是否可通过调控miR-330-5p的表达从而发挥作用尚未可知. 因此, 本研究主要探讨circ_0001785在CRC中的表达及其对细胞增殖、迁移及侵袭的影响, 探究其对miR-330-5p的靶向调控作用.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2016-05/2019-05本院收治的80例CRC患者为研究对象, 所有患者均经病理证实为CRC, 术前均未进行放疗或化疗, 其中男50例, 女30例, 年龄45-70岁, 平均年龄66.52岁±6.98岁, 收集患者临床病理资料, 主要包括肿瘤(tumor node metastasis, TNM)分期、分化程度、淋巴结转移等, 所有患者均于术中切除CRC组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘5 cm处), 放入液氮中, 置于-80℃超低温冰箱保存. 根据circ_0001785、miR-330-5p表达量的平均值将患者分为circ_0001785高表达组41例、circ_0001785低表达组39例与miR-330-5p高表达组45例、miR-330-5p低表达组35例, 观察circ_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性.

1.1.2 主要试剂: 正常结肠上皮细胞NCM460、人CRC细胞SW480购自美国ATCC细胞库; DMEM培养基购自美国Gibco公司; 胎牛血清购自美国Thermo Fisher公司; Lipofectamine2000、Trizol试剂购自美国Invitrogen公司; 反转录与荧光定量检测试剂盒购自日本TaKaRa公司; si-NC、si-circ_0001785、miR-NC、miR-330-5p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-330-5p购自上海吉玛制药技术有限公司; pcDNA3.1购自上海联迈生物工程有限公司; Transwell小室购自美国Corning公司; Matrigel基质胶购自美国BD公司; CCK-8检测试剂盒购自上海泽叶生物有限公司; 兔抗人MMP-2、MMP-9抗体购自美国CST公司; HRP标记的山羊抗兔二抗购自美国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 实验分组: NCM460细胞与SW480细胞常规培养, 待细胞生长融合度达到80%时进行传代培养. 取对数生长期SW480细胞接种于96孔板(1×10^4个/孔), 参照Lipofectamine2000试剂盒分别将si-NC、si-circ_0001785、si-circ_0001785与anti-miR-NC、si-circ_0001785与anti-miR-330-5p转染至SW480细胞, 分别记作si-NC组、si-circ_0001785组、si-circ_0001785+anti-miR-NC组、si-circ_0001785+anti-miR-330-5p组.

1.2.2 qRT-PCR检测circ_0001785、miR-330-5p的表达水平: 采用Trizol法提取CRC组织、癌旁组织、NCM460细胞、SW480细胞及转染后各组SW480细胞中总RNA, 应用Nanodrop2000c超微量分光光度计检测RNA浓度. 反转录合成cDNA. circ_0001785正向引物5'-CAGTTTTTGATTGCCCCTCC-3', 反向引物5'-GTGTCGTGGGTCTAGTAACC-3'; miR-330-5p正向引物5'-AGAATCGCTTGAAC CCAGGA-3', 反向引物5'-AACAGGGAGAAGTGAGAGGC-3'; U6正向引物5'-GCTTCGG CAGCACATATACT-3', 反向引物5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'; GAPDH正向引物5'-AACGGATTTGGTCGTATTG-3', 反向引物5'-GGAAGATGGTGA TGGGATT-3', 引物由上海生工生物工程股份有限公司设计合成. PCR扩增反应体系: SYBR Green Master Mix 10 μL, 正反向引物0.8 μL, cDNA 2 μL, ddH_2O补足体系至20 μL; 反应条件: 95℃ 2 min, 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共40次循环. circ_0001785以GAPDH为内参, miR-330-5p以U6为内参, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算circ_0001785、miR-330-5p相对表达量.

1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖: 取各组SW480细胞接种于96孔板(5×10^3个/孔), 置于培养箱培养24 h, 每孔分别加入10 μL CCK-8溶液, 继续培养2 h, 应用酶标仪检测各孔在波长450 nm处的OD值.

1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移与侵袭: 细胞迁移实验: 将SW480细胞接种于Transwell小室的上室(3×10^4个/孔), Transwell小室的下室中加入600 μL含有10%胎牛血清的培养液, 置于培养箱继续培养24 h, 取出小室, PBS

洗涤, 分别采用多聚甲醛固定与0.1%结晶紫染液染色, 置于显微镜下观察迁移细胞数. 细胞侵袭实验: Matrigel基质胶稀释液接种于Transwell小室的上室(40 μL/孔), 置于培养箱孵育5 h, 后续实验步骤同细胞迁移实验, 置于显微镜下观察侵袭细胞数.

1.2.5 双荧光素酶报告基因检测circ_0001785与miR-330-5p的靶向关系: circinteractome预测显示circ_0001785与miR-330-5p存在结合位点, 分别构建野生型载体WT-circ_0001785与突变型载体MUT-circ_0001785, 将WT-circ_0001785、MUT-circ_0001785与miR-NC、miR-330-5p mimics共转染至SW480细胞, 转染24 h后收集细胞, 检测细胞相对荧光素酶活性.

1.2.6 Western blot检测MMP-2、MMP-9蛋白表达: 收集各组SW480细胞, 加入500 μL RIPA裂解液提取细胞蛋白, BCA法测定蛋白浓度, 蛋白变性, SDS-PAGE分离蛋白, 转移至PVDF膜, 5%脱脂奶粉封闭2 h, 分别加入一抗稀释液(1:1000), 4℃孵育过夜, TBST洗涤, 分别加入二抗稀释液(1:2000), 室温孵育1 h, TBST洗涤, 曝光, 显影, 应用ImageJ软件分析各条带灰度值.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以mean±SD表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料用*n* (%)表示, 采用χ^2检验; 采用Pearson法检测CRC中circ_0001785与miR-330-5p的相关性, 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 CRC中circ_0001785与miR-330-5p的表达量及其相关性分析 与癌旁组织比较, CRC组织中circ_0001785的表达水平显著升高(*P*<0.05), miR-330-5p的表达水平显著降低(*P*<0.05), 见表1. 采用Pearson法检测CRC中circ_0001785与miR-330-5p的相关性, 结果显示circ_0001785与miR-330-5p呈负相关($r=-0.985$, *P*<0.0001), 见图1.

2.2 circ_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性分析 根据circ_0001785、miR-330-5p表达量的平均值将患者分为circ_0001785高表达组41例、circ_0001785低表达组39例与miR-330-5p高表达组45例、miR-330-5p低表达组35例, 比较分析circ_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性, 结果显示circ_0001785、miR-330-5p表达量与分化程度、淋巴结转移及TNM分期密切相关(*P*<0.05), 见表2.

2.3 CRC细胞与正常结肠上皮细胞中circ_0001785、miR-330-5p的表达量比较 与NCM460比较, SW480细胞中circ_0001785的表达水平显著升高(*P*<0.05), miR-330-5p的表达水平显著降低(*P*<0.05), 见表3.

2.4 干扰circ_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的影响 与si-NC组比较, si-circ_0001785组细胞活力显著降低(*P*<0.05), 迁移及侵袭细胞数显著减少(*P*<0.05), MMP-2、MMP-9蛋白水平显著降低(*P*<0.05), 见图2、表4.

2.5 circ_0001785靶向调控miR-330-5p circinteractome预测显示circ_0001785与miR-330-5p存在结合位点, 见图3. 双荧光素酶报告实验结果显示, miR-330-5p过表达可降低野生型载体WT-circ_0001785荧光素酶活性(*P*<0.05), 而对突变型载体MUT-circ_0001785荧光素酶活性无明显影响(*P*>0.05), 见表5. 与si-NC组比较, si-circ_0001785组miR-330-5p的表达水平显著升高(*P*<0.05); 与pcDNA组比较, pcDNA-circ_0001785组miR-330-5p的表达水平显著降低(*P*<0.05), 见表6.

2.6 下调miR-330-5p表达可降低干扰circ_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用 与si-circ_0001785+anti-miR-NC组比较, si-circ_0001785+anti-miR-330-5p组细胞活力显著升高(*P*<0.05), 迁移及侵袭细胞数显著增多(*P*<0.05), MMP-2、MMP-9蛋白水平显著升高(*P*<0.05), 见图4、表7.

3 讨论

CRC发病率逐年升高, 患者生存率未明显改善, 其发病机制较为复杂, 研究表明circRNA可充当miRNA的海绵分子从而参与CRC发生及发展过程[7-9]. circRNA还可能作为CRC诊断及治疗的潜在靶点[10,11]. 但circRNA在CRC发生及转移过程中的作用机制尚未完全阐明.

circ_0001785在骨肉瘤中表达水平升高, 并可充当miR-1200的海绵分子从而促进骨肉瘤发生及发展[12]. circ_0001785在乳腺癌中表达水平升高, 并可能作为诊断乳腺癌的生物标志物[13]. 本研究结果显示CRC组织中circ_0001785的表达水平升高, 根据circ_0001785表达量的平均值将患者分为高表达组与低表达组, 观察其与患者临床病理参数的相关性, 结果显示随着circ_0001785的表达水平升高, 患者分化程度降低、淋巴结转移及TNM分期升高, 提示circ_0001785在CRC发生及发展过程中可能发挥癌基因作用. 同时本研究通过体外细胞实验证实干扰circ_0001785表达可降低细胞活力, 减少迁移及侵袭细胞数, 提示干扰circ_0001785表达可减弱CRC细胞增殖、迁移及侵袭能力. 研究表明MMP-2、MMP-9表达水平升高可通过降解细胞外基质沉积从而促进细胞迁移及侵袭[14]. 本研究结果显示干扰circ_0001785表达可降低CRC细胞中MMP-2、MMP-9的表达水平, 进一步证实干扰circ_0001785表达可抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭.

表 1　结直肠癌中circ_0001785与miR-330-5p的表达量(mean ± SD, n = 80)

组别	circ_0001785	miR-330-5p
癌旁组织	1.00 ± 0.22	0.99 ± 0.20
结直肠癌组织	2.07 ± 0.42[a]	0.58 ± 0.16[a]
t	20.185	14.318
P值	0.000	0.000

[a]P<0.05, 与癌旁组织比较.

表 2　circ_0001785、miR-330-5p表达量与结直肠癌患者临床病理参数的相关性分析(n)

临床病理参数	n	circ_0001785		χ^2, P值	miR-330-5p		χ^2, P值
		高表达组(n = 41)	低表达组(n = 39)		高表达组(n = 45)	低表达组(n = 35)	
年龄				0.093, 0.761			0.684, 0.408
<55岁	28	15	13		14	14	
≥55岁	52	26	26		31	21	
分化程度				35.361, 0.000			38.553, 0.000
高/中分化	47	11	36		40	7	
低分化	33	30	3		5	28	
淋巴结转移				37.115, 0.000			61.068, 0.000
无	44	9	35		42	2	
有	36	32	4		3	33	
TNM分期				31.894, 0.000			45.025, 0.000
Ⅰ-Ⅱ期	51	14	37		43	8	
Ⅲ-Ⅳ期	29	27	2		2	27	

TNM分期: 肿瘤分期.

表 3　结直肠癌细胞与正常结肠上皮细胞中circ_0001785、miR-330-5p的表达量比较(mean ± SD, n = 9)

组别	circ_0001785	miR-330-5p
NCM460	1.02 ± 0.02	1.01 ± 0.04
SW480	2.53 ± 0.20[a]	0.53 ± 0.15[a]
t	22.538	9.276
P值	0.000	0.000

[a]P<0.05, 与NCM460比较.

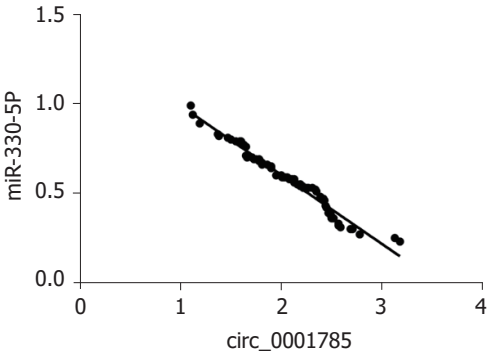


图 1　circ_0001785与miR-330-5p的相关性分析.

本研究Pearson法分析显示circ_0001785与miR-330-5p呈负相关. 研究表明敲除circ-FARSA可通过调节miR-330-5p/LASP1分子轴而抑制CRC细胞的生长[15]. circPTN海绵可调控miR-145-5p/miR-330-5p表达从而促进神经胶质瘤细胞增殖[16]. miR-330-5p靶向SPRY2参与肝癌的进展进程[17]. 沉默LncRNA LEF1-AS1通过充当miR-330-5p的海绵分子从而抑制前列腺癌的发生及发展[18]. miR-330-5p通过靶向ITGA5抑制胶质母细胞瘤细胞增殖及侵袭[19]. 本研究结果显示CRC组织中miR-330-5p的表达水平降低, 与上述研究结果相似, 进一步分

表 4　干扰circ_0001785表达对结直肠癌细胞SW480增殖、迁移及侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	circ_0001785	OD值	迁移细胞数	侵袭细胞数	MMP-2	MMP-9
si-NC	0.99 ± 0.01	0.69 ± 0.04	98.67 ± 3.24	108.56 ± 8.83	0.86 ± 0.08	0.88 ± 0.06
si-circ_0001785	0.28 ± 0.05[a]	0.40 ± 0.04[a]	63.22 ± 5.85[a]	76.78 ± 6.74[a]	0.50 ± 0.08[a]	0.57 ± 0.11[a]
t	41.773	15.380	15.903	8.583	9.546	7.422
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05, 与si-NC组比较.

表 5　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

组别	WT-circ_0001785	MUT-circ_0001785
miR-NC	1.02 ± 0.03	1.02 ± 0.01
miR-330-5p	0.63 ± 0.06[a]	1.02 ± 0.02
t	17.441	0.000
P值	0.000	1.000

[a]P<0.05, 与miR-NC组比较.

表 6　circ_0001785靶向调控miR-330-5p的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-330-5p
si-NC	1.00 ± 0.01
si-circ_0001785	2.67 ± 0.28[a]
pcDNA	0.99 ± 0.01
pcDNA-circ_0001785	0.24 ± 0.07[c]
F	454.721
P值	0.000

[a]P<0.05, 与si-NC组比较; [c]P<0.05, 与pcDNA组比较.

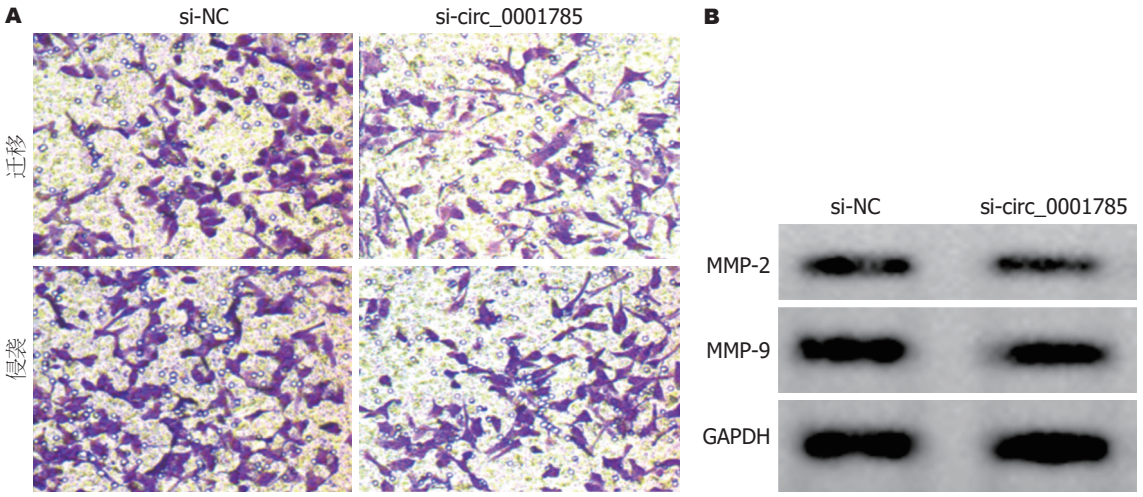


图 2　干扰circ_0001785表达对结直肠癌细胞SW480迁移及侵袭的影响. A: 迁移及侵袭图; B: Western blot法检测MMP-2、MMP-9蛋白表达.

表 7　下调miR-330-5p表达可降低干扰circ_0001785表达对结直肠癌细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-330-5p	OD值	迁移细胞数	侵袭细胞数	MMP-2	MMP-9
si-circ_0001785+anti-miR-NC	1.00 ± 0.01	0.40 ± 0.06	63.33 ± 5.57	76.22 ± 7.84	0.50 ± 0.12	0.57 ± 0.04
si-circ_0001785+anti-miR-330-5p	0.27 ± 0.09[a]	0.63 ± 0.07[a]	82.22 ± 7.64[a]	103.56 ± 4.48[a]	0.78 ± 0.06[a]	0.73 ± 0.05[a]
t	24.185	7.484	5.994	9.083	6.261	7.496
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05, 与si-circ_0001785+anti-miR-NC组比较.

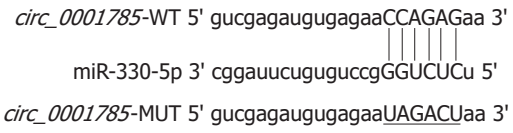


图 3　circ_0001785的序列中含有与miR-330-5p互补的核苷酸序列.

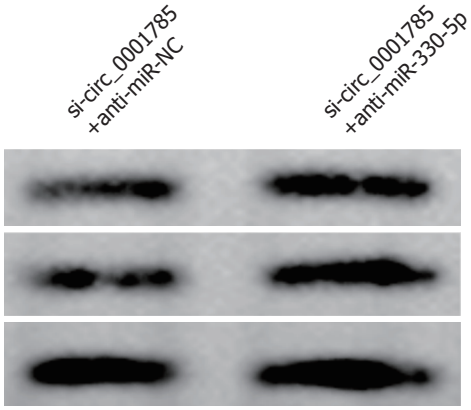


图 4　Western blot法检测MMP-2、MMP-9蛋白表达量.

析显示miR-330-5p表达量与分化程度、淋巴结转移及TNM分期密切相关, 提示miR-330-5p在CRC发生及发展过程中发挥重要调控作用. 本研究通过双荧光素酶实验与qRT-PCR实验证实circ_0001785可靶向结合miR-330-5p, 并可负向调控miR-330-5p的表达. 同时本研究将anti-miR-330-5p与si-circ_0001785共转染至CRC细胞, 结果显示细胞活力升高, 迁移及侵袭细胞数增多, MMP-2、MMP-9的表达水平升高, 提示下调miR-330-5p表达可降低干扰circ_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用.

4 结论

综上所述, 干扰circ_0001785表达可通过上调miR-330-5p的表达从而抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭, 并可能作用CRC治疗的潜在靶点. 但关于其具体作用机制仍需进一步探讨, 下一步将进行体内动物实验及检测相关信号通路以期进一步证实circ_0001785与miR-330-5p在CRC发生及发展过程中的作用机制.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率逐年上升, 由于其临床症状不明显导致大部分患者确诊时已处于中晚期, 随着医疗技术的发展, 分子靶向治疗成为肿瘤的主要治疗手段, 目前CRC发病机制尚未阐明, 环状RNA(cular RNA, circRNA)在CRC等肿瘤中表达异常, 并可能作为CRC诊断及治疗的潜在靶标.

实验动机

circRNA在肿瘤发生及发展过程中可能发挥癌基因作用, 但其在CRC中的研究相对较少, 因而积极探寻新型cricRNA并分析其可能作用机制, 为阐释CRC发病机制及其治疗提供潜在靶标.

实验目标

干扰circ_0001785表达可通过上调miR-330-5p的表达从而抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭.

实验方法

采用qRT-PCR法检测CRC组织及细胞系中circ_0001785与miR-330-5p的表达量; 采用Pearson法分析CRC组织中circ_0001785与miR-330-5p表达量的相关性; 观察circ_0001785、miR-330-5p表达量与患者临床病例参数的相关性; 体外细胞实验验证circ_0001785、miR-330-5p对细胞增殖、迁移及侵袭的影响, 探究二者之间的靶向关系.

实验结果

circ_0001785在CRC组织及细胞系中呈高表达, 而miR-330-5p呈低表达, 二者呈负相关, 其表达量与分化程度、淋巴结转移及肿瘤分期密切相关; 体外细胞实验结果显示干扰circ_0001785表达可抑制细胞增殖、迁移及侵袭; circ_0001785可靶向结合miR-330-5p; circ_0001785可通过靶向调控miR-330-5p而发挥作用.

实验结论

干扰circ_0001785表达可负向调控miR-330-5p表达进而减弱CRC细胞增殖、迁移及侵袭能力.

展望前景

关于miR-330-5p如何调控下游靶基因表达及其可能作用机制仍需进一步探究.

5 参考文献

1 陈晓燕, 罗金键. CXCL8在结直肠癌组织中的表达及其临床意义. 新乡医学院学报 2018; 35: 505-508 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2018.06.014]
2 王金艳, 张志勇, 张学明, 甄晓月, 李雪梅, 冯俊伟, 吴晨鹏, 胡月明. 结直肠癌中miR-301b的表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2019; 35: 318-320 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.03.016]
3 蔡锐文, 梁伟成, 黄冀华, 梁华艳, 黄开劲, 邓波. MicroRNA-29a在结直肠癌组织中的表达及意义. 中国现代医学杂志 2019; 29: 43-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.009]
4 Geng Y, Zheng X, Hu W, Wang Q, Xu Y, He W, Wu C, Zhu D, Wu C, Jiang J. Hsa_circ_0009361 acts as the sponge of miR-582 to suppress colorectal cancer progression by regulating APC2 expression. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 1197-1213 [PMID: 31109967 DOI: 10.1042/CS20190286]
5 张艳娜, 孙江涛, 刘孝民, 宋开放, 王亚格, 肖中岳. 沉默环状RNA hsa_circ_0001785表达对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响. 现代肿瘤医学 2019; 27: 26-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.02.005]
6 Yoo HI, Kim BK, Yoon SK. MicroRNA-330-5p negatively regulates ITGA5 expression in human colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 36: 3023-3029 [PMID: 27633518 DOI: 10.3892/or.2016.5092]
7 Zhang XL, Xu LL, Wang F. Hsa_circ_0020397 regulates colorectal cancer cell viability, apoptosis and invasion by promoting the expression of the miR-138 targets TERT and PD-L1. *Cell Biol Int* 2017; 41: 1056-1064 [PMID: 28707774 DOI: 10.1002/cbin.10826]
8 Shen T, Cheng X, Liu X, Xia C, Zhang H, Pan D, Zhang X, Li Y. Circ_0026344 restrains metastasis of human colorectal cancer cells via miR-183. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 4038-4045 [PMID: 31608699 DOI: 10.1080/21691401.2019.1669620]
9 Chen Z, Ren R, Wan D, Wang Y, Xue X, Jiang M, Shen J, Han Y, Liu F, Shi J, Kuang Y, Li W, Zhi Q. Hsa_circ_101555 functions as a competing endogenous RNA of miR-597-5p to promote colorectal cancer progression. *Oncogene* 2019; 38: 6017-6034 [PMID: 31300733 DOI: 10.1038/s41388-019-0857-8]
10 Yang G, Zhang T, Ye J, Yang J, Chen C, Cai S, Ma J. Circ-ITGA7 sponges miR-3187-3p to upregulate ASXL1, suppressing colorectal cancer proliferation. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 6499-6509 [PMID: 31372051 DOI: 10.2147/CMAR.S203137]
11 Zhong D, Li P, Gong PY. Hsa_circ_0005075 promotes the proliferation and invasion of colorectal cancer cells. *Int J Biol Markers* 2019; 34: 284-291 [PMID: 31476947 DOI: 10.1177/1724600819872765]
12 Li S, Pei Y, Wang W, Liu F, Zheng K, Zhang X. Circular RNA 0001785 regulates the pathogenesis of osteosarcoma as a ceRNA by sponging miR-1200 to upregulate HOXB2. *Cell Cycle* 2019; 18: 1281-1291 [PMID: 31116090 DOI: 10.1080/15384101.2019.1618127]
13 Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widén E, Forsblom C, Sarelin L, Gullström M, Isomaa B, Lehtovirta M, Hyrkkö A, Kanninen T, Orho M, Manley S, Turner RC, Brettin T, Kirby A, Thomas J, Duyk G, Lander E, Taskinen MR, Groop L. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997; 99: 582-591 [PMID: 9045858 DOI: 10.1016/j.cca.2017.10.011]
14 Inoue M, Uchida Y, Edagawa M, Hirata M, Mitamura J, Miyamoto D, Taketani K, Sekine S, Kawauchi J, Kitajima S. The stress response gene ATF3 is a direct target of the Wnt/β-catenin pathway and inhibits the invasion and migration of HCT116 human colorectal cancer cells. *PLoS One* 2018; 13: e0194160 [PMID: 29966001 DOI: 10.1371/journal.pone.0194160]
15 Lu C, Fu L, Qian X, Dou L, Cang S. Knockdown of circular RNA circ-FARSA restricts colorectal cancer cell growth through regulation of miR-330-5p/LASP1 axis. *Arch Biochem Biophys* 2020; 689: 108434 [PMID: 32473899 DOI: 10.1016/j.abb.2020.108434]
16 Chen J, Chen T, Zhu Y, Li Y, Zhang Y, Wang Y, Li X, Xie X, Wang J, Huang M, Sun X, Ke Y. circPTN sponges miR-145-5p/miR-330-5p to promote proliferation and stemness in glioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 398 [PMID: 31511040 DOI: 10.1186/s13046-019-1376-8]
17 Xiao S, Yang M, Yang H, Chang R, Fang F, Yang L. miR-330-5p targets SPRY2 to promote hepatocellular carcinoma progression via MAPK/ERK signaling. *Oncogenesis* 2018; 7: 90 [PMID: 30464168 DOI: 10.1038/s41389-018-0097-8]
18 Liu DC, Song LL, Liang Q, Hao L, Zhang ZG, Han CH. Long noncoding RNA LEF1-AS1 silencing suppresses the initiation and development of prostate cancer by acting as a molecular sponge of miR-330-5p via LEF1 repression. *J Cell Physiol* 2019; 234: 12727-12744 [PMID: 30613973 DOI: 10.1002/jcp.27893]
19 Feng L, Ma J, Ji H, Liu Y, Hu W. miR-330-5p suppresses glioblastoma cell proliferation and invasiveness through targeting ITGA5. *Biosci Rep* 2017; 37: BSR20170019 [PMID: 28336765 DOI: 10.1042/BSR20170019]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月8日; 28(17): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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.

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 ofMedical 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
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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 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.

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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

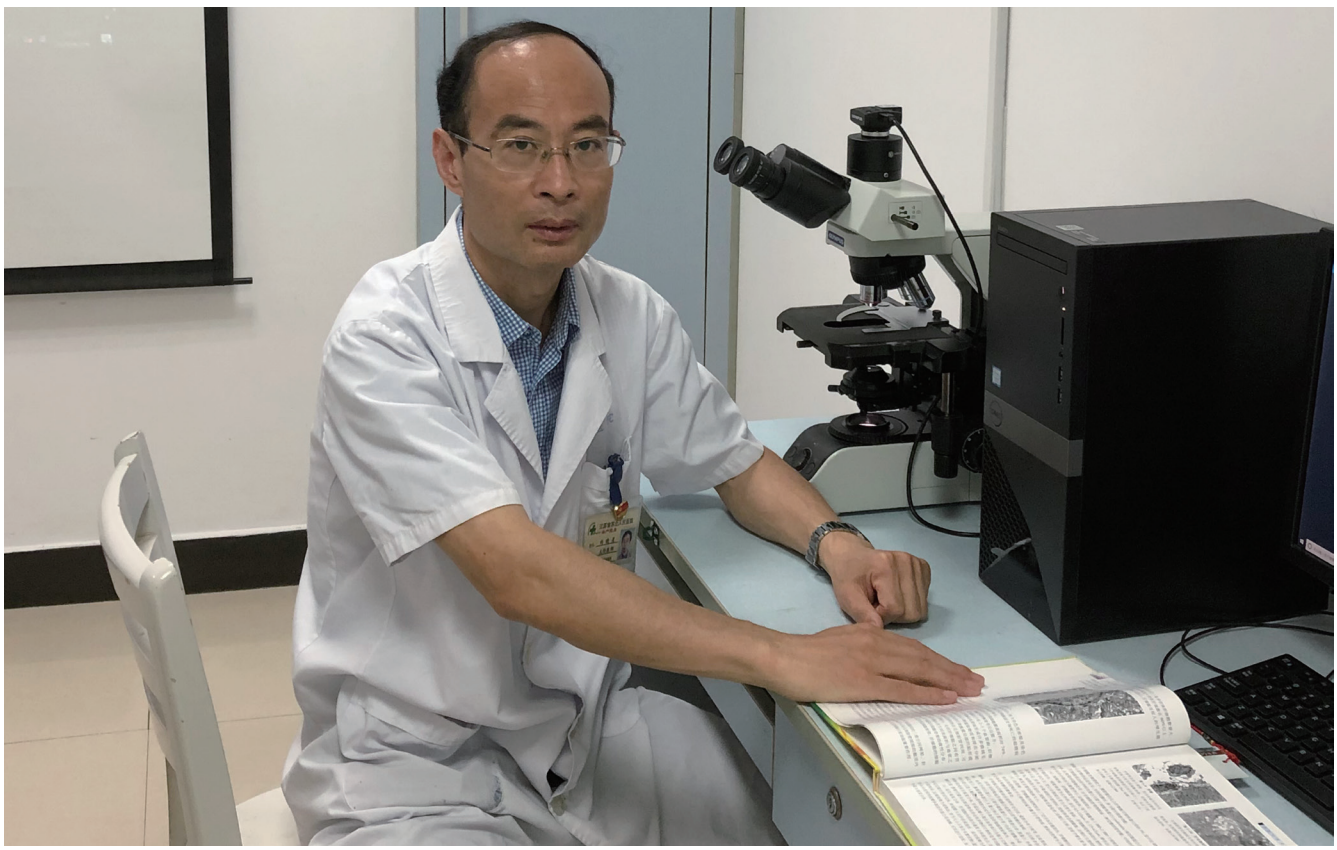
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 9 月 28 日　　第 28 卷　　第 18 期　　(Volume 28 Number 18)



18/2020

《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
18
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年九月二十八日 第二十八卷 第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年9月28日 第28卷 第18期 (总第662期)

述评

873 人类免疫缺陷病毒的传播途径及影响因素

杨贵波

884 生物大分子的“液–液”相分离及其在生理与疾病中的作用

陈娅婧, 杨金娥

临床研究

891 一氧化氮合酶、环氧合酶-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义

岳爱君, 尹宇杰, 李莹

898 不同营养方式在腹腔镜远端胃癌根治术后的临床疗效

吴国珍, 高胜强, 毛根军, 罗建生

文献综述

904 肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1α促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制

杨焕珍, 周喜汉

914 胰十二指肠切除术后胰瘘的相关危险因素及预防措施的最新进展

杨均兴, 叶思严, 戴东

920 肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展

陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天

925 正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的临床应用及研究进展

吴彩霞, 王荣福

消　　息

883 《世界华人消化杂志》参考文献要求
890 《世界华人消化杂志》栏目设置
903 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
913 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

向晓星, 主任医师, 消化内科主任, 苏北人民医院, 扬州大学临床医学院. 上海第二医科大学内科学博士学历学位. 扬州大学和大连医科大学硕士生导师. 江苏省临床医学重点专科学术带头人, 扬州市“十三五”临床医学创新团队领军人才. 核心期刊发表论著和综述60余篇, 主持或主要参与国家、省市级科研课题5项, 获得省市级科技进步奖4项. 科研专长为肝脏疾病的应用基础和临床研究.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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 2020-09-28
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)

主编
党双锁, 教授, 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
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 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, 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, 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
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 18 September 28, 2020

EDITORIAL

873 Transmission routes of human immunodeficiency virus and affecting factors
Yang GB

884 Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases
Chen YJ, Yang JE

CLINICAL RESEARCH

891 Significance of expression of nitric oxide synthetase and cyclooxygenase-2 in different types of gastroesophageal reflux disease
Yue AJ, Yin YJ, Li Y

898 Clinical efficacy of different nutritional methods in patients after laparoscopic radical surgery for distal gastric cancer
Wu GZ, Gao SQ, Mao GJ, Luo JS

REVIEW

904 Mechanism for hypoxia inducible factor-1α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment
Yang HZ, Zhou XH

914 Risk factors and preventive measures for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy
Yang JX, Ye SY, Dai D

920 Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease
Chen X, Li GX, Fang JH, Xu SN, Gao YF, Sun YT

925 Clinical application and research advancement of positron emission tomography/computed tomography in colorectal cancer
Wu CX, Wang RF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 18 September 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Xing Xiang, Medical Doctor, Postgraduate Tutor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, No. 98 West Nantong Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-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
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2020 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 2020年9月28日; 28(18): 873-883

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.873

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

述评 EDITORIAL

人类免疫缺陷病毒的传播途径及影响因素

杨贵波

杨贵波, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心 北京市 102206

杨贵波, 教授, 主要从事黏膜免疫、神经内分泌免疫和艾滋病研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81571607; “十三五”科技重大专项, No. 2017ZX10202102003005.

作者贡献分布: 本文由杨贵波完成.

通讯作者: 杨贵波, 博士, 教授, 102206, 北京市昌平区昌百路155号, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. guiboyang@chinaaids.cn

收稿日期: 2020-05-13
修回日期: 2020-06-24
接受日期: 2020-07-05
在线出版日期: 2020-09-28

Transmission routes of human immunodeficiency virus and affecting factors

Gui-Bo Yang

Gui-Bo Yang, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571607; National Major Project for Infectious Diseases Prevention and Treatment, No. 2017ZX10202102003005.

Corresponding author: Gui-Bo Yang, PhD, Professor, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, No. 155 Changbai Road, Changping District, Beijing 102206, China. guiboyang@chinaaids.cn

Received: 2020-05-13
Revised: 2020-06-24
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-09-28

Abstract

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was first reported more than 30 years ago among homosexuals in the United States. The epidemiology of this disease indicates that there are three modes of transmission: Blood, mother-to-child, and sexual contact transmission. The pathogen of AIDS is human immunodeficiency virus (HIV), primarily HIV-1. HIV-1 could not break through the structurally and functionally integral skin, and primarily invades the human body through the mucosa irrespective of their integrity. Therefore, the mucosae are the natural transmission routes for HIV-1. The mucosae involved in HIV-1 transmission include the mucosae of the gastrointestinal tract and the urogenital tract. The risks of HIV-1 transmission vary significantly between mucosal sites and individuals, and are associated with mucosal integrity, abundance of target cells, immune status of the host, commensal microbes, and host genetic background. Many factors are closely related to the barrier function of the mucosa, and studies on their roles in HIV-1 invasion could promote the prevention and control of mucosal transmission of HIV-1.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human immunodeficiency virus; Acquired immunodeficiency syndrome; Route of transmission; Affecting factors

Citation: Yang GB. Transmission routes of human immunodeficiency virus and affecting factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 873-883
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/873.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.873

摘要

在30多年前美国首次报道了同性恋人群中发现的获得性免疫缺陷综合症(acquired immunodeficiency syndromes, AIDS), 其流行特征表明AIDS通过性接

触、母婴和血液三种方式传播. AIDS的病原体为人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV), 主要为HIV-1. HIV-1几乎不能突破结构和功能完整的皮肤, 主要由黏膜(包括结构和功能完整的黏膜)侵入人体. 因此, 黏膜是HIV-1的自然传播途径. 与HIV-1传播有关的黏膜包括消化道黏膜和泌尿生殖道黏膜. 黏膜传播风险存在显著的部位和个体差异, 黏膜结构和功能的完整性、黏膜中靶细胞的丰度、机体免疫状态、黏膜表面共生微生物及宿主遗传背景等都与黏膜传播有关. 许多因素与黏膜屏障功能密切相关, 关于它们在HIV-1入侵中的作用的研究将促进HIV-1黏膜传播的预防和控制.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 人免疫缺陷病毒; 艾滋病; 传播途径; 影响因素

核心提要: 黏膜是人免疫缺陷病毒入侵人体的主要途径. 不同个体及不同黏膜部位的病毒传播风险差异极大. 多种黏膜屏障结构和功能的影响因素可能与人免疫缺陷病毒黏膜传播风险有关, 相关研究将为艾滋病的防控提供新思路.

文献来源: 杨贵波. 人类免疫缺陷病毒的传播途径及影响因素. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 873-883
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/873.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.873

0 引言

艾滋病是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV), 主要是HIV-1, 感染引发的免疫缺陷综合症(acquired immunodeficiency syndromes, AIDS). 据UNAIDS官方网站(2020-03-18), 2018年新发生的HIV-1感染人数170万, 存活的HIV-1感染者3700万, 死于艾滋病相关疾病者77万. 艾滋病自被发现以来, 一直在全球流行, 是全球公共卫生和人类健康的重大挑战. 虽然对艾滋病的研究已开展了三十多年, 各相关领域也取得了长足的进展, 但仍然缺乏安全、有效、经济适用的艾滋病治愈方法、疫苗或局部杀微生物剂. 虽然近年有零星的治愈报道, 但治愈病例数少, 不仅费用高, 风险极大, 且需要特殊设施和资源, 难以大规模开展[1-3]. 事实上, 已有报道观察到CXCR4嗜性HIV-1在CCR5Delta32干细胞治疗后出现反弹[4]. 由于HIV/AIDS主要的自然传播方式是性接触传播, 流行病学干预方法的效果已经很难有大幅提升的空间. 显然, 要从根本上遏制艾滋病必需依靠新的生物学干预措施, 包括能够有效阻止HIV-1传播的方法(保护未感染者)或能够全面清除感染者体内病毒(治愈感染者)的方法[3,5]. 而前者(预防)既可免去罹患疾病的困扰, 又不大量耗费个人财富和国家医疗资源, 应是最为经济有效的方法.

阻止人免疫缺陷病毒感染预防艾滋病传播的潜在措施包括使用疫苗和局部杀微生物剂[6-12]. 虽然疫苗是在感染性疾病预防中被证明最为经济有效的方法, 但由于HIV-1具有复杂的免疫逃逸机制(如潜伏和突变)使得疫苗研究仍然任重而道远[13]. 由于HIV-1主要经性途径传播, 黏膜疫苗、局部杀微生物剂及抗病毒药物局部应用等都有大量研究, 但绝大多数在临床试验显示无效, 有的甚至有促进感染的效果[14]. 暴露前用药的“预防”效果不仅有限, 且受多种因素影响, 并存在耐药和毒副作用等问题[11]. 因此, 迄今仍然缺乏能够完全阻断HIV-1性接触传播的安全、有效和经济适用的方法. 抗病毒药物阻止HIV-1母婴传播(mother-to-child transmission, MTCT)似乎较为成功, 能将围产期MTCT风险从大约25%-30%降低到2%-5%[15,16]; 但近年研究发现, 尽管抗病毒药物可以使许多婴孩不被HIV-1感染, 但那些接触过HIV-1和抗病毒药物的HIV-1未感染的儿童比未接触HIV-1和药物的未感染儿童具有显著增高(70%)的死亡风险[17,18].

尽管人们至今尚未找到预防HIV/AIDS的方法, 但反复接触病毒而未被感染的HIV-1接触未感染者(HIV-1 exposed seronegative, HESN)个体的存在说明人类的免疫系统中存在完全阻止HIV-1黏膜入侵的机制[19-21]. 意味着有可能发现并利用HESN保护机制使更多的人具有HIV-1免疫力. 由于获得与HESN中同样有效的HIV-1感染阻止方法的唯一途径是深入了解HIV-1的传播过程及相关的关键生物学因素. 因此几十年来人们对HIV-1传播早期的病毒宿主相互作用、病毒入侵事件、病毒特征及游离与细胞携带病毒传播效率、各种免疫和天然限制因子等进行了大量研究[22]. 绝大部分对HESN(以及进展速度不同的HIV-1/AIDS患者)的HIV-1相关免疫保护因素的研究仅为相关性研究, 缺乏实验验证. 如对HESN抵抗HIV-1感染的生物学因素的研究中, 发现许多因素与保护相关, 但由于不可能在人体上进行实验验证, 这些保护性因素的实际作用并未得以实验验证. 另一方面, 由于黏膜保护因素复杂, 而大部分研究只是聚焦单一因子, 与体内的实际情况相差甚远. 如一些研究发现CCR5配体水平与HESN有关, 但并非所有HESN中CCR5配体水平都高[23,24]; 又如抗体和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 虽然它们各自都具有保护作用, 但无论是诱导抗体的疫苗还是诱导CTL的疫苗在临床试验中都未能显示很好的保护作用[9,25,26]. 另外已有的研究几乎都是聚焦HIV-1与其靶细胞, 很少聚焦

黏膜上皮细胞屏障. 本文将对黏膜传播相关生物学因素研究的主要结果进行综述.

1 黏膜是HIV-1入侵人体的主要途径, 具有阻止HIV-1感染的能力

关于HIV-1入侵人体的途径及相关影响因素的知识是理性设计阻断HIV-1感染预防艾滋病传播的干预措施的科学基础. 要有效阻断HIV-1传播, 必须要针对性地干预HIV-1传播主要途径上的关键节点. 流行病学调查表明艾滋病有三种不同的传播方式(血液途径、性接触途径和MTCT), 而性接触传播是艾滋病的自然传播方式, 也是最主要的传播方式[27]. 尽管我国曾经是以血液途径传播为主, 但世界范围内性接触传播一直是主要的传播方式[28-30]. 而近年我国艾滋病传播的主要方式也已经与世界上的主要传播方式一致, 即以性接触传播为主.

艾滋病性接触传播包括同性间性接触传播和异性间性接触传播, 是最先确认的艾滋病传播方式[27,29]. 世界范围内大多数HIV-1感染是通过性接触发生的, 约占所有HIV-1感染的80%[27,30]. 性接触传播的病毒(HIV-1)来自于HIV-1阳性个体的黏膜分泌液或精液. 研究表明精液、宫颈和阴道分泌液中均含有游离的病毒和HIV-1感染过的细胞, 游离病毒可以感染未感染的CD4+T淋巴细胞, HIV-1感染细胞可释放病毒或直接通过细胞与细胞之间的直接传播感染新的靶细胞[31]. 另外, 在唾液、乳汁和泪液中也可检出病毒[29,31]. HIV-1感染者与未感染个体在性接触过程中, 携带游离病毒和HIV-1感染细胞的黏膜分泌液或精液与未感染者的黏膜(主要包括直肠黏膜、宫颈和阴道黏膜等)接触, 病毒跨越黏膜侵入未感染者的上皮及上皮下组织, 完成对新个体的感染. 口腔黏膜也可能在性接触传播中发挥作用[29].

MTCT又称垂直传播, 指HIV-1感染母亲将病毒直接传给其孩子的传播方式. MTCT可发生在子宫内、婴儿生产过程中或哺乳过程中[31,32]. 病毒污染的乳汁及其它液体可以接触到婴儿的口腔、咽喉、食道和胃黏膜. 虽然成人的上消化道接触HIV-1后感染风险较低, 但婴儿上消化道发育尚不成熟, 病毒及感染细胞携带的病毒能够通过婴儿的上消化道黏膜侵入体内.

艾滋病血液传播是HIV-1通过携带病毒血液或血液制品的传播. 主要见于静脉吸毒者、血友病患者、接受输血的患者和职业暴露者. 大多数血液传播发生在医疗、静脉吸毒或意外事件中锐器(针具或刀片)刺破皮肤之后, 因此许多文献中称之为经皮肤途径的传播或医源性传播[33]. 我国HIV-1传播一度以血液传播, 包括输血、静脉吸毒等为主要传播方式. 随着血液传播的控制, 近年我国90%以上的新发感染都是经性接触途径传播的, 血液传播已不再是主要的传播方式.

由于艾滋病的主要传播方式为性接触传播[30], 且性接触传播和MTCT中HIV-1都通过黏膜入侵宿主, 而血液传播所占比例越来越小, 因此黏膜是HIV-1入侵人体的主要途径, 是HIV-1入侵的门户.

