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 4 月 8 日　　第 28 卷　　第 7 期　　(Volume 28 Number 7)

二零二零年四月八日

第二十八卷

第七期



7/2020

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年4月8日 第28卷 第7期 (总第651期)

述评

241 免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的辅助作用与应用前景

魏超新, 霍春勇, 刘国彦

临床研究

247 原发性肝细胞癌血清中miR-888-5p的表达及临床意义

裴苗苗, 卢敏, 毛华

文献综述

254 胃癌前病变解痉多肽表达化生的研究进展

陈万群, 杨小军, 张金卫

研究快报

260 睡眠质量在老年功能性消化不良患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用

徐敏

265 八周简易正念减压训练对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善作用

童丽琴

270 某三级医院老年功能性消化不良患者睡眠质量与焦虑抑郁相关性研究

吴珍

消　　息

259 《世界华人消化杂志》栏目设置
269 《世界华人消化杂志》参考文献要求
274 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

齐向秀, 主管护师, 硕士学位, 毕业于中国医科大学, 现就职于中国医科大学附属盛京医院, 任护理部副主任, 研究方向为护理管理与临床护理. 社会任职有辽宁省护理学会第八届理事会理事、辽宁省护理学会外科护理专业委员会副主任委员、中华医学会肠外肠内营养学分会护理学组委员、中华护理学会重症专业委员会专家库成员、中国研究型医院学会ERAS护理学组委员、国际肝胆胰协会中国分会肝胆胰外科ERAS专业委员会委员、沈阳市护理学会护理管理专业委员会委员、辽宁省老年保健医学研究会副主任委员. 多次主持省内外学术会议、专题讲座, 任《外科护理学》第三版编者（人卫出版社）、《世界华人消化杂志》审稿专家, 在核心期刊发表论文10余篇. 曾获中国医科大学优秀党务工作者中国医科大学先进女工干部, 盛京医院优秀护士长, 盛京医院工会先进个人, 盛京医院护理创新奖, 盛京医院护理优秀教师一等奖等多项殊荣.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 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 2020-04-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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 7 April 8, 2020

EDITORIAL

241 Auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in comprehensive treatment of digestive tract tumors
Wei CX, Huo CY, Liu GY

CLINICAL RESEARCH

247 Clinical significance of serum miR-888-5p in patients with primary hepatocellular carcinoma
Pei MM, Lu M, Mao H

REVIEW

254 Progress in research of gastric spasmolytic polypeptide expressing metaplasia
Chen WQ, Yang XJ, Zhang JW

RAPID COMMUNICATION

260 Mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and ability of daily living in elderly patients with functional dyspepsia
Xu M

265 Effects of eight weeks of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia
Tong LQ

270 Correlation of sleep quality with anxiety and depression in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital
Wu Z

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 7 April 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qi Xiang-Xiu, Supervisor Nurse, Master Degree, Graduated from China Medical University, Jing Hospital of China Medical University, No. 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110000, Liaoning 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: *Yu-Qiao Wang*
Electronic 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 April 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4月8日; 28(7): 241-246

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i7.241

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

述评 EDITORIAL

免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的辅助作用与应用前景

魏超新, 霍春勇, 刘国彦

魏超新, 霍春勇, 刘国彦, 厦门大学附属中山医院胃肠外科 福建省厦门市 361000

魏超新, 主要从事胃肠肿瘤综合治疗的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81870388; 厦门市海洋经济发展专项资金, No. 17GYY001NF01.

作者贡献分布: 本述评由魏超新与霍春勇完成; 刘国彦审校.

通讯作者: 刘国彦, 博士, 副教授, 副主任医师, 361000, 福建省厦门市思明区湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院胃肠外科.
liuguoyan@xmu.edu.cn

收稿日期: 2020-02-21
修回日期: 2020-03-26
接受日期: 2020-04-02
在线出版日期: 2020-04-08

Auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in comprehensive treatment of digestive tract tumors

Chao-Xin Wei, Chun-Yong Huo, Guo-Yan Liu

Chao-Xin Wei, Chun-Yong Huo, Guo-Yan Liu, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81870388; Special Project for Marine Economic Development of Xiamen City, No. 17GYY001NF01.

Corresponding author: Guo-Yan Liu, Associate Professor, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, 201 Hubin South Road, Siming District, Xiamen 361000, Fujian Province, China. liuguoyan@xmu.edu.cn

Received: 2020-02-21
Revised: 2020-03-26
Accepted: 2020-04-02
Published online: 2020-04-08

Abstract

The mode of treatment of digestive tract tumors (DT) has shifted from single treatment in the past to multidisciplinary and individualized comprehensive treatment. One of the connotations of comprehensive treatment is not only to focus on the elimination of tumors, but also to improve the overall condition and long-term efficacy of patients, protect their immune function, and improve their quality of life. Traditional Chinese medicine has the same concept in treating malignant tumors, *i.e.*, protecting the internal environment of patients, improve their immunity, and maintain the healthy atmosphere of the body. In addition, immunonutrition can improve the nutritional status of tumor patients, regulate the metabolic process of the body under stress and the production and release of inflammatory mediators, activate immune cells, and enhance immune response, thereby improving immunity. This article will discuss the auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in the comprehensive treatment of DT.

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

Key Words: Gastrointestinal tumors; Comprehensive treatment; Immune nutrition; Traditional Chinese medicine treatment

Wei CX, Huo CY, Liu GY. Auxiliary role and application prospects of immune nutrition and traditional Chinese medicine in comprehensive treatment of digestive tract tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(7): 241-246
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/241.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.241

摘要

消化道肿瘤(digestive tract tumor, DT)的治疗措施已由过去单一的治疗方式走向多学科、个体化的综合治疗. 综合治疗的内涵之一是不仅注重消灭肿瘤, 而且重视病人全身情况和远期疗效, 注重保护患者免疫功能, 改善患者生活质量. 这与中医药治疗恶性肿瘤保护患者内环境的平衡, 提高免疫力, 维持机体正气的理念相同. 此外免疫营养治疗可改善肿瘤患者营养状况以及调控应激状态下机体代谢过程、炎症介质的产生和释放并激活免疫细胞、增强免疫应答, 从而提高免疫力. 本文分析了免疫营养和传统中医药在DT综合治疗中的辅助作用以及应用前景.

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

关键词: 消化道肿瘤; 综合治疗; 免疫营养; 中医药治疗

核心提要: 免疫营养和中医药在消化道肿瘤(digestive tract tumor, DT)患者接受手术、放化疗等抗肿瘤治疗过程中都起到了调节免疫功能、改善营养状况、改善生存质量的作用. 也有研究表明免疫营养素和中药提取成分可调节免疫系统, 起到抗肿瘤的作用. 因此二者在DT综合治疗中有着重要的地位和应用前景.

魏超新, 霍春勇, 刘国彦. 免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的辅助作用与应用前景. 世界华人消化杂志 2020; 28(7): 241-246
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/241.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.241

0 引言

根据最新发布的中国恶性肿瘤流行病学数据: 发病率最高的前五位肿瘤中, 消化道肿瘤(digestive tract tumor, DT)占3位, 分别是胃癌、结直肠癌、肝癌; 死亡率最高的前五位肿瘤中, DT占4位, 分别是肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌[1]. DT已严重威胁到我国人民健康水平. 近年来, 治疗DT的方法也取得了巨大的突破. 人们已认识到现有的各种治疗手段都有其一定的特点和局限性, 因此多学科协作的肿瘤综合治疗的概念应运而生, 经过几十年发展已成为当今肿瘤治疗的一个科学、合理的新型模式[2]. 随着营养治疗广泛用于临床及医疗新技术的发展, 免疫营养在DT综合治疗中发挥的作用越来越受到人们的重视[3]. 在我国, 中医治疗肿瘤的整体观念和辩证论治的理念, 以及中药成分在调整机体免疫功能, 维持机体整体性功能稳定等在DT的综合治疗中有着得天独厚的优势. 本文将对DT综合治疗发展现状、免疫营养和中医药在DT综合治疗中所起到的辅助作用以及应用前景等方面作一综述.

1 DT综合治疗的概念

传统的DT治疗措施包括手术和放化疗, 治疗方式比较单一, 在消灭肿瘤细胞的同时也对机体造成巨大的打击, 如免疫抑制、营养不良等. 机体的免疫抑制和营养不良导致的肿瘤复发和转移是治疗DT失败的主要原因, 另外肿瘤局部治疗的不彻底也是复发的重要原因[4]. 鉴于过去单一治疗恶性肿瘤的局限性, 上个世纪六七十年代我国专家提出肿瘤综合治疗的概念. 根据病人的具体情况, 如机体情况、病理类型、浸润范围(病理分期)和发展趋势, 合理地、有计划地应用现有的治疗手段的最佳组合, 以期较大幅度地提高治愈率、延长生存期、提高生活质量.目前DT的综合治疗措施包括手术治疗、放化疗、介入治疗、生物治疗、中医中药治疗等, 手术和放化疗仍然是目前公认具有肯定疗效的治疗手段. 综合治疗不是几种治疗措施的简单叠加, 而是各个学科互相补充, 取长补短, 以最适当的经济费用取得最好的治疗效果[5]. 肿瘤综合治疗根据患者的全身情况和肿瘤的具体特征, 制定的综合治疗模式不仅仅是注重取得杀灭肿瘤细胞、缩小肿瘤体积的近期疗效, 更注意保护病人的免疫功能和机体的正气, 进行辩证论治, 才不会导致抗肿瘤治疗过后患者免疫系统功能下降, 机体整体性功能失调等状况, 从而提高患者预后与生活质量[6].

2 免疫营养在DT综合治疗中的作用

免疫营养是指应用一些特定的、能改善肿瘤患者营养状况及调节机体免疫和炎症反应的营养物质, 从而减少感染及非感染并发症、缩短住院时间、提高治疗效果[7]. 这符合了肿瘤综合治疗中“保护患者的免疫功能和机体正气, 以及注重抗肿瘤远期疗效”的内涵. 目前研究较多的免疫营养素包括精氨酸(arginine, Arg); 谷氨酰胺(glutamine, Gln); ω-3多不饱和脂肪酸(ω-3 Polyunsaturated fatty acids, ω-3PUFA); 核苷酸; 维生素类主要包括维生素C、维生素D以及维生素E等; 微量元素包括锌、硒等; 以及具有免疫调节功能的肠道益生菌[8]. 近年来免疫营养在DT综合治疗中发挥的作用越来越受到人们的重视.

1992年Daly等[9]最早研究了含Arg、ω-3PUFA及核苷酸的免疫营养配方对上DT患者术后恢复的影响. 应用免疫营养治疗的患者术后感染以及非感染并发症的发生率降低, 淋巴细胞有丝分裂加快. 此后关于免疫营养治疗的研究涉及肿瘤患者的手术、放化疗等多个治疗过程.

2.1 免疫营养在DT患者术后快速康复中的优势作用

快速康复外科(fast-track surgery, FTS)由丹麦哥本哈根的Henrik Kehlet教授[10]于1997年提出. FTS是在围手术期

采取一系列的综合措施, 减轻应激反应, 减少术后并发症, 缩短康复时间. 已有研究表明, 术前给予肠内免疫营养支持, 可显著改善结肠癌患者预后. 赵东峰等[11]对60例结肠癌患者术前7 d开始分别进行肠内免疫营养、标准肠内营养以及肠外营养支持, 结果显示: 肠内免疫营养组的血清营养指标、术后并发症发生率及康复状况均优于其他两组(P<0.05). 花园园[12]对80例胰腺癌患者进行术后早期肠内免疫营养支持, 发现早期肠内免疫营养支持组的营养状况、免疫功能较早期肠内常规营养支持组好, 胃肠道功能恢复时间较对照组快(P<0.001). 2012年Marimuthu等[13]纳入了26项随机对照试验, 共2497名胃肠道手术患者的荟萃分析, 证明了围手术期免疫营养支持能显著减少择期手术患者术后发生感染和伤口并发症的几率, 缩短住院时间. 加速康复外科围术期营养支持中国专家共识(2019版)[14]认为, 免疫营养可以改善DT患者的营养状况, 有利于提高机体免疫力、控制急性炎性反应、保护肠黏膜屏障功能, 降低并发症发生率. 这些都表明免疫营养在FTS中发挥巨大的优势作用.

2.2 *免疫营养在DT患者放化疗中的作用* 大部分的DT患者在整个治疗期间需要放疗和(或)化疗, 然而放化疗在消灭肿瘤细胞的同时也会导致免疫抑制、营养不良以及一系列的毒副作用, 影响患者的治疗耐受性. 免疫营养在放化疗中起着“保驾护航”的作用, 提高患者接受抗肿瘤治疗的耐受性. 有研究表明[15], 免疫营养能通过调节免疫细胞表型和基因表达, 增强其免疫功能; 同时免疫营养使机体更容易适应放化疗诱导的全身炎症反应和氧化应激. 2014年发表的一项关于对71例食管癌患者行同步放化疗期间应用免疫营养治疗的RCT[16]显示, 免疫营养的治疗组与标准营养支持的对照组相比,治疗组C-反应蛋白(P = 0.001)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)(P = 0.014)升高不如对照组明显. CD3、CD4、CD8、白细胞计数、多形核细胞和淋巴细胞计数均高于对照组(P<0.05). 表明免疫营养可减轻放、化疗引起的炎症反应, 维持机体免疫功能. Miyata等[17]也对61例食管癌新辅助化疗患者在化疗过程中随机给予的ω-3PUFA增强的免疫营养支持和标准营养支持, 其中治疗组(ω-3PUFA增强的免疫营养支持)口腔炎发生率明显低于对照组(P<0.018). 治疗组的腹泻发生率相对低于对照组(P<0.068). 治疗组的天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶水平的升高明显低于对照组.可见ω-3PUFA增强的免疫营养支持可降低化疗引起的黏膜毒性反应, 如口腔炎和腹泻, 并在化疗期间起到保肝作用. 此外台湾胃肠病学会2018年发布的一篇关于食管癌营养治疗的共同声明[18]中也指出, 肠内免疫营养可以降低食管癌患者化疗引起的黏膜炎的严重程度, 维持同步放化疗期间的免疫功能和营养状况. 1995年Daly等[19]的研究小组还发现, 在上DT患者出院的放、化疗期间继续应用添加Arg和ω-3PUFA的空肠营养能提高患者对放、化疗的耐受性和治疗效果, 降低放化疗引起的再住院率. 欧洲肠外肠内营养学会指南[20]认为当肿瘤患者存在系统性炎症时, 全身蛋白质合成代谢极为困难时, 应推荐免疫营养支持; 对于无法治愈的肿瘤患者, 伴有体重降低和营养摄入不足时, 应用“免疫增强型”肠外营养可能有益. 可见在接受放、化疗的患者中予以免疫营养支持对患者的疗效是有益的.

2.3 *免疫营养的作用机制* (1)提供营养底物, 改善营养状况: 免疫营养首先是营养支持, 提供机体代谢所需能量物质, 改善营养状况[7]; (2)保护肠黏膜屏障功能: Gln及Arg作为营养物质可修复肠上皮, 保护肠黏膜免疫屏障作用; 另外肠道益生菌可维持肠道正常菌群平衡, 拮抗有害病菌, 都起到维持胃肠道黏膜屏障功能的作用, 防止肠道细菌和毒素易位, 引起肠源性感染[21]; (3)增强免疫细胞防御功能: Arg、Gln、ω-3PUFA、核苷酸、维生素、锌、硒等可促进淋巴细胞增殖、分化及细胞因子的产生, 促进巨噬细胞等的杀伤作用, 增强免疫系统的防御作用[22]; (4)直接抗肿瘤作用: ω-3PUFA、硒等可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管形成从而发挥抗肿瘤作用[23]; (5)抗氧化作用: Gln能促进谷胱甘肽的合成, 抑制氧自由基诱导的细胞毒性, 维持免疫细胞的杀伤活性; 维生素和微量元素都可参与机体抗氧化作用, 起到免疫调节作用; (6)调节局部与全身炎症反应: ω-3PUFA可通过抑制T淋巴细胞和脾细胞对有丝分裂原的反应, 抑制树突状细胞基因的表达, 抑制细胞因子的表达, 如白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、TNF-α等细胞因子. 并通过调节跨膜受体介导的信号转导或核受体介导信号转导途径发挥抗炎作用[24].

免疫营养目前已逐渐应用于DT的综合治疗中. 免疫营养的提高免疫力、改善营养状况和抗肿瘤的特性, 极大地丰富DT综合治疗的内涵 .虽然免疫营养的疗效尚存在争议, 但我们仍然可以看到其在DT综合治疗中所展现的独特作用及广阔的应用前景.

3 中医药在DT患者综合治疗中的应用

在我国, 中医药治疗肿瘤已有数千年的历史, 积累了丰富的经验. 中医学强调“辩证论治”, 注重保护患者内环境的平衡, 提高免疫力, 维持机体正气. 在改善患者生活质量方面有着较好的作用, 这与肿瘤综合治疗的理念不谋而合. 另外中医药在与手术、放化疗等西医治疗过程的配合可起到减毒增效的作用, 在改善症状、治疗并

发症、预防肿瘤复发等方面均有作用.

3.1 中医药在术后康复中的作用 中医认为, 腹部外科术后因创伤、失血、麻醉、机体气血运行无力, 胃肠功能失调, 清气不升, 浊气不降, 阻于中焦, 腑气难通. 黎国锋等[25]对69例行胃癌根治术患者进行分组, 对照组予以胃肠道手术围手术期常规治疗(术前灌肠、禁食、禁饮, 术后胃肠减压并根据胃肠功能恢复逐步恢复流食、半流食、普食). 观察组在此常规治疗基础上术后第1天开始予以针灸, 并以制半夏、苏子、大腹皮、厚朴制成敷料, 避开缝合伤口持续敷于脐部, 结果显示, 观察组的肠鸣音恢复时间和首次肛门排气时间均短于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05).观察组进流质的时间亦短, 与对照组对比, 差异具有统计学意义(P<0.05). 住院天数对比, 观察组明显短于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 表明中医干预可促进腹部术后胃肠功能的恢复.另有文献表明中医食疗可调节炎症应激、调节免疫促进DT术后的康复[26].

3.2 中医药在放、化疗过程中的作用 中医药对放、化疗的减毒作用以“辩证论治”为理论基础, 以现代实验研究结果为依据, 针对放、化疗所致的骨髓抑制、免疫抑制、肝肾功能损害、消化道反应等副作用, 以“扶正培本”为主, 辅以补益气血、养肝益肾、健脾和胃等法进行辩证施治, 起到了明显的疗效[27]. 周冠强等[28]用实验证明了参麦注射液对60Co照射所致的小鼠外周血白细胞和骨髓有核细胞数减少的治疗有效. 王燕虎[29]应用香砂六君子汤加减治疗化疗后胃肠道反应患者70例, 结果显示治疗组胃肠道反应改善明显优对照组(P<0.01), 治疗组生活质量改善明显优于对照组(P<0.01).骨髓抑制是放化疗最常见的并发症之一, 往往造成患者不能足量完成放化疗, 或者导致患者严重的感染而病死, 严重影响了抗肿瘤治疗的耐受性和疗效. 王国方[30]用益气生血汤防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制, 对照组采用常规治疗, 治疗组在常规治疗上加益气生血汤, 结果化疗后治疗组的白细胞、红细胞、血小板均高于对照组(P<0.01), 治疗组使用粒细胞集落刺激因子的剂量显著低于对照组(P<0.01).另外, 化疗期间肝肾损害也是影响疗效的一大阻碍. 王凌凌等[31]将异甘草酸镁与还原型谷胱甘肽对化疗后肝损伤的治疗效果进行对比, 结果显示异甘草酸镁治疗化疗后肝损伤有效率高达93.94%, 显著高于还原性谷胱甘肽的治疗有效率(P<0.05), 提示异甘草酸镁对化疗后肝损伤治疗效果显著, 并且优于还原性谷胱甘肽.

3.3 中医药在晚期恶病质的DT患者姑息治疗中的作用 晚期的DT患者常因肿瘤消耗、内分泌代谢紊乱、营养摄取障碍、伤害性抗肿瘤治疗等因素造成恶病质[32]. 对于晚期严重恶病质的DT患者, 临床多采用姑息性治疗手段. 中医药在DT患者姑息性治疗中有着得天独厚的优势. 中医的特点是整体调理, 辩证论治, 减轻晚期患者的各种症状, 增强免疫功能, 抑制或延缓肿瘤的生长, 而提高患者的生活质量和生存期[33]. 中医学认为晚期恶病质临床特征符合中医“虚证”表现, 扶正制剂能够扶助衰竭患者的正气, 增强对抗肿瘤的能力, 治疗应着重从“虚”入手, 以补益、扶正为主. 刘子凤等[34]对39例DT恶病质患者, 采用参芪扶正注射液(每250 mL中含党参、黄芪各10 g)及营养支持治疗, 治疗后DT恶病质组较治疗前食欲改善、体重指数及卡氏评分均有所增加(P<0.05), 差异均有统计学意义.恶性腹水是晚期DT患者常见的并发症, 多由肿瘤进展或肿瘤转移癌引起, 是病情恶化或预后不良的标志. 周凌阳等[35]对晚期胃癌腹水患者采用腹腔抽液后注入顺铂、利多卡因和地塞米松40例(对照组1), 腹腔抽液注药后口服中药治疗40例(对照组2), 腹腔腹腔抽液注药后口服中药加中药外敷40例(观察组), 结果观察组在腹水消退、肿瘤标志物水平下降及生活质量改善方面均明显优于两对照组(P<0.05). 对照组2疗效优于对照组1(P<0.05).表明中药内服外敷联合腹腔灌注化疗药具有更明显疗效.癌性疼痛是中晚期肿瘤患者最常见、最痛苦的症状之一, 严重影响患者的生活质量, 中药治疗癌痛有副作用小、无成瘾性等优点.近年来,关于中医药治疗癌痛的试验和临床研究,取得一定的进展[36].

3.4 中医药治疗DT的机制 中医药在抗肿瘤机制上与现时代医学的肿瘤生物治疗有异曲同工之处. 现已证实, 许多中药里的有效成份可起到生物调节应答、细胞毒、抗突变、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制血管生长等作用[37]. 有研究表明黄芪和猪苓多糖可激活巨噬细胞, 促进淋巴细胞转化, 诱导细胞因子生成, 刺激自然杀伤细胞增殖并提高其活性, 激活补体系统[38]. 许多中药或复方具有抗突变作用, 如: 甘草甜素、当归等中药能阻断二乙基亚硝胺所致大鼠的肝癌前病变.此外六味地黄丸、黄芪、白术、仙茅、枸杞子、天冬等均有抗突变作用[39]. 诱导肿瘤细胞凋亡是当今肿瘤治疗研究的热点, 有报道[40]小柴胡汤可作用于肝癌细胞引起细胞凋亡. 另有实验发现[41]甘草甜素具有增强肝癌细胞自噬活性, 诱导细胞自噬性死亡的能力, 具备极大的临床应用潜力. 肿瘤的生长与肿瘤血管生成关系密切, 抑制肿瘤血管形成是重要的抗肿瘤途径之一. 何芳等[42]用实验证明了人参皂苷Rg3具有抑制肝癌组织内微血管生成的功能.这些治疗原理都与现代医学中生物治疗相似, 这为我们研发肿瘤生物治疗药物提供了丰富的原材料.

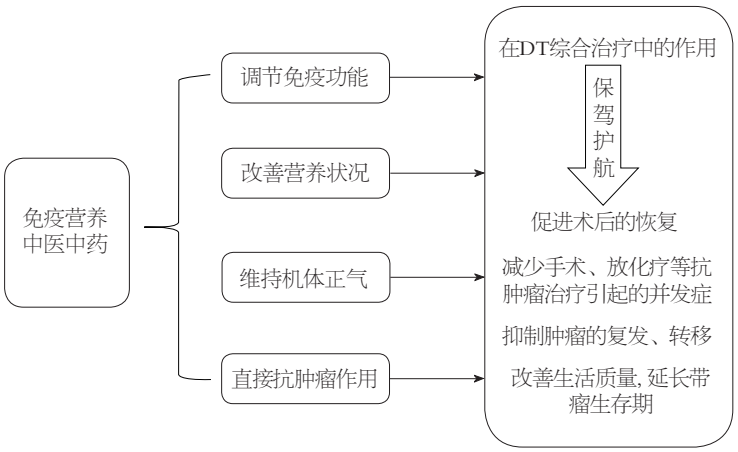


图 1　免疫营养与中医药在消化道肿瘤综合治疗中的作用.

4 中医药与免疫营养在DT综合治疗中的前景展望

目前西医在DT患者的防治中仍然处于主导地位, 但手术、放疗、化疗等抗肿瘤方法对机体所造成的不良影响尚无有效的预防措施. 即使手术成功切除肿瘤, 许多患者也无法耐受术后的放、化疗, 影响患者生活质量. 中医强调与现代医学治疗技术和手段有机结合, 注重机体整体性和系统性的调理, 恢复机体因抗肿瘤治疗过程中所致的整体性功能失调, 降低放、化疗的毒副作用, 减少肿瘤的转移和复发, 改善晚期患者生活质量, 延长带瘤生存期[43]. 另外, 现已有许多中药提取的多糖成分已被证明具有类似于肿瘤生物治疗原理的作用, 如调解免疫、诱导生成抗肿瘤细胞因子、影响肿瘤细胞生化代谢过程等, 从而达到抗肿瘤的作用[44]. 免疫营养与中医药在DT综合治疗中的具有相似的作用, 免疫营养能改善肿瘤患者营养状况及调节机体免疫和炎症反应, 提高患者接受抗肿瘤治疗后的生活质量, 减少并发症(图1). 同时许多免疫营养素与中医药成分一样也可起到抗肿瘤的作用. 免疫营养与中医药在DT综合治疗中展现出独特作用, 但其作用机制的复杂性和询证医学证据尚不充分, 使其充满争议. 但我们不应该因为争议而忽略了二者在综合治疗中所展现的广阔应用前景.

5 结论

综上所述, 免疫营养与中医药治疗在目前DT综合治疗中都处于一个辅助的地位, 改善DT患者免疫功能、营养状况, 提高了抗肿瘤治疗的耐受性和疗效, 起到“保驾护航”的作用. 今后我们的工作应着重围绕免疫营养素和中药提取的多糖成分的作用机制研究以及开展完善的临床试验, 为不同患者提供个体化治疗. 相信随着免疫营养和中医药治疗肿瘤的研究不断深入, 必定会促进DT综合治疗的发展, 免疫营养与中医药治疗DT也必定会大放异彩.

6 参考文献

1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 郝捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
2 中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会, 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会. 消化道肿瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识. 中国实用外科杂志 2017; 37: 30-31[DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.09]
3 邓文英, 李宁, 夏欣欣, 罗素霞, 李苏宜. 肿瘤免疫营养现状及进展. 肿瘤学杂志 2014; 20: 619-624 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170x.2014.08.B002]
4 吴荣, 迟峰. 恶性肿瘤综合治疗的策略. 医学与哲学(临床决策论坛版) 2006; 27: 36-37
5 张鲁文, 毕素栋. 恶性肿瘤综合治疗方案个体化的原则与决策. 临床军医杂志 2006; 34: 228-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2006.02.042]
6 翁方宇. 中医药在恶性肿瘤综合治疗中的作用. 中国医药指南 2015; 13: 203-204
7 崔久槐, 卓文磊, 黄岚, 黄镜, 赵明, 陈俊强, 张新伟, 李素云, 蒋敬庭, 宋鑫, 孙国瑞, 贾云鹤, 周福祥, 刘秋燕, 孙学军, 应杰儿, 叶韵斌, 李莉娟, 刘芳, 高全立, 许川, 谭业辉, 王玉梅, 吴瑜, 杨朝阳, 李贵新, 刘国庆, 王琳, 姚云峰, 张安平, 陈峰, 陈萍, 高维实, 郭晓玲, 韩振国, 李勇, 刘春玲, 刘会兰, 卢英豪, 张迁, 于起涛, 区俊文, 石汉平. 肿瘤免疫营养治疗指南. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2016; 3: 224-228 [DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2016.04.007]
8 杨桦, 陈国庆. 免疫营养素在营养支持治疗中的作用. 中华消化外科杂志 2019; 18: 912-915 [DOI: 10.3760 /cma.j.issn.1673-9752.2019.10.004]
9 Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-67 [PMID: 1377838]
10 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617 [PMID: 9175983 DOI: 10.1093/bja/78.5.606]
11 赵东峰, 朱海涛, 马大伟, 周斌. 术前免疫性肠内营养在结直肠癌患者术后免疫及康复水平中的作用.中国肿瘤外科杂志 2016; 8: 381-384 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2006.06.009]
12 花园园. 早期肠内免疫营养在胰腺癌患者术后快速康复中的应用. 当代护士 2019; 26: 90-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6411.2019.10.039]
13 Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing

major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 1060-1068 [PMID: 22549749 DOI: 10.1097/sla.0b013e318252edf8]
14 华医学会肠外肠内营养学分会, 中国医药教育协会加速康复外科专业委员会. 加速康复外科围术期营养支持中国专家共识(2019版). 中华消化外科杂志 2019; 18: 897-902 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.001]
15 Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, Rouanet J, Vergnaud-Gauduchon J, Kwiatkowski F, Bachmann P, Bouteloup C, Bienvenu J, Vasson MP. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2015; 34: 810-817 [PMID: 25575640 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.002]
16 Sunpaweravong S, Puttawibul P, Ruangsin S, Laohawiriyakamol S, Sunpaweravong P, Sangthawan D, Pradutkanchana J, Raungkhajorn P, Geater A. Randomized study of antiinflammatory and immune-modulatory effects of enteral immunonutrition during concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Nutr Cancer* 2014; 66: 1-5 [PMID: 24274379 DOI: 10.1080/01635581.2014.847473]
17 Miyata H, Yano M, Yasuda T, Yamasaki M, Murakami K, Makino T, Nishiki K, Sugimura K, Motoori M, Shiraishi O, Mori M, Doki Y. Randomized study of the clinical effects of ω-3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Nutrition* 2017; 33: 204-210 [PMID: 27644137 DOI: 10.1016/j.nut.2016.07.004]
18 Chen MJ, Wu IC, Chen YJ, Wang TE, Chang YF, Yang CL, Huang WC, Chang WK, Sheu BS, Wu MS, Lin JT, Chu CH. Nutrition therapy in esophageal cancer-Consensus statement of the Gastroenterological Society of Taiwan. *Dis Esophagus* 2018; 31 [PMID: 29860406 DOI: 10.1093/dote/doy016]
19 Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221: 327-338 [PMID: 7726669 DOI: 10.1097/00000658-199504000-00002]
20 Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445-454 [PMID: 19477052 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.011]
21 徐胜, 黄顺荣. 肠黏膜屏障损伤与保护分子机制研究进展. 中华结直肠疾病电子杂志 2018; 7: 276-280 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2018.03.016]
22 张乐, 刘凯东, 刘铭, 白月奎. 术后早期免疫增强型肠内营养对胃癌患者免疫功能及炎症反应的影响. 新乡医学院学报 2019; 36: 389-391,396 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2019.04.022]
23 郭爱平, 李苏宜. 免疫营养与抗肿瘤治疗的研究进展. 临床肿瘤学杂志 2006; 11: 314-317 [DOI: 10.3969/j.issn:1009-0460.2006.04.023]
24 刘玉迪, 崔久嵬. 肿瘤免疫营养治疗. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2015; 4: 19-24
25 黎国锋, 陈才国, 吴学盛, 利思敏, 李锦森, 叶国初. 中西医结合治疗方法在胃癌术后早期康复的作用. 延安大学学报(医学科学版) 2019; 17: 64-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2639.2019.01.018]
26 刘磊, 洪裕玲, 刘国彦. 合理饮食在胃癌术后治疗的作用与中医食疗的应用前景. 世界华人消化杂志 2018; 26: 2057-2063 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i35.2057]
27 杨建鲁, 侯瑞田, 高维宇, 陈洪强. 放、化疗过程中毒副反应的中医药治疗. 医学信息 2012; 25: 383 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2012.02.383]
28 周冠强, 杨芳炬, 朱玲, 刘之光, 李嘉豪, 植茂辉. 参麦注射液对60Co照射小鼠血液系统作用的研究. 四川生理学杂志 2003; 25: 32-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3885.2003.01.012]
29 王燕虎. 中医药防治恶性肿瘤化疗所致胃肠道反应的临床研究. 内蒙古中医药 2014; 33: 13 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2014.28.014]
30 王国方, 马继恒, 夏宁俊, 戎云霞, 顾根网, 朱春宁. 益气生血汤防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的临床研究. 时珍国医国药 2015; 26: 2193-2195 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.09.054]
31 王凌凌, 王皓, 武振明, 齐秀恒, 郭茜. 异甘草酸镁与还原型谷胱甘肽对化疗后肝损伤治疗的效果比较. 肝脏 2018; 23: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.06.033]
32 孟令占, 童亚西. 晚期肿瘤恶病质综合征的中医药治疗现状. 中国中医急症 2011; 20: 1988-1989 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.12.051]
33 孙韬, 姜敏, 左明焕. 中医药与中晚期肿瘤的姑息治疗. 中国康复理论与实践 2004; 10: 351-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2004.06.013]
34 刘子凤, 李贵新, 马长庚, 孙秀梅. 参芪扶正注射液抗消化道肿瘤恶病质作用的研究. 中国现代药物应用 2012; 6: 94-95 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2012.10.074]
35 周凌阳, 陈伦宽, 郑晓武, 马影, 麻战胜, 卢丽鹏, 胡明甫, 黄珊瑚. 中药内服外敷联合腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌恶性腹水的临床效果评价. 中国中医药科技 2019; 26: 256-258
36 王菊勇, 许玲, 张瑞新, 劳力行. 癌痛的中医药治疗. 中西医结合学报 2011; 9: 129-134 [DOI: 10.3736/jcim20110202]
37 陈治水, 邓伟哲, 李春雷. 中医中药在消化道恶性肿瘤中的应用与研究进展. 北京中医药 2009; 28: 475-478
38 杨丽娟, 王润田, 刘京生, 佟慧, 邓郁青, 李全海. 猪苓多糖对S180细胞培养上清免疫抑制作用影响的研究. 细胞与分子免疫学杂志 2004; 20: 234-237 [DOI: 10.3321/j.issn:1007-8738.2004.02.034]
39 王辉云, 严瑞琪, 李俊丽, 黄小延, 冯启胜, 黄玫玲. 计量分析甘草甜素和绞股篮总甙对大鼠的肝癌前病变的影响. 中山医科大学学 1994; 15: 37-40
40 赵锦燕, 刘丽雅, 张毓宸, 洪振丰. 小柴胡汤对人肝癌细胞Huh7细胞凋亡的影响. 世界中西医结合杂志 2016; 11: 746-749 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.160602]
41 李霄, 张玄, 张卓超, 王权成, 张虹, 白鸽, 岳树强. 甘草甜素体外诱导肝癌细胞MHCC97-H自噬性死亡的实验. 中华肝胆外科杂志 2018; 24: 116-121 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.02.013]
42 何芳, 曾文铤, 朱科伦. 人参皂甙Rg3抑制肝癌移植瘤新生血管形成的研究. 河南科技大学学报(医学版) 2005; 23: 245-247 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-688X.2005.04.002]
43 刘瑞, 花金宝. 中医药参与肿瘤综合治疗模式现状与分析. 中国肿瘤 2014; 23: 311-315 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.04.A008]
44 林文翰, 陈学军, 郎伟军, 张鑫, 韦祖巧, 江剑, 于淼. 多糖抗肿瘤作用及相关机制研究. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版) 2019; 35: 534-538

编辑: 王禹乔 电编: 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4月8日; 28(7): 247-253

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i7.247

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

原发性肝细胞癌血清中miR–888–5p的表达及临床意义

裴苗苗, 卢 敏, 毛 华

裴苗苗, 卢敏, 毛华, 南方医科大学珠江医院消化内科 广东省广州市 510282

裴苗苗, 主要从事消化系统疾病相关研究.

基金项目: 广州市科技计划项目, No. 201604020002.

作者贡献分布: 本课题由毛华与裴苗苗设计; 样品采集分离及实验操作过程由裴苗苗完成; 统计数据由卢敏与裴苗苗完成; 本论文写作在毛华教授指导下由裴苗苗完成.