有证据表明, 黏膜具有阻止HIV-1入侵的能力, 但个体差异较大, 部分个体的黏膜具有完全阻止HIV-1入侵的能力. 首先, 一些个体经黏膜反复接触HIV-1而能长期保持血清学检测和病毒核酸检测阴性, 称HESN. 据Jennes等[34](2004)报道, 40位HESN中仅8位(20%)具有低水平的HIV-1特异的T淋巴细胞, 而100%的HIV-1阳性个体具有HIV-1特异的T淋巴细胞, 表明生殖道黏膜具有天然抗HIV-1感染的抵抗力, 尽管并不是所有个体都具备. 其次, 流行病学研究发现HIV-1经血液传播的风险可高达100%[35], 而黏膜传播风险则相对较低, 直肠接触传播风险为1:20到1:300, 阴道接触传播风险为1:1000到1:10000[36-38], 表明虽然大部分个体的黏膜未能完全阻止HIV-1感染, 但黏膜屏障显著降低了HIV-1感染风险, 而病毒进入机体之后几乎未遇到任何抵抗. 第三, 在灵长类动物攻毒实验中, 黏膜攻毒导致动物感染所需的病毒剂量或攻毒次数都显著大于血液途径. 第四, 体外组织细胞培养实验证明黏膜上皮具有HIV-1屏障作用, HIV-1不能自由跨越肠道上皮[39]. 这些数据不仅证明黏膜具有天然抵抗HIV-1感染的能力, 更重要的是它表明在黏膜部位可以有效(HESN中100%)阻止HIV-1感染, 预防HIV/AIDS传播.

2 黏膜上皮屏障是黏膜免疫系统的重要成分, 是在HIV-1入侵路径上最重要的分水岭

HIV-1能否跨越黏膜上皮在很大程度上决定着HIV-1感染是否成功. 虽然宿主遗传因素可影响靶细胞抵抗HIV-1感染的能力和宿主针对HIV-1的免疫应答, 少数个体(如携带CCR5Delta32的个体)具有HIV-1抗性; 但研究表明, 虽然体内都具有抑制HIV-1感染靶细胞和复制的各种因素, 但由于HIV-1具有逃逸甚至利用宿主天然和获得性免疫保护机制的能力, 绝大多数宿主都未能阻止侵入体内的HIV-1感染靶细胞和复制[40-45]. 由于黏膜, 尤其是肠道黏膜, 具有十分丰富的HIV-1靶细胞, 包括巨噬细胞、树突状细胞和CD4+T淋巴细胞, 一旦病毒跨越黏膜上皮屏障, 感染几乎是不可避免的[5,46]. 这也可从血液传播风险可高达100%得到印证.

HIV-1黏膜传播的主要过程包括HIV-1污染精液或黏膜分泌液沉淀在黏膜表面, 病毒跨越黏膜上皮, 然后病毒与黏膜中的靶细胞通过受体结合, 进入靶细胞. 由于黏膜中HIV-1的靶细胞, 包括树突状细胞、巨噬细胞

和CD4+T淋巴细胞十分丰富, HIV-1一旦跨越上皮层便有足够的机会与靶细胞相遇[47,48]. 近年有研究发现黏膜中几乎无处不在的成纤维细胞也能促进HIV-1感染CD4+T淋巴细胞[49]. 因此, 虽然对于大多数病原体黏膜上皮屏障是机体的第一道屏障, 但对于HIV-1来说几乎是HIV-1与靶细胞间的最后一道屏障.

经黏膜途径反复接触HIV-1的HESN可能是黏膜上皮屏障成功地阻止HIV-1感染的最好例证. 在这些HESN中, 有感染和复制能力的HIV-1很可能未能跨越黏膜上皮, 因为虽然在部分HESN个体中能够检测到HIV-1特异的T淋巴细胞, 但并无证据表明具有感染能力的HIV-1成功地进入了这些个体. 而HIV-1特异T淋巴细胞的存在可能是HIV-1分解后的抗原通过抗原摄取机制进入黏膜, 活化黏膜B淋巴细胞, 或通过树突状细胞交叉呈递活化T淋巴细胞[34]. 另外, 动物体内实验证明用抗体阻止SIV跨越黏膜就能够阻止SIV感染, 而无论是抗体还是CTL在感染个体中的作用都非常有限[50,51]. 这些结果表明阻止HIV-1跨越上皮屏障就有可能成功地阻止HIV-1和艾滋病传播. 而当病毒跨越黏膜屏障后, 无论是抗体还是CTL都无法完全控制或清除体内的病毒.

与HIV-1入侵有关的黏膜包括泌尿生殖道和消化道黏膜, 上皮层为单层柱状上皮(如直肠黏膜上皮、子宫内膜、和子宫内颈黏膜)或复层扁平上皮(如口腔黏膜、阴道和子宫外颈). 其中单层柱状上皮仅由一层柱状上皮细胞及紧密连接蛋白连接而成, 是物理屏障最薄弱的黏膜上皮[52]. 由于在艾滋病同性、异性和MTCT中都涉及单层上皮细胞屏障, 对单层上皮屏障在阻止HIV-1入侵中的作用和影响因素的认识可促进艾滋病预防研究[19]. 现有的报道包括基于体外培养人肠上皮细胞单层和肠黏膜组织培养模型的研究[53,54]、基于HESN及不同进展人群的相关性研究和基于各种实验动物模型的研究[19,55,56], 所得结果表明HIV-1可能通过上皮细胞之间的缝隙和上皮细胞胞体跨越肠上皮屏障[57]. 上皮细胞之间的细胞间隙具有紧密连接封闭, 是肠黏膜上皮阻止病原体及其产物的重要屏障; 迄今未见关于HIV-1跨越结构和功能完整的紧密连接的报道. 但HIV-1有可能通过破坏紧密连接实现跨黏膜屏障入侵[58,59]. HIV-1经肠上皮细胞内跨越上皮屏障的研究表明HIV-1至少存在两条潜在的路径穿越上皮细胞: 一是HIV-1感染肠道上皮细胞并释放病毒到体内[60,61], 二是肠上皮细胞摄取HIV-1通过穿胞转运跨越上皮屏障[39,53,54].

3 多种因素参与上皮屏障完整性调节, 是HIV-1跨越上皮屏障的潜在影响因素

在MTCT(尤其是HIV-1阳性母亲哺乳)和性接触(尤其是男男性接触)传播中胃肠道黏膜上皮都是HIV-1入侵的主要屏障. 胃肠道黏膜上皮主要由位于黏膜最外层的柱状上皮细胞构成. 已有研究表明肠上皮细胞不仅是肠上皮物理屏障的主要结构成分, 也是肠上皮屏障的主要调节者[62]. 由于肠黏膜上皮细胞位于黏膜最表浅层, 可以直接与肠腔内的各种物质接触, 通过其表达的各种受体感知肠腔内的共生微生物及其代谢产物和食物及其携带的病原微生物及其它有害物质. 肠上皮细胞可表达能够识别微生物的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)如Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、NOD样受体和RIG-1样受体等, 微生物表达的微生物相关分子模式(microorganism-associated molecular patterns, MAMPs), 病原微生物表达的常称为病原相关分子模式分子, 如脂多糖、脂磷壁酸、肽聚糖和双链病毒RNA等[63-65]. 肠道微生物可通过MAMPs与PRRs的相互作用调节肠上皮细胞的基因表达, 包括PRRs自身(如两歧双歧杆菌上调TLR3)的表达[64,66], 从而影响肠道屏障结构和免疫功能. 例如通过肠上皮细胞内的TLR2信号通路, 肠道微生物可以影响抗微生物肽的表达和紧密连接的完整性[67,68]. 另外, 一些微生物成分(如phenazines和naphthoquinone phthiocol)可以直接与宿主细胞核转录调控因子AhR相结合诱导固有免疫抗菌反应[69].

肠道微生物除通过MAMP与肠上皮细胞相互作用外, 还可以通过其代谢产物影响那些能够调节上皮屏障功能的免疫细胞[如辅助性T细胞17 (T helper 17, Th17)], 进而影响肠上皮屏障功能[63,70]. 例如, 胆酸是肝脏合成释放到十二指肠的胆固醇衍生物, 其在肠道共生微生物等的作用下可产生次生物如3-OxoLCA. 最新研究发现3-OxoLCA能够与ROR γ t结合从而抑制Th17细胞分化[71]. 由于Th17细胞可以通过表达IL-17A和IL-22等细胞因子参与上皮屏障(如紧密连接)功能的维持. 一些共生微生物的代谢产物, 如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs), 不仅能够调节黏膜调节性T细胞[72], 还能为结肠的肠细胞提供能量(如丁酸盐), 并且可以直接与肠上皮细胞内的PPAR-γ相互作用调节肠上皮细胞的多种基因的表达[73]. 早有研究表明SCFA可以直接影响肠上皮屏障通透性[74], 丁酸盐(重要SCFA之一)可以通过升高AMPK活性来促进紧密连接组装[75]从而促进肠上皮的屏障功能. 因此, 肠腔内容物(包括共生微生物及其代谢产物)可能是肠道上皮屏障调节的重要因素之一.

神经内分泌物质对黏膜免疫系统的影响已经研究了很多年, 虽然生殖系统激素与HIV-1性接触传播的关系已基本确立[48,76,77], 但肠道神经内分泌物质与艾滋病相关肠道免疫功能关系的研究几乎是空白. 越来越多的研究表明神经和内分泌系统对黏膜免疫系统的影响是

不容忽视的. 尤其是近年越来越多的关于脑-肠轴、肠道菌群与肠道免疫及大脑关系的研究表明黏膜免疫系统并非独立的, 与肠道菌群(如上述)、神经和内分泌系统密切关联[78,79]. 如研究显示VIP(血管活性肠肽: 肠道内分泌细胞和神经元都可分泌)可以通过固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC) 3表达的VIP受体促进肠黏膜中ILC3表达IL-22. 而IL-22不仅参与肠黏膜抗感染免疫, 而且参与维持肠上皮屏障的完整性[79,80]. 虽然神经内分泌因素参与肠道黏膜屏障功能的调节, 但在抗HIV-1入侵的免疫屏障中的作用尚待研究.

精液不仅是艾滋病性接触传播中HIV-1的载体, 也是HIV-1传播效率的重要影响因素[81,82]. 精液中含有游离的HIV-1病毒粒子、HIV-1感染的白细胞和附着在精子上的HIV-1病毒, 游离病毒和感染过的白细胞在病毒传播中发挥主要作用. 精液一方面可以促进HIV-1感染: 如精子可以促进HIV-1传给树突状细胞(dendritic cells, DC)、精液可以改变阴道内的pH值而促进HIV-1感染、精液可以诱导女性生殖道炎症反应促进HIV-1感染、精液中的淀粉样原纤维可促进HIV-1感染、精液中含有高浓度免疫调节因子可通过抑制对HIV-1的免疫应答促进HIV-1感染[81,83-85]. 另一方面精液也可能抑制HIV-1感染: 如精液可以抑制HIV-1与DC-SIGN的结合及HIV-1从DC向CD4+T细胞的传播[86]. 精液中也含有多种能够影响黏膜屏障的激素和细胞因子等成分[48], 是否和如何参与HIV-1跨上皮入侵缺乏系统深入的研究.

4 结论

近四十年来人们就HIV-1感染相关生物学因素进行了海量的研究[87-92]. 不仅研究了HESN, 还研究了长期不进展者、高级控制者和进展快慢不同的各种人群[93]. 研究涉及(1)获得性免疫应答各环节, 如抗原呈递(ERAP2)、免疫调节及体液和细胞免疫保护; (2)固有免疫应答各环节, 如模式识别受体(TLR3)、调节和效应分子(如抗菌肽); (3)各种宿主限制因子(APBEC3G、TRIM5和Mx2等); (4)病毒生物学特性及感染过程各个环节, 如病毒定向转运到靶细胞、病毒进入(CCR5)和复制等. 接触未感染者在反复接触HIV-1后并不被感染[94-96], 可能的保护机制包括: (1)病毒辅助受体CCR5的表达缺乏或低表达[97]; (2)趋化因子MIP-α/β、RANTES或SDF-1表达水平高[98]; (3)靶细胞凋亡[99]; (4)SLPI、Defensins、Cathelicidin、TRIM5α、APOBEC-3G、SAMHD1、Serpina1和Elafin等宿主抗病毒因子或限制因子[100]; (5)IRF-1表达水平低[101]; (6)自然杀伤细胞和DC细胞活性高[102,103]; (7)存在具中和活性的IgA[104]; (8)存在有效的多功能性CD4+T和CD8+T细胞应答[105-107]. 虽然大部分结果来自相关性研究, 但一些保护性机制, 特别是中和抗体、CTL和CCR5突变的保护作用可以说是进行了机制性研究和概念验证[11]. 然而随着基于抗体和CTL的各种疫苗的相继失败和CCR5突变细胞移植治愈病例数量十分有限的客观现实[1,108-111]摆在人们面前, 我们应该清楚地认识到, 虽然研究了近40年, 也取得了长足的进展[1-3], 但目前对许多关键的保护因素及其相互作用的认识仍然不足, 成为研发HIV-1感染预防措施的主要科学障碍[21].

由于黏膜是HIV-1入侵人体的主要门户, 关闭HIV-1入侵的大门[112]使病毒无门可入, 是预防HIV-1感染和艾滋病的理想方法. 疫苗是阻止和预防病原体黏膜传播的重要手段. 对HIV-1疫苗的研究自HIV-1发现以来从来没有间断过. 几乎是人们能够想到的可以作为疫苗靶点的HIV-1组分和宿主分子都进行过研究, 包括那些在HIV-1感染过程中与HIV-1相互作用的宿主分子或病毒携带宿主分子, 如CCR5和MHC分子等[113,114]. 疫苗形式包括蛋白疫苗、核酸疫苗、载体疫苗等, 疫苗效应机制包括抗体和CTL等. 但无一例外地, 所有疫苗要么没能进入临床试验, 要么在临床试验中未显示出足够的临床保护效果, 有的甚至具有促进感染的作用[25,26,109,115]. 被动免疫的方法也有不少尝试. 分泌型IgA和IgM是黏膜保护的主要免疫效应分子, 在临床观察和体外研究中都证明其与黏膜保护有关. 但能够诱导黏膜HIV-1特异分泌型抗体的疫苗并未能100%地阻止病毒经黏膜途径感染受试动物, 中和抗体(包括广谱中和抗体)也未能100%阻止病毒经黏膜途径感染受试动物[116]. 事实上, 临床研究中也发现一些接触未感染者黏膜分泌液中检测不到HIV-1特异的IgA或IgM[21]. 体外上皮细胞模型研究证明HIV-1 Env特异的dIgA和IgM可以阻止HIV-1跨越上皮屏障, 但其抑制作用分别为60%和80%, 不能100%阻止HIV-1跨越完整的上皮屏障, 且在上皮顶端加入抗体几乎无阻断作用[53]. 即使是广谱中和抗体(2F5、2G12和IgG1b12)也不一定能有效阻止病毒的穿胞转运[117,118]. 至于CTL是否及如何阻止HIV-1跨上皮入侵尚不清楚[119,120].

局部杀微生物剂也是人类阻断黏膜传播的重要方法. 对HIV-1局部杀微生物剂的研究也从来没有停止过. 按效应机制抗HIV-1的微生物杀菌剂包括: 直接灭活HIV-1病毒(如N-9和BufferGel), 抑制病毒复制(如UC-781和TMC120), 阻止病毒进入(如PRO2000、CV-N和BMS378806), 阻止宿主分子与病毒相互作用(如APO-RANTES和TNX355)等[121], 但绝大多数未能通过临床试验. 虽然抗病毒药物[如替诺福韦(tenofovir, TFV)和达匹维林(dapivirine, DPV)等]在局部杀微生物剂中的应用虽然显示出一定的效果, 但临床实验显示其效果(TFV: 39%-54%; DPV: 27%-37%)也大有提升空间[122,123].

值得特别注意的是, 由于TFV和DPV等抗病毒药物也是HIV-1治疗用药, 存在加快耐药株产生和对耐药株黏膜传播无阻止作用的风险[124]. 因此, 虽然许多候选局部杀微生物剂进入了临床试验, 但人们依然缺乏安全、完全有效和适合临床应用的局部杀微生物剂[47]. 另外, 虽然口服抗病毒药物也用于“预防”性传播, 但效果尚不如安全套[125,126], 不仅需要较高的药物依从性, 而且还存在毒副作用、促进耐药株流行、甚至感染上耐药株的风险[124,127].

虽然HESN的存在告诉我们存在阻止HIV-1传播的方法, 但人们通过近40年的探索并未找到. 充分说明人们关于HIV-1传播、感染和复制等生物学过程的知识存在明显缺口. 虽然黏膜上皮屏障在HIV-1传播路径上占据着十分独特的位置, 可能是HIV-1性接触(尤其是经直肠黏膜)传播和MTCT中病毒入侵的关键部位[128]; 成功阻止HIV-1跨越这些部位的黏膜上皮, 将有望显著降低HIV-1的感染率[112,129]. 但人们对影响HIV-1跨越这些薄弱部位的影响因素研究薄弱, 缺乏人为干预的靶点, 因此亟待研究.

5 参考文献

1 Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, Schneider T, Hofmann J, Kücherer C, Blau O, Blau IW, Hofmann WK, Thiel E. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 692-698 [PMID: 19213682 DOI: 10.1056/NEJMoa0802905]

2 Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppa D, Salgado M, Martinez-Picado J, Nijhuis M, Wensing AMJ, Lee H, Grant P, Nastouli E, Lambert J, Pace M, Salasc F, Monit C, Innes AJ, Muir L, Waters L, Frater J, Lever AML, Edwards SG, Gabriel IH, Olavarria E. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019; 568: 244-248 [PMID: 30836379 DOI: 10.1038/s41586-019-1027-4]

3 Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature* 2019; 576: 397-405 [PMID: 31853080 DOI: 10.1038/s41586-019-1841-8]

4 Kordelas L, Verheyen J, Beelen DW, Horn PA, Heinold A, Kaiser R, Trenschel R, Schadendorf D, Dittmer U, Esser S; Essen HIV AlloSCT Group. Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 Delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014; 371: 880-882 [PMID: 25162903 DOI: 10.1056/NEJMc1405805]

5 Haase AT. Early events in sexual transmission of HIV and SIV and opportunities for interventions. *Annu Rev Med* 2011; 62: 127-139 [PMID: 21054171 DOI: 10.1146/annurev-med-080709-124959]

6 Notario-Pérez F, Ruiz-Caro R, Veiga-Ochoa MD. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: from past failures to future hopes. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 1767-1787 [PMID: 28670111 DOI: 10.2147/DDDT.S133170]

7 Anderson DJ, Politch JA, Zeitlin L, Hiatt A, Kadasia K, Mayer KH, Ruprecht RM, Villinger F, Whaley KJ. Systemic and topical use of monoclonal antibodies to prevent the sexual transmission of HIV. *AIDS* 2017; 31: 1505-1517 [PMID: 28463876 DOI: 10.1097/QAD.0000000000001521]

8 Pavot V, Rochereau N, Lawrence P, Girard MP, Genin C, Verrier B, Paul S. Recent progress in HIV vaccines inducing mucosal immune responses. *AIDS* 2014; 28: 1701-1718 [PMID: 25009956 DOI: 10.1097/QAD.0000000000000308]

9 Yu M, Vajdy M. Mucosal HIV transmission and vaccination strategies through oral compared with vaginal and rectal routes. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1181-1195 [PMID: 20624114 DOI: 10.1517/14712598.2010.496776]

10 Cutler B, Justman J. Vaginal microbicides and the prevention of HIV transmission. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 685-697 [PMID: 18992405 DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70254-8]

11 Klasse PJ, Shattock R, Moore JP. Antiretroviral drug-based microbicides to prevent HIV-1 sexual transmission. *Annu Rev Med* 2008; 59: 455-471 [PMID: 17892435 DOI: 10.1146/annurev.med.59.061206.112737]

12 Lederman MM, Offord RE, Hartley O. Microbicides and other topical strategies to prevent vaginal transmission of HIV. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 371-382 [PMID: 16639430 DOI: 10.1038/nri1848]

13 Kozlowski PA, Aldovini A. Mucosal Vaccine Approaches for Prevention of HIV and SIV Transmission. *Curr Immunol Rev* 2019; 15: 102-122 [PMID: 31452652 DOI: 10.2174/1573395514666180605092054]

14 Sekaly RP. The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development? *J Exp Med* 2008; 205: 7-12 [PMID: 18195078 DOI: 10.1084/jem.20072681]

15 Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hébert C, Delfraissy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ, Blanche S; Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-2093 [PMID: 11311097 DOI: 10.1001/jama.285.16.2083]

16 European Collaborative Study.. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458-465 [PMID: 15668871 DOI: 10.1086/427287]

17 Shapiro RL, Lockman S, Kim S, Smeaton L, Rahkola JT, Thior I, Wester C, Moffat C, Arimi P, Ndase P, Asmelash A, Stevens L, Montano M, Makhema J, Essex M, Janoff EN. Infant morbidity, mortality, and breast milk immunologic profiles among breast-feeding HIV-infected and HIV-uninfected women in Botswana. *J Infect Dis* 2007; 196: 562-569 [PMID: 17624842 DOI: 10.1086/519847]

18 Brennan AT, Bonawitz R, Gill CJ, Thea DM, Kleinman M, Useem J, Garrison L, Ceccarelli R, Udokwu C, Long L, Fox MP. A meta-analysis assessing all-cause mortality in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children. *AIDS* 2016; 30: 2351-2360 [PMID: 27456985 DOI: 10.1097/QAD.0000000000001211]

19 Fenizia C, Saulle I, Clerici M, Biasin M. Genetic and epigenetic regulation of natural resistance to HIV-1 infection: new approaches to unveil the HESN secret. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16: 429-445 [PMID: 32085689 DOI: 10.1080/1744666X.2020.1732820]

20 Ortega PAS, Saulle I, Mercurio V, Ibba SV, Lori EM, Fenizia C, Masetti M, Trabattoni D, Caputo SL, Vichi F, Mazzotta F, Clerici M, Biasin M. Interleukin 21 (IL-21)/microRNA-29 (miR-29) axis is associated with natural resistance to HIV-1 infection. *AIDS* 2018; 32: 2453-2461 [PMID: 30005016 DOI: 10.1097/QAD.0000000000001938]

21 Tomescu C, Abdulhaqq S, Montaner LJ. Evidence for the innate immune response as a correlate of protection in human

immunodeficiency virus (HIV)-1 highly exposed seronegative subjects (HESN). *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 158-169 [PMID: 21413945 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04379.x]
22 Ronen K, Sharma A, Overbaugh J. HIV transmission biology: translation for HIV prevention. *AIDS* 2015; 29: 2219-2227 [PMID: 26418086 DOI: 10.1097/QAD.0000000000000845]
23 Iqbal SM, Ball TB, Kimani J, Kiama P, Thottingal P, Embree JE, Fowke KR, Plummer FA. Elevated T cell counts and RANTES expression in the genital mucosa of HIV-1-resistant Kenyan commercial sex workers. *J Infect Dis* 2005; 192: 728-738 [PMID: 16088822 DOI: 10.1086/432482]
24 Fowke KR, Dong T, Rowland-Jones SL, Oyugi J, Rutherford WJ, Kimani J, Krausa P, Bwayo J, Simonsen JN, Shearer GM, Plummer FA. HIV type 1 resistance in Kenyan sex workers is not associated with altered cellular susceptibility to HIV type 1 infection or enhanced beta-chemokine production. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 1521-1530 [PMID: 9840285 DOI: 10.1089/aid.1998.14.1521]
25 Bekker LG, Tatoud R, Dabis F, Feinberg M, Kaleebu P, Marovich M, Ndung'u T, Russell N, Johnson J, Luba M, Fauci AS, Morris L, Pantaleo G, Buchbinder S, Gray G, Vekemans J, Kim JH, Levy Y, Corey L, Shattock R, Makanga M, Williamson C, Dieffenbach C, Goodenow MM, Shao Y, Staprans S, Warren M, Johnston MI. The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment. *Lancet* 2020; 395: 384-388 [PMID: 31806257 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32682-0]
26 Larijani MS, Ramezani A, Sadat SM. Updated Studies on the Development of HIV Therapeutic Vaccine. *Curr HIV Res* 2019; 17: 75-84 [PMID: 31210114 DOI: 10.2174/1570162X17666190618160608]
27 De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS* 2012; 26: 1205-1213 [PMID: 22706007 DOI: 10.1097/QAD.0b013e328354622a]
28 Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report; 2018 (Preliminary). Available from: http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html
29 van der Graaf M, Diepersloot R. Sexual transmission of HIV: routes, efficiency, cofactors and prevention. A survey of the literature. *Infection* 1989; 17: 210-215 [PMID: 2670765 DOI: 10.1007/bf01639521]
30 Royce RA, Seña A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997; 336: 1072-1078 [PMID: 9091805 DOI: 10.1056/NEJM199704103361507]
31 Phillips DM. The role of cell-to-cell transmission in HIV infection. *AIDS* 1994; 8: 719-731 [PMID: 8086128 DOI: 10.1097/00002030-199406000-00001]
32 Mofenson LM. Mother-child HIV-1 transmission: Timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 759-784 [PMID: 9430166 DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70343-0]
33 Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2006; 20: 805-812 [PMID: 16549963 DOI: 10.1097/01.aids.0000218543.46963.6d]
34 Jennes W, Vuylsteke B, Borget MY, Traore-Ettiegne V, Maurice C, Nolan M, Nkengasong JN, Kestens L. HIV-specific T helper responses and frequency of exposure among HIV-exposed seronegative female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 2004; 189: 602-610 [PMID: 14767812 DOI: 10.1086/381454]
35 Moore A, Herrera G, Nyamongo J, Lackritz E, Granade T, Nahlen B, Oloo A, Opondo G, Muga R, Janssen R. Estimated risk of HIV transmission by blood transfusion in Kenya. *Lancet* 2001; 358: 657-660 [PMID: 11530174 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05783-X]
36 Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, Lutalo T, Li X, vanCott T, Quinn TC; Rakai Project Team. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357: 1149-1153 [PMID: 11323041 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04331-2]
37 Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, Vittinghoff E. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 350-357 [PMID: 9270414 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009276]
38 Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 306-311 [PMID: 10430236 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010003]
39 Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med* 1997; 3: 42-47 [PMID: 8986739 DOI: 10.1038/nm0197-42]
40 Paquin-Proulx D, Gibbs A, Bächle SM, Checa A, Introini A, Leeansyah E, Wheelock CE, Nixon DF, Broliden K, Tjernlund A, Moll M, Sandberg JK. Innate Invariant NKT Cell Recognition of HIV-1-Infected Dendritic Cells Is an Early Detection Mechanism Targeted by Viral Immune Evasion. *J Immunol* 2016; 197: 1843-1851 [PMID: 27481843 DOI: 10.4049/jimmunol.1600556]
41 Chung AW, Isitman G, Navis M, Kramski M, Center RJ, Kent SJ, Stratov I. Immune escape from HIV-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 7505-7510 [PMID: 21502492 DOI: 10.1073/pnas.1016048108]
42 Ammaranond P, van Bockel DJ, Petoumenos K, McMurchie M, Finlayson R, Middleton MG, Davenport MP, Venturi V, Suzuki K, Gelgor L, Kaldor JM, Cooper DA, Kelleher AD. HIV immune escape at an immunodominant epitope in HLA-B*27-positive individuals predicts viral load outcome. *J Immunol* 2011; 186: 479-488 [PMID: 21115730 DOI: 10.4049/jimmunol.0903227]
43 Kirchhoff F. Immune evasion and counteraction of restriction factors by HIV-1 and other primate lentiviruses. *Cell Host Microbe* 2010; 8: 55-67 [PMID: 20638642 DOI: 10.1016/j.chom.2010.06.004]
44 Davenport MP, Loh L, Petravic J, Kent SJ. Rates of HIV immune escape and reversion: implications for vaccination. *Trends Microbiol* 2008; 16: 561-566 [PMID: 18964018 DOI: 10.1016/j.tim.2008.09.001]
45 Cunningham AL, Harman AN, Donaghy H. DC-SIGN 'AIDS' HIV immune evasion and infection. *Nat Immunol* 2007; 8: 556-558 [PMID: 17514207 DOI: 10.1038/ni0607-556]
46 Wood LF, Chahroudi A, Chen HL, Jaspan HB, Sodora DL. The oral mucosa immune environment and oral transmission of HIV/SIV. *Immunol Rev* 2013; 254: 34-53 [PMID: 23772613 DOI: 10.1111/imr.12078]
47 Coutinho C, Sarmento B, das Neves J. Targeted microbicides for preventing sexual HIV transmission. *J Control Release* 2017; 266: 119-128 [PMID: 28951320 DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.030]
48 Dupont HA, Lam J, Woods MW, Zahoor MA, Kaushic C. Hormonal influence on HIV-1 transmission in the female genital tract: New insights from systems biology. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80: e13019 [PMID: 30014538 DOI: 10.1111/aji.13019]
49 Neidleman JA, Chen JC, Kohgadai N, Müller JA, Laustsen A, Thavachelvam K, Jang KS, Stürzel CM, Jones JJ, Ochsenbauer C, Chitre A, Somsouk M, Garcia MM, Smith JF, Greenblatt RM, Münch J, Jakobsen MR, Giudice LC, Greene WC, Roan

NR. Mucosal stromal fibroblasts markedly enhance HIV infection of CD4+ T cells. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006163 [PMID: 28207890 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006163]
50 Veazey RS, Shattock RJ, Pope M, Kirijan JC, Jones J, Hu Q, Ketas T, Marx PA, Klasse PJ, Burton DR, Moore JP. Prevention of virus transmission to macaque monkeys by a vaginally applied monoclonal antibody to HIV-1 gp120. *Nat Med* 2003; 9: 343-346 [PMID: 12579198 DOI: 10.1038/nm833]
51 Hessell AJ, Poignard P, Hunter M, Hangartner L, Tehrani DM, Bleeker WK, Parren PW, Marx PA, Burton DR. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques. *Nat Med* 2009; 15: 951-954 [PMID: 19525965 DOI: 10.1038/nm.1974]
52 Stieh DJ, Maric D, Kelley ZL, Anderson MR, Hattaway HZ, Beilfuss BA, Rothwangl KB, Veazey RS, Hope TJ. Vaginal challenge with an SIV-based dual reporter system reveals that infection can occur throughout the upper and lower female reproductive tract. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004440 [PMID: 25299616 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004440]
53 Bomsel M, Heyman M, Hocini H, Lagaye S, Belec L, Dupont C, Desgranges C. Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM. *Immunity* 1998; 9: 277-287 [PMID: 9729048 DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80610-x]
54 Meng G, Wei X, Wu X, Sellers MT, Decker JM, Moldoveanu Z, Orenstein JM, Graham MF, Kappes JC, Mestecky J, Shaw GM, Smith PD. Primary intestinal epithelial cells selectively transfer R5 HIV-1 to CCR5+ cells. *Nat Med* 2002; 8: 150-156 [PMID: 11821899 DOI: 10.1038/nm0202-150]
55 Baba TW, Trichel AM, An L, Liska V, Martin LN, Murphey-Corb M, Ruprecht RM. Infection and AIDS in adult macaques after nontraumatic oral exposure to cell-free SIV. *Science* 1996; 272: 1486-1489 [PMID: 8633242 DOI: 10.1126/science.272.5267.1486]
56 Chenine AL, Siddappa NB, Kramer VG, Sciaranghella G, Rasmussen RA, Lee SJ, Santosuosso M, Poznansky MC, Velu V, Amara RR, Souder C, Anderson DC, Villinger F, Else JG, Novembre FJ, Strobert E, O'Neil SP, Secor WE, Ruprecht RM. Relative transmissibility of an R5 clade C simian-human immunodeficiency virus across different mucosae in macaques parallels the relative risks of sexual HIV-1 transmission in humans via different routes. *J Infect Dis* 2010; 201: 1155-1163 [PMID: 20214475 DOI: 10.1086/651274]
57 Hocini H, Bomsel M. Infectious human immunodeficiency virus can rapidly penetrate a tight human epithelial barrier by transcytosis in a process impaired by mucosal immunoglobulins. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 3: S448-S453 [PMID: 10099117 DOI: 10.1086/314802]
58 Nazli A, Chan O, Dobson-Belaire WN, Ouellet M, Tremblay MJ, Gray-Owen SD, Arsenault AL, Kaushic C. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000852 [PMID: 20386714 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000852]
59 Wang F, Cui Y, Shen X, Wang S, Yang GB. IL-17A and IL-17F repair HIV-1 gp140 damaged Caco-2 cell barriers by upregulating tight junction genes. *Microbes Infect* 2019; 21: 393-400 [PMID: 30951887 DOI: 10.1016/j.micinf.2019.03.003]
60 Fantini J, Yahi N, Chermann JC. Human immunodeficiency virus can infect the apical and basolateral surfaces of human colonic epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9297-9301 [PMID: 1718004 DOI: 10.1073/pnas.88.20.9297]
61 Fantini J, Cook DG, Nathanson N, Spitalnik SL, Gonzalez-Scarano F. Infection of colonic epithelial cell lines by type 1 human immunodeficiency virus is associated with cell surface expression of galactosylceramide, a potential alternative gp120 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2700-2704 [PMID: 8464878 DOI: 10.1073/pnas.90.7.2700]
62 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
63 Lopez CA, Kingsbury DD, Velazquez EM, Bäumler AJ. Collateral damage: microbiota-derived metabolites and immune function in the antibiotic era. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 156-163 [PMID: 25121745 DOI: 10.1016/j.chom.2014.07.009]
64 Furrie E, Macfarlane S, Thomson G, Macfarlane GT; Microbiology & Gut Biology Group; Tayside Tissue Tumour Bank. Toll-like receptors-2, -3 and -4 expression patterns on human colon and their regulation by mucosal-associated bacteria. *Immunology* 2005; 115: 565-574 [PMID: 16011525 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02200.x]
65 Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413: 732-738 [PMID: 11607032 DOI: 10.1038/35099560]
66 Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197-216 [PMID: 11861602 DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359]
67 Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. *Gastroenterology* 2004; 127: 224-238 [PMID: 15236188 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.015]
68 Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2007; 132: 1359-1374 [PMID: 17408640 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.056]
69 Moura-Alves P, Faé K, Houthuys E, Dorhoi A, Kreuchwig A, Furkert J, Barison N, Diehl A, Munder A, Constant P, Skrahina T, Guhlich-Bornhof U, Klemm M, Koehler AB, Bandermann S, Goosmann C, Mollenkopf HJ, Hurwitz R, Brinkmann V, Fillatreau S, Daffe M, Tümmler B, Kolbe M, Oschkinat H, Krause G, Kaufmann SH. AhR sensing of bacterial pigments regulates antibacterial defence. *Nature* 2014; 512: 387-392 [PMID: 25119038 DOI: 10.1038/nature13684]
70 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
71 Hang S, Paik D, Yao L, Kim E, Trinath J, Lu J, Ha S, Nelson BN, Kelly SP, Wu L, Zheng Y, Longman RS, Rastinejad F, Devlin AS, Krout MR, Fischbach MA, Littman DR, Huh JR. Bile acid metabolites control T_H17 and T_{reg} cell differentiation. *Nature* 2019; 576: 143-148 [PMID: 31776512 DOI: 10.1038/s41586-019-1785-z]
72 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
73 Alex S, Lange K, Amolo T, Grinstead JS, Haakonsson AK, Szalowska E, Koppen A, Mudde K, Haenen D, Al-Lahham S, Roelofsen H, Houtman R, van der Burg B, Mandrup S, Bonvin AM, Kalkhoven E, Müller M, Hooiveld GJ, Kersten S. Short-chain fatty acids stimulate angiopoietin-like 4 synthesis in human colon adenocarcinoma cells by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 1303-1316 [PMID: 23339868 DOI: 10.1128/MCB.00858-12]
74 Mariadason JM, Barkla DH, Gibson PR. Effect of short-chain fatty acids on paracellular permeability in Caco-2 intestinal epithelium model. *Am J Physiol* 1997; 272: G705-G712 [PMID: 9142899 DOI: 10.1152/ajpgi.1997.272.4.G705]

75 Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009; 139: 1619-1625 [PMID: 19625695 DOI: 10.3945/jn.109.104638]

76 Saba E, Origoni M, Taccagni G, Ferrari D, Doglioni C, Nava A, Lisco A, Grivel JC, Margolis L, Poli G. Productive HIV-1 infection of human cervical tissue ex vivo is associated with the secretory phase of the menstrual cycle. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 1081-1090 [PMID: 23385427 DOI: 10.1038/mi.2013.2]

77 Sampah ME, Laird GM, Blankson JN, Siliciano RF, Coleman JS. Medroxyprogesterone acetate increases HIV-1 infection of unstimulated peripheral blood mononuclear cells in vitro. *AIDS* 2015; 29: 1137-1146 [PMID: 26035316 DOI: 10.1097/QAD.0000000000000681]

78 Obata Y, Castaño Á, Boeing S, Bon-Frauches AC, Fung C, Fallesen T, de Agüero MG, Yilmaz B, Lopes R, Huseynova A, Horswell S, Maradana MR, Boesmans W, Vanden Berghe P, Murray AJ, Stockinger B, Macpherson AJ, Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature* 2020; 578: 284-289 [PMID: 32025031 DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8]

79 Seillet C, Luong K, Tellier J, Jacquelot N, Shen RD, Hickey P, Wimmer VC, Whitehead L, Rogers K, Smyth GK, Garnham AL, Ritchie ME, Belz GT. The neuropeptide VIP confers anticipatory mucosal immunity by regulating ILC3 activity. *Nat Immunol* 2020; 21: 168-177 [PMID: 31873294 DOI: 10.1038/s41590-019-0567-y]

80 Neil JA, Matsuzawa-Ishimoto Y, Kernbauer-Hölzl E, Schuster SL, Sota S, Venzon M, Dallari S, Galvao Neto A, Hine A, Hudesman D, Loke P, Nice TJ, Cadwell K. IFN-I and IL-22 mediate protective effects of intestinal viral infection. *Nat Microbiol* 2019; 4: 1737-1749 [PMID: 31182797 DOI: 10.1038/s41564-019-0470-1]

81 Zirafi O, Kim KA, Roan NR, Kluge SF, Müller JA, Jiang S, Mayer B, Greene WC, Kirchhoff F, Münch J. Semen enhances HIV infectivity and impairs the antiviral efficacy of microbicides. *Sci Transl Med* 2014; 6: 262ra157 [PMID: 25391483 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009634]

82 Sabatté J, Remes Lenicov F, Cabrini M, Rodriguez Rodrigues C, Ostrowski M, Ceballos A, Amigorena S, Geffner J. The role of semen in sexual transmission of HIV: beyond a carrier for virus particles. *Microbes Infect* 2011; 13: 977-982 [PMID: 21767659 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.06.005]

83 Münch J, Sauermann U, Yolamanova M, Raue K, Stahl-Hennig C, Kirchhoff F. Effect of semen and seminal amyloid on vaginal transmission of simian immunodeficiency virus. *Retrovirology* 2013; 10: 148 [PMID: 24308721 DOI: 10.1186/1742-4690-10-148]

84 Münch J, Rücker E, Ständker L, Adermann K, Goffinet C, Schindler M, Wildum S, Chinnadurai R, Rajan D, Specht A, Giménez-Gallego G, Sánchez PC, Fowler DM, Koulov A, Kelly JW, Mothes W, Grivel JC, Margolis L, Keppler OT, Forssmann WG, Kirchhoff F. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. *Cell* 2007; 131: 1059-1071 [PMID: 18083097 DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.014]

85 Ceballos A, Remes Lenicov F, Sabatté J, Rodríguez Rodrígues C, Cabrini M, Jancic C, Raiden S, Donaldson M, Agustín Pasqualini R Jr, Marin-Briggiler C, Vazquez-Levin M, Capani F, Amigorena S, Geffner J. Spermatozoa capture HIV-1 through heparan sulfate and efficiently transmit the virus to dendritic cells. *J Exp Med* 2009; 206: 2717-2733 [PMID: 19858326 DOI: 10.1084/jem.20091579]

86 Sabatté J, Ceballos A, Raiden S, Vermeulen M, Nahmod K, Maggini J, Salamone G, Salomón H, Amigorena S, Geffner J. Human seminal plasma abrogates the capture and transmission of human immunodeficiency virus type 1 to CD4+ T cells mediated by DC-SIGN. *J Virol* 2007; 81: 13723-13734 [PMID: 17913809 DOI: 10.1128/JVI.01079-07]

87 Jean MJ, Fiches G, Hayashi T, Zhu J. Current Strategies for Elimination of HIV-1 Latent Reservoirs Using Chemical Compounds Targeting Host and Viral Factors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019; 35: 1-24 [PMID: 30351168 DOI: 10.1089/AID.2018.0153]

88 Ghimire D, Rai M, Gaur R. Novel host restriction factors implicated in HIV-1 replication. *J Gen Virol* 2018; 99: 435-446 [PMID: 29465030 DOI: 10.1099/jgv.0.001026]

89 Merindol N, Berthoux L. Restriction Factors in HIV-1 Disease Progression. *Curr HIV Res* 2015; 13: 448-461 [PMID: 26051387 DOI: 10.2174/1570162x13666150608104412]

90 Kaul R, Cohen CR, Chege D, Yi TJ, Tharao W, McKinnon LR, Remis R, Anzala O, Kimani J. Biological factors that may contribute to regional and racial disparities in HIV prevalence. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65: 317-324 [PMID: 21223426 DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00962.x]

91 DeVico AL, Gallo RC. Control of HIV-1 infection by soluble factors of the immune response. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 401-413 [PMID: 15100693 DOI: 10.1038/nrmicro878]

92 Rowland-Jones S, Pinheiro S, Kaul R. New insights into host factors in HIV-1 pathogenesis. *Cell* 2001; 104: 473-476 [PMID: 11239405 DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00235-5]

93 Fenizia C, Rossignol JF, Clerici M, Biasin M. Genetic and immune determinants of immune activation in HIV-exposed seronegative individuals and their role in protection against HIV infection. *Infect Genet Evol* 2018; 66: 325-334 [PMID: 29258786 DOI: 10.1016/j.meegid.2017.12.014]

94 Dirajlal-Fargo S, Mussi-Pinhata MM, Weinberg A, Yu Q, Cohen R, Harris DR, Bowman E, Gabriel J, Kulkarni M, Funderburg N, Chakhtoura N, McComsey GA; NISDI LILAC Protocol. HIV-exposed-uninfected infants have increased inflammation and monocyte activation. *AIDS* 2019; 33: 845-853 [PMID: 30649056 DOI: 10.1097/QAD.0000000000002128]

95 Fowke KR, Nagelkerke NJ, Kimani J, Simonsen JN, Anzala AO, Bwayo JJ, MacDonald KS, Ngugi EN, Plummer FA. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996; 348: 1347-1351 [PMID: 8918278 DOI: 10.1016/S0140-6736(95)12269-2]

96 Rowland-Jones SL, Nixon DF, Aldhous MC, Gotch F, Ariyoshi K, Hallam N, Kroll JS, Froebel K, McMichael A. HIV-specific cytotoxic T-cell activity in an HIV-exposed but uninfected infant. *Lancet* 1993; 341: 860-861 [PMID: 8096564 DOI: 10.1016/0140-6736(93)93063-7]

97 Paxton WA, Liu R, Kang S, Wu L, Gingeras TR, Landau NR, Mackay CR, Koup RA. Reduced HIV-1 infectability of CD4+ lymphocytes from exposed-uninfected individuals: association with low expression of CCR5 and high production of beta-chemokines. *Virology* 1998; 244: 66-73 [PMID: 9581779 DOI: 10.1006/viro.1998.9082]

98 Suresh P, Wanchu A, Sachdeva RK, Bhatnagar A. Gene polymorphisms in CCR5, CCR2, CX3CR1, SDF-1 and RANTES in exposed but uninfected partners of HIV-1 infected individuals in North India. *J Clin Immunol* 2006; 26: 476-484 [PMID: 16865553 DOI: 10.1007/s10875-006-9036-0]

99 Velilla PA, Hoyos A, Rojas M, Patiño PJ, Vélez LA, Rugeles MT. Apoptosis as a mechanism of natural resistance to HIV-1 infection in an exposed but uninfected population. *J Clin Virol* 2005; 32: 329-335 [PMID: 15780814 DOI: 10.1016/j.jcv.2004.08.018]

100 Zapata W, Rodriguez B, Weber J, Estrada H, Quiñones-Mateu ME, Zimermman PA, Lederman MM, Rugeles MT. Increased levels of human beta-defensins mRNA in sexually HIV-1 exposed but uninfected individuals. *Curr HIV Res* 2008; 6: 531-538 [PMID: 18991618 DOI: 10.2174/157016208786501463]

101 Su RC, Plesniarski A, Ao Z, Kimani J, Sivro A, Jaoko W, Plummer FA, Yao X, Ball TB. Reducing IRF-1 to Levels Observed in HESN Subjects Limits HIV Replication, But Not the Extent of Host Immune Activation. *Mol Ther Nucleic Acids* 2015; 4: e259 [PMID: 26506037 DOI: 10.1038/mtna.2015.29]