通讯作者: 毛华, 博士, 教授, 主任医师, 510282, 广东省广州市海珠区工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院消化内科. huam@fimmu.com

收稿日期: 2019–12–31
修回日期: 2020–03–22
接受日期: 2020–03–28
在线出版日期: 2020–04–08

Clinical significance of serum miR-888-5p in patients with primary hepatocellular carcinoma

Miao-Miao Pei, Min Lu, Hua Mao

Miao-Miao Pei, Min Lu, Hua Mao, Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Guangzhou, No. 201604020002.

Corresponding author: Hua Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, No. 253, Gongye Avenue, Haizhu District, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. huam@fimmu.com

Received: 2019-12-31
Revised: 2020-03-22
Accepted: 2020-03-28
Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

MiR-888-5p is highly expressed in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues and cell lines, and it can promote tumor invasion and metastasis and is related to disease stage and poor prognosis. However, the clinical value of serum miR-888-5p levels in the diagnosis and prognosis of HCC remains unclear.

AIM

To detect serum miR-888-5p in patients with HCC and investigate its diagnostic value and correlation with clinical characteristics of HCC.

METHODS

A total of 197 subjects were enrolled, consisting of 68 HCC patients, 46 chronic hepatitis B (CHB) patients, 43 liver cirrhosis (LC) patients, and 40 healthy volunteers. Serum miR-888-5p levels were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The diagnostic value of miR-888-5p and its correlation with clinical features were assessed.

RESULTS

Compared with CHB patients, LC patients, and healthy controls, serum miR-888-5p increased significantly in HCC patients ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis demonstrated that the area under the ROC curve (AUC) of miR-888-5p combined with alpha-fetoprotein (AFP) in discriminating HCC patients from healthy controls was 0.907 (sensitivity: 91.18%; specificity: 72.50%), higher than that of either AFP (AUC = 0.819; sensitivity: 73.53%; specificity: 97.50%) or miR-888-5p alone (AUC = 0.737; sensitivity: 79.41%; specificity: 62.50%). Serum miR-888-5p maintained its diagnostic efficiency in AFP negative HCC patients with an AUC of 0.793 (sensitivity: 90.90%; specificity: 62.50%). Serum miR-888-5p levels were significantly associated with pulmonary metastasis ($P = 0.01$) of HCC.

CONCLUSION

Serum miR-888-5p has high diagnostic value for HCC,

and combined detection of serum miR-888-5p and AFP could improve the diagnostic efficiency. MiR-888-5p also has good diagnostic value for AFP negative HCC, and it is closely related to lung metastasis of HCC. MiR-888-5p is expected to become a new serum marker for early diagnosis and prognosis evaluation of HCC.

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

Key Words: miRNA; Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; Clinical features; Prognosis

Pei MM, Lu M, Mao H. Clinical significance of serum miR-888-5p in patients with primary hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(7): 247-253
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/247.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.247

摘要

背景

miR-888-5p高表达于原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织及HCC细胞系, 可促进肿瘤细胞侵袭及转移, 与疾病分期及预后不良相关. 然而HCC患者血清中miR-888-5p的表达水平尚未被检测, 血清miR-888-5p对于HCC诊断及预后判断相关价值尚未被评估.

目的

检测HCC患者血清中miR-888-5p表达水平, 探究其对HCC的诊断价值及与临床特征之间的关系.

方法

收集68例HCC患者、46例慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者、43例肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者及40例同期健康体检者, 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测血清中miR-888-5p表达量, 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估其诊断HCC的价值, 并分析与HCC临床特征之间的关系.

结果

HCC患者血清中miR-888-5p表达量较CHB、LC及健康者显著上调(P<0.05). ROC曲线提示, 联合检测ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.907, 敏感性91.18%, 特异性72.50%)对HCC诊断价值优于分别检测血清miR-888-5p (AUC = 0.737, 敏感性79.41%, 特异性62.50%)及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)(AUC = 0.819, 敏感性73.53%, 特异性97.50%), 且对AFP阴性HCC也具有较高的诊断价值: AUC = 0.793, 敏感性90.90%, 特异性62.50%. 此外, miR-888-5p表达水平与HCC肺转移相关(P = 0.01).

结论

血清miR-888-5p对HCC及AFP阴性HCC具有较高诊断价值, 与AFP联合检测诊断价值更高. miR-888-5p表达水平与HCC肺转移相关,有望成为HCC早期诊断及评估预后的新型血清学分子标志物.

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

关键词: miRNA; **原发性肝细胞癌**; **诊断**; **临床特征**; **预后**

核心提要: 血清miR-888-5p在HCC患者血清中高表达,有助于HCC及AFP阴性HCC患者进行早期诊断, 其表达水平与HCC肺转移相关, 可提示预后. miR-888-5p具有成为HCC早期诊断、临床决策指导以及评估预后的一种血清学分子指标的潜力.

裴苗苗, 卢敏, 毛华. 原发性肝细胞癌血清中miR-888-5p的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(7): 247-253
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/247.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.247

0 引言

肝癌是全球极为好发的高致死性消化系统异质性肿瘤, 2017年国家癌症中心[1]发布数据表明, 我国HCC的发病率高达28.17/10万, 为第三大常见肿瘤, 死亡率为24.70/10万, 低于肺癌, 居癌症相关死因的第二位. 肝癌可分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌、肝细胞-胆管细胞混合性癌和纤维板层样肝癌, 其中HCC占90%[2]. 由于缺少灵敏且特异度高的筛查及早期诊断方法, 超多半数的HCC患者在初次确诊时已处于中晚期, 预后不佳. miRNA是基因转录后表达的重要调控因子, 可在HCC发生早期即稳定表达于外周循环, 参与调控HCC细胞增殖和分化、凋亡、侵袭和转移[3,4]. 研究证实miR-888-5p为致癌miRNA, 广泛参与调节HCC的发生及进展[5,6]. 目前尚无HCC与血清miR-888-5p的相关报道, 本研究采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测HCC、慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者以及健康人群血清中miR-888-5p的表达水平, 观察不同人群之间其表达量是否存在统计学差异, 探讨其表达水平与HCC患者临床特征之间的关系, 寻求一种无创、便捷、可重复性高的血清学诊断及预后相关分子生物指标.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入与排除标准: (1)HCC患者: ①影像学或肝穿

活检病理初次确诊的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关HCC患者; ②未接受手术、放化疗、靶向药物治疗等肿瘤相关治疗; ③无肺、心、脑、肾等重要脏器功能不全; ④无同时合并其他部位恶性肿瘤; ⑤无重大精神疾患者; (2)LC患者: ①腹部B超、CT等证实的HBV相关LC者; ②无恶性肿瘤病史; ③无肺、心、脑、肾等重要脏器功能不全; (3)CHB患者: ①乙肝两对半、腹部B超等诊断明确者; ②无恶性肿瘤病史; ③无肺、心、脑、肾等器官功能不全; (4)健康对照组: ①无其他系统癌症病史; ②无肺、心、脑、肾等重要脏器功能不全; ③无重大精神疾患者. 本实验符合国家医学伦理学标准, 经我院伦理审查委员会审查并批准, 所有待检者于实验开始前已知情同意并签字.

1.1.2 一般材料: 血清/血浆miRNA提取试剂盒(美杰生物科技有限公司, 广州); PrimeScript RT reagent Kit (perfect Real Time)试剂盒(瑞真生物技术有限公司, 广州); TB Green Premix Ex Taq Ⅱ(Tli RNaseH Plus); qPCR试剂Ⅱ(瑞真生物技术有限公司, 广州); 茎环法miRNA qRT-PCR引物(锐博生物科技有限公司, 广州); 以秀丽隐线虫miR-39-3p作为外参, 由上海生生物工程有限公司合成(序列: UCACCGGGUGUAAAUCAGCUUG).

1.1.3 临床样本的收集与处理: 选取2019-04/2019-11南方医科大学珠江医院消化内科、肿瘤科及肝胆科住院首次确诊的HCC患者共68例, CHB46例, LC43例及同期健康体检者40例. 受试者的一般资料见表1, 各组年龄及性别构成比均无统计学差异(P>0.05). 受试者禁食8 h后用静脉采血专用真空试管采集5 mL外周静脉血, 室温下3000 r/min离心15 min后分离血清, 然后将血清在4 ℃, 17000 g离心10 min, 吸取上清液作为检测样品,将其分装至1.5 mL无酶管, 保存至-80 ℃冰箱备用.

1.2 方法

1.2.1 miRNA的提取与cDNA的合成: 从-80 ℃冰箱中取出冻存血清样品冰上解冻, 提取500 μL血清中miRNA. 按照反转录试剂盒的说明书, 反应体系10 μL: miRNA 7 μL, 5×Prime Script Buffer 2 μL, Prime Script Enzyme Mix I 0.5 μL, RT Primer 0.5 μL, 反应条件: 42 ℃ 15 min, 85 ℃ 5 s, 4 ℃ 30 min, 将miRNA进行反转录合成cDNA, cDNA模板立即进行qRT-PCR.

1.2.2 qRT-PCR检测miR-888-5p表达水平: 应用BIO-RAD qRT-PCR仪, 按照试剂盒说明书, 反应体系20 μL: cDNA 4 μL, SYBR Premix Ex Taq Ⅱ 10 μL, PCR Forward Primer (10 μmol/L) 0.8 μL, PCR Reverse Primer 0.8 μL (10 μmol/L), Rnase-Free Water 4.4 μL. qRT-PCR反应条件(两步法): 预变性95 ℃ 30 s、95 ℃ 5 s、60 ℃ 30 s, 共40个循环; 溶解曲线: 95 ℃ 1 min, 65 ℃ 5 s, 95 ℃ 5 min; 实验设置3个复孔, 取其平均值, 记录循环荧光阈值(cyclic threshold, CT). miR-888-5p组间相对表达量以$2^{-\triangle\triangle CT}$表示, △△CT = mean(实验组目的基因CT值-实验组外参CT值)-mean(对照组目的基因CT值–对照组内参基因CT值)[7].

统计学处理 基于预实验, 采用公式$n = \Psi^2(\sum(Si^2)/K)/[\sum(Xi均-X均)^2/(K-1)]$计算得出每组实验对象至少40例. 运用SPSS 20.0统计分析软件, 计量资料以P50[P25, P75]表示, 计数资料以频数及率表示, 组间比较采用非参数秩和检验, P<0.05表示有统计学差异. 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估诊断效能.

2 结果

2.1 miR-888-5p的qRT-PCR结果 采用$2^{-\triangle\triangle CT}$法计算血清miR-888-5p相对表达量, HCC患者血清miR-888-5p最高表达量为62.90, 最低为0.34; LC患者中表达量最高为26.08, 最低为0.11; CHB患者miR-888-5p最高表达量为52.52, 最低为0.02; 健康对照最高表达量为27.95, 最低则为0.03. HCC组血清miR-888-5p表达量明显高于LC组、CHB组及健康对照组(P<0.01), 差异有统计学意义; 而LC、CHB及健康对照组三组之间比较, 无显著统计学差异(P>0.05)(图1).

2.2 血清miR-888-5p、AFP及其联合检测对HCC诊断价值 血清miR-888-5p对于诊断HCC的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.737(95%CI: 0.643-0.817; 敏感性: 79.41%, 特异性: 62.50%), AFP的AUC为0.819(95%CI: 0.734-0.887; 敏感性: 73.53%,特异性: 97.50%), 联合两者检测AUC为0.907(95%CI: 0.835-0.954; 敏感性: 91.18%, 特异性: 72.50%). miR-888-5p诊断HCC具有较高的AUC及敏感性, 与AFP联合检测AUC及敏感性均得以提高, 可获得更高诊断价值(图2、表2).

2.3 miR-888-5p对于AFP阴性HCC患者的诊断价值 以AFP20 μg/L为界将68例HCC患者分为AFP阳性及AFP阴性HCC两组. 对22例AFP阴性患者绘制ROC曲线所得AUC为0.793(95%CI: 0.671-0.885; 敏感性: 90.90%, 特异性: 62.50%), miR-888-5p对AFP阴性HCC患者具备良好的诊断效能(图3).

2.4 HCC患者血清miR-888-5p的表达和临床特征之间的关系 HCC血清miR-888-5p的表达水平与患者的性别、年龄、AFP、LC、Child分级、肿瘤直径、肿瘤数目、肝内转移、门静脉癌栓、淋巴结转移、TNM分级及巴塞罗那分期均无明显相关性(P>0.05), 而与肺转移相关(P = 0.01)(表3).

3 讨论

文献报道[8], 中国聚集着全球55%的肝癌病例, 每年平均

表 1　研究对象的一般资料

	HCC	LC	CHB	健康对照组
例数	68	43	46	40
平均年龄(岁)	56.07 ± 11.49	56.14 ± 10.61	54.93 ± 8.49	53.13 ± 9.52
性别				
男	48 (70.6)	32 (74.4)	31 (67.4)	25 (62.5)
女	20 (29.4)	11 (25.6)	15 (32.6)	15 (37.5)

HCC: 肝细胞癌; LC: 肝硬化; CHB: 慢性乙型病毒性肝炎.

表 2　血清miR-888-5p、甲胎蛋白及两者联合检测对肝细胞癌的诊断价值比较

	AUC	95%CI	Youde指数	敏感性	特异性
miR-888-5p	0.737	0.643-0.817	0.419	79.41	62.50
AFP	0.819	0.734-0.887	0.710	73.53	97.50
combine	0.907	0.835-0.954	0.637	91.18	72.50

AUC: 曲线下面积; CI: 置信区间; AFP: 甲胎蛋白; combine: 联合检测血清miR-888-5p与甲胎蛋白.

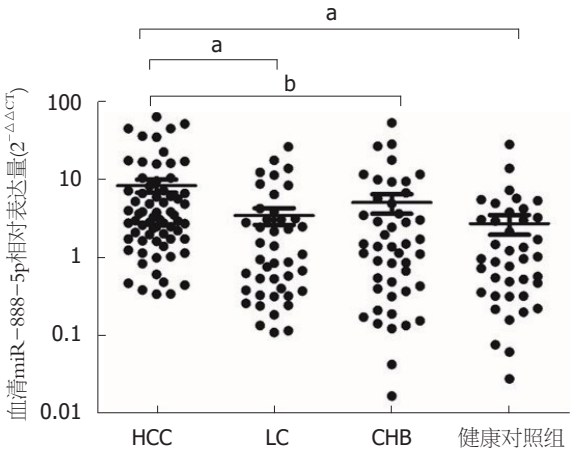


图 1　各组血清样品中miR-888-5p相对表达水平散点图. 肝细胞癌与肝硬化及健康对照组相比, ^aP <0.001; 肝细胞癌与慢性乙型病毒性肝炎相比, ^bP <0.01. HCC: 肝细胞癌; CHB: 慢性乙型病毒性肝炎; LC: 肝硬化.

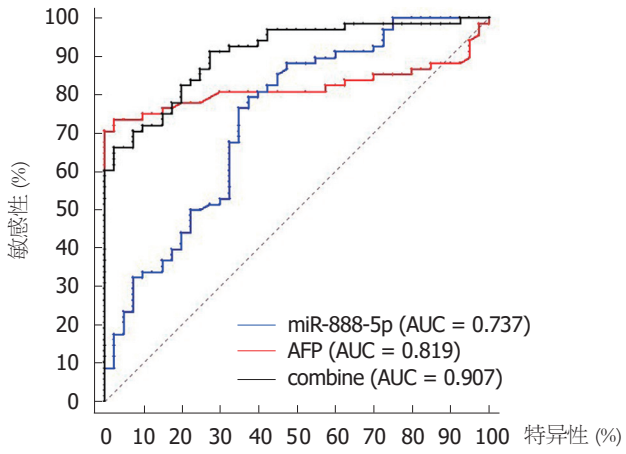


图 2　受试者工作特征曲线显示血清miR-888-5p、甲胎蛋白及两者联合检测对肝细胞癌的诊断价值. AUC: 曲线下面积; AFP: 甲胎蛋白; combine: 联合检测甲胎蛋白与miR-888-5p.

约有38.3万人死于肝癌, 肝癌死亡病例占全球肝癌死亡总人数的51%. 由于HCC具有高度异质性、进展迅速、侵袭度高、易转移等恶性生物学行为及早期临床症状隐匿、现有筛查诊断方法敏感性与特异性不足, 多数患者失去早期手术根治良机, 手术切除率仅为10%-20%左右, 高达70%的患者于手术后5年内复发, 其中2/3复发于术后2年内, 5年总体生存率仅为7%-10%[9]. 早在20世纪末, WHO提出了癌症的“3个1/3”相关策略, 目前看来, 优化HCC筛查方法提高HCC早期检出率, 是改善预后, 降低死亡率最有效、最根本的策略.

miRNA为真核细胞内高度保守长度约为21-25个核苷酸的内源性非编码单链小分子RNA, 通过与靶基因的3’端非翻译区进行完全性或不完全互补结合, 引起靶mRNA降解或者抑制翻译, 靶基因转录后表达水平改变, 广泛调控细胞生长、分化、凋亡及细胞信号转导等生命活动, 其表达失调与恶性肿瘤等多种疾病密切相关[10,11]. 据文献报道[12], miRNA可在HCC进程中扮演着抑癌基因和癌基因的重要角色. Murakami等[13]首次报道了miRNA在HCC中的异常表达模式, 认为miRNA表达异常是HCC发生、进展的共同生物学征. 愈来愈多的研究证实[14-17], 循环miRNA可长期稳定存在, 不被内源性RNA酶降解, 亦能耐受极端酸碱环境及温度, 以上特性为我们的研究奠定了实验可行性的基础.

miR-888-5p是miR-888基因家族成员之一[18], 在

表 3　血清miR-888-5p与肝细胞癌临床特征之间的关系

临床特征	例数	miR-888-5p		
		M [P25, P75]	*z*值	*P*值
性别			−0.37	0.71
男	48	2.98 (1.65, 6.89)		
女	20	3.79 (1.81, 8.90)		
年龄(岁)[1]			−1.53	0.13
≥56	32	3.81 (2.46, 7.90)		
<56	36	2.64 (1.27, 6.84)		
AFP(μg/L)			−1.75	0.08
≥20	46	2.72 (1.35, 6.72)		
<20	22	4.40 (2.61, 15.99)		
肝硬化			−1.32	0.19
有	40	2.75 (1.65, 6.20)		
无	28	5.02 (2.17, 7.90)		
Child分级			2.24	0.33
A级	47	3.96 (1.72, 10.37)		
B级	17	2.58 (1.67, 3.79)		
C级	4	2.85 (1.62, 13.24)		
肿瘤数目(个)			−0.43	0.67
≥3	49	2.91 (1.72, 7.66)		
<3	19	3.81 (1.39, 6.59)		
肿瘤直径(cm)			−0.03	0.97
≥5	49	2.94 (1.51, 8.81)		
<5	19	3.63 (2.19, 5.19)		
肝内转移			−1.25	0.21
是	50	2.77 (1.70, 7.13)		
否	18	4.38 (2.11, 11.03)		
门静脉癌栓			−1.59	0.11
有	27	2.19 (1.02, 6.04)		
无	41	3.81 (2.40, 8.81)		
淋巴结转移			−1.27	0.20
有	27	2.91 (1.13, 5.90)		
无	41	3.77 (1.86, 9.93)		
肺部转移			−2.44	0.01[a]
有	15	2.47 (0.83, 2.91)		
无	53	3.81 (1.84, 9.93)		
TNM分期			−1.34	0.18
Ⅰ+Ⅱ	34	3.81 (2.19, 8.47)		
Ⅲ+Ⅳ	34	2.64 (1.21, 6.74)		
巴塞罗那分期			2.40	0.50
A期	17	3.81 (2.55, 12.57)		
B期	19	3.47 (1.72, 8.14)		
C期	18	2.49 (1.46, 7.98)		
D期	14	2.64 (1.21, 5.85)		

[1]HCC患者平均年龄为56岁. 与无肺部转移组相比, [a]*P*<0.05. AFP: 甲胎蛋白.

HCC中发挥致癌作用. 本研究采用qRT-PCR法检测, 相对定量法分析血清中miR-888-5p表达水平, 结果表明HCC患者血清中miR-888-5p表达量较CHB、LC及对照组显著升高(*P*<0.05). 进一步绘制ROC曲线分析发现, 血清miR-888-5p诊断HCC的AUC为0.7379(敏感性为79.41%, 特异性为62.50%), AFP的AUC则为0.819(敏感性73.53%、特异度97.50%); 而联合两者检测AUC高达0.907, 灵敏度高达91.18%, 特异性为72.50%. miR-

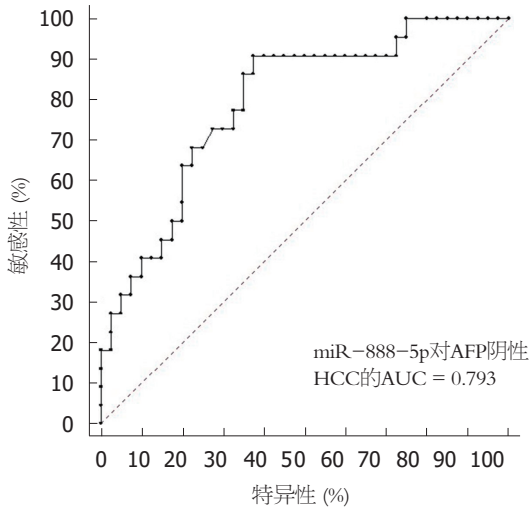


图 3 miR-888-5p对甲胎蛋白阴性肝细胞癌患者的受试者工作特征曲线. AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌; AUC: 曲线下面积.

888-5p对HCC诊断的灵敏度较AFP高, 而AFP则具有较高特异性, 联合检测两者的诊断效能及敏感性更高, 更具临床诊断价值. 以AFP = 20 μg/L为分界, 将68例HCC分为AFP阳性组(46例)及AFP阴性(22例)两组, 分析miR-888-5p对于AFP阴性HCC患者的诊断价值, 所得AUC为0.793, 敏感性90.90%, 特异性62.50%, 可见miR-888-5p对AFP阴性HCC患者具有较高的敏感性及诊断效能, 且miR-888-5p表达水平与AFP无明显相关性(P = 0.08), 其有望成为AFP阴性HCC患者补充诊断的分子指标, 但仍需后续多中心、大样本实验进一步加以验证.

miR-888-5p在人类常见多种肿瘤中发挥类似原癌基因的生物学作用[19-21]. 在HCC中, 其可上调癌细胞MMP-2和MMP-9表达水平, 抑制p53抑癌基因的表达, 促进癌细胞迁移和侵袭[5]. Li等[6]研究提示miR-888-5p可通过靶向抑制Smad4, 促进HCC细胞迁移和侵袭, 新发现的miR-888/Smad4轴为研究HCC的进展提供了新思路, 并提供了一个潜在的治疗靶点. 我们通过分析发现HCC患者血清miR-888-5p的表达水平与患者的性别、年龄、AFP、LC、Child分级、肿瘤大小、肿瘤数目、肝内转移、门静脉癌栓、淋巴结转移、TNM分级及巴塞罗那分期无明显相关(P>0.05), 而与肺部转移相关(P = 0.01), 说明miR-888-5p可能参与调控HCC浸润及转移等生物分子机制, 且血清miR-888-5P不受患者性别年龄等因素干扰, 能够客观提示HCC细胞转移情况. 我国学者黄湘俊等[22]研究结果显示miR-888-5p在HCC组织中表达高于癌旁组织, 且HCC分期分级越高, 其相应的表达水平越高, 说明其与HCC患者高度侵袭能力密不可分, miR-888-5p高表达可能是HCC浸润转移的重要步骤. 然而该实验标本为手术切除所得, 组织标本取材复杂、有创、耗时、费力, 我们通过探究HCC患者血清miR-888-5p水平得出了一致的结论, 提示血清miR-888-5p有望替代组织细胞学miRNA的检测, 成为一种新型、无损、可重复性高、可全面实时监测的HCC预后相关肿瘤分子标志物, 用于指导后续临床工作.

文章亮点

实验背景

肝癌是我国常见的消化系统高度异质恶性实体瘤, 临床症状不典型、进展快、易转移, 现有血清学筛查手段缺乏灵敏度及特异性, 早期诊断率低下, 导致高死亡率, 预后极差的严峻局面. miRNA是一类广泛调控基因转录后表达的调控因子, 其结构简单、不转录、不被加工后修饰, 具有时序性、组织细胞特异性, 并可于肿瘤发病早期稳定表达于外周循环, 可帮助鉴别肿瘤起源组织, 且与肿瘤临床病理类型相关. 近年来, 相关文献报道miR-888-5p在原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织及细胞中高表达, 发挥致癌作用, 然而HCC患者血清中miR-888-5p表达水平及其作为HCC循环肿瘤分子标志物的价值仍未被探讨.

实验动机

目前国内外研究大多聚焦于miR-888-5p与HCC组织细胞的基础研究, 本实验通过检测HCC患者、慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者、肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者及健康人四组受试者血清中miR-888-5p表达水平, 评价其用于HCC早期诊断、病情评估及预后判断的临床应用价值.

实验目标

本研究通过收集临床血清学样品, 检测血清miR-888-5p表达水平, 比较HCC患者与对照组之间其表达水平是否存在差异, 进一步绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清miR-888-5p对于HCC诊断的价值, 并分析了血清miR-888-5p与HCC患者临床病理特征之间的关系, 旨在验证血清miR-888-5p可否成为一种灵敏、特异、无损且实用价值高的循环肿瘤分子标志物.

实验方法

按照纳入排除标准收集68例HCC患者、46例CHB患者、43例LC患者以及40例同期健康体检者, qRT-PCR相对定量法检测血清中miR-888-5p表达量, $2^{-\triangle\triangle CT}$法计算组间miR-888-5p相对表达水平, 组间数据差异性比较采用秩和检验, ROC曲线评估miR-888-5p用于诊断HCC的价值, 同时分析miR-888-5p与HCC临床特征之间的关系.

实验结果

本研究发现HCC患者血清miR-888-5p显著高表达, miR-888-5p对于诊断HCC具有良好的诊断价值, 且对甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)阴性HCC患者具有辅助诊断价值, 联合检测miR-888-5p与AFP诊断价值更高.此外miR-888-5p与HCC远处转移密切相关, 但仍需后续动态监测miR-888-5p水平, 长期随访以证实miR-888-5p与预后之间的关系.

实验结论

本研究首次检测了HCC患者血清miR-888-5p表达水平, miR-888-5p对于HCC患者及AFP阴性HCC患者具有临床诊断价值, 且可提示预后, 有望成为HCC肿瘤特异性循环分子标志物.

展望前景

由于本研究为单中心研究, 样本量有限, 数据来源单一, 未检测HCC治疗前后血清miR-888-5p的动态变化, 以及同时期HCC患者组织及细胞中miR-888-5p表达水平; 未根据HCC相关病因详细分组分析血清miR-888-5p对不同病因所致HCC的临床应用价值, 因此仍需日后进行多中心、大样本、更深入的研究.

4 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]

2 Intaraprasong P, Siramolpiwat S, Vilaichone RK. Advances in Management of Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 3697-3703 [PMID: 27644603 DOI: 10.14456/apjcp.2016.157]

3 Zhang Y, Li T, Qiu Y, Zhang T, Guo P, Ma X, Wei Q, Han L. Serum microRNA panel for early diagnosis of the onset of hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5642 [PMID: 28079796 DOI: 10.1097/MD.0000000000005642]

4 Qi J, Wang J, Katayama H, Sen S, Liu SM. Circulating microRNAs (cmiRNAs) as novel potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Neoplasma* 2013; 60: 135-142 [PMID: 23259781 DOI: 10.4149/neo_2013_018]

5 Hao E, Yu J, Xie S, Zhang W, Wang G. Up-regulation of miR-888-5p in hepatocellular carcinoma cell lines and its effect on malignant characteristics of cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31: 163-169 [PMID: 28337887]

6 Li YB, Sun FN, Ma XY, Qu H, Yu Y. MiR-888 promotes cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting SMAD4. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 2020-2027 [PMID: 30915745 DOI: 10.26355/eurrev-201903-17241]

7 Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25: 402-408 [PMID: 11846609 DOI: 10.1006/meth.2001.1262]

8 Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures. *J Epidemiol* 2011; 21: 401-416 [PMID: 22041528 DOI: 10.2188/jea.je20100190]

9 Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491.e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065]

10 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]

11 Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell* 2012; 149: 515-524 [PMID: 22541426 DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.005]

12 Xie KL, Zhang YG, Liu J, Zeng Y, Wu H. MicroRNAs associated with HBV infection and HBV-related HCC. *Theranostics* 2014; 4: 1176-1192 [PMID: 25285167 DOI: 10.7150/thno.8715]

13 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254 DOI: 10.1038/sj.onc.1209283]

14 Yu DC, Li QG, Ding XW, Ding YT. Circulating microRNAs: potential biomarkers for cancer. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 2055-2063 [PMID: 21673939 DOI: 10.3390/ijms12032055]

15 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]

16 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]

17 Filella X, Foj L. miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 715-736 [PMID: 26751899 DOI: 10.1515/cclm-2015-1073]

18 Hovey AM, Devor EJ, Breheny PJ, Mott SL, Dai D, Thiel KW, Leslie KK. miR-888: A Novel Cancer-Testis Antigen that Targets the Progesterone Receptor in Endometrial Cancer. *Transl Oncol* 2015; 8: 85-96 [PMID: 25926074 DOI: 10.1016/j.tranon.2015.02.001]

19 Huang S, Chen L. MiR-888 regulates side population properties and cancer metastasis in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1234-1240 [PMID: 24845571 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.05.022]

20 Lewis H, Lance R, Troyer D, Beydoun H, Hadley M, Orians J, Benzine T, Madric K, Semmes OJ, Drake R, Esquela-Kerscher A. miR-888 is an expressed prostatic secretions-derived microRNA that promotes prostate cell growth and migration. *Cell Cycle* 2014; 13: 227-239 [PMID: 24200968 DOI: 10.4161/cc.26984]

21 Gao SJ, Chen L, Lu W, Zhang L, Wang L, Zhu HH. miR-888 functions as an oncogene and predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 9101-9109 [PMID: 29928331 DOI: 10.3892/ol.2018.8461]

22 黄湘俊, 张文兴. 肝细胞癌中microRNA-888基因家族的表达特征及临床意义. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 120-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.022]

编辑: 王禹乔 电编: 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4月8日; 28(7): 254-259

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i7.254

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

文献综述 REVIEW

胃癌前病变解痉多肽表达化生的研究进展

陈万群, 杨小军, 张金卫

陈万群, 杨小军, 重庆市中医院消化科 重庆市 400037

张金卫, 重庆市中医院皮肤美容科 重庆市 400037

陈万群, 主治医师, 主要从事胃癌前病变的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81904175; 重庆市科研院所绩效激励引导专项, Nos. cstc2017jxj1130019, cstc2018jxj1130015; 重庆市科技计划项目, No. cstc2018jcyjAX0756; 重庆市科卫联合项目, Nos. ZY201802063, 2019ZY013111.

作者贡献分布: 本文由陈万群撰稿; 杨小军校稿; 张金卫协助撰稿并审阅.

通讯作者: 张金卫, 博士, 主治医师, 400037, 重庆市江北区盘溪七支路6号, 重庆市中医院皮肤美容科. willdavidsci@163.com

收稿日期: 2019-11-14
修回日期: 2020-03-08
接受日期: 2020-03-11
在线出版日期: 2020-04-08

Progress in research of gastric spasmolytic polypeptide expressing metaplasia

Wan-Qun Chen, Xiao-Jun Yang, Jin-Wei Zhang

Wan-Qun Chen, Xiao-Jun Yang, Department of Gastroenterology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400037, China

Jin-Wei Zhang, Department of Dermatology and Cosmetology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400037, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81904175; Chongqing Performance Reword Foundation, No. cstc2017jxj1130019 and No. cstc2018jxj1130015; Chongqing Science and Technology Project, No. cstc2018jcyjAX0756; Chongqing Health Planning Commission Project, No. ZY201802063 and No. 2019ZY013111.

Corresponding author: Jin-Wei Zhang, Doctor, Chief Physician, Department of Dermatology and Cosmetology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, 6 Panxi Qizhi Road, Chongqing 400037, China. willdavidsci@163.com

Received: 2019-11-14
Revised: 2020-03-08
Accepted: 2020-03-11
Published online: 2020-04-08

Abstract

Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) is a critical precursor of gastric precancerous lesions and can lead to dysplasia or neoplasia in the presence of continuous chronic inflammation. Current research on SPEM using mouse models implies that the immune dysfunction of the gastric mucosa triggered by *Helicobacter pylori* infection might result in the progression of SPEM to intestinal metaplasia and even gastric cancer. Therefore, elucidating the origin and mechanism of progression of SPEM can help avoid the occurrence of SPEM, prevent SPEM progressing to intestinal metaplasia, and reduce the incidence of gastric cancer. In this paper, we will review the progress in the research of SPEM over the recent 10 years.

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

Key Words: Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia; Gastric precancerous lesions; Intestinal metaplasia; *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Displasia

Chen WQ, Yang XJ, Zhang JW. Progress in research of gastric spasmolytic polypeptide expressing metaplasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(7): 254-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/254.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.254

摘要

解痉多肽表达化生(spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM)作为胃癌前病变的初始步骤, 慢性炎症持续刺激可进展至异型增生甚至癌变. 现有基

于SPEM特性的动物模型研究显示, 幽门螺杆菌感染所致的胃黏膜免疫应答失调可能为SPEM进展至肠化生直至胃癌的机制之一. 因此, 进一步研究SPEM的起源及进展机制, 有望遏制SPEM病理形态的产生, 阻断SPEM进展到肠化生, 从而真正减少肠型胃癌的发病率. 故本文将近10年来有关SPEM的研究进展进行简要综述.

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

关键词: 解痉多肽表达化生; 胃癌前病变; 肠化生; 幽门螺杆菌; 胃癌; 异型增生

核心提要: 解痉多肽表达化生是胃黏膜受损后的初始化生应答, 乃癌前化生的初始步骤, 在调节肠化生、异型增生和癌变的下游事件中起到了重要作用.

陈万群, 杨小军, 张金卫. 胃癌前病变解痉多肽表达化生的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(7): 254-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/254.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.254

0 引言

目前, 胃癌仍然是发病率及致死率均位居世界前列的恶性肿瘤, 我国作为胃癌高发国家之一, 防治胃癌一直是我国医学研究的重要任务[1]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)持续感染, 由慢性非萎缩性胃炎-萎缩(chronic atrophic gastritis, CAG)-肠化(intestinal metaplasia, I M)-异型增生进展至胃癌这一经典瀑布式反应已成为业界共识[2].

现有研究认为胃黏膜细胞系改变可加速胃癌的发生及发展, 并且显示*H. pylori*感染可诱导胃黏膜细胞系改变, 即以慢性炎症应答为主要表现, 继而出现以壁细胞缺损为主要特征的泌酸腺体萎缩. 在胃体中, 壁细胞缺损引起与肠型胃癌高度相关的两种化生形式: 以肠型细胞为主要特征的IM, 和以深部胃窦腺体表达三叶因子2(trefoil factor 2, TFF2)为主要特征的解痉多肽表达化生(spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM), 此两种化生形式均被称为胃癌前病变[3](图1).

肠化生已经被公认为肠型胃癌的癌前病理形式, 现有报道关于肠化的治疗手段极其有限, 如作为推荐治疗手段之一的内镜下射频消融术, 随访发现虽然该手术的确可使大部分患者胃黏膜病理得到改善, 但IM病灶仍不能完全消除而持续存在[4]. 其原因在于IM乃至胃癌的形成是多因素综合作用的结果, 不管在人体还是动物实验中, 人们对于胃黏膜细胞化生的来源的认识仍很局限. 既往多个动物实验研究已经证实IM起源于SPEM, 虽然亦有动物实验发现幽门螺杆菌属感染所致的造模SPEM小鼠仅进展到异型增生, 而不会进展至肠化, 但这些实验均证实SPEM为癌前级联反应的初始步骤[5-8]. 因此, 探索SPEM的起源及进展机制, 即可有效遏制SPEM病理形态的产生, 阻断SPEM进展到IM或异型增生, 从而真正减少肠型胃癌的发病率.

1 SPEM的起源

SPEM在既往研究中曾被描述为假幽门腺化生、黏膜化生或胃体的胃窦化, 而只有SPEM这一描述兼顾强调了细胞系来源, 现在普遍认为胃体萎缩与SPEM的进展相关, 而CAG的病理诊断即为固有腺体萎缩, 故CAG这一疾病实际涵盖了SPEM这一病理形态[7]. 化生与胃癌的关系早在20年前就已被提出, 早在1999年, Schmidt等[9]报道了胃癌旁化生胃体表达TFF2而被称为解痉多肽. 在美国的初始队列研究中, 相比包含杯状细胞的肠化生而言, SPEM被发现的概率更高, 而且在苏格兰有关早癌的研究中同样被证实[10]. SPEM谱系具有深部胃窦腺体或十二指肠腺体细胞的特征, 在最初的描述中, SPEM谱系进一步被描述为淀粉酶PAS阳性谱系, 同时表达TFF2及GSII凝集素结合Muc6, 与黏液分泌的深部胃窦腺体相似[11]. 同时, SPEM谱系也表达CD44v9及clusterin在内的窦系标记物[12-14]. 蛋白酶抑制剂HE4在SPEM中表达特异, 但在胃窦中表达阴性[15,16]. 所有这些研究都显示SPEM谱系与深部胃窦腺体具有强烈的相似性. 既然基底部SPEM腺体通常表达TFF1/Muc5AC, 这些可修复腺体包含了胃窦腺体形态[17,18]. 因此, SPEM代表了描述假幽门腺化生或幽门化生组织类型的分子形态.

SPEM和假幽门腺化生可以用耐淀粉酶胭脂进行组织染色得以辨识[19], 但仅依赖于组织染色并不能确定细胞系中分子性质为修复性还是癌前性质. SPEM起源于一系列急性损伤或溃疡内[14,18,20,21]. 通过试验观察发现, 经DMP-777、L635以及高剂量他莫昔芬处理后, 因急性壁细胞缺失导致SPEM快速形成[8,18,22]. SPEM似乎解决了黏膜受损所致的问题, 并且通常可表现为高度局部化的黏膜现象[10,18,22]. 因此, 急性胃黏膜溃疡受损与溃疡周边形成SPEM相关, 继而SPEM有助于这些病灶的黏膜愈合[14,21,23]. 正如数十年前被证实的十二指肠球部溃疡愈合一样, 局部胃黏膜受损导致幽门化生的进展——SPEM, 代表黏膜愈合后的应答方式. 但是, 最近研究已显示SPEM在炎症因子(尤其是活跃的巨噬细胞)影响下更易进展到肠化生[13,24,25]. 此外, 越来越多的证据显示SPEM代表了胃黏膜受损后的初始化生应答, 而慢性黏膜损害及炎症可能引起SPEM进一步向杯状细胞为特征的肠化生进展[11,26]. 因此, 胃黏膜幽门腺化生起

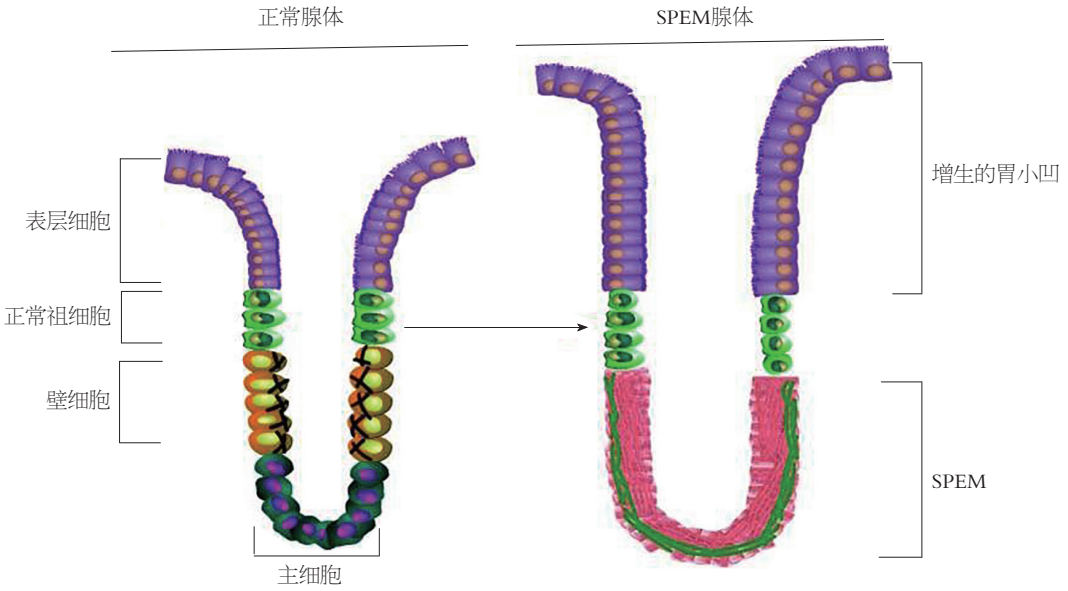


图 1　胃黏膜化生的进展模型. 壁细胞缺损导致来源于主细胞转化的腺体基底部解痉多肽表达化生进展. SPEM: 解痉多肽表达化生.

初为黏膜的自我修复, 而慢性炎症条件下的长期持续则可导致恶性肿瘤.

2 基于SPEM稳定模型研究其产生及进展机制

为了研究SPEM产生及进展的机制, 经过持续研究构建了SPEM的稳定模型: 即分别运用猫胃螺杆菌(*Helicobacter Felis, H. felis*)慢性感染、缺乏炎症的DMP-777干预、炎症状态下L635干预以及注射选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬, 上述四种方法均可引起壁细胞缺失, 进而在小鼠胃基底部形成SPEM[7,24,27]. 区别在于: *H. felis*造模胃黏膜形成慢性炎症且可进展至异型增生, DMP-777、L635试剂价格昂贵而难以获得, 他莫昔芬造模不仅胃黏膜缺乏炎症且在3 wk后可自恢复. 通过*H. felis*慢性感染小鼠后, 炎症所致大量壁细胞缺损, 引起几乎全部来源于主细胞转化的SPEM细胞系增殖, 持续感染1年后, SPEM进展至异型增生; DMP-777模型证实壁细胞缺损为SPEM起源的充分条件, 而炎症为SPEM进展至异型增生的必要条件; L635作为缺乏弹性蛋白酶抑制剂的DMP-777的质子载体类似物, 可引起类似于*H. felis*感染所致的炎症应答, 该模型提示炎症为化生进展到异型增生的前提条件. 综上所述, 只有在炎症状态下, SPEM才会进展为IM或异型增生. 但SPEM的起源一直具有争议, 现有关SPEM的研究主要基于机制探索、起源等方面.

经持续研究发现, 化生的形成均需要调控表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)配体或受体(Areg、EGF受体), 激活内分泌通路(胃泌素、组胺)及炎症因子[γ-干扰素(Interferon-γ, IFN-γ)、白细胞介素(interleukin, IL)-11]; 使用动物模型证实, 壁细胞缺失的SPEM可诱导化生及巨噬细胞极化, 其机制为调控细胞因子信号通路IL-33/IL-13, 联合应答因内在黏膜及浸润的M2巨噬细胞所造成的损害[25]. 最新研究发现在慢性炎症条件下所产生的细胞因子IFN-γ可直接促进胃上皮细胞凋亡, 进而形成慢性萎缩性胃炎及SPEM, 故其可被视为一个至关重要的决定胃癌风险的因子[28].

此后相关研究多以上述模型构建方式为原型, 如在此基础上敲除相关免疫因子, 结果发现小鼠模型化生组织中M2巨噬细胞在炎症状态下促进了SPEM的进展[13]. 此后研究发现在壁细胞缺损条件下, 表皮相关细胞因子IL-33、IL-13为主细胞转化成化生的必要条件; 壁细胞缺损后, 通过调节IL-33/IL-13细胞因子信号通路, 诱导化生和巨噬细胞两极化相辅相成, 构成了由内源性黏膜机制和M2巨噬细胞浸润共同存在的损伤应答, 因此拮抗IL-33/IL-13可作为逆转胃黏膜化生的潜在治疗方法[25]. 由此可见, *H. pylori*感染所致的胃黏膜免疫应答失调可能为SPEM进展至IM直至胃癌的机制之一.

4 SPEM细胞来源的假设

SPEM细胞的来源一直具有争议, 目前主要有两种来源假设: 起源于干细胞增殖或分化, 或者起源于胃腺基底部胃酶主细胞有丝分裂后. 但研究证实具有干细胞功能的G蛋白偶联受体5存在于胃泌酸黏膜小弯侧, 虽然具有转录活性, 但未发现其与化生具有相关性[29]. 通过观察小鼠模型发现在受损的泌酸胃黏膜中, 同样具有干细胞特性的免疫球蛋白样域1可使起源于胃体的上皮细胞具有再生能力, 进而分化成正常胃黏膜细胞, 为未来靶向治疗受损胃黏膜快速修复提供了方向[30]. 然而上述研究均未提供令人信服的证据证实SPEM细胞起源于干

细胞, 最新研究通过分析胃腺癌患者手术后标本组织发现, 正常的胃酶主细胞仅在腺体基底部转化成SPEM细胞, 而并不在干细胞增殖区域, 进而推测SPEM可起源于现有细胞(主细胞)的重组[31]. Chen等[32]研究者通过激光捕获显微切割分辨SPEM细胞后以检测微卫星稳定性, 结果发现SPEM腺体具有基因不稳定性所致癌变倾向极为显著, 但提示SPEM并非胃癌变的单一起源,而干细胞所具有的基因不稳定性在癌变过程中起了关键作用. 由此可见, 胃内细胞突变可能是SPEM的起源, 而研究导致原细胞突变的关键因素可能成为解密SPEM起源的重要突破口.

既往研究显示化生及癌变均以基因表达谱改变为特征, 作为基因表达调节器之一的非编码小RNA (microRNAs, miRNAs), 可以调节转录后的基因表达, 可能参与调节SPEM的起源与进展. 现有从miRNAs着手研究SPEM的报道相对较少, 如通过检测人肠型胃癌术后标本及动物模型组织发现, miR-30和miR-194共同调节转录因子肝细胞核因子4γ及核受体亚家族, F组, 第2号成员NR2F2, 调节肠化关键因子CDX2, 可抑制肠化的发生发展[33]. 此研究显示在胃癌形成的级联反应过程中, 胃黏膜化生组织中miRNA改变可能为早期事件, 癌前病灶中早期miRNA改变的辨识及其分子效应特征有望发展成为早期诊断及治疗胃癌的生物学标记物.

壁细胞缺失后, 主细胞转化成黏液细胞化生——SPEM. Shimizu等[34]研究者检测了主细胞中miRNAs的表达, 以及所涉及的主细胞转换成SPEM中的miRNAs表达, 结果显示miR-148a在主细胞中表达强阳性且具有特异性, 而在主细胞转换过程中其表达显著降低. 此外, 在永生主细胞系中, 抑制miR-148a表达可诱导SPEM早期发展阶段的转录子——CD44多样体9, 以及miR-148a的靶标脱氧核糖核酸甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, Dnmt1)的上调. 免疫染色显示在使用DMP-777或L635诱导出现急性泌酸腺体萎缩的小鼠模型之前, Dnmt1在SPEM细胞及主细胞中均上调. 同时, 不管在敲除xCT的小鼠或在使用柳氮磺胺吡啶抑制xCT所导致的急性泌酸腺体萎缩模型中, miR-148a表达均下调. 这些发现证实在主细胞转化成SPEM的过程中, miR-148a表达改变是一个早期事件.

5 SPEM与*H. pylori*的关系及其重要作用

*Gastroenterology*最新研究证实, SPEM为*H. pylori*破坏胃黏膜提供了庇护所: 即*H. pylori*通过胃黏膜上皮的结合位点SabA, 连接到SPEM腺体增加的糖基化受体路易斯寡糖(sialyl-Lewis X, sLe^x)上, 从而使*H. pylori*由胃窦扩展到胃体并最终致癌[35]. *H. pylori*通过深部连接与受损的胃体上皮相互作用, 以sLe^x表达升高为特征性表现, 在腺体修复的细胞增殖和分化改变过程中, 可以诱导化生细胞累积突变. 实际上, sLe^x表达升高为胃腺癌预后不良的一个标记物. 总之, 在慢性炎症条件下, *H. pylori*与SPEM腺体中sLe^x相互作用不仅关键决定了胃黏膜发展的自然史, 而且对胃癌前病变的产生及对患者整个致癌风险具有重要的影响. 此外, 为了研究*H. pylori*感染诱导下胃炎到胃癌的发展过程, Muthupalani等[36]研究者发现: MUC5AC具有保持胃窦上皮稳态, 抑制*H. pylori*定植及相关炎性病变(如SPEM)的作用.

那么, 如果没有*H. pylori*诱导情况下, SPEM的产生与进展又与哪些蛋白相关呢? 胃黏膜上皮细胞骨架构成了胃黏膜屏障, 该屏障可抵御包括胃酸在内的胃内物质的侵袭, 既往研究已经证实胃型紧密连接蛋白18(stomach-type claudin-18, stCldn18)在胃炎及胃癌中表达下降, 为了进一步研究stCldn18的病理作用, Suzuki等[37]作者研究了长期缺乏stCldn18小鼠胃病理改变过程, 研究认为缺乏stCldn18诱导的慢性活动性胃炎促进了SPEM细胞中肿瘤导向的改变.

6 损伤诱导化生的稳态研究

同时, 为了研究急性药物及慢性炎症对胃黏膜的损害所导致的转录改变, Bockerstett等[38]通过单细胞RNA测序的方法, 发现SPEM相关的经典基因在急性药物损害及慢性炎症所致SPEM中均表达, 而在慢性炎症诱导的SPEM细胞中更常发现许多免疫调节相关的基因. 这个研究证实SPEM是一个高度保守的转录程序, 在正常黏膜中并不表现. 同时, 这个研究扩展了SPEM的内涵和外延为: 在慢性炎症条件下, TFF2转录表达细胞阳性而成熟主细胞基因表达阴性即为SPEM. 在炎症条件下, SPEM同时扮演转录角色参与免疫应答, 对于调节肠化生、异型增生、癌变的下游事件起到了重要作用.

某种损伤导致胃黏膜泌酸壁细胞凋亡, 进而引起以共表达主细胞及颈黏液细胞基因的创伤应答标记物(如TFF2、解痉多肽), 该病灶即被称为SPEM. 既往多个基于追踪基因谱系的实验均证实SPEM细胞起源于主细胞的可塑性. 但仍有人质疑主细胞是SPEM主要来源这一观点, 尤其在人胃黏膜稳定模型中更难辨识, 因为颈黏液细胞的主要使命是变成主细胞, 而主细胞主要由颈黏液细胞分化提供. 为了研究损伤诱导化生的相关稳态表现, Burclaff等[39]作者通过分别给予他莫昔芬构建SPEM小鼠模型, 以及幽门螺杆菌灌胃导致小鼠慢性胃黏膜损伤, 通过采取不同方式给予溴尿苷干预后, 研究者发现颈黏液细胞在稳态条件下不会变成主细胞, 而主细胞可能通过不频繁的自我复制维持其原有数量保持

不变. 而在化生诱导损伤条件下, 主细胞变成SPEM细胞, 在损伤恢复后SPEM细胞可再转化为主细胞, 即二者可相互转换.

7 结论

综上所述, SPEM与IM均为胃癌前病变, SPEM为癌前病变初始步骤, 现有研究显示从炎症应答及主细胞系改变入手, 探索化生细胞来源及形成机制成为逆转化生、减少胃癌发病率的关键.

8 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 Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672 [PMID: 17681184 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.026]
3 Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x]
4 Leung WK, Tong DK, Leung SY, Chan FS, Tong TS, Ho RS, Chu KM, Law SY. Treatment of Gastric Metaplasia or Dysplasia by Endoscopic Radiofrequency Ablation: A Pilot Study. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 748-751 [PMID: 26897966]
5 Yoshizawa N, Takenaka Y, Yamaguchi H, Tetsuya T, Tanaka H, Tatematsu M, Nomura S, Goldenring JR, Kaminishi M. Emergence of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori. *Lab Invest* 2007; 87: 1265-1276 [PMID: 18004396 DOI: 10.1038/labinvest.3700682]
6 Nam KT, Lee HJ, Mok H, Romero-Gallo J, Crowe JE Jr, Peek RM Jr, Goldenring JR. Amphiregulin-deficient mice develop spasmolytic polypeptide expressing metaplasia and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2009; 136: 1288-1296 [PMID: 19230855 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.037]
7 Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2207-2210, 2210.e1 [PMID: 20450866 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.023]
8 Nam KT, Lee HJ, Sousa JF, Weis VG, O'Neal RL, Finke PE, Romero-Gallo J, Shi G, Mills JC, Peek RM Jr, Konieczny SF, Goldenring JR. Mature chief cells are cryptic progenitors for metaplasia in the stomach. *Gastroenterology* 2010; 139: 2028-2037.e9 [PMID: 20854822 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.005]
9 Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulsom R, Wright NA, Goldenring JR. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Lab Invest* 1999; 79: 639-646 [PMID: 10378506]
10 Halldórsdóttir AM, Sigurdardóttrir M, Jónasson JG, Oddsdóttir M, Magnússon J, Lee JR, Goldenring JR. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) associated with gastric cancer in Iceland. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 431-441 [PMID: 12757153 DOI: 10.1023/a:1022564027468]
11 Lennerz JK, Kim SH, Oates EL, Huh WJ, Doherty JM, Tian X, Bredemeyer AJ, Goldenring JR, Lauwers GY, Shin YK, Mills JC. The transcription factor MIST1 is a novel human gastric chief cell marker whose expression is lost in metaplasia, dysplasia, and carcinoma. *Am J Pathol* 2010; 177: 1514-1533 [PMID: 20709804 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100328]
12 Wada T, Ishimoto T, Seishima R, Tsuchihashi K, Yoshikawa M, Oshima H, Oshima M, Masuko T, Wright NA, Furuhashi S, Hirashima K, Baba H, Kitagawa Y, Saya H, Nagano O. Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia. *Cancer Sci* 2013; 104: 1323-1329 [PMID: 23848514 DOI: 10.1111/cas.12236]
13 Petersen CP, Weis VG, Nam KT, Sousa JF, Fingleton B, Goldenring JR. Macrophages promote progression of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia after acute loss of parietal cells. *Gastroenterology* 2014; 146: 1727-38.e8 [PMID: 24534633 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.007]
14 Bertaux-Skeirik N, Wunderlich M, Teal E, Chakrabarti J, Biesiada J, Mahe M, Sundaram N, Gabre J, Hawkins J, Jian G, Engevik AC, Yang L, Wang J, Goldenring JR, Qualls JE, Medvedovic M, Helmrath MA, Diwan T, Mulloy JC, Zavros Y. CD44 variant isoform 9 emerges in response to injury and contributes to the regeneration of the gastric epithelium. *J Pathol* 2017; 242: 463-475 [PMID: 28497484 DOI: 10.1002/path.4918]
15 Nozaki K, Ogawa M, Williams JA, Lafleur BJ, Ng V, Drapkin RI, Mills JC, Konieczny SF, Nomura S, Goldenring JR. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss. *Gastroenterology* 2008; 134: 511-522 [PMID: 18242217 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.058]
16 O'Neal RL, Nam KT, LaFleur BJ, Barlow B, Nozaki K, Lee HJ, Kim WH, Yang HK, Shi C, Maitra A, Montgomery E, Washington MK, El Rifai W, Drapkin RI, Goldenring JR. Human epididymis protein 4 is up-regulated in gastric and pancreatic adenocarcinomas. *Hum Pathol* 2013; 44: 734-742 [PMID: 23084584 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.07.017]
17 Nomura S, Baxter T, Yamaguchi H, Leys C, Vartapetian AB, Fox JG, Lee JR, Wang TC, Goldenring JR. Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia to preneoplasia in H. felis-infected mice. *Gastroenterology* 2004; 127: 582-594 [PMID: 15300590 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.029]
18 Nomura S, Yamaguchi H, Ogawa M, Wang TC, Lee JR, Goldenring JR. Alterations in gastric mucosal lineages induced by acute oxyntic atrophy in wild-type and gastrin-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G362-G375 [PMID: 15647607 DOI: 10.1152/ajpgi.00160.2004]
19 Goldenring JR, Nomura S. Differentiation of the gastric mucosa III. Animal models of oxyntic atrophy and metaplasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G999-1004 [PMID: 17090722 DOI: 10.1152/ajpgi.00187.2006]
20 Goldenring JR, Ray GS, Coffey RJ, Meunier PC, Haley PJ, Barnes TB, Car BD. Reversible drug-induced oxyntic atrophy in rats. *Gastroenterology* 2000; 118: 1080-1093 [PMID: 10833483 DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70361-1]
21 Engevik AC, Feng R, Choi E, White S, Bertaux-Skeirik N, Li J, Mahe MM, Aihara E, Yang L, DiPasquale B, Oh S, Engevik KA, Giraud AS, Montrose MH, Medvedovic M, Helmrath MA, Goldenring JR, Zavros Y. The Development of Spasmolytic Polypeptide/TFF2-Expressing Metaplasia (SPEM) During Gastric Repair Is Absent in the Aged Stomach. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 605-624 [PMID: 27990460 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.004]
22 Huh WJ, Khurana SS, Geahlen JH, Kohli K, Waller RA, Mills JC. Tamoxifen induces rapid, reversible atrophy, and metaplasia in mouse stomach. *Gastroenterology* 2012; 142: 21-24.e7 [PMID: 22001866 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.050]
23 Aihara E, Matthis AL, Karns RA, Engevik KA, Jiang P, Wang J, Yacyshyn BR, Montrose MH. Epithelial Regeneration After Gastric Ulceration Causes Prolonged Cell-Type Alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 625-647 [PMID: 27766298 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.005]
24 Weis VG, Sousa JF, LaFleur BJ, Nam KT, Weis JA, Finke PE, Ameen NA, Fox JG, Goldenring JR. Heterogeneity in mouse spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lineages identifies markers of metaplastic progression. *Gut* 2013; 62:

1270-1279 [PMID: 22773549 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302401]
25 Petersen CP, Meyer AR, De Salvo C, Choi E, Schlegel C, Petersen A, Engevik AC, Prasad N, Levy SE, Peebles RS, Pizarro TT, Goldenring JR. A signalling cascade of IL-33 to IL-13 regulates metaplasia in the mouse stomach. *Gut* 2018; 67: 805-817 [PMID: 28196875 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312779]
26 Choi E, Hendley AM, Bailey JM, Leach SD, Goldenring JR. Expression of Activated Ras in Gastric Chief Cells of Mice Leads to the Full Spectrum of Metaplastic Lineage Transitions. *Gastroenterology* 2016; 150: 918-30.e13 [PMID: 26677984 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.049]
27 Saenz JB, Burclaff J, Mills JC. Modeling Murine Gastric Metaplasia Through Tamoxifen-Induced Acute Parietal Cell Loss. *Methods Mol Biol* 2016; 1422: 329-339 [PMID: 27246044 DOI: 10.1007/978-1-4939-3603-8_28]
28 Osaki LH, Bockerstett KA, Wong CF, Ford EL, Madison BB, DiPaolo RJ, Mills JC. Interferon-γ directly induces gastric epithelial cell death and is required for progression to metaplasia. *J Pathol* 2019; 247: 513-523 [PMID: 30511397 DOI: 10.1002/path.5214]
29 Nam KT, O'Neal RL, Coffey RJ, Finke PE, Barker N, Goldenring JR. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) in the gastric oxyntic mucosa does not arise from Lgr5-expressing cells. *Gut* 2012; 61: 1678-1685 [PMID: 22198711 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301193]
30 Choi E, Lantz TL, Vlacich G, Keeley TM, Samuelson LC, Coffey RJ, Goldenring JR, Powell AE. Lrig1+ gastric isthmal progenitor cells restore normal gastric lineage cells during damage recovery in adult mouse stomach. *Gut* 2018; 67: 1595-1605 [PMID: 28814482 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313874]
31 Radyk MD, Burclaff J, Willet SG, Mills JC. Metaplastic Cells in the Stomach Arise, Independently of Stem Cells, via Dedifferentiation or Transdifferentiation of Chief Cells. *Gastroenterology* 2018; 154: 839-843.e2 [PMID: 29248442 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.278]
32 Chen J, Zhu C, Wang C, Hu C, Czajkowsky DM, Guo Y, Liu B, Shao Z. Evidence for heightened genetic instability in precancerous spasmolytic polypeptide expressing gastric glands. *J Med Genet* 2019 [PMID: 30877236 DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105752]
33 Sousa JF, Nam KT, Petersen CP, Lee HJ, Yang HK, Kim WH, Goldenring JR. miR-30-HNF4γ and miR-194-NR2F2 regulatory networks contribute to the upregulation of metaplasia markers in the stomach. *Gut* 2016; 65: 914-924 [PMID: 25800782 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308759]
34 Shimizu T, Sohn Y, Choi E, Petersen CP, Prasad N, Goldenring JR. Decrease in MiR-148a Expression During Initiation of Chief Cell Transdifferentiation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 61-78 [PMID: 31473306 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.08.008]
35 Sáenz JB, Vargas N, Mills JC. Tropism for Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia Allows Helicobacter pylori to Expand Its Intragastric Niche. *Gastroenterology* 2019; 156: 160-174.e7 [PMID: 30287170 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.050]
36 Muthupalani S, Ge Z, Joy J, Feng Y, Dobey C, Cho HY, Langenbach R, Wang TC, Hagen SJ, Fox JG. Muc5ac null mice are predisposed to spontaneous gastric antro-pyloric hyperplasia and adenomas coupled with attenuated H. pylori-induced corpus mucous metaplasia. *Lab Invest* 2019; 99: 1887-1905 [PMID: 31399638 DOI: 10.1038/s41374-019-0293-y]
37 Suzuki K, Sentani K, Tanaka H, Yano T, Suzuki K, Oshima M, Yasui W, Tamura A, Tsukita S. Deficiency of Stomach-Type Claudin-18 in Mice Induces Gastric Tumor Formation Independent of H pylori Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 119-142 [PMID: 30910700 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.03.003]
38 Bockerstett KA, Lewis SA, Wolf KJ, Noto CN, Jackson NM, Ford EL, Ahn TH, DiPaolo RJ. Single-cell transcriptional analyses of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach. *Gut* 2019 [PMID: 31481545 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318930]
39 Burclaff J, Willet S, Sáenz JB, Mills J. Proliferation and Differentiation of Gastric Mucous Neck and Chief Cells During Homeostasis and Injury-induced Metaplasia. *Gastroenterology* 2019 [PMID: 31589873 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.037]

编辑: 王禹乔 电编: 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4月8日; 28(7): 260-264

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i7.260

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

睡眠质量在老年功能性消化不良患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用

徐 敏

徐敏, 金华市第二医院 浙江省金华市 321016

徐敏, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由徐敏独立完成.

通讯作者: 徐敏, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 金华市第二医院. xuminjh@126.com

收稿日期: 2020-03-02
修回日期: 2020-03-24
接受日期: 2020-03-28
在线出版日期: 2020-04-08

Mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and ability of daily living in elderly patients with functional dyspepsia

Min Xu

Min Xu, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min Xu, Nurse-in-Chief, The Second Hospital of Jinhua, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. xuminjh@126.com

Received: 2020-03-02
Revised: 2020-03-24
Accepted: 2020-03-28
Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a common disease that affects the health and quality of life of elderly patients. Sleep quality, ability to live daily, and emotional state are the main contributing factors. This study investigated the role of improving sleep quality in regulating negative emotions and improving daily living ability of elderly FD patients.

AIM

To investigate the mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and daily living ability in elderly patients with FD.

METHODS

Elderly FD patients admitted to our hospital from August 2018 to December 2019 were selected by convenience sampling method. Pittsburgh sleep quality scale, anxiety scale, and daily living ability scale were used for investigation and analysis. Pearson correlation analysis and multiple hierarchical regression analysis were used to analyze the survey results.

RESULTS

The scores of anxiety scale and daily living ability scale, and total score of sleep quality were 38.94 ± 9.58, 18.74 ± 7.69, and 8.73 ± 2.64, respectively. The scores of sleep continuity, subjective sleep, sleep drug use, sleep latency, habitual sleep efficiency, sleep disorder, and daytime dysfunction were 0.75 ± 0.24, 1.21 ± 0.53, 0.26 ± 0.13, 1.46 ± 0.35, 0.67 ± 0.18, and 1.43 ± 0.52, respectively. In elderly FD patients, anxiety was negatively correlated with daily living ability (r = -0.348, P < 0.05), and positively correlated with sleep quality (r = 0.553, P < 0.05), while daily living ability was positively correlated with sleep quality (r = 0.354, P < 0.05). The mediating effect equation was used to analyze the mediating effect of sleep on daily living ability and anxiety in elderly FD patients. The mediating effect was 0.131, accounting for 37.25% of the total effect. Stratified regression analysis showed that anxiety had a predictive effect on daily living ability, and sleep quality had a regulatory effect on anxiety and daily living ability in elderly FD patients.

CONCLUSION
Sleep has mediating and regulating effects on anxiety and daily living ability in elderly patients with FD. In clinical work, medical staff can improve daily living ability and relieve anxiety by regulating the sleep quality of patients.

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

Key Words: Sleep quality; Old age; Functional dyspepsia; Anxiety; Ability of daily living; Mediating effect; Regulating effect

Xu M. Mediating and regulating effects of sleep quality on anxiety and ability of daily living in elderly patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(7): 260-264
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.260

摘要
背景
功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是影响老年患者身体健康和生活质量的常见疾病之一. 而睡眠质量、日常生活能力和情绪状态是主要影响因素. 本研究对老年FD患者进行调查研究, 以为老年FD患者改善睡眠质量, 调节负面情绪和提高日常生活能力提供客观依据.

目的
探讨睡眠质量在FD患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用.

方法
采用抽样便利法, 选取2018-08/2019-12在我院就诊的老年FD患者为研究对象, 采用匹兹堡睡眠质量量表、焦虑量表和日常生活能力量表进行调查分析. 应用Pearson相关分析和多重分层回归分析对调查结果进行分析.

结果
老年FD患者焦虑量表得分38.94分±9.58分, 日常生活能力量表得分18.74分±7.69分, 睡眠质量总分8.73分±2.64分, 其中睡眠持续性得分0.75分±0.24分、主观睡眠得分1.21分±0.53分、使用睡眠药物得分0.26分±0.13分、睡眠潜伏期得分1.46分±0.35分、习惯性睡眠效率得分0.67分±0.18分、睡眠紊乱得分1.16分±0.23分和白天功能紊乱得分1.43分±0.52分. 老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关(r = -0.348, P<0.05), 与睡眠质量呈正相关(r = 0.553, P<0.05), 日常生活能力与睡眠质量呈正相关(r = 0.354, P<0.05). 采用中介效应方程分析老年FD患者睡眠在日常生活能力与焦虑中起部分中介作用, 中介效应为0.131, 占总效应比例为37.25%. 采用分层回归分析表明焦虑对日常生活能力有预测作用, 睡眠质量对老年FD患者焦虑与日常生活能力的调节效应.

结论
睡眠在FD患者焦虑及日常生活能力间具有中介作用和调节作用, 在临床工作中医护人员可通过调节患者睡眠来改善日常生活能力, 缓解焦虑情绪.

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

关键词: 睡眠质量; 老年; 功能性消化不良; 焦虑; 日常生活能力; 中介作用; 调节作用

核心提要: 功能性消化不良是老年人常见病之一, 发病率逐渐上升, 严重影响患者身体健康和生活质量. 睡眠质量、日常生活能力和情绪状态是影响老年人生活质量的主要因素, 焦虑情绪严重者将影响患者日常生活能力. 睡眠质量的高低对老年人健康具有决定因素, 而且睡眠质量会影响人的情绪反应和社会功能.

徐敏. 睡眠质量在老年功能性消化不良患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(7): 260-264
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.260

0 引言
功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年人常见病和多发病之一, 发病率逐渐上升, 严重影响患者身体健康和生活质量. 有研究表明, 睡眠质量、日常生活能力和情绪状态是影响老年人生活质量的主要因素[1], 焦虑情绪严重者将影响患者日常生活能力[2,3]. 因此焦虑与日常生活能力存在一定相关性. 睡眠质量的高低对老年人健康具有决定因素, 而且睡眠质量会影响人的情绪反应和社会功能[4]. 所以, 睡眠可能对焦虑和日常生活能力具有中介作用. 为了验证三者之间的关系, 本研究对120例老年FD患者进行调查研究, 以为老年FD患者改善睡眠质量, 调节负面情绪和提高日常生活能力提供客观依据.

1 材料和方法
1.1 材料 采用抽样便利法, 选取2018-08/2019-12在我院就诊的老年FD患者120例为研究对象. 其中男68例, 女52例; 年龄60-76岁, 平均68.5岁±7.4岁; 文化程度: 初中及以下32例, 高中及中专36例, 大专及以上52例; 月收入<3000元26例, 3000-5000元者66例, >5000元者28例; 主要照顾者: 配偶65例, 子女30例, 保姆25例. 纳入标准: (1)

符合FD罗马IV诊断标准者; (2)年龄≥60岁; (3)具有一定语言沟通交流能力者; (4)经过患者知情同意者; (5)经医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化道有器质性病变者; (2)有严重脏器功能不全者; (3)有精神系统疾病者; (4)有其他疾病导致日常生活不能自理者; (5)长期服用安眠药物者.

1.2 方法 发放问卷, 调查前向患者说明调查目的、意义及注意事项, 以无记名方式填写问卷, 问卷当场回收. 具体问卷如下: (1)焦虑量表[5]: 共20个条目, 采用Likert 4级评分法. 得分越高焦虑越严重. 量表Cronbach's α系数为0.89; (2)日常生活能力量表[6]: 含2个维度, 分别为躯体生活自理量表(6个条目)和工具性日常生活活动量表(8个条目), 共14个条目. 采用Likert 4级评分法, 总分14-56分, 得分越高, 日常生活能力量越差. 该量表Cronbach's α系数为0.811; (3)匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)[7]: 包括睡眠持续性、主观睡眠、使用睡眠药物、睡眠潜伏期、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱和白天功能紊乱7个维度, 各维度按0-3分计分, 共18个条目. 量表Cronbach's α系数为0.842, 重测信度为0.823. PSQI总分越高, 睡眠状况越差. 共发放问卷120份, 收回有效问卷112份, 有效回收率93.33%.

统计学处理 采用SPSS 23.0处理数据, 计量资料以mean±SD表示; 采用Pearson相关分析和多重分层回归分析患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量关系. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年FD患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量得分情况 老年FD患者焦虑量表得分(38.94分±9.58分, 日常生活能力量表得分(18.74分±7.69分, 睡眠质量总分8.73分±2.64分, 其中睡眠持续性得分0.75分±0.24分、主观睡眠得分1.21分±0.53分、使用睡眠药物得分0.26分±0.13分、睡眠潜伏期得分1.46分±0.35分、习惯性睡眠效率得分0.67分±0.18分、睡眠紊乱得分1.16分±0.23分和白天功能紊乱得分1.43分±0.52分.

2.2 老年FD患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量相关分析 通过Pearson相关分析老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关(r = -0.348, P<0.05), 与睡眠质量呈正相关(r = 0.553, P<0.05), 日常生活能力与睡眠质量呈正相关(r = 0.354, P<0.05)(表1).

2.3 睡眠质量在老年FD患者焦虑与ADL之间的中介作用 采用中介效应方程[8], 检验睡眠质量(M)在焦虑(X)与日常生活能力(Y)间可能的中介效应. 第一步分析焦虑对日常生活能力有正向预测作用(β = 0.352, P<0.05), 第二步分析焦虑对睡眠有正向预测作用(P<0.05); 第三步加入睡眠为第3层变量, 结果表明睡眠质量对日常生活能力有影响(β = 0.221, P<0.05). 同时, 由于睡眠的引入, 焦虑对日常生活能力的主效应减小, β值从0.352下降到0.221(P<0.05), 表明睡眠在日常生活能力与焦虑中起部分中介作用, 中介效应为0.131 (0.558×0.235), 占总效应比例为37.25% (0.558×0.235/0.352)(表2).

2.4 睡眠质量在老年FD患者焦虑与日常生活能力之间的调节效应分析 采用分层回归分析, 模型2结果表明焦虑对日常生活能力有预测作用, 模型3加入睡眠后$\triangle R^2$有显著性(表3).

为了进一步分析睡眠质量对老年FD患者焦虑与日常生活能力的调节效应, 将研究对象分为高睡眠质量组(得分≥平均分)和低睡眠质量组(得分少于平均分), 分别进行分层回归分析(表4). 高睡眠质量组回归方程Y = 0.211X+9.424 ($\triangle R^2$ = 0.045, F = 9.879, P = 0.001), 低睡眠质量组回归方程Y = 0.141X+5.998 ($\triangle R^2$ = 0.018, F = 5.323, P = 0.023). 2组$\triangle R^2$都有显著效应.