102 Miyazawa M, Lopalco L, Mazzotta F, Lo Caputo S, Veas F, Clerici M; ESN Study Group. The 'immunologic advantage' of HIV-exposed seronegative individuals. *AIDS* 2009; 23: 161-175 [PMID: 19098485 DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283196a80]

103 Velilla PA, Montoya CJ, Hoyos A, Moreno ME, Chougnet C, Rugeles MT. Effect of intrauterine HIV-1 exposure on the frequency and function of uninfected newborns' dendritic cells. *Clin Immunol* 2008; 126: 243-250 [PMID: 18201932 DOI: 10.1016/j.clim.2007.11.004]

104 Devito C, Hinkula J, Kaul R, Lopalco L, Bwayo JJ, Plummer F, Clerici M, Broliden K. Mucosal and plasma IgA from HIV-exposed seronegative individuals neutralize a primary HIV-1 isolate. *AIDS* 2000; 14: 1917-1920 [PMID: 10997395 DOI: 10.1097/00002030-200009080-00006]

105 Makedonas G, Bruneau J, Alary M, Tsoukas CM, Lowndes CM, Lamothe F, Bernard NF. Comparison of HIV-specific CD8 T-cell responses among uninfected individuals exposed to HIV parenterally and mucosally. *AIDS* 2005; 19: 251-259 [PMID: 15718835]

106 Tudor D, Derrien M, Diomede L, Drillet AS, Houimel M, Moog C, Reynes JM, Lopalco L, Bomsel M. HIV-1 gp41-specific monoclonal mucosal IgAs derived from highly exposed but IgG-seronegative individuals block HIV-1 epithelial transcytosis and neutralize CD4(+) cell infection: an IgA gene and functional analysis. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 412-426 [PMID: 19587640 DOI: 10.1038/mi.2009.89]

107 Truong LX, Luong TT, Scott-Algara D, Versmisse P, David A, Perez-Bercoff D, Nguyen NV, Tran HK, Cao CT, Fontanet A, Follézou JY, Theodorou I, Barré-Sinoussi F, Pancino G. CD4 cell and CD8 cell-mediated resistance to HIV-1 infection in exposed uninfected intravascular drug users in Vietnam. *AIDS* 2003; 17: 1425-1434 [PMID: 12824779 DOI: 10.1097/00002030-200307040-00002]

108 Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, Karuna ST, Mulligan MJ, Grove D, Koblin BA, Buchbinder SP, Keefer MC, Tomaras GD, Frahm N, Hural J, Anude C, Graham BS, Enama ME, Adams E, DeJesus E, Novak RM, Frank I, Bentley C, Ramirez S, Fu R, Koup RA, Mascola JR, Nabel GJ, Montefiori DC, Kublin J, McElrath MJ, Corey L, Gilbert PB; HVTN 505 Study Team. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N Engl J Med* 2013; 369: 2083-2092 [PMID: 24099601 DOI: 10.1056/NEJMoa1310566]

109 Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premsri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH; MOPH-TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009; 361: 2209-2220 [PMID: 19843557 DOI: 10.1056/NEJMoa0908492]

110 Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, Gilbert PB, Lama JR, Marmor M, Del Rio C, McElrath MJ, Casimiro DR, Gottesdiener KM, Chodakewitz JA, Corey L, Robertson MN; Step Study Protocol Team. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 2008; 372: 1881-1893 [PMID: 19012954 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61591-3]

111 Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F, Hu D, Tappero JW, Choopanya K; Bangkok Vaccine Evaluation Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2006; 194: 1661-1671 [PMID: 17109337 DOI: 10.1086/508748]

112 Davis CW, Doms RW. HIV transmission: closing all the doors. *J Exp Med* 2004; 199: 1037-1040 [PMID: 15078894 DOI: 10.1084/jem.20040426]

113 Poles J, Alvarez Y, Hioe CE. Induction of intestinal immunity by mucosal vaccines as a means of controlling HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30: 1027-1040 [PMID: 25354023 DOI: 10.1089/aid.2014.0233]

114 Yang GB, Wang Y, Babaahmady K, Schøller J, Rahman D, Bunnik E, Spallek R, Zong CM, Duan JZ, Qin C, Jiang H, Singh M, Vaughan R, Bergmeier LA, Schuitemaker H, Shao Y, Lehner T. Immunization with recombinant macaque major histocompatibility complex class I and II and human immunodeficiency virus gp140 inhibits simian-human immunodeficiency virus infection in macaques. *J Gen Virol* 2012; 93: 1506-1518 [PMID: 22492918 DOI: 10.1099/vir.0.041061-0]

115 Tan HX, Kent SJ, De Rose R. Contemporary HIV Vaccines: Tissue Resident T-Cells and Strategies to Prevent Mucosal Infection. *Curr Top Med Chem* 2016; 16: 1107-1117 [PMID: 26324042 DOI: 10.2174/1568026615666150901114920]

116 Whaley KJ, Mayer KH. Strategies for preventing mucosal cell-associated HIV transmission. *J Infect Dis* 2014; 210 Suppl 3: S674-S680 [PMID: 25414423 DOI: 10.1093/infdis/jiu398]

117 Chomont N, Hocini H, Gody JC, Bouhlal H, Becquart P, Krief-Bouillet C, Kazatchkine M, Bélec L. Neutralizing monoclonal antibodies to human immunodeficiency virus type 1 do not inhibit viral transcytosis through mucosal epithelial cells. *Virology* 2008; 370: 246-254 [PMID: 17920650 DOI: 10.1016/j.virol.2007.09.006]

118 Parsons MS, Lloyd SB, Lee WS, Kristensen AB, Amarasena T, Center RJ, Keele BF, Lifson JD, LaBranche CC, Montefiori D, Wines BD, Hogarth PM, Swiderek KM, Venturi V, Davenport MP, Kent SJ. Partial efficacy of a broadly neutralizing antibody against cell-associated SHIV infection. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaaf1483 [PMID: 28794282 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1483]

119 Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, Gudeman VK, Zack JA, Gupta P, Ho HN, Nishanian PG, Berzofsky JA, Shearer GM. Cell-mediated immune response to human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in seronegative homosexual men with recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis* 1992; 165: 1012-1019 [PMID: 1533867 DOI: 10.1093/infdis/165.6.1012]

120 Ayala VI, Trivett MT, Barsov EV, Jain S, Piatak M Jr, Trubey CM, Alvord WG, Chertova E, Roser JD, Smedley J, Komin A, Keele BF, Ohlen C, Ott DE. Adoptive Transfer of Engineered Rhesus Simian Immunodeficiency Virus-Specific CD8+ T Cells Reduces the Number of Transmitted/Founder Viruses Established in Rhesus Macaques. *J Virol* 2016; 90: 9942-9952 [PMID: 27558423 DOI: 10.1128/JVI.01522-16]

121 Kuritzkes DR, Jacobson J, Powderly WG, Godofsky E, DeJesus E, Haas F, Reimann KA, Larson JL, Yarbough PO, Curt V, Shanahan WR Jr. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2004; 189: 286-291 [PMID: 14722894 DOI: 10.1086/380802]

122 McConville C, Boyd P, Major I. Efficacy of Tenofovir 1% Vaginal Gel in Reducing the Risk of HIV-1 and HSV-2 Infection. *Clin Med Insights Womens Health* 2014; 7: 1-8 [PMID: 24741339 DOI: 10.4137/CMWH.S10353]

123 Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, Mgodi NM, Matovu Kiweewa F,

Nair G, Mhlanga F, Siva S, Bekker LG, Jeenarain N, Gaffoor Z, Martinson F, Makanani B, Pather A, Naidoo L, Husnik M, Richardson BA, Parikh UM, Mellors JW, Marzinke MA, Hendrix CW, van der Straten A, Ramjee G, Chirenje ZM, Nakabiito C, Taha TE, Jones J, Mayo A, Scheckter R, Berthiaume J, Livant E, Jacobson C, Ndase P, White R, Patterson K, Germuga D, Galaska B, Bunge K, Singh D, Szydlo DW, Montgomery ET, Mensch BS, Torjesen K, Grossman CI, Chakhtoura N, Nel A, Rosenberg Z, McGowan I, Hillier S; MTN-020–ASPIRE Study Team. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med* 2016; 375: 2121-2132 [PMID: 26900902 DOI: 10.1056/NEJMoa1506110]

124 Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa. *J Infect Dis* 2013; 208: 224-234 [PMID: 23570850 DOI: 10.1093/infdis/jit150]

125 Supervie V, Viard JP, Costagliola D, Breban R. Heterosexual risk of HIV transmission per sexual act under combined antiretroviral therapy: systematic review and bayesian modeling. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 115-122 [PMID: 24723286 DOI: 10.1093/cid/ciu223]

126 Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Soc Sci Med* 1997; 44: 1303-1312 [PMID: 9141163 DOI: 10.1016/s0277-9536(96)00258-4]

127 Heffron R, McClelland RS, Balkus JE, Celum C, Cohen CR, Mugo N, Bukusi E, Donnell D, Lingappa J, Kiarie J, Fiedler T, Munch M, Fredricks DN, Baeten JM; Partners PrEP Study Team. Efficacy of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV among women with abnormal vaginal microbiota: a post-hoc analysis of the randomised, placebo-controlled Partners PrEP Study. *Lancet HIV* 2017; 4: e449-e456 [PMID: 28732773 DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30110-8]

128 Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1048-1063 [PMID: 20406794 DOI: 10.1093/ije/dyq057]

129 Shattock RJ, Moore JP. Inhibiting sexual transmission of HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol* 2003; 1: 25-34 [PMID: 15040177 DOI: 10.1038/nrmicro729]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年9月28日; 28(18): 884-890

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.884

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

述评 EDITORIAL

生物大分子的“液–液”相分离及其在生理与疾病中的作用

陈娅婧, 杨金娥

陈娅婧, 杨金娥, 中山大学生命科学学院基因功能与调控教育部重点实验室 广东省广州市 510275

陈娅婧, 主要从事基因的功能与调控研究.

基金项目: 广东省自然科学基金, No. 2017A030313107.

作者贡献分布: 本文由陈娅婧与杨金娥完成; 杨金娥审校.

通讯作者: 杨金娥, 博士, 副教授, 510275, 广东省广州市海珠区新港西路135号, 中山大学生命科学学院基因功能与调控教育部重点实验室. lssyje@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2020–05–18
修回日期: 2020–06–09
接受日期: 2020–07–05
在线出版日期: 2020–09–28

Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases

Ya-Jing Chen, Jin-E Yang

Ya-Jing Chen, Jin-E Yang, Key Laboratory of Gene Function and Regulation of the Ministry of Education, School of Life Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2017A030313107.

Corresponding author: Jin-E Yang, PhD, Associate Professor, Key Laboratory of Gene Function and Regulation of the Ministry of Education, School of Life Sciences, Sun Yat-Sen University, No. 135 Xingang West Road, Haizhu District, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China. lssyje@mail.sysu.edu.cn

Received: 2020-05-18
Revised: 2020-06-09
Accepted: 2020-07-05
Published online: 2020-09-28

Abstract

There are many liquid-like membraneless compartments in eukaryotic cells. Recent studies have shown that these membraneless compartments are formed through liquid-liquid phase separation (LLPS), driven by proteins, nucleic acids, and other biomacromolecules. LLPS is involved in different cell activities such as regulation of gene expression, signal transduction, stress response and so on. It is shown that dysregulation of LLPS is associated with neurodegenerative disease and cancer. This review discusses the formation and regulation of liquid-liquid separation and their roles in cell physiology and diseases.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Membrane-less compartments; Liquid-liquid phase separation; Disease

Citation: Chen YJ, Yang JE. Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 884-890
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/884.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.884

摘要

真核生物细胞中存在许多无膜液相区室. 近年来研究发现, 这些无膜区室是通过生物大分子如核酸、蛋白质凝聚发生“液-液”相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)后形成的. 它参与基因表达调控和细胞信号转导等多个生理过程LLPS结构的失调与神经退行性疾病及肿瘤相关. 本文就细胞中LLPS结构的形成、调控、功能及其与疾病的关系做一综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 无膜区室; “液-液”相分离; 疾病

核心提要: 真核生物细胞中的无膜区室是通过生物大分子如核酸、蛋白质凝聚发生“液-液”相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)后形成的. 它参与基因表达调控和细胞信号转导等多个生理过程. LLPS结构的失调与神经退行性疾病及肿瘤相关.

文献来源: 陈娅婧, 杨金娥. 生物大分子的“液–液”相分离及其在生理与疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 884–890
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/884.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.884

0 引言

真核生物的细胞器将细胞分隔为不同的区室, 使得细胞内同时进行的各种化学反应互不干扰, 从而保证细胞活动的高效有序地进行. 除传统的有膜细胞器如内质网、线粒体外, 细胞内还有一类无膜的区室结构, 如核仁、应激颗粒等, 它们也参与到细胞活动的调控, 因而又被称为无膜细胞器[1]. 近年来的证据表明, “液-液”相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)是细胞内无膜区室形成的基础. 含有内在无序区域(intrinsically disordered region, IDR)的蛋白质具有发生LLPS的潜质, 它们参与调控核仁、应激颗粒等无膜细胞器的形成[2]. 大量研究结果显示, 细胞中LLPS相关蛋白的改变会引起无膜组分的内部性质改变, 如凝胶化、固体化等, 而这种变化与神经退行性疾病及肿瘤等疾病的发生相关[3]. 本文就LLPS现象及其在细胞生理与疾病中的作用做一综述.

1 LLPS结构的形成

1.1 相分离是无膜细胞器形成的基础 细胞中的无膜细胞器的形成机制以及其物理化学本质, 是困扰了研究者多年的问题. 相分离是一个系统的能量降到最低的过程, 通常需要分子之间产生相互作用的吸引力驱动他们发生凝聚[3]. 2009年, Brangwynne等[4]首次将“相分离”的概念引入生物系统中, 用于解释秀丽隐杆线虫中生殖颗粒(P granule)不对称分配的问题. 他们观察到秀丽隐杆线虫的P granule存在边界清晰的圆形液滴, 这些液滴相互接触后可融合成更大的液滴, 而且在固体表面可出现润湿的现象. 此外, 利用荧光漂白及恢复技术, 即荧光标记P granule后, 使用高能量激光束将细胞内选定区域的荧光淬灭, 然后观察邻近相同的荧光标记物重新扩散入该区域的速度和方式, 发现局部光漂白后, 经过短暂的时间, 选定区域的荧光可恢复; 而且P granule在应力剪切力的作用下液滴会变形, 说明P granule具有较高的流动性. 这些特征与体外构建的相分离体系形成的液滴十分一致. 考虑到细胞中其他的无膜细胞器也有同样类似的性质, 因此作者提出通过LLPS可提供一种特定的方式让细胞内的特定分子聚集起来, 从而在混乱的细胞内部形成特定的无膜腔室, 为研究无膜细胞器的形成机制提供了全新的思路.

1.2 多价互作驱动LLPS 在细胞中, 驱动相分离结构形成的因子通常为大分子化合物, 包括蛋白质和核酸等. 类似于蛋白质聚集形成淀粉样蛋白颗粒, 蛋白质和核酸发生LLPS可能是一种普遍的现象. 但是人们发现, 只有特定的一部分蛋白质能够在生理或者病理条件下发生LLPS[5]. 分析这些蛋白质特征发现, 它们通常含有IDR[6,7]. IDR为一些低复杂度区域(low-complexity region, LCR), 其氨基酸构成较为单一, 含有少量的芳香族氨基酸, 缺乏驱动高阶折叠的结构, 如富含丝氨酸、酪氨酸、谷氨酰胺或天冬酰胺等极性氨基酸的朊病毒蛋白样结构域(prion-like domain, PLD)[8,9]. 另一类LCR为RNA结合蛋白中常见的RGG结构域, 富含精氨酸[10]. 这些结构域通过介导分子间电荷-电荷, π-π和阳离子-π相互作用来促进分子间的多价相互作用, 从而驱动相分离结构的组装. 2012年Li等[11]发表工作, 揭示Nephrin、Nck 接头蛋白(Nck adaptor protein, Nck)和神经Wiskott - Aldrich综合征蛋白(neural Wiskott-Aldrich syndrome protein, N-WASP)组成的肌动蛋白调控信号通路中, Nephrin可通过磷酸化酪氨酸与Nck的多折叠串联重复序列SH3m和N-WASP的富脯氨酸基序相互作用形成多价互作的网络, 最终形成相分离结构. 此外, RNA、蛋白的修饰如甲基化、磷酸化、泛素化等过程, 都可产生新的结合位点, 形成多价结合. 如mRNA的N6-甲基腺嘌呤甲基化修饰(N6-methyladenosine, m6A)可在RNA上增加多个m6A阅读蛋白yt521-b同源结构域家族蛋白的结合位点, 从而驱动LLPS发生[12]. 从已有的结果来看, 蛋白质-蛋白质, 蛋白质-RNA以及RNA-RNA之间的多价作用都能驱动相分离发生.

2 LLPS结构的形成及稳定性调节

当细胞中的生物大分子浓度达到形成相分离的所需的最低浓度, 即饱和浓度时, 即有可能发生相分离. 转录、翻译、蛋白质和核酸的修饰等这些影响生物大分子浓度以及结合状态的细胞活动, 均可能调控相分离的过程. 2019年Söding等[13]提出了相分离结构形成和稳定性调节的模型: Localization-Induction model及Enrichment-Inhibition model. 这两种模型都通过调节蛋白的修饰, 进而调控大分子之间的相互作用, 最终影响生物大分子凝聚体的形成和稳定性.

当细胞中蛋白浓度小于饱和浓度的时候, 不能自发形成相分离结构. 在这种情况下, 细胞通过Localization-Induction model调节蛋白的修饰, 如磷酸化、糖基化. 修

饰后的蛋白进一步通过多价互作聚集, 从而提高局部蛋白浓度, 促进相分离的发生. 在DNA损伤修复过程中, PARP-1蛋白对自身和其靶标蛋白进行多聚ADP核糖修饰, 进而与含RGG结构的带正电的蛋白(如FUS)多价互作, 促进相分离结构的形成. 类似地, T细胞信号转导过程中, 观察到经磷酸化修饰的蛋白通过多价互作, 被招募到膜上的ZAP70激酶上[14,15], 参与形成相分离结构, 也间接证实了Localization-Induction model的存在的可能.

当生物大分子的浓度高于饱和浓度时, 细胞通过Enrichment-Inhibition model调节相分离结构的稳定性. 此时, 由于液相区室中富集激酶, 相分离关键驱动蛋白磷酸化加强, 因此液滴中磷酸化蛋白的浓度高于液滴外. 为避免浓度过高导致生物大分子溶解及液滴解体, 被磷酸化的蛋白通过自由扩散离开液滴, 并在液滴外去磷酸化; 而未磷酸化蛋白则通过自由扩散进入液滴, 在液滴内被磷酸化, 从而形成动态调节回路, 保持液滴大小稳定在一定范围. 该模型与线虫胚胎细胞中P granule的调节机制比较吻合: MEG蛋白是促进胚胎P granule组装的驱动蛋白, 当它被磷酸酶PPTR-1去磷酸化时, 可促进P granule组装. 而P granule中的MBK-2激酶使MEG蛋白磷酸化时, 促进P granule的分解[16]. 除此之外, 应激颗粒[17]、核旁斑[18,19]、Cajal小体[20]以及突触小泡[21]的调节也符合该模型. 虽然以上模型较好地解释了相分离结构形成和稳定性调节的机制, 但是目前仍缺乏直接的实验证据揭示细胞中存在这两种动态过程, 因此细胞中的真正情况仍有待探讨.

除了上述两种主动调节机制之外, 近年来还发现mRNA在低浓度的时候可以作为LLPS发生的驱动力, 而高浓度的mRNA则会引起相分离结构稳定性下降及相分离组分解聚[22]. 因此有研究者认为, 通过调节相分离关键组分的转录或翻译[16,22,23], 从而调节相分离结构的形成、大小或者数量, 是另一种相对缓慢但却更为基本的相变调节模式.

3 LLPS结构的生理功能

LLPS可以驱动细胞的区域化, 各种无膜细胞器, 如细胞核中的核仁、Cajal小体、核旁斑等以及细胞质中的P-body、应激颗粒等, 它们的形成均离不开LLPS. 此外, 异染色质[24]、核孔复合体中的运输通道[25]和细胞膜上的膜受体簇[15]等亚细胞结构也通过LLPS形成. 相分离结构参与到各种各样的细胞生理活动中, 是细胞复杂功能网络中重要的一部分.

3.1 相分离与基因表达调控

2017年Hnisz等[23]发现在基因的超级增强子处, 转录因子和转录起始复合物可形成大分子凝聚物, 具有相分离结构的特征. 在c-Myc等已知的具有超级增强子结构的基因启动子上游, 都可以观察到具有相分离特征的大分子凝聚物形成[26]. 当干扰相分离结构的组装, 则会造成基因转录水平下降[27,28]. 此外, 通过调控RNA聚合酶II的C-端结构域的磷酸化, 可调整转录起始复合物相分离结构中募集的成分, 从而促进启动子逃离, 启动转录延伸[29,30]. 相分离还可促进了异染色质的形成, 导致基因沉默[31,32]. 以上研究结果提示相分离可通过遗传与表观遗传水平, 参与调控基因表达. 2019年Cai等[27]发现, 高渗胁迫的条件下, 转录因子YAP在细胞质和细胞核都能形成相分离结构. 在胞质中, 这些液滴协助YAP进行核转位, 有利于它入核发挥转录因子的功能. 在细胞核中, YAP液滴可以重塑基因组, 从而促进YAP靶基因的表达, 以抵抗高渗胁迫环境. 这个现象也提示, 相分离结构可以调控细胞应激行为.

更有趣的是, 有研究者发现, DNA损伤导致的断裂双链DNA会募集转录起始延伸所需复合物, 从而以断链为模板转录合成DNA损伤特异诱导表达的lncRNAs, 驱动MDC1、53BP1等DNA修复相关蛋白发生相分离, 形成DNA损伤修复位点, 提示相分离在DNA损伤修复中也扮演重要角色[33,34].

除了直接调控DNA转录, 相分离结构也参与调节mRNA稳定性和蛋白质翻译的过程. 在人类细胞中研究比较广泛的相分离结构是应激颗粒和P-body, 二者均为未翻译的mRNA储存场所, 在mRNA降解及翻译抑制等过程中发挥作用[35]. 正常生理情况下, P-body通过分子之间多价互作将胞质中富余的、未被核糖体结合的mRNA募集到其相分离腔室中, 并进一步抑制其翻译或者使之降解. 而当在P-body溶解、相分离结构消失后, mRNA可重新进入细胞质, 以便翻译成蛋白质. 因此, P-body可作为细胞中mRNA和蛋白质的移动储存器, 是蛋白翻译加工的缓冲地带[36]. 而在细胞受到胁迫的时候, 翻译受阻的mRNA、胞质中的翻译起始因子, 以及核质穿梭蛋白FUS、TDP-43等可被募集到应激颗粒液体腔室中, 待胁迫信号消失以后, 应激颗粒解聚, 蛋白和mRNA重新恢复功能[37].

相分离甚至参与细胞中基因表达的空间调控. 一个典型的例子是神经细胞轴突中用于长距离运输mRNA的RNA转运颗粒. 它们通过相分离结构将mRNA沿轴突运输到远端, 当到达预定部位后, 可重新释放mRNA用于翻译. 肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)相关蛋白ANXA11的N-端LCR结构域可发生LLPS, 进入RNA转运颗粒液体腔室中, 同时其C端膜结合域可与溶酶体膜结合. ANXA11通过这样的方式使得RNA转运颗粒与溶酶体相连, 从而使得RNA转运颗粒可通过“搭便车”的方式, 随溶酶体在细胞微管上运动, 从而

长距离转运mRNA[38].

3.2 相分离和细胞信号转导 细胞信号转导往往涉及到多个配体、受体和通路上多个蛋白之间的互作. 研究发现, 许多涉及到膜受体信号转导的过程中都存在相分离的现象. 除了Nephrin-Nck-N-WASP信号通路中膜上的相分离, T细胞受体被激活后, 下游信号蛋白会发生相分离形成膜上液体样簇来介导信号转导[15]. 此外, 信号转导中间分子也会通过发生相分离来发挥作用. 如细胞质的DNA与其感受器环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP–AMP synthase, cGAS)结合后, 强烈地诱导cGAS发生LLPS并激活cGAS酶活性, 最终促进了环状GAMP的产生和先天免疫信号转导[39]. 有意思的是, 2018年Ma等[40]发现, RNA结合蛋白TIS11B形成的相分离结构TIS 颗粒与糙面内质网组成一种亚细胞区室, 被称为TIGER域. TIS 颗粒富含具长3’UTR的膜受体CD47的mRNA (CD47-LU mRNA), 可通过其3’UTR招募信号分子SET蛋白. TIGER 域可促进CD47-LU mRNA翻译产生的CD47与SET蛋白相互作用, 从而使CD47更高效地定位到细胞膜上.

3.3 相分离的其他功能 近年来研究发现, 相分离结构在蛋白质质量控制中发挥重要作用. 核仁可通过相分离募集因胁迫信号错误折叠的蛋白, 防止它们自发聚集形成核内包涵体而对细胞造成毒性[41]. 类似地, 应激条件下, 蛋白酶体可依赖于泛素化修饰蛋白形成相分离液滴, 促进蛋白酶体底物蛋白的降解[42].

除了在细胞内发现的相分离现象, 研究者也在细胞外基质以及细胞紧密连接处也发现了蛋白相分离结构. ZO蛋白会发生LLPS并与细胞膜结合形成区室化结构, 通过该结构ZO蛋白可选择性募集紧密连接相关的蛋白, 从而介导细胞之间的紧密连接[43]. 在细胞外基质中, 介导细胞连接和信号转导的细胞外凝集素蛋白Gatectin3可通过NTD中的芳香族残基驱动LLSP发生, 局部提高Gatectin3的浓度, 促进Gatectin3的凝集功能[44]. 这些结果提示, 相分离结构可参与到介导细胞之间的紧密连接以及细胞黏附.

4 LLPS与疾病

蛋白质或者核酸也影响着相分离结构的结合状态和理化性质, 大分子之间的多价结合状态发生异常改变会造成相分离结构的解聚或者流动性降低形成不可溶颗粒, 破坏其正常生理功能, 最终引起各种各样的疾病.

4.1 相分离失调和神经退行性疾病 目前, 大量的LLPS失调相关的疾病研究都集中于神经退行性疾病领域. 蛋白质的突变会造成大分子之间的相互作用结合状态发生改变, 从而使得相分离液滴的物理化学性质发生改变, 从动态程度较高的液态结构逐渐转变为半凝胶状甚至是固态[45]. 凝胶状态的相分离经常不可逆转, 这也为阿尔兹海默症等神经退行性疾病中淀粉样纤维的形成, 提供了全新的思路. 已有大量实验证据表明, FUS、TDP-43和hnRNPA1等应激颗粒相关组分的突变会引起应激颗粒凝胶化并进一步固化形成不可溶颗粒(包涵体), 促进细胞中产生纤维样蛋白沉淀, 与肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)和包涵体肌病等神经退行性疾病的发生有关[46]. C9orf72的内含子移码突变产生富含精氨酸的重复二肽结构会促进应激颗粒组分蛋白中PLD结构域之间的相互作用, 破坏应激颗粒的液相流动性或者黏性, 引起细胞毒性, 最终引起ALS[47,48]. 在线虫模型以及ALS病人脑组织中都能观察到松散的网状纤维结构, 与体外重组含ALS相关突变的FUS蛋白形成的结构相类似[49]. 亦有研究发现, TDP-43的ALS相关突变会破坏胞质中RNA 颗粒的长距离运输过程, 从而引起疾病[50]. 在几乎所有的神经退行性疾病, 包括阿尔茨海默病、帕金森病、FTD和亨廷顿病, 都发现了含有错误折叠聚集或碎片的TDP-43包涵体[51]. 最近在Wang等[52]发表的研究工作表明, 引起后天神经发育障碍雷特综合症的x连锁基因突变会造成其编码蛋白MeCP2错误定位, 引起相分离发生的能力削弱, 破坏异染色质结构引起疾病.

4.2 相分离失调和其他疾病 相分离与皮肤屏障缺陷相关的疾病和肿瘤的发生也密切相关. 研究表明哺乳动物表皮形成的过程中也会有相分离的现象发生, 相分离现象失调会造成表皮发育不良, 从而引起皮肤屏障缺陷相关的疾病[53]. 癌症是威胁人类生命健康的主要疾病之一, 人们发现在癌症的发生发展中也有相分离失调的现象. 尤因氏肉瘤中发现相关基因的易位破坏了原有蛋白的LCD结构域, 从而造成新产生的融合蛋白与核酸结合能力的下降, 引起下游蛋白功能的异常[54]. 前列腺癌中常见的SPOP蛋白突变会导致SPOP和底物共定位和液相分离, 使得底物不能被泛素化降解, 造成癌蛋白的累积, 引起癌症发生[55].

5 结论

LLPS结构的发现为研究生物大分子的“高维”结构和功能提供了一个新视点. 随着研究的深入, 人们也越来越清晰地认识到细胞中LLPS结构是一种具有重要生物学功能的独特结构, 也认识到其复杂性, 因而LLPS结构也成为近年来生命科学研究的热点.

然而目前相分离的研究主要依赖于体外重构相分离体系和细胞内成像实验, 无法在体内确认相分离体系的精确特征. 通过在细胞内过表达蛋白, 观察到形成

较大的, 球状的结构, 通常无法准确反映细胞内的蛋白生理浓度水平下的真实情况. 由于显微技术的限制和精确衡量标准的缺失, 人们也无法准确地绘制活细胞内蛋白相变化的动态过程[2]. 虽然通过人工添加的蛋白标签或者光诱导相分离技术可观察细胞内蛋白的动态变化[56,57], 但是这种方式容易引入额外的结合价位干扰. 因此, 需要开发更多更准确地实验技术对相分离这一现象进行研究.

另外, 目前有关LLPS与疾病的研究大多集中在神经退行性疾病方面, 相分离在其他疾病尤其是癌症发生发展中的功能仍是未知之迷. 研究者发现在细胞中关键的信号通路(如TCR信号转导途径、cGAS免疫信号转导途径)中都存在相分离现象[15,39], 而这些通路上蛋白的突变是促进癌症发生发展的关键, 可推测相分离的失调与癌症发生发展之间有着密切的关系[58]. 因此, 各种疾病和肿瘤发生发展中LLPS的作用与机制也是值得加强的方向.

6 参考文献

1 Banani SF, Lee HO, Hyman AA, Rosen MK. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 285-298 [PMID: 28225081 DOI: 10.1038/nrm.2017.7]

2 Alberti S, Gladfelter A, Mittag T. Considerations and Challenges in Studying Liquid-Liquid Phase Separation and Biomolecular Condensates. *Cell* 2019; 176: 419-434 [PMID: 30682370 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.035]

3 Shin Y, Brangwynne CP. Liquid phase condensation in cell physiology and disease. *Science* 2017; 357: eaaf4382 [PMID: 28935776 DOI: 10.1126/science.aaf4382]

4 Brangwynne CP, Eckmann CR, Courson DS, Rybarska A, Hoege C, Gharakhani J, Jülicher F, Hyman AA. Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation. *Science* 2009; 324: 1729-1732 [PMID: 19460965 DOI: 10.1126/science.1172046]

5 Fowler DM, Koulov AV, Balch WE, Kelly JW. Functional amyloid--from bacteria to humans. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 217-224 [PMID: 17412596 DOI: 10.1016/j.tibs.2007.03.003]

6 Lin Y, Protter DS, Rosen MK, Parker R. Formation and Maturation of Phase-Separated Liquid Droplets by RNA-Binding Proteins. *Mol Cell* 2015; 60: 208-219 [PMID: 26412307 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.08.018]

7 Wang J, Choi JM, Holehouse AS, Lee HO, Zhang X, Jahnel M, Maharana S, Lemaitre R, Pozniakovsky A, Drechsel D, Poser I, Pappu RV, Alberti S, Hyman AA. A Molecular Grammar Governing the Driving Forces for Phase Separation of Prion-like RNA Binding Proteins. *Cell* 2018; 174: 688-699.e16 [PMID: 29961577 DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.006]

8 Alberti S, Halfmann R, King O, Kapila A, Lindquist S. A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins. *Cell* 2009; 137: 146-158 [PMID: 19345193 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.044]

9 Franzmann TM, Alberti S. Prion-like low-complexity sequences: Key regulators of protein solubility and phase behavior. *J Biol Chem* 2019; 294: 7128-7136 [PMID: 29921587 DOI: 10.1074/jbc.TM118.001190]

10 Chong PA, Vernon RM, Forman-Kay JD. RGG/RG Motif Regions in RNA Binding and Phase Separation. *J Mol Biol* 2018; 430: 4650-4665 [PMID: 29913160 DOI: 10.1016/j.jmb.2018.06.014]

11 Li P, Banjade S, Cheng HC, Kim S, Chen B, Guo L, Llaguno M, Hollingsworth JV, King DS, Banani SF, Russo PS, Jiang QX, Nixon BT, Rosen MK. Phase transitions in the assembly of multivalent signalling proteins. *Nature* 2012; 483: 336-340 [PMID: 22398450 DOI: 10.1038/nature10879]

12 Ries RJ, Zaccara S, Klein P, Olarerin-George A, Namkoong S, Pickering BF, Patil DP, Kwak H, Lee JH, Jaffrey SR. m^6A enhances the phase separation potential of mRNA. *Nature* 2019; 571: 424-428 [PMID: 31292544 DOI: 10.1038/s41586-019-1374-1]

13 Söding J, Zwicker D, Sohrabi-Jahromi S, Boehning M, Kirschbaum J. Mechanisms for Active Regulation of Biomolecular Condensates. *Trends Cell Biol* 2020; 30: 4-14 [PMID: 31753533 DOI: 10.1016/j.tcb.2019.10.006]

14 Mortusewicz O, Fouquerel E, Amé JC, Leonhardt H, Schreiber V. PARG is recruited to DNA damage sites through poly(ADP-ribose)- and PCNA-dependent mechanisms. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 5045-5056 [PMID: 21398629 DOI: 10.1093/nar/gkr099]

15 Su X, Ditlev JA, Hui E, Xing W, Banjade S, Okrut J, King DS, Taunton J, Rosen MK, Vale RD. Phase separation of signaling molecules promotes T cell receptor signal transduction. *Science* 2016; 352: 595-599 [PMID: 27056844 DOI: 10.1126/science.aad9964]

16 Wang JT, Smith J, Chen BC, Schmidt H, Rasoloson D, Paix A, Lambrus BG, Calidas D, Betzig E, Seydoux G. Regulation of RNA granule dynamics by phosphorylation of serine-rich, intrinsically disordered proteins in C. elegans. *Elife* 2014; 3: e04591 [PMID: 25535836 DOI: 10.7554/eLife.04591]

17 Rai AK, Chen JX, Selbach M, Pelkmans L. Kinase-controlled phase transition of membraneless organelles in mitosis. *Nature* 2018; 559: 211-216 [PMID: 29973724 DOI: 10.1038/s41586-018-0279-8]

18 Colwill K, Pawson T, Andrews B, Prasad J, Manley JL, Bell JC, Duncan PI. The Clk/Sty protein kinase phosphorylates SR splicing factors and regulates their intranuclear distribution. *EMBO J* 1996; 15: 265-275 [PMID: 8617202]

19 Kwon I, Xiang S, Kato M, Wu L, Theodoropoulos P, Wang T, Kim J, Yun J, Xie Y, McKnight SL. Poly-dipeptides encoded by the C9orf72 repeats bind nucleoli, impede RNA biogenesis, and kill cells. *Science* 2014; 345: 1139-1145 [PMID: 25081482 DOI: 10.1126/science.1254917]

20 Liu J, Hebert MD, Ye Y, Templeton DJ, Kung H, Matera AG. Cell cycle-dependent localization of the CDK2-cyclin E complex in Cajal (coiled) bodies. *J Cell Sci* 2000; 113: 1543-1552 [PMID: 10751146]

21 Milovanovic D, Wu Y, Bian X, De Camilli P. A liquid phase of synapsin and lipid vesicles. *Science* 2018; 361: 604-607 [PMID: 29976799 DOI: 10.1126/science.aat5671]

22 Maharana S, Wang J, Papadopoulos DK, Richter D, Pozniakovsky A, Poser I, Bickle M, Rizk S, Guillén-Boixet J, Franzmann TM, Jahnel M, Marrone L, Chang YT, Sterneckert J, Tomancak P, Hyman AA, Alberti S. RNA buffers the phase separation behavior of prion-like RNA binding proteins. *Science* 2018; 360: 918-921 [PMID: 29650702 DOI: 10.1126/science.aar7366]

23 Hnisz D, Shrinivas K, Young RA, Chakraborty AK, Sharp PA. A Phase Separation Model for Transcriptional Control. *Cell* 2017; 169: 13-23 [PMID: 28340338 DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.007]

24 Strom AR, Emelyanov AV, Mir M, Fyodorov DV, Darzacq X, Karpen GH. Phase separation drives heterochromatin domain formation. *Nature* 2017; 547: 241-245 [PMID: 28636597 DOI:

10.1038/nature22989]
25 Schmidt HB, Görlich D. Transport Selectivity of Nuclear Pores, Phase Separation, and Membraneless Organelles. *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 46-61 [PMID: 26705895 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.11.001]
26 Boija A, Klein IA, Sabari BR, Dall'Agnese A, Coffey EL, Zamudio AV, Li CH, Shrinivas K, Manteiga JC, Hannett NM, Abraham BJ, Afeyan LK, Guo YE, Rimel JK, Fant CB, Schuijers J, Lee TI, Taatjes DJ, Young RA. Transcription Factors Activate Genes through the Phase-Separation Capacity of Their Activation Domains. *Cell* 2018; 175: 1842-1855.e16 [PMID: 30449618 DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.042]
27 Cai D, Feliciano D, Dong P, Flores E, Gruebele M, Porat-Shliom N, Sukenik S, Liu Z, Lippincott-Schwartz J. Phase separation of YAP reorganizes genome topology for long-term YAP target gene expression. *Nat Cell Biol* 2019; 21: 1578-1589 [PMID: 31792379 DOI: 10.1038/s41556-019-0433-z]
28 Lu Y, Wu T, Gutman O, Lu H, Zhou Q, Henis YI, Luo K. Phase separation of TAZ compartmentalizes the transcription machinery to promote gene expression. *Nat Cell Biol* 2020; 22: 453-464 [PMID: 32203417 DOI: 10.1038/s41556-020-0485-0]
29 Guo YE, Manteiga JC, Henninger JE, Sabari BR, Dall'Agnese A, Hannett NM, Spille JH, Afeyan LK, Zamudio AV, Shrinivas K, Abraham BJ, Boija A, Decker TM, Rimel JK, Fant CB, Lee TI, Cisse II, Sharp PA, Taatjes DJ, Young RA. Pol II phosphorylation regulates a switch between transcriptional and splicing condensates. *Nature* 2019; 572: 543-548 [PMID: 31391587 DOI: 10.1038/s41586-019-1464-0]
30 Lu H, Yu D, Hansen AS, Ganguly S, Liu R, Heckert A, Darzacq X, Zhou Q. Phase-separation mechanism for C-terminal hyperphosphorylation of RNA polymerase II. *Nature* 2018; 558: 318-323 [PMID: 29849146 DOI: 10.1038/s41586-018-0174-3]
31 Gallego LD, Schneider M, Mittal C, Romanauska A, Gudino Carrillo RM, Schubert T, Pugh BF, Köhler A. Phase separation directs ubiquitination of gene-body nucleosomes. *Nature* 2020; 579: 592-597 [PMID: 32214243 DOI: 10.1038/s41586-020-2097-z]
32 Wang L, Gao Y, Zheng X, Liu C, Dong S, Li R, Zhang G, Wei Y, Qu H, Li Y, Allis CD, Li G, Li H, Li P. Histone Modifications Regulate Chromatin Compartmentalization by Contributing to a Phase Separation Mechanism. *Mol Cell* 2019; 76: 646-659.e6 [PMID: 31543422 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.08.019]
33 Kilic S, Lezaja A, Gatti M, Bianco E, Michelena J, Imhof R, Altmeyer M. Phase separation of 53BP1 determines liquid-like behavior of DNA repair compartments. *EMBO J* 2019; 38: e101379 [PMID: 31267591 DOI: 10.15252/embj.2018101379]
34 Pessina F, Giavazzi F, Yin Y, Gioia U, Vitelli V, Galbiati A, Barozzi S, Garre M, Oldani A, Flaus A, Cerbino R, Parazzoli D, Rothenberg E, d'Adda di Fagagna F. Functional transcription promoters at DNA double-strand breaks mediate RNA-driven phase separation of damage-response factors. *Nat Cell Biol* 2019; 21: 1286-1299 [PMID: 31570834 DOI: 10.1038/s41556-019-0392-4]
35 Youn JY, Dyakov BJA, Zhang J, Knight JDR, Vernon RM, Forman-Kay JD, Gingras AC. Properties of Stress Granule and P-Body Proteomes. *Mol Cell* 2019; 76: 286-294 [PMID: 31626750 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.014]
36 Hubstenberger A, Courel M, Bénard M, Souquere S, Ernoult-Lange M, Chouaib R, Yi Z, Morlot JB, Munier A, Fradet M, Daunesse M, Bertrand E, Pierron G, Mozziconacci J, Kress M, Weil D. P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons. *Mol Cell* 2017; 68: 144-157.e5 [PMID: 28965817 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.09.003]
37 Dormann D, Rodde R, Edbauer D, Bentmann E, Fischer I, Hruscha A, Than ME, Mackenzie IR, Capell A, Schmid B, Neumann M, Haass C. ALS-associated fused in sarcoma (FUS) mutations disrupt Transportin-mediated nuclear import. *EMBO J* 2010; 29: 2841-2857 [PMID: 20606625 DOI: 10.1038/emboj.2010.143]
38 Liao YC, Fernandopulle MS, Wang G, Choi H, Hao L, Drerup CM, Patel R, Qamar S, Nixon-Abell J, Shen Y, Meadows W, Vendruscolo M, Knowles TPJ, Nelson M, Czekalska MA, Musteikyte G, Gachechiladze MA, Stephens CA, Pasolli HA, Forrest LR, St George-Hyslop P, Lippincott-Schwartz J, Ward ME. RNA Granules Hitchhike on Lysosomes for Long-Distance Transport, Using Annexin A11 as a Molecular Tether. *Cell* 2019; 179: 147-164.e20 [PMID: 31539493 DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.050]
39 Du M, Chen ZJ. DNA-induced liquid phase condensation of cGAS activates innate immune signaling. *Science* 2018; 361: 704-709 [PMID: 29976794 DOI: 10.1126/science.aat1022]
40 Ma W, Mayr C. A Membraneless Organelle Associated with the Endoplasmic Reticulum Enables 3'UTR-Mediated Protein-Protein Interactions. *Cell* 2018; 175: 1492-1506.e19 [PMID: 30449617 DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.007]
41 Frottin F, Schueder F, Tiwary S, Gupta R, Körner R, Schlichthaerle T, Cox J, Jungmann R, Hartl FU, Hipp MS. The nucleolus functions as a phase-separated protein quality control compartment. *Science* 2019; 365: 342-347 [PMID: 31296649 DOI: 10.1126/science.aaw9157]
42 Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F, Murata S, Inada T, Baumeister W, Fernández-Busnadiego R, Tanaka K, Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. *Nature* 2020; 578: 296-300 [PMID: 32025036 DOI: 10.1038/s41586-020-1982-9]
43 Beutel O, Maraspini R, Pombo-García K, Martin-Lemaitre C, Honigmann A. Phase Separation of Zonula Occludens Proteins Drives Formation of Tight Junctions. *Cell* 2019; 179: 923-936.e11 [PMID: 31675499 DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.011]
44 Chiu YP, Sun YC, Qiu DC, Lin YH, Chen YQ, Kuo JC, Huang JR. Liquid-liquid phase separation and extracellular multivalent interactions in the tale of galectin-3. *Nat Commun* 2020; 11: 1229 [PMID: 32144274 DOI: 10.1038/s41467-020-15007-3]
45 Patel A, Lee HO, Jawerth L, Maharana S, Jahnel M, Hein MY, Stoynov S, Mahamid J, Saha S, Franzmann TM, Pozniakovski A, Poser I, Maghelli N, Royer LA, Weigert M, Myers EW, Grill S, Drechsel D, Hyman AA, Alberti S. A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein FUS Accelerated by Disease Mutation. *Cell* 2015; 162: 1066-1077 [PMID: 26317470 DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.047]
46 Molliex A, Temirov J, Lee J, Coughlin M, Kanagaraj AP, Kim HJ, Mittag T, Taylor JP. Phase separation by low complexity domains promotes stress granule assembly and drives pathological fibrillization. *Cell* 2015; 163: 123-133 [PMID: 26406374 DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.015]
47 Boeynaems S, Bogaert E, Kovacs D, Konijnenberg A, Timmerman E, Volkov A, Guharoy M, De Decker M, Jaspers T, Ryan VH, Janke AM, Baatsen P, Vercruysse T, Kolaitis RM, Daelemans D, Taylor JP, Kedersha N, Anderson P, Impens F, Sobott F, Schymkowitz J, Rousseau F, Fawzi NL, Robberecht W, Van Damme P, Tompa P, Van Den Bosch L. Phase Separation of C9orf72 Dipeptide Repeats Perturbs Stress Granule Dynamics. *Mol Cell* 2017; 65: 1044-1055.e5 [PMID: 28306503 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.013]
48 Gittings LM, Boeynaems S, Lightwood D, Clargo A, Topia S, Nakayama L, Troakes C, Mann DMA, Gitler AD, Lashley T, Isaacs AM. Symmetric dimethylation of poly-GR correlates with disease duration in C9orf72 FTLD and ALS and reduces poly-GR phase separation and toxicity. *Acta Neuropathol* 2020;

139: 407-410 [PMID: 31832771 DOI: 10.1007/s00401-019-02104-x]
49 Murakami T, Qamar S, Lin JQ, Schierle GS, Rees E, Miyashita A, Costa AR, Dodd RB, Chan FT, Michel CH, Kronenberg-Versteeg D, Li Y, Yang SP, Wakutani Y, Meadows W, Ferry RR, Dong L, Tartaglia GG, Favrin G, Lin WL, Dickson DW, Zhen M, Ron D, Schmitt-Ulms G, Fraser PE, Shneider NA, Holt C, Vendruscolo M, Kaminski CF, St George-Hyslop P. ALS/FTD Mutation-Induced Phase Transition of FUS Liquid Droplets and Reversible Hydrogels into Irreversible Hydrogels Impairs RNP Granule Function. *Neuron* 2015; 88: 678-690 [PMID: 26526393 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.10.030]
50 Alami NH, Smith RB, Carrasco MA, Williams LA, Winborn CS, Han SSW, Kiskinis E, Winborn B, Freibaum BD, Kanagaraj A, Clare AJ, Badders NM, Bilican B, Chaum E, Chandran S, Shaw CE, Eggan KC, Maniatis T, Taylor JP. Axonal transport of TDP-43 mRNA granules is impaired by ALS-causing mutations. *Neuron* 2014; 81: 536-543 [PMID: 24507191 DOI: 10.1016/j.neuron.2013.12.018]
51 Gasset-Rosa F, Lu S, Yu H, Chen C, Melamed Z, Guo L, Shorter J, Da Cruz S, Cleveland DW. Cytoplasmic TDP-43 De-mixing Independent of Stress Granules Drives Inhibition of Nuclear Import, Loss of Nuclear TDP-43, and Cell Death. *Neuron* 2019; 102: 339-357.e7 [PMID: 30853299 DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.038]
52 Wang L, Hu M, Zuo MQ, Zhao J, Wu D, Huang L, Wen Y, Li Y, Chen P, Bao X, Dong MQ, Li G, Li P. Rett syndrome-causing mutations compromise MeCP2-mediated liquid-liquid phase separation of chromatin. *Cell Res* 2020; 30: 393-407 [PMID: 32111972 DOI: 10.1038/s41422-020-0288-7]
53 Quiroz FG, Fiore VF, Levorse J, Polak L, Wong E, Pasolli HA, Fuchs E. Liquid-liquid phase separation drives skin barrier formation. *Science* 2020; 367: eaax9554 [PMID: 32165560 DOI: 10.1126/science.aax9554]
54 Aguzzi A, Altmeyer M. Phase Separation: Linking Cellular Compartmentalization to Disease. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 547-558 [PMID: 27051975 DOI: 10.1016/j.tcb.2016.03.004]
55 Bouchard JJ, Otero JH, Scott DC, Szulc E, Martin EW, Sabri N, Granata D, Marzahn MR, Lindorff-Larsen K, Salvatella X, Schulman BA, Mittag T. Cancer Mutations of the Tumor Suppressor SPOP Disrupt the Formation of Active, Phase-Separated Compartments. *Mol Cell* 2018; 72: 19-36.e8 [PMID: 30244836 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.027]
56 Bracha D, Walls MT, Brangwynne CP. Probing and engineering liquid-phase organelles. *Nat Biotechnol* 2019; 37: 1435-1445 [PMID: 31792412 DOI: 10.1038/s41587-019-0341-6]
57 Shin Y, Berry J, Pannucci N, Haataja MP, Toettcher JE, Brangwynne CP. Spatiotemporal Control of Intracellular Phase Transitions Using Light-Activated optoDroplets. *Cell* 2017; 168: 159-171.e14 [PMID: 28041848 DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.054]
58 Alberti S, Dormann D. Liquid-Liquid Phase Separation in Disease. *Annu Rev Genet* 2019; 53: 171-194 [PMID: 31430179 DOI: 10.1146/annurev-genet-112618-043527]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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 2020年9月28日; 28(18): 891-897

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.891

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

一氧化氮合酶、环氧合酶-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义

岳爱君, 尹宇杰, 李 莹

岳爱君, 尹宇杰, 李莹, 天津市职业病防治院急诊内科 天津市 300011

岳爱君, 主治医师, 研究方向为呼吸系统相关方向及胃肠道疾病.