3 讨论

本研究老年FD患者焦虑量表得分处于中等水平, 这可能与患者长期出现餐后饱胀、早饱、上腹痛及上腹烧灼感等症状困扰有关系. 长期症状的困扰和反复发作将增加患者焦虑情绪, 严重影响患者生活质量和睡眠质量. 本研究患者睡眠质量总分处于中等水平, 表明患者睡眠质量一般. 日常生活能力量表得分中等偏下, 表明患者生活质量尚可. 本研究通过Pearson相关分析亦表明, 老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关(r = -0.348, P<0.05), 与睡眠质量呈正相关(r = 0.553, P<0.05), 日常生活能力与睡眠质量呈正相关(r = 0.354, P<0.05). 所以在临床工作中医护人员要采取护理的干预以缓解患者焦虑情绪, 如心理疏导, 健康宣教, 鼓励患者参与社会活动等方式以减轻患者内心压力, 提高生活质量.

本研究通过分层回归分析表明, 焦虑对日常生活能力有预测作用, 睡眠在日常生活能力与焦虑的关系中起部分中介作用, 中介效应为0.131, 占总效应比例为37.25%. 睡眠质量的降低导致老年FD患者日常生活能力下降, 引起焦虑. 因此, 焦虑对日常生活能力有负向作用, 在临床工作中要注重对老年FD患者睡眠质量采取合理的干预, 以提高日常生活能力. 研究表明[9,10], 睡眠能够缓解焦虑对日常生活能力的负性影响, 即焦虑对日常生活能力的影响在高睡眠质量者中相对低睡眠质量者要小. 睡眠是调节和维持机体健康的一个重要生理过程, 当个体面临焦虑时, 睡眠会作为一种重要的心理调节现象[11,12], 调动自身应对机制去"消除"因焦虑产生的负性情绪[13], 亦能保证机体的生理要求, 有助于患者

表 1　老年功能性消化不良患者焦虑、日常生活能力及睡眠质量的相关分析(*r*值)

项目	睡眠持续性	主观睡眠	使用睡眠药物	睡眠潜伏期	习惯性睡眠效率	睡眠紊乱	白天功能紊乱	睡眠质量	日常生活能力	焦虑
睡眠持续性	1									
主观睡眠	0.263[a]	1								
使用睡眠药物	0.056	0.234[a]	1							
睡眠潜伏期	0.176[a]	0.478[a]	0.215[a]	1						
习惯性睡眠效率	0.138[a]	0.076	−0.026	0.075	1					
睡眠紊乱	0.128[a]	0.387[a]	0.354[a]	0.425[a]	0.051	1				
白天功能紊乱	0.159[a]	0.157[a]	0.498[a]	0.243[a]	0.427	0.028[a]	1			
睡眠质量	0.476[a]	0.685[a]	0.714[a]	0.452[a]	0.695[a]	0.428[a]	0.557[a]	1		
日常生活能力	0.065	0.068[a]	0.346[a]	0.186[a]	0.295	0.043[a]	0.189[a]	0.354[a]	1	
焦虑	0.132[a]	0.483[a]	0.445[a]	0.328[a]	0.020	0.486[a]	0.502[a]	0.553[a]	−0.348[a]	1

[a]*P*<0.05与对照组相比.

表 2　睡眠在老年功能性消化不良患者焦虑与日常生活能力之间的中介效应分析

分析过程	因变量	自变量	R^2值	△R^2值	*P*值	标准化回归方程
1	日常生活能力	焦虑	0.123	0.124	<0.01	$Y = 0.352X+7.834$
2	睡眠	焦虑	0.308	0.312	<0.01	$M = 0.558X+2.476$
3	日常生活能力	焦虑、睡眠	0.172	0.161	<0.01	$Y_1 = 0.221X+0.235M+7.670$

表 3　睡眠在老年功能性消化不良患者焦虑与日常生活能力之间的调节效应分析

项目		日常生活能力		
		模型1	模型2	模型3
第一步: 控制变量	性别	−0.138	−0.274	−0.385
	年龄	3.445	3.294	2.876
	文化程度	−0.602	−0.561	−0.523
	月收入	1.762	1.354	1.423
	主要照顾者	2.343	2.458	2.323
第二步: 主效应	焦虑		0.118	0.072
第三步: 调节变量	睡眠			0.354
第四部: 调节效应	焦虑×睡眠			
R^2值		0.394	0.425	0.437
△R^2值		0.386	0.396	0.425

表 4　高睡眠质量组和低睡眠质量组老年功能性消化不良患者各自分层回归分析

变量		β值	β'值	*t*值	*P*值	*R*值	R^2值	△R^2值	*F*值	*P*值
模型1	焦虑	−2.786	0.231	−10.324	−9.378	0.142a	0.018	0.015	5.323	0.023
	日常生活能力	0.032	0.016	2.341	2.367					
模型2	焦虑	1.635	0.322	24.673	<0.001	0.232[a]	0.045	0.038	9.879	0.001
	日常生活能力	0.039	0.015	13.892	<0.001					

[a]*P*<0.05, 与对照组相比.

保持较好的健康水平和活动状态, 从而提高老年FD患者日常生活能力[14,15].

综上所述, 睡眠在FD患者焦虑及日常生活能力间具有中介作用和调节作用, 在临床工作中医护人员可通过调节患者睡眠来改善日常生活能力, 缓解焦虑情绪.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年人常见病和多发病之一, 发病率逐渐上升, 严重影响患者身体健康和生活质量. 睡眠质量的高低对老年人健康具有决定因素, 而且睡眠质量会影响人的情绪反应和社会功能.

实验动机

探讨睡眠质量在老年FD患者焦虑及日常生活能力间是否具有中介及调节作用.

实验目标

探讨睡眠质量在老年FD患者焦虑及日常生活能力间的中介及调节作用.

实验方法

采用抽样便利法, 以老年FD患者为研究对象, 采用匹兹堡睡眠质量量表、焦虑量表和日常生活能力量表进行调查分析.

实验结果

老年FD患者焦虑量表得分38.94分±9.58分, 日常生活能力量表得分18.74分±7.69分, 睡眠质量总分8.73分±2.64分. 老年FD患者焦虑与日常生活能力呈负相关(P<0.05), 与睡眠质量呈正相关(P<0.05), 日常生活能力与睡眠质量呈正相关(P<0.05). 睡眠质量对老年FD患者焦虑与日常生活能力的调节效应.

实验结论

睡眠在老年FD患者焦虑及日常生活能力间具有中介作用和调节作用.

展望前景

睡眠是影响老年FD患者生活质量重要因素, 在临床中医护人员可通过调节患者睡眠来改善日常生活能力, 提高生活质量.

4 参考文献

1 谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙. 精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26: 2002-2007 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i34.2002]
2 贺艳, 黄文静. 健康管理模式干预对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁情绪及生存质量的影响. 中国全科医学 2019; S1
3 罗晓华, 马宇, 姚反修. 老年功能性消化不良患者的SAS、SDS及SCL-90评分调查分析100例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 676-679 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i4.676]
4 章肖平. 金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1396-1401 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i22.1396]
5 戴晓阳, 张进辅, 程灶火. 常用心理评估量表手册. 北京: 人民军医出版社 2010: 133-136
6 李强, 杨大春, 杨永健. 老年高血压病患者认知功能及日常生活能力的调查. 四川医学 2011; 32: 825-827 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2011.06.013]
7 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾. 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]
8 温忠麟, 张雷, 侯杰泰, 刘红云. 中介效应检验程序及其应用. 心理学报 2004; 36: 614-620
9 吴海静, 王彩丽. 健康教育在老年功能性消化不良患者中的应用价值体会. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 169-170
10 王小萍, 曹竟敏, 马虹. 功能性消化不良自我效能调查及护理措施研究. 现代消化及介入诊疗 2018; 23: 115-118 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.01.041]
11 Ly HG, Weltens N, Tack J, Van Oudenhove L. Acute Anxiety and Anxiety Disorders Are Associated With Impaired Gastric Accommodation in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1584-91.e3 [PMID: 25869636 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.03.032]
12 Bauer M, Fetherstonhaugh D, Haesler E, Beattie E, Hill KD, Poulos CJ. The impact of nurse and care staff education on the functional ability and quality of life of people living with dementia in aged care: A systematic review. *Nurse Educ Today* 2018; 67: 27-45 [PMID: 29729501 DOI: 10.1016/j.nedt.2018.04.019]
13 Malt EA, Ursin H. Mutilation anxiety differs among females with fibromyalgia and functional dyspepsia and population controls. *J Psychosom Res* 2003; 54: 523-531 [PMID: 12781306 DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00470-1]
14 吕颖, 陈丽萍, 黄雪欢, 马希权, 耿莎莎, 钱娟. 分级心理护理对功能性消化不良患者焦虑、抑郁及睡眠质量的影响. 解放军护理杂志 2019; 36: 21-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2019.05.005]
15 金玲. 功能性消化不良患者护理干预对心理及生活质量的影响分析. 中国医药指南 2019; 17: 288-289

编辑: 王禹乔 电编: 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4月8日; 28(7): 265-269

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i7.265

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

八周简易正念减压训练对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善作用

童丽琴

童丽琴, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

童丽琴, 主管护师, 主要从事老年睡眠临床护理研究.

作者贡献分布: 本文由童丽琴独立完成.

通讯作者: 童丽琴, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区宾虹路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. tongliqin0101@126.com

收稿日期: 2020-02-17
修回日期: 2020-03-25
接受日期: 2020-03-28
在线出版日期: 2020-04-08

Effects of eight weeks of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia

Li-Qin Tong

Li-Qin Tong, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Qin Tong, Nurse-in-Charge, The Second Hospital of Jinhua, No. 158, Fangyan Street, Binhong Road, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. tongliqin0101@126.com

Received: 2020-02-17
Revised: 2020-03-25
Accepted: 2020-03-28
Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) tends to cause anxiety and depression in patients and affect their sleep quality. Mental and psychological factors play an important role in the development of FD. Therefore, it is necessary to strengthen the understanding of the psychological status of FD patients to better implement targeted intervention measures to reduce negative emotions and improve sleep quality.

AIM

To observe the effects of 8 wk of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with FD.

METHODS

Ninety elderly FD patients admitted to The Second Hospital of Jinhua, Zhejiang Province from March 2017 to June 2019 were selected as study subjects, and they were randomly divided into either a control group or an observation group, each with 45 cases. Both groups received routine care, and the observation group was additionally given 8 wk of simple mindfulness stress reduction training intervention. Changes in anxiety and depression scores, Pittsburgh sleep quality index score, sleep latency, and sleep duration were recorded before and after intervention.

RESULTS

Self-rating anxiety scale and self-rating depression scale scores in the two groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before intervention, sleep quality was significantly improved ($P < 0.05$), sleep latency was significantly shortened ($P < 0.05$), and sleep duration was significantly prolonged ($P < 0.05$) in both groups after intervention; the observation group was significantly better than the control group in these indexes ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Eight weeks of simple mindfulness stress reduction

training can effectively relieve anxiety, depression, and other negative emotions and improve sleep quality in elderly patients with FD.

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

Key Words: Mindfulness stress reduction training; Elderly; Patients with functional dyspepsia; Psychological emotion; Quality of sleep

Tong LQ. Effects of eight weeks of simple mindfulness stress reduction training on anxiety, depression, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(7): 265-269
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/265.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.265

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)容易使患者出现焦虑、抑郁负面心理, 影响患者睡眠质量. 精神、心理因素在FD疾病中占重要地位, 加强了解FD患者的心理状况, 以更好的实施针对性的干预措施, 降低负面情绪和改善睡眠质量.

目的

观察八周简易正念减压训练对老年FD患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善.

方法

选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者90例为研究对象, 随机分为对照组和观察组各45例. 对照组给予常规护理. 观察组在对照组基础上给予八周简易正念减压训练干预. 观察2组患者干预前后焦虑、抑郁评分变化, 匹兹堡睡眠质量指数评分变化、入睡时间、睡眠时间变化情况.

结果

与干预前比较, 2组焦虑自评量表和抑郁自评量表评分均降低(P<0.05), 且观察组降低明显于对照组(P<0.05). 与干预前比较, 2组干预后睡眠质量明显改善(P<0.05), 入睡时间明显缩短(P<0.05), 睡眠时间明显延长(P<0.05), 且观察组明显于对照组(P<0.05).

结论

八周简易正念减压训练能够有效减轻老年FD患者焦虑、抑郁等负性情绪, 改善患者睡眠质量, 值得临床推广.

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

关键词: 正念减压训练; 老年; 功能性消化不良患者; 心理情绪; 睡眠质量

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一. 精神、心理因素在FD疾病中占重要地位. 正念减压训练是以正念为基础的一种冥想训练方法, 能有效减轻患者压力, 加强情绪管理和提高患者身心调节能力.

童丽琴. 八周简易正念减压训练对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(7): 265-269
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/265.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.265

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一, 发病率较高, 可能与老年患者分解代谢增加, 合成代谢降低, 器官功能下降有关, 进而影响消化功能. 发病原因复杂, 发病机制尚未阐明, 病情反复, 容易使患者出现焦虑、抑郁负面心理, 影响患者睡眠质量. 有研究表明[1,2], 精神、心理因素在FD疾病中占重要地位, 已经备受广大医务工作人员的高度重视. 因此, 加强了解FD患者的心理状况, 以更好的实施针对性的干预措施, 降低负面情绪和改善睡眠质量. 正念减压训练是以正念为基础的一种冥想训练方法, 能有效减轻患者压力, 加强情绪管理和提高患者身心调节能力[3]. 目前, 正念减压训练已经应用于肿瘤、青光眼患者, 能有效舒缓患者心理压力和改善睡眠质量[4,5]. 但目前国内对于老年FD患者采用正念减压训练尚未有相关研究, 故本研究采用八周简易正念减压训练进行干预, 效果满意. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者90例为研究对象, 按照收治顺序编号, 采用随机原则随机分为对照组和观察组各45例. 2组性别、年龄、病程、BMI、有无吸烟史及饮酒史、并发症、家庭收入等资料比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1). 纳入标准: (1)诊断符合FD罗马Ⅳ标准; (2)年龄≥60岁, 意识清晰, 能正常交流者; (3)经过患者及家属知情同意; (4)经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者, 或有手术史者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有严重心肝肾疾病及血液系统疾病者; (4)有认知、意识障碍, 或语言沟通障碍者; (5)同时参与其他研究者; (6)文盲及配合调查欠佳者; (7)中途退出, 或资料不全者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予常规护理, 如心理护理、饮食护理、

表 1　2组患者一般资料比较(mean ± SD)

组别	性别		年龄	病程	BMI	吸烟史	饮酒史	并发症			家庭收入(元)
	男	女						冠心病	高血压	糖尿病	
对照组	24	21	68.7 ± 7.6	6.5 ± 3.2	26.3 ± 3.4	20	12	9	12	8	5843.0 ± 478.5
观察组	23	22	69.2 ± 8.4	6.7 ± 3.1	26.8 ± 3.3	22	14	10	14	10	5782.9 ± 506.1

用药护理、运动护理等.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上给予八周简易正念减压训练干预, 连续训练8 wk, 每天均由专业培训人员训练指导2 h, 然后自主练习1 h. 具体方法如下: 第1周: 向患者讲解正念减压训练的概念、背景及相关知识和训练日程安排, 讲解训练方法和注意事项, 并认真回答患者对于正念减压训练的疑问; 第2周: 进行正念减压入门训练, 开始播放柔和舒缓的轻音乐, 以正念引导患者放松心情, 静坐冥想训练, 并仔细感受呼吸运动的过程, 总结正念呼吸内容和技巧; 第3周: 讲解正念步行方法和注意事项, 要求患者平静呼吸, 步行时要感受外界的光线、声音、温度, 并学会享受周围美好的一切, 步行要缓慢; 第4周: 介绍身体扫描的方法, 在柔和背景音乐下采取安静舒适卧位或坐位, 声音引导患者体会身体扫描过程中躯体感觉的变化, 从足部、躯体、头部、至发根, 要求患者有意识放松, 将注意力放在观察呼吸上; 第5周: 讲解正念瑜伽训练的方法和注意事项, 包括训练动作和姿势, 正确指导患者有意识伸展身体, 促进血液循环, 改善胃肠道功能; 第6周: 讲解正念声音和想法, 从正念呼吸训练开始, 接纳并觉察周围声音, 感觉负性想法所带来的感受; 第7周: 无选择性觉察练习, 选择舒缓柔和的轻音乐为背景, 在合适的时间, 指导患者做到心平气和, 寻找心身安宁状态; 第8周: 复习巩固前7周训练内容, 鼓励患者坚持训练, 通过自己的意识形成个体化的正念训练模式, 并持续进行正念训练之旅.

1.2.3 观察指标: 观察2组患者干预前后焦虑、抑郁评分变化, 匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分变化、入睡时间、睡眠时间变化情况. (1)焦虑、抑郁评分采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估, 均包括20小项, 每小项为1-4分. SDS评分>53分, SAS评分>50分. 将患者各个项目的评分相加之后乘以1.25, 所得分数即为最终评分. 分数越高焦虑与抑郁状况越严重[6]; (2)根据PSQI评定患者的睡眠质量[7], 共19条项目, 7项内容, 以0-3分计, 总分共21分, 分数越高, 睡眠质量越差. 并统计患者干预前后的入睡时间、睡眠时间情况.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者焦虑和抑郁程度变化比较 与干预前比较, 2组SAS和SDS评分均降低(P<0.05), 且观察组降低明显于对照组(P<0.05)(表2).

2.2 2组患者睡眠质量评分及入睡时间和睡眠时间变化比较 与干预前比较, 2组干预后睡眠质量明显改善(P<0.05), 入睡时间明显缩短(P<0.05), 睡眠时间明显延长(P<0.05), 且观察组明显于对照组(P<0.05)(表3).

3 讨论

FD是临床上最常见的功能性胃肠疾病, 除了疾病本身具有的症状外, 大多数患者可出现焦虑、抑郁、恐惧等负面心理情绪. 近年来, 多数学者从心理角度进行研究, 发现FD患者均存在不同程度的焦虑、抑郁状态[8]. 长时间的焦虑、抑郁会导致血液中儿茶酚氨水平上升, 使副交感神经兴奋, 导致患者睡眠障碍[9]. 因此, 对老年FD患者采取合理的干预措施尤为重要.

正念减压训练是一套合理、规范的干预模式, 历经十多年的发展已经具备完整的理论体系, 目前在肿瘤患者中应用较多[10], 而在胃肠疾病中报道较少. 本研究在正念减压训练的基础上结合老年FD患者的实际情况进一步制定符合FD的干预模式. 如考虑患者均为老年人, 记忆力有一定减退, 讲解时速度要慢, 要反复, 训练节奏缓慢, 以防部分老年人不能完整训练, 自主训练时间延长, 让患者很好的温习训练过程等. 老年FD患者相比非FD患者更容易出现焦虑、抑郁等心理. 正念减压训练主要通过影响患者的神经生理机制, 帮助大脑积极处理各种负性情绪. 有研究表明[11], 正念减压训练尽管不能抑制负性情绪的产生, 但可增进正念意识水平, 纠正患者对疾病和自身的认知偏差, 减轻负性情绪水平. 有国外学者研究表明, 通过正念减压训练后, 患者大脑内海马灰质密度明显提高, 大脑前额叶皮层活动度增加, 其主要参与调节情绪[12,13]. 本研究结果表明, 通过正念减压训练后, 老年FD患者焦虑、抑郁评分明显下降

表 2　2组患者焦虑和抑郁程度变化比较(n = 45, mean ± SD)

组别		SAS评分	SDS评分
对照组	干预前	52.89 ± 2.61	51.15 ± 2.13
	干预后	43.16 ± 1.28[a]	42.19 ± 1.65[a]
观察组	干预前	51.76 ± 2.54	52.01 ± 2.18
	干预后	30.21 ± 1.05[ac]	29.25 ± 1.37[ac]

与干预前比较, [a]P<0.05; 与对照组干预后比较, [c]P<0.05. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 3　2组患者睡眠质量评分及入睡时间和睡眠时间变化比较(n = 45, mean ± SD)

组别		PSQI(分)	入睡时间(min)	睡眠时间(h)
对照组	干预前	16.11 ± 2.65	66.55 ± 5.34	4.35 ± 0.56
	干预后	6.28 ± 0.28[a]	29.46 ± 2.32[a]	7.12 ± 0.62[a]
观察组	干预前	16.28 ± 1.55	67.42 ± 5.21	4.68 ± 0.50
	干预后	4.33 ± 1.32[ac]	26.23 ± 2.28[ac]	8.23 ± 0.46[ac]

与干预前比较, [a]P<0.05; 与对照组干预后比较, [c]P<0.05. PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

(P<0.05). 可见, 正念减压训练可以帮助老年FD患者调节负面情绪, 积极面对生活.

祖国医学认为“胃不和则卧不安”, 老年FD患者反复出现上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、食欲不振等不适, 久之影响患者睡眠质量, 轻者难以入睡, 重者彻夜难眠. 正念减压训练作为一种精神训练方法, 能平和患者心态, 使患者身心放松, 增加积极信念和自我控制感, 从而心平气和, 调畅气机, 改善患者睡眠质量[14,15]. 本研究采用正念减压训练后, 能提高睡眠质量(P<0.05), 缩短入睡时间(P<0.05), 和延长睡眠时间(P<0.05). 良好的睡眠质量是保证心情愉悦的重要前提, 也是身体康复的重要保证, 二者相互影响.

总之, 正念减压训练能够有效减轻老年FD患者焦虑、抑郁等负性情绪, 改善患者睡眠质量, 值得临床推广.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一. 精神、心理因素在FD疾病中占重要地位. 正念减压训练能有效舒缓患者心理压力和改善睡眠质量.

实验动机

观察八周简易正念减压训练是否能改善老年FD患者焦虑抑郁和睡眠质量.

实验目标

观察八周简易正念减压训练对老年FD患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善.

实验方法

采用回顾性研究, 将研究对象随机分为对照组和观察组各45例. 对照组给予常规护理. 观察组在对照组基础上给予八周简易正念减压训练干预.

实验结果

八周简易正念减压训练干预后能降低老年FD患者焦虑自评量表和抑郁自评量表评分(P<0.05), 改善睡眠质量(P<0.05).

实验结论

八周简易正念减压训练能够有效减轻老年FD患者焦虑、抑郁等负性情绪, 改善患者睡眠质量.

展望前景

八周简易正念减压训练在临床能够推广应用发展.

4　参考文献

1 Valenzuela Narváez DR, Gayoso Cervantes M. [Relationship between the frequency of work-related stress and prevalence of functional dyspepsia in Lima Geriatric Army Hospital]. *Rev Gastroenterol Peru* 2017; 37: 16-21 [PMID: 28489831]
2 Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional

dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 252-262 [PMID: 29396034 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7]
3 Daigle S, Talbot F, French DJ. Mindfulness-based stress reduction training yields improvements in well-being and rates of perceived nursing errors among hospital nurses. *J Adv Nurs* 2018; 74: 2427-2430 [PMID: 29869350 DOI: 10.1111/jan.13729]
4 张立萍, 兰晶. 正念减压训练对恶性肿瘤病人负性情绪的影响. 护理研究 2017; 31: 1021-1022 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.08.045]
5 赵红霞, 袁媛, 陈长英. 正念减压训练对老年慢性心力衰竭患者负性情绪的影响. 中华现代护理杂志 2018; 24: 2315-2318 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.19.020]
6 Poletti S, Razzini G, Ferrari R, Ricchieri MP, Spedicato GA, Pasqualini A, Buzzega C, Artioli F, Petropulacos K, Luppi M, Bandieri E. Mindfulness-Based stress reduction in early palliative care for people with metastatic cancer: A mixed-method study. *Complement Ther Med* 2019; 47: 102218 [PMID: 31780005 DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102218]
7 Valley MA, Stallones L. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction Training on Health Care Worker Safety: A Randomized Waitlist Controlled Trial. *J Occup Environ Med* 2017; 59: 935-941 [PMID: 28692014 DOI: 10.1097/JOM.0000000000001090]
8 Lindsay EK, Young S, Smyth JM, Brown KW, Creswell JD. Acceptance lowers stress reactivity: Dismantling mindfulness training in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 87: 63-73 [PMID: 29040891 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.015]
9 Ghawadra SF, Abdullah KL, Choo WY, Phang CK. Mindfulness-based stress reduction for psychological distress among nurses: A systematic review. *J Clin Nurs* 2019; 28: 3747-3758 [PMID: 31267619 DOI: 10.1111/jocn.14987]
10 Taylor C, Xyrichis A, Leamy MC, Reynolds E, Maben J. Can Schwartz Center Rounds support healthcare staff with emotional challenges at work, and how do they compare with other interventions aimed at providing similar support? A systematic review and scoping reviews. *BMJ Open* 2018; 8: e024254 [PMID: 30341142 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024254]
11 Hatchard T, Mioduszewski O, Zambrana A, O'Farrell E, Caluyong M, Poulin PA, Smith AM. Neural changes associated with mindfulness-based stress reduction (MBSR): Current knowledge, limitations, and future directions. *Psychology & Neuroscience* 2017; 10: 41-56 [DOI: 10.1037/pne0000073]
12 Miller CJ, Elder K, Scavone A. The Feasibility of Bringing Brief Mindfulness-Based Training to the University Classroom. *Mindfulness* 2017; 8: 1-8 [DOI: 10.1007/s12671-017-0680-7]
13 Simpson R, Mair FS, Mercer SW. Mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis - a feasibility randomised controlled trial. *BMC Neurol* 2017; 17: 94 [PMID: 28511703 DOI: 10.1186/s12883-017-0880-8]
14 Bajaj JS, Ellwood M, Ainger T, Burroughs T, Fagan A, Gavis EA, Heuman DM, Fuchs M, John B, Wade JB. Mindfulness-Based Stress Reduction Therapy Improves Patient and Caregiver-Reported Outcomes in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e108 [PMID: 28749453 DOI: 10.1038/ctg.2017.38]
15 Fan K, Talley NJ. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: A new model. *J Dig Dis* 2017; 18: 667-677 [PMID: 29083538 DOI: 10.1111/1751-2980.12556]

编辑: 王禹乔 电编: 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4月8日; 28(7): 270-274

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i7.270

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

某三级医院老年功能性消化不良患者睡眠质量与焦虑抑郁相关性研究

吴珍

吴珍, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

吴珍, 主管护师, 主要从事老年疾病临床护理研究.

作者贡献分布: 本文由吴珍独立完成.

通讯作者: 吴珍, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区宾虹路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. wuzhenzhen01@126.com

收稿日期: 2020-02-17
修回日期: 2020-03-24
接受日期: 2020-03-28
在线出版日期: 2020-04-08

Correlation of sleep quality with anxiety and depression in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital

Zhen Wu

Zhen Wu, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhen Wu, Nurse-in-Charge, The Second Hospital of Jinhua, No. 158, Fangyan Street, Benhong Road, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. wuzhenzhen01@126.com

Received: 2020-02-17
Revised: 2020-03-24
Accepted: 2020-03-28
Published online: 2020-04-08

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a common disease affecting the sleep quality of elderly patients, and patients with long-term sleep disorders are accompanied by different degrees of anxiety and depression.

AIM

To observe the advantages of sleep quality and anxiety and depression in elderly patients with FD in a tertiary hospital, and to explore the importance of sleep quality factors in predicting anxiety and depression.

METHODS

One hundred and twelve elderly patients with FD who were hospitalized at The Second Hospital of Jinhua, Zhejiang Province from September 2017 to September 2019 were selected as research subjects. Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scale and anxiety/depression self-rating scale (SAS/SDS) were used for investigation.

RESULTS

In elderly patients with FD, the scores of sleep quality, sleep time, sleep efficiency, use of hypnotic drugs, and PSQI and SAS scores were all significantly lower in women than in men ($P < 0.05$), and the score of each dimension in the overall population was significantly higher than the domestic norm ($P < 0.05$). Through regression analysis, it was found that the prediction performance of daytime function, sleep quality, sleep time, and sleep efficiency for anxiety was higher ($P < 0.05$), and sleep efficiency and daytime function performed significantly better in predicting depression ($P < 0.05$). The regression analysis suggested that X_1 and X_2 accounted for 61.54% and 38.46% of the predicted variance, respectively. After stratification and gradual regression of sleep quality and anxiety and depression, four variables (X_1, X_2, X_3, and X_4) were entered into the regression equation. X_1, X_2, X_3, and X_4 accounted for 38.26%, 22.86%, 17.63%, and 20.85% of the predicted variance.

CONCLUSION

Among all factors of sleep quality, daytime function,

sleep quality, sleep efficiency, and sleep time can predict anxiety, while sleep efficiency and daytime function can predict depression. Therefore, targeted treatment and nursing intervention should be adopted in clinical work according to each factor of sleep quality.

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

Key Words: Elderly; Patients with functional dyspepsia; Sleep quality; Anxiety; Depressed mood

Wu Z. Correlation of sleep quality with anxiety and depression in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(7): 270-274
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/270.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.270

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是影响老年患者睡眠质量的常见疾病之一, 长期睡眠障碍患者伴有不同程度的焦虑, 抑郁情绪.

目的

观察某三级医院老年FD患者睡眠质量与焦虑抑郁情绪的优势分析, 并探讨睡眠质量各因子在预测焦虑、抑郁情绪中的重要性.

方法

选择2017-09/2019-09在浙江省金华市第二医院住院的老年FD患者112例为研究对象, 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)和焦虑/抑郁自评量表(anxiety/depression self-rating scale, SAS/SDS)进行调查, 运用优势回归方法对其关系进行深入分析.

结果

老年FD患者在睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、催眠药物、PSQI及SAS总分方面女性评分均低于男性(P<0.05), 而各维度总评分明显高于国内常模(P<0.05). 通过回归分析发现, 在性别和睡眠质量因子中的日间功能、睡眠质量、睡眠时间及睡眠效率对焦虑情绪的预测水平较高(P<0.05). 睡眠质量因子中的睡眠效率和日间功能对抑郁情绪的预测水平较高(P<0.05). 回归分析提示变量X_1在已预测方差中为61.54%, X_2在已预测方差中为38.46%. 睡眠质量与焦虑、抑郁情绪分层及逐步回归后, 4个变量(X_1, X_2, X_3, X_4)进入回归方程, 最终X_1在已预测方差中为38.26%, X_2为22.86%, X_3为17.63%, X_4为20.85%.

结论

睡眠质量各因子中日间功能, 睡眠质量, 睡眠效率, 睡眠时间对焦虑情绪有预测作用, 而睡眠效率、日间功能对抑郁情绪有预测作用, 因此在临床工作应根据睡眠质量各因子采取针对性的治疗和护理干预.

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

关键词: 老年; 功能性消化不良患者; 睡眠质量; 焦虑; 抑郁情绪

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者长期消化不良将导致患者睡眠质量下降, 发生睡眠障碍, 继而加重焦虑、抑郁负面心理情绪, 严重影响患者生活质量. 本研究者对老年FD患者进行调查研究, 旨在探讨老年FD病患者睡眠质量与焦虑和抑郁情绪状况的相关性.

吴珍. 某三级医院老年功能性消化不良患者睡眠质量与焦虑抑郁相关性研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(7): 270-274
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i7/270.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i7.270

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一, 长期消化不良将导致患者睡眠质量下降, 发生睡眠障碍, 继而加重焦虑、抑郁负面心理情绪, 严重影响患者生活质量. 有研究表明[1,2], 30%-56%的老年睡眠障碍患者伴有不同程度的焦虑, 抑郁情绪. 既往有研究对消化不良与心理障碍程度研究报道较多[3], 但是通过睡眠质量对老年FD患者和焦虑、抑郁负面情绪报道较少. 因此, 本研究者对112例老年FD住院患者进行调查研究, 旨在探讨老年FD病患者睡眠质量与焦虑和抑郁情绪状况的相关性. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-09/2019-09在浙江省金华市第二医院住院的老年FD患者112例为研究对象. 其中男性54例, 女性58例; 年龄61-77岁, 平均69.6岁±8.7岁; 病程1-12年, 平均6.8年±3.6年; 职业: 体力劳动者44例(包括农民、工人、个体), 脑力劳动者68例(包括医生, 教师). 诊断均符合罗马Ⅳ老年FD诊断标准. 纳入标准: (1)FD患者; (2)均为首次住院患者; (3)意识清楚, 能正常交流, 并愿意配合调查者; (3)消化不良病程≥1年. 排除标准: (1)胃肠道有器质性病变者; (2)非老年患者; (3)既往有精神疾病史和严重神经系统疾病者; (4)有严重肢体运动障碍疾病者; (5)配合欠佳者; (6)有认知障碍者.

1.2 方法 在入院后第3天对患者进行睡眠质量和焦虑、抑郁量表评分测定(因为患者自入院始至第3天失眠发

生率高[4]). 课题负责人发放量表, 认真细心向患者讲解注意事项, 并指导和监督患者正确填写, 量表当场填写, 当场收回. (1)睡眠质量的测量. 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)[5].该量表有19个自评和5个他评条目, 由睡眠质量, 睡眠潜伏期, 睡眠持续时间, 睡眠效率, 睡眠紊乱, 服用药物情况和白天功能状态7个因子组成, 每个因子按0-3分等级计分, 累计得分为PSQI总分, 得分越高睡眠质量越差; (2)焦虑、抑郁量表评定[6]: 采用Zung焦虑自评量表(anxiety self-rating scale, SAS/SDS)和抑郁自评量表(depression self-rating scale, SDS). 各包括20项, 每个项目按照病情程度进行1-4级评分, 总分为80分, 将每位患者所有项目分数累计相加, 计算求和, 然后将所有患者总分相加, 累计求和, 加权求平均, 最后所得分数即为最终评分.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD标准差表示,采用*t*检验进行分层, 多元及回归分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷112份, 当场回收问卷112份, 问卷有效回收率为100%.

2.2 老年FD患者睡眠质量及焦虑、抑郁评分比较 老年FD患者在睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、催眠药物、PSQI及SAS总分方面女性评分均低于男性($P<0.05$), 而各维度总评分明显高于国内常模($P<0.05$)(表1).

2.3 老年FD患者睡眠质量与焦虑情绪的分层及逐步回归分析 通过回归分析发现在性别和睡眠质量因子中的日间功能、睡眠质量、睡眠时间及睡眠效率对焦虑情绪的预测水平较高($P<0.05$)(表2).

2.4 老年FD患者睡眠质量与抑郁情绪的分层及逐步回归分析 通过回归分析发现睡眠质量因子中的睡眠效率和日间功能对抑郁情绪的预测水平较高($P<0.05$)(表3).

2.5 老年FD患者睡眠效率和日间功能预测焦虑、抑郁情绪的贡献 变量X_1在已预测方差中为61.54%, X_2在已预测方差中为38.46%. 睡眠质量与焦虑、抑郁情绪分层及逐步回归后, 4个变量(X_1, X_2, X_3, X_4)进入回归方程.最终X_1在已预测方差中为38.26%, X_2为22.86%, X_3为17.63%, X_4为20.85%(表4).

3 讨论

医学模式的转变使得心理社会因素在FD中发病中有着重要作用. 心理社会因素和精神疾病对FD患者有明显的负面作用, 其不仅影响胃肠道感觉和运动功能, 而且对患者临床症状的主观感受也有一定影响[7]. 近年来, FD发病率逐渐上升, 消化不良症状持续存在可增加患者焦虑、抑郁负面心理情绪和影响睡眠质量, 严重影响生活质量; 同时焦虑、抑郁负面情绪和睡眠障碍也可加重消化不良症状, 进而影响临床疗效, 三者之间相互影响[8]. 本研究对112例老年FD患者进行调查发现, 均存在不同程度的睡眠障碍和焦虑、抑郁情绪. 同时本研究表明, 睡眠质量因子中的睡眠质量, 入睡时间, 睡眠效率及催眠药物的使用在男性中明显高于女性($P<0.05$), 在焦虑程度上也明显高于女性($P<0.05$). 由此可见, 焦虑水平的增加将影响男性患者的睡眠质量, 二者呈正相关.

既往研究表明[9,10], 负面情绪可影响消化功能, 尤其是抑郁患者更容易出现消化不良. 这可能与负面情绪对脏腑神经有一定的抑制作用, 尤其是对副交感神经抑制作用明显, 进而导致消化不良发生[11,12]. 在多元回归模型中, 如果预测变量之间的关系, 首先要明确各变量之间的重要性非常复杂. 既往有研究通过模型依赖性对变量进行多元或Logistic回归分析[13,14]. 因此本研究采用优势分析探讨睡眠质量各项因子对焦虑、抑郁情绪的预测程度, 首先通过分层回归方法对预测指标进行了筛选, 从而减少预测指标数量, 提高对预测指标的准确性, 通过睡眠质量各因子对焦虑、抑郁情绪进行预测, 结果不尽相同. 其中日间功能, 睡眠质量, 睡眠时间, 睡眠效率对焦虑情绪预测水平高; 睡眠效率, 日间功能对抑郁情绪预测水平高. 进而表明, 老年FD患者日间功能发生睡眠障碍时, 睡眠质量下降, 睡眠时间短, 睡眠效率低时会增加焦虑情绪, 所以在日常工作中, 要明确睡眠障碍和焦虑、抑郁情绪发生的相关性, 从而制定针对性的诊疗方案和护理方法, 以更好的改善患者焦虑、抑郁情绪[15]. 同时, 该方法导出的对焦虑、抑郁进行预测方差百分比分析, 但是本研究只是对睡眠质量和焦虑、抑郁情绪的相关性进行了分析, 尚未阐明它们之间的因果关系, 因此有待进一步研究.

总之, 焦虑、抑郁情绪与睡眠质量是两个相互影响, 相互促进的过程, 并且睡眠质量各因子中日间功能, 睡眠质量, 睡眠效率, 睡眠时间对焦虑情绪有预测作用, 而睡眠效率、日间功能对抑郁情绪有预测作用, 因此在临床工作应根据睡眠质量各因子采取针对性的治疗和护理干预.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一, 长期消化不良将导致患者睡眠质量下降, 发生睡眠障碍, 继而加重焦虑、抑郁负面心理情绪, 严重影响患者生活质量.

表 1　老年功能性消化不良患者睡眠质量及焦虑、抑郁各项评分比较

项目	男性	女性	总评分	国内常模
睡眠质量	2.15 ± 0.52	1.84 ± 0.53[a]	1.98 ± 0.55[b]	0.67 ± 0.63
入睡时间	2.34 ± 0.46	2.11 ± 0.43[a]	2.19 ± 0.49[b]	0.86 ± 0.53
睡眠时间	1.64 ± 0.52	1.51 ± 0.49	1.57 ± 0.51[b]	0.58 ± 0.26
睡眠效率	2.15 ± 0.46	1.88 ± 0.45[a]	2.01 ± 0.54[b]	0.47 ± 0.14
睡眠障碍	1.58 ± 0.53	1.72 ± 0.56	1.67 ± 0.52[b]	0.90 ± 0.42
催眠药物	1.68 ± 0.52	1.28 ± 0.53[a]	1.43 ± 0.45[b]	0.25 ± 0.05
日间功能	2.38 ± 0.56	2.23 ± 0.55	2.28 ± 0.53[b]	0.84 ± 0.36
PSQI总分	13.87 ± 1.86	12.68 ± 1.97[a]	13.76 ± 2.18[b]	3.65 ± 1.59
SAS总分	52.78 ± 4.27	48.63 ± 3.92[a]	51.67 ± 3.92[b]	33.82 ± 5.87
SDS总分	49.78 ± 4.12	47.92 ± 4.34	48.76 ± 3.58[b]	41.63 ± 7.32

[a]P<0.05, 与男性相比; [b]P<0.05, 与国内常模相比.

表 2　老年功能性消化不良患者焦虑情绪分层回归与逐步回归分析

变量	B	SEB	β	$\triangle R^2$
性别	2.81	0.67	0.35	0.12[a]
日间功能	3.12	0.51	0.47[a]	0.22
睡眠质量	2.63	0.48	0.38[a]	0.15
睡眠时间	1.94	0.46	0.26[a]	0.05
睡眠效率	1.24	0.44	0.16[a]	0.02

[a]P<0.05, 与对照组相比.

表 3　老年功能性消化不良患者抑郁情绪分层回归与逐步回归分析

变量	B	SEB	β	$\triangle R^2$
性别	1.05	0.73	0.18	0.03
睡眠效率	3.14	0.63	0.42[a]	0.19
日间功能	1.99	0.53	0.32[a]	0.09

[a]P<0.05, 与对照组相比.

表 4　睡眠效率和日间功能预测抑郁情绪的相对贡献

变量	R^2	X_1	X_2
X_1	0.187	–	0.082
X_2	0.132	0.145	–
X_1、X_2	0.283	–	–
对R2的分解	–	0.1654	0.1028
在已预测方差中的百分比	–	61.54	38.46

实验动机

观察老年FD患者睡眠质量与焦虑抑郁情绪的优势分析.

实验目标

观察老年FD患者睡眠质量与焦虑抑郁情绪的相关性, 并探讨睡眠质量各因子在预测焦虑、抑郁情绪中的重要性.

实验方法

对老年FD患者采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)和焦虑/抑郁自评量表(anxiety/

depression self-rating scale, SAS/SDS)进行调查, 运用优势回归方法对其关系进行深入分析.

实验结果

老年FD患者在睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、催眠药物、PSQI及SAS总分方面女性评分均低于男性(P<0.05). 通过回归分析发现, 性别和睡眠质量因子对焦虑情绪的预测水平较高(P<0.05). 睡眠质量因子中的睡眠效率和日间功能对抑郁情绪的预测水平较高(P<0.05).

实验结论

睡眠质量对焦虑情绪有预测作用,在临床工作应根据睡眠质量采取针对性的治疗和护理干预.

展望前景

通过睡眠质量来预测抑郁情绪具有一定价值.

4 参考文献

1 Fortuna G, Aria M, Cepeda-Valdes R, Moreno Trevino MG, Salas-Alanís JC. Pain in Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Association with Anxiety and Depression. *Psychiatry Investig* 2017; 14: 746-753 [PMID: 29209377 DOI: 10.4306/pi.2017.14.6.746]

2 Kabeer KK, Ananthakrishnan N, Anand C, Balasundaram S. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Stress, Anxiety or Depression in Functional Dyspepsia and Outcome after Appropriate Intervention. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: VC11-VC15 [PMID: 28969250 DOI: 10.7860/JCDR/2017/26745.10486]

3 何明鸣. PDCA循环护理模式对伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者的临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25: 627-631 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.627]

4 Golubchik P, Rapaport M, Weizman A. The effect of methylphenidate on anxiety and depression symptoms in patients with Asperger syndrome and comorbid attention deficit/hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 289-293 [PMID: 28368900 DOI: 10.1097/YIC.0000000000000175]

5 Winston JH, Aguirre JE, Shi XZ, Sarna SK. Impaired Interoception in a Preclinical Model of Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2327-2337 [PMID: 28357695 DOI: 10.1007/s10620-017-4487-0]

6 Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 132-143 [PMID: 31157418 DOI: 10.1111/apt.15325]

7 Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N. Association of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Sleep Med* 2020; 18: 35-57 [PMID: 30453780 DOI: 10.1080/15402002.2018.1545649]

8 Chung J, Ju G, Yang J, Jeong J, Jeong Y, Choi MK, Kwon J, Lee KH, Kim ST, Han HS. Prevalence of and factors associated with anxiety and depression in Korean patients with newly diagnosed advanced gastrointestinal cancer. *Korean J Intern Med* 2018; 33: 585-594 [PMID: 28190327 DOI: 10.3904/kjim.2016.108]

9 Pezzilli R, Cucchetti A, Calculli L. Comparison of Clinical Data and Scores of Quality of Life, Anxiety, and Depression in Patients With Different Types of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Prospective Study. *Pancreas* 2017; 46: 1029-1034 [PMID: 28787332 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000890]

10 Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, Asaoka D, Izumi Y, Sato N. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1036-1042 [PMID: 16322947 DOI: 10.1007/s00535-005-1687-8]

11 Hojo M, Nagahara A, Asaoka D, Shimada Y, Sasaki H, Matsumoto K, Takeda T, Ueyama H, Matsumoto K, Watanabe S. A Systematic Review of the Effectiveness of Antianxiety and Antidepressive Agents for Functional Dyspepsia. *Intern Med* 2017; 56: 3127-3133 [PMID: 29021437 DOI: 10.2169/internalmedicine.9099-17]

12 Jones MP, Tack J, Van Oudenhove L, Walker MM, Holtmann G, Koloski NA, Talley NJ. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1014-1020.e4 [PMID: 28087404 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.032]

13 Wu L, Zhang L. Effect of High-quality Nursing on Improvement of Anxiety and Depression of Patients with Acute Stroke in MRI Examination. *Iran J Public Health* 2017; 46: 1646-1651 [PMID: 29259939]

14 Ju HB, Kang EC, Jeon DW, Kim TH, Moon JJ, Kim SJ, Choi JM, Jung DU. Associations Among Plasma Stress Markers and Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Breast Cancer Following Surgery. *Psychiatry Investig* 2018; 15: 133-140 [PMID: 29475233 DOI: 10.30773/pi.2017.07.26]

15 Thapa N, Maharjan M, Shrestha TM, Gauchan S, Pun P, Thapa YB. Anxiety and depression among patients with chronic obstructive pulmonary disease and general population in rural Nepal. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 397 [PMID: 29233103 DOI: 10.1186/s12888-017-1550-5]

编辑: 王禹乔 电编: 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. (《世界华人消化杂志》编辑部)

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4月8日; 28(7): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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 4 月 28 日　　第 28 卷　　第 8 期　　(Volume 28 Number 8)



8/2020

《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 8 >
CN 14-1260/R

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年四月二十八日 第二十八卷 第八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年4月28日 第28卷 第8期 (总第652期)

述评

275 2019新型冠状病毒肺炎的挑战和机遇——对新型冠状病毒肺炎的认识及防治思考
李翠翠, 王荣福

临床研究

280 基于脑-肠轴学说探讨老年功能性消化不良患者睡眠障碍对焦虑抑郁和下消化道症状影响
伍小球, 章肖平, 张晓霞

285 内镜与手术治疗坏死性胰腺炎疗效和安全性的Meta分析
周颖, 高志强, 张学松

研究快报

296 某三级医院食管癌患者术后对疾病不确定感与社会支持和生活质量相关性分析
吴海珍

病例报告

301 肝脏神经内分泌肿瘤报道1例并文献回顾
蒲光春, 李明, 王明, 张抒, 杨琴

308 重度复杂艰难梭菌感染1例
姜珊珊, 刘伟, 刘丽, 白云

消　　息

284　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
300　《世界华人消化杂志》栏目设置
312　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

傅剑华教授, 临床肿瘤学博士, 中山大学肿瘤防治中心教授、主任医师, 博士生导师. 从事胸部肿瘤的外科诊治及综合治疗, 主要研究方向为食管癌综合治疗及相关转化性研究. 针对不同分期的食管鳞癌患者, 开拓不同治疗模式: 特别是对局部晚期患者开展的NEOCRTEC5010III期临床研究, 证实了术前放化疗能进一步提高局部晚期食管鳞癌患者的预后, 其成果发表在*Journal of Clinical Oncology*并被引入美国NCCN指南. 近五年第一作者或通讯作者SCI收录论文40余篇, 曾获国家专利2项.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 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 2020-04-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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 8 April 28, 2020

EDITORIAL

275 Challenges and opportunities brought by COVID-19: Understanding and prevention of COVID-19
Li CC, Wang RF

CLINICAL RESEARCH

280 Evaluation of effects of sleep disorders on anxiety, depression, and lower gastrointestinal symptoms in elderly patients with functional dyspepsia based on brain-intestinal axis theory
Wu XQ, Zhang XP, Zhang XX

285 Efficacy and safety of endoscopic *vs* surgical management of necrotizing pancreatitis: A meta-analysis
Zhou Y, Gao ZQ, Zhang XS

RAPID COMMUNICATION

296 Correlation among postoperative uncertainty, social support, and quality of life in patients with esophageal cancer in a tertiary hospital
Wu HZ

CASE REPORT

301 Hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review
Pu GC, Li M, Wang M, Zhang S, Yang Q

308 Severe complicated *Clostridium difficile* infection: A case report
Jiang SS, Liu W, Liu L, Bai Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 8 April 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Fu Jian-Hua, Professor, Chief Physician and Doctoral Advisor, Department of Thoracic Surgery in Sun Yat-sen University Cancer Center, 651 Dongfeng Road East, Guangzhou 510060, Guangdong 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: *Yu-Qiao Wang*
Electronic 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 April 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4月28日; 28(8): 275-279

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i8.275

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

述评 EDITORIAL

2019新型冠状病毒肺炎的挑战和机遇——对新型冠状病毒肺炎的认识及防治思考

李翠翠, 王荣福

李翠翠, 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

作者贡献分布: 本文综述由李翠翠博士查阅文献, 整理并完成初稿; 王荣福教授修改补充并完成审校

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; 北京大学医-信交叉项目, Nos. BMU2018MI009, BMU2018MI010; 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.

通讯作者: 王荣福, 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: 2020-03-09
修回日期: 2020-04-06
接受日期: 2020-04-11
在线出版日期: 2020-04-28

Challenges and opportunities brought by COVID-19: Understanding and prevention of COVID-19

Cui-Cui Li, Rong-Fu Wang

Cui-Cui Li, Rong-Fu Wang, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Rong-Fu Wang, 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; Peking University Medical Information Cross Project, No. BMU2018MI009 and No. BMU2018MI010; 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.

Corresponding author: Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, No. 8, Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@163.com

Received: 2020-03-09
Revised: 2020-04-06
Accepted: 2020-04-11
Published online: 2020-04-28

Abstract

The ongoing outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus 2 was first reported in Wuhan, Hubei Province at the end of December 2019. The number of confirmed cases is increasing every day, causing more deaths than the SARS outbreak in China from 2002 to 2003. COVID-19 has become a public health emergency of global concern, and all governments and medical institutions are on high alert. Therefore, we summarize the genomics, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and other aspects of COVID-19 based on the currently available data.

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

Key Words: Novel coronavirus; 2019-nCoV; COVID-19; SARS-CoV-2; Clinical manifestations; Prevention and treatment; Public health system

Li CC, Wang RF. Challenges and opportunities brought by COVID-19: Understanding and prevention of COVID-19. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(8): 275-279
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/275.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.275

摘要

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的新型冠状病毒肺

炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)的持续爆发于2019年12月底在湖北武汉被首次报道, 确诊病例每天都在增加, 造成的死亡人数已超过2002/2003在我国爆发的SARS病毒, 成为受全球关注的突发公共卫生事件, 所有政府和医疗机构都处于高度戒备状态. 在此, 我们根据目前掌握的数据, 大体对COVID-19的基因组学、流行病学、临床表现、诊断、治疗等方面进行了概述.

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

关键词: 新型冠状病毒; 2019-nCoV; COVID-19; SARS-CoV-2; **临床表现**; **防治**; **公共卫生体系**

核心提要: 我们根据目前掌握的数据, 大体对COVID-19的基因组学、流行病学、临床表现、诊断、治疗等方面进行了概述.

李翠翠, 王荣福. 2019新型冠状病毒肺炎的挑战和机遇——对新型冠状病毒肺炎的认识及防治思考. 世界华人消化杂志 2020; 28(8): 275-279
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/275.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.275

0 引言

冠状病毒(coronaviruses, CoVs)是一类仅感染脊椎动物、有包膜的单股正链RNA病原体, 属套式病毒目冠状病毒科冠状病毒属, 主要包括α-CoV、β-CoV、γ-CoV和δ-CoV四类. 冠状病毒可以感染人、猪、牛、鼠、禽类、蝙蝠和许多其它野生动物, 引起呼吸道、胃肠道、肝脏和中枢神经系统症状. 严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)在2002年12月初起源于广东省, 并扩散到东南亚及全球, 于2003年中期得到有效控制, 记录在案的病例超过8000例, 死亡916例, 病死率(case-fatality rate, CFR)约为10%. 中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)最早于2012-09在沙特地区被发现, 目前有超过2000个确诊病例, 至少死亡720例, CFR约为37%[1]. 两者都能引起严重呼吸系统疾病致死[2,3]. 我们已经从SARS和MERS的流行认识到冠状病毒具有动物向人类传播的能力[4].

2019年12月底, 一系列发病原因不明的病毒性肺炎病例在湖北省武汉市被首次报道, 其可能与野生动物买卖有密切关系, 尽管确切传染源和传播途径还有待于考证, 但现已证实该疾病是由一种新型冠状病毒引起的疾病. 2020-01-12世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将该病毒暂时命名为2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV); 2020-02-08国家卫生健康委员会将新型冠状病毒感染的肺炎命名为“新型冠状病毒肺炎”, 简称“新冠肺炎”(novel coronavirus pneumonia, NCP); 2020-02-11 WHO正式将新冠肺炎命名为coronavirus disease 2019 (COVID-19); 同日, 国际病毒分类委员会将该新型冠状病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). 2020-01-20我国将新型冠状病毒肺炎纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 并采取甲类传染病的预防、控制措施, 各省市也陆续启动突发公共卫生事件一级响应. 这是近二十年来继SARS和MERS后出现的第三种跨物种感染人类的人畜共患病冠状病毒[5,6]. 截止2020-04-09-18:43, 全国累计确诊病例83264例, 累计治愈出院病例77759例, 累计死亡病例3344例; 国外累计确诊病例1452025例, 累计治愈出院病例263319例, 累计死亡病例86311例(图1, 数据来源: 疫情实时大数据报告, https://voice.baidu.com/act/newpneumonia/newpneumonia/?from=osari_pc_3#tab4).

疫情防控主要通过控制传染源、切断传播途径和保护易感人群三方面进行. 由于COVID-19发生在我国农历新年时期, 正值春运, 大规模的人口迁徙使疫情在短短一个月内迅速从一个城市传播到整个国家甚至世界各地. 飞速的地域扩张和激增的病例数量使我国、特别是武汉政府及医疗机构不堪重负, 我国政府迅速采取大规模的封城、封路、封社区、停工、停学等一系列措施限制疫情发展, 同时在疫情最严重的武汉市建立火神山、雷神山等多个定点医院收治患者, 全国各地医疗机构奔赴一线驰援. 目前我国在疫情控制方面以取得显著成果, 下面我们将从以下几方面对此次SARS-CoV-2引起的COVID-19疫情进行论述.

1 基因组学

目前报道的基因测序分析结果显示, SARS-CoV-2具有典型的冠状病毒基因组结构, 属于β-CoV属, 与中华菊头蝠(中国马蹄蝠的一种)SARS样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45和bat-SL-CoVZXC21)核苷酸同源性约为84%, 与人SARS病毒同源性约78%, 与MERS病毒同源性约50%; 病毒样本间的全长基因组序列几乎完全相同(99.8%), 提示病毒尚未发生明显变异. 其基因特征与SARS和MERS病毒有明显区别, 可以认为SARS-CoV-2是一种新型的人类感染性β-CoV[7]. 但我国研究人员最新发表的研究结果发现, SARS-CoV-2已于近期产生了149个突变位点, 并演化成了L和S两个亚型, 虽然L亚型(约70%)比S亚型(约30%)更为普遍, 但S亚型更早出现[8]. 冠状病毒S蛋白是形成病毒颗粒冠状形态的结构蛋白, N蛋白是参与病毒体组装的结构蛋白, 在病毒转录和组

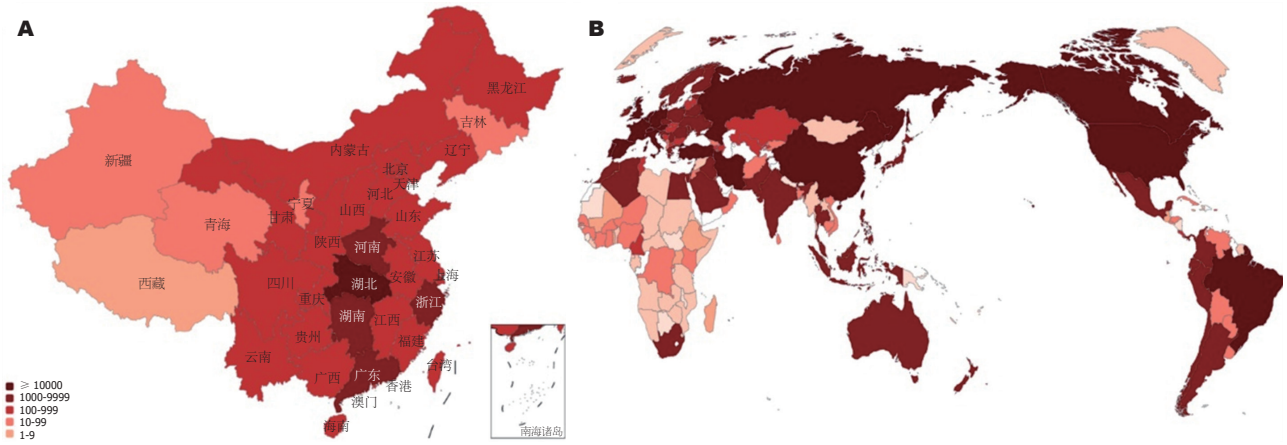


图 1　累计确诊病例示意图. A: 全国累计确诊病例; B: 全球累计确诊病例.

装效率中起关键作用. Wan等[9]经过对SARS病毒十几年的研究, 认识到其S蛋白与宿主受体血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)之间相互作用, 与该酶的结合亲和力是SARS病毒跨物种传播和人与人之间传播的决定因素之一; 同时他们的研究结果表明SARS-CoV-2也能与宿主ACE2受体相互作用. 另有研究表明SARS-CoV-2的S蛋白和N蛋白发生了突变. 这也许能解释为何COVID-19总体CFR比SARS和MERS低, 但传染性更强[3,10-12].

2 流行病学

根据目前研究结果分析, 我们认为SARS-CoV-2原始宿主可能为中华菊头蝠, 在野生动物买卖、运输、屠宰、交易等过程中, 由动物宿主传播到人, 继而出现人际传播. 随着疫情发展, 大量的家庭聚集性和医务人员感染病例等情况也证实了SARS-CoV-2具有明确人传人能力[13]. 有研究报道称从穿山甲分离的β-CoV与目前感染人的毒株基因组序列相似度高达99%, 提示穿山甲可能为SARS-CoV-2的潜在中间宿主[14]. 确定病毒的动物宿主, 对疫情源头的防控和疫苗制备具有重要意义.

随着政府管控措施实施, 华南海鲜市场和多数野生动物交易市场关闭, 主要传染源已由野生动物转变为感染新型冠状病毒的患者、疑似病例和密切接触者, 隐性感染者和处于潜伏期患者也可能成为传染源. 目前认为经呼吸道飞沫和接触传播是病毒传播的主要途径[15]. 有研究表明确诊患者粪便中存在新型冠状病毒, 所以也存在粪口传播的风险, 在相对密闭环境中也存在气溶胶传播可能[16,17]. 早治疗、早隔离、接触者追踪、使用个人防护装备和注意个人卫生, 包括佩戴口罩、勤洗手和不聚会等措施可以有效控制疫情进展. 中国政府高度重视, 以习近平同志为核心的党中央审时度势、综合研判, 及时制定出“坚定信心, 同舟共济, 科学防治, 精准施策”总要求、确立了“坚决遏制疫情蔓延势头、坚决打赢疫情防控阻击战”的总目标. 全民参与新冠肺炎防控富有成效. 为了防止疫情在世界范围内的进一步传播, 应该严控机场和其他公共交通枢纽的筛查、检测和控制工作[18].

3 临床特征

根据目前掌握的流行病学调查情况, SARS-CoV-2潜伏期为1-14 d, 多为3-7 d. 病毒对紫外线和热敏感, 56 ℃ 30 min、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒, 氯己定不能有效灭活病毒[17]. 感染患者多数表现为普通型和轻型, 典型临床症状主要表现为发热、咳嗽、肌肉酸痛或乏力, 不典型症状包括咳痰、头痛、胃肠道不适等. SARS-CoV-2感染的症状与SARS和MERS有相似之处, 但很少有患者出现明显的上呼吸道症状(如流涕、打喷嚏或咽喉痛), 表明感染部位主要在下呼吸道[17,19]. 近期发表的研究表明COVID-19的总体CFR为2.3%, 9岁以下人群无死亡病例, 70-79年龄组为8.0%, 80岁以上年龄组为14.8%; 男性患者CFR为2.8%, 女性为1.7%; 湖北省的CFR为2.9%, 高出其他省份7.3倍(0.4%)[15]. 从目前收治情况来看, 多数患者预后良好, 死亡病例多伴有高血压、冠心病、糖尿病、慢性呼吸道疾病等原有基础疾病或患有癌症. 合并基础疾病的老年男性、重型患者、确诊时间较晚的患者CFR更高[14,15,20].

SARS-CoV-2在人群中普遍易感. 多数患者C反应蛋白(C reactive protein, CRP)和血沉升高. 疑似病例满足以下证据之一即可确诊: (1)呼吸道标本或血液标本实时荧光逆转录聚合酶链反应检测新型冠状病毒核酸阳性; (2)病毒测序与已知新型冠状病毒高度同源; (3)血清新型冠状病毒特异性IgM和IgG抗体阳性或IgG抗体由阴转阳或恢复期较急性期升高4倍及以上[17]. 累及肺部

的病例最常见的CT影像表现为早期双肺外周带小斑片影及间质改变, 病情进展可发展为多发磨玻璃影、浸润影, 严重者可出现肺实变, 但胸腔积液少见[17,21-23]. 目前尚无确认有效的抗病毒疗法, 临床目前主要给予对症支持治疗. 有研究认为洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、α干扰素、磷酸氯喹和阿比多尔等西药有一定治疗效果; 藿香正气胶囊、连花清瘟胶囊、金花清感颗粒等中药在观察期患者中可缓解不适症状, 多位中医药专家认为中药在此次新型冠状病毒治疗中能发挥一定作用[24-27]. 但是, 这些药物对COVID-19的治疗疗效和安全性仍需要通过临床试验进一步验证.

体温恢复正常3 d以上, 呼吸道症状明显好转, 肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善, 连续两次痰、鼻咽拭子等呼吸道标本核酸检测阴性(采样时间至少间隔24 h), 同时满足以上条件的患者可以出院. 出院后建议继续隔离14 d, 监测自身身体状况并与当地基层医疗机构做好联系, 出院后第2和4周到医院随访、复诊.

4 总结与展望

面对此次已成为国际关注的突发公共卫生事件, 全国及时且强有力的疫情响应, 成功的吸取了在SARS期间的经验和教训, 体现出我国在过去十余年中建立和完善的传染病检测系统和公共卫生基础设施的价值, 为及早发现疫情, 迅速做出反应提供了基础. SARS时期, 中国在出现300例确诊病例和5例死亡病例时向WHO进行了通报, 2 mo后确定病原体为SARS-CoV. 而此次新型冠状病毒肺炎在27例确诊病例和0例死亡病例时就进行了通报, 且随后仅用了1 wk时间就确定了病原体为新型冠状病毒[15]. 我国一线医务人员和科研人员在抗击COVID-19疫情方面发挥了重要作用, 坚持早发现、早诊断、早隔离、早治疗的基本策略, 迅速对病毒进行了分离和测序, 并在国际上分享了相应数据. 我国的透明度、数据共享和快速反应得到了国际赞扬.

此次疫情为全球应对流行病的准备工作敲响了警钟, 最近发布的全球卫生安全指数评估了各国在预防、检测、报告、快速反应、卫生系统、遵守国际规范和风险环境等方面的能力, 指出在国家卫生安全方面, 全世界都处于极其薄弱的状态[5]. 沟通是做好准备的关键, 向公众提供最新、最可靠的信息将是维持公信和引导疫情控制走向正轨的关键, 传播和教育是避免民众恐慌和参与疫情控制的关键. COVID-19疫情是对我国突发重大公共卫生事件应急反应体系的考验, 这类事件将随着时间的推移不断重复出现. 鉴于冠状病毒的高度流行和广泛分布, 基因组的遗传多样性和频繁重组, 以及不断增加的人与动物接触行为, 这些都会导致频繁的跨物种感染和偶然的溢出事件, 从而使新型的冠状病毒在人类中间歇性出现和爆发[28]. 这一现象提醒我们, 冠状病毒仍是人类健康的严重威胁, 我们必须尽快研发出有效的抗冠状病毒疗法和疫苗.

疫情过后, 我们要深刻反思, 从错误中学习, 全面总结经验教训, 进一步深化与完善我国公共卫生防预体系, 并做好更充分的准备应对下一次威胁. 我们要完善关键核心技术攻关的新型举国体制, 加快推进人口健康、生物安全等领域科研力量布局, 整合生命科学、生物技术、医药卫生、医疗设备等领域的国家重点科研体系, 布局一批国家临床医学研究中心, 加大卫生健康领域科技投入, 加强生命科学领域的基础研究和医疗健康关键核心技术突破, 加快提高疫病防控和公共卫生领域战略科技力量和战略储备能力.

5 参考文献

1 Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23: 130-137 [PMID: 29052924 DOI: 10.1111/resp.13196]
2 Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, Cowling BJ, Leung GM. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25 [PMID: 31992388 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044]
3 Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020; 176: 104742 [PMID: 32057769 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742]
4 Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92: 418-423 [PMID: 31967327 DOI: 10.1002/jmv.25681]
5 Duarte R, Furtado I, Sousa L, Carvalho CFA. The 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): Novel Virus, Old Challenges. *Acta Med Port* 2020 [PMID: 32023427 DOI: 10.20344/amp.13547]
6 Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12 [PMID: 31991541 DOI: 10.3390/v12020135]
7 Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-574 [PMID: 32007145 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8]
8 Tang XL, Wu CC, Li X, Song YH, Yao XM, Wu XK, Duan YG, Zhang H, Wang YR, Qian ZH, Cui J, Lu J. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* 2020 [DOI: 10.1093/nsr/nwaa036]
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 [PMID: 31996437 DOI: 10.1128/jvi.00127-20]
10 Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol* 2020; 92: 455-459 [PMID: 31994738 DOI: 10.1002/jmv.25688]

11 Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265-269 [PMID: 32015508 DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3]

12 Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586-590 [PMID: 32125455 DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9]

13 Biscayart C, Angeleri P, Lloveras S, Chaves TDSS, Schlagenhauf P, Rodríguez-Morales AJ. The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): What advice can we give to travellers? - Interim recommendations January 2020, from the Latin-American society for Travel Medicine (SLAMVI). *Travel Med Infect Dis* 2020; 33: 101567 [PMID: 32006657 DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101567]

14 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. 中国病毒病杂志 2020; 10: 81-87 [DOI: 10.16505/j.2095-0136.2020.0015]

15 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 [PMID: 32091533 DOI: 10.1001/jama.2020.2648]

16 Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? *Lancet* 2020; 395: 391-393 [PMID: 32035533 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7]

17 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). Available from: URL: http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml

18 Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25 [PMID: 32019669 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058]

19 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]

20 张彦平. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析. 中华流行病学杂志 2020; 41: 145-151 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003]

21 Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY, Ren XQ, Sun HM, Wang Y, Wang YY, Weng H, Wei CJ, Wu DF, Xia J, Xiong Y, Xu HB, Yao XM, Yuan YF, Ye TS, Zhang XC, Zhang YW, Zhang YG, Zhang HM, Zhao Y, Zhao MJ, Zi H, Zeng XT, Wang YY, Wang XH; , for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7: 4 [PMID: 32029004 DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6]

22 Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020; 295: 210-217 [PMID: 32027573 DOI: 10.1148/radiol.2020200274]

23 Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad ZA, Jacobi A, Li K, Li S, Shan H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295: 202-207 [PMID: 32017661 DOI: 10.1148/radiol.2020200230]

24 Luo H, Tang QL, Shang YX, Liang SB, Yang M, Robinson N, Liu JP. Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chin J Integr Med* 2020; 26: 243-250 [PMID: 32065348 DOI: 10.1007/s11655-020-3192-6]

25 肖党生, 方辉, 杨介钻. 探讨新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎重症患者的中医治疗原则和方剂. 中医临床研究 2020

26 蓝巧帅, 夏帅, 周洁, 王茜, 陆路. 新型冠状病毒SARS-CoV-2感染治疗中的“老药新用”. 中国临床药理学与治疗学 2020

27 Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14: 69-71 [PMID: 31996494 DOI: 10.5582/bst.2020.01020]

28 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]

编辑: 王禹乔 电编: 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4月28日; 28(8): 280-284

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i8.280

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于脑–肠轴学说探讨老年功能性消化不良患者睡眠障碍对焦虑抑郁和下消化道症状影响

伍小球, 章肖平, 张晓霞

伍小球, 章肖平, 张晓霞 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321000

伍小球, 主管护师, 主要从事老年精神疾病的临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由伍小球设计; 伍小球、章肖平及张晓霞收集整理资料和统计数据分析; 论文由伍小球完成.

通讯作者: 伍小球, 主管护师, 321000, 浙江省金华市宾虹西路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. wuxiaoqiujh@126.com

收稿日期: 2020–02–14
修回日期: 2020–04–03
接受日期: 2020–04–11
在线出版日期: 2020–04–28

Evaluation of effects of sleep disorders on anxiety, depression, and lower gastrointestinal symptoms in elderly patients with functional dyspepsia based on brain-intestinal axis theory

Xiao-Qiu Wu, Xiao-Ping Zhang, Xiao-Xia Zhang

Xiao-Qiu Wu, Xiao-Ping Zhang, Xiao-Xia Zhang, Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Qiu Wu, Supervisor Nurse, Second Hospital of Jinhua City, No. 158, Fangyan Street, West Binhong Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. wuxiaoqiujh@126.com

Received: 2020-02-14
Revised: 2020-04-03
Accepted: 2020-04-11
Published online: 2020-04-28

Abstract

BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a common disease in elderly patients, which is prone to relapse and seriously affects the physical and mental health of patients. Brain-intestinal interaction disorder is the main cause of FD, and most of FD patients are accompanied by different degrees of sleep disorders, anxiety, depression, and other negative psychology. At present, there are few studies on sleep disorders, anxiety, depression, and lower gastrointestinal symptoms in elderly FD patients.

AIM

To investigate the effects of sleep disorders on anxiety, depression, and lower gastrointestinal symptoms in elderly patients with FD based on the brain-intestinal axis theory.

METHODS

A total of 236 elderly patients with FD diagnosed based on the Roman IV criteria at our hospital from February 2017 to September 2019 were included in this study. Different scales were used to evaluate digestive tract symptom severity, sleep quality, and anxiety and depression.

RESULTS

Among 214 elderly FD patients, 103 (48.13%) had sleep disorders and 182 (85.05%) had anxiety and depression. In elderly FD patients with sleep disorders, the incidences of lower abdominal pain, abdominal discomfort, sheep dung-like or hard feces, difficulty in defecation, feeling of incomplete defecation, and urgent need for defecation were 35.92%, 33.98%, 21.36%, 32.04%, 43.69%, and 27.18%, respectively, all of which were significantly higher those of elderly FD patients with no sleep disorder ($P < 0.05$). The self-rating anxiety scale score of elderly FD patients with sleep disorders was 65.34 ± 7.29 and the self-rating depression scale score was 66.17 ± 8.26, both of which were significantly higher than those of elderly FD

patients without sleep disorders ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Sleep disorders, anxiety, and depression are often present in elderly FD patients, and sleep disorders are closely related to lower gastrointestinal symptoms in elderly FD patients.

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

Key Words: Elderly; Functional dyspepsia; Sleep disorders; Anxiety; Depression; Lower gastrointestinal symptoms

Wu XQ, Zhang XP, Zhang XX. Evaluation of effects of sleep disorders on anxiety, depression, and lower gastrointestinal symptoms in elderly patients with functional dyspepsia based on brain-intestinal axis theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(8): 280-284
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/280.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.280

摘要

背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一, 病情容易反复, 严重影响患者身心健康. 肠-脑互动异常是FD发病主要病因, 大多伴有不同程度的睡眠障碍和焦虑、抑郁等负面心理. 目前, 对于老年FD患者与睡眠障碍和焦虑抑郁、下消化道症状的研究报道较少.

目的

基于脑-肠轴学说探讨观察老年FD患者睡眠障碍对焦虑抑郁和下消化道症状影响分析.

方法

选择2017-02/2019-09在我院就诊的236例老年FD患者为研究对象, 课题负责人发放量表, 对符合罗马Ⅳ标准的老年FD患者进行调查, 评估其下消化道症状严重程度, 睡眠质量和焦虑和抑郁评分变化情况.