作者贡献分布: 此课题由岳爱君、尹宇杰及李莹设计; 研究过程由尹宇杰与李莹操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由尹宇杰与李莹提供; 数据分析由岳爱君、尹宇杰及李莹完成; 本论文写作由岳爱君完成.

通讯作者: 岳爱君, 主治医师, 300011, 天津市河东区新开路55号, 天津市职业病防治院急诊内科. heqing19830816@163.com

收稿日期: 2020-06-08
修回日期: 2020-07-24
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-28

Significance of expression of nitric oxide synthetase and cyclooxygenase-2 in different types of gastroesophageal reflux disease

Ai-Jun Yue, Yu-Jie Yin, Ying Li

Ai-Jun Yue, Yu-Jie Yin, Ying Li, Department of Emergency Medicine, Tianjin Occupational Disease Prevention Hospital, Tianjin 300011, China

Corresponding author: Ai-Jun Yue, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Tianjin Occupational Disease Prevention Hospital, No. 55 Xinchuang Road, Hedong District, Tianjin 300011, China. heqing19830816@163.com

Received: 2020-06-08
Revised: 2020-07-24
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-28

Abstract

BACKGROUND

Non-erosive reflux disease (NERD), reflux esophagitis (RE), and Barrett's esophagus (BE), the three types of gastroesophageal reflux disease (GERD), have strong independence, and there are certain differences in their clinical manifestations and prognosis. NERD is the most common, but its diagnosis is the most difficult. Reports show that nitric oxide synthetase (NOS) and cyclooxygenase-2 (COX-2) are highly expressed in GERD, but there are few reports on their expression in different types of GERD. It is speculated that NOS and COX-2 have certain value in the diagnosis of NERD.

AIM

To explore the significance of expression of NOS and COX-2 in different types of GRED.

METHODS

From January 2015 to December 2019, 78 GERD patients admitted to the Department of Gastroenterology of our hospital were prospectively selected. According to the type of GERD, they were divided into three groups: NERD, RE, and BE. In addition, 26 healthy people who underwent gastroscopy at the Physical Examination Center of our hospital during the same period were selected as a control group. The expression levels of NOS mRNA and COX-2 mRNA in each group were compared, and the correlation between them was analyzed.

RESULTS

Endoscopic and histopathological examinations showed that in 78 GERD patients, there were 26 cases of RE, 28 cases of NERD, and 24 cases of BE. There was no significant difference in sex or age among the three groups ($P > 0.05$). The expression levels of NOS mRNA [neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA] and COX-2 mRNA in the three different types of GERD were significantly higher than those in the control group, and NOS and COX-2 mRNA expression levels in the BE group were

significantly higher than those in the control group. The expression levels of NOS mRNA and COX-2 mRNA in the RE group were significantly higher than those in the NERD group ($P < 0.05$). There was a significant positive correlation between nNOS and iNOS and COX-2 mRNA expression ($r = 0.900$, 0.897, $P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that the areas under the curves of nNOS mRNA, iNOS mRNA, and COX-2 mRNA in diagnosing NERD were 0.662, 0.671, and 0.613, respectively, which showed no significant difference ($P > 0.05$). According to the best critical value, when nNOS mRNA expression was higher than 1.505, the sensitivity was 65.8% and the specificity was 89.3%; when iNOS mRNA was higher than 1.795, the sensitivity was 65.8%; when COX-2 mRNA was higher than 1.895, the sensitivity was 55.3% and the specificity was 92.9%.

CONCLUSION

NOS and COX-2 are highly expressed in different types of GRED, and their expression is the highest in BE, followed by RE and NERD. NOS and COX-2 expression may have appreciated value for the diagnosis of NERD.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nitric oxide synthetase; Cyclooxygenase-2; Gastroesophageal reflux disease; Erosive esophagitis; Barrett's esophagus; Expression

Citation: Yue AJ, Yin YJ, Li Y. Significance of expression of nitric oxide synthetase and cyclooxygenase-2 in different types of gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 891-897
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/891.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.891

摘要

背景

非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、Barrett食管(barrett esophageal, BE)三种类型NERD转化少, 独立性较强, 临床表现和预后均有一定差异, 其中NERD最为常见, 但诊断难度最大. 报道显示, NOS、COX-2在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)呈高表达, 但在不同类型GERD方面报道较少, 推测一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase, NOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)对NERD的诊断有一定价值.

目的

探究NOS、COX-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义.

方法

前瞻性选取2015-01/2019-12我院内科收治的GERD患者78例作为观察组, 按照GERD不同类型分为NERD、RE、及BE 3组; 另选取同期在本院门急诊及体检中心进行胃镜检查的26例健康人群作为对照组. 比较各组NOS mRNA、COX-2 mRNA表达, 并分析两者相关性, 以及NOS mRNA、COX-2 mRNA对NERD的诊断作用.

结果

内镜及组织病理学检查显示, 78例GERD患者中, RE组26例、NERD组28例、BE组24例; 各组患者在性别年龄等一般资料比较无显著差异($P>0.05$), 3种不同类型GERD的NOS mRNA[神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS) mRNA、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA]、COX-2 mRNA表达水平明显高于对照组, 且BE组NOS mRNA、COX-2 mRNA表达水平明显高于RE组, RE组NOS mRNA、COX-2 mRNA表达水平明显高于NERD组, 差异均有统计学意义($P<0.05$). nNOS mRNA、iNOS mRNA与COX-2 mRNA均呈显著正相关($r = 0.900$、0.897, $P<0.05$). 受试者工作特征曲线分析显示, nNOS mRNA诊断NERD的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.662, iNOS mRNA诊断NERD的AUC为0.671, COX-2 mRNA诊断NERD的AUC为0.613; Z检验AUC发现差异无统计学意义($P>0.05$), 根据最佳临界值, 当nNOS mRNA高于1.505 时, 其敏感度为65.8%, 特异度为89.3%; 当iNOS mRNA高于1.795 时, 其敏感度为63.2%, 特异度为100%; 当COX-2 mRNA高于1.895 时, 其敏感度为55.3%, 特异度为92.9%.

结论

NOS、COX-2在不同类型胃食管反流病中均呈高表达, 其中在BE患者中表达最高, RE患者中表达次之, NERD患者中表达最少, 并且对NERD的诊断有一定参考价值.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 一氧化氮合酶; 环氧合酶-2; 胃食管反流病; 糜烂性食管炎; Barrett食管; 表达

核心提要: 一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase, NOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)在不同类型胃食管反流病中的表达不同, Barrett食管中表达最高, 反流性食管炎中表达次之, 非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者中最少, 且NOS、COX-2两者呈正相关, 均对NERD的诊断有价值.

文献来源: 岳爱君, 尹宇杰, 李莹. 一氧化氮合酶、环氧合酶-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 891-897
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/891.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.891

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)可分为非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、Barrett食管(Barrett esophageal, BE)三种类型. 有学者报道[1]GERD这三种类型转化少, 独立性较强, 预后有一定差异. 随着临床对GERD病理生理机制研究的深入, 其诊断准确性和治疗有效性已得到较大改善, 但由于GERD病因多样, 发病机制复杂, 不同类型GERD病理学表现不尽相同, 在GERD诊治方面仍需进一步加强. 在GERD的诊断方面, RE、BE可通过胃镜、病理进行可靠诊断, 但NERD在胃镜下并无食管损伤客观依据, 主要靠临床症状进行辨别, 难度较大. 近来研究发现一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase, NOS)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)可能参与了GERD的发生发展[2,3]. 但关于NOS、COX-2在不同类型GERD中的表达报道较少, 而关于NOS与COX-2关系的研究更是未见报道. 基于此, 本研究对不同类型GERD患者的NOS、COX-2的表达水平进行分析, 旨在分析NOS、COX-2关系, 并为临床不同类型GERD的诊治提供参考, 现将研究结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 前瞻性选取2015-01/2019-12我院内科收治的GERD患者78例作为观察组, 男43例, 女35例, 年龄26-72岁, 平均年龄49.24岁±11.56岁. 按照GERD不同类型分为NERD、RE、及BE 3组.

1.1.2 纳入标准: 纳入标准: (1)符合中华医学会消化病学分会制定的《2014年中国胃食管反流病专家共识意见》[4]中关于GERD的诊断标准, 经食管pH监测和病理学检查确诊; (2)患者自愿参与研究, 并签署知情同意书; (3)无腹部手术史; (4)无幽门螺杆菌感染.

1.1.3 排除标准: 排除标准: (1)恶性肿瘤等严重器质性病变者; (2)消化道出血或消化性溃疡等其他消化性疾病者; (3)糖尿病等严重全身性代谢疾病者; (4)1 wk内呼吸道感染史或肺部感染史者. 另选取同期在本院门急诊及体检中心进行胃镜检查的26例健康人群作为对照组.

1.2 方法

1.2.1 内镜检查: 检查前14 d停止抑制胃酸分泌及抑制NOS分泌等GERD治疗药物, 检查前12 h常规禁食禁水. 对所有纳入对象应用电子内镜(日本Olympus公司, GIF-Q240型)进行检查, 观察并记录胃内组织病理表现, 并根据不同类型进行分组. 内镜下表现为RE、BE者, 于病变部位进行活检, 留取1-2块活检组织; 内镜下表现为NERD者或正常对照组成员, 则于食管远端鳞状上皮与柱状上皮交界处上方2 cm处取活检组织1-2块. 将取得的标本迅速置于-80℃的液氮中冷藏待检.

1.2.2 实时荧光定量PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR)检测NOS mRNA及COX-2 mRNA的表达: (1)总RNA提取: 取液氮速冻标本, 研磨裂解后, 利用Trizol试剂盒提取总RNA, 并采用紫外分光光度计(Alpha1型, 上海谱元仪器有限公司)测定RNA纯度, 吸光度(A)比值A_{260}/A_{280} ≥1.8提示RNA提取成功; (2)mRNA逆转录为cDNA: 利用反转录试剂盒将总RNA反转录为cDNA; (3)qRT-PCR扩增: 以反转录得到的cDNA作为模板进行PCR扩增, 以GAPDH基因作为内参照, NOS引物序列由上海生物工程技术公司合成, 参照NCBI GenBank提供的人类基因序列进行设计. COX-2、GAPDH引物序列见表1. PCR反应条件: 94℃预变性60 s, 92℃变性30 s, 56℃退火30 s, 74℃延伸30 s, 重复38个循环. 利用用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$法对组织中NOS mRNA及COX-2 mRNA相对表达量进行计算, 检测中所采用的引物、Trizol试剂盒均有上海生物工程技术公司提供, 其余试剂由北京奥科生物技术有限公司, 试剂盒检测时严格按照试剂盒说明书进行.

统计学处理 采用统计软件SPSS 22.0处理数据, 计数资料行χ^2检验; 计量资料用(mean±SD)表示, 行单因素分析, 进一步两两比较采用SNK检验; 相关性分析采用Person检验; 指标的检测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组一般资料比较 内镜及组织病理学检查显示, 78例GERD患者中, RE组26例、NERD组28例、BE组24例; 各组患者在性别年龄等一般资料比较无显著差异(P>0.05), 具可比性(表2).

2.2 各组患者NOS mRNA、COX-2 mRNA表达水平比较 3种不同类型GERD的NOS mRNA[神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS) mRNA、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA]、COX-2 mRNA表达水平明显高于对照组(图1和2), 且BE组NOS mRNA、COX-2 mRNA表达水平明显高于RE组, RE组NOS mRNA、COX-2 mRNA表达水平明显高于NERD组, 差异均有统计学意义(P<0.05). 详见表3.

2.3 NOS mRNA与COX-2 mRNA的相关性分析 nNOS mRNA、iNOS mRNA与COX-2 mRNA均呈显著正相关(r = 0.900、0.897, P<0.05). 见图3和4.

2.4 nNOS mRNA、iNOS mRNA与COX-2 mRNA表达

表 1　实时荧光定量PCR引物序列

基因名称	引物序列(5'- 3')
nNOS (正义引物)	AGCCGAGGCCAAAAACTGAGAA
nNOS (负义引物)	AATGGGGAGAAATTCGGCTGTG
iNOS (正义引物)	TTCCACGTTGGCAGGGTCCC
iNOS (负义引物)	GATGCCCGCAGGTGTTCCA
COX-2 (正义引物)	TGCTGTACAAGCAGTGGCAA
COX-2 (负义引物)	GCAGCCATTTCCTTCTCTCC
GAPDH (正义引物)	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC
GAPDH (负义引物)	GAAGATGGTGATGGGATTTC

nNOS: 神经元型一氧化氮合酶; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; COX-2: 环氧合酶-2.

表 2　各组一般资料比较(n, mean ± SD)

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI (kg/m^2)
对照组(n = 26)	15/11	50.35 ± 8.27	24.50 ± 2.60
NERD组(n = 28)	15/13	49.72 ± 6.94	24.11 ± 2.62
RE组(n = 26)	14/12	49.06 ± 7.79	24.15 ± 2.74
BE组(n = 24)	14/10	48.89 ± 7.39	24.05 ± 2.71
χ^2/t值	0.531	0.196	0.149
P值	0.466	0.899	0.930

NERD: 非糜烂性胃食管反流病; RE: 反流性食管炎; BE: Barrett食管; BMI: 体重指数.

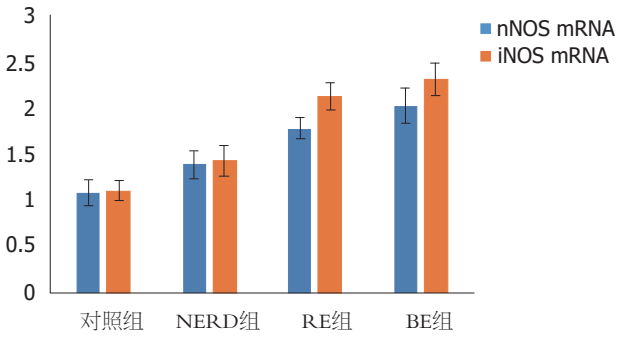


图 1　不同类型胃食管反流病中一氧化氮合酶的表达. nNOS: 神经元型一氧化氮合酶; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; NERD: 非糜烂性胃食管反流病; RE: 反流性食管炎; BE: Barrett食管.

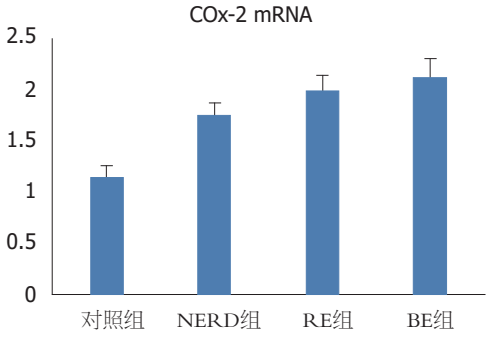


图 2　不同类型胃食管反流病中环氧合酶-2的表达. COX-2: 环氧合酶-2; NERD: 非糜烂性胃食管反流病; RE: 反流性食管炎; BE: Barrett食管.

水平对NERD的诊断 ROC曲线分析显示, nNOS mRNA诊断NERD的AUC为0.662, iNOS mRNA诊断NERD的AUC为0.671, COX-2 mRNA诊断NERD的AUC为0.613; Z检验AUC发现差异无统计学意义(P>0.05), 根据最佳临界值, 当nNOS mRNA高于1.505时, 其敏感度为65.8%, 特异度为89.3%; 当iNOS mRNA高于1.795 时, 其敏感度为63.2%, 特异度为100%; 当COX-2 mRNA高于1.895时, 其敏感度为55.3%, 特异度为92.9%. 见表4和图5.

3 讨论

近年来GERD发病率呈上升趋势, 不但会引起胃灼热、胸痛、反酸、吞咽疼痛等消化系统损害, 而且还可累及呼吸系统, 其中BE还可进展为食管腺癌, 严重危害患者生命健康. 目前, GERD的发生机制仍存在争议, 以往观点认为GERD是由胃内容物反流入食管, 使食管腔过度接触胃液引起食管粘膜损伤导致的. 但在动物实验研究中, 该观点并未获得证实, 且临床上有50%以上的GERD为NERD, 内镜下并不表现出食管粘膜损伤[5,6]. 越来越多报道显示, 炎性介质介导的食管上皮炎性反应是导致GERD的主要病因, 并且与食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)功能失调、并发食管裂孔疝及食管动力障碍等有关[7-9].

表 3　各组患者一氧化氮合酶mRNA、环氧合酶-2mRNA表达水平比较(mean ± SD)

分组	nNOS mRNA	iNOS mRNA	COX-2 mRNA
对照组(n = 26)	1.08 ± 0.14	1.10 ± 0.09	1.14 ± 0.11
NERD组(n = 28)	1.39 ± 0.15[a]	1.43 ± 0.16[a]	1.76 ± 0.10[a]
RE组(n = 26)	1.78 ± 0.12[ac]	2.13 ± 0.18[ac]	1.99 ± 0.15[ac]
BE组(n = 24)	2.03 ± 0.19[ace]	2.32 ± 0.21[ace]	2.12 ± 0.18[ace]
F值	194.642	310.931	256.330
P值	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05: 与对照组比较; [c]P<0.05: 与非糜烂性胃食管反流病组比较; [e]P<0.05: 与反流性食管炎组比较. nNOS: 神经元型一氧化氮合酶; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; COX-2: 环氧合酶-2; NERD: 非糜烂性胃食管反流病; RE: 反流性食管炎; BE: Barrett食管.

表 4　神经元型一氧化氮合酶mRNA、诱导型一氧化氮合酶mRNA与环氧合酶-2 mRNA水平诊断非糜烂性胃食管反流病的受试者工作特征结果

检测指标	AUC	Cut-off值	Youden指数	敏感性(%)	特异性(%)
nNOS mRNA	0.662	1.505	0.551	65.8	89.3
iNOS mRNA	0.671	1.795	0.632	63.2	100
COX-2 mRNA	0.613	1.895	0.482	55.3	92.9

AUC: 曲线下面积; nNOS: 神经元型一氧化氮合酶; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; COX-2: 环氧合酶-2.

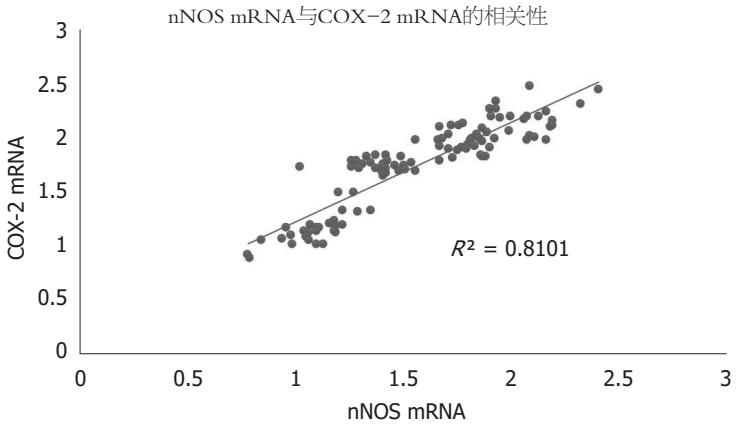


图 3　神经元型一氧化氮合酶mRNA与环氧合酶-2mRNA的相关性分析. nNOS: 神经元型一氧化氮合酶; COX-2: 环氧合酶-2.

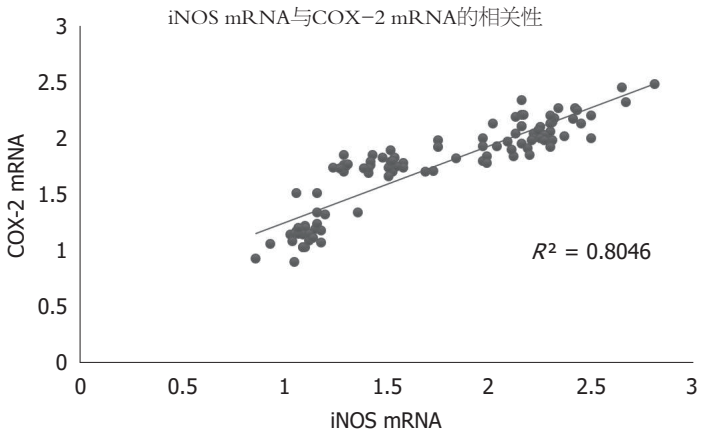


图 4　诱导型一氧化氮合酶mRNA与环氧合酶-2 mRNA的相关性. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; COX-2: 环氧合酶-2.

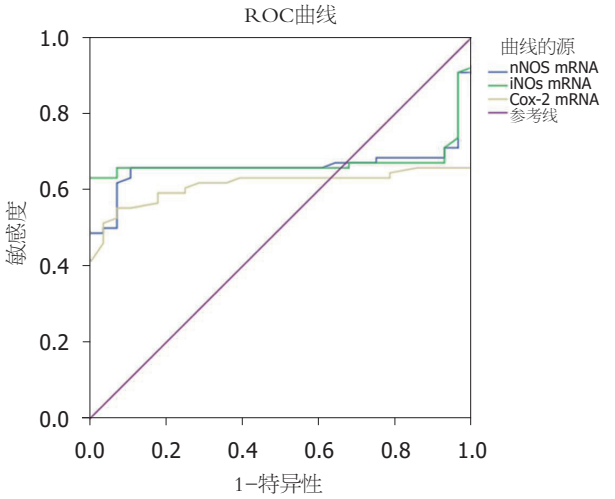


图 5　神经元型一氧化氮合酶mRNA、诱导型一氧化氮合酶mRNA与环氧合酶-2 mRNA水平诊断非糜烂性胃食管反流病的受试者工作特征曲线. nNOS: 神经元型一氧化氮合酶; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; COX-2: 环氧合酶-2; ROC: 受试者工作特征.

NOS是介导NO生成的酶, NO为肠神经系统非胆碱能神经、非肾上腺素能的主要抑制性神经递质, 可调节LES功能和食管动力[10]. 但NO半衰期非常短, 测量难度较大, 因此本研究以NOS水平来反映NO水平. NOS根据其活性可分为诱导型(induced NOS, iNOS)和基本型(construction NOS, cNOS), 而cNOS又可分为神经元型NOS (neuron NOS, nNOS)和内皮细胞型NOS (endothelial cell, eNOS). 因食管兴奋主要受神经元支配, 尤以LES神经支配中的抑制性运动神经元为主, 故在本研究中在cNOS的选择中将nNOS纳入研究指标. 本研究中, 3种不同类型GERD的NOS mRNA (nNOS mRNA、iNOS mRNA)表达水平显著高于对照组, 且BE组NOS mRNA表达水平显著高于RE组, RE组NOS mRNA表达水平显著高于NERD组. 提示nNOS、iNOS可能共同调节LES神经支配的抑制性运动神经元, 引起食管平滑肌功能障碍, 从而加重GERD. 笔者认为其原因为NOS高表达可引起NO含量升高, 而NO可调节食管括约肌张力, NO含量升高可引起括约肌松弛[11]. RE胃食管粘膜损伤较NERD严重, 出现糜烂症状, 因此NOS表达水平较高, 而BE患者有些细胞开始大量增殖, 病变严重, 故NOS表达水平最高.

GERD的发生发展与炎性因子介导的炎症反应关系密切, 特别是食管粘膜中的促炎性因子. COX-2是在炎性反应组织中高表达, 而在正常组织中组织炎性反应低表达或不表达的一种蛋白, 不仅是免疫白细胞的趋化因子, 合成产物前列腺素E 2与组织炎性反应直接相关, 而且可降低神经纤维的阈电位[12]. 杨梅[13]在不同类型胃食管反流病患者病变组织中COX-2表达与患者血清炎性因子水平关系研究中表示, COX-2与肿瘤坏死因子-α、白细胞介素(interleukin, IL) -1β、IL-6、IL-8等促炎症因子呈显著正相关. 本研究结果中, 3种不同类型GERD的COX-2 mRNA表达水平显著高于对照组, 且BE组COX-2 mRNA表达水平最高, RE组次之, NERD组最少, 差异均有统计学意义, 与上述研究结果一致. 究其原因可能为COX-2定向趋化胃食管粘膜白细胞, 诱导免疫系统细胞进入感染区域, 并且可合成前列腺素E 2, 发挥促炎作用, 从而加重炎症组织损伤, 导致细胞异常增殖[14,15]. BE患者中COX-2表达水平最高, 是因为BE组织病变较为严重, 进一步可能发展为癌症, 而COX-2高表达被认为早期癌变事件, 因此BE患者中COX-2表达水平最高; RE与NERD的主要区别在是否出现胃食管粘膜糜烂, RE胃食管粘膜糜烂, 炎症较为严重, 故COX-2表达更高.

通过Person相关分析发现, NOS与COX-2表达呈显著正相关, 提示NOS、COX-2可能共同参与了食管黏膜炎症反应和食管下括约肌功能的调节, 协同促进食管黏膜损伤. NERD是最常见的GERD, 但由于在胃镜下没有明确的食管损伤, 故在诊断上有一定难度, 笔者研究中发现在不同类型的GERD组织中, NOS与COX-2表达水平不同, 因此推测NOS、COX-2对NERD的诊断有一定价值. 本研究经过ROC曲线分析显示, nNOS mRNA诊断NERD的AUC为0.662, iNOS mRNA诊断NERD的AUC为0.671, COX-2 mRNA诊断NERD的AUC为0.613, 提示NOS与COX-2对NERD的诊断有一定价值, 但价值有限, 可能通过联合诊断增强其诊断价值.

4 结论

综上所述, NOS、COX-2在不同类型GERD中均呈高表达, 其中在BE患者中表达最高, RE患者中表达次之, NERD患者中表达最少, 并且对NERD的诊断有一定参考价值.

文章亮点

实验背景

随着人民生活水平、饮食习惯、饮食结构的改变, 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)在临床较为常见, 近年来发病率呈上升趋势, 已严重影响到民众身心健康. GERD包括非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、 Barrett食管(barrett esophageal, BE)三种, 其中RE、BE可通过胃镜、病理进行可靠诊断, 但NERD食管损伤不明显, 诊断有一定难度. 已有研究表明, 一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase, NOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)在GERD发生发展中扮演重要角色, 但在不同类型GERD方面报道较少, 亟待

完善与充实.

实验动机

NOS、COX-2与GERD有关已在诸多研究中被证实, 但在不同类型GERD中的表达报道较少, 现有的胃镜对NERD诊断效果较差, 食管pH对NERD的分型也有难度. 因此本研究分析NOS、COX-2在不同类型GERD中的表达, 为NERD的早期诊断提供参考.

实验目标

探究NOS、COX-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义.

实验方法

选取行内镜检查的门诊及住院患者, 并依据食管pH监测和病理学检查结果分为NERD组、RE组、及BE组; 同时选取本院门急诊及体检中心进行内镜检查的26例健康人群作为对照组. 分别比较各亚组NOS mRNA、COX-2 mRNA表达水平, 资料采用SPSS 22.0处理.

实验结果

NOS、COX-2在不同类型GERD中均呈高表达, 其中在BE患者中表达最高, RE患者中表达次之, NERD患者中表达最少, 所有组间比较均存在显著差异, 且NOS、COX-2呈显著正相关, 提示NOS、COX-2相互促进, 参与GERD进程, 据此笔者进一步分析显示NOS、COX-2对NERD有一定诊断价值.

实验结论

NOS、COX-2对GERD的分型有参考价值, 对提高临床GERD诊疗有一定意义.

展望前景

本研究不足之处在样本量较小, 研究中心单一, 且未对NOS、COX-2参与炎性反应的机制进行分析, 仍需进行大样本量、多中心的试验, 进一步明确GERD的发病机制. 为新药的研究提供参考.

5 参考文献

1 美丽克扎提·安扎尔, 米热阿依·阿不都哈的尔, 高峰. Barrett食管、糜烂性食管炎和非糜烂性反流病食管酸暴露及食管动力学分析. 中华胃食管反流病电子杂志 2018; 5: 49-52 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2018.02.001]

2 马乾章, 刘鹏, 白光. 疏肝和胃降逆汤对胃食管反流病肝胃不和证患者食管黏膜蛋白酶激活受体-2及环氧合酶-2蛋白表达的影响. 世界中医药 2018; 13: 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.032]

3 Johnson K, Iyer V, Katzka D, Ravi K, Lennon R, Pendegraft R, Geno D, Alexander J. Poor Relationship Between Fractionated Exhaled Nitric Oxide and Disease Activity in Eosinophilic Esophagitis. *Dysphagia* 2019; 34: 138-144 [PMID: 30043082 DOI: 10.1007/s00455-018-9925-4]

4 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. 中华消化杂志 2014; 34: 649-661 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.03.007]

5 邱新萍, 陈瑞琳, 周滔, 王慧, 许伟, 祖茂衡, 王勇, 宗迎迎. 降逆清热化浊方对非糜烂性胃食管反流病大鼠模型食管组织降钙素基因相关肽的影响. 世界中医药 2019; 14: 112-115 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.019]

6 胡志伟, 田书瑞, 吴继敏, 汪忠镐, 张玉, 王峰, 杜兴, 张丹. 胃食管反流病的普通胃镜学特点: 4086例临床分析. 解放军医学杂志 2018; 43: 46-52 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.01.08]

7 Maruyama T, Fukata M, Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: Natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *J Arrhythm* 2019; 35: 43-51 [PMID: 30805043 DOI: 10.1002/joa3.12125]

8 樊冬杰, 侯健, 黄玉伟. 六郁汤治疗反流性食管炎临床药效及对血浆TNF-α、IL-6影响. 中华中医药学刊 2019; 37: 202-204 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.01.050]

9 刘春丽, 罗炜, 陈如冲, 赖克方, 钟南山. 胃食管反流性咳嗽的诱导痰细胞及介质特征分析. 广东医学 2008; 29: 235-237 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2008.02.028]

10 Caracuel L, Sastre E, Llévenes P, Prieto I, Funes T, Aller MÁ, Arias J, Balfagón G, Blanco-Rivero J. Acute-on-chronic liver disease enhances phenylephrine-induced endothelial nitric oxide release in rat mesenteric resistance arteries through enhanced PKA, PI3K/AKT and cGMP signalling pathways. *Sci Rep* 2019; 9: 6993 [PMID: 31061522 DOI: 10.1038/s41598-019-43513-y]

11 Oshiro T , Miyazato M , Kimura R , Ashikari A. MP38-02 Age-associated changes of nitric oxide-mediated urethral smooth muscle relaxation and external urethral sphincter function in rats. *Journal of Urology* 2018; 199: e500 [DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.1229]

12 曹能琦, 曹晓刚, 孙宝林, 全勇辉, 魏春生. 食管胃结合部腺癌炎性反应和营养状态变化及对预后的影响. 中华普通外科学文献(电子版) 2019; 13: 137-142 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2019.02.011]

13 杨梅. PAR-2和COX-2在不同类型胃食管反流病患者病变组织中表达及与患者血清炎性因子水平关系. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 3424-3426, 3430 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.31.002]

14 杨建杰, 张玉林. COX2、CDX2在糜烂性食管炎、Barrate食管及食管腺癌中的表达及意义.检验医学与临床 2017; 14: 1621-1623 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.11.036]

15 Prieto P, Jaén RI, Calle D, Gómez-Serrano M, Núñez E, Fernández-Velasco M, Martín-Sanz P, Alonso S, Vázquez J, Cerdán S, Peinado MÁ, Boscá L. Interplay between post-translational cyclooxygenase-2 modifications and the metabolic and proteomic profile in a colorectal cancer cohort. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 433-446 [PMID: 30700940 DOI: 10.3748/wjg.v25.i4.433]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月28日; 28(18): 898-903

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.898

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

不同营养方式在腹腔镜远端胃癌根治术后的临床疗效

吴国珍, 高胜强, 毛根军, 罗建生

吴国珍, 高胜强, 毛根军, 罗建生, 浙江大学医学院附属金华医院肝胆胰胃肠外科 浙江省金华市 321000

吴国珍, 住院医师, 主要从事普外科的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本论文由毛根军与罗建生设计; 数据收集和论文写作由吴国珍与高胜强完成.

通讯作者: 罗建生, 主任医师, 321000, 浙江省金华市婺城区人民东路365号, 浙江大学医学院附属金华医院肝胆胰胃肠外科. 13957996312@139.com.

收稿日期: 2020-07-03
修回日期: 2020-08-03
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-28

Clinical efficacy of different nutritional methods in patients after laparoscopic radical surgery for distal gastric cancer

Guo-Zhen Wu, Sheng-Qiang Gao, Gen-Jun Mao, Jian-Sheng Luo

Guo-Zhen Wu, Sheng-Qiang Gao, Gen-Jun Mao, Jian-Sheng Luo, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Gastrointestinal Surgery, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jian-Sheng Luo, Chief Physician, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Gastrointestinal Surgery, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 365 Renmin West Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. 13957996312@139.com

Received: 2020-07-03
Revised: 2020-08-03
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-28

Abstract

BACKGROUND

The incidence of gastric cancer (GC) in Asian countries remains high. Surgical resection is the most effective treatment for GC. The postoperative nutritional support methods mainly include total parenteral nutrition (TPN), total enteral nutrition (TEN), and enteral parenteral nutrition (EPN). However, it is still controversial over the optimal postoperative nutrition method for GC patients.

AIM

To analyze the clinical efficacy of different nutritional methods in patients after laparoscopic radical surgery for distal GC.

METHODS

The patients who underwent laparoscopic radical surgery for distal GC at Jinhua Central Hospital from January 2017 to December 2019 were randomly divided into three groups (50 patients each) and given TPN, TEN, and EPN, respectively. The clinical efficacy, incidence of complications, postoperative hospitalization time, time to anal exhaust, and time to solid food intake were compared among the three groups.

RESULTS

On the 8th day after surgery, the levels of plasma albumin and prealbumin were significantly higher in the TEN and EPN groups than in the TPN group ($P < 0.05$), and in the EPN group than in the TEN group ($P < 0.05$); the levels of C-reactive protein (CRP) were significantly lower in the TEN and EPN groups than in the TPN group ($P < 0.05$), and in the EPN group than in the TEN group ($P < 0.05$); the lymphocyte counts increased significantly compared with those on the 1st day after surgery in the TEN and EPN groups ($P < 0.05$), and the lymphocyte count in the EPN group was significantly higher than those in the TPN and TEN groups ($P < 0.05$). The incidence rates of postoperative complications in the TEN and EPN groups were significantly lower than that in the TPN group ($P < 0.05$). The postoperative hospitalization time (8.5 ± 0.7 d),

time to anal exhaust (3.1 ± 0.3 d), and time to solid food intake (6.1 ± 0.6 d) in the EPN group were all significantly shorter than those in the TPN and TEN groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The nutritional approach of EPN can improve the nutritional status of patients after laparoscopic radical surgery for distal GC, reduce the occurrence of complications, and shorten the length of hospital stay.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Gastric cancer; Different nutritional methods; Complications

Citation: Wu GZ, Gao SQ, Mao GJ, Luo JS. Clinical efficacy of different nutritional methods in patients after laparoscopic radical surgery for distal gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 898-903
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/898.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.898

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)在亚洲国家的发病率居高不下, 手术是GC治疗最有效的方式, GC患者术后的营养支持方式主要有全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)、全肠内营养(total enteral nutrition, TEN)、肠内+肠外营养(enteral parenteral nutrition, EPN)但是对于GC患者术后具体采用何种营养方式仍是一个争议性的话题.

目的

分析不同营养方式在腹腔镜远端GC根治术后的临床疗效, 为临床实践提供参考.

方法

将金华医院2017-01/2019-12接受腹腔镜远端GC根治术的患者随机分为3组, 每组50例, 分别给予TPN、TEN、EPN. 比较三组临床疗效、并发症发生情况及术后住院时间、肛门排气时间及完全经口进食时间.

结果

术后第8天, TEN和EPN组血浆白蛋白和前白蛋白水平较TPN组升高(P<0.05), 而EPN组血浆白蛋白和前白蛋白水平较TEN组升高(P<0.05). 术后第8天, TEN和EPN组CRP水平较TPN组降低(P<0.05), EPN组CRP水平较TEN组降低(P<0.05). TEN和EPN组术后第8天淋巴细胞计数较术后第1天升高(P<0.05), EPN组术后第8天淋巴细胞计数较TPN、TEN组升高(P<0.05). TEN及EPN组的术后并发症发生率较TPN组降低(P<0.05). EPN组手术后患者住院时间(8.5 d±0.7 d)、肛门排气时间(3.1 d±0.3 d)及完全经口进食时间(6.1 d±0.6 d)较TPN及TEN组均缩短(P<0.05).

结论

EPN的营养方式在腹腔镜远端GC根治术后更能改善患者营养状态, 减少并发症的发生, 缩短住院时间, 值得推广.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜; 胃癌; 不同营养方式; 并发症

核心提要: 通过研究我们发现肠内+肠外营养组的营养支持方式, 逐渐增加肠内营养(enteral nutrition, EN)的剂量, 同时逐渐减少肠外营养(parenteral nutrition, PN), 这使得能够将EN和PN相互取长补短, 更好的改善患者营养状态, 减少并发症的发生, 缩短住院时间, 获得最佳疗效.

文献来源: 吴国珍, 高胜强, 毛根军, 罗建生. 不同营养方式在腹腔镜远端胃癌根治术后的临床疗效. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 898-903
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/898.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.898

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化道恶性肿瘤之一, 好发于亚洲国家, 在男性中的发病率大概是女性的2倍, 在所有恶性肿瘤的发病率中位列第四位, 死亡率位列第3位[1]. 有超过15%的GC患者在6 mo之内体重下降超过10%, 对于进展期的GC患者, 超过80%人存在不同程度的营养不良[2,3]. 手术是治疗GC最有效的方式, 而手术前的肠道准备、手术应激及手术后的禁食都是加重患者营养不良状态的因素, 严重的会增加患者术后并发症的发生率和病死率, 因此围手术期的营养支持就显得尤为重要[4-7]. 以往研究提示: 肠外营养(parenteral nutrition, PN)患者耐受性好, 但长期PN会损伤肠道黏膜屏障, 发生细菌移位, 增加感染等风险; 肠内营养(enteral nutrition, EN)能抑制肠道菌群移位、促进肠道蠕动、增强免疫、减少并发症的发生等, 但是EN容易引起腹痛、腹胀、腹泻等不适, 因此两种营养方式各有利弊[8-10]. 为了更好的改善GC患者术后的营养状态, 本研究比较了全肠内营养(total enteral nutrition, TEN)、全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)及肠内+肠外营养(enteral parenteral nutrition, EPN)三种营养方式在腹腔镜远端GC根治术后的临床疗效, 为临床实践提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 将金华医院2017-01/2019-12接受腹腔镜远端GC根治术的患者, 根据入院时间顺序对患者进行编

号, 按照随机数字表法将患者分为TPN组、TEN组、EPN组, 每组50例. 三组患者之间一般资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性, 详见表1. 纳入标准: (1)术前胃镜及病理确诊为胃腺癌; (2)术前(computed tomography, CT)等检查排除其他器官转移, 且临床肿瘤分期均为≤Ⅲ期[依据美国抗癌联合会(american Joint committee on cancer, AJCC)第8版肿瘤(tumor node metastasis, TNM)分期[11]]; (3)术后标本病理检查均证实为胃腺癌; (4)本研究经医院伦理委员会批准实施, 并签署知情同意书. 排除标准: (1)合并严重心、肝、肾等脏器功能不全; (2)血液、内分泌、代谢性疾病; (3)合并其他恶性肿瘤等[12].