结果

214例老年FD患者中存在睡眠障碍者103例(48.13%), 存在焦虑、抑郁者182例(85.05%). 有睡眠障碍老年FD患者的下腹痛发生率为35.92%, 下腹不适(非疼痛)发生率为33.98%、羊粪样或硬便发生率为21.36%、用劲排便发生率为32.04%、排便不尽感发生率为43.69%和便急感的发生率为27.18%, 均高于无睡眠障碍老年FD患者, 差异比较均有统计学意义(P<0.05). 有睡眠障碍的老年FD睡眠障碍患者焦虑自评量表评分为65.34分±7.29分, 抑郁自评量表评分为66.17分±8.26分, 均高于无睡眠障碍的老年FD患者(P<0.05).

结论

老年FD患者常同时存在睡眠障碍与焦虑、抑郁, 睡眠障碍与老年FD患者的下消化道症状关系密切.

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

关键词: 老年; 功能性消化不良; 睡眠障碍; 焦虑; 抑郁; 下消化道症状

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)发病率较高, 病情容易反复, 严重影响患者身心健康在临床上除了有上腹胀、早饱感等症状外, 大多伴有不同程度的睡眠障碍和焦虑、抑郁等负面心理. 本研究对老年FD患者的睡眠情况和焦虑抑郁、下消化道症状关系进行调查分析.

伍小球, 章肖平, 张晓霞. 基于脑-肠轴学说探讨老年功能性消化不良患者睡眠障碍对焦虑抑郁和下消化道症状影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(8): 280-284
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/280.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.280

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一, 由生物、精神心理及社会等因素共同作用引起, 发病率较高, 病情容易反复, 严重影响患者身心健康. 有研究表明[1,2], 肠-脑互动异常是FD发病主要病因, 在临床上除了有上腹胀、早饱感等症状外, 大多伴有不同程度的睡眠障碍和焦虑、抑郁等负面心理. 目前, 对于老年FD患者与睡眠障碍和焦虑抑郁、下消化道症状的研究报道较少. 本研究对在我院就诊的老年FD患者的睡眠情况和焦虑抑郁、下消化道症状关系进行调查. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-02/2019-09在浙江省金华市第二医院就诊的236例老年FD患者为研究对象, 住院170例, 门诊66例. 其中男性152例, 女性84例; 年龄61-76岁, 平均67.8岁±8.4岁; 病程1-8年, 平均4.7年±2.3年. 纳入标准: (1)诊断均符合罗马Ⅳ功能性消化不良标准; (2)性别不限; (3)年龄>60岁, 意识清晰, 能正常交流者; (4)无报警症状, 如进行性吞咽困难, 呕血等; (5)均经过患者知情同意; (6)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者, 如消化性溃疡、胃恶性肿瘤、炎症性病变者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有严重心肝肾疾病、甲亢和慢性病长期卧床者; (4)有意识障碍, 或语言沟通障碍及严重强迫症者; (5)文盲者或对调查问卷不能完全理解者; (6)腹部有手术

史者, 如阑尾炎或妇科手术者; (7)近1 mo内服用过治疗FD、睡眠障碍、焦虑抑郁药物者; (8)有吸烟饮酒史者.

1.2 方法 课题负责人采用下消化道症状严重程度分级量表、睡眠质量评估量表及焦虑、抑郁量表作为研究工具, 并发放量表, 所有调查员均接受过培训, 能辅导患者认真填写量表, 以提高调查准确性. 在调查量表前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者24 h内完成, 并回收量表. (1)下消化道症状严重程度分级: 选取下腹痛, 下腹不适(非疼痛), 羊粪样或硬便, 用劲排便, 稀(软)便或水样便, 排便不尽感, 便急感, 每周排便<3次, 每周排便≥3次这9种常见下消化道症状进行分析[3]; (2)睡眠质量评估: 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表[4], 该量表由睡眠质量, 入睡时间, 睡眠时间, 睡眠效率, 睡眠障碍, 催眠药物, 日间功能障碍等7个因子组成, 每个因子由轻到重按0至3级分别计0-3分, 总分为21分. PSQI量表分数≥8分表示存在睡眠紊乱, 分值越高睡眠质量越差; (3)焦虑、抑郁量表 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)[5]评定, 共20个条目, 每个条目按程度由轻到重分1-4级评分. 所有条目的各项分数累加为总分, 然后求平均值即为最终得分. 最终得分≥50分为伴发抑郁或焦虑, 分数越高抑郁或焦虑症状越严重. SDS与SAS重测信度系数>0.8.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 本研究共发放问卷236份, 回收有效问卷214份, 问卷有效回收率90.68%.

2.2 老年FD患者睡眠障碍、焦虑和抑郁情况 214例老年FD患者中存在睡眠障碍者103例(48.13%), 存在焦虑、抑郁者182例(85.05%)(表1).

2.3 有和无睡眠障碍老年FD患者下消化道症状比较 有睡眠障碍老年FD患者的下腹痛发生率为35.92%, 下腹不适(非疼痛)发生率为33.98%、羊粪样或硬便发生率为21.36%、用劲排便发生率为32.04%、排便不尽感发生率为43.69%和便急感的发生率为27.18%, 均高于无睡眠障碍老年FD患者, 差异比较均有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.4 有和无睡眠障碍老年FD患者焦虑、抑郁评分比较 有睡眠障碍的老年FD睡眠障碍患者SAS评分为65.34分±7.29分, SDS评分为66.17分±8.26分, 均高于无睡眠障碍的老年FD患者(P<0.05)(表3).

3 讨论

近年来, 随着生活节奏的加快和饮食结构的变化, 老年FD患者发病率呈上升趋势, 严重影响患者身心健康和生活质量. FD除疾病自身临床表现外, 多伴有不同程度的睡眠质量下降, 但其机制尚未阐明. 有研究表明[6,7], FD患者胃肠运动功能异常, 使中枢神经系统处于兴奋状态, 继而引起睡眠障碍. FD症状复杂多样, 影像学或生化指标无异常表现, 而且多伴随焦虑、抑郁等负面情绪. 国外有学者研究表明[8,9], 睡眠障碍可能是FD发病机制之一. 还有学者研究表明[10-12], FD患者的睡眠障碍和临床症状存在相关性. 但目前针对老年FD患者睡眠障碍和焦虑、抑郁负面情绪报道较少.

基于脑-肠轴学说理论, 本研究结果表明, 有睡眠障碍老年FD患者的下腹痛、下腹不适(非疼痛)、羊粪样或硬便、用劲排便、排便不尽感和便急感的发生率均高于无睡眠障碍老年FD患者(P<0.05). 由此可见, 睡眠障碍的FD患者下消化道症状表现明显, 并可推测, 睡眠障碍可能是胃肠动力异常的主要因素[13,14], 即睡眠障碍抑制了胃肠蠕动功能, 但具体机制尚未阐明. 本研究中, 214例老年FD患者中存在睡眠障碍者为48.13%, 存在焦虑、抑郁者为85.05%. 这可能一方面与FD不适症状影响患者睡眠质量, 另一方面伴随的焦虑、抑郁也影响患者睡眠质量的下降[15]. 本研究表明有睡眠障碍的老年FD睡眠障碍患者SAS评分、SDS评分均高于无睡眠障碍的老年FD患者(P<0.05). 可见, 睡眠障碍、精神心理异常和FD症状之间相互影响.

本研究结果表明, 睡眠障碍与老年FD患者下消化道症状以及焦虑、抑郁间存在密切关系, 但有一定不足之处: (1)单中心研究; (2)纳入对象为老年患者; (3)样本量相对少. 今后研究内容将会进行多中心研究, 将纳入对象范围扩大, 不仅仅限于老年患者, 增加样本量以减少统计偏倚. 综上所述, 睡眠障碍与焦虑、抑郁在老年FD患者中常同时存在, 睡眠障碍与老年FD患者的下消化道症状关系密切, 及时识别并处理睡眠障碍和焦虑、抑郁是对FD治疗的新思考.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是老年患者常见疾病之一, 病情容易反复, 严重影响患者身心健康. 肠-脑互动异常是FD发病主要病因, 大多伴有不同程度的睡眠障碍和焦虑、抑郁等负面心理.

实验动机

基于脑-肠轴学说探讨观察老年FD患者睡眠障碍对焦

表 1　老年功能性消化不良患者睡眠障碍、焦虑和抑郁情况

老年功能性消化不良患者	例数	百分比(%)
睡眠障碍、焦虑、抑郁	79	36.92
睡眠障碍、焦虑	13	6.07
睡眠障碍、抑郁	11	5.14
焦虑、抑郁	79	36.92
无睡眠障碍、焦虑、抑郁	32	14.95

表 2　有和无睡眠障碍老年功能性消化不良患者下消化道症状的比较, *n* (%)

组别	*n*	下腹痛	下腹不适(非疼痛)	羊粪样或硬便	用劲排便	稀(软)便或水样便	排便不尽感	便急感	每周排便<3次	每周排便≥3次
有睡眠障碍的FD患者	103	37 (35.92)	35 (33.98)	22 (21.36)	33 (32.04)	32 (31.07)	45 (43.69)	28 (27.18)	13 (12.62)	10 (9.71)
无睡眠障碍的FD患者	111	24 (21.62)	31 (27.93)	12 (10.81)	21 (18.92)	29 (26.13)	30 (27.03)	23 (20.72)	12 (10.81)	11 (9.90)
χ^2值		12.368	3.672	7.382	5.937	2.038	6.893	4.672	2.063	2.783
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.112	<0.05	<0.05	0.058	0.122

FD: 功能性消化不良.

表 3　有和无睡眠障碍老年功能性消化不良患者焦虑、抑郁评分比较(mean ± SD)

组别	*n*	SAS评分	SDS评分
有睡眠障碍的FD患者	103	65.34 ± 7.29	66.17 ± 8.26
无睡眠障碍的FD患者	32	54.82 ± 6.65	53.74 ± 7.38
*t*值		3.876	4.927
*P*值		<0.05	<0.05

FD: 功能性消化不良; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

虑抑郁和下消化道症状影响分析.

实验目标

旨在探讨老年FD患者睡眠障碍对焦虑抑郁和下消化道症状影响分析.

实验方法

对老年FD患者进行调查, 评估其下消化道症状严重程度, 睡眠质量和焦虑和抑郁评分变化情况.

实验结果

老年FD患者中存在睡眠障碍者48.13%, 存在焦虑、抑郁者85.05%. 有睡眠障碍老年FD患者的下腹痛发生率为35.92%, 下腹不适发生率为33.98%、羊粪样或硬便发生率为21.36%、用劲排便发生率为32.04%、排便不尽感发生率为43.69%和便急感的发生率为27.18%(*P*<0.05). 有睡眠障碍的老年FD睡眠障碍患者焦虑自评量表和抑郁自评量表评分均高于无睡眠障碍的老年FD患者(*P*<0.05).

实验结论

老年FD患者常同时存在睡眠障碍与焦虑、抑郁、睡眠障碍与老年FD患者的下消化道症状关系密切.

展望前景

关注老年FD患者睡眠障碍和焦虑、抑郁是值得研究的临床课题.

4　参考文献

1　Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Taniguchi K, Shimizu T, Yamane T, Masaoka T, Kanai T. Gender Difference of Gastric Emptying in Healthy Volunteers and Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion* 2017; 95: 72-78 [PMID: 28052285 DOI:

10.1159/000452359]
2 Tominaga K, Sakata Y, Kusunoki H, Odaka T, Sakurai K, Kawamura O, Nagahara A, Takeuchi T, Fujikawa Y, Oshima T, Kato M, Furuta T, Murakami K, Chiba T, Miwa H, Kinoshita Y, Higuchi K, Kusano M, Iwakiri R, Fujimoto K, Tack JF, Arakawa T. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13319 [PMID: 29498457 DOI: 10.1111/nmo.13319]
3 Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000144 [PMID: 28761692 DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144]
4 Li Y, Gong Y, Li Y, He D, Wu Y, Wang H, Cong X, Wei M, Lin L. Sleep disturbance and psychological distress are associated with functional dyspepsia based on Rome III criteria. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 133 [PMID: 29776354 DOI: 10.1186/s12888-018-1720-0]
5 Aras YG, Tunç A, Güngen BD, Güngen AC, Aydemir Y, Demiyürek BE. The effects of depression, anxiety and sleep disturbances on cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cogn Neurodyn* 2017; 11: 565-571 [PMID: 29147148 DOI: 10.1007/s11571-017-9449-x]
6 Garnaat SL, Weisberg RB, Uebelacker LA, Herman DS, Bailey GL, Anderson BJ, Sharkey KM, Stein MD. The overlap of sleep disturbance and depression in primary care patients treated with buprenorphine. *Subst Abus* 2017; 38: 450-454 [PMID: 28901836 DOI: 10.1080/08897077.2017.1361498]
7 Hantoro IF, Syam AF, Mudjaddid E, Setiati S, Abdullah M. Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16: 83 [PMID: 29720190 DOI: 10.1186/s12955-018-0913-z]
8 Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 132-143 [PMID: 31157418 DOI: 10.1111/apt.15325]
9 Basavaraj A, Kulkarni RS, Kadam DB, Thorat V. Clinico-histopathological correlation and Helicobacter pylori status in patients with functional dyspepsia. *Med J DY Patil Univ* 2017; 10: 257-262 [DOI: 10.4103/0975-2870.206571]
10 Xiong Y, Xing H, Hu L, Xie J, Liu Y, Hu D. Effects of comfort care on symptoms, gastric motility, and mental state of patients with functional dyspepsia. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16110 [PMID: 31232957 DOI: 10.1097/MD.0000000000016110]
11 Ko SJ, Park JW, Leem J, Kaptchuk TJ, Napadow V, Kuo B, Gerber J, Dimisko L, Yeo I, Lee J, Kim J. Influence of the patient-practitioner interaction context on acupuncture outcomes in functional dyspepsia: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 363 [PMID: 28709452 DOI: 10.1186/s12906-017-1869-y]
12 Luo L, Hu MH, Li Y, Chen YX, Zhang SB, Chen JH, Wang YY, Lu BY, Xie ZY, Liao QF. Association between metabolic profile and microbiomic changes in rats with functional dyspepsia. *Rsc Adv* 2018; 8: 20166-20181 [DOI: 10.1039/C8RA01432A]
13 Sun R, Hong X, Guo J, Yin S, Feng P, Lan L, Lei D, Liu X, Suo X, Yin T, Zhang T, Huang L, Gao F, Gong Q, Liang F, Zeng F. The central mechanism of acupuncture treatment with a long-lasting effect for functional dyspepsia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 373 [PMID: 30001732 DOI: 10.1186/s13063-018-2742-0]
14 Brozek P, Brachmanska M, Rabiczko K, Bulska W, Ciulkowicz M, Krzystanek E. Depression, sleep disturbances and anxiety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal cohort observation. *Psychiatr Danub* 2017; 29: 464-468 [PMID: 28953809]
15 Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H, Sonoda S, Miyata K, Murakami Y, Ikeda Y, Morimoto T, Endo T, Fujikado T, Kamo J, Sakamoto T. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2018; 13: e0195983 [PMID: 29684094 DOI: 10.1371/journal.pone.0195983]

编辑: 王禹乔 电编: 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. (《世界华人消化杂志》编辑部)

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4月28日; 28(8): 285-295

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i8.285

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

内镜与手术治疗坏死性胰腺炎疗效和安全性的Meta分析

周 颖, 高志强, 张学松

周颖, 高志强, 张学松, 宁波市医疗中心李惠利医院消化内科 浙江省宁波市 315040

周颖, 主治医师, 主要从事消化内镜和炎症性肠病的研究.

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目, No. 2018KY705; 宁波市自然基金, No. 2018A610374.

作者贡献分布: 数据分析与文章撰写由周颖完成; 文献检索、筛选、数据提取、质量评价由周颖与高志强共同完成; 课题设计、文章修改及审阅由张学松完成.

通讯作者: 张学松, 副主任医师, 315040, 浙江省宁波市鄞州区兴宁路57号, 宁波市医疗中心李惠利医院消化内科. zxrennie@126.com

收稿日期: 2020-02-21
修回日期: 2020-03-31
接受日期: 2020-04-11
在线出版日期: 2020-04-28

Efficacy and safety of endoscopic *vs* surgical management of necrotizing pancreatitis: A meta-analysis

Ying Zhou, Zhi-Qiang Gao, Xue-Song Zhang

Ying Zhou, Zhi-Qiang Gao, Xue-Song Zhang, Department of Gastroenterology, Ningbo Medical Treatment Center Lihuili Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province, No. 2018KY705; Ningbo Natural Science Foundation, No. 2018A610374.

Corresponding author: Xue-Song Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ningbo Medical Treatment Center Lihuili Hospital, 57 Xingning Road, Yinzhou District, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. zxrennie@126.com

Received: 2020-02-21
Revised: 2020-03-31
Accepted: 2020-04-11
Published online: 2020-04-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopy and surgery are the two major invasive interventions for necrotizing pancreatitis. However, studies comparing their efficacy and safety are lacking.

AIM

To systemically compare the efficacy and safety of endoscopic and surgical interventions for necrotizing pancreatitis.

METHODS

PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database, and Sino Med were searched to identify all randomized control trials (RCT) and cohort studies comparing the efficacy and safety of endoscopic *vs* surgical management of necrotizing pancreatitis from January 2000 to June 2019. Revman 5.3 was used for statistical analysis.

RESULTS

A total of eight studies were included, with three RCT and five cohort studies. The total number of patients involved was 366, with 167 in the endoscopy group and 199 in the surgery group. Meta-analysis showed no significant difference between the two groups in clinical remission (odds ratio [OR] = 1.3, 95% confidence interval [CI]: 0.58-2.92, P = 0.52), primary composite endpoint (relative risk [RR] = 0.46, 95%CI: 0.17-1.27, P = 0.14), or mortality (OR = 0.78, 95%CI: 0.37-1.56, P = 0.52). Compared to surgery, endoscopic therapy significantly reduced the rates of postoperative complications including new-onset organ failure (OR = 0.40, 95%CI: 0.18-0.90, P = 0.03), enterocutaneous fistula or perforation of a visceral organ (OR = 0.46, 95%CI: 0.23-0.91, P = 0.02), and pancreatic fistula (OR = 0.09, 95%CI: 0.03-0.24, P < 0.00001).

CONCLUSION

Endoscopic treatment, as compared to surgery, significantly reduces complications in patients with necrotizing pancreatitis.

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

Key Words: Necrotizing pancreatitis; Endoscopy; Surgery; Meta-analysis

Zhou Y, Gao ZQ, Zhang XS. Efficacy and safety of endoscopic *vs* surgical management of necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(8): 285-295
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/285.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.285

摘要

背景

消化内镜和外科手术是治疗坏死性胰腺炎的两种主要有创方式, 但比较二者疗效和安全性的研究尚缺乏.

目的

系统评价消化内镜和外科手术治疗坏死性胰腺炎的疗效和安全性.

方法

检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国知网、万方和中国生物医学文献数据库2000-01/2019-06发表的比较内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的随机对照研究(randomized control trials, RCT)和队列研究, 使用Revman5.3软件进行数据分析.

结果

共纳入8篇文献, 其中3篇为RCT, 5篇为队列研究. 患者总数366例, 其中内镜组167例, 手术组199例. Meta分析结果显示: 内镜组和手术组在临床缓解率(OR = 1.3, 95%CI: 0.58-2.92, P = 0.52)、复合结局变量——主要并发症或死亡(RR = 0.46, 95%CI: 0.17-1.27, P = 0.14)和死亡率(OR = 0.78, 95%CI: 0.37-1.56, P = 0.52)上无统计学差异. 术后并发症中, 内镜组相比于手术组, 新发器官衰竭(OR = 0.40, 95%CI: 0.18-0.90, P = 0.03)、肠皮瘘或消化道穿孔(OR = 0.46, 95%CI: 0.23-0.91, P = 0.02)、胰瘘(OR = 0.09, 95%CI: 0.03-0.24, P<0.00001)的发生率显著降低; 而两组间术后腹腔出血、胰腺内分泌和胰腺外分泌功能不全的发生率无统计学差异.

结论

内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的疗效无显著差异, 但内镜可显著降低术后并发症的发生率.

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

关键词: 坏死性胰腺炎; 内镜; 手术; Meta分析

核心提要: 目前比较内镜和手术治疗治疗坏死性胰腺炎疗效和安全性的研究较少. 本研究通过Meta分析发现两种治疗方法疗效相当, 但内镜可显著降低术后并发症的发生率, 提示内镜治疗的安全性显著高于手术.

周颖, 高志强, 张学松. 内镜与手术治疗坏死性胰腺炎疗效和安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(8): 285-295
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/285.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.285

0 引言

急性坏死型胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)约占所有急性胰腺炎的20%, ANP有创干预率(38%)较急性间质水肿型胰腺炎显著升高[1]. ANP中约30%患者出现坏死组织的继发感染, 即感染性胰腺坏死(infected pancreatic necrosis, IPN), 往往需要有创干预治疗; 此外有持续症状的包裹性坏死也是有创干预的指征[2,3].

传统的有创干预方法是开放性手术清除坏死组织, 但随着微创技术的普及, 经皮穿刺引流(percutaneous catheter drainage, PCD)、腹腔镜下胰腺囊肿胃吻合引流术(laparoscopic cystogastrostomy, LC)和可视镜下后腹膜清创术(video-assisted retroperitoneal debridement, VARD)逐渐作为外科首选治疗[1]. 近年来, 随着内镜技术的发展, 内镜下经胃后腹膜胰腺坏死引流(endoscopic transgastric drainage, ETD)和清创术(endoscopic transgastric necrosectomy, ETN)不断得到推广和应用[4]. 外科和内镜治疗方法均可以采用升阶梯方法, PCD或ETD引流效果欠佳者可进一步进行腔镜或内镜下清创术[5]. 比较内镜和手术治疗ANP疗效和安全性的研究不多, 多为回顾性观察性研究, 近期有两个随机对照试验结果发表[6,7], 为ANP的有创治疗提供了更高级别的循证医学证据. 本文通过对2000-01/2019-06间有关消化内镜和手术治疗ANP的研究进行Meta分析, 并就二者的疗效和安全性进行比较.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索方法: 检索英文数据库PubMed、EMBASE、Cochrane Library, 中文数据库中国知网、万方和中国生物医学文献数据库. 英文检索词(包括主题词和自由词): necrotizing pancreatitis, endoscopy, surgery; 中文检索词: 坏死性胰腺炎、内镜、手术. 检

索年限: 2000-01/2019-06. 检索语言为英语和中文. 检索员至少2人.

1.1.2 文献纳入标准: (1)诊断为坏死性胰腺炎且有指征进行有创治疗, 包括IPN和有持续性症状的无菌性坏死/包裹性坏死; (2)有创干预方式包括内镜治疗和手术治疗, 且同时比较两种治疗方式; 内镜治疗包括ETD和ETN, 以及上述内镜治疗方式的升阶梯方法; 手术治疗方式包括PCD、LC、VARD和开腹清创术(open necrosectomy, ON), 以及上述手术方式的升阶梯方法; (3)研究类型: 前瞻性随机对照研究(randomized control trials, RCT)、前瞻性或回顾性队列研究.

1.1.3 文献排除标准: (1)病例报道和未对内镜、手术治疗方式进行比较的观察性研究; (2)未汇报主要结局变量的研究; (3)手术治疗中仅采用PCD、即使治疗效果不佳也未采用微创或开放手术清创的研究; (4)既往接受过坏死性胰腺炎的有创治疗.

1.1.4 结局变量: 临床缓解率、复合结局变量(主要并发症或死亡)、死亡率、主要并发症(包括新发器官衰竭、腹腔出血、肠皮瘘或消化道穿孔、胰瘘)和次要并发症(胰腺内分泌功能不全、外分泌功能不全).

1.2 方法

1.2.1 干预方法: 分为内镜治疗组和手术治疗组.

1.2.2 数据提取: 由两位研究员使用统一的表格独立进行数据提取, 不一致的地方进行协商后决定. 提取的数据包括: 文献题目、作者、发表时间、研究设计方法、样本量、基线疾病严重程度(包括APACHE评分、器官衰竭、CTSI评分)、临床缓解率、复合结局变量、死亡率、主要并发症和次要并发症.

1.2.3 文献的质量评价: (1)RCT采用Cochrane随机试验风险评估工具, 包括7个条目——随机序列产生(选择偏倚)、分配偏倚(选择偏倚)、对研究者和受试者施盲(实施偏倚)、结局数据的完整性(随访偏倚)、选择性报告研究结果(报告偏倚)及其他来源(其他偏倚)对偏倚风险的评估; (2)队列研究: 采用Newcastle-Ottawa量表. 通过三大块共8个条目的方法评价队列研究, 具体包括研究人群选择、可比性、暴露评价或结果评价. Newcastle-Ottawa量表采用星级系统的半量化原则, 满分为9分.

统计学处理 使用Review Manager 5.3软件进行Meta分析, 对二分类变量计算OR或RR, 各效应量均以95%CI表示, $P<0.05$为差异有统计学意义. 用I^2定量分析异质性, $I^2<50\%$认为无明显异质性, 采用固定效应模型分析; $I^2\geq50\%$认为存在明显异质性, 则采用随机效应模型分析. 因同时纳入RCT和观察性研究, 根据研究类型(是否为RCT)进行亚组分析以分析异质性来源. 通过逐一剔除单个研究进行敏感性分析, 以判断其对合并效应量的影响及Meta分析结果的稳定性. 根据Cochrane推荐, 如果纳入文献数量不少于10篇, 发表偏倚通过漏斗图来识别.

2 结果

2.1 检索结果、纳入文献特征和质量 根据Cochrane系统检索策略, 共检索文献1578篇. 通过剔除重复、浏览标题、摘要和阅读全文等筛选后, 最终纳入8篇文献进行Meta分析, 检索流程图见图1. 纳入的8篇文献中3篇为RCT[6-8], 1篇为前瞻性队列研究[9], 4篇为回顾性队列研究[10-13]. 患者总数366例, 其中内镜组167例, 手术组199例. 纳入研究的基线资料见表1. RCT和队列研究的质量评估分别见表2和表3.

2.2 纳入文献Meta分析结果

2.2.1 临床缓解率: 4篇队列研究报道了临床缓解率, 组间无明显异质性(I^2 = 0%, P = 0.99), 采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示内镜组和手术组的临床缓解率无显著差异(OR = 1.3, 95%CI: 0.58-2.92, P = 0.52)(图2).

2.2.2 复合结局变量(主要并发症或死亡): 3个RCT均报道了随访6 mo期间出现的复合结局变量. 组间异质性显著(I^2 = 74%, P = 0.02), 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示内镜组和手术组之间无显著差异(RR = 0.46, 95%CI: 0.17-1.27, P = 0.14)(图3).

2.2.3 死亡率: 8篇文献均报道了死亡率, 采用固定效应模型(I^2 = 41%, P = 0.12)进行Meta分析, 汇总8个研究及nRCT亚组中内镜组和手术组间的死亡率存在显著差异(nRCT亚组: OR = 0.13, 95%CI: 0.03-0.48, P = 0.003; OR = 0.47, 95%CI: 0.24-0.90, P = 0.02); RCT亚组中, 两组间无显著差异(OR = 1.02, 95%CI: 0.44-2.38, P = 0.96)(图4A). 通过敏感性分析剔除一个研究(Bausch等[10], 2012)后可以得到同质性更高的结果(I^2 = 0%, P = 0.50), 汇总及nRCT亚组中内镜组与手术组间的死亡率亦无显著性差异(nRCT亚组: OR = 0.29, 95%CI: 0.04-1.81, P = 0.18; 汇总: OR = 0.78, 95%CI: 0.37-1.56, P = 0.52)(图4B).

2.2.4 术后并发症: (1)新发器官衰竭: 6篇研究报道了术后新发器官衰竭例数. 采用固定效应模型(I^2 = 0%, P = 0.60)进行Meta分析, nRCT亚组中, 内镜组和手术组间无显著差异(OR = 0.74, 95%CI: 0.21-2.61, P = 0.64); RCT亚组及汇总6篇研究, 两组间存在显著性差异(RCT亚组: OR = 0.26, 95%CI: 0.09-0.77, P = 0.02; 汇总: OR = 0.40, 95%CI: 0.18-0.90, P = 0.03)(图5); (2)腹腔出血: 7篇研究报道了术后腹腔出血例数. 采用固定效应模型(I^2 = 0%, P = 0.76)进行Meta分析, 无论是RCT和nRCT亚组还是汇总7个研究, 内镜组和手术组间均无显著差异(RCT亚组: OR = 0.75, 95%CI: 0.31-1.79, P = 0.51; nRCT

表 1　纳入研究的基线资料

Ref.	国家	研究设计	纳入患者	干预措施	例数	APACHE II (IQR)		器官衰竭, *n* (%)		CTSI (IQR)	
					内镜/手术	内镜	手术	内镜	手术	内镜	手术
Bakker *et al*[8], 2012	荷兰	RCT	IPN	ETN *vs* VARD+ON1	10/10	10 (6–14)	11 (7–14)	4 (40)	4 (40)	8 (4–10)	8 (4–10)
van Brunschot *et al*[18], 2018	荷兰	RCT	IPN	ETN+ETN *vs* PCD+VARD	51/47	9 (5–13)	10 (6–13)	22 (43)	21 (45)	6 (6–8)	8 (6–10)
Bang *et al*[7], 2019	美国	RCT	IPN	ETD+ETN *vs* LC+VARD1	34/32	30 (26–35)	21 (16–23)	9 (26.5)	10 (31.3)	33 (97.1)[a]	29 (90.6)[a]
Bausch *et al*[10], 2012	德国	RCS	IPN/WON	ETN *vs* VARD+ON	18/44	NA	NA	0	24 (54.5)	NA	NA
Kumar *et al*[11], 2014	美国	RCS	IPN/WON	ETN *vs* LC+ON	12/12	10.1 ± 1.1	9.4 ± 1.2	0	1 (8.3)	8.3 ± 0.8	7.8 ± 0.8
Tan *et al*[12], 2014	法国	RCS	IPN	ETD+ETN *vs* ON	11/21	9 (5–11)	12 (10–16)	1 (9)	13 (60)	8 (5–8)	6 (5–6)
Khreiss *et al*[13], 2015	美国	RCS	WON	ETD+ETN *vs* LC	20/20	NA	NA	NA	NA	NA	NA
He *et al*[9], 2017	中国	PCS	IPN	ETD+ETN *vs* PCD+ON	11/13	7 (6–10)	10 (8–14)	2 (18.2)	4 (30.8)	5 (4–8)	6 (4–8)

[1]剔除经PCD引流就得到临床缓解的病例. aCTSI≥8. RCT: 随机对照研究; RCS: 回顾性队列研究; PCS: 前瞻性队列研究; IPN: 感染性胰腺坏死; WON: 包裹性坏死; PCD: 经皮穿刺引流; LC: 腹腔镜下胰腺囊肿胃吻合引流术; VARD: 可视镜下后腹膜清创术; ETD: 内镜下经胃后腹膜胰腺坏死引流; ETN: 内镜下经胃后腹膜胰腺坏死清创术; ON: 开腹清创手术; IQR: 四分位距; CTSI: 严重指数; NA: 不详.

表 2　前瞻性随机对照研究质量评估(Cochrane分析偏倚评估)

Ref.	随机序列的产生	分配方案隐藏	对受试者和工作人员设盲	结果评估设盲	结果数据不全	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Bakker *et al*[8], 2012	低分险	低分险	高分险	低分险	低分险	低分险	低分险
van Brunschot *et al*[18], 2018	低分险	低分险	高分险	低分险	低分险	低分险	低分险
Bang *et al*[7], 2019	低分险	低分险	高分险	低分险	低分险	低分险	低分险

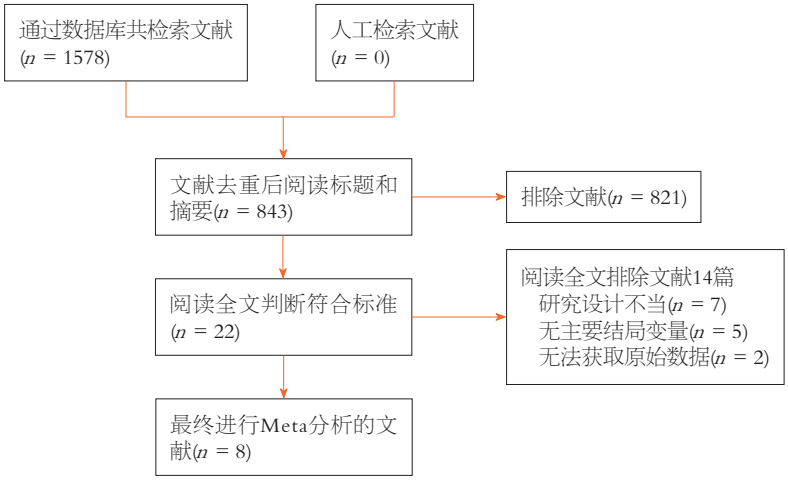


图 1　检索流程图.

亚组: OR = 0.54, 95%CI: 0.19-1.55, P = 0.25; 汇总: OR = 0.65, 95%CI: 0.33-1.27, P = 0.21)(图6); (3)肠皮瘘或消化道穿孔: 7篇研究报道了术后肠皮瘘或消化道穿孔例数. 采用固定效应模型(I^2 = 0%, P = 0.56)进行Meta分析,

表 3　队列研究质量评估(Newcastle-Ottawa量表)

Ref.	研究人群选择	组间可比性	结果测量	总分
Bausch *et al*[10], 2012	4	0	3	7
Kumar *et al*[11], 2014	4	2	3	9
Tan *et al*[12], 2014	4	1	3	8
Khreiss *et al*[13], 2015	4	0	3	7
He *et al*[9], 2017	4	2	3	9

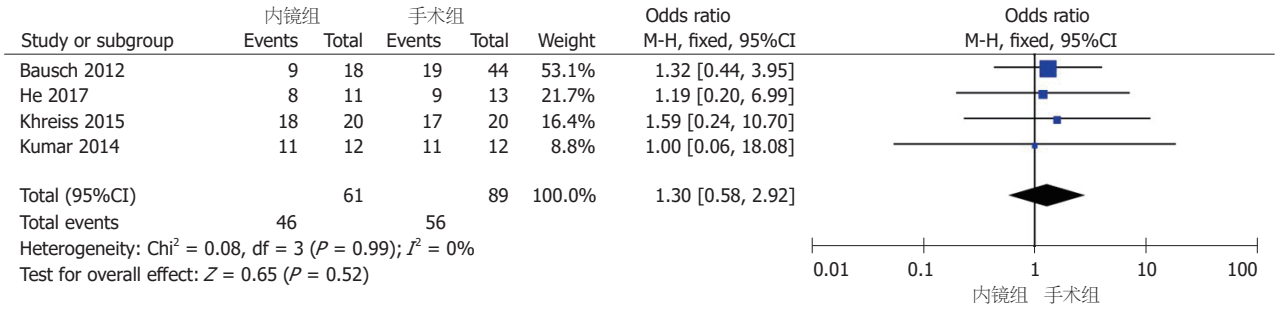


图 2　内镜组与手术组临床缓解率的比较.

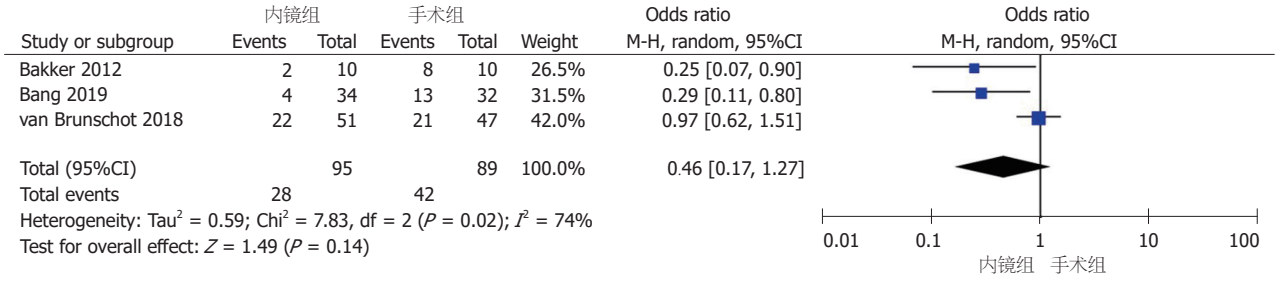


图 3　内镜组与手术组复合结局变量的比较.

nRCT亚组中, 内镜组和手术组间无显著差异(OR = 0.69, 95%CI: 0.28-1.70, P = 0.43); RCT亚组及汇总7篇研究, 两组间存在显著性差异(RCT亚组: OR = 0.27, 95%CI: 0.09-0.79, P = 0.02; 汇总: OR = 0.46, 95%CI: 0.23-0.91, P = 0.02)(图7); (4)胰瘘: 6篇研究报道了术后胰瘘例数. 采用固定效应模型(I^2 = 0%, P = 0.93)进行Meta分析, 无论是RCT和nRCT亚组还是汇总6个研究, 内镜组和手术组间均存在显著差异(RCT亚组: OR = 0.07, 95%CI: 0.02-0.24, P<0.0001; nRCT亚组: OR = 0.13, 95%CI: 0.02-0.72, P = 0.02; 汇总: OR = 0.09, 95%CI: 0.03-0.24, P<0.00001)(图8).

2.2.5 次要并发症: (1)胰腺内分泌功能不全: 6篇文献报道了术后内分泌功能不全例数. 采用固定效应模型(I^2 = 26%, P = 0.24)进行Meta分析, nRCT亚组和汇总结果中, 内镜组和手术组间存在显著差异(nRCT亚组: OR = 0.12, 95%CI: 0.03-0.54, P = 0.005; 汇总: OR = 0.48, 95%CI: 0.26-0.88, P = 0.02); RCT亚组中, 两组间无显著差异(OR = 0.76, 95%CI: 0.37-2.38, I^2 = 0%, P = 0.45)(图9A). 通过敏感性分析剔除一个研究(Kumar等[11], 2014)后可以得到同质性更高的结果(I^2 = 0%, P = 0.62), nRCT亚组和汇总的术后内分泌功能不全均无显著性差异(nRCT亚组: OR = 0.22, 95%CI: 0.04-1.33, P = 0.10; 汇总: OR = 0.61, 95%CI: 0.32-1.17, P = 0.14)(图9B); (2)胰腺外分泌功能不全: 5篇研究报道了术后胰腺外分泌功能不全的例数. 采用固定效应模型(I^2 = 0%, P = 0.57)进行Meta分析, 无论是RCT和nRCT亚组还是汇总5个研究, 内镜组和手术组间均无显著差异(RCT亚组: OR = 0.77, 95%CI: 0.37-1.61, P = 0.49; nRCT亚组: OR = 0.86, 95%CI: 0.26-2.86, P = 0.80; 汇总: OR = 0.80, 95%CI: 0.43-1.49, P = 0.47)(图10).

2.3 发表偏倚分析 本研究共纳入8篇研究, 其中8篇文献均报道了结局变量死亡率, 因其中一篇两组死亡率均为0, 无法计算OR值(Khreiss等[13], 2015); 另有7篇研究报道了结局变量肠皮瘘或消化道穿孔. 故选用这两项结局变量绘制漏斗图(图11). 根据Cochrane推荐, 通过漏斗图识别发表偏倚一般需要纳入文献数量不少于10篇, 本研究

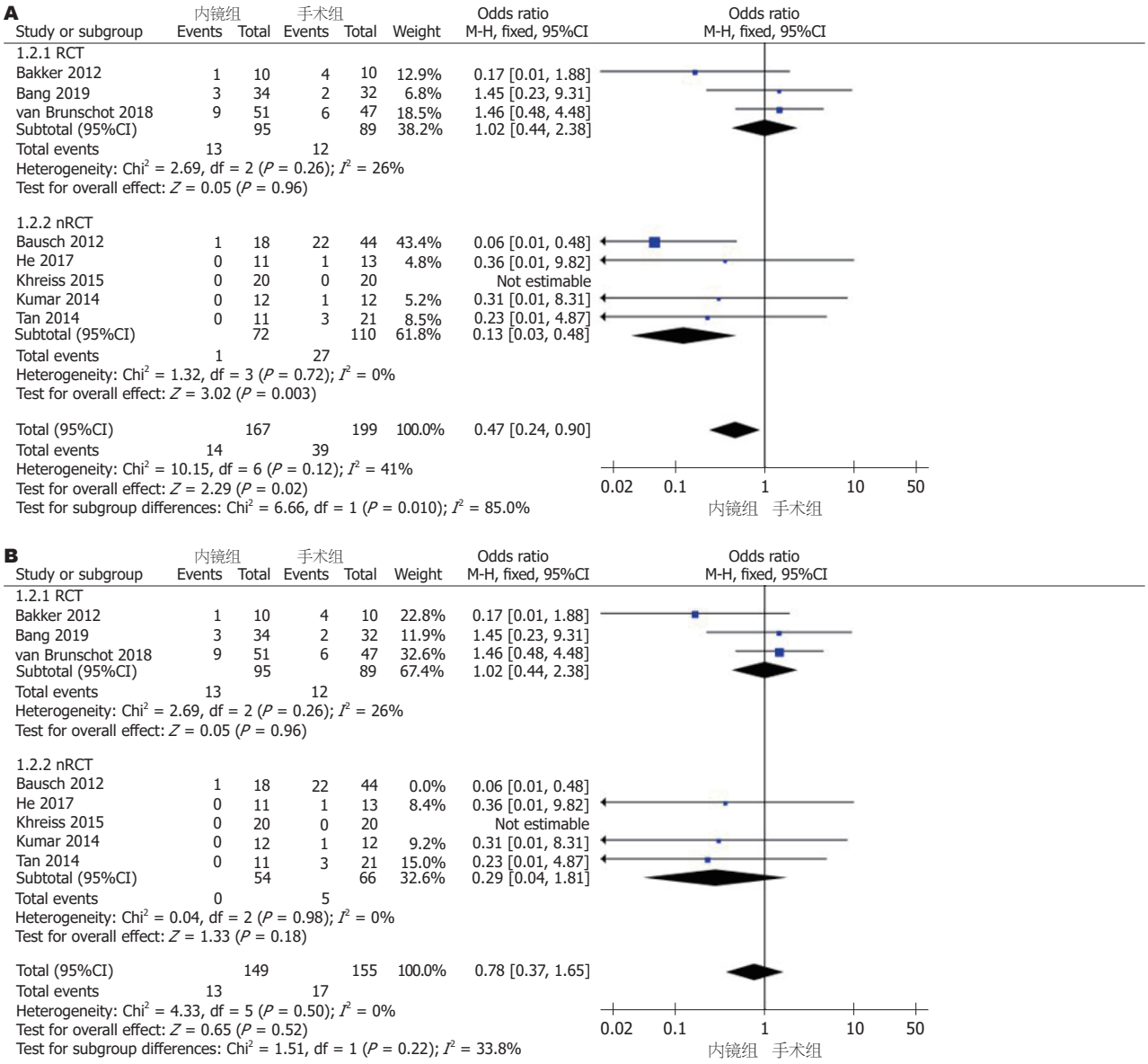


图 4 内镜组与手术组死亡率的比较. A: 剔除Bausch, 2012研究前; B: 剔除Bausch, 2012研究后.

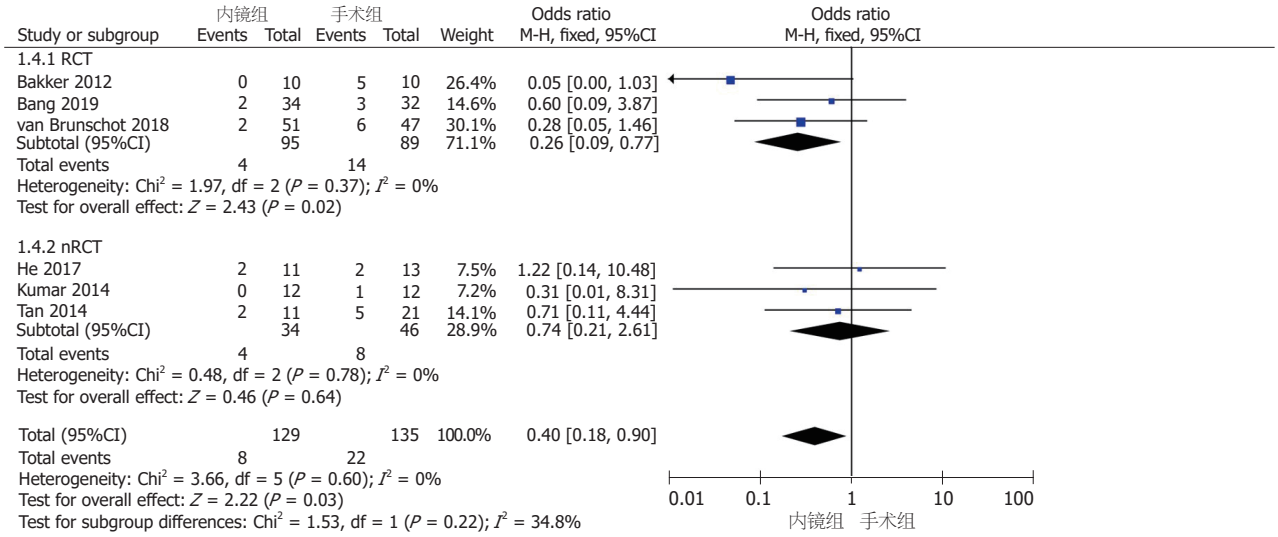


图 5 内镜组与手术组术后新发器官衰竭的比较.

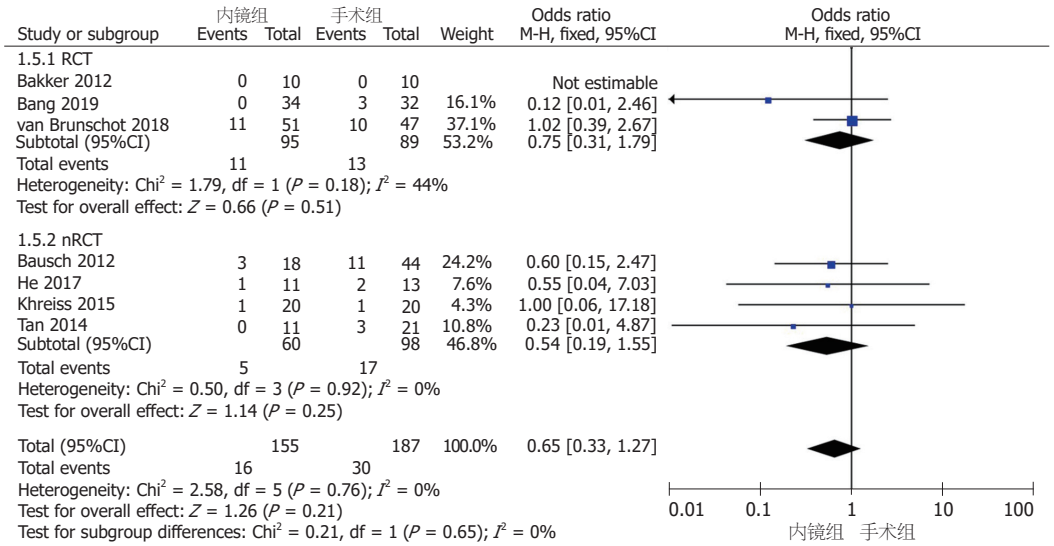


图 6 内镜组与手术组术后腹腔出血的比较.

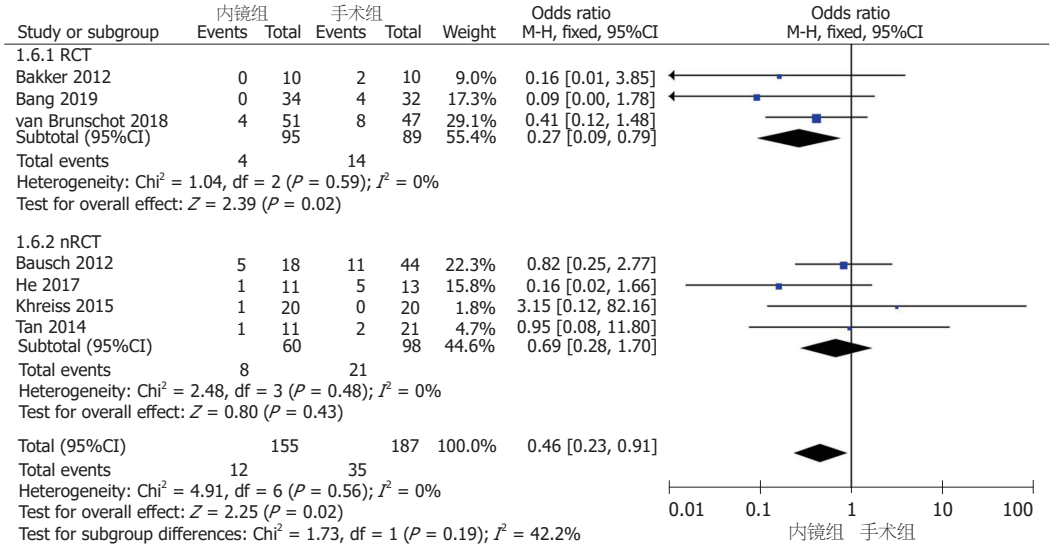


图 7 内镜组与手术组术后肠皮瘘或消化道穿孔的比较.

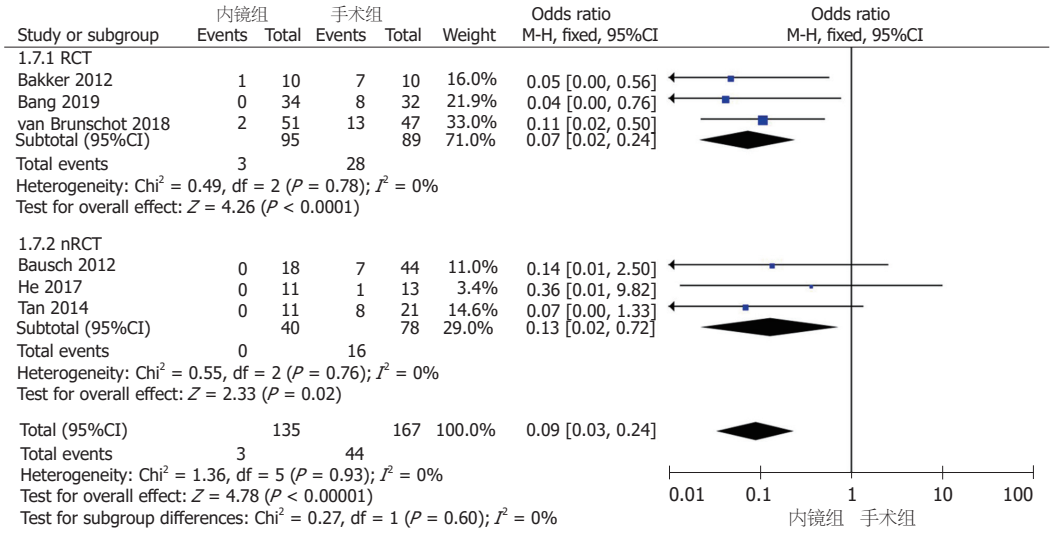


图 8 内镜组与手术组术后胰瘘的比较.

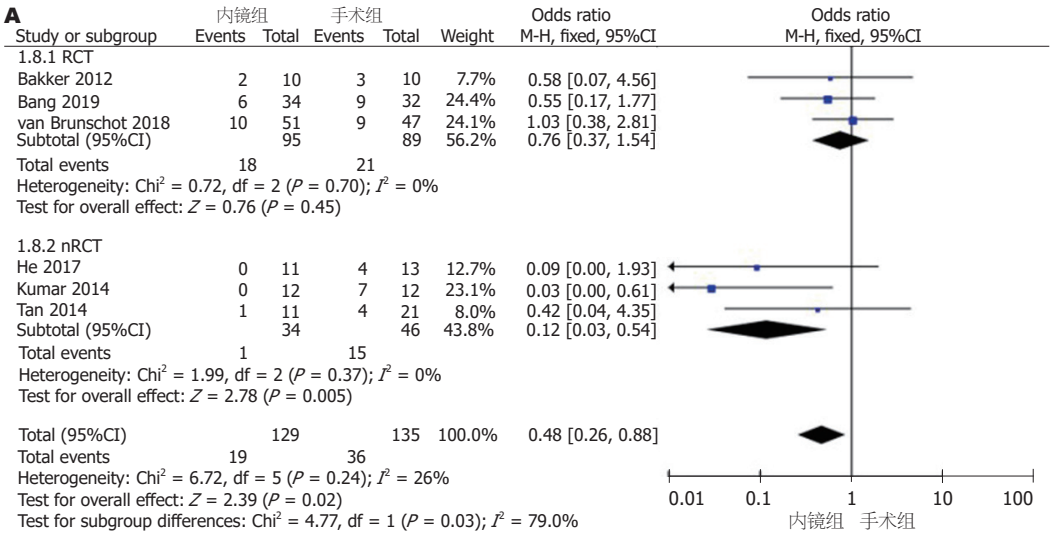


图 9 内镜组与手术组术后胰腺内分泌功能不全的比较. A: 剔除Kumar, 2014研究前; B: 剔除Kumar, 2014研究后.

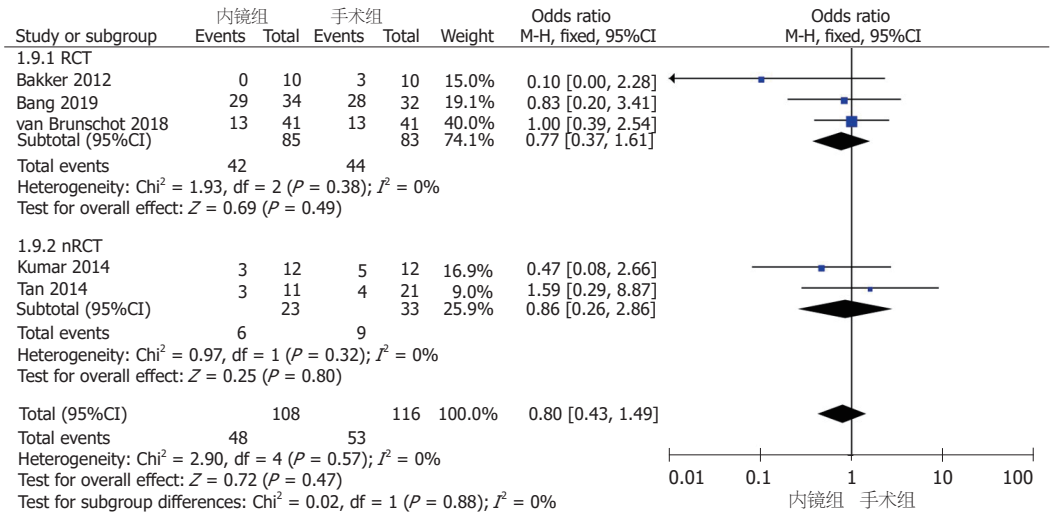


图 10 内镜组与手术组术后胰腺外分泌功能不全的比较.

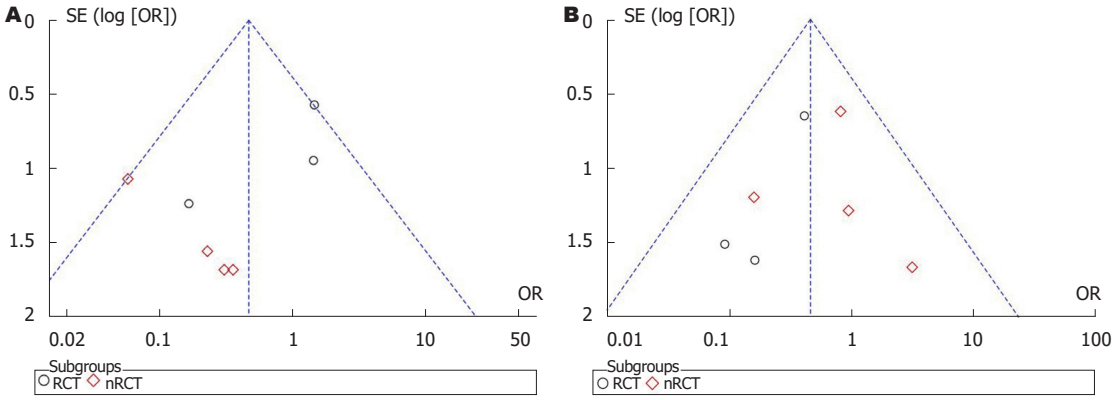


图 11 漏斗图. A: 死亡率; B: 肠皮瘘或消化道穿孔.

纳入文献不足10篇, 漏斗图中散点分布不完全对称, 提示可能存在发表偏倚.

3 讨论

本研究通过Meta分析比较了内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的疗效和安全性. 结果表明, 两组间临床缓解率无显著差异, 提示疗效相当; 但内镜治疗相比于手术可显著降低复合结局变量中3种并发症的发生率, 分别是新发器官衰竭、肠皮瘘或消化道穿孔以及胰瘘, 说明内镜治疗的安全性高于手术治疗. 该研究结果有利于指导未来坏死性胰腺炎的首选有创治疗方式.

最新版《中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳)》[14]指出, 感染性坏死和有症状的无菌性坏死是有创治疗的主要适应症. 过去十余年, 坏死性胰腺炎的有创治疗方法中传统开腹清创已逐渐被微创外科手术取代[1,15,16]. 2010年发表的一项高质量RCT结果显示, 微创手术可显著降低死亡率和术后并发症, 此后发表的多篇系统评价也得出了相同的结论[15,17,18]. 随着内镜技术的发展, 内镜下引流和清创技术(ETD和ETN)不断得到应用, 单臂荟萃分析也肯定了内镜治疗的有效性和安全性[4,19].

一直到近期, 比较内镜和手术治疗坏死性胰腺炎优劣的研究不多, 大多是回顾性队列研究, 存在大量混杂因素导致结果可信度不高. 近两年发表的两篇RCT为该领域提供了较高质量循证医学证据[6,7]. 到目前为止共有3个RCT比较内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的疗效和安全性, 但单个研究的病例数有限, 且每个研究采用的内镜或手术治疗方法不尽相同, 研究结果也有差异; 此外RCT仅纳入IPN患者, 而未考虑有症状的无菌性坏死, 结论适用范围受到限制. 因此本研究综合已发表的所有临床研究结果, 共纳入3个RCT和5个研究质量较高的队列研究, 系统评价内镜和手术治疗坏死性胰腺炎(包括IPN和WON)的优劣, 为指导坏死性胰腺炎的有创治疗选择提供了中级证据.

检索文献发现既往也有该主题的Meta分析发表[20-22]. 2018年和2019年分别发表了一篇该领域最新且样本量较大的RCT研究[6,7], 罗德等[20]和Hu等[22]的Meta分析未纳入这两个RCT, 此外罗德等的研究未纳入一篇质量较高的前瞻性队列研究[9]. Bang等[21]的研究仅纳入了3个RCT, 研究对象局限于感染性胰腺坏死患者, 虽然研究方法质量较高, 但病例数少、不适用于有症状的无菌性坏死患者. 本研究对上述Meta分析进行了更新, 且同时纳入RCT和质量较高的队列研究, 研究对象同时覆盖感染性胰腺坏死和有症状的无菌性坏死, 研究结果更全面、更具可推广性.

当然, 本研究也存在一定局限性. 因考虑到研究和病例数量有限, 同时纳入了RCT和队列研究, 不同的研究方法可能导致纳入研究的异质性增加, 产生偏倚. 本研究设定了严格的纳入和排除标准, 对各结局变量进行RCT和非RCT亚组分析, 并对异质性较高的结局变量进行敏感性分析. 通过以上三种方法, 本研究纳入的研究质量较高, 各结局变量不同研究间的异质性低, 保证了最终Meta分析结果的可靠性. 此外, 因纳入文献总数不足10篇, 通过漏斗图识别发表偏倚存在一定困难性.

综上所述, 我们的Meta分析结果显示, 内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的疗效无显著差异; 但相比于手术, 内镜治疗可显著降低术后并发症(包括新发器官衰竭、肠皮瘘或消化道穿孔和胰瘘)的发生率. 因此, 在内镜操作技术成熟、胰腺坏死位于内镜操作可及位置的情况下, 可将内镜作为坏死性胰腺炎有创治疗的一线方法. 未来的研究应关注操作技术的规范化以及治疗流程的优化, 为临床医生提供更具操作性的治疗方案.

文章亮点

实验背景

坏死性胰腺炎的有创治疗方式主要有消化内镜和外科

手术. 以往比较两者安全性和疗效的研究较少且多为回顾性研究, 但近期发表了两篇该领域高质量随机对照研究(randomized control trials, RCT)结果. 因此对已有研究进行荟萃分析有望为该领域提供更高级别的循证医学证据.

实验动机

本研究拟就内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的临床研究进系统评价和荟萃分析, 对二者的疗效和安全性进行比较. 为临床工作中选择坏死性胰腺炎的有创治疗方式提供可靠指导.

实验目标

本研究的目标是对比较内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的RCT和队列研究进行Meta分析, 得出两者在疗效和安全性上的优劣, 为指导坏死性胰腺炎的有创治疗选择提供更高级别的循证医学证据.

实验方法

本研究检索了多个中英文数据库2000-01/2019-06发表的比较内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的RCT和队列研究, 提取临床缓解率、复合结局变量(主要并发症或死亡)、死亡率、主要和次要并发症等结局变量, 采用Revman 5.3软件进行数据分析, 并进行亚组分析和敏感性分析.

实验结果

本研究通过Meta分析比较了内镜和手术治疗坏死性胰腺炎在疗效和安全性上的优劣, 达到了上述实验目标. 共纳入3篇RCT和5篇队列研究, 患者总数366例, 内镜组和手术组分别为167和199例. Meta分析结果显示: 内镜组和手术组在临床缓解率、复合结局变量(主要并发症或死亡)和死亡率上无统计学差异. 术后并发症中, 内镜组相比于手术组, 新发器官衰竭(OR = 0.40, 95%CI: 0.18-0.90, P = 0.03)、肠皮瘘或消化道穿孔(OR = 0.46, 95%CI: 0.23-0.91, P = 0.02)、胰瘘(OR = 0.09, 95%CI: 0.03-0.24, P<0.00001)的发生率显著降低; 两组间术后腹腔出血、胰腺内分泌和外分泌功能不全的发生率无统计学差异. 本研究结果更新了该领域的循证医学证据, 为指导坏死性胰腺炎的有创治疗选择提供了中级证据.

实验结论

本研究通过Meta分析发现内镜和手术治疗坏死性胰腺炎的疗效相当, 但相比手术, 内镜可显著降低新发器官衰竭、肠皮瘘或消化道穿孔和胰瘘等术后并发症的发生率, 提示内镜治疗的安全性高于手术. 该结果有利于指导临床工作中对坏死性胰腺炎有创治疗方式的选择.

展望前景

本研究虽然通过严格的纳入和排除标准对纳入研究进行了层层筛选, 但各研究间的研究方法尤其是内镜和手术的具体操作技术和流程仍存在较大异质性. 因此, 未来的研究应关注操作技术的规范化以及治疗流程的优化, 为临床医生提供更具操作性的治疗方案.

4 参考文献

1 van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, Boermeester MA, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, van Ramshorst B, Schaapherder AF, van der Harst E, Hofker S, Nieuwenhuijs VB, Brink MA, Kruyt PM, Manusama ER, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, Cuesta MA, Wahab PJ, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1254-1263 [PMID: 21741922 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.073]

2 Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, Besselink M, Deviere J, Oliveira Ferreira A, Gyökeres T, Hritz I, Hucl T, Milashka M, Papanikolaou IS, Poley JW, Seewald S, Vanbiervliet G, van Lienden K, van Santvoort H, Voermans R, Delhaye M, van Hooft J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018; 50: 524-546 [PMID: 29631305 DOI: 10.1055/a-0588-5365]

3 Gluck M, Ross A, Irani S, Lin O, Hauptmann E, Siegal J, Fotoohi M, Crane R, Robinson D, Kozarek RA. Endoscopic and percutaneous drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces hospital stay and radiographic resources. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1083-1088 [PMID: 20870036 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.010]

4 van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley JW, Gooszen HG, Bruno M, van Santvoort HC. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc* 2014; 28: 1425-1438 [PMID: 24399524 DOI: 10.1007/s00464-013-3382-9]

5 Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020; 158: 67-75.e1 [PMID: 31479658 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064]

6 van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WMU, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römkens TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 51-58 [PMID: 29108721 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32404-2]

7 Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, Sutton B, Hasan MK,

Navaneethan U, Feranec N, Wilcox CM, Tharian B, Hawes RH, Varadarajulu S. An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1027-1040.e3 [PMID: 30452918 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.031]

8 Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1053-1061 [PMID: 22416101 DOI: 10.1001/jama.2012.276]

9 He WH, Zhu Y, Zhu Y, Liu P, Zeng H, Xia L, Yu C, Chen HM, Shu X, Liu ZJ, Chen YX, Lu NH. The outcomes of initial endoscopic transluminal drainage are superior to percutaneous drainage for patients with infected pancreatic necrosis: a prospective cohort study. *Surg Endosc* 2017; 31: 3004-3013 [PMID: 28205028 DOI: 10.1007/s00464-016-5324-9]

10 Bausch D, Wellner U, Kahl S, Kuesters S, Richter-Schrag HJ, Utzolino S, Hopt UT, Keck T, Fischer A. Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. *Surgery* 2012; 152: S128-S134 [PMID: 22770962 DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.021]

11 Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas* 2014; 43: 1334-1339 [PMID: 25083997 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000213]

12 Tan V, Charachon A, Lescot T, Chafaï N, Le Baleur Y, Delchier JC, Paye F. Endoscopic transgastric versus surgical necrosectomy in infected pancreatic necrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 770-776 [PMID: 25153999 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.016]

13 Khreiss M, Zenati M, Clifford A, Lee KK, Hogg ME, Slivka A, Chennat J, Gelrud A, Zeh HJ, Papachristou GI, Zureikat AH. Cyst Gastrostomy and Necrosectomy for the Management of Sterile Walled-Off Pancreatic Necrosis: a Comparison of Minimally Invasive Surgical and Endoscopic Outcomes at a High-Volume Pancreatic Center. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1441-1448 [PMID: 26033038 DOI: 10.1007/s11605-015-2864-6]

14 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳). 中华胰腺病杂志 2019; 19: 321-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]

15 van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-1502 [PMID: 20410514 DOI: 10.1056/NEJMoa0908821]

16 勾善淼, 吴河水, 张宇舜, 熊炯炘, 周峰, 赵刚, 殷涛, 杨明, 彭涛, 崔静, 周伟, 郭尧, 王博, 刘志强, 周笑笑, 王春友. 坏死性胰腺炎外科干预模式的变迁及其疗效分析. 中华外科杂志 2019; 57: 733-737 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529?5815.2019.10.004]

17 Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011383 [PMID: 27083933 DOI: 10.1002/14651858.CD011383.pub2]

18 van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, Boermeester MA, Bollen TL, Bruno MJ, Carter R, French JJ, Coelho D, Dahl B, Dijkgraaf MG, Doctor N, Fagenholz PJ, Farkas G, Castillo CFD, Fockens P, Freeman ML, Gardner TB, Goor HV, Gooszen HG, Hannink G, Lochan R, McKay CJ, Neoptolemos JP, Oláh A, Parks RW, Peev MP, Raraty M, Rau B, Rösch T, Rovers M, Seifert H, Siriwardena AK, Horvath KD, van Santvoort HC. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut* 2018; 67: 697-706 [PMID: 28774886 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313341]

19 Puli SR, Graumlich JF, Pamulaparthy SR, Kalva N. Endoscopic transmural necrosectomy for walled-off pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 50-53 [PMID: 24212912 DOI: 10.1155/2014/539783]

20 罗德, 苏松, 刘向东, 杜鹃, 刘江, 陈鑫培, 周鹏程, 李波. 内镜经胃方式对比外科方式治疗感染坏死性胰腺炎的Meta分析. 中国内镜杂志 2018; 24: 17-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.12.004]

21 Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. *Dig Endosc* 2020; 32: 298-308 [PMID: 31220368 DOI: 10.1111/den.13470]

22 Hu Y, Li C, Zhao X, Cui Y. An endoscopic or minimally invasive surgical approach for infected necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 471-480 [PMID: 31021167 DOI: 10.17235/reed.2019.5792/2018]

编辑: 王禹乔 电编: 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4月28日; 28(8): 296-300

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i8.296

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

某三级医院食管癌患者术后对疾病不确定感与社会支持和生活质量相关性分析

吴海珍

吴海珍, 浙江省义乌市中心医院心胸外科 浙江省义乌市 322000

吴海珍, 主管护师, 主要从事临床心胸外科护理工作.

作者贡献分布: 本文由吴海珍独立完成.

通讯作者: 吴海珍, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院心胸外科. wuhaizhen01@126.com

收稿日期: 2020-03-09
修回日期: 2020-04-05
接受日期: 2020-04-11
在线出版日期: 2020-04-28

Correlation among postoperative uncertainty, social support, and quality of life in patients with esophageal cancer in a tertiary hospital

Hai-Zhen Wu

Hai-Zhen Wu, Department of Cardiothoracic Surgery, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Zhen Wu, Nurse-in-Charge, Department of Cardiothoracic Surgery, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. wuhaizhen01@126.com

Received: 2020-03-09
Revised: 2020-04-05
Accepted: 2020-04-11
Published online: 2020-04-28

Abstract

BACKGROUND

Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors. It is easy to cause patients to change their dietary structure after surgery, which leads to decreased quality of life. The decrease of quality of life affects the patients' psychosocial mood to some extent, and the degree of social support is one of the important factors affecting the quality of life of cancer patients.

AIM

To investigate the correlation among the feeling of disease uncertainty, social support, and quality of life in patients with esophageal cancer after operation in a tertiary hospital.

METHODS

A total of 120 patients admitted to Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province from February 2017 to September 2019 after esophageal cancer surgery were selected as study subjects. After admission, the patients were investigated and analyzed using the scales of disease uncertainty, social support status, and quality of life. SPSS 23.0 software was used to analyze the data, and the correlation between postoperative quality of life and social support was analyzed by multiple regression.

RESULTS

The disease uncertainty scores of patients with esophageal cancer were 68-126 (102.65 ± 8.76). Among the four dimensions, the score of uncertainty dimension was 3.56 ± 0.46, the complexity score was 2.87 ± 0.52, the score of unpredictability of prognosis was 3.12 ± 0.35, and the score of lack of information was 3.62 ± 0.34. The postoperative social support score of patients with esophageal cancer was 41.87 ± 8.96, which was significantly higher than the norm score (33.75 ± 4.12; $P < 0.05$). The scores of body function, role function, and overall health dimensions of the postoperative quality of life scale in patients with esophageal cancer were positively correlated with social support ($r = 0.724$, 0.602,

and 0.654, respectively). Physical function and overall health were positively correlated with subjective support (r = 0.712, 0.625). Body function was positively correlated with objective support (r = 0.528). Role function and overall health were positively correlated with paired support utilization (r = 0.538, 0.526).

CONCLUSION

The overall postoperative quality of life of patients with esophageal cancer is positively correlated with three dimensions of social support, indicating that social support plays an important role in patients' quality of life.

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

Key Words: Esophageal cancer after surgery; Sense of disease uncertainty; Social support; Quality of life; Correlation analysis

Wu HZ. Correlation among postoperative uncertainty, social support, and quality of life in patients with esophageal cancer in a tertiary hospital. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(8): 296-300
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/296.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.296

摘要

背景

食管癌是常见恶性肿瘤之一, 由于手术后易致患者饮食结构改变, 导致生活质量下降. 生活质量的降低在一定程度上影响患者社会心理情绪, 社会支持程度是影响肿瘤患者生活质量诸多因素中重要因素之一.

目的

旨在探讨某三级医院食管癌患者术后对疾病不确定感与社会支持和生活质量相关性分析.

方法

选择2017-02/2019-09在浙江省义乌市中心医院收治的食管癌术后患者120例为研究对象, 入院后对患者进行疾病不确定感, 社会支持状况及生活质量量表进行调查分析. 采用SPSS 23.0软件分析数据, 术后生活质量与社会支持间的相关性采用多元回归分析.

结果

食管癌患者术后疾病不确定感得分68-126分, 平均102.65分±8.76分; 其4个维度中不明确性维度评分为3.56分±0.46分, 复杂性评分为2.87分±0.52分, 预后的不可预测性3.12分±0.35分, 信息缺乏评分为3.62分±0.34分. 食管癌患者术后术后社会支持评分为41.87分±8.96分, 明显高于常模评分33.75分±4.12分, 二者比较差异有统计学意义(P<0.05). 食管癌患者术后生活质量中的躯体功能, 角色功能以及整体健康与社会支持呈正相关(r = 0.724, 0.602, 0.654); 躯体功能和整体健康与主观支持呈正相关(r = 0.712, 0.625); 躯体功能与客观支持呈正相关(r = 0.528); 角色功能和整体健康与对支持利用呈正相关(r = 0.538, 0.526).