1.2 方法

1.2.1 营养支持方法: TPN组: 按理想体重25 Kcal/(kg·d), 由中心静脉输注相应剂量的卡文注射液, 同时补充适量的维生素、微量元素等. TEN组、EPN组的患者术中将鼻肠营养管放置于胃-肠吻合口远端20 cm以上的输出襻空肠内. TEN组: 术后6-24 h, 患者血流动力学指标稳定后, 通过鼻肠营养管缓慢滴入500 mL温生理盐水. 如无不适, 24 h后可输注肠内营养液(能全力) 500 mL, 尽可能在第2-3天增加至全量[按理想体重25 Kcal/(kg·d), 能全力约1500 mL/d]. EPN组: 术后6-24 h, 通过鼻肠营养管缓慢滴入500 mL温生理盐水. 如无不适, 24 h后可输注肠内营养液(能全力) 250 mL, 第2天后输注能全力500 mL, 之后视耐受情况逐渐增加能全力量, 能量不足部分由PN供给[按理想体重25 Kcal/(kg·d)]. 三组患者胃肠道功能恢复后可经口进食清淡、易消化、半流质温食, 并逐渐适量增加蛋白质、维生素等食物比例的摄入量.

1.2.3 观察指标: (1)营养指标: 术后1 d及术后8 d空腹清晨抽取静脉血检测总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白及术前1 d和术后第8天的体重, 进行营养支持前后的比较及组间比较; (2)炎症免疫指标: 术后1 d及术后8 d空腹清晨抽取静脉血检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和淋巴细胞计数情况, 进行营养支持前后的比较及组间比较; (3)一般状况: 记录并观察术后并发症的发生情况; 统计术后住院时间、肛门排气时间及完全经口进食时间, 进行组间比较.

统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件进行处理数据. 计量资料以mean±SD表示, 三组数据之间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用配对样本t检验; 计数资料间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 三组患者营养及炎症指标的比较 三组患者术后第1天各项营养指标及炎症指标没有显著性差异(P>0.05). 三组患者术后第8天的体重均较术后第1天的体重下降(P<0.05), 但术后第8天三组患者之间体重无显著性差异(P>0.05). 术后第8天, TEN和EPN组血浆白蛋白和前白蛋白水平较TPN组水平升高(P<0.05), EPN组血浆白蛋白和前白蛋白水平较TEN组水平升高(P<0.05). 三组患者术后血红蛋白水平没有显著性差异(P>0.05). 三组患者术后第8天CRP水平均较第1天降低(P<0.05). TEN和EPN组术后第8天CRP水平较TPN组降低(P<0.05), EPN组术后第8天CRP水平较TPN组降低(P<0.05). TEN和EPN组术后第8天淋巴细胞计数较术后第1天升高(P<0.05), EPN组术后第8天淋巴细胞计数较TPN、TEN组升高(P<0.05). 详见表2.

2.2 三组患者手术后并发症的比较 三组患者手术后发生并发症的例数分别为14例、6例、5例. TEN组的手术并发症发生率12%小于TPN组的28%, 差异具有统计学意义(P<0.05), EPN组的术后并发症发生率10%与TPN组28%比较减小且差异具有统计学意义(P<0.05)详见表3. TEN组有13例出现不同程度的腹胀、腹泻, EPN组有6例出现不同程度的腹胀、腹泻, 无误吸等严重并发症的发生. 通过调整营养液输注速度、营养液加温、间断输注营养液、半卧位或坐卧位输注营养液、心里辅导、鼓励病人下床活动等方式, 症状能够好转, 无严重不适要求拔管退出研究的病例.

2.3 三组患者手术后恢复时间的比较 TEN组手术后患者住院时间(9.2 d±0.9 d)、肛门排气时间(3.5 d±0.5 d)及完全经口进食时间(6.9 d±0.8 d)均较TPN组缩短, 差异具有统计学意义(P<0.05). 同时EPN组手术后患者住院时间(8.5 d±0.7 d)、肛门排气时间(3.1 d±0.3 d)及完全经口进食时间(6.1 d±0.6 d)均较TPN及TEN组缩短, 差异具有统计学意义(P<0.05). 详见表4.

3 讨论

随着医学的不断发展, GC患者术后的营养支持方式也在不断进步. 传统观点认为: GC切除术后患者需常规予以禁食处理, 仅通过静脉补充营养, 待患者术后出现肛门排气、排便后, 再逐步恢复EN. 相关文献资料显示, 手术导致的消化道麻痹多局限于胃和结肠, 虽然术后胃功能恢复需要 24-48 h, 大肠功能恢复需要 3-5 d, 但小肠的蠕动、消化、吸收等功能在术后短时间内即可恢复正常, 为术后早期进行EN提供了理论依据[13].

对于临床医生来说, 如何更好的改善患者术后营养状态仍然是一个难题. 若GC术后患者长期处于营养不良状态, 多数会发展为肿瘤恶病质综合征, 影响患者预后[14]. 目前国内外指南已不再将营养支持认为是单纯的

表 1　三组患者之间一般资料的比较(n = 50)

	性别		年龄	TNM分期			手术时间(min)	出血量(mL)
	男	女		I	II	III		
TPN组	27	23	53.6 ± 8.9	5	25	18	242.4 ± 35.2	150.3 ± 28.2
TEN组	29	21	54.4 ± 9.1	7	27	16	227.6 ± 30.3	138.5 ± 29.4
EPN组	31	19	51.7 ± 10.2	6	29	15	231.7 ± 28.5	147.4 ± 25.5
χ^2/F值	0.657		1.084		0.868		2.950	2.455
P值	0.720		0.341		0.929		0.055	0.089

TPN: 全肠外营养; TEN: 全肠内营养; EPN: 肠外+肠内营养.

表 2　三组患者营养及炎症指标的比较(n = 50)

变量	体重(kg)		白蛋白(g/L)		前白蛋白(mg/L)		血红蛋白(g/L)		CRP (mg/L)		淋巴细胞计数(/10^9)	
	术后1 d	术后8 d	术后1 d	术后8 d	术后1 d	术后8 d	术后1 d	术后8 d	术后1 d	术后8 d	术后1 d	术后8 d
TPN组	60.3 ± 7.5	57.7 ± 6.9[a]	28.2 ± 3.1	31.2 ± 2.7[a]	195.2 ± 20.5	212.4 ± 17.5[a]	105.6 ± 13.2	107.6 ± 14.2	101.7 ± 10.4	45.2 ± 3.9[a]	1.75 ± 0.45	1.77 ± 0.43
TEN组	58.8 ± 8.7	56.5 ± 6.1[a]	28.9 ± 2.9	33.8 ± 3.4[ac]	203.8 ± 19.7	238.6 ± 14.6[ac]	109.8 ± 12.1	110.3 ± 10.1	105.3 ± 9.6	27.1 ± 4.2[ac]	1.66 ± 0.38	1.79 ± 0.46[a]
EPN组	59.1 ± 8.4	57.5 ± 7.2[a]	28.5 ± 2.8	36.2 ± 3.5[ace]	201.3 ± 21.4	257.2 ± 15.8[ace]	108.3 ± 15.9	109.7 ± 11.2	103.1 ± 10.7	20.3 ± 3.7[ace]	1.69 ± 0.41	1.98 ± 0.39[ace]
F值	0.467	0.454	0.715	30.160	2.318	98.81	1.185	0.703	1.569	533.901	0.612	3.673
P值	0.628	0.636	0.491	<0.001	0.102	<0.001	0.309	0.450	0.212	<0.001	0.544	0.028

TPN: 全肠外营养; TEN: 全肠内营养; EPN: 肠外+肠内营养; CRP: C反应蛋白. [a]P<0.05, 组内配对t检验; [c]P<0.05, 与TPN组比较; [e]P<0.05, 与TEN组比较.

表 3　三组患者手术后并发症的比较[n = 50, n (%)]

	切口感染	肺部感染	吻合口瘘	肝损害	静脉导管感染	腹腔出血	合计	χ^2值	P值
TPN组	3 (6)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	3 (6)	1 (2)	14 (28)		
TEN组	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	6 (12)[a]	7.008	0.030
EPN组	1 (2)	0 (0)	1 (25)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	5 (10)[c]		

TPN: 全肠外营养; TEN: 全肠内营养; EPN: 肠外+肠内营养. [a]P<0.05, 与TPN组比较; [c]P<0.05, 与TEN组比较.

表 4　三组患者手术后恢复时间的比较(n = 50)

变量	手术后住院时间(d)	肛门排气时间(d)	完全经口进食时间(d)
TPN组	9.8 ± 1.2	3.9 ± 0.4	7.6 ± 1.2
TEN组	9.2 ± 0.9[a]	3.5 ± 0.5[a]	6.9 ± 0.8[a]
EPN组	8.5 ± 0.7[ac]	3.1 ± 0.3[ac]	6.1 ± 0.6[ac]
F值	23.180	48.012	34.631
P值	<0.001	<0.001	<0.001

TPN: 全肠外营养; TEN: 全肠内营养; EPN: 肠外+肠内营养. [a]P<0.05, 与TPN组比较; [c]P<0.05, 与TEN组比较.

辅助手段, 而是认为其有重要的治疗作用, 并提出了营养支持治疗的概念[15-17].

本研究对150例行腹腔镜远端GC根治术的患者进行了TEN、TPN及EPN三种营养方式的研究. 组内比较,

三组患者术后第8天营养指标血浆白蛋白及前白蛋白水平均较术后第1天增加; 但组间比较时, EPN组术后第8天血浆白蛋白及前白蛋白水平高于TPN组和TEN组, 同时TEN组术后第8天血浆白蛋白及前白蛋白水平高于TPN组. 说明手术对于患者具有相当大的打击, 术后第1天患者血浆白蛋白及前白蛋白水平急剧下降, 营养支持后逐渐上升, 但是EPN对于术后营养状态的改善效果最佳.

相关研究显示EN较PN能够增加机体$CD3^+$、$CD4^+$淋巴细胞数量, 提高机体细胞免疫水平[18]. 本研究用CRP反映机体炎症/应激水平, 淋巴细胞计数在一定程度上代表机体细胞免疫水平. EPN组术后第8天CRP水平较TPN组和TEN组降低, 淋巴细胞计数较TPN组和TEN升高, 说明EPN组患者体内炎症水平更低, 细胞免疫水平处于一个更佳状态. 同时EPN组术后切口感染、吻合口瘘等并发症的发生率较TPN组降低. EPN组术后免疫功能和营养状态的改善, 住院时间、肛门排气时间及完全经口进食时间也相应减少. 分析原因可能是, EPN组早期EN摄入的量较少, 更多的是可能起到一个滋养型喂养的作用, 既能够防止肠道黏膜的萎缩, 避免细菌移位, 刺激消化道激素和消化液的正常分泌, 且对胃肠道分泌免疫球蛋白具有促进作用, 从而有效提高患者免疫功能、降低炎症反应, 又不至于引起患者的不适, 患者的接受程度更好[15,19,20]. 早期大量的EN治疗可能患者并不能完全吸收, 而且还会适得其反. 而EPN组的营养支持方式, 通过逐渐增加EN的剂量, 同时逐渐减少PN, 这使得能够将EN和PN相互取长补短, 获得最佳疗效.

4 结论

以往的研究大多是将TEN和TPN的疗效进行比较, 本研究更进一步的将EN、PN及EPN三者进行比较, 发现EPN的营养方式在腹腔镜远端GC根治术后的患者中具有更好的疗效, 值得推广. 由于本研究代表的是单中心的研究结果, 仍然需要更多多中心研究进一步验证本研究的结论.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)的发病率居高不下, 随着人们对胃镜检查的重视, 越来越多的GC能够被早期发现, 因此能够接受腹腔镜根治性手术的患者也越来越多. 而GC患者术后的营养支持一直是临床医生需要面对的难题. 以往的研究大都是将全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)和全肠内营养(total enteral nutrition, TEN)进行比较, 关于肠内+肠外营养(enteral parenteral nutrition, EPN)的研究较少.

实验动机

TPN的患者耐受性好, 但长期肠外营养 (parenteral nutrition, PN)会损伤肠道黏膜屏障, 发生细菌移位等; TEN能抑制肠道菌群移位、促进肠道蠕动等, 但是肠内营养(enteral nutrition, EN)容易引起腹痛、腹胀、腹泻等不适, 因此两种营养方式各有利弊. EPN将EN和PN组合起来, 可能会收到更好的效果.

实验目标

分析三种营养方式在腹腔镜远端GC根治术后的临床疗效, 通过寻找更加适合的营养方式, 改善患者术后的营养状态, 进而改善患者预后, 进一步在临床上推广应用.

实验方法

将腹腔镜远端GC根治术的患者随机分为TPN组、TEN组、EPN组, 比较三组临床疗效、并发症发生情况及术后住院时间、肛门排气时间及完全经口进食时间.

实验结果

本研究达到了研究目的, 发现EPN组患者的营养状态最佳, 同时减少了并发症的发生, 缩短了住院时间.

实验结论

EPN的营养方式在腹腔镜远端GC根治术后更能改善患者营养状态, 改善腹腔镜远端GC根治术后患者的预后, 值得推广. 其原因可能是EPN组的营养支持方式, 通过逐渐增加EN的剂量, 同时逐渐减少PN, 这使得能够将EN和PN相互取长补短, 获得最佳疗效.

展望前景

由于本研究代表的是单中心的研究结果, 仍然需要更多多中心研究进一步验证本研究的结论. 本研究的结论可以进一步推广, 可能对于腹腔镜胰十二指肠切除等同样适用.

5 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 63-69 [PMID: 19127266 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604828]

3 Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors* 2016; 2: 178-187 [PMID: 27403412 DOI: 10.1159/000445188]

4 Huang D, Sun Z, Huang J, Shen Z. Early enteral nutrition in

combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13937-13945 [PMID: 26550350]
5 Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, Nakanuma S, Okamoto K, Sakai S, Makino I, Nakamura K, Hayashi H, Inokuchi M, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. [Early Enteral Nutrition for Gastric Cancer Patients with Extended Surgery]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2017; 44: 1491-1493 [C]
6 Li B, Liu HY, Guo SH, Sun P, Gong FM, Jia BQ. Impact of early postoperative enteral nutrition on clinical outcomes in patients with gastric cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7136-7141 [PMID: 26125924 DOI: 10.4238/2015.June.29.7]
7 周典伟, 余刚. 术后早期肠内和肠外营养联合支持治疗对胃癌根治术患者早期预后的影响. 解放军医药杂志 2019; 31: 33-36 [DOI: 10.1111/dme.13_13882]
8 Li B, Liu HY, Guo SH, Sun P, Gong FM, Jia BQ. Impact of early enteral and parenteral nutrition on prealbumin and high-sensitivity C-reactive protein after gastric surgery. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7130-7135 [PMID: 26125923 DOI: 10.4238/2015.June.29.6]
9 Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, Soto-García A, González-Martínez I, Betancourt-Plaza I. Program of gastrointestinal rehabilitation and early postoperative enteral nutrition: a prospective study. *Updates Surg* 2018; 70: 105-112 [PMID: 29429053 DOI: 10.1007/s13304-018-0514-8]
10 Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, Suzuki Y, Aikou S, Kunisaki C, Tsuchiya T, Fukushima R, Doki Y, Natsugoe S, Nishida Y, Morita M, Hirabayashi N, Hatao F, Takahashi I, Choda Y, Iwasaki Y, Seto Y. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today* 2018; 48: 865-874 [PMID: 29721714 DOI: 10.1007/s00595-018-1665-4]
11 黄勤, 周晓莉, 樊祥山, 郭凌川, 丁永玲, 章宜芬. 胃贲门癌病理学分期的一大进步与局限性: 解读国际胃癌联合会和美国癌症联合会2016年胃癌分期指南. 中华病理学杂志 2017; 46: 73-75
12 宋康颉, 章琪, 何承龙, 郑小超, 汪大田, 昝建宝. 腹腔镜与开腹胃癌根治术后早期肠内营养的对比研究. 肠外与肠内营养 2018; 25: 81-90
13 Szczepanik AM, Scisło L, Walewska E, Siedlar M, Lenart M, Rutkowska M, Kózka M, Czupryna A, Kulig J. [The effect of immunomodulating enteral nutrition on postoperative cytokine profile in gastric cancer patients]. *Pol Merkur Lekarski* 2010; 29: 235-240 [PMID: 21207639]
14 林泽晨. 胃癌围手术期肠内营养支持治疗的研究进展. 浙江医学 2019; 41: 1452-1455
15 王新颖. 2016年成人危重症病人营养支持治疗实施与评价指南解读. 肠外与肠内营养 2016; 23: 263-269
16 Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, García AS, González-Martínez I, Betancour-Plaza I. Program of intestinal rehabilitation and early postoperative enteral nutrition: a prospective cohort study. *Arq Bras Cir Dig* 2018; 31: e1387 [PMID: 30133679 DOI: 10.1590/0102-672020180001e1387]
17 Nikniaz Z, Somi MH, Nagashi S, Nikniaz L. Impact of Early Enteral Nutrition on Nutritional and Immunological Outcomes of Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrostomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer* 2017; 69: 693-701 [PMID: 28569563 DOI: 10.1080/01635581.2017.1324996]
18 陈格亮, 张静, 花超, 蒋咏梅, 刘加新. 胃癌术后早期肠内、肠外营养治疗的临床研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 411-415
19 Li K, Xu Y, Hu Y, Liu Y, Chen X, Zhou Y. Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *J Invest Surg* 2019; : 1-10 [PMID: 30885012 DOI: 10.1080/08941939.2019.1569736]
20 Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 11 [PMID: 29338698 DOI: 10.1186/s12876-018-0741-y]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年9月28日; 28(18): 904-913

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.904

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

文献综述 REVIEW

肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1α促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制

杨焕珍, 周喜汉

杨焕珍, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

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

杨焕珍, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 文献综述由杨焕珍完成; 周喜汉负责选题、论文修改及审校.

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

收稿日期: 2020-07-01
修回日期: 2020-07-20
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-28

Mechanism for hypoxia inducible factor-1α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment

Huan-Zhen Yang, Xi-Han Zhou

Huan-Zhen Yang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

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

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

Received: 2020-07-01
Revised: 2020-07-20
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-28

Abstract

The liver is the largest immune organ in the body, and immunologic tolerance and escape mechanisms play an important role in hepatocellular carcinoma (HCC) development. HCC has a complex tumor microenvironment (TME), and it is necessary to study the mechanism that causes HCC cells to escape the body immune surveillance and produce therapeutic resistance in HCC clinical treatment. Hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) is a transcription factor that contains α subunits regulated by hypoxia. Tumor cells highly express HIF-1α in a hypoxic environment, which participates in the processes of tumor cell proliferation and metastasis, microvascular production, immune escape, and therapeutic tolerance, ultimately promoting tumorigenesis and development. In this paper, we will elaborate on the mechanisms by which HCC cells activate HIF-1α expression to promote hypoxic adaptation in cancer cells and regulate immune escape and treatment tolerance in hypoxic TME.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Hypoxia inducible factor-1α; Hypoxic microenvironment; Immune escape; Mechanism

Citation: Yang HZ, Zhou XH. Mechanism for hypoxia inducible factor-1α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 904-913
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/904.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.904

摘要

肝脏是机体最大的免疫器官, 免疫耐受及逃避机制

对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的进展发挥着重要作用. HCC有着复杂的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 研究TME中引起HCC细胞逃避机体免疫监视、产生治疗抗性的机制对HCC的临床治疗是很有必要的. 低氧诱导因子-1α (hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)是一种转录因子, 包含受缺氧调控的α亚基, 在缺氧环境中, 肿瘤细胞高表达HIF-1α, 参与肿瘤细胞增殖和转移、微血管生成、免疫逃逸以及治疗耐受等过程, 最终促进肿瘤的发生和发展. 在本文中, 我们将阐述缺氧TME中, HCC细胞激活HIF-1α的表达以促进癌细胞低氧适应, 调控免疫逃逸和治疗耐受的机制.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 低氧诱导因子-1α; 缺氧微环境; 免疫逃逸; 发生机制

核心提要: 在本文中, 我们将阐述在肝癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1α通过调节代谢重编程、转录因子、阻遏物以及细胞因子参与的免疫调节通路以及自噬来促进肿瘤细胞逃避免疫损害, 并阐述抗肿瘤药物出现耐药性导致药效不佳的原因, 为肝细胞癌免疫治疗提供潜在的新靶点.

文献来源: 杨焕珍, 周喜汉. 肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1α促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 904-913
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/904.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.904

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是目前癌症相关死亡率的第二大主要原因[1]. 作为炎症相关性肿瘤, HCC的发生发展中免疫耐受及免疫逃避机制发挥着重要作用. 微脉管系统和免疫细胞是HCC肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的主要组成部分. HCC是实体瘤, 癌组织内部容易形成缺氧TME, 缺氧通过低氧诱导因子1-α (hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)在TME中起关键作用, 在低氧的基础上, HIF-1α调节肿瘤免疫TME从来不是单纯一条途径, 而是由多条通路共同交织协同作用最终促进肿瘤的免疫重建, 通过代谢重编程、转录因子、阻遏物以及细胞因子参与的免疫调节通路以及自噬来促进肿瘤细胞逃避免疫损害. 目前HCC的免疫疗法取得了很大进步, 但部分抗肿瘤药物可出现耐药性导致药效不佳. 本文将系统的综述HCC缺氧TME中HIF-1α对免疫调控和治疗抗性的机制, 为免疫治疗提供潜在的新靶点.

1 代谢重编程

在癌症中观察到的免疫逃逸的关键步骤之一是代谢竞争. 在氧气充足及线粒体功能正常的情况下癌细胞进行有氧糖酵解, 利用葡萄糖向丙酮酸转化并生成乳酸, 此为Warburg效应. 糖酵解效应比氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)更快, 同时产生ATP速度相应增快, 糖酵解能产生子代细胞所需的营养物质, 如脂质, 蛋白质或核酸, 癌细胞更倾向于优先利用糖酵解, 而非OXPHOS[2]. 有氧糖酵解是代谢重编程的主要特征, 是癌症的标志之一. 由于癌细胞增殖快, 对ATP需求大大增高, 糖酵解通量迅速提高, 但OXPHOS通量保持不变. HIF-1α通过促进癌细胞的糖酵解来进一步调节免疫重编程, 以促进癌细胞逃避免疫监视.

1.1 乳酸酸化 HIF-1α是糖酵解调控的上游信号. 在缺氧TME中, HIF-1α可促进癌细胞的糖酵解, 导致HCC细胞内产生大量的乳酸, 并通过HIF-1α驱动的MCT4受体驱使细胞内的乳酸排放至TME中, 导致pH下降, T淋巴细胞内的乳酸积累并排放受阻. 若短时间乳酸积累则抑制T细胞的增殖和功能, 促炎性细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL) -2、IL-12]分泌减少, 降低颗粒酶B和穿孔素的表达从而抑制自然杀伤细胞(natural killer, NK)细胞的功能并诱导效应T细胞凋亡; 细胞内乳酸长时间(≥24 h)积累, 则超过60%T细胞凋亡[但调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)不受乳酸酸化的损害][3]. HIF-1α促进肿瘤相关巨噬细胞向M_2极化随后释放IL-10抑制性细胞因子, 促进肿瘤血管生长及抑制NK细胞的毒性作用, 乳酸还可促进肿瘤相关M2巨噬细胞和辅助性T细胞的生长, 有研究表明, 乳酸诱导M2巨噬细胞中精氨酸酶1 (enzyme arginase 1, Arg1)和诱导型一氧化氮合酶的表达, 以提高免疫抑制功能[4].

此外, 乳酸激活mTOR信号传导, 致使某些抗肿瘤治疗药物产生耐药性. 因此, 在肿瘤缺氧TME中, HIF-1α增强无氧糖酵解从而产生更多的乳酸, 以协助癌细胞躲避免疫细胞的攻击进行免疫逃逸. 另外, 酸性微环境和碱性胞质溶胶在癌细胞质膜上产生质子梯度(酸梯度)来代表质子动能, 刺激了肿瘤的增殖, 在不存在糖酵解和线粒体ATP合成的情况下, 癌细胞利用酸梯度, 从磷酸盐中合成大量的磷酸盐键[5]. 这些发现揭示了酸性肿瘤环境作为潜在能源和抗免疫的作用, 并可能提供新的治疗靶点, 值得进一步研究.

1.2 营养掠夺 癌细胞与免疫细胞共同处于HCC缺氧TME中, 导致两者之间存在营养物质的竞争. 癌细胞自身增殖速度快, 缺氧TME依赖HIF-1α的无氧糖酵解, 1个葡萄糖仅生成2个ATP分子, 致使癌细胞在TME中吸收养分能力大大增加, 葡萄糖、氨基酸(如丝氨酸、色氨

酸)等营养物质被癌细胞消耗, 肿瘤微血管供应不足, 以免疫细胞生长减缓为代价掠夺营养, 导致免疫细胞功能下降. 癌细胞在TME中的代谢不仅提供能量支持, 也提供抗免疫力.

1.2.1 葡萄糖摄取: 缺氧时HIF-1α可激活PI3K/AKT/mTOR途径和癌细胞多种糖酵解关键酶(己糖激酶、磷酸果糖激酶)的活性, 引起糖酵解通量增加, 抑制AMPK信号传导, 促进cMyc驱动葡萄糖转运蛋白GLUT-1、GLUT-3的表达[2], 以提高葡萄糖摄取能力; 此外, HIF-1以乳酸脱氢酶-A、丙酮酸脱氢酶激酶为靶标, 使OXPHOS切换到糖酵解, 剥夺效应T细胞营养. 效应T细胞依靠糖酵解进行高能量代谢, Treg细胞则相反, Treg细胞在激活后就同时依赖脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和OXPHOS来获得ATP[6], 这种代谢状态允许Treg细胞与肿瘤细胞共存并发挥免疫抑制效应, 效应T细胞由于缺乏葡萄糖导致糖酵解通量下降, 竞争摄取葡萄糖能力进一步下降. 同时, Treg细胞还反过来抑制肿瘤区域的效应T细胞的反应来协调TME[7], 效应T细胞的作用被多重抑制. 另外, HIF-1α可调节T细胞的糖酵解活性, 幼稚T淋巴细胞依靠糖酵解来重新编码活化T淋巴细胞的代谢, 满足细胞增殖和分化成功能亚群的需求, 以确定免疫反应的性质[8]. 总之, HIF-1α通过增强癌细胞葡萄糖摄取从而抑制效应T细胞的生长代谢, 从而减弱其免疫力, 促进肿瘤细胞的生长.

1.2.2 氨基酸代谢: 肿瘤缺氧TME中氨基酸被HCC细胞大量消耗, 免疫细胞蛋白质合成减少, 导致营养感应机制GCN2激活, 应激信号增强并引发自噬, 同时免疫失衡, CD4+T细胞从TH17分化为Treg, 影响TH17和Treg的比例, 效应T细胞毒性减弱, 从而抑制癌细胞裂解.

谷氨酰胺代谢, 谷氨酰胺是蛋白质和脂质生物合成的前体. HIF-1α驱动的下游因子氨是由于肿瘤细胞的谷氨酰胺分解上调所致癌细胞对谷氨酰胺的代谢增强, 削弱了活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)相关途径[9], 调节各类免疫细胞的数量和功能, 包括诱导未成熟树状突细胞(dendritic cells, DC)细胞的产生, 嗜中性粒细胞和成熟DC细胞数减少, DC细胞吞噬能力下降, 抗肿瘤特异性T细胞抗原提呈能力下降, 同时诱导M2巨噬细胞极化等, 最终抗肿瘤免疫作用减弱. 在缺乏谷氨酰胺的TME中激活T细胞会导致它们分化为Foxp3(+) Treg, 从而抑制T细胞活性. Fu等[10]认为, IL-23应被视为透明细胞肾细胞癌中的治疗靶标, 该肿瘤细胞的谷氨酰胺消耗导致局部剥夺细胞外谷氨酰胺, 其通过HIF-1α的激活诱导肿瘤相关巨噬细胞分泌IL-23, 以激活调节性T细胞增殖并促进IL-10和转化生长因子β表达, 从而抑制细胞毒性淋巴细胞杀死肿瘤细胞. 而在HCC中, IL-23通过信号通路(如TLR4/MyD88信号通路[11]、NF-κB/p65信号通路[12]等)促进HCC细胞的转移. 相关证据表明[12-14], IL-23可在受到刺激后启动IL-17产生, 并通过促进淋巴细胞凋亡及微血管生成以协助HCC进行免疫逃逸; IL-23及IL-17可能是HCC患者潜在治疗靶标, 但仍需研究来进一步支持其与HCC细胞免疫调控方面的相互影响. 谷氨酰胺在营养支持、抗免疫力方面促进了癌细胞的发生发展.

色氨酸代谢, 人们在兔子中发现吲哚胺2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)能够代谢色氨酸[15], IDO可在肿瘤细胞及肿瘤相关细胞(如DC细胞、巨噬细胞、内皮细胞)中高度表达. 在表达CTLA-4的Treg细胞与淋巴样DC细胞上的B7家族受体结合后可诱导淋巴样DC细胞表达IDO, 免疫抑制分子干扰素-γ、转化生长因子(transforming growth factor, TGF) -β等也可诱导其表达IDO. IDO在多种肿瘤发生水平上起作用, 肿瘤转移、免疫逃逸、侵袭和微血管生成等均与其参与炎症反应有关. IDO可催化犬尿氨酸途径中色氨酸分解代谢的第一步(色氨酸-N-甲酰基-犬尿氨酸的分解代谢过程)[16]. T细胞在其TME中对色氨酸浓度的变化非常敏感, 肿瘤细胞过度表达IDO剥夺TME中的色氨酸, 导致T细胞功能降低, 阻止效应T细胞增殖并诱导其凋亡, 同时诱导Treg细胞分化, 减弱抗肿瘤反应. 色氨酸剥夺还诱导T细胞抗原依赖性, TCR的下调, 抑制TCR通过MAPK途径下游信号传导所需的因子以及激活自噬, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶标和蛋白激酶C的作用[17]. 在T细胞浸润的肿瘤中, 多种免疫抑制机制可通过Trp-Kyn-Ahr途径介导[18], 引起色氨酸的消耗、直接免疫抑制以及激活Ahr来提高肿瘤免疫抗性, 但目前该途径应用于HCC患者的免疫抑制机制的研究相对较少. 色氨酸代谢是癌细胞代谢重编程的重要环节, 抑制色氨酸代谢可以有效的阻止癌细胞的生长.

精氨酸代谢, 精氨酸(arginine, Arg)是T细胞生存和活化以及记忆T细胞形成的关键营养素, Arg1将Arg分解为尿素和鸟氨酸. 在TME中具有高水平的Arg1在T细胞中可显示出Arg下调, 并增加Arg饥饿敏感性, 导致T细胞抗肿瘤活性降低. 精氨酸缺乏还可导致MDSCs的积累, 从而使抗肿瘤T细胞反应减弱[19]. 此外, 精氨酸生成的鸟氨酸是多胺的主要底物, 是细胞周期进程中所需的原料, 肿瘤细胞以此方式来储存Arg. 精氨酸琥珀酸合成酶1 (arginine succinate synthase 1, ASS1)是催化Arg生物合成的限速酶, HIF-1α的下调可导致ASS1沉默, 引起Arg饥饿的敏感性增加[20], 导致肿瘤细胞的营养不足. 相反, 缺氧中HIF-1α的上调提高ASS1表达, 其与Arg饥饿治疗肿瘤的抗性相关. Arg饥饿疗法有效的治疗肿瘤, 逐渐受

到人们了关注.

总体而言, TME中氨基酸代谢的变化对抗肿瘤免疫具有深远的影响.

1.3 腺苷的积累 缺氧限制能量供应主要通过降低TME中的ATP水平以及促进腺苷(adenosine, ADO)的积累, 该过程是通过胞外核苷酸CD39和CD73对ATP的顺序分解而发生的. CD39将ATP和ADP水解为AMP, 随后CD73将AMP水解为ADO. T细胞、NK细胞、巨噬细胞、DC细胞以及嗜中性粒细胞表面存在ADO的A2A受体(A2A receptor, A2AR), 细胞外ADO通过与A2AR结合导致细胞死亡或无反应. 因此, 缺氧-A2AR-腺苷能引起免疫抑制, 通过抑制肿瘤相关细胞的抗肿瘤作用来预防肿瘤排斥, 这种抑制途径是由于缺氧-HIF-α介导的肿瘤细胞上MHC I类分子的缺失而掩盖肿瘤, Hatfield等[21]也认同此观点; 值得注意的是, 作为CD39家族的一种外切核苷酸酶, CD39L1的过度表达被认为是HCC的不良预后指标, HIF-1α通过上调的CD39L1表达促进ATP转化为AMP[22], 从而阻止了MDSC的分化, 并促进该细胞在肿瘤组织中的积累; Zhang等[23]证明了HIF-1a通过上调肿瘤宿主中Rab27a的表达, B细胞中表现出高水平CD39和CD73的细胞外囊泡增多, 促进ATP和AMP水解并抑制CD8+T细胞增殖, 免疫抑制作用及化学治疗效应减弱. 此外, 化学疗法本身可诱导肿瘤细胞大量释放ATP, 释放的ATP被CD39和CD73水解为腺苷, 削弱了抗肿瘤T细胞反应, 因而产生治疗抗性. 同时, CD73阳性也是HCC总体生存不良和无复发生存的统计学显著预测指标[24], 揭示了CD39、CD73和ADO途径将成为HCC治疗的潜在靶标.

2 免疫抑制分子及信号传导通路

2.1 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种血管生成刺激剂, 它通过抑制免疫细胞的成熟来抑制肿瘤免疫力, 并诱导免疫抑制细胞, 例如Treg细胞、肿瘤相关的巨噬细胞和髓样来源的抑制细胞等. 靶向VEGF/VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)的癌症治疗方法不仅具有抗血管生成作用, 而且还具有免疫支持. 由于肿瘤组织缺氧TME使肿瘤细胞稳定表达HIF-1α, 并上调VEGF, 促进微血管生成后为癌细胞提供氧气和养分, 促使癌细胞增殖并随微血管远处侵袭转移, 逃避免疫监视. 在HCC组织中的HIF-1α和赖氨酰氧化酶样蛋白2 (lysyl oxidase-like 2 protein, LOXL2, 主要催化细胞外基质中胶原蛋白和弹性蛋白的交联, 促进肿瘤的侵袭和转移)之间存在正相关[25], HIF-1α通过调节LOXL2诱导上皮-间质转变, HCC细胞迁移, 侵袭以及血管生成拟态的形成. 而在缺氧期间, HIF-1α通过与缺氧反应元件直接结合后转录直接激活LOXL2, 同时上调TGF-β间接诱导LOXL2来促进HCC的体内转移[26]. LOXL2不仅自身促进肿瘤血管生成, 而且还促进VEGFA表达, 引起血管生成和肿瘤生长[27]. 虽然HIF-1α与LOXL2、LOXL2与VEGFA之间有相关性, 但未有研究阐明在缺氧环境下通过HIF-1α/LOXL2/VEGFA途径发挥肿瘤血管新生及转移作用.

依赖HIF-1α的VEGF促进CSF-1、CXCL2分泌发挥趋化因子功能, 以招募Tregs、M2极化巨噬细胞及MDSC浸润肿瘤TME. 据报道[28], 招募肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)浸润肿瘤TME后, TAMs表面受体Nrp-1又被缺氧所抑制, 导致TAMs在肿瘤内部不断积累. VEGF还可通过抑制DCs细胞的成熟并降低其抗原提呈功能, 同时促进肿瘤细胞分泌免疫抑制分子TGF-β, 发挥免疫抑制作用. 肿瘤衍生的VEGF、IL-10和前列腺素E3协同诱导内皮细胞Fas配体表达, 导致CTL耗尽, 但不引起Treg耗竭[29]. 此外MDSCs能产生高水平的基质金属蛋白酶9, 从细胞外基质中释放VEGF, VEGF以依赖VEGFR方式使CD8+CTL和Tregs上的靶向程序性细胞死亡受体-1 (programmed death 1, PD-1), 同时肿瘤细胞上的靶向程序性细胞死亡受体-配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)暴露出来并被上调, PD-1与PD-L1相结合, 促使Treg细胞数量增多, 相反的是, 负性调节CD8+T细胞, CD8+T细胞的数量和功能受损, 肿瘤细胞对CD8+T细胞介导的攻击产生抗性. 此外, 根据TME的不同, 依赖HIF-1α的VEGF可改变免疫细胞的表型, 在缺氧TME中, 促进炎症反应的M1巨噬细胞向具有免疫抑制性M2巨噬细胞转变, 未成熟髓样细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)向TAM迁移和分化. 在缺氧TME中, VEGF不仅促进肿瘤新生血管, 还能促进肿瘤相关免疫细胞的生长, 多方面协助肿瘤抗击机体免疫.

2.2 环氧合酶途径 在HCC缺氧TME中, HIF-1α通过环氧合酶(cyclooxygenase, COX)途径调控免疫的分子机制尚不清楚, 关于这方面的研究尚缺乏系统的阐述. COX作为免疫介质, 由COX-1和COX-2两个子单元组成. COX是前列腺素合成的关键酶, HIF-1α在诱导肿瘤细胞表达COX2后, 引起前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)增高, PGE2是一种炎症介质, 在感染过程中会影响免疫细胞的活化, 并与细胞因子协同促炎反应. 在癌症中, PGE2能引起效应T细胞的腺苷/cAMP信号传导增强, 导致Treg细胞增殖, DC细胞成熟障碍引发肿瘤细胞免疫逃逸. 越来越多研究表明, COX-2不仅促进肿瘤血管生成, 还帮助肿瘤细胞进行免疫逃逸.

首先, COX-2促进肿瘤血管生成. 缺氧/HIF-1α引起Warburg效应的上调可增加脂质合成, 从而上调花生四

烯酸和COX2的表达. Huang等[30]证明, 经肝动脉化学栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)后HCC患者肿瘤标本, 在缺氧基础上, 行TACE术后缺氧进一步加重, HIF-1α刺激HCC癌细胞中COX-2蛋白的表达并促进上皮间质转化进程, 从而促进瘤内血管生成, 增强侵袭和转移. 近年来, 人们发现, 阿片类药物作为癌症患者有效止痛药的同时还促进肿瘤的生长与转移. 在乳腺癌, Schoos等[31]发现其中的机制之一, 是癌细胞中的δ-阿片受体可激活HIF-1α诱导乳腺癌细胞中COX-2的表达, 并通过旁分泌激活PGE2受体触发血管内皮细胞活化, 驱动肿瘤血管生成. 另一方面, COX-2阻滞剂塞来昔布介导HCC的血管生成和肿瘤生长抑制作用, 也涉及到HIF-1α/COX-2这一信号通路[32], 证明了依赖HIF-1α的COX-2可以促进肿瘤血管生成.

其次, COX-2帮助肿瘤细胞进行免疫逃逸. 依赖COX的细胞促进巨噬细胞表达TNF-α, 通过HIF-1α/COX/TNF巨噬细胞轴来调控免疫[33]. 非酒精性脂肪性肝炎引发的人类HCC, 由于肥胖导致在肝星状细胞中检测到COX2过表达和过量的PGE2产生, COX2介导的PGE2产生通过PTGER4受体从而抑制抗肿瘤免疫[34], 文中尚未证明COX2和PGE2的过度表达是否与HIF-1α的介导有关, 但是HIF-1α途径相关的代谢变化可能促进COX-2诱导HCC细胞凋亡抗性[35], 且Warburg效应的上调引起肿瘤细胞脂质代谢导致花生四烯酸和COX2表达增高, 由此我们猜测, 由于缺氧TME中HIF-1α表达增高引起Warburg效应的上调从而导致COX的过度表达继而引发肿瘤细胞一系列抗免疫活动, 这仍需进一步证明. 而在骨再生缺氧TME中, 证明了HIF-1α激活TNF-α的表达, 该过程通过控制COX2来介导[36]. 另外, 在使用COX2抑制剂或PGE2受体拮抗剂破坏COX2/PGE2信号, 并结合抗PD-1阻断后, 有效的阻止肿瘤存活和增加功能性肿瘤特异性CTL的数量[37]. 在一项体外试验中, 通过CoCl2处理的食管鳞状细胞癌细胞可显着诱导COX-2和PD-L1表达, 但可通过HIF-1α敲除或HIF-1α抑制剂PX-478处理来抑制[38], 说明HIF-1α可以介导COX-2和PD-L1的表达, 事实上, COX-2与PD-L1之间也存在潜在的相关性[39], COX-2很可能通过PD-L1的表达来增强免疫抑制作用, 但具体的机制还需更深入的研究. 总之, HIF-1α/COX2/PGE2通路可能是导致抗肿瘤治疗疗效产生抗性的因素之一, 阻断此通路是一种有希望的辅助疗法. 但是, HIF-1α诱导COX2表达对HCC进行免疫调控的研究需更深一步探索.

2.3 芳香烃受体信号传导途径 芳基烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)一类配体激活转录因子, 在细胞核中AHR与AHR核转运子(AHR nuclear translocator, ARNT, 也称为HIF-1β)结合共同控制靶基因的表达, 而HIF-1α也与ARNT聚合形成HIF-1复合物, ARNT既作为HIF-1α所需的转录因子异二聚体伴侣, 也是AHR转录因子复合物的重要组成部分, 这两个途径通过ARNT来进行串扰, HIF-1α信号通路的激活抑制AHR信号通路[40]. 越来越多证据表明, 缺氧途径干扰了AHR信号传导, 并可能改变细胞稳态和功能. Wolff等[41]认为, 在稳定缺氧TME中, ARNT蛋白水平受HIF-1α的影响. AHR在乳腺癌, 前列腺癌, 胃癌, 小细胞肺癌, 肝癌[42]和胶质母细胞瘤中有高表达, AHR可调节肿瘤特应性免疫力, 并且还参与代谢重编程, 促进了支持肿瘤进展的免疫逃逸[43]. AHR参与了Treg细胞的分化, 配体激活AHR的剂量和持续时间可以促进CD4 T细胞分化为Th17细胞和Treg[44]. 此外, AHR还促进CCR2表达, 促使TAM募集以响应CCL2, 并驱动CD39的表达, 其通过与CD73合作产生腺苷导致CD8T细胞功能障碍[45]. 上述研究表明, AHR是可能治疗HCC的潜在治疗靶标, AHR拮抗剂联用化学治疗剂可能更有效的杀死癌细胞.

2.4 B7家族

2.4.1 含IgV区域的T细胞活化抑制剂: 含IgV区域的T细胞活化抑制剂(V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA, 也称为PD-1H), 与 PD-L1相似, 是B7家族中的阴性检查点调节剂. 负性共刺激分子VISTA作为第二信号来激活T淋巴细胞来调控免疫. VISTA在抗肿瘤免疫方面越来越受到重视, 但其具体调节机制尚不明确. 据报道[46], 在结直肠癌患者中, VISTA与HIF-1α活性有相关性, 缺氧诱导的VISTA在MDSC上的表达有助于抑制T细胞的增殖和活化, 表明在肿瘤缺氧TME中, HIF-1α通过上调VISTA的表达可以帮助肿瘤细胞逃避免疫反应的伤害. 在高度表达VISTA的高风险组HCC患者中, 总生存率和无复发生存率显着降低[23], VISTA通过增加抑制性免疫细胞的活性来促进肿瘤细胞的免疫逃逸. 在癌组织中, VISTA抑制髓样细胞中Toll样受体介导的MAPK/AP-1和IKK/NF-κB信号级联炎症反应的激活[47], 而VISTA阻断剂可通过减少肿瘤TME中单核细胞衍生的抑制细胞数和肿瘤特异性Foxp3(+)CD4(+)调节性T细胞, 增加活化DC细胞的数量来改变TME的免疫抑制特征[48]. 在HCC中, VISTA通路与PD-1/PD-L1通路共同抑制T细胞是无冗余的[49], 当肿瘤免疫治疗出现抗性时, VISTA可能是其中的一个补偿性抑制因素. 由于多种因素的影响, 抗PD-1/PD-L1免疫疗法仅对部分癌症患者有效, VISTA作为基于抗PD-1/PD-L1的免疫疗法的耐药标记, 需要针对VISTA进行靶向治疗才能在获得更好的临床效果[50], 表明VISTA靶向治疗可作为有效补充性治疗. VISTA是一种新型的抑制性免疫检查点蛋白, 是改善癌症免疫疗法

的有希望的靶标, 虽然其在人类癌症的肿瘤微环境中高度表达, 但HCC患者中关于VISTA对微环境的影响及HIF-1α通过VISTA 来对免疫调控机制的相关研究相对较少.

2.4.2 PD-L1: PD-L1属于B7家族. 近年来, 大量研究表明, PD-1及PD-L1的单克隆抗体作为免疫疗法在癌症的治疗上是新的大突破, 并已成为共识, PD-L1的过度表达成为观测癌症预后不良的重要指标. HCC癌组织中PD-L1与HIF-1α的表达呈正相关, PD-L1和HIF-1α的共表达被认为是总生存期和无复发生存期的两独立预后因素[51], 这样的HCC患者预后最差, 缺氧导致MDSC、TAM、DC和肿瘤细胞上PD-L1上调, 而PD-L1的上调依赖于HIF-1α[52], 其中的分子机制尚不清楚. 有学者[53,54]认为, HIF-1α是PD-L1 mRNA和蛋白质表达的主要调节剂, PD-L1是HIF-1α的直接靶标, HIF-1α通过直接与HRE结合来调节PD-L1的表达, 以增加MDSCs中细胞因子IL-6和IL-10以及TGF-β1的分泌, 抑制T细胞的功能. 此外, 缺氧和PD -L1上调之间的事件也与ROS有关, HIF-1α和ROS的表达在缺氧条件下逐渐增加, 并通过JAK/STAT3途径诱导PD -L1表达[55]. 我们还可以参考人参二醇通过阻断低氧诱导的HIF-1α和STAT3之间的相互作用来抑制PD-L1表达[56], 以及间变性淋巴瘤激酶阳性的肺腺癌在缺氧TME中HIF-1α和STST3信号传导诱导PD-L1表达上调, 来进一步强调HIF-1α和PD -L1信号之间的关系. 另外, HIF-1α可通过HRE诱导IKKβ转录, 并介导随后的核易位和NF-κB的活化, NF-κB通过直接与PD-L1启动子结合而激活PD-L1的表达[57]. 总之, HIF-1α与PD -L1变化呈正相关性. 相反, 在使用一氧化氮(nitric oxide, NO)信号的激动剂后, 低氧细胞中HIF-1α积累和PD-L1表达降低, 肿瘤细胞对CTL介导癌细胞裂解的抵抗力减弱[58]. Graham等[59]认为, NO信号传导干扰HIF-1α和PD-L1积累的机制在于, NO激活cGMP信号传导, 从而阻止了这种低氧反应, 而Hays等[60]则认为, NO下调转录因子Yin-Yang 1的表达, 是NF-κB途径被抑制的结果, 在使用NO供体治疗后Yin-Yang 1被抑制, 同时PD-L1的表达被下调. 我们可以初步确定, 在缺氧TME下, 依赖HIF-1α的PD-L1可协助肿瘤细胞进行免疫逃逸.

2.5 核受体超家族 核受体超家族(nuclear receptor superfamily, NRs)是配体激活的转录因子家族, 核受体与配体结合后, 受体的构象变化有助于将转录共调节蛋白募集到受体特异性基因启动子复合体上, 以激活或抑制转录[61]. 核受体不仅可与配体结合, 也可通过细胞因子信号传导来调节核受体活性, 其信号传导异常会导致各种恶性肿瘤和代谢紊乱疾病. 近年来最受关注的核受体家族之一的视黄酸受体相关的孤儿受体(retinoic-acid-receptor-related orphan receptors, RORs), 其亚家族主要包括RORα, RORβ, RORγ (RORA-C或NR1F1-3). 有人认为, 低氧/HIF-1α可以通过改变核受体的表达以及由核受体和免疫反应调节的分子途径来影响生物学, 并在鼻息肉的发病中, 证明了HIF-1α诱导的Tregs中的核受体RORγ表达可能起关键作用[62]. 随后陆续有学者证明了HIF-1α通过核受体表达来影响肿瘤生物学. 在原发性和转移性黑色素瘤中, Brożyna等[63]证明维生素D受体、RORα、RORγ的表达与缺氧和/或HIF1-α活性有关, HIF-1α与VDR表达负相关, 与RORα和RORγ表达正相关, 这也影响了FoxP3的表达, 最后通过调节Treg细胞的的活性来实现免疫调控. 在HCC的TME中, RORγ是HCC的重要调节因子, RORγ启动子甲基化功能异常并且过表达[64], Matsui-Hasumi等[65]发现了在HCC中通过SIAH1/2-HIF-1α-Rorγt-IL-17A轴引起Th17细胞产生IL-17的新调控机制, 而Rorγt (RORγ分1和2同种型, RORγ同种型2也称为RORγt)是Th17细胞中可能促进癌症进展的重要转录因子. 另外, RORα与HIF-1α的相互影响可形成反馈环. 虽然RORα的低氧诱导依赖于HIF-1α, 但RORα又对HIF-1α的核积累和转录活性的激活起关键作用[66]. 这些数据表明, 具有抑制Th17细胞或HIF-1α发育潜能的ROR靶向抑制剂的开发可能在癌症的治疗中具有潜在的临床意义.

2.6 自噬 自噬是细胞应对应激条件(例如缺氧、饥饿)的保守分解代谢过程, 可将细胞质成分和细胞器通过自噬小体传递至溶酶体进行降解和再循环, 并产生用于能量产生和生物合成的底物. 在癌症中, 自噬可以抑制肿瘤的发生但又支持肿瘤的发展[67]. 正常细胞中的自噬可维持基因组稳定性, 保证蛋白质和细胞器的完整性而充当肿瘤抑制剂, 自噬促癌作用则用在已建立的肿瘤的生长上. 在HCC中, 尤其处于晚期患者, 自噬将有助于HCC细胞在各种应激条件下的存活, 通过免疫逃逸促进肿瘤的发展.

缺氧TME中的HIF-1α与自噬相关[68], 可引发免疫细胞的功能减弱. 在黑色素瘤细胞中, 缺氧诱导自噬, 连接NK细胞与黑色素瘤免疫突触间隙的连接蛋白被降解, 导致癌细胞对NK细胞介导的杀伤力的敏感性降低[69], 同时, 癌细胞可通过自噬来降低NK细胞衍生的颗粒酶B, 从NK细胞介导的杀伤中逃逸[70]. 有研究证明, 罗格列酰胺抑制自噬并恢复了非小细胞肺癌中NK细胞衍生的颗粒酶B的水平, 因此增加了癌细胞对NK细胞介导杀伤的敏感性[71]. 对于T细胞, 自噬使癌细胞逃避细胞毒性T淋巴细胞介导的杀伤, 抑制TH9效应细胞的分化, 从而限制了T细胞的抗肿瘤特性[72]. 作为自噬抑制剂的抗疟药羟氯喹抑制肿瘤细胞的抗免疫性成为研究热点. 在难

治性转移性结直肠癌患者中, 羟氯喹结合组蛋白脱乙酰基酶抑制剂伏立诺他抗肿瘤治疗可抑制自噬, 并显着降低了CD4+CD25+Foxp3调节性CD4和CD8 T细胞数量, 从而提高了抗肿瘤免疫力[73].

此外, 肿瘤细胞的自噬引起放疗、化疗抗性也引起人们的注意. 射频消融的不足之处是可以通过HIF-1α/BNIP3途径增强自噬来促进体外残留的HCC癌细胞进展[74]. 有人证明了在缺氧条件下, HIF-1α诱导miRNA-210表达, 通过下调结肠癌细胞中自噬相关分子Beclin-2的表达来增强自噬, 降低放射敏感性[75]. 另外, HIF-1α和组蛋白去乙酰化酶可介导p53与RAS信号通路的相互作用, 通过细胞凋亡和自噬调节异常, 控制卵巢癌顺铂耐药[76]. 越来越多的证据表明自噬抑制作用可能导致癌细胞免疫力的提高, 免疫治疗一方面可强力杀伤癌细胞, 另一方面又诱导自噬通量增高促进肿瘤细胞的存活, 这也是部分HCC患者免疫治疗产生治疗抗性的原因. 靶向自噬治疗可能成为治疗HCC的新型抑制剂并且有效的提高癌症免疫疗法的疗效.

3 结论

综上所述, HCC有着极其复杂的TME, 其中缺氧是重要的环境因素, HIF-1α作为细胞对低氧应激反应的主要调节因子, 参与了HCC细胞的免疫逃逸, 对HCC的发生发展起着不可或缺的作用. 免疫疗法的出现是治疗HCC的重大突破, 是晚期HCC最有希望的疗法, 但目前部分HCC患者仍对免疫治疗产生耐药性, 我们通过研究HIF-1α在肝癌中对免疫调控的作用机理, 将靶向HIF-1α治疗作为补充性疗法并与当前的治疗方案结合使用以提高疗效, 这将是一个有希望的研究领域.

4 参考文献

1 Fornari F, Gramantieri L, Callegari E, Shankaraiah RC, Piscaglia F, Negrini M, Giovannini C. MicroRNAs in Animal Models of HCC. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1906 [PMID: 31805631 DOI: 10.3390/cancers11121906]

2 Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol* 2019; 95: 912-919 [PMID: 30822194 DOI: 10.1080/09553002.2019.1589653]

3 Domblides C, Lartigue L, Faustin B. Control of the Antitumor Immune Response by Cancer Metabolism. *Cells* 2019; 8: 104 [PMID: 30708988 DOI: 10.3390/cells8020104]

4 Ohashi T, Akazawa T, Aoki M, Kuze B, Mizuta K, Ito Y, Inoue N. Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity. *Int J Cancer* 2013; 133: 1107-1118 [PMID: 23420584 DOI: 10.1002/ijc.28114]

5 Dhar G, Sen S, Chaudhuri G. Acid gradient across plasma membrane can drive phosphate bond synthesis in cancer cells: acidic tumor milieu as a potential energy source. *PLoS One* 2015; 10: e0124070 [PMID: 25874623 DOI: 10.1371/journal.pone.0124070]

6 Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, Michalek RD, Rudolph MC, Deoliveira D, Anderson SM, Abel ED, Chen BJ, Hale LP, Rathmell JC. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab* 2014; 20: 61-72 [PMID: 24930970 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.004]

7 Sormendi S, Wielockx B. Hypoxia Pathway Proteins As Central Mediators of Metabolism in the Tumor Cells and Their Microenvironment. *Front Immunol* 2018; 9: 40 [PMID: 29434587 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00040]

8 Li Y, Jia A, Wang Y, Dong L, Wang Y, He Y, Wang S, Cao Y, Yang H, Bi Y, Liu G. Immune effects of glycolysis or oxidative phosphorylation metabolic pathway in protecting against bacterial infection. *J Cell Physiol* 2019; 234: 20298-20309 [PMID: 30972784 DOI: 10.1002/jcp.28630]

9 Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia Compromises Anti-Cancer Immune Responses. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1232: 131-143 [PMID: 31893404 DOI: 10.1007/978-3-030-34461-0_18]

10 Fu Q, Xu L, Wang Y, Jiang Q, Liu Z, Zhang J, Zhou Q, Zeng H, Tong S, Wang T, Qi Y, Hu B, Fu H, Xie H, Zhou L, Chang Y, Zhu Y, Dai B, Zhang W, Xu J. Tumor-associated Macrophage-derived Interleukin-23 Interlinks Kidney Cancer Glutamine Addiction with Immune Evasion. *Eur Urol* 2019; 75: 752-763 [PMID: 30293904 DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.030]

11 Kang Y, Su G, Sun J, Zhang Y. Activation of the TLR4/MyD88 signaling pathway contributes to the development of human hepatocellular carcinoma via upregulation of IL-23 and IL-17A. *Oncol Lett* 2018; 15: 9647-9654 [PMID: 29928340 DOI: 10.3892/ol.2018.8586]

12 Kuang DM, Peng C, Zhao Q, Wu Y, Zhu LY, Wang J, Yin XY, Li L, Zheng L. Tumor-activated monocytes promote expansion of IL-17-producing CD8+ T cells in hepatocellular carcinoma patients. *J Immunol* 2010; 185: 1544-1549 [PMID: 20581151 DOI: 10.4049/jimmunol.0904094]

13 Ma HY, Yamamoto G, Xu J, Liu X, Karin D, Kim JY, Alexandrov LB, Koyama Y, Nishio T, Benner C, Heinz S, Rosenthal SB, Liang S, Sun M, Karin G, Zhao P, Brodt P, Mckillop IH, Quehenberger O, Dennis E, Saltiel A, Tsukamoto H, Gao B, Karin M, Brenner DA, Kisseleva T. IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2020; 72: 946-959 [PMID: 31899206 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.016]

14 Liu Y, Song Y, Lin D, Lei L, Mei Y, Jin Z, Gong H, Zhu Y, Hu B, Zhang Y, Zhao L, Teo HY, Qiu J, Jiang W, Dong C, Wu D, Huang Y, Liu H. NCR$^-$ group 3 innate lymphoid cells orchestrate IL-23/IL-17 axis to promote hepatocellular carcinoma development. *EBioMedicine* 2019; 41: 333-344 [PMID: 30827928 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.050]

15 Fujiwara M, Shibata M, Watanabe Y, Nukiwa T, Hirata F, Mizuno N, Hayaishi O. Indoleamine 2,3-dioxygenase. Formation of L-kynurenine from L-tryptophan in cultured rabbit fineal gland. *J Biol Chem* 1978; 253: 6081-6085 [PMID: 681340]

16 Zhai L, Bell A, Ladomersky E, Lauing KL, Bollu L, Sosman JA, Zhang B, Wu JD, Miller SD, Meeks JJ, Lukas RV, Wyatt E, Doglio L, Schiltz GE, McCusker RH, Wainwright DA. Immunosuppressive IDO in Cancer: Mechanisms of Action, Animal Models, and Targeting Strategies. *Front Immunol* 2020; 11: 1185 [PMID: 32612606 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01185]

17 Metz R, Rust S, Duhadaway JB, Mautino MR, Munn DH, Vahanian NN, Link CJ, Prendergast GC. IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan. *Oncoimmunology* 2012; 1: 1460-1468 [PMID: 23264892 DOI: 10.4161/onci.21716]

18 Labadie BW, Bao R, Luke JJ. Reimagining IDO Pathway

Inhibition in Cancer Immunotherapy via Downstream Focus on the Tryptophan-Kynurenine-Aryl Hydrocarbon Axis. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1462-1471 [PMID: 30377198 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2882]

19 Ramapriyan R, Caetano MS, Barsoumian HB, Mafra ACP, Zambalde EP, Menon H, Tsouko E, Welsh JW, Cortez MA. Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance. *Pharmacol Ther* 2019; 195: 162-171 [PMID: 30439456 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.004]

20 Long Y, Tsai WB, Wang D, Hawke DH, Savaraj N, Feun LG, Hung MC, Chen HH, Kuo MT. Argininosuccinate synthetase 1 (ASS1) is a common metabolic marker of chemosensitivity for targeted arginine- and glutamine-starvation therapy. *Cancer Lett* 2017; 388: 54-63 [PMID: 27913198 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.028]

21 Hatfield S, Veszeleiova K, Steingold J, Sethuraman J, Sitkovsky M. Mechanistic Justifications of Systemic Therapeutic Oxygenation of Tumors to Weaken the Hypoxia Inducible Factor 1α-Mediated Immunosuppression. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1136: 113-121 [PMID: 31201720 DOI: 10.1007/978-3-030-12734-3_8]

22 Chiu DK, Tse AP, Xu IM, Di Cui J, Lai RK, Li LL, Koh HY, Tsang FH, Wei LL, Wong CM, Ng IO, Wong CC. Hypoxia inducible factor HIF-1 promotes myeloid-derived suppressor cells accumulation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2017; 8: 517 [PMID: 28894087 DOI: 10.1038/s41467-017-00530-7]

23 Zhang F, Li R, Yang Y, Shi C, Shen Y, Lu C, Chen Y, Zhou W, Lin A, Yu L, Zhang W, Xue Z, Wang J, Cai Z. Specific Decrease in B-Cell-Derived Extracellular Vesicles Enhances Post-Chemotherapeutic $CD8^+$ T Cell Responses. *Immunity* 2019; 50: 738-750.e7 [PMID: 30770248 DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.010]

24 Shrestha R, Prithviraj P, Anaka M, Bridle KR, Crawford DHG, Dhungel B, Steel JC, Jayachandran A. Monitoring Immune Checkpoint Regulators as Predictive Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2018; 8: 269 [PMID: 30057891 DOI: 10.3389/fonc.2018.00269]

25 Wang M, Zhao X, Zhu D, Liu T, Liang X, Liu F, Zhang Y, Dong X, Sun B. HIF-1α promoted vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma through LOXL2 up-regulation in hypoxic tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 60 [PMID: 28449718 DOI: 10.1186/s13046-017-0533-1]

26 Wong CC, Tse AP, Huang YP, Zhu YT, Chiu DK, Lai RK, Au SL, Kai AK, Lee JM, Wei LL, Tsang FH, Lo RC, Shi J, Zheng YP, Wong CM, Ng IO. Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 1645-1658 [PMID: 25048396 DOI: 10.1002/hep.27320]

27 Peng T, Deng X, Tian F, Li Z, Jiang P, Zhao X, Chen G, Chen Y, Zheng P, Li D, Wang S. The interaction of LOXL2 with GATA6 induces VEGFA expression and angiogenesis in cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 2019; 55: 657-670 [PMID: 31322171 DOI: 10.3892/ijo.2019.4837]

28 李欢乐, 王青青, 刘杨. 缺氧诱导因子HIF-α在固有免疫细胞参与炎症相关疾病的调控作用. 中国免疫学杂志 2018; 34: 929-934 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.06.026]

29 Tamura R, Tanaka T, Akasaki Y, Murayama Y, Yoshida K, Sasaki H. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: perspectives for therapeutic implications. *Med Oncol* 2019; 37: 2 [PMID: 31713115 DOI: 10.1007/s12032-019-1329-2]

30 Huang M, Wang L, Chen J, Bai M, Zhou C, Liu S, Lin Q. Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1α is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery. *Int J Oncol* 2016; 48: 2144-2154 [PMID: 26984380 DOI: 10.3892/ijo.2016.3421]

31 Schoos A, Gabriel C, Knab VM, Fux DA. Activation of HIF-1*a* by *δ*-Opioid Receptors Induces COX-2 Expression in Breast Cancer Cells and Leads to Paracrine Activation of Vascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370: 480-489 [PMID: 31300611 DOI: 10.1124/jpet.119.257501]

32 Sui W, Zhang Y, Wang Z, Wang Z, Jia Q, Wu L, Zhang W. Antitumor effect of a selective COX-2 inhibitor, celecoxib, may be attributed to angiogenesis inhibition through modulating the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 pathway in an H_{22} murine hepatocarcinoma model. *Oncol Rep* 2014; 31: 2252-2260 [PMID: 24647425 DOI: 10.3892/or.2014.3093]

33 Lewis A, Elks PM. Hypoxia Induces Macrophage *tnfa* Expression via Cyclooxygenase and Prostaglandin E2 *in vivo*. *Front Immunol* 2019; 10: 2321 [PMID: 31611882 DOI: 10.3389/fimmu.2019.02321]

34 Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE_2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov* 2017; 7: 522-538 [PMID: 28202625 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932]

35 Wang Q, Lu D, Fan L, Li Y, Liu Y, Yu H, Wang H, Liu J, Sun G. COX-2 induces apoptosis-resistance in hepatocellular carcinoma cells via the HIF-1α/PKM2 pathway. *Int J Mol Med* 2019; 43: 475-488 [PMID: 30365092 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3936]

36 Xing Y, Wang R, Chen D, Mao J, Shi R, Wu Z, Kang J, Tian W, Zhang C. COX2 is involved in hypoxia-induced TNF-α expression in osteoblast. *Sci Rep* 2015; 5: 10020 [PMID: 26066979 DOI: 10.1038/srep10020]

37 Miao J, Lu X, Hu Y, Piao C, Wu X, Liu X, Huang C, Wang Y, Li D, Liu J. Prostaglandin E_2 and PD-1 mediated inhibition of antitumor CTL responses in the human tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017; 8: 89802-89810 [PMID: 29163789 DOI: 10.18632/oncotarget.21155]

38 Zhu Y, Zang Y, Zhao F, Li Z, Zhang J, Fang L, Li M, Xing L, Xu Z, Yu J. Inhibition of HIF-1α by PX-478 suppresses tumor growth of esophageal squamous cell cancer in vitro and in vivo. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 1198-1212 [PMID: 28560067]

39 Botti G, Fratangelo F, Cerrone M, Liguori G, Cantile M, Anniciello AM, Scala S, D'Alterio C, Trimarco C, Ianaro A, Cirino G, Caracò C, Colombino M, Palmieri G, Pepe S, Ascierto PA, Sabbatino F, Scognamiglio G. COX-2 expression positively correlates with PD-L1 expression in human melanoma cells. *J Transl Med* 2017; 15: 46 [PMID: 28231855 DOI: 10.1186/s12967-017-1150-7]

40 张梦迪. 基于FRET技术研究AhR、HIF-1α与ARNT的相互作用. 呼和浩特市: 内蒙古医科大学 2017

41 Wolff M, Jelkmann W, Dunst J, Depping R. The Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT/HIF-1β) is influenced by hypoxia and hypoxia-mimetics. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32: 849-858 [PMID: 24081025 DOI: 10.1159/000354487]

42 Tsai CH, Li CH, Liao PL, Cheng YW, Lin CH, Huang SH, Kang JJ. NcoA2-Dependent Inhibition of HIF-1α Activation Is Regulated via AhR. *Toxicol Sci* 2015; 148: 517-530 [PMID: 26350169 DOI: 10.1093/toxsci/kfv199]

43 Gabriely G, Wheeler MA, Takenaka MC, Quintana FJ. Role of AHR and HIF-1α in Glioblastoma Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 428-436 [PMID: 28318896 DOI: 10.1016/j.tem.2017.02.009]

44 Ehrlich AK, Pennington JM, Bisson WH, Kolluri SK, Kerkvliet

NI. TCDD, FICZ, and Other High Affinity AhR Ligands Dose-Dependently Determine the Fate of CD4+ T Cell Differentiation. *Toxicol Sci* 2018; 161: 310-320 [PMID: 29040756 DOI: 10.1093/toxsci/kfx215]
45 Takenaka MC, Gabriely G, Rothhammer V, Mascanfroni ID, Wheeler MA, Chao CC, Gutiérrez-Vázquez C, Kenison J, Tjon EC, Barroso A, Vandeventer T, de Lima KA, Rothweiler S, Mayo L, Ghannam S, Zandee S, Healy L, Sherr D, Farez MF, Prat A, Antel J, Reardon DA, Zhang H, Robson SC, Getz G, Weiner HL, Quintana FJ. Control of tumor-associated macrophages and T cells in glioblastoma via AHR and CD39. *Nat Neurosci* 2019; 22: 729-740 [PMID: 30962630 DOI: 10.1038/s41593-019-0370-y]
46 Deng J, Li J, Sarde A, Lines JL, Lee YC, Qian DC, Pechenick DA, Manivanh R, Le Mercier I, Lowrey CH, Varn FS, Cheng C, Leib DA, Noelle RJ, Mabaera R. Hypoxia-Induced VISTA Promotes the Suppressive Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 1079-1090 [PMID: 31088847 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0507]
47 Xu W, Dong J, Zheng Y, Zhou J, Yuan Y, Ta HM, Miller HE, Olson M, Rajasekaran K, Ernstoff MS, Wang D, Malarkannan S, Wang L. Immune-Checkpoint Protein VISTA Regulates Antitumor Immunity by Controlling Myeloid Cell-Mediated Inflammation and Immunosuppression. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 1497-1510 [PMID: 31340983 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0489]
48 Le Mercier I, Chen W, Lines JL, Day M, Li J, Sergent P, Noelle RJ, Wang L. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity. *Cancer Res* 2014; 74: 1933-1944 [PMID: 24691994 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506]
49 张明. 免疫检查点蛋白VISTA在肝细胞癌中的表达及对肿瘤微环境和肝癌患者预后的影响. 广州市: 南方医科大学 2018
50 Kato S, Okamura R, Kumaki Y, Ikeda S, Nikanjam M, Eskander R, Goodman A, Lee S, Glenn ST, Dressman D, Papanicolau-Sengos A, Lenzo FL, Morrison C, Kurzrock R. Expression of TIM3/VISTA checkpoints and the CD68 macrophage-associated marker correlates with anti-PD1/PDL1 resistance: implications of immunogram heterogeneity. *Oncoimmunology* 2020; 9: 1708065 [PMID: 32117584 DOI: 10.1080/2162402X.2019.1708065]
51 Dai X, Pi G, Yang SL, Chen GG, Liu LP, Dong HH. Association of PD-L1 and HIF-1α Coexpression with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol* 2018; 11: 559-566 [PMID: 29525633 DOI: 10.1016/j.tranon.2018.02.014]
52 Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P, Bronte V, Chouaib S. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1α, and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med* 2014; 211: 781-790 [PMID: 24778419 DOI: 10.1084/jem.20131916]
53 Palsson-McDermott EM, Dyck L, Zasłona Z, Menon D, McGettrick AF, Mills KHG, O'Neill LA. Pyruvate Kinase M2 Is Required for the Expression of the Immune Checkpoint PD-L1 in Immune Cells and Tumors. *Front Immunol* 2017; 8: 1300 [PMID: 29081778 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01300]
54 Noman MZ, Chouaib S. Targeting hypoxia at the forefront of anticancer immune responses. *Oncoimmunology* 2014; 3: e954463 [PMID: 25964858 DOI: 10.4161/21624011.2014.954463]
55 Bailly C. Regulation of PD-L1 expression on cancer cells with ROS-modulating drugs. *Life Sci* 2020; 246: 117403 [PMID: 32035131 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117403]
56 Wang Z, Li MY, Zhang ZH, Zuo HX, Wang JY, Xing Y, Ri M, Jin HL, Jin CH, Xu GH, Piao LX, Jiang CG, Ma J, Jin X. Panaxadiol inhibits programmed cell death-ligand 1 expression and tumour proliferation via hypoxia-inducible factor (HIF)-1α and STAT3 in human colon cancer cells. *Pharmacol Res* 2020; 155: 104727 [PMID: 32113874 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104727]
57 Guo R, Li Y, Wang Z, Bai H, Duan J, Wang S, Wang L, Wang J. Hypoxia-inducible factor-1α and nuclear factor-κB play important roles in regulating programmed cell death ligand 1 expression by epidermal growth factor receptor mutants in non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Sci* 2019; 110: 1665-1675 [PMID: 30844110 DOI: 10.1111/cas.13989]
58 Barsoum IB, Smallwood CA, Siemens DR, Graham CH. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells. *Cancer Res* 2014; 74: 665-674 [PMID: 24336068 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0992]
59 Graham C, Barsoum I, Kim J, Black M, Siemens RD. Mechanisms Of Hypoxia-Induced Immune Escape In Cancer And Their Regulation By Nitric Oxide. *Redox Biol* 2015; 5: 417 [PMID: 28162279 DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.022]
60 Hays E, Bonavida B. Nitric Oxide-Mediated Enhancement and Reversal of Resistance of Anticancer Therapies. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8: 407 [PMID: 31533363 DOI: 10.3390/antiox8090407]
61 Kojetin DJ, Burris TP. REV-ERB and ROR nuclear receptors as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 197-216 [PMID: 24577401 DOI: 10.1038/nrd4100]
62 Jin J, Chang DY, Kim SH, Rha KS, Mo JH, Shin EC, Kim YM. Role of hypoxia-inducible factor-1α expression in regulatory T cells on nasal polypogenesis. *Laryngoscope* 2014; 124: E151-E159 [PMID: 24142705 DOI: 10.1002/lary.24472]
63 Brożyna AA, Jóźwicki W, Jetten AM, Slominski AT. On the relationship between VDR, RORα and RORγ receptors expression and HIF1-α levels in human melanomas. *Exp Dermatol* 2019; 28: 1036-1043 [PMID: 31287590 DOI: 10.1111/exd.14002]
64 Huang Y, Liang H, He C, Peng F. Hepatitis B Virus X Protein-Induced RORγ Expression to Promote the Migration and Proliferation of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 5407126 [PMID: 31781621 DOI: 10.1155/2019/5407126]
65 Matsui-Hasumi A, Sato Y, Uto-Konomi A, Yamashita S, Uehori J, Yoshimura A, Yamashita M, Asahara H, Suzuki S, Kubo M. E3 ubiquitin ligases SIAH1/2 regulate hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)-mediated Th17 cell differentiation. *Int Immunol* 2017; 29: 133-143 [PMID: 28338984 DOI: 10.1093/intimm/dxx014]
66 Li H, Zhou L, Dai J. Retinoic acid receptor-related orphan receptor RORα regulates differentiation and survival of keratinocytes during hypoxia. *J Cell Physiol* 2018; 233: 641-650 [PMID: 28332183 DOI: 10.1002/jcp.25924]
67 Amaravadi RK, Kimmelman AC, Debnath J. Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Cancer Discov* 2019; 9: 1167-1181 [PMID: 31434711 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0292]
68 Cheng A, He P, Zhang J, Zheng W, Yang M. [Expression and correlation analysis of hypoxia inducible factor 1α and autophagy related molecules in rat nucleus pulposus cells under hypoxia]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2020; 34: 318-322 [PMID: 32174076 DOI: 10.7507/1002-1892.201908088]
69 Tittarelli A, Janji B, Van Moer K, Noman MZ, Chouaib S. The Selective Degradation of Synaptic Connexin 43 Protein by Hypoxia-induced Autophagy Impairs Natural Killer Cell-mediated Tumor Cell Killing. *J Biol Chem* 2015; 290: 23670-23679 [PMID: 26221040 DOI: 10.1074/jbc.M115.651547]
70 Janji B, Berchem G, Chouaib S. Targeting Autophagy in the Tumor Microenvironment: New Challenges and Opportunities for Regulating Tumor Immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 887 [PMID: 29922284 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00887]
71 Yao C, Ni Z, Gong C, Zhu X, Wang L, Xu Z, Zhou C, Li S,

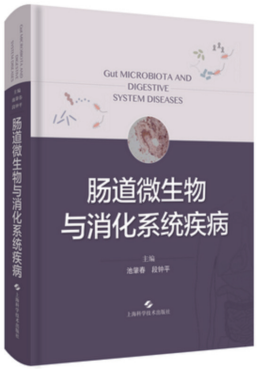
Zhou W, Zou C, Zhu S. Rocaglamide enhances NK cell-mediated killing of non-small cell lung cancer cells by inhibiting autophagy. *Autophagy* 2018; 14: 1831-1844 [PMID: 29969944 DOI: 10.1080/15548627.2018.1489946]
72 Jacquin E, Apetoh L. Cell-Intrinsic Roles for Autophagy in Modulating CD4 T Cell Functions. *Front Immunol* 2018; 9: 1023 [PMID: 29867990 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01023]
73 Patel S, Hurez V, Nawrocki ST, Goros M, Michalek J, Sarantopoulos J, Curiel T, Mahalingam D. Vorinostat and hydroxychloroquine improve immunity and inhibit autophagy in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 59087-59097 [PMID: 27463016 DOI: 10.18632/oncotarget.10824]
74 Xu WL, Wang SH, Sun WB, Gao J, Ding XM, Kong J, Xu L, Ke S. Insufficient radiofrequency ablation-induced autophagy contributes to the rapid progression of residual hepatocellular carcinoma through the HIF-1α/BNIP3 signaling pathway. *BMB Rep* 2019; 52: 277-282 [PMID: 30940322 DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.4.263]
75 Sun Y, Xing X, Liu Q, Wang Z, Xin Y, Zhang P, Hu C, Liu Y. Hypoxia-induced autophagy reduces radiosensitivity by the HIF-1α/miR-210/Bcl-2 pathway in colon cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 46: 750-756 [PMID: 25385144 DOI: 10.3892/ijo.2014.2745]
76 Zhang X, Qi Z, Yin H, Yang G. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4- and HIF-1α-mediated regulation of apoptosis and autophagy. *Theranostics* 2019; 9: 1096-1114 [PMID: 30867818 DOI: 10.7150/thno.29673]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

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 2020年9月28日; 28(18): 914-919

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.914

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

文献综述 REVIEW

胰十二指肠切除术后胰瘘的相关危险因素及预防措施的最新进展

杨均兴, 叶思严, 戴 东

杨均兴, 叶思严, 戴东, 广东医科大学附属医院肝胆外科 广东省湛江市 524000

杨均兴, 实习研究生, 主要从事肝胆外科工作.

作者贡献分布: 本文综述由主要由杨均兴与叶思严完成; 戴东审校.

通讯作者: 戴东, 本科, 教授, 主任医师, 524000, 广东省湛江市霞山区人民大道, 广东医科大学附属医院肝胆外科. daidong2008@126.com

收稿日期: 2020-07-02
修回日期: 2020-08-16
接受日期: 2020-08-31
在线出版日期: 2020-09-28

Risk factors and preventive measures for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

Jun-Xing Yang, Si-Yan Ye, Dong Dai

Jun-Xing Yang, Si-Yan Ye, Dong Dai, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China

Corresponding author: Dong Dai, Undergraduate, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, People's Road, Xiashan District, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China. daidong2008@126.com

Received: 2020-07-02
Revised: 2020-08-16
Accepted: 2020-08-31
Published online: 2020-09-28

Abstract

Postoperative pancreatic fistula (POPF) is the most serious complication after pancreaticoduodenectomy (PD), which can lead to slow recovery, deterioration, and even reoperation and death. At present, the mortality rate after PD has decreased, but the incidence of POPF is still high. Therefore, exploring the risk factors and prevention strategies for pancreatic fistula has become a hot research topic in pancreatic surgery. This paper summarizes the nature, risk factors, and preventive measures for POPF.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreaticoduodenectomy; Postoperative pancreatic fistula; Risk factors; Preventive measures

Citation: Yang JX, Ye SY, Dai D. Risk factors and preventive measures for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 914-919
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/914.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.914

摘要

术后胰瘘(postoperative pancreatic fistula, POPF)是胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)后最严重的并发症, 可导致患者术后恢复缓慢、病情恶化甚至再次手术及死亡. 目前PD后死亡率已较前下降, 但POPF的发生率仍较高, 因此, 探讨影响胰瘘发生的危险因素及预防策略成为胰腺外科的研究热点. 文章就POPF的本质、危险因素以及预防措施进行综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰十二指肠切除术; 术后胰瘘; 危险因素; 预防措施

核心提要: 本文就近年来关于胰十二指肠切除术后胰瘘的危险因素以及预防措施进行了进一步的综述, 结果发

现除了一些传统的指标可用来预测术后胰瘘的风险外, 如年龄、性别、体重指数、胰腺质地、胰管直径、术前总胆红素、术前白蛋白、手术方式、手术时间、手术出血量、胰肠吻合方式、术后第一天腹腔引流液淀粉酶含量. 一些新的危险因素也可于预测术后胰瘘, 如术前胰体实质的电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)值、用CT或者磁共振来预估残胰体积.

文献来源: 杨均兴, 叶思严, 戴东. 胰十二指肠切除术后胰瘘的相关危险因素及预防措施的最新进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 914-919
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/914.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.914

0 引言

概述: 胰十二指肠切除术是目前治疗胰腺、壶腹部周围恶性肿瘤的经典术式, 也是腹部外科大型手术之一, 尽管随着手术技术和围手术期管理水平的提高, 胰十二指肠切除术后的死亡率已有明显下降, 由于该手术需切除器官较多以及需行消化道重建, 以术后胰瘘为主术后并发症的发生率仍居高不下, 约20%-60%[1], 术后胰瘘是最严重的术后并发症, 术后胰瘘可导致腹腔感染、出血以及腹腔脓肿形成等临床症状, 同时大大增加了术后患者的住院时长以及死亡风险.

诊断标准: 2016年, 国际胰腺外科研究组对胰瘘的定义和分级系统进行了更新, 诊断标准为术后>3 d任意量的引流液中淀粉酶水平高于正常血清淀粉酶 水平上限3倍以上, 且与临床治疗预后相关[2].

术后胰瘘的本质: 目前研究表明术后胰瘘本质上分为两种: (1)由胰肠吻合失败引起的胰肠吻合口瘘. 吻合失败后漏出的胰液、胆汁及肠液中的细菌可继发严重腹腔感染, 且胰液中的胰蛋白酶被胆汁、肠液激活后, 可消化腐蚀吻合口及周围组织, 进一步加重感染, 甚至继发致命性大出血, 属高危胰瘘; (2)由胰腺实质渗漏引起的胰瘘. 术中对胰腺的分离、切割、电凝、缝扎等操作引起胰腺创面、针孔的胰液渗漏, 其中仅含胰液, 胰蛋白酶未被激活, 较少引起严重并发症, 故引流通畅即可治愈, 属低危胰瘘[3].

1 术后胰瘘相关的危险因素

查阅大量文献后, 可知可预测POPF的危险因素可分为患者自身因素、手术因素以及术后因素三大类. 患者自身因素包括: 年龄、性别、体重指数(boday mass index, BMI)、胰腺质地、术前胰体电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)值、胰管直径、术前总胆红素(total bilirubin, TB)、术前白蛋白(albumin, ALB), 手术因素包括: 手术方式、手术时间、手术出血量、胰肠吻合方式、预估残胰体积. 术后因素包括: 术后第一天腹腔引流液淀粉酶含量.

1.1 患者自身因素

1.1.1 年龄: 查阅文献后得知, 目前学者对年龄是否是POPF的危险因素这一问题, 尚未定论. 一些学者[4-6]研究结果表明, 年龄与术后胰瘘的发生率无明显相关性. 但是薄志远等[7]学者的研究则认为年龄是影响术后胰瘘的相关因素. 王小龙等[8]和马炳奇等[9]的研究也得出类似的结论, 认为年龄≥65岁是术后胰瘘的危险因素. 综上所述, 把年龄当作术后胰瘘的危险因素尚存在争议. 但是年龄较大的患者在行手术时应充分地评估其心肺功能, 严格把握手术适应症.

1.1.2 性别: 目前Tranchart等[10]学者研究表明, 被认为有发生胰瘘的高风险, 其认为男性含有更高比例的内脏脂肪含量. 这也造成男性较女性更容易发生胰瘘. 而Chen等[11]的研究则表明女性是发生术后胰瘘的高危因素. Liu等[12]学者的研究则表明性别与术后胰瘘无关. 因此性别与是否是POPF的危险因素仍需进一步考究.

1.1.3 BMI: BMI被公认为反映蛋白质热量、营养不良以及肥胖症的可靠指标. Nishida等[13]研究表明, BMI与POPF有一定的相关性, 其原因可能与BMI越高, 胰腺的内脏脂肪含量越高, 胰腺质地会变软变脆, 这大大增加了胰肠吻合的难度, 从而大大增加了胰瘘的风险. Elis等[14]的研究也表明BMI≥30 kg/m^{2}是POPF的危险因素. Le Bian等[15]与Zou等[16]学者研究发现BMI≥25 kg/m^{2}是POPF的危险因素. 综上所述, BMI可作为预测POPF的危险因素.

1.1.4 胰腺质地: 胰腺质地直接关系到手术难度以及胰腺的外分泌功能, 所以胰腺质地一直是国内外研究术后胰瘘危险因素的主要话题. 众多的国内外的研究均表明软胰腺质地是POPF的危险因素[15,17-20]. 胰腺质地软硬主要由胰腺的纤维化程度决定, 纤维化程度越高, 质地越硬, 纤维化程度越高, 外分泌功能越差. 同时较软的的胰腺可能存在较好的外分泌功能, 在手术操作时对胰腺的分离、切割、电凝、缝扎等操作时, 具有较好外分泌功能的胰腺创面、针孔的胰液渗漏较硬质地的胰腺多. 因此, 国内外许多学者普遍认为胰腺质地是术后胰瘘的危险因素且具有预测术后胰瘘的作用.

1.1.5 主胰管直径: 众多国内外学者的研究得出了相同的结论, 一致认为胰管直径≤3 mm为术后胰瘘的危险因素[6,15,17,20]. 当胰管直径较小时大大增加了消化道重建的难度以及较易受到组织压迫, 导致胰管排液不畅, 压力增大. 综上所述, 主胰管≤3 mm是术后胰瘘的危险因素.

1.1.6 胰腺的CT值: 随着医疗技术的发展, 目前较多学者使用CT值来预测术后胰瘘. Ohgi等[21]认为胰腺CT低

衰减可能是胰腺纤维化以及胰腺腺泡细胞的减少的表现. 而无纤维化的软胰腺具有较低的手持缝合能力和较好的胰液外分泌能力, 这增加术后胰瘘的风险. 同时其研究也表明出现胰瘘的患者的胰腺实质的CT值明显高于无胰瘘的患者, 胰腺衰减≥30.0 HU是PD后PF的独立危险因素. Hanaki等[22]与Deng等[23]学者也得出了类似的结论, 均认为胰体CT值可作为预测POPF的危险因素. 综上所述, 胰体CT值可应用预测术后胰瘘.

1.1.7 术前的黄疸程度: 研究表明, 术前TB>250 μmol/L的患者需行术前胆道引流, 降低术前胆红素, 可明显降低POPF的发生率. Chen等[11]在对1465名PD后患者进行多中心回顾性分析后表明, 术前胆道引流可减少术后胰瘘的发生率, 这说明了术前的TB水平对POPF的发生率存在影响. 习一清、Shen等[6,24]的研究同时也得出了术前高血清胆红素水平为术后胰瘘的危险因素. 因此, 术前的黄疸程度也可用于预测术后胰瘘.

1.1.8 术前白蛋白含量: Li等[25]认为术前血清白蛋白≥35 g 是术后胰瘘独立危险因素. Gruppo等[26]的研究表明术前白蛋白含量可用于预测术后胰瘘. Kim等[27]得出术后胰瘘与包括白蛋白在内的营养指标之间存在统计学意义的关联的结论. 综上, 术前白蛋白含量可用于预测术后胰瘘, 白蛋白的含量可侧面反映出患者的营养状态以及免疫功能, 营养状态以及免疫功能较好的患者, 其吻合口恢复速度较快, 水肿程度较轻, 因此术后胰瘘与白蛋白含量之间存在有一定的相关性.

1.2 手术因素

1.2.1 手术方式: 目前胰十二指肠切除术主要分为三大类: (1)传统开腹胰十二指肠切除术(open pancreaticoduodenectomy, OPD); (2)腹腔镜下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreaticoduodenectomy, LPD); (3)机器人辅助下胰十二指肠切除术(robotic pancreaticoduodenectomy, RPD). Zhang等[28]就LPD、OPD两个术式比较, 对大量文献进行了荟萃分析, 结果表明在两组之间的术后胰瘘等术后并发症发病率无显着差异. Kamarajah等[29]的研究表明微创胰十二指肠切除术(即RPD以及LPD)与OPD, 在术后胰瘘等方面, 两种术式无明显差异. Nickel等[30]的研究结果也表明LPD组与OPD组在术后胰瘘等并发症以及预后等方面无明显差异. 综上所述, 在目前证据下, LPD、RPD与OPD在减少术后胰瘘发生率等方面无明显差异. LPD及RPD是否能降低术后胰瘘发生率, 目前仍缺乏大数据、多中心研究的循证医学证据支持.

1.2.2 手术时间: Wang等[31]认为手术时间是POPF的危险因素, POPF组的手术时间比非POPF组更长. 但同时也有学者认为微创胰十二指肠切除术手术时间较传统开腹手术时间长, 但是这两种术式在POPF发生率上是无明显差异的[28,29]. 因此, 手术时间尚不能作为预测术后胰瘘的危险因素.

1.2.3 手术出血量: Callery等[32]认为术中出血量与术后胰瘘发生率有相关性. 当术中失血量超过1000 mL可使患者POPF的发生率增加了近6倍. Pratt等[33]的研究也表明术中失血量过多(>1000 mL)对预防POPF有显著意义. 综上所述, 术中失血量与术后胰瘘密切相关. 因此尽量去减少术中出血量是手术医生应该重点关注的.

1.2.4 消化道重建方式: 在这里主要是探讨胰腺残端与消化道的吻合方式, 其主要分为胰胃吻合以及胰空肠吻合两大类.

胰胃吻合术作为PD术后胰腺消化道重建的重要术式, 具有以下优点: (1)吻合难度相对要求较低, 吻合口对合稳定性较好; (2)出现吻合口局部缺血可能性相对较小; (3)胰酶在胃酸的酸性环境中不易被激活, 吻合口易于正常愈合[34].

目前应用于临床的胰胃吻合方式主要有四类: 单层胰胃吻合、双层胰胃吻合、胰管胃黏膜吻合和捆绑式胰胃吻合. Topal等[35]以及Figueras等[36]研究均显示: 胰胃吻合组较胰肠吻合组对预防术后胰瘘更具优势. 但是也有学者认为胰胃吻合的术后出血率较胰肠吻合组的高, 这可能与胰、胃血供丰富、食物及胃酸的刺激、电凝后的胰腺切缘暴露在酸性环境中有关[37]. 综上, 胰胃吻合可能在预防POPF有其独特的优势, 可作为预测POPF的危险因素, 且操作简便易行.

与胰胃吻合方式比较, 胰肠吻合方式更符合生理结构. 目前应用在临床较多胰肠吻合方式主要分为两大类, 胰管空肠端侧吻合以及胰腺残端空肠套入式吻合.

胰管空肠端侧吻合: 现应用在临床的术式是由Varco[38]的胰肠吻合方式改进而来, 代表术式有Blumgart法. 后来出现的众多的改良Blumgart 法, 都是在此基础上进行改进的. 该术式也被文献报道在降低POPF发生率方面要优于传统的胰管空肠端侧吻合[39]. 此外洪德飞[40]提出“洪氏一针法”腹腔镜胰肠吻合技术, 简化了腹腔镜吻合步骤, 该术式也可降低POPF的发生率. 因此上述两种胰管空肠端侧吻合术均可有效地减低术后胰瘘的发生率, 可作为预测POPF的危险因素.

胰腺残端空肠套入式吻合: 最有代表性和革新意义的是1996 年彭淑牖等[41]设计的捆绑式胰肠吻合术. 该术式可避免在胰腺表面留下针眼, 从根本上防止胰漏. 术后证实该术式可明显降低POPF的发生率. 该方法还存在下列优点: (1)断胰时不需刻意寻找胰管开口; (2)可以适应任何质地的胰腺.

综上所述, 如何选择胰胃以及胰肠吻合术这两大类

常用的消化道重建方式, 临床上尚无统一意见. 但是无论何种消化道重建方式均可降低POPF的发生率, 可作为POPF的预测因素[35,36,39-41].

1.2.5 残余胰腺体积: Frozanpor等[42]和Kirihara等[43]认为术前CT或磁共振成像上的估计胰腺残余体积可以预测术后胰瘘的发生; 但是有一部分患者的主胰管会扩张, 导致对胰腺实质组织体积的高估. 因此, Kanda等[44]提出了估计胰腺实质组织的概念, 也就是在胰腺残余体积的基础上再减去主胰管的体积. 其结果发现估计胰腺实质组织比估计胰腺残余体积更能准确预测术后胰瘘, 估计胰腺实质组织≥25.5 cm^3可作为预测POPF的危险因素. 综上, 利用术前CT或者MR可计算出PD后胰腺残留的体积, 这一指标有较好的预测POPF的价值. 因此使用估计胰腺残留体积作为预测术后胰瘘的危险因素是值得我们进一步的研究的.

1.3 术后因素

1.3.1 术后第一天腹腔引流液淀粉酶含量: 目前胰十二指肠切除术后都会常规在胰腺断端放置腹腔引流管, 便于术后定期监测腹腔引流液的淀粉酶含量. Jin等[45]认为术后第一天的腹腔引流液淀粉酶水平可作为POPF发生发展的生物标志物. 同样, Bassi等[46]、Molinari等[47]的研究也认为术后第1天血清淀粉酶含量与术后胰瘘发生显著相关. 综上所述, 在术后第一天监测腹腔引流液淀粉酶的含量可早期预测术后胰瘘的发生.

1.4 小结 综上所述, 目前国内外更为认可、更具价值的预测因素包括: BMI、胰腺质地、胰管直径、术前的黄疸程度、手术出血量、胰肠吻合方式、术后第一天腹腔引流液淀粉酶含量. 目前新兴的更具前景预测因素包括: 胰体的CT值以及估计残余胰腺的体积.

2 预防措施

2.1 术前预防

2.1.1 术前减黄: 众多学者研究表明, 术前TB过高是POPF的危险因素[6,11,24]. 我国胰腺癌综合诊治指南提出, 术前常规胆道引流解除梗阻性黄疸的必要性尚存在争论. 但是对于高龄或体能状态较差的患者, 若梗阻性黄疸时间较长, 合并肝功能明显异常、发热及胆管炎等感染表现, 推荐术前行减黄治疗[48].

2.1.2 术前补充白蛋白: 有部分研究表明术前白蛋白的含量是影响POPF的危险因素[25,26], 较高的白蛋白水平不仅有利于预防POPF的发生, 还能减轻术后各创面的水肿情况, 还为术后康复提供较好的营养支持.

2.2 术中预防

2.2.1 选择合适的手术方式: 目前胰十二指肠切除术可以通过OPD、LPD、RPD等方法进行. 虽然有学者的研究表明, 手术方式在降低POPF的发生率无明显差异, 但开腹手术时间会较微创手术时间短, 而微创手术的出血会较开腹手术出血量少[28,29]. 有学者认为手术时间以及手术出血量可影响POPF的发生率[31-33], 因此我们术前应个体评估患者的情况, 选择最优的方案去进行手术治疗, 以手术时间最短, 出血量最少的安全方案去进行手术.

2.2.2 选择合适的消化道重建方式: 目前应用于临床的消化道重建方式可分为两大类, 胰胃吻合以及胰肠吻合, 两者均可降低POPF的发生率[35,36,39-41]. 同时各种吻合方式都有其独特的优势. 因此, 关于胰十二指肠切除术后胰腺残端消化道重建的方式选择仍需进一步研究.

2.3 术后预防

2.3.1 生长抑素以及生长抑素类似物: 生长抑素以及生长抑素类似物具有减少胰腺的外分泌功能以及减少内脏血流的功能. Li等[49]研究认为, PD后预防使用生长抑素类似物可降低POPF的发生率. 但是同时也有学者持有不同的意见. Yeo等[50]、You等[51]、Adiamah等[52]的研究则认为生长抑素类似物并不能改善患者的预后以及减少POPF的发生率, 不推荐术后常规使用生长抑素以及生长抑素类似物. 同时McMill等[53]的研究表明预防性使用生长抑素类似物可使内脏血流量减少, 这种组织灌注的改变导致吻合口灌注的减少, 促进吻合口的缺血和充血, 甚至增加POPF的风险. 因此术后是否应常规应用生长抑素以及生长抑素类似物仍需要进行进一步验证.

2.4 其他 除此以外, 应用加速康复外科理念于PD患者, 也可以减少患者术后并发症的发生率以及住院时间[54].

3 结论

随着医疗技术的发展, 有越来越多的措施去预测以及预防POPF的发生. 目前POPF早期预测仍存在困难, 与多种危险因素有关, 这仍需要大量的前瞻性多中心的深入研究.

4 参考文献

1 Roberts KJ, Hodson J, Mehrzad H, Marudanayagam R, Sutcliffe RP, Muiesan P, Isaac J, Bramhall SR, Mirza DF. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 620-628 [PMID: 24246089 DOI: 10.1111/hpb.12186]

2 Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161: 584-591 [PMID: 28040257 DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014]

3 黄建军, 陈益君. 胰肠吻合术后胰瘘定性诊断的临床价值. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 700-701 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.10.013]
4 Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7797-7805 [PMID: 27678363 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7797]
5 季炜程, 刘浩. 胰十二指肠切除术后早期生化漏进展为B级胰瘘的预后因素分析. 中华外科杂志 2019; 57: 654-659 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529?5815.2019.09.003]
6 习一清, 谢伟, 杨张朔, 王华桥, 王昕, 杨铁成, 黄智民, 王丹雯, 杨丽洁. 胰十二指肠切除术术后并发胰瘘的危险因素的Meta分析. 中华实验外科杂志 2019; 36: 1857-1860 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.10.037]
7 薄志远, 邱应和, 沈宁佳, 杨发才, 段安琪, 朱斌, 余良河, 刘元进, 张永杰. 胰十二指肠切除术中改良胰肠吻合法的应用及术后胰瘘预后因素分析. 中华外科杂志 2019; 57: 434-439 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.008]
8 王小龙, 涂彦渊, 王巍, 袁祖荣, 唐健雄, 唐文皓, 王伟艺. 胰十二指肠切除术后胰瘘发生的危险因素分析.临床肝胆病杂志 2017; 33: 116-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.01.025]
9 马炳奇, 张顺, 张斌, 吴力群, 史成宇, 吕海锋. 胰十二指肠切除术后胰瘘发生的相关性因素分析. 中国普通外科杂志 2013; 22: 315-319 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.03.011]
10 Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme MP, Dokmak S, Levy P, Couvelard A, Belghiti J, Sauvanet A. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2012; 256: 139-145 [PMID: 22609844 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256c32c]
11 Chen H, Wang W, Ying X, Deng X, Peng C, Cheng D, Shen B. Predictive factors for postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective analysis of 1465 patients. *Pancreatology* 2020; 20: 211-216 [PMID: 31831390 DOI: 10.1016/j.pan.2019.11.014]
12 Liu QY, Zhang WZ, Xia HT, Leng JJ, Wan T, Liang B, Yang T, Dong JH. Analysis of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17491-17497 [PMID: 25516663 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17491]
13 Nishida Y, Kato Y, Kudo M, Aizawa H, Okubo S, Takahashi D, Nakayama Y, Kitaguchi K, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M. Preoperative Sarcopenia Strongly Influences the Risk of Postoperative Pancreatic Fistula Formation After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1586-1594 [PMID: 27126054 DOI: 10.1007/s11605-016-3146-7]
14 Ellis RJ, Brock Hewitt D, Liu JB, Cohen ME, Merkow RP, Bentrem DJ, Bilimoria KY, Yang AD. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol* 2019; 119: 1128-1134 [PMID: 30951614 DOI: 10.1002/jso.25464]
15 Le Bian AZ, Fuks D, Montali F, Cesaretti M, Costi R, Wind P, Smadja C, Gayet B. Predicting the Severity of Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: Overweight and Blood Loss as Independent Risk Factors: Retrospective Analysis of 277 Patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2019; 20: 486-491 [PMID: 31063046 DOI: 10.1089/sur.2019.027]
16 Zou SY, Wang WS, Zhan Q, Deng XX, Shen BY. Higher body mass index deteriorates postoperative outcomes of pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19: 163-168 [PMID: 31862346 DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.11.007]
17 杨美文, 邓永, 黄涛, 张雷达. 胰十二指肠切除术后胰瘘与胰腺纤维化程度相关关系的临床研究.中华外科杂志 2017; 55: 373-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.013]
18 Kwon J, Shin SH, Lee S, Park G, Park Y, Lee SJ, Lee W, Song KB, Hwang DW, Kim SC, Lee JH. The Effect of Fibrinogen/Thrombin-Coated Collagen Patch (TachoSil®) Application in Pancreaticojejunostomy for Prevention of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. *World J Surg* 2019; 43: 3128-3137 [PMID: 31502003 DOI: 10.1007/s00268-019-05172-y]
19 Ke Z, Cui J, Hu N, Yang Z, Chen H, Hu J, Wang C, Wu H, Nie X, Xiong J. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12151 [PMID: 30170457 DOI: 10.1097/MD.0000000000012151]
20 杜秋国, 滕雅丽, 朱岭. 胰十二指肠切除术后胰瘘危险因素的Meta分析. 腹部外科 2019; 32: 355-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2019.05.009]
21 Ohgi K, Okamura Y, Sugiura T, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, Aramaki T, Uesaka K. Pancreatic attenuation on computed tomography predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 67-74 [PMID: 31229490 DOI: 10.1016/j.hpb.2019.05.008]
22 Hanaki T, Uejima C, Amisaki M, Yosuke A, Tokuyasu N, Honjo S, Sakamoto T, Saito H, Ikeguchi M, Fujiwara Y. The attenuation value of preoperative computed tomography as a novel predictor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today* 2018; 48: 598-608 [PMID: 29383597 DOI: 10.1007/s00595-018-1626-y]
23 Deng Y, Zhao B, Yang M, Li C, Zhang L. Association Between the Incidence of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy and the Degree of Pancreatic Fibrosis. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 438-443 [PMID: 29330723 DOI: 10.1007/s11605-017-3660-2]
24 Shen Z, Zhang J, Zhao S, Zhou Y, Wang W, Shen B. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: A retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology* 2020; 20: 529-536 [PMID: 32107192 DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.002]
25 Li Y, Zhou F, Zhu DM, Zhang ZX, Yang J, Yao J, Wei YJ, Xu YL, Li DC, Zhou J. Novel risk scoring system for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2650-2664 [PMID: 31210716 DOI: 10.3748/wjg.v25.i21.2650]
26 Gruppo M, Angriman I, Martella B, Spolverato YC, Zingales F, Bardini R. Perioperative albumin ratio is associated with post-operative pancreatic fistula. *ANZ J Surg* 2018; 88: E602-E605 [PMID: 29194898 DOI: 10.1111/ans.14262]
27 Kim JH, Lee H, Choi HH, Min SK, Lee HK. Nutritional risk factors are associated with postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Treat Res* 2019; 96: 201-207 [PMID: 30941324 DOI: 10.4174/astr.2019.96.4.201]
28 Zhang H, Lan X, Peng B, Li B. Is total laparoscopic pancreaticoduodenectomy superior to open procedure? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5711-5731 [PMID: 31602170 DOI: 10.3748/wjg.v25.i37.5711]
29 Kamarajah SK, Bundred JR, Marc OS, Jiao LR, Hilal MA, Manas DM, White SA. A systematic review and network meta-analysis of different surgical approaches for pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 329-339 [PMID: 31676255 DOI: 10.1016/j.hpb.2019.09.016]
30 Nickel F, Haney CM, Kowalewski KF, Probst P, Limen EF, Kalkum E, Diener MK, Strobel O, Müller-Stich BP, Hackert T. Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg* 2020; 271: 54-66 [PMID: 30973388 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003309]
31 Wang D, Liu X, Wu H, Liu K, Zhou X, Liu J, Guo W, Zhang Z. Clinical evaluation of modified invaginated pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. *World J*

Surg Oncol 2020; 18: 75 [PMID: 32295594 DOI: 10.1186/s12957-020-01851-6]
32 Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 1-14 [PMID: 23122535 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002]
33 Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008; 32: 419-428 [PMID: 18175170 DOI: 10.1007/s00268-007-9388-5]
34 Flautner L, Tihanyi T, Szécsény A. Pancreatogastrostomy: an ideal complement to pancreatic head resection with preservation of the pylorus in the treatment of chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1985; 150: 608-611 [PMID: 4061742 DOI: 10.1016/0002-9610(85)90446-5]
35 Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, Bertrand C, Hubert C, Janssens M, Closset J; Belgian Section of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 655-662 [PMID: 23643139 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70126-8]
36 Figueras J, Sabater L, Planellas P, Muñoz-Forner E, Lopez-Ben S, Falgueras L, Sala-Palau C, Albiol M, Ortega-Serrano J, Castro-Gutierrez E. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2013; 100: 1597-1605 [PMID: 24264781 DOI: 10.1002/bjs.9252]
37 穆青, 孙友刚, 李鹏, 王红卫, 何铁英. 胰十二指肠切除术中胰胃吻合和胰肠吻合优劣比较的Meta分析. 中华胰腺病杂志 2019; 19: 48-52 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.01.011]
38 Varco RL. A method of implanting the pancreatic duct into the jejunum in the Whipple operation for carcinoma of the pancreas; case report. *Surgery* 1945; 18: 569-573 [PMID: 21005290]
39 Kleespies A, Rentsch M, Seeliger H, Albertsmeier M, Jauch KW, Bruns CJ. Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2009; 96: 741-750 [PMID: 19526614 DOI: 10.1002/bjs.6634]
40 洪德飞, 刘亚辉, 张宇华, 王英超, 王志敏, 吴伟顶, 沈国樑, 张军港, 张威, 成剑, 彭淑牖. 腹腔镜胰十二指肠切除术中“洪氏一针法”胰管空肠吻合的临床应用.中华外科杂志 2017; 55: 136-140 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.02.012]
41 彭淑牖, 刘颖斌, 牟一平, 蔡秀军, 彭承宏, 吴育莲, 方河清, 曹利平, 沈宏伟. 捆绑式胰肠吻合术100例报告. 胰腺病学 2001; 1: 43-45 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2001.01.017]
42 Frozanpor F, Loizou L, Ansorge C, Segersvärd R, Lundell L, Albiin N. Preoperative pancreas CT/MRI characteristics predict fistula rate after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2012; 36: 1858-1865 [PMID: 22450754 DOI: 10.1007/s00268-012-1567-3]
43 Kirihara Y, Takahashi N, Hashimoto Y, Sclabas GM, Khan S, Moriya T, Sakagami J, Huebner M, Sarr MG, Farnell MB. Prediction of pancreatic anastomotic failure after pancreatoduodenectomy: the use of preoperative, quantitative computed tomography to measure remnant pancreatic volume and body composition. *Ann Surg* 2013; 257: 512-519 [PMID: 23241871 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827827d0]
44 Kanda M, Fujii T, Suenaga M, Takami H, Hattori M, Inokawa Y, Yamada S, Nakayama G, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Kodera Y. Estimated pancreatic parenchymal remnant volume accurately predicts clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2014; 156: 601-610 [PMID: 24998158 DOI: 10.1016/j.surg.2014.04.011]
45 Jin S, Shi XJ, Wang SY, Zhang P, Lv GY, Du XH, Wang GY. Drainage fluid and serum amylase levels accurately predict development of postoperative pancreatic fistula. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6357-6364 [PMID: 28974903 DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6357]
46 Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Talamini G, Pederzoli P. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 207-214 [PMID: 20622661 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e61e88]
47 Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, Falconi M, Pederzoli P. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg* 2007; 246: 281-287 [PMID: 17667507 DOI: 10.1097/sla.0b013e3180caa42f]
48 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南(2018版). 中华外科杂志 2018; 56: 481-494 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.07.001]
49 Li T, D'Cruz RT, Lim SY, Shelat VG. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection - A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology* 2020; 20: 158-168 [PMID: 31980352 DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.015]
50 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232: 419-429 [PMID: 10973392 DOI: 10.1097/00000658-200009000-00014]
51 You DD, Paik KY, Park IY, Yoo YK. Randomized controlled study of the effect of octreotide on pancreatic exocrine secretion and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Asian J Surg* 2019; 42: 458-463 [PMID: 30262436 DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.08.006]
52 Adiamah A, Arif Z, Berti F, Singh S, Laskar N, Gomez D. The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg* 2019; 43: 1788-1801 [PMID: 30798417 DOI: 10.1007/s00268-019-04956-6]
53 McMillan MT, Christein JD, Callery MP, Behrman SW, Drebin JA, Kent TS, Miller BC, Lewis RS Jr, Vollmer CM Jr. Prophylactic octreotide for pancreatoduodenectomy: more harm than good? *HPB (Oxford)* 2014; 16: 954-962 [PMID: 25041506 DOI: 10.1111/hpb.12314]
54 陈凛, 陈亚进, 董海龙, 冯艺, 顾小萍, 黄宇光, 江志伟, 楼文晖, 刘连新, 米卫东, 马正良, 闵苏, 彭书岭, 田孝东, 王天龙, 徐泽宽, 薛张纲, 姚宏伟, 杨尹默, 张珂诚, 祝胜美. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018版). 中国实用外科杂志 2018; 38: 1-20 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.01.01]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月28日; 28(18): 920-924

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.920

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

文献综述 REVIEW

肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展

陈 鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天

陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310011

陈鑫, 初级职称, 主要从事消化内科学.

基金项目: 2019杭州市卫生局重点项目, No. 0020190143.

作者贡献分布: 本文综述由陈鑫完成; 李国熊、方家恒、徐思楠、高宇飞及孙倚天审校.

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310011, 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: 2020-06-03
修回日期: 2020-08-02
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-28

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症性疾病. 肠道黏膜岩藻糖基化是在岩藻糖基转移酶的调控下, 将岩藻糖转移到肠道黏膜蛋白质侧链上形成岩藻糖苷键的过程. 肠道黏膜岩藻糖基化在IBD中的作用机制尚未完全探明, 本文就肠道黏膜岩藻糖基化与IBD研究进展作一综述.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 岩藻糖基化; 岩藻糖基转移酶; 肠道

Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease

Xin Chen, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Si-Nan Xu, Yu-Fei Gao, Yi-Tian Sun

Xin Chen, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Si-Nan Xu, Yu-Fei Gao, Yi-Tian Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310011, Zhejiang Province, China

Supported by: Key Projects of Hangzhou Health Bureau, No. 0020190143.

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Postgraduate, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310011, Zhejiang Province, China. guoxiongli849@hotmail.com

Received: 2020-06-03
Revised: 2020-08-02
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an unexplained, abnormal immune mediated chronic and recurrent inflammatory disorder of the intestine. Fucosylation in the intestinal mucosal is the process of transferring fucose to intestinal mucosal protein side chains under the control of fucosyltransferases to form fucosyl bonds. The mechanism of fucosylation in the intestinal mucosa in IBD has not been fully proved. In this paper, we will review the progress in understanding the relationship between fucosylation in the intestinal mucosa and IBD.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Fucoylation; Fucosyltransferase; Intestinal mucosa

Citation: Chen X, Li GX, Fang JH, Xu SN, Gao YF, Sun YT. Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 920-924
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/920.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.920

黏膜

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 是肠道菌群失衡等因素作用于遗传易感者后, 肠道黏膜发生的慢性炎症反应. 我国的IBD发病率呈逐年上升趋势. 肠道黏膜岩藻糖基化, 即在岩藻糖基转移酶(fucosyltransferases, FUTs)的调控下, 将岩藻糖以活化的单体形式(鸟苷二磷酸-岩藻糖)转移到肠道蛋白质上形成聚糖链的过程, 参与选择素介导的白细胞外渗及归巢、宿主微生物相互作用及炎症因子表达, 并与肿瘤增殖、侵袭、转移、免疫逃逸有关. 目前发现有两类FUTs被发现与IBD密切相关, 第一类为FUT2和FUT3, 特异催化人类组织血型抗原的形成; 第二类为FUT8, 能将岩藻单糖连接到蛋白质天冬酰胺的NH2自由基上, 这一过程被称为“核心岩藻糖基化”. 本文就肠道黏膜岩藻糖基化与IBD研究进展作一综述.

文献来源: 陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天. 肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 920-924
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/920.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.920

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是肠道菌群失衡等因素作用于遗传易感者后, 肠道黏膜发生的慢性炎症反应. 我国的IBD发病率呈逐年上升趋势[1]. 肠道黏膜岩藻糖基化, 即在岩藻糖基转移酶(fucosyltransferases, FUTs)的调控下, 将岩藻糖以活化的单体形式(鸟苷二磷酸-岩藻糖)转移到肠道蛋白质上形成聚糖链的过程. 肠道黏膜岩藻糖基化被发现能影响蛋白质的生物学功能, 并参与宿主微生物相互作用、受体激活、信号转导等诸多重要生命进程. 目前发现有两类FUTs被发现与IBD密切相关, 第一类为FUT2和FUT3, 特异催化人类组织血型抗原(histo-blood group antigens, HBGA)的形成; 第二类为FUT8, 能将岩藻单糖连接到蛋白质天冬酰胺的NH2自由基上, 这一过程被称为“核心岩藻糖基化”. 本文就肠道黏膜岩藻糖基化与IBD研究进展作一综述(图1).

1 岩藻糖基化与IBD的发生发展

目前医学界普遍认为, IBD是针对自身肠道菌群的异常免疫反应性疾病. 肠道菌群改变、炎症信号异常激活及持续的异常免疫反应与IBD的发生发展密切相关. 岩藻糖基化作为蛋白质翻译后修饰的一种形式, 在近年来逐渐成为研究的热点, 它的研究进展给阐释IBD的发生发展提供了新的思路.

1.1 岩藻糖基化与肠道菌群

肠道微生态环境中生存着100万亿微生物, 包括细菌、真菌、病毒等, 这些微生物统称为肠道菌群. 肠道菌群分布于在肠道黏液外层, 内黏液层将肠道菌群与肠道黏膜分隔开, 使肠道菌群不与肠道上皮细胞直接接触. 肠道上皮细胞蛋白质岩藻糖基化异常可使肠道菌群及其产物的代谢发生改变, 导致上皮细胞功能损伤, 使正常或已发生紊乱的黏膜免疫系统过度暴露于肠道微生物中, 促进黏膜异常免疫反应, 在IBD发生发展中扮演着重要作用. 头孢曲松治疗72 d后的雄性Wistar大鼠(140-160 g)肠道黏膜岩藻糖基化水平较治疗前降低3.1倍, 沙门氏菌、弯曲杆菌、侵袭性大肠杆菌等致病菌感染率升高[2]. 肠道黏膜的岩藻糖基不仅可作为肠道菌群与肠壁的结合位点, 更能为某些菌群的生长繁殖提供碳源, 其能维持肠道菌群稳态, 为肠道功能的正常运转奠定基础. 研究发现, 非产肠毒素脆弱类杆菌群可将肠道黏蛋白侧链的岩藻糖基作为碳源进行新陈代谢, 更好地适应肠道环境; 空肠弯曲杆菌、绿脓杆菌、大肠杆菌可与肠道上皮细胞蛋白质侧链的岩藻糖基特异性结合, 将其限制在肠道黏液外层, 避免异位感染; 多形拟杆菌可利用肠道黏蛋白侧链的岩藻糖基合成细胞壁, 促进其生长及增殖[3,4]. 肠道黏膜岩藻糖基化可促进白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22)的表达. IL-22过表达可进一步诱导幼龄生物肠道组织发育成熟及抗菌肽的产生. 这两者可抑制有害菌侵染及繁殖. 如在肠道相关淋巴组织的派伊尔氏结中, 遏制产碱菌全身性传播及分节丝状菌的生长增殖, 避免肠道炎症反应的产生[5]. Pham等[6]通过对FUT2缺陷型(Fut2-/-)及同窝(Fut2+/+)小鼠的粪便进行微生物群落分析后, 发现FUT2缺陷型(Fut2-/-)小鼠粪便中大肠杆菌、梭状芽孢杆菌和类杆菌数量明显增加, 而双歧杆菌、乳酸菌数量显著减少.

许多研究表明, 肠道菌群改变与IBD发生发展密切相关. 有学者将IBD患者粪便样本与健康对照组粪便样本进行对比发现, IBD患者粪便标本中沙门氏菌、弯曲杆菌、侵袭性大肠杆菌、艰难梭菌等致病菌感染率较健康对照组显著增加, 其中艰难梭菌感染的IBD患者疾病进展更迅速且预后更差[7,8]. 尽管肠道内真菌及病毒数量仅占肠道菌群的很小一部分, 研究发现真菌改变及病毒感染与IBD发生发展有关. Li等[9]对19名活动性CD患者和7名健康人的肠道黏膜真菌微生物群进行统计分析后, 发现活动性CD患者肠道炎症黏膜的真菌丰富度及多样性明显高于非炎症黏膜, 真菌成分发生了显著改变, 念珠菌、交链孢菌和新生隐球菌比例明显增加. 近年来, IBD合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染病例逐渐增多, 大量研究显示病毒感染尤其是CMV感染的IBD

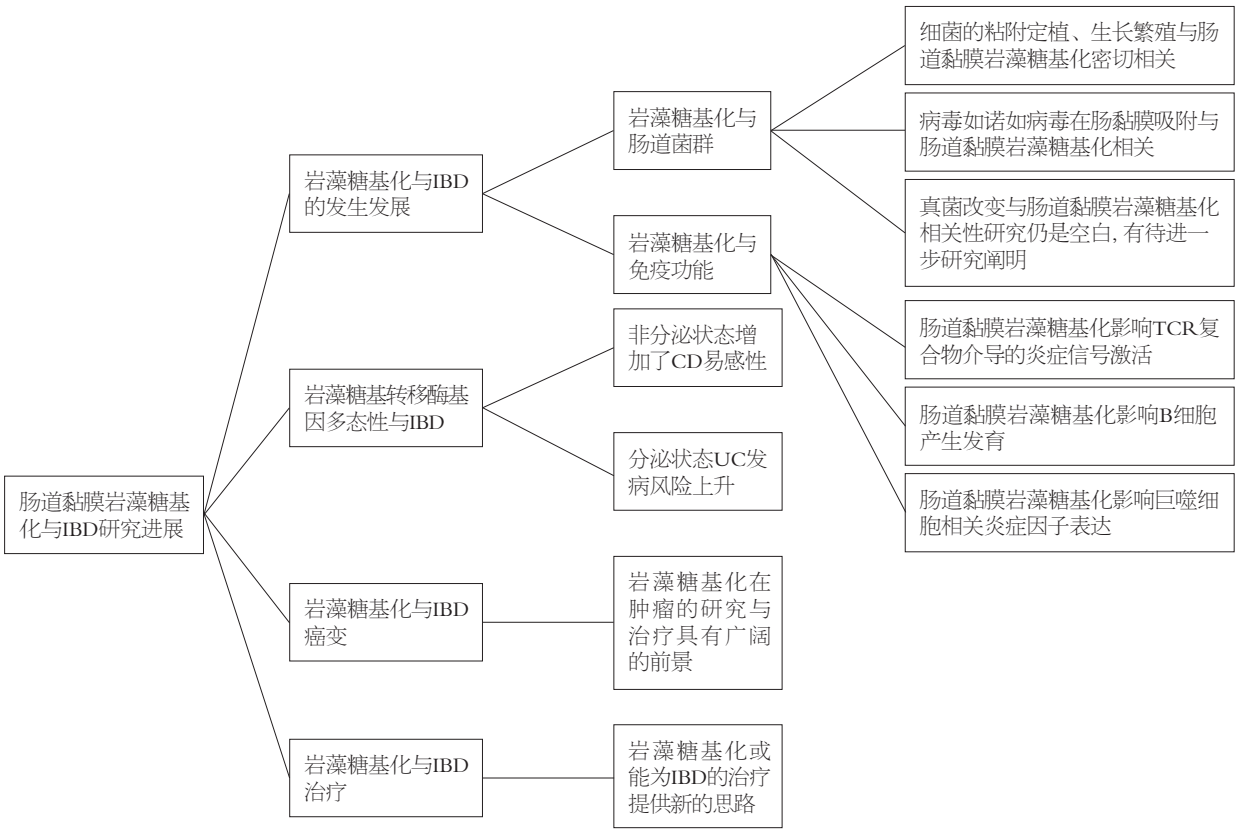


图 1　肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展. IBD: 炎症性肠病; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎; TCR: T细胞受体.

患者较未感染者病情进展更迅速且预后不良[10]. 肠道黏膜岩藻糖基化能促进人诺如病毒的吸附及繁殖, 在人诺如病毒在人群中的流行起重要促进作用[11]. 血清a-L-岩藻糖苷酶(α-L-Fucosidase, AFU)对乙型肝炎病毒的感染同样起促进作用. 但真菌改变与肠道黏膜岩藻糖基化相关性研究仍是空白, 有待进一步研究阐明.

1.2 *岩藻糖基化与免疫功能* 核心岩藻糖基化作为岩藻糖基化的一种重要类型, 由FUT8特异催化, 可通过调节T细胞、B细胞、巨噬细胞等免疫细胞功能在肠道免疫耐受的维持发挥着重要作用. Shinzaki等[12]对FUT8基因缺陷小鼠的分析表明, FUT8缺陷小鼠较FUT8正常小鼠的结肠炎症得到明显改善, 进一步研究发现FUT8基因缺陷小鼠肠道黏膜T细胞受体(T cell receptor, TCR)缺乏核心岩藻糖基化, 导致TCR复合物在细胞膜脂质中的运输受阻, TCR介导的炎症信号无法激活. Fujii等[13,14]通过三硝基苯酚(trinitrophenol, TNP)及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导FUT8缺陷型(Fut8-/-)小鼠和同窝(Fut8+/+)小鼠产生结肠炎的实验, 发现FUT8缺陷型(Fut8-/-)小鼠较同窝(Fut8+/+)小鼠炎症程度明显减轻. 他们认为这是FUT8缺陷型(Fut8-/-)小鼠的Toll样受体4 (toll-like receptor 4, TLR4)缺乏核心岩藻糖基化, TLR4介导的炎症信号传导受到抑制, 巨噬细胞相关炎症因子如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白细胞介素1β (interleukin-1β, IL-1β)和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)表达减少导致. 所以FUT8缺陷可导致TCR介导的信号转导减弱, 炎症因子表达减少, 避免了肠道炎症的进展. 核心岩藻糖基化对B细胞同样有重要的调节作用. 前B细胞抗原受体的形成发育需要以N46糖基核心岩藻糖基化为前提, 当FUT8缺失, N46糖基核心岩藻糖基化修饰障碍, 前B抗原细胞受体无法形成, 其介导的信号通路传导受阻, 前B细胞增殖发育异常, B细胞克隆能力明显下降. 研究发现FUT3功能障碍时, 路易斯寡糖A (sialyl lewis A, SLe A)表达增加, 多形核白细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)跨肠上皮迁移失调, PMN在肠道黏膜隐窝中聚集, 对IBD的发生发展起促进作用[15]. 肠道免疫细胞可称为肠道黏膜的监视系统, 对肠道菌群及抗原进行识别并作出不同的反应. 肠上皮细胞的岩藻糖基化可通过调节III型先天淋巴细胞(innate lymphoid cells 3, ILC3)产生IL-22, 介导肠粘膜免疫屏障功能和抗微生物宿主防御机制, 限制辅助性T细胞17 (helper T cells 17, TH17)介导的结肠炎[4]. 综上所述, 肠道黏膜岩藻糖基化能通过对机体信号通路、免疫系统产生影响, 引发、维持或者缓解肠道炎症.

2 岩藻糖基转移酶基因多态性与IBD

在大约20%的人群中, HBGA无法在肠道黏膜上皮细胞及分泌液中检测到, 这组人群被称为非分泌者. 非分泌者不分泌岩藻糖阳性抗原, 且缺乏岩藻糖基化, 其肠道菌群结构不同于分泌者. 非分泌型者粪便中双歧杆菌的多样性和丰度显著降, 放线菌也明显减少, 菌群结构更接近CD患者. FUT2编码基因位于人染色体19q13.3, 由两个外显子组成, 第二个外显子处发生的两个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)是导致非分泌状态的主要原因. 国际炎症性肠病遗传学联盟(international inflammatory bowel disease genetics consortium, IIBDGC)对896例白种人CD患者和3204例健康对照者进行全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)后, 发现FUT2位点失活突变导致的非分泌者对于CD易感性明显增加[16]. 刘进等[17]对3682例IBD患者(UC1852例, CD1830例)进行FUT2基因多态性与IBD易感性Meta分析, 发现亚洲人群中FUT2基因多态性与CD易感性密切相关, FUT2基因A385T位点及G428A位点纯合突变导致的非分泌状态增加了CD易感性. 日本学者的研究也支持这一结果: 即缺乏HBGA表达的非分泌者CD患病率明显高于分泌者, 认为HBGA异常表达可能为CD发生所必须且独立的影响因素[18]. 一项对中国汉族和维吾尔族的小样本研究发现FUT2基因中有三个单核苷酸位点多态性(rs281377、rs1047781和rs601338)与UC易感性相关[19]. 芬兰人群研究报告也显示: 芬兰人群中HBGA表达正常的分泌者UC发病风险较非分泌者高[20].

3 岩藻糖基化与IBD癌变

IBD患者病情反复发作, 肠壁破坏与修复交替进行, 其病变肠道癌变率较常人明显增加, 其中以结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率增加最为显著. 研究发现UC患者10年、20年、30年癌变率分别为2%、8%、18%, CD患者癌变率也较普通人群高2-3倍[21]. Wang等[22]研究发现岩藻糖基化缺乏导致的转录抑制因子HES1缺失与CRC的发生相关. 长链非编码RNA (long noncoding RNA, LncRNA) HOTAIR可通过调节CD44的α1, 3-岩藻糖基化触发PI3K/AKT/mTOR通路, 从而介导CRC的发生和肝转移[23]. 核心岩藻糖基化可通过调节寡糖加工及E-钙粘蛋白更新为癌细胞粘附提供一定帮助. FUT8高度表达的CRC患者核心岩藻糖基化表达水平显著升高, 其生存率较低度或无表达者要低[24]. 大部分CRC患者肿瘤细胞中都存在岩藻糖基化异常, 因此岩藻糖基化在肿瘤研究及治疗具有广阔的前景, 或能成为预测性生物标记物和潜在治疗靶点.

4 岩藻糖基化在IBD治疗中的新思路

越来越多的研究提示肠道黏膜岩藻糖基化异常导致的免疫功能障碍及肠道菌群失衡在IBD患者的肠道中普遍存在, 对于疾病的发生发展有着潜在的影响, 这给IBD的治疗提供了新的思路. 皮质类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、硫嘌呤等免疫调节剂和抗肿瘤坏死因子抗体等免疫抑制剂可缓解IBD的许多临床症状. 抗肿瘤坏死因子抗体Fc区通过影响巨噬细胞极化而具有免疫抑制特性. 研究发现抗肿瘤坏死因子Fc区域的核心岩藻糖能增加与Fcγ受体之间的相互作用, 形成更多的CD206+巨噬细胞, 降低T细胞增殖水平, 使抗肿瘤坏死因子抗体在降低结肠炎严重程度方面更有效[25]. 在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠结肠炎模型中, 移植Fut8-/-骨髓细胞小鼠较移植Fut8+/+骨髓细胞小鼠, 具有更强的抗炎能力[20]. IBD患者肠组织T细胞受体上的核心岩藻糖基化水平与IBD的病情严重程度和病程明显相关, 通过调节核心岩藻糖基化水平可以改变T细胞的功能, 这可能作为一种治疗IBD策略[9]. 目前肠道微生态制剂已经被写入IBD治疗的临床指南, 但是诸如粪便移植等仍然存在争议. 通过调节岩藻糖基化改善肠道菌群结构的相关研究也较少, 或能成为以后新的研究方向.

5 结论

肠道黏膜岩藻糖基化参与了SLe A介导的白细胞外渗、宿主微生物相互作用、免疫调节及炎症因子表达, 并与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及免疫逃逸有关. FUT2和FUT3功能障碍导致的非分泌状态会增加CD的易感性, 而UC却恰恰相反, 分泌状态增加了UC易感性. FUT8的过度表达会促进B细胞产生发育、TCR复合物介导的炎症信号激活、巨噬细胞相关炎症因子表达, 导致IBD过度炎症反应. 肠道黏膜岩藻糖基化给阐明IBD发病机制, 寻找敏感度、特异度更高的诊疗标志物提供了新的方向, 针对岩藻糖基化来治疗IBD 将成为可能. 我们寄希望将有更多的研究能够从分子、细胞、组织、个体等多个层次深入分析研究岩藻糖基化在IBD发生发展过程中的作用, 使众多的IBD患者受益.

6 参考文献

1 Li X, Song P, Li J, Tao Y, Li G, Li X, Yu Z. The Disease Burden and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: [PMID: 28264519 DOI: 10.3390/ijerph14030238]

2 Holota YV, Olefir YA, Dovbynchuk TV, Tolstanova GM. Carbohydrate composition of rat intestine surface mucus layer after ceftriaxone treatment. *Ukr Biochem J* 2016; 88: 35-44 [PMID: 29235834 DOI: 10.15407/ubj88.06.035]

3 Day CJ, Tiralongo J, Hartnell RD, Logue CA, Wilson JC, von Itzstein M, Korolik V. Differential carbohydrate recognition by Campylobacter jejuni strain 11168: influences of temperature and growth conditions. *PLoS One* 2009; 4: e4927 [PMID: 19290056 DOI: 10.1371/journal.pone.0004927]
4 王进波, 李杨, 齐莉莉, 喻鹏飞, 吴天星. 黏蛋白侧链岩藻糖在肠道细菌与宿主互作过程中的作用. 动物营养学报 2017; 29: 1831-1835 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2017.06.001]
5 Goto Y, Kurashima Y, Kiyono H. [Roles of the gut mucosal immune system in symbiosis and immunity]. *Rinsho Ketsueki* 2015; 56: 2205-2212 [PMID: 26458461 DOI: 10.11406/rinketsu.56.2205]
6 Pham TA, Clare S, Goulding D, Arasteh JM, Stares MD, Browne HP, Keane JA, Page AJ, Kumasaka N, Kane L, Mottram L, Harcourt K, Hale C, Arends MJ, Gaffney DJ; Sanger Mouse Genetics Project, Dougan G, Lawley TD. Epithelial IL-22RA1-mediated fucosylation promotes intestinal colonization resistance to an opportunistic pathogen. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 504-516 [PMID: 25263220 DOI: 10.1016/j.chom.2014.08.017]
7 Lobatón T, Domènech E. Bacterial Intestinal Superinfections in Inflammatory Bowel Diseases Beyond Clostridum difficile. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1755-1762 [PMID: 27104824 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000788]
8 沈许燕, 方家恒, 张舒琪, 李国熊. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究进展. 国际消化病杂志 2017; 37: 341-343 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.001]
9 Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 513-523 [PMID: 24275714 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000035]
10 McCurdy JD, Enders FT, Khanna S, Bruining DH, Jones A, Killian JM, Tariq R, Smyrk TC, Loftus EV Jr. Increased Rates of Clostridium difficile Infection and Poor Outcomes in Patients with IBD with Cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2688-2693 [PMID: 27755270 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000939]
11 丛鑫, 李涵博, 段招军. GⅡ.23基因型诺如病毒P蛋白的寡糖结合特征. 病毒学报 2019; 35: 51-56 [DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003491]
12 Shinzaki S, Iijima H, Fujii H, Kamada Y, Naka T, Takehara T, Miyoshi E. A novel pathogenesis of inflammatory bowel disease from the perspective of glyco-immunology. *J Biochem* 2017; 161: 409-415 [PMID: 28338836 DOI: 10.1093/jb/mvx010]
13 Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, Wakamatsu K, Iwamoto C, Sobajima T, Kuwahara R, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, Uozumi N, Kamada Y, Tsujii M, Taniguchi N, Takehara T, Miyoshi E. Core Fucosylation on T Cells, Required for Activation of T-Cell Receptor Signaling and Induction of Colitis in Mice, Is Increased in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1620-1632 [PMID: 26965517 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.002]
14 Nakayama K, Wakamatsu K, Fujii H, Shinzaki S, Takamatsu S, Kitazume S, Kamada Y, Takehara T, Taniguchi N, Miyoshi E. Core fucose is essential glycosylation for CD14-dependent Toll-like receptor 4 and Toll-like receptor 2 signalling in macrophages. *J Biochem* 2019; 165: 227-237 [PMID: 30445455 DOI: 10.1093/jb/mvy098]
15 Brazil JC, Liu R, Sumagin R, Kolegraff KN, Nusrat A, Cummings RD, Parkos CA, Louis NA. α3/4 Fucosyltransferase 3-dependent synthesis of Sialyl Lewis A on CD44 variant containing exon 6 mediates polymorphonuclear leukocyte detachment from intestinal epithelium during transepithelial migration. *J Immunol* 2013; 191: 4804-4817 [PMID: 24068663 DOI: 10.4049/jimmunol.1301307]
16 McGovern DP, Jones MR, Taylor KD, Marciante K, Yan X, Dubinsky M, Ippoliti A, Vasiliauskas E, Berel D, Derkowski C, Dutridge D, Fleshner P, Shih DQ, Melmed G, Mengesha E, King L, Pressman S, Haritunians T, Guo X, Targan SR, Rotter JI; International IBD Genetics Consortium. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3468-3476 [PMID: 20570966 DOI: 10.1093/hmg/ddq248]
17 刘进, 李林青, 曾俊, 曹国栋, 姜政. 岩藻糖基转移酶2基因多态性与炎症性肠病易感性Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 2016: 4075-4084 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4075]
18 Miyoshi J, Yajima T, Okamoto S, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Shimamura K, Nakazawa A, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Hibi T. Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1056-1063 [PMID: 21725903 DOI: 10.1007/s00535-011-0425-7]
19 Aheman A, Luo HS, Gao F. Association of fucosyltransferase 2 gene variants with ulcerative colitis in Han and Uyghur patients in China. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4758-4764 [PMID: 23002346 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4758]
20 Parmar AS, Alakulppi N, Paavola-Sakki P, Kurppa K, Halme L, Färkkilä M, Turunen U, Lappalainen M, Kontula K, Kaukinen K, Mäki M, Lindfors K, Partanen J, Sistonen P, Mättö J, Wacklin P, Saavalainen P, Einarsdottir E. Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population. *Tissue Antigens* 2012; 80: 488-493 [PMID: 23075394 DOI: 10.1111/tan.12016]
21 Chang M, Chang L, Chang HM, Chang F. Intestinal and Extraintestinal Cancers Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e29-e37 [PMID: 28712945 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.06.009]
22 Wang Y, Huang D, Chen KY, Cui M, Wang W, Huang X, Awadellah A, Li Q, Friedman A, Xin WW, Di Martino L, Cominelli F, Miron A, Chan R, Fox JG, Xu Y, Shen X, Kalady MF, Markowitz S, Maillard I, Lowe JB, Xin W, Zhou L. Fucosylation Deficiency in Mice Leads to Colitis and Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2017; 152: 193-205.e10 [PMID: 27639802 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.004]
23 Pan S, Liu Y, Liu Q, Xiao Y, Liu B, Ren X, Qi X, Zhou H, Zeng C, Jia L. HOTAIR/miR-326/FUT6 axis facilitates colorectal cancer progression through regulating fucosylation of CD44 via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 750-760 [PMID: 30742932 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.02.004]
24 Noda M, Okayama H, Kofunato Y, Chida S, Saito K, Tada T, Ashizawa M, Nakajima T, Aoto K, Kikuchi T, Sakamoto W, Endo H, Fujita S, Saito M, Momma T, Ohki S, Kono K. Prognostic role of FUT8 expression in relation to p53 status in stage II and III colorectal cancer. *PLoS One* 2018; 13: e0200315 [PMID: 29975776 DOI: 10.1371/journal.pone.0200315]
25 Bloemendaal FM, Levin AD, Wildenberg ME, Koelink PJ, McRae BL, Salfeld J, Lum J, van der Neut Kolfschoten M, Claassens JW, Visser R, Bentlage A, D'Haens GRAM, Verbeek JS, Vidarsson G, van den Brink GR. Anti-Tumor Necrosis Factor With a Glyco-Engineered Fc-Region Has Increased Efficacy in Mice With Colitis. *Gastroenterology* 2017; 153: 1351-1362.e4 [PMID: 28756234 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.021]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

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 2020年9月28日; 28(18): 925-932

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i18.925

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

文献综述 REVIEW

正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的临床应用及研究进展

吴彩霞, 王荣福

吴彩霞, 王荣福, 北京大学第一医院核医学科 北京市 100034

王荣福, 北京大学国际医院核医学科 北京市 102206

吴彩霞, 在读博士研究生, 研究方向肿瘤核医学.

基金项目: 北京市科技计划项目(首都健康保障培育研究专项课题), No. Z181100001618017; 国家重大科学仪器设备开发专项, No. 2011YQ03011409; 十二五国家支撑项目基金, No. 2014BAA03B03; 北京大学医-信交叉项目, No. BMU2018MI010.

作者贡献分布: 此课题由王荣福教授设计; 研究过程及文章初稿写作由吴彩霞完成; 文章修订由王荣福教授完成.

通讯作者: 王荣福, 博士, 教授, 主任医师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科. rongfu_wang@163.com

收稿日期: 2020-06-15
修回日期: 2020-08-03
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-09-28

Clinical application and research advancement of positron emission tomography/computed tomography in colorectal cancer

Wu Cai-Xia, Wang Rong-Fu

Wu Cai-Xia, Wang Rong-Fu, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Wang Rong-Fu, Department of Nuclear Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Supported by: Beijing Science and Technology Plan Project (Special Research Project of Health Security Cultivation in the Capital), No. Z181100001618017; National Special Fund for the Development of Major Research Equipment and Instrument, No. 2011YQ03011409; National Science and Technology Infrastructure Program during the 12th Five-Year Plan Period, No. 2014BAA03B03; Peking University Medicine Seed Fund for Interdisciplinary Research, No. BMU2018MI010.

Corresponding author: Rong-fu Wang, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, No. 8 Xishiku Street, West District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@163.com

Received: 2020-06-15
Revised: 2020-08-03
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-09-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system. Early diagnosis and accurate staging and restaging of tumors are the preconditions for standardized treatment of colorectal cancer, which is conducive to the selection of treatment options and the evaluation of prognosis, as well as the improvement of patients' quality of life. With the popularization of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), its value in the diagnosis, staging and restaging, treatment decision-making, and efficacy and prognosis assessment of colorectal cancer is becoming increasingly important. This review briefly introduces the application and advancement of PET/CT in the diagnosis and treatment of colorectal cancer, in the hope that clinicians can have a more comprehensive understanding of the significance of PET/CT in the diagnosis and treatment of colorectal cancer.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Positron emission tomography/computed tomography; Diagnosis; Staging; Prognosis

Citation: Wu CX, Wang RF. Clinical application and research advancement of positron emission tomography/computed tomography in

colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 925-932
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/925.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.925

摘要

结直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤之一, 是我国居民恶性肿瘤发病与死亡的主要疾病之一. 肿瘤的早期诊断、精准的分期及再分期是结直肠癌规范化治疗的前提, 有利于治疗方案的选择及预后的判断, 改善患者的生活质量及生存状态. 随着^{18}氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)在临床广泛应用, 其在结直肠癌的诊断、分期及再分期、治疗决策和疗效及预后评估中的临床价值也得到肯定. 本文就PET/CT在结直肠癌诊治中的应用与进展作简要介绍, 以期临床医生更全面地认识PET/CT对结直肠癌的诊疗意义.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 正电子发射计算机断层显像; 诊断; 分期; 预后

核心提要: 正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的诊断、分期及再分期、治疗决策和疗效及预后评估中具有重要作用, 且其在结直肠癌靶向治疗、免疫治疗及实体瘤评价疗效中的价值日益凸显.

文献来源: 吴彩霞, 王荣福. 正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的临床应用及研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 925-932
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/925.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.925

0 引言

结直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤之一. 根据我国国家癌症中心2019年度发布的全国最新癌症报告数据显示, 结直肠癌为我国第三大恶性肿瘤, 发病率约占所有恶性肿瘤的9.88%[1]. 手术是局限性结直肠癌患者首选的治疗方式. 结直肠癌化疗主要包括根治术前新辅助化疗、根治术后辅助化疗和晚期结直肠癌的姑息性化疗. 除此之外, 结直肠癌治疗方式还包括化疗联合放疗、靶向治疗及免疫治疗等. 早期诊断、准确分期及有效监测病程进展有助于选择合理的治疗手段, 提高治疗疗效, 改善患者的生存质量及预后. 核医学核素示踪分子功能精准诊断和靶向治疗在消化系统疾病应用广泛, 并具有重要的临床应用价值[2-4].

^{18}氟-氟代脱氧葡萄糖(fluorine-18 fluorodeoxyglucose, ^{18}F-FDG)正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)显像能够同时提供精准解剖形态和机体功能代谢情况, 在消化系统多种肿瘤的诊断、分期、疗效检测等方面发挥着越来越重要的作用[5,6], 其中包括结直肠癌. 2018年国家综合癌症网络(the national comprehensive cancer network, NCCN)的结肠癌指南指出[7,8], 在结直肠癌的早期诊断及分期中, PET/CT检查并不作为常规推荐, 对于评估诊断性增强CT或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)发现的可疑病变或静脉注射造影剂禁忌的患者, 亦或是对于部分潜在可治愈M1期患者, 可考虑进行PET/CT显像; 在肿瘤的复发监测中, 对于血清癌胚抗原(carcinoma embryonic antigen, CEA)升高, 体格检查、结肠镜检查、胸/腹/盆CT均为阴性的, 或是CT或MRI和/或活检证实异时性转移者, 如果病灶可切除, 需考虑PET/CT检查. 但也有研究者认为, 对于结直肠癌的患者应该使用个体化的方法, 更加合理有效的应用PET/CT. 同时他们指出, PET/CT在确定某些结直肠癌患者的初始治疗策略和后续治疗策略方面发挥着重要作用, 且使用PET/CT评估治疗反应的临床研究, 特别是在结直肠癌新辅助放化疗方面, 已经有了令人振奋的新发现. 事实上, 在临床医疗实践中, PET/CT检查在消化道肿瘤早期诊断、治疗决策和预测疗效等发挥了重要作用[9].

虽然既往已有文献对于PET/CT在结直肠癌中的临床应用进行研究, 但是并不全面, 未对PET/CT在一些新领域方面的价值, 如在靶向治疗、免疫治疗及实体瘤评价疗效中的作用进行详细阐述. 本文就^{18}F-FDG PET/CT在结直肠癌诊治中的临床应用与研究进展进行全面综述.

1 ^{18}F-FDG PET/CT在结直肠癌诊断中的应用与研究

PET/CT显像在结直肠癌的诊断中具有优势. 一项包括了2283名结直肠癌患者的Meta分析中[10], 术前PET或PET/CT的肿瘤检出率为95.35%, 明显优于CT (83.85%). 田蓉蓉等[11]对83例结直肠癌患者术前的PET/CT显像进行分析, 结果显示所有原发灶均表现为较高的^{18}F-FDG放射性浓聚, PET/CT对于原发灶诊断的灵敏度为100%. Makis等[12]通过对639例结直肠癌患者的回顾性研究中发现, PET/CT的肿瘤检出率是CEA的2.5倍. 对于无梗阻或不完全梗阻性结肠癌, 传统检查技术即可发现并对疾病进行诊断. 而对于完全梗阻性结肠癌, 由于结肠镜无法通过病灶部位, PET/CT对于疾病诊断及病变范围评估尤为重要.

最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)是PET/CT检查中最重要的半定量参数指标. 对于有排便习惯改变、腹痛、便血等典型消化道

症状的患者, 病灶的SUVmax通常较高. 因此, 有研究者认为可以利用SUVmax界值对肿瘤良恶性进行界定, 以此推荐患者是否需要行结肠镜检查. Chung等[13]对180例在PET/CT显像中结直肠部位有^{18}F-FDG摄取的患者行肠镜检查, 显像阳性病灶与结肠镜检结果完全一致, 因此作者指出, 对于结直肠有FDG摄取者, 均应行内镜检查, 尤其是当CEA>3.4 ng/mL, 或SUVmax>8.0, 或存在转移瘤的情况下. 但是Soltau等[14]却认为利用SUVmax的临界值来区分病灶的良恶性可信度较低. 徐微娜等[15]研究分析了227例肠道高浓聚病例, 其中62例^{18}F-FDG PET/CT 显像表现为弥漫性代谢增高者, 经证实为良性病变(生理性摄取或炎性改变); 165例局灶性浓聚中49例为恶性; 在局灶性代谢增高者中, 良性病变与恶性病变的SUVmax无统计学差异, 分析本研究其与结直肠癌的病理类型有密切的关系. 可见, 对于SUVmax在结直肠癌诊断中的作用说法并不统一, SUVmax受多种因素影响[16].

结直肠癌按其组织病理学可分为管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、鳞状细胞癌及类癌等病理学类型, 大多数为高分化管状腺癌. 其中管状腺癌在^{18}F-FDG PET/CT显像中常表现为较高的葡萄糖代谢. 但是少数黏液腺癌和印戒细胞癌由于组织内粘液含量较多, 病灶对^{18}F-FDG摄取较低, 导致SUVmax偏低, 从而PET/CT显像易出现假阴性结果[17]. 因此, 采用^{18}F-FDG PET/CT诊断结直肠癌时应注意这种假阴性的情况. 临床医生可以联合CEA及CA199等血清肿瘤标志物及其他检查结果综合进行诊断.

2 ^{18}F–FDG PET/CT在结直肠癌分期及再分期中的应用与研究

术前全身评估及肿瘤分期对于患者治疗方案的选择及临床预后至关重要. NCCN指南提出, 对于局部进展期患者应首先选择新辅助化疗, 然后根据病情缓解程度再选取手术治疗. PET/CT全身大视野成像, 可以更全面的评估全身情况, 检出远处转移灶, 优化常规影像学检查所提示的分期, 进而改善患者的预后. Lee等[18]对266例结肠癌患者的研究发现, ^{18}F-FDG PET/CT检查优化了6.5%临床分期为Ⅲ期和12.7%临床分期为Ⅳ期的结肠癌患者的诊疗计划.

多数患者在接受手术及放疗、化疗后, 仍面临着复发及转移的风险. 约40%的患者在原发肿瘤切除后2年内复发[19]. 早期发现并诊断术后复发、转移灶是结直肠癌治疗后随访的重点.

研究显示部分结直肠癌术后复发局限于原手术区域, 可通过再次根治性手术达到治愈目的. NCCN指南推荐对于部分结直肠癌术后复发或转移患者, 可进行再次根治性手术切除而延长生存期. 因此准确全面的再分期对手术患者选择至关重要. 结直肠癌术后随访主要依据临床体检、血清CEA及常规影像学检查, 但是CEA水平的升高并不具有特异性, 对于部分早期无形态学改变的病变, 常规影像学检出率往往不理想. ^{18}F-FDG PET/CT显像, 在基于解剖结构的基础上, 融合了功能显像, 有助于判断患者是否存在复发、转移并进行再分期, 为下一步的治疗决策提供依据, 即是否还存在再次手术机会或是否需要采用其他治疗方式.

PET/CT在结直肠癌患者术后复发及转移的诊断中具有较高的诊断效能. 腹会阴联合切除术式(Mile's)是治疗低位直肠癌的重要方法, 该术式腹膜返折缝合可于骶前形成片状软组织影, 但该区域又是肿物复发的重要部位. 传统的解剖影像学检查手段如CT 检查等在鉴别直肠癌术后骶前病变具有局限性. 李雪娜等[20]回顾性分析了61例因直肠癌Mile's术后发现骶前软组织病变行^{18}F-FDG PET/CT显像的患者, 以SUVmax 4.45为界值, 并与病理学和最终随访结果对照, ^{18}F-FDG PET/CT显像诊断直肠癌术后骶前复发的灵敏度为96%, 特异性为87%. 李崇佼等[21]的研究指出, PET/CT总体诊断结肠癌术后复发转移的灵敏度及准确率分别为90.74%和89.74%, 明显高于传统影像学.

血清肿瘤标志物如CEA等常被用于结直肠癌术后的随访. 林新峰等[22]的研究中, 在结直肠癌术后CEA升高的患者中, PET/CT诊断复发和转移灶的灵敏度为94.2%, 特异性为87.5%, 准确率为93.3%. Khan等[23]对结直肠癌术后CEA指标升高但是常规影像学检查未见异常的患者进行PET/CT显像, 诊断复发的灵敏度及特异性均为88%. Makis等[12]的研究结果显示, 超过1/3的CEA阴性的结直肠癌术后的患者通过^{18}F-FDG PET/CT检查, 证实为阳性. 而Granados等[24]认为, 无论CEA水平正常还是升高, PET/CT对结直肠癌患者术后复发与转移的诊断都具有较高的灵敏度与准确率.

文献报道[25,26]PET/CT显像可以较常规影像学提供更多的信息, 提高诊断准确率, 对结直肠癌患者术后基于常规检查结果的再分期更改率可达10%-65%, 使得患者接受更为个体化的治疗, 改善患者的预后. 王荣福等[27]报道了采用正电子符合探测葡萄糖显像对大肠癌术后复发转移灶的早期诊断准确率明显优于传统的B超, CT和MR影像学检查方法. 一项纳入了1059例患者的Meta分析结果显示[28], ^{18}F-FDG PET/CT显像影响了25%结直肠癌术后肝转移患者的治疗, 且使其预后更好. Abbadi等[29]对188例拟接受结直肠癌肝转移灶切除术患者的回顾性研究结果显示, 131例患者接受了术前

PET/CT检查, 其中23%的患者改变了治疗方案, 其3年和5年生存率分别为79.8%和54.1%; 只进行CT检查的患者的3年和5年的生存率分别为54.1%和37.3%. 刘玉奇等[30]对91例结直肠癌术后行^{18}F-FDG PET/CT显像的患者图像进行分析, 结果提示^{18}F-FDG PET/CT诊断结直肠癌术后复发转移灶的灵敏度、特异性、准确率分别为96.36%、83.33%和91.21%. 其中33例患者显像后分期更改, 治疗策略改变, 其无进展生存期(progression-free survival, PFS)长于未改变者. 由此可见, PET/CT检查有助于提高患者的生存率, 具有重要的临床应用意义.

3 ^{18}F–FDG PET/CT在治疗决策和疗效及预后评估中的应用与研究

自1979 年WHO制定实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)以来, 该标准及其修订版本RECIST 1.1标准已被广泛应用于临床研究; 然而上述标准主要局限于病灶的解剖形态学变化. 1999年欧洲癌症研究和治疗组织(european organization for research and treatment of cancer, EORTC)发表了基于^{18}F-FDG PET评价肿瘤治疗疗效的标准. 2009年Wahl发表了实体瘤治疗疗效的PET评估标准(PET Response Criteria in Solid Tumors, PERCIST)1.0版框架草案[31], 该标准是建立在PET/CT分子影像基础上的对实体瘤治疗疗效评价的标准, 以肿瘤对^{18}F-FDG的摄取率为依据, 采用完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR), 部分代谢缓解(partial metabolic response, PMR), 代谢无变化(stable metabolic response, SMD)和代谢恶化(progressive metabolic disease, PMD)作为治疗疗效评价的描述. 作为一种客观的评价标准, 该标准的提出为临床试验和实践带来了很大的益处. 阎谦等利用RECIST 1.1、PERCIST 1.0、世界卫生组织(world health organization, WHO)标准及EORTC四种标准对41例结直肠癌肝脏转移的患者进行化疗后疗效评价, 结果提示代谢显像评价对于治疗有效率更为敏感[32]. PET/CT的各种代谢参数可以提供疾病的量化信息, 尤其全身PET/CT动态多床位参数显像定量分析技术的应用, 有利于疾病的监测, 更好的评估预后[33]. ^{18}F-FDG PET/CT显像中, SUVmax是最常用、便捷的半定量指标. 近年来, 其他半定量及定量指标包括平均标准化摄取值(SUVmean)、峰值标准化摄取值(SUVpeak)、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、总糖酵解量(total lesion glycolysis, TLG)、肿瘤与肝脏标准化摄取值的比值(tumor to liver, TLR)等也受到广泛的关注.

根治性切除术是结直肠癌患者的首要治疗方式. ^{18}F-FDG PET/CT对术前未行任何辅助治疗的结直肠癌患者的预后评估有一定价值. 但是目前的研究对于SUVmax在这部分患者中的预后价值仍存在争议[34-37]. MTV和TLG既可反映肿瘤代谢活性, 又可反映肿瘤负荷及肿瘤的生物学行为, 对结直肠癌患者有较好的预后评估能力. Ogawa等[35]对325例结直肠癌患者术前PET/CT显像进行研究, 结果提示TLG是总生存期(overall survival, OS)的独立预后因素, 高TLG的患者与低TLG患者的5年生存率有明显差异, 分别为92.1%和70.1%. 贾朝阳等[38]通过对73例结直肠癌患者术前PET/CT检查发现, 肿瘤原发灶MTV是患者术后PFS的独立预后因素. 以11.55 cm^{3}作为MTV的界值, 患者术前MTV≤11.55 cm^{3}者其PFS明显延长. 郭仲秋等[37]对132例行^{18}F-FDG PET/CT检查的结直肠癌患者进行回顾性分析, 结果提示TLG是OS的独立危险因素之一, 即术前代谢参数越高, 结直肠癌患者根治术后的预后越差. 此外, 也有研究者利用术前PET/CT中的代谢参数TLR预测结直肠癌术后患者的预后. Huang等[39]对接受根治性切除的118例IIA期结直肠癌患者的术前PET/CT显像进行研究发现, TLR是患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和OS的独立风险因子, 术前TLR大于6.2的患者1年、3年、5年无进展生存期及总生存期均低于TLR<6.2的患者.

新辅助放化疗已经成为局部晚期结直肠癌的标准治疗. 有学者试图探讨^{18}F-FDG PET/CT的代谢参数能否作为结直肠癌新辅助治疗疗效的有效预测因子. 研究结果提示, 新辅助治疗前后PET/CT各参数值及各参数值变化情况可反映肿瘤组织对放化疗药物的反应情况, 判断患者预后. Kim等[40]对64例结直肠癌患者新辅助化疗前后的PET/CT参数进行分析, 在单因素分析中, 治疗前SUVmax、TLG、MTV、治疗后TLG及治疗前后相关参数变化值(△SUVmax、△SUVmean、△MTV、△TLG)均可预测无复发生存时间(recurrence-free survival, RFS)及OS. 在多因素分析中, 治疗前MTV及△TLG是影响患者OS的独立预后因素. 分别以34.9 cm^{3}和46.2%为这两个参数的阈值, 阈值上下两组的RFS和OS有明显差异. Koo等[41]对103例新辅助化疗的患者进行研究指出, 化疗后肿瘤SUVmax<2.5或△SUVmax≥62.2%的患者, 其OS明显延长. 但是也有研究认为, 新辅助化疗前的PET/CT检查代谢参数并不能预测预后, 只有化疗后的代谢参数才能预测RFS和OS. Lau等[42]对结直肠癌患者肝转移化疗前后的PET/CT结果进行研究, 结果提示有代谢反应的患者的3年生存率为86%, 而无代谢反应的患者的3年生存率只有38%. 不仅如此, 研究显示^{18}F-FDG PET/CT还能通过代谢反应早期预测结直肠癌肝转移患者钇[^{90}Y]放射性栓塞术后的预后[43,44]; 肝内转移病灶射频消融术后即时^{18}F-FDG

PET/CT检查还能准确发现残余病灶, 有助于临床医师制定后续的治疗计划[45].

总体来讲, 放化疗后肿瘤代谢减低提示较好的治疗反应. 值得注意的是, 在结直肠癌NCCN指南中, 专家组并不推荐利用PET/CT来评价化疗效果, 因为化疗后PET/CT显像会出现暂时的阴性结果, 例如边缘较薄的坏死性病变的摄取, 因部分容积效应可导致假阴性. 可能在连续治疗周期后, 根据PET/CT显像的连续定量变化情况有利于判断治疗疗效. 但目前对于应用PET/CT评估放化疗疗效的时间点并无定论, 即在放化疗后的第几周期后行PET/CT显像评估更为合理. 这是利用PET/CT评估放化疗疗效的一个挑战, 需要更多大样本的研究来证实.

靶向治疗在转移性结直肠癌患者的治疗中发挥着越来越重要的作用. 目前针对Kras基因的靶向药物使用较为广泛. Kras基因状态检测对结直肠癌患者治疗方案的选择至关重要. NCCN指南指出, Kras基因野生型结直肠癌患者推荐接受EGFR抑制剂治疗, 而Kras基因突变则预示着转移性结直肠癌对EGFR靶向治疗缺乏反应. 但对于部分不能耐受肠镜检查, 或因远处转移失去手术机会的患者, 基因检测结果的获取存在困难. 并且, 对肿瘤原发灶进行活检或者手术获得的Kras基因突变情况, 并不能完全代表转移灶的基因表达. ^{18}F-FDG PET/CT显像作为一种无创的检查手段, 可以提供预测原发肿瘤与转移灶基因突变的信息, 从而对患者使用靶向药物治疗起到一定的指导作用, 对肿瘤的精确治疗具有实际意义. ^{18}F-FDG PET/CT相关参数在甲状腺癌、肺癌等肿瘤中预测基因突变已有相关研究[46-50]. ^{18}F-FDG PET/CT用于治疗前预测结直肠癌患者的Kras基因突变状态也显示出较好的前景. 多数研究认为, 代谢参数高的患者, 其基因突变的概率较大. 目前, SUVmax是较为常用的预测结直肠癌原发灶及转移灶Kras基因突变状态的代谢参数[51-57]. Kawada等[52]对51例结直肠癌患者进行回顾性分析发现, 使用SUVmax = 13或14作为界值对结直肠原发病变Kras基因突变进行预测, 准确性为75%. Kras突变的原发肿瘤的SUVmax比野生型高1.5-1.7倍. 郭仲秋等[51]对150例结直肠癌患者PET/CT检查后1 mo内行手术并检测Kras基因的结果进行分析, 认为SUVmax是结直肠癌患者Kras基因突变的独立预测因素之一; 以SUVmax = 15.5为阈值预测Kras基因突变的准确性为67.33%. Lovinfosse等[54]对151例直肠癌患者的研究显示, SUVmax = 15.5对基因突变有较高的预测价值, 灵敏度为69%, 特异性为52%. 在Kawada等[56]的另一研究中, 结直肠癌转移灶的SUVmax在Kras基因突变组明显高于野生型, 突变型与野生型相比, SUVmax增加了约1.45倍. 若以6作为SUVmax的cutoff值区分大于10 mm的结直肠癌转移灶的基因突变情况, 预测准确性可达71.4%. MAO等[58]利用SUVmax无创性地预测结直肠癌肝转移灶的Kras基因突变状态, 准确性为74.7%. 此外, 也有研究者将MTV用于预测结直肠癌患者的Kras基因突变状态, 认为MTV是结直肠癌患者Kras基因突变的独立预测因素[51,57]. ^{18}F-FDG PET/CT扫描有助于预测转移性大肠癌的Kras状态, 有助于制定转移性大肠癌的治疗策略. 目前, SUVmax的预测界值尚未统一. 关于FDG摄取预测Kras突变状态的机制尚不明确. 有研究认为, 当结直肠癌细胞在低氧条件下时, 突变的Kras通过磷酸肌醇3激酶途径增强缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1a, HIF-1a)的表达. HIF-1a在低氧条件下可以上调葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter-1, GLUT1)的表达, 进而导致葡萄糖摄取增加[59,60]. 但具体的机制仍有待于进一步研究.

近年来, 肿瘤免疫治疗迅速发展, 并取得了令人瞩目的成果, 已经成功地用于多种恶性肿瘤的治疗, 包括结直肠癌. 目前应用较为广泛的是针对肿瘤PD-1/PD-L1通路的免疫检查点抑制剂药物. 纳武单抗和帕博利珠单抗已经FDA批准用于结直肠癌患者的治疗. 在许多肿瘤细胞和肿瘤微环境中都有PD-L1/PD-1的高表达, 这是靶向PD-1/PD-L1免疫检查点抑制治疗有效的基础. 目前, 如何确定哪些患者可能从针对PD-1/PD-L1通路的免疫治疗中受益, 同时排除那些可能对治疗没有反应的结直肠癌患者, 仍然是一个悬而未决的挑战. 虽然PD-L1不是最完美的生物标志物, 但仍然是现有的最有价值的生物标志物, 所以, 目前仍以患者肿瘤组织中PD-L1阳性作为筛选患者的一个重要参考标准. 然而, 这一过程往往需要侵入性检查. PET/CT可以作为一种无创性的工具来评估肿瘤微环境中PD-L1的表达情况. 已有研究将PET/CT显像用于预测肺癌、膀胱癌、胃癌及鼻咽癌等肿瘤的PD-L1表达状态[61-66]. 在结直肠癌的患者中, 也有初步研究结果提示^{18}F-FDG PET/CT在肿瘤微环境特征和筛选结直肠癌患者进行免疫治疗方面具有潜在的作用[67]. 该研究中指出肿瘤TLG和PD-L1的表达水平存在显著的相关性. 但是还需大样本的研究阐明PD-L1等免疫检查点分子影响肿瘤细胞糖酵解的原因, 进一步探讨^{18}F-FDG PET/CT在预测PD-L1表达状态的价值.

结直肠癌已经成为我国居民发病和死亡的主要疾病之一. 肿瘤的早期诊断、精准的分期及再分期是结直肠癌规范化治疗的前提, 有利于治疗方案的选择及预后的判断, 改善患者的生活质量及生存状态. ^{18}F-FDG PET/CT不仅在结直肠癌的诊断及分期中发挥重要的作用, 在患者治疗疗效的判断及预后评估中也有着独特的优势,

且在肿瘤Kras基因状态及PD-L1表达情况的预测作用也日益凸显. 相信随着新技术及新设备的不断产生[68,69], ^{18}F-FDG PET/CT显像在在消化系统疾病的应用价值将进一步被发掘, 从而为临床诊断提供更多的依据, 更好的服务于患者[70,71].

4 参考文献

1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]

2 王荣福, 陈雪祺. 核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用研究及进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2315-2321 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i26.2315]

3 王荣福. PET/CT肿瘤诊断学. 北京: 北京大学医学出版社 2008; P232-251

4 王荣福, 安锐. 核医学. 第九版. 北京: 人民卫生出版社 2018 P182-196

5 王荣福, 陈雪祺. PET/CT在消化系肿瘤应用的现状与进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4652-4659 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4652]

6 王荣福. PET/CT在胰腺癌临床应用中的进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1830-1834 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.16.011]

7 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Gurski L, Freedman-Cass DA. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 874-901 [PMID: 30006429 DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061]

8 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Garrido-Laguna I, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 359-369 [PMID: 29632055 DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021]

9 王荣福. PET在消化道肿瘤诊断应用. 实用肿瘤杂志 2005; 20: 95-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2005.02.004]

10 Ye Y, Liu T, Lu L, Wang G, Wang M, Li J, Han C, Wen J. Pre-operative TNM staging of primary colorectal cancer by (18)F-FDG PET-CT or PET: a meta-analysis including 2283 patients. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21773-21785 [PMID: 26885142]

11 田蓉蓉, 薄云峰, 张毅勋, 靳宏星, 赵铭, 张红雨. 术前18F-FDG PET/CT显像对结直肠癌分期的临床价值. 肿瘤研究与临床 2017; 29: 809-814 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2017.12.004]

12 Makis W, Kurzencwyg D, Hickeson M. 18F-FDG PET/CT superior to serum CEA in detection of colorectal cancer and its recurrence. *Clin Imaging* 2013; 37: 1094-1097 [PMID: 23993799 DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.04.004]

13 Chung SM, Kim KO, Cho IH, Kim TN. Clinicopathological analysis and risk factors of advanced colorectal neoplasms incidentally detected by 18F-FDG PET-CT. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 407-413 [PMID: 27926665 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000808]

14 Soltau SR, Hess S, Nguyen T, Gerke O, Petersen H, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Clinical significance of incidental focal bowel uptake on ^{18}F-FDG PET/CT as related to colorectal cancer. *Hell J Nucl Med* 2016; 19: 245-249 [PMID: 27824964 DOI: 10.1967/s002449910407]

15 徐微娜, 于树鹏, 辛军. ^{18}F-FDG PET-CT全身显像肠道高浓聚的临床意义分析. 现代肿瘤医学 2013; 21: 2337-2339 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.10.65]

16 俞建华, 王荣福. 正电子发射断层代谢显像标准摄取值及定量分析的问题与对策. 中国医学影像技术杂志 2005; 21: 791-794 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2005.05.042]

17 王荣福. 符合线路探测正电子成像与临床. 北京: 北京大学医学出版社 2004: P252-259

18 Lee JH, Lee MR. Positron emission tomography/computed tomography in the staging of colon cancer. *Ann Coloproctol* 2014; 30: 23-27 [PMID: 24639967 DOI: 10.3393/ac.2014.30.1.23]

19 Hammond K, Margolin DA. The role of postoperative surveillance in colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20: 249-254 [PMID: 20011206 DOI: 10.1055/s-2007-984869]

20 李雪娜, 李娜, 杜补林, 李亚明. 18F-FDG PET/CT显像对直肠癌术后骶前复发的诊断价值. 山西医科大学学报 2016; 47: 289-292, 293 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2016.03.021]

21 李崇佼, 兰晓莉, 张永学, 吴志坚, 贾清, 谭旭波, 王瑜, 田月丽, 魏昊. 18F-FDG PET/CT监测结肠癌术后复发转移. 中国医学影像技术 2011; 27: 95-99

22 林新峰, 李囡, 王菲, 赵伟, 杨志. 18F-FDG PET/CT在结直肠癌术后血清癌胚抗原阳性患者中的临床应用. 中华临床医师杂志(电子版) 2019; 13: 822-827 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.11.005]

23 Khan K, Athauda A, Aitken K, Cunningham D, Watkins D, Starling N, Cook GJ, Kalaitzaki E, Chau I, Rao S. Survival Outcomes in Asymptomatic Patients With Normal Conventional Imaging but Raised Carcinoembryonic Antigen Levels in Colorectal Cancer Following Positron Emission Tomography-Computed Tomography Imaging. *Oncologist* 2016; 21: 1502-1508 [PMID: 27742904 DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0222]

24 Granados Rangel O, Estrada G, Altamirano J. [^{18}F-FDG PET/CT. Its correlation with carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma]. *Gac Med Mex* 2014; 150: 509-517 [PMID: 25375281]

25 Zhang Y, Feng B, Zhang GL, Hu M, Fu Z, Zhao F, Zhang XL, Kong L, Yu JM. Value of ^{18}F-FDG PET-CT in surveillance of postoperative colorectal cancer patients with various carcinoembryonic antigen concentrations. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6608-6614 [PMID: 24914384 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6608]

26 Tutt AN, Plunkett TA, Barrington SF, Leslie MD. The role of positron emission tomography in the management of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2004; 6: 2-9 [PMID: 14692944 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00592.x]

27 王荣福, 杨熊飞, 张春丽, 徐文怀. 18F-FDG SPECT/PET探测大肠癌术后复发转移的临床价值. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 62 [DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2004.01.020]

28 Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 152-163 [PMID: 25319712 DOI: 10.1007/s00259-014-2930-4]

29 Abbadi RA, Sadat U, Jah A, Praseedom RK, Jamieson NV, Cheow HK, Whitley S, Ford HE, Wilson CB, Harper SJ, Huguet EL. Improved long-term survival after resection of colorectal liver metastases following staging with FDG positron emission tomography. *J Surg Oncol* 2014; 110: 313-319 [PMID: 24737685 DOI: 10.1002/jso.23623]

30 刘玉奇, 章斌, 邓胜明, 王振欣, 盛茂. 18F-FDG PET/CT对结直肠癌术后患者临床再分期、治疗策略及预后评估的价值. 中华核医学与分子影像杂志 2017; 37: 613-617 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.10.003]
31 Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 122S-150S [PMID: 19403881 DOI: 10.2967/jnumed.108.057307]
32 阎谦, 吴骋, 童林军, 施一平, 唐德伟, 沈淳风, 万良荣, 徐波, 黄钢, 刘建军. RECIST1.1、PERCIST1.0、WHO及EORTC用于评价结直肠癌肝脏转移化疗后疗效的对比. 中华核医学与分子影像杂志 2017; 37: 559-563 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.008]
33 Wang Q, Wang RF, Zhang J, Zhou Y. Differential diagnosis of pulmonary lesions by parametric imaging in (18)F-FDG PET/CT dynamic multi-bed scanning. *J BUON* 2013; 18: 928-934 [PMID: 24344019]
34 Lee JE, Kim SW, Kim JS, Choi KY, Kang WK, Oh ST, Yoo IeR, Kim SH. Prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in resectable colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5072-5077 [PMID: 23049216 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5072]
35 Ogawa S, Itabashi M, Kondo C, Momose M, Sakai S, Kameoka S. Prognostic Value of Total Lesion Glycolysis Measured by 18F-FDG-PET/CT in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 3495-3500 [PMID: 26026116]
36 Shi D, Cai G, Peng J, Li D, Li X, Xu Y, Cai S. The preoperative SUVmax for (18)F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 991 [PMID: 26689966 DOI: 10.1186/s12885-015-1991-5]
37 郭仲秋, 刘启志, 潘桂霞, 张卫, 李潇, 王涛, 崔斌, 左长京, 程超. 18F-FDG PET/CT相关参数预测结直肠癌切除术预后的价值. 国际放射医学核医学杂志 2019; 43: 295-302 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.001]
38 贾朝阳, 徐文贵, 朱磊, 朱湘, 张利卜. 18F-FDG PET/CT在结直肠癌术后预后中的应用. 天津医科大学学报 2019; 25: 342-345, 355
39 Huang J, Huang L, Zhou J, Duan Y, Zhang Z, Wang X, Huang P, Tan S, Hu P, Wang J, Huang M. Elevated tumor-to-liver uptake ratio (TLR) from ^{18}F-FDG-PET/CT predicts poor prognosis in stage IIA colorectal cancer following curative resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 1958-1968 [PMID: 28812134 DOI: 10.1007/s00259-017-3779-0]
40 Kim SJ, Chang S. Volumetric parameters changes of sequential 18F-FDG PET/CT for early prediction of recurrence and death in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Clin Nucl Med* 2015; 40: 930-935 [PMID: 26204222 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000917]
41 Koo PJ, Kim SJ, Chang S, Kwak JJ. Interim Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Predict Pathologic Response to Preoperative Chemoradiotherapy and Prognosis in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e213-e219 [PMID: 27316919 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.002]
42 Lau LF, Williams DS, Lee ST, Scott AM, Christophi C, Muralidharan V. Metabolic response to preoperative chemotherapy predicts prognosis for patients undergoing surgical resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2420-2428 [PMID: 24595797 DOI: 10.1245/s10434-014-3590-0]
43 Sabet A, Meyer C, Aouf A, Sabet A, Ghamari S, Pieper CC, Mayer K, Biersack HJ, Ezziddin S. Early post-treatment FDG PET predicts survival after 90Y microsphere radioembolization in liver-dominant metastatic colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 370-376 [PMID: 25351506 DOI: 10.1007/s00259-014-2935-z]
44 Shady W, Kishore S, Gavane S, Do RK, Osborne JR, Ulaner GA, Gonen M, Ziv E, Boas FE, Sofocleous CT. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: A comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1224-1231 [PMID: 27161074 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.029]
45 Cornelis F, Sotirchos V, Violari E, Sofocleous CT, Schoder H, Durack JC, Siegelbaum RH, Maybody M, Humm J, Solomon SB. 18F-FDG PET/CT Is an Immediate Imaging Biomarker of Treatment Success After Liver Metastasis Ablation. *J Nucl Med* 2016; 57: 1052-1057 [PMID: 26912433 DOI: 10.2967/jnumed.115.171926]
46 Nagarajah J, Ho AL, Tuttle RM, Weber WA, Grewal RK. Correlation of BRAFV600E Mutation and Glucose Metabolism in Thyroid Cancer Patients: An ^{18}F-FDG PET Study. *J Nucl Med* 2015; 56: 662-667 [PMID: 25814520 DOI: 10.2967/jnumed.114.150607]
47 Yoon S, An YS, Lee SJ, So EY, Kim JH, Chung YS, Yoon JK. Relation Between F-18 FDG Uptake of PET/CT and BRAFV600E Mutation in Papillary Thyroid Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2063 [PMID: 26632889 DOI: 10.1097/MD.0000000000002063]
48 Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Labiano T, Vigil Diaz C, Lopez-Picazo JM, Gurpide A, Zulueta JJ, Richter Echevarria JA, Perez Gracia JL. Role of [^{18}F]FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2058-2065 [PMID: 24990403 DOI: 10.1007/s00259-014-2833-4]
49 Minamimoto R, Jamali M, Gevaert O, Echegaray S, Khuong A, Hoang CD, Shrager JB, Plevritis SK, Rubin DL, Leung AN, Napel S, Quon A. Prediction of EGFR and KRAS mutation in non-small cell lung cancer using quantitative ^{18}F FDG-PET/CT metrics. *Oncotarget* 2017; 8: 52792-52801 [PMID: 28881771 DOI: 10.18632/oncotarget.17782]
50 廖栩鹤, 陈思, 王荣福, 刘萌, 陈雪祺, 殷雷, 陈大方. 葡萄糖代谢半定量参数预测肺腺癌表皮生长因子受体基因突变的分类决策树模型. 中国慢性病预防与控制 2020; 28: 176-181 [DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2020.03.004]
51 郭仲秋, 程超, 刘启志, 王涛, 崔斌, 高明军, 左长京. 18F-FDG PET/CT相关代谢参数对结直肠癌Kras基因突变的预测价值. 中华核医学与分子影像杂志 2019; 39: 86-90 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.006]
52 Kawada K, Nakamoto Y, Kawada M, Hida K, Matsumoto T, Murakami T, Hasegawa S, Togashi K, Sakai Y. Relationship between 18F-fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1696-1703 [PMID: 22282467 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1909]
53 Chen SW, Lin CY, Ho CM, Chang YS, Yang SF, Kao CH, Chang JG. Genetic Alterations in Colorectal Cancer Have Different Patterns on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015; 40: 621-626 [PMID: 26018692 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000830]
54 Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, Jodogne S, Kustermans G, Hatt M, Visvikis D, Seidel L, Polus M, Albert A, Delvenne P, Hustinx R. (18)F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status. *Br J Radiol* 2016; 89: 20160212 [PMID: 27146067 DOI: 10.1259/bjr.20160212]
55 Chen SW, Chiang HC, Chen WT, Hsieh TC, Yen KY, Chiang SF, Kao CH. Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 685-689 [PMID: 24978328 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000481]
56 Kawada K, Toda K, Nakamoto Y, Iwamoto M, Hatano E,

Chen F, Hasegawa S, Togashi K, Date H, Uemoto S, Sakai Y. Relationship Between 18F-FDG PET/CT Scans and KRAS Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 1322-1327 [PMID: 26135109 DOI: 10.2967/jnumed.115.160614]

57 Lv Y, Wang X, Liang L, Wang L, Lu J. SUVmax and metabolic tumor volume: surrogate image biomarkers of KRAS mutation status in colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 2115-2121 [PMID: 30962693 DOI: 10.2147/OTT.S196725]

58 Mao W, Zhou J, Zhang H, Qiu L, Tan H, Hu Y, Shi H. Relationship between KRAS mutations and dual time point ^{18}F-FDG PET/CT imaging in colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 2059-2066 [PMID: 30143816 DOI: 10.1007/s00261-018-1740-8]

59 Iwamoto M, Kawada K, Nakamoto Y, Itatani Y, Inamoto S, Toda K, Kimura H, Sasazuki T, Shirasawa S, Okuyama H, Inoue M, Hasegawa S, Togashi K, Sakai Y. Regulation of 18F-FDG accumulation in colorectal cancer cells with mutated KRAS. *J Nucl Med* 2014; 55: 2038-2044 [PMID: 25453050 DOI: 10.2967/jnumed.114.142927]

60 Kikuchi H, Pino MS, Zeng M, Shirasawa S, Chung DC. Oncogenic KRAS and BRAF differentially regulate hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in colon cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 8499-8506 [PMID: 19843849 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2213]

61 Takada K, Toyokawa G, Tagawa T, Kohashi K, Akamine T, Takamori S, Hirai F, Shoji F, Okamoto T, Oda Y, Maehara Y. Association Between PD-L1 Expression and Metabolic Activity on ^{18}F-FDG PET/CT in Patients with Small-sized Lung Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 7073-7082 [PMID: 29187498 DOI: 10.21873/anticanres.12180]

62 Kaira K, Shimizu K, Kitahara S, Yajima T, Atsumi J, Kosaka T, Ohtaki Y, Higuchi T, Oyama T, Asao T, Mogi A. 2-Deoxy-2-[fluorine-18] fluoro-d-glucose uptake on positron emission tomography is associated with programmed death ligand-1 expression in patients with pulmonary adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2018; 101: 181-190 [PMID: 30077123 DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.022]

63 Jreige M, Letovanec I, Chaba K, Renaud S, Rusakiewicz S, Cristina V, Peters S, Krueger T, de Leval L, Kandalaft LE, Nicod-Lalonde M, Romero P, Prior JO, Coukos G, Schaefer N. ^{18}F-FDG PET metabolic-to-morphological volume ratio predicts PD-L1 tumour expression and response to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 1859-1868 [PMID: 31214790 DOI: 10.1007/s00259-019-04348-x]

64 Chen R, Zhou X, Liu J, Huang G. Relationship between the expression of PD-1/PD-L1 and ^{18}F-FDG uptake in bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 848-854 [PMID: 30627815 DOI: 10.1007/s00259-018-4208-8]

65 Chen R, Chen Y, Huang G, Liu J. Relationship between PD-L1 expression and ^{18}F-FDG uptake in gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12270-12277 [PMID: 31848322 DOI: 10.18632/aging.102567]

66 Zhao L, Zhuang Y, Fu K, Chen P, Wang Y, Zhuo J, Liao X, Chen H, Lin Q. Usefulness of [^{18}F]fluorodeoxyglucose PET/CT for evaluating the PD-L1 status in nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47: 1065-1074 [PMID: 31897588 DOI: 10.1007/s00259-019-04654-4]

67 Jiang H, Zhang R, Jiang H, Zhang M, Guo W, Zhang J, Zhou X, Pan W, Zhao S, Li P. Retrospective analysis of the prognostic value of PD-L1 expression and ^{18}F-FDG PET/CT metabolic parameters in colorectal cancer. *J Cancer* 2020; 11: 2864-2873 [PMID: 32226504 DOI: 10.7150/jca.38689]

68 杜毓菁, 王荣福. 全景PET/CT的研究进展及轴向视场的新突破. CT理论与应用研究 2018; 27: 675-682 [DOI: 10.15953/j.1004-4140.2018.27.05.15]

69 申强, 王荣福. PET/MRI新技术应用进展. 中国医学装备杂志 2017; 14: 7-12

70 王荣福, 庞小溪, 刘敏, 霍焱. 99mTc-GSA肝受体显像在肝功能评估临床研究应用及进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1903-1909 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i21.1903]

71 王荣福. PET/CT在胰腺癌临床应用中的进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1830-1834 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.16.011]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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 2020年9月28日; 28(18): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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.

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 ofMedical 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
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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 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.

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
18
9 771009 307056

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.