结论

食管癌患者术后生活质量的整体健康与社会支持的3个维度呈正相关, 可见社会支持对患者的生活质量具有重要作用.

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

关键词: 食管癌术后; 疾病不确定感; 社会支持; 生活质量; 相关性分析

核心提要: 食管癌手术后易致患者生活质量下降. 生活质量是评价患者健康生活和医疗护理成效的重要目标之一, 在临床上可作为肿瘤疾病的终点指标和治疗方案的参考依据.

吴海珍. 某三级医院食管癌患者术后对疾病不确定感与社会支持和生活质量相关性分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(8): 296-300
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/296.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.296

0 引言

食管癌是常见恶性肿瘤之一, 手术治疗是其首选方案, 由于手术后易致患者饮食结构改变, 导致生活质量下降[1,2]. 生活质量是评价患者健康生活和医疗护理成效的重要目标之一, 在临床上可作为肿瘤疾病的终点指标和治疗方案的参考依据. 对于患者而言, 生活质量的降低在一定程度上影响患者社会心理情绪, 因此, 食管癌患者术后的社会心理行为已经备受广大医护人员及家属的热切关注. 有研究表明[3], 社会支持程度是影响肿瘤患者生活质量诸多因素中重要因素之一. 食管癌患者术后对其疾病预后及生活质量无比担忧, 对疾病存在不确定感, 容易产生焦虑、抑郁负面情绪. 本研究对我院120例食管癌患者术后的疾病不确定感, 社会支持和生活质量进行调查, 并探讨三者之间的相关性, 旨在为改善患者生活质量提供重要价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-02/2019-09在浙江省义乌市中心医院收治的食管癌术后患者120例为研究对象, 其中男66例, 女54例; 年龄47-78岁, 平均65.8岁±9.2岁; 病程1-6年, 平均3.8年±1.6年; 婚姻状况: 已婚106例, 离异10例,

丧偶4例. 文化程度: 高中及以下36例, 大专及本科74例, 研究生10例. 纳入标准: (1)食管癌术后患者; (2)在我院住院治疗者; (3)具有一定的语言沟通能力和理解能力者; (4)均知情同意并愿意参加者; (5)经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)诊断为食管癌但未行手术者; (2)有严重心肝肾疾病者; (3)有精神系统疾病者; (4)有其他严重疾病影响生活质量者; (5)有语言或听力障碍者.

1.2 方法 在入院后对患者进行疾病不确定感状况, 社会支持状况及生活质量调查分析. 课题负责人发放量表, 认真细心向患者讲解注意事项, 并指导和监督患者正确填写, 量表24 h收回. (1)疾病不确定感[4]: 该量表有33个条目, 均采用uken 5个计分法,分值范围32.0-160.0分, 分数越高患者不确定感程度越高. 可分为4个维度, 即不明确性(含13个条目), 复杂性(含7个条目), 与疾病相关的信息缺乏或不一致性(含7个条目)和疾病预后的不可预测性(含5个条目). 该量表内部一致性信度Cronbachs α为0.65-0.95; (2)社会支持状况[5]: 该量表包含客观支持, 主观支持和对社会支持的利用度3个维度, 共10个条目; (3)生活质量量表: 采用欧洲癌症研究与治疗组织的癌症患者生活质量核心问卷[6], 该量表共30个项目, 包括患者躯体功能, 角色功能, 情感功能, 认知功能和社会功能5个维度以及整体健康状况, 5个维度(前28个项目)得分值越高表明受测试者功能状况越低, 症状越明显, 最后2个项目反向计分.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验; 术后生活质量与社会支持间的相关性分析进行多元回归分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷120份, 回收问卷120份, 问卷有效回收率为100%.

2.2 食管癌患者术后疾病不确定感评分 疾病不确定感得分68-126分, 平均102.65分±8.76分; 其4个维度中不明确性维度评分为3.56分±0.46分, 复杂性评分为2.87分±0.52分,预后的不可预测性3.12分±0.35分, 信息缺乏评分为3.62分±0.34分.

2.3 食管癌患者术后社会支持情况评分 患者术后社会支持评分为41.87分±8.96分, 明显高于常模评分33.75分±4.12分[7], 二者比较差异有统计学意义($P<0.05$).

2.4 食管癌患者术后生活质量与社会支持间的相关性分析 患者术后生活质量中的躯体功能, 角色功能以及整体健康与社会支持呈正相关(r = 0.724, 0.602, 0.654); 躯体功能和整体健康与主观支持呈正相关(r = 0.712, 0.625); 躯体功能与客观支持呈正相关(r = 0.528); 角色功能和整体健康与对支持利用呈正相关(r = 0.538, 0.526)(表1).

3 讨论

食管癌患者术后不仅承受手术创伤对身体的伤害, 还要承受疾病对心理产生的痛苦, 严重影响患者生活质量. 这与手术后患者饮食结构改变, 生活方式和社会交往的改变有很大关系, 从而导致患者对疾病的不确定感. 本研究结果表明, 患者术后疾病不确定感得分为68-126分, 平均102.65分±12.76分, 处于中等水平, 这与国外研究报道基本一致[8]. 其4个维度中患者对疾病的不明确性评分最高, 其次分别为疾病信息的缺乏, 对疾病的不可预测性及复杂性. 疾病的不明确性主要指患者对疾病状态的不明确性, 对疾病未来结果无法预测, 当患者无法预测时疾病不确定感就会增加. 其次是对疾病相关信息缺乏, 这说明患者在得知自己患病时应该对疾病的诊断、检查、定期复查和治疗等信息均有需要[9], 所以在临床上医护人员向患者健康宣教时要采用通俗易懂的表达方式, 认真向患者讲解疾病的病因, 发病机理, 发病过程, 诊断治疗以及预后, 让患者对疾病充分认识和了解, 以更好的了解自己的病情.

生活质量的高低对评价患者预后具有一定的参考价值, 本研究从整体健康状况及其5个维度的角度对食管癌患者术后的生活质量进行评分, 结果表明, 患者术后整体健康状况较差, 尤其是躯体功能, 角色功能, 社会功能评分较高, 其功能状态较低. 这可能与患者术后承受的病痛和心理痛苦有关, 患者术后病痛使其无法正常参与社会活动和发挥日常生活中的某些角色, 慢慢出现回避和退缩[10]. 所以, 食管癌患者术后由于疾病和治疗的影响, 均存在不同程度的生活质量问题, 应引起广大医护人员和家庭及社会的重视和支持. 社会支持是针对患者构建的社会关系, 包括家人、亲戚、朋友或同事等各种社会关系, 对患者的主观和/或客观生活具有一定的影响力[11,12]. 良好的社会支持可促进患者身体趋于恢复, 反之亦然. 本研究对食管癌患者术后进行社会支持评分为41.87分±8.96分, 明显高于国内常模评分33.75分±4.12分($P<0.05$), 可见食管癌患者术后获得的社会支持明显高于健康人群, 在一定程度上要帮助患者构建良好的社会关系.

本研究对食管癌患者术后生活质量与其社会支持进行相关性分析, 结果表明, 患者术后生活质量中的躯体功能, 角色功能以及整体健康与社会支持呈正相关(r = 0.724, 0.602, 0.654); 躯体功能和整体健康与主观支持呈正相关(r = 0.712, 0.625); 躯体功能与客观支持呈正相

表 1　食管癌患者术后生活质量与社会支持的相关分析(n = 120)

项目	整体健康	躯体功能	角色功能	情感功能	认知功能	社会功能
社会支持						
r值	0.654	0.724	0.602	−0.029	0.173	0.398
P值	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
主观支持						
r值	0.625	0.712	0.329	−0.221	−0.028	0.263
P值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
客观支持						
r值	0.342	0.528	0.435	0.263	−0.142	0.445
P值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
对支持利用度						
r值	0.526	0.429	0.538	0.152	−0.118	0.114
P值	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

关(r = 0.528); 角色功能和整体健康与对支持利用呈正相关(r = 0.538, 0.526). 由此可见, 社会支持越多生活质量越高. 社会支持包括主观支持和客观支持, 主观支持主要是患者的主观感受, 对社会支持的利用情况[13]; 客观支持是患者客观接受的支持, 包括物力、财力等. 良好的社会支持可增加患者术后日常生活的适应性行为, 在一定程度上降低焦虑、抑郁情绪, 减轻其心身症状, 提高生活质量和延长生存时间[14,15].

综上所述, 食管癌患者术后生活质量的整体健康与社会支持的3个维度呈正相关, 可见社会支持对患者的生活质量具有重要作用.

文章亮点

实验背景

食管癌术后易致患者饮食结构改变, 导致生活质量下降. 生活质量的降低在一定程度上影响患者社会心理情绪, 因此, 食管癌患者术后的社会心理行为已经备受广大医护人员及家属的热切关注.

实验动机

旨在探讨食管癌患者术后疾病不确定感与社会支持和生活质量是否具有相关性.

实验目标

探讨食管癌患者术后对疾病不确定感与社会支持和生活质量相关性.

实验方法

对120例食管癌术后患进行疾病不确定感, 社会支持状况及生活质量量表进行调查分析.

实验结果

食管癌患者术后疾病不确定感得分102.65分±8.76分, 术后社会支持评分为41.87分±8.96分. 食管癌患者术后生活质量中的躯体功能, 角色功能以及整体健康与社会支持呈正相关(r = 0.724, 0.602, 0.654); 躯体功能和整体健康与主观支持呈正相关(r = 0.712, 0.625); 躯体功能与客观支持呈正相关(r = 0.528); 角色功能和整体健康与对支持利用呈正相关(r = 0.538, 0.526).

实验结论

食管癌患者术后生活质量的整体健康与社会支持呈正相关.

展望前景

食管癌患者术后社会支持对患者的生活质量具有重要作用.

4　参考文献

1 Wang X, Liu Y, Niu Z, Fu R, Jia Y, Zhang L, Shao D, Du H, Hu Y, Xing X, Cheng X, Li L, Guo T, Li Z, Ji Q, Zhang L, Ji J. Prognostic value of a 25-gene assay in patients with gastric cancer after curative resection. *Sci Rep* 2017; 7: 7515 [PMID: 28790411 DOI: 10.1038/s41598-017-07604-y]

2 Ma JY, Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 50: 67-71 [PMID: 29329786 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.002]

3 Tamzaourte M, Errabih I, Krami H, Maha F, Maria L, Benzzoubeir N, Ouazzani L, Sefiani A, Ouazzani H. [NOD2 gene mutation in Moroccan patients with Crohn's disease: prevalence, genotypic study and correlation of NOD2 gene mutation with the phenotype of Crohn's disease]. *Pan Afr Med J* 2017; 27: 116 [PMID: 28819537 DOI: 10.11604/pamj.2017.27.116.9187]

4 Ma SR, Ma Q, Hao CQ, Guan CT, Li BY, Wang JW, Li XQ, Liu ZK, Wei WW. [Analysis of psychological status and relevant factors of patients with esophageal and gastric cardia

precancerous lesions in Linzhou of Henan]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2017; 51: 670-674 [PMID: 28763913 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.08.003]
5 Zou Z, Zhao L, Su S, Liu Q, Yu L, Wei J, Yang Y, Du J, Shen J, Qian X, Fan X, Guan W, Liu B. The plasma levels of 12 cytokines and growth factors in patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0413 [PMID: 29742685 DOI: 10.1097/MD.0000000000010413]
6 Zhang J, Gan L, Wu Z, Yan S, Liu X, Guo W. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of adult patients with gastric cancer: a population-based study. *Oncotarget* 2017; 8: 22385-22405 [PMID: 26894860 DOI: 10.18632/oncotarget.7399]
7 Rottenberg Y, Jacobs JM, Ratzon NZ, Grinshpun A, Cohen M, Uziely B, de Boer AG. Unemployment risk 2 years and 4 years following gastric cancer diagnosis: a population-based study. *J Cancer Surviv* 2017; 11: 119-125 [PMID: 27582006 DOI: 10.1007/s11764-016-0568-x]
8 Gupta KK, Roy B, Chaudhary SC, Mishra A, Patel ML, Singh J, Kumar V. Prevalence of pulmonary artery hypertension in patients of chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with stages of chronic obstructive pulmonary disease, exercising capacity, and quality of life. *J Family Med Prim Care* 2018; 7: 53-57 [PMID: 29915733 DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_18_17]
9 Jin J, Deng J, Liang H, Sun C, Guo X, Guo J, Bai H, Liu H, Zhang N. [Analysis of risk factor of perioperative complications in patients with radical gastrectomy for gastric cancer and its influence on prognosis]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2018; 21: 53-60 [PMID: 29354900]
10 Haraguchi N, Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Uchikado Y, Mori S, Kurahara H, Kijima Y, Nakajo A, Maemura K, Ishigami S, Natsugoe S. Clinical significance of primary tumor score determined by tumor depth and size in patients with resectable gastric cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 8512-8520 [PMID: 29492212 DOI: 10.18632/oncotarget.23953]
11 Mardanian-Dehkordi L, Kahangi L. The Relationship between Perception of Social Support and Fatigue in Patients with Cancer. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2018; 23: 261-266 [PMID: 30034484 DOI: 10.4103/ijnmr.IJNMR_63_17]
12 Zhang Z, Tang H, Lin J, Hu Y, Luo G, Luo Z, Cheng C, Wang P. Clinicopathologic and prognostic significance of human epidermal growth factor receptor in patients with gastric cancer: An updated meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:17202-17215 [PMID: 28199988 DOI: 10.18632/oncotarget.15231]
13 曹亮, 胡祥. 胃癌同时性肝转移手术患者的预后分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17:124-127 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.02.007]
14 He Z, Zhao TT, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Song YX, Ni ZR, Xu H, Yin SC, Liu XY, Miao ZF. Efficacy and safety of intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017; 8: 81125-81136 [PMID: 29113372 DOI: 10.18632/oncotarget.20818]
15 Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, Jia Y, Xue K, Miao R, Li Z, Ji J. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0189294 [PMID: 29370182 DOI: 10.1371/journal.pone.0189294]

编辑: 王禹乔 电编: 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4月28日; 28(8): 301-307

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i8.301

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

病例报告 CASE REPORT

肝脏神经内分泌肿瘤报道1例并文献回顾

蒲光春, 李 明, 王 明, 张 抒, 杨 琴

蒲光春, 李明, 王明, 张抒, 杨琴, 成都市第三人民医院普外科 四川省 成都市 610031

蒲光春, 主治医师, 主要研究肝胆良恶性疾病的临床治疗.

作者贡献分布: 此课题由杨琴与张抒设计; 研究过程由蒲光春与李明操作完成; 数据分析由杨琴与王明完成; 论文写作由蒲光春、李明及杨琴完成.

通讯作者: 杨琴, 主治医师, 610031, 四川省成都市青龙街82号, 成都市第三人民医院普外科. yangqin_0813@hotmail.com

收稿日期: 2020-02-19
修回日期: 2020-04-10
接受日期: 2020-04-21
在线出版日期: 2020-04-28

Hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review

Guang-Chun Pu, Ming Li, Ming Wang, Shu Zhang, Qin Yang

Guang-Chun Pu, Ming Li, Ming Wang, Shu Zhang, Qin Yang, Department of General Surgery, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan Province, China

Corresponding author: Qin Yang, Attending Doctor, Department of General Surgery, The Third People's Hospital of Chengdu, No. 82, Qinglong Street, Chengdu 610031, Sichuan Province, China. yangqin_0813@hotmail.com

Received: 2020-02-19
Revised: 2020-04-10
Accepted: 2020-04-21
Published online: 2020-04-28

Abstract

BACKGROUND

A hepatic neuroendocrine tumor was diagnosed in a patient who was suspected to have a malignant tumor of the liver and underwent tumor resection. Understanding the characteristics of primary and metastatic neuroendocrine tumors has good guiding significance for clinical treatment of this disease.

CASE SUMMARY

A 56-year-old male patient had a liver-occupying lesion found in the routine physical examination. Abdominal contrast-enhanced CT suggested that the liver lesion may be a metastasis from a gastric mass. Intraoperative frozen pathological examination suggested a gastric spindle cell tumor. The liver mass was removed completely, and the pathological result revealed a neuroendocrine tumor (G2). The patient recovered well after surgery and was discharged at the fifth day after surgery.

CONCLUSION

We have reported a case of hepatic metastatic neuroendocrine tumor. Since it was difficult to distinguish between hepatic metastatic neuroendocrine tumor and hepatic carcinoma preoperatively, the complete resection of the liver tumor was performed, and the postoperative pathological examination resulted in a clear diagnosis. We therefore review the relevant literature to summarize the clinical characteristics, therapy, and prognosis of primary and metastatic neuroendocrine tumors of the liver, in order to have a deeper understanding of this disease and providence evidence for clinical decisions.

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

Key Words: Neuroendocrine tumor of the liver; Hepatic malignant tumor; Case report; Literature review

Pu GC, Li M, Wang M, Zhang S, Yang Q. Hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(8): 301-307
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/301.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.301

摘要

背景

肝脏可疑恶性肿瘤行手术切除后病理诊断肝脏神

经内分泌肿瘤(hepatic neuroendocrin neoplasmas, HNENs)病例, 此病例易与肝癌混淆, 了解转移性和原发性HNENs的特性, 对临床治疗手段有很好的指导意义.

病例简介

一名56岁男性患者体检发现肝脏占位性病变复查腹部增强CT提示肝脏转移性恶性肿瘤可能; 胃部包块考虑良性. 手术切除胃部包块并行术中冰冻病理检查提示梭形细胞肿瘤; 完整切除肝脏包块术后石蜡病理检查结果提示NENs(G2), 患者术后恢复佳.

结论

本文报道了一例HNENs, 考虑转移性. 术前诊断不能排除肝脏转移性恶性肿瘤可能. 通过对患者病情的详细分析, 最终行手术切除治疗并行病理检查确诊. 同时我们对HNENs相关文献进行了分析, 进一步了解原发和转移性HNENs的临床特征、治疗方案以及预后, 以期对此类疾病有更深入的了解, 对临床治疗方案决策做证据支撑作用.

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

关键词: 肝脏神经内分泌肿瘤; 肝脏恶性肿瘤; 病例报告; 回顾分析

核心提要: 肝脏神经内分泌肿瘤(hepatic neuroendocrin neoplasmas, HNENs)其本身缺乏特异性临床表现, 术前误诊率很高. HNENs分为原发性和转移性, 两者预后大不相同. 转移性HNENs影像学易与肝脏胆管细胞癌混淆.

蒲光春, 李明, 王明, 张捋, 杨琴. 肝脏神经内分泌肿瘤报道1例并文献回顾. 世界华人消化杂志 2020; 28(8): 301–307
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/301.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.301

0 引言

肝脏神经内分泌肿瘤(hepatic neuroendocrin neoplasmas, HNENs)其本身缺乏特异性临床表现, 术前误诊率很高. HNENs分为原发性和转移性, 两者预后大不相同. 转移性HNENs影像学易与肝脏胆管细胞癌混淆.

1 病例简介

患者男性, 56岁, 因体检发现肝脏占位性病变, 于2019-07入住我院. 体格检查: 患者皮肤、巩膜无黄染, 全腹无压痛及反跳痛, 右肋下缘未触及肝脏. 实验室检查: 血常规未见明显异常, 肝肾功能在正常值范围内, 乙型肝炎及丙型肝炎病毒均为阴性, 肿瘤标志物非小细胞肺癌相关抗原21-1 3.79 ng/mL (正常值<3.3 ng/mL), 其他包括癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原125、15-3及19-9均在正常值范围. 腹部增强CT提示肝右叶见一类圆形低密度影, 不均匀增强, 直径约21 mm, 边界不清. 肝内外胆管未见扩张. 肝脏超声造影提示: 肝S7探及大小约2.2 cm × 1.8 cm稍强回声结节, 肝动脉15 s增强, 上述结节17 s增强, 呈环形高增强; 肝实质20 s增强, 26 s开始消退, 诊断提示转移性肝癌可能. 患者3 mo前因右侧甲状腺乳头状癌行双侧甲状腺切除术; 2 mo前因左肾高分化神经内分泌肿瘤(neuroendocrin neoplasmas, NENs)行左肾肿瘤根治术(未发现肝脏占位). 十年前因冠状动脉粥样硬化行冠脉支架植入术. 术前诊断: 肝脏恶性肿瘤待查.

2 最终诊断

肝脏肿块: HNENs (G2级). 胃小弯包块: 梭形细胞肿瘤.

3 治疗

2019-07-18, 患者在气管插管麻醉下行肝脏包块切除术. 术中探查: 右肝扪及一直径约2 cm包块, 质韧; 胃小弯见一直径约2.5 cm暗红色实性包块, 突出胃表面. 术中送胃占位做冰冻病理检查, 结果提示: “胃占位”, 梭形细胞肿瘤. 距离右肝包块边缘2 cm划定切肝线, 完整切除占位, 且术中超声确认无占位残留. 术后病理性检查提示: 右肝包块查见HNENs (G2级), 肿瘤大小约2 cm × 2 cm × 1.2 cm(图1). 免疫组织化学染色检测: CgA、CD34、Syn阳性表达, CK广泛阳性, CD56阴性表达, Ki67(+, 3%)(图2). 胃占位, 梭形细胞肿瘤, 良性或中间性间叶源性肿瘤. 免疫组织化学染色检测: CD34(+, 局灶), Ki67 (+,1%), CD117(+, 个别细胞), SMA(+, 局灶), ALK-1、Bcl-2、CR、CK7、CK5/6、CgA、Syn表达均为阴性.

4 结果和随访

患者术后恢复情况良好, 术后第五天出院. 出院后3 mo及6 mo电话随访, 患者情况良好, 无复发等.

5 讨论

HNENs并不少见, 但是要严格区分原发性和转移性HNENs并不容易. 并且转移性HNENs的预后更差, 容易与肝脏的其他恶性肿瘤相混淆, 如胆管细胞癌, 从而错过良好的手术时机. 因此深刻了解其特征很有必要. 为此, 我们进行了相关的文献回顾.

5.1 HNENs文献系统回顾

5.1.1 *资料和方法*: 检索策略: 计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、数据库(wangfang data)和维普中文科技期刊数据库(VIP), 检索时间截止到2019-07-31. 采用自由词和主题词结合的方式, 检索词包括肝脏神经内分泌瘤及近义词. 纳入标准:

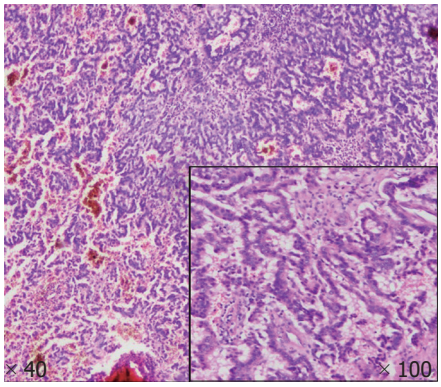


图 1　肝脏神经内分泌瘤病理学表现. 肿瘤边界清楚, 包膜完整, 肿瘤细胞呈腺管样排列, 间质血管丰富, 且腺腔内可见出血成分. HE × 40, × 100.

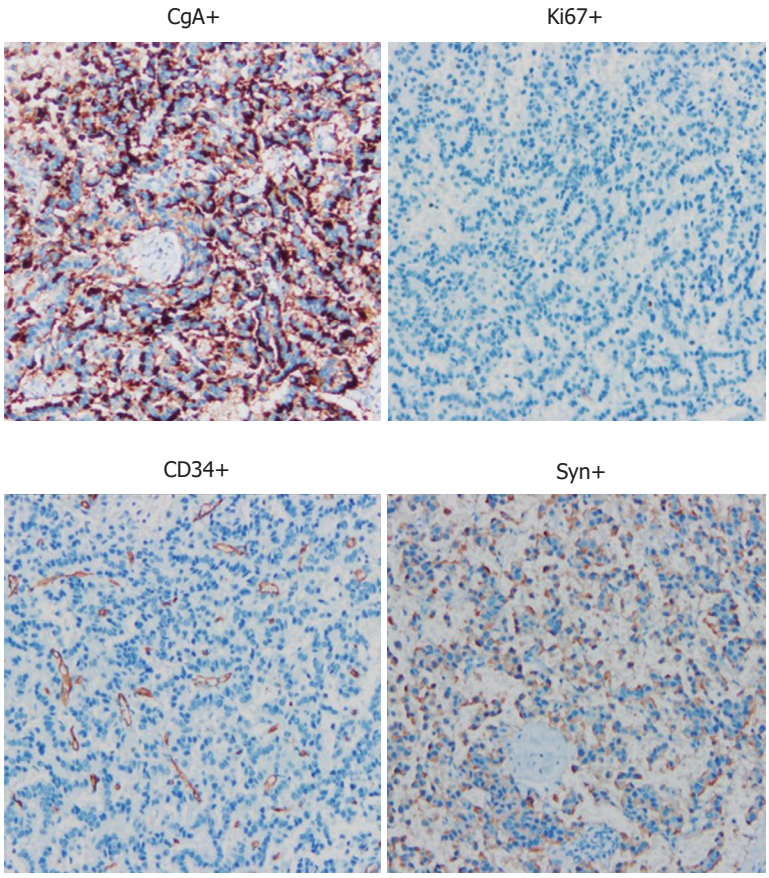


图 2　免疫组织化学染色(×100)嗜铬粒蛋白A(+), Ki-67+(3%), CD34+(血管内皮)和突触素Syn(+). CgA: 嗜铬粒蛋白.

(1)病理诊断为NENs; (2)文献类型为个案报道或者病例回顾; (3)肝脏原发或者继发NENs; (4)年龄大于18岁; (5)资料完整, 包括影像学、治疗、病理诊断; (6)同一单位患者资料多次报道, 只纳入资料最全面一次报道; (7)病例数大于等于10例报道纳入定量分析, 否则仅做定性分析. 排除标准: (1)肝脏其他肿瘤; (2)患者资料不全, 如仅有影像学资料; (3)患者年龄小于18岁; (4)重复报道病例或者数据不全文献(没有治疗手段或病理结果或病理结果没有肿瘤分级数据等认定为数据不全); (5)数据不相关或者无法获取全文; (6)文献类型为系统评价或者荟萃分析、评论、会议摘要等没有原始数据.

文献的筛选和资料提取: 检索结果使用文献管理软件(Endnote X9)进行, 具体过程见PRISMA流程图(图3). 数据提取包括: 研究者、发表年份、病例数、术前生化和影像结果、病理结果、治疗方式等.

5.2 结果　最终纳入64篇文献进行系统分析, 共445名患者. 其中有60篇文献包括241名患者报道或者回顾了原发性HNENs患者, 男性: 女性 = 118:123. 文献报道的患

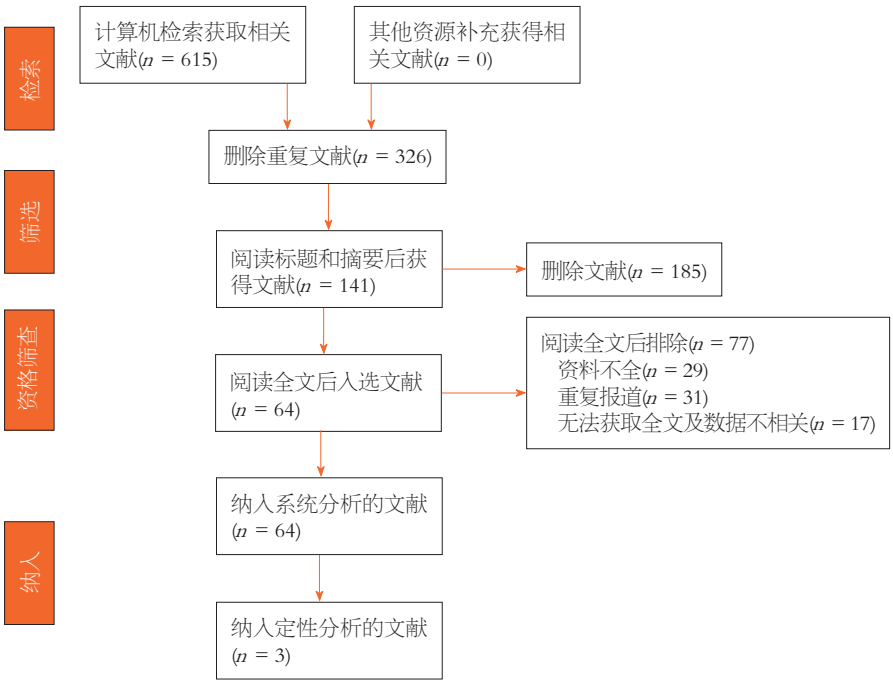


图 3 PRISMA流程图.

者平均年龄50-55岁, 整体年龄范围在12-83岁.

5.2.1 原发性HNENs的特点: 纳入的60篇报原发性HNENs文献中, 总共241名患者. 大部分文献报道了HNENs的临床表现、肿瘤分布以及病理分级等, 我们进行总和, 分析结果如下: 46.6% HNENs患者表现为腹痛、腹胀或者腹部不适患者(103/221), 但有48.4%(107/221)患者无临床症状, 其他少数患者表现为黄疸、腹泻、皮疹、头晕等. 最常见体征为腹部发小包块, 部分病人有腹部压痛. 实验室检查, 仅有18.2%(38/209)患者可表现为轻度肝功能异常, 另有4%-12%患者可有肿瘤标志物的轻度升高, 如CA199、CA125、CEA等.

术前进行肝穿刺检查的有49.6%(58/117)患者, 且病理组织进行免疫组化染色阳性率最高的是NSE(44/55, 80%), Syn(168/211,79.6%)其次还有CgA(145/215,67.4%). 根据世界卫生组织及国际癌症研究机构最新的肿瘤病理分级[1], 纳入分析的158名患者, 其中G1、G2、G2分别有7%、42.4%、50.6%.

5.2.2 原发与转移性HNENs的比较: 我们纳入了三篇[2-4]比较原发与转移性HNENs的文献, 总共包括144名患者(原发47例, 转移97例). 从结果来看, 原发性HNENs女性患者(27.7%)明显少于转移性HNENs(51.5%). 两组是否有临床症状、术前检查是否有肿瘤标志物升高无明显差异. 转移组多发肿瘤的发生率(55.4%)明显高于原发组(12.8%), 并且原发性HNENs更多发生于肝右叶(64%), 而转移性肿瘤更多见于左右两叶均发生肿瘤(64.6%)(表1).

两组肿瘤的病理分级结果显示, G3均为病例数最多(原发48.95%, 转移45.4%)且G1为最少(原发6.4%, 转移10.3%)两组都无显著差异. 免疫组织化学染色, 主要是Syn和CgA两个指标, 其阳性率在原发组分别为100%和71%, 在转移组为100%和69.4%. 最后我们还统计了两组手术切除率, 原发组100%显著高于转移组62.9%(表1).

5.2.3 转移性HNENs的原发部位分析: 我们将纳入的三篇文献[2-4]中转移性HNENs的原发部位进行了分析, 结果显示, 转移性HNENs主要来源于胰腺(33.7%), 且此为胃肠道(21.8%)和肺(15.8%), 也有不少患者无法明确其原发部位(12.9%). 其他少见的原发部位还包块胆囊或者胆总管、胸腺、乳腺、宫颈、甲状腺、食管和后腹膜(表2).

5.2.4 HNENs的预后: 我们仅纳入了一篇文献[5]对HNENs的预后做了详细分析, 该作者纳入60名患者, 并将其分为中高分化(G1G2)和低分化(G3)组, 对两组肿瘤进行分析发现, 不同病理分化的患者年龄、性别和采用的治疗措施没有明显差异, 但低分化组肿瘤直径显著大于中高分化组. 而对两组进行生存分析比较提示, 中高分化组中位生存期为79.3 mo, 而低分化组仅12 mo, 并证实G3是患者预后的独立危险因素. 同时作者对是否进行TACE的患者进行分组生存比较分析, 结果提示TACE是患者生存的保护因素.

NENs是一组能够分泌生物活性胺和多肽类激素的异质性肿瘤, 可发生于全身各个存在神经内分泌细

表 1　原发与转移性肝脏神经内分泌瘤特征比较

纳入研究	文献一		文献二		文献三		共计		*P*值
分组	原发	继发	原发	继发	原发	继发	原发	继发	
患者总数	4	30	35	35	8	32	47(32.6%)	97 (67.4%)	
性别(女)	2	17	10	19	3	14	13(27.7%)	50 (51.5%)	0.007[a]
平均年龄(范围)	17–52	22–75			59.3 (30–77)	59.6 (32–76)			
有临床症状	3	20			6	15	9(75%)	35 (56.6%)	0.039[a]
肿瘤标志物升高	1	11					1(25%)	11 (36.7%)	0.06
肿瘤多发	0	12	5	24			5 (12.8%)	36 (55.4%)	0.001[a]
肿瘤位置									<0.001[a]
右叶	1	4	24	12			25 (64%)	16 (24.6%)	
左叶	3	2	8	5			11 (28.2%)	7 (10.8%)	
左右叶	0	24	3	18			3 (7.7%)	42 (64.6%)	
病理分级									0.7
G1	1	3	1	4	1	3	3 (6.4%)	10 (10.3%)	
G2	1	15	14	11	3	12	18 (38.3%)	38 (39.2%)	
G3	2	12	17	15	4	17	23 (48.95)	44 (45.4%)	
免疫组化									0.02[a]
Syn (+)	4	15			8	29	12 (100%)	44 (71%)	
CgA (+)	4	15			8	28	12 (100%)	43 (69.4%)	
手术切除	4	15	35	35	7	11	46 (97.9%)	61 (62.9%)	<0.001[a]

[a]*P*<0.05, 有统计学差异.

表 2　转移性肝神经内分泌肿瘤的原发部位

	文献一	文献二	文献三	总计
患者总数	34	35	32	101
胰腺	11	8	15	34 (33.7%)
胃肠道	1	17	4	22 (21.8%)
肺	4	3	9	16 (15.8%)
不明	13			13 (12.9%)
胆囊/胆总管	3	5	1	9 (9%)
胸腺	1			1 (1%)
乳腺			2	2 (2%)
宫颈	1			1 (1%)
甲状腺		1		1 (1%)
食管		1		1 (1%)
后腹膜			1	1 (1%)

胞的器官和组织, 主要发生于消化道或者胰腺, 原发于肝脏的NENs仅占所有NENs的0.3-0.4%[6-8]. 肝脏是NENs的第二好发转移处, 仅次于淋巴结[9], 因此HNENs大都为转移性, 但原发性和转移性的HNENs的临床症状和影像学表现等缺乏特异性, 因此两者难以区分, 且由于HNENs往往表现类似于肝脏的其他恶性肿瘤, 术前误诊率很高[10]. 了解HNENs的临床及肿瘤学特征, 对于更好的诊断和治疗有深刻意义, 为此我们对文献进行了系统性的回顾. 我们最终纳入了64篇文献, 共445名HNENs, 是至今病例数最多的报道.

HNENs曾经被认为是一种罕见疾病, 美国数据报道其发病率在5.25/10万, 而我国目前没有具体的流行病学数据显示准确的发病率, 但是近年来个案报道文献也在逐渐增加[11]. 据美国流行病学库数据显示, 49%NENs局限, 24%可有局部转移, 27%有远处转移; 欧洲数据库报道的的转移率可达44%-73%[12]. 张文书等[4]回顾了复旦大学附属中山医院十年的数据, 报道了35例原发性HNENs是目前最大样本量的论著, 但由此我们也可以

推测, 原发性HNENs的发病率比预测可能更高. 但由于转移性和原发性HNENs往往难以区分, 不排除某些“假原发”报道. 但总的来说, 我们需要更加深入了解HNENs的特点以及特性, 减少误诊率.

HNENs没有特异性的临床表现, 诊断需要病理检查. 根据欧洲神经内分泌肿瘤学会(european neuroendocrine tumor society, ENETS)的指南共识[12], 对转移性HNENs的诊断主要依据病理检测结果确诊, 除非有原发肿瘤的组织学报告, 否则在计划治疗方案之前始终需要进行转移灶的组织学检查. 从我们的结果显示, 原发性HNENs的临床表现缺乏特异性. 患者男女比例差异不大(118:123), 平均年龄在50-55岁左右. 且48.4%患者无临床症状, 有症状的患者, 以腹痛、腹胀、腹部不适为主(46.6%). 术前检查仅有少部分患者有肿瘤标志物的轻度升高以及肝功能的轻度异常. 因此, 从临床症状很难对HNENs做出诊断, 其确诊需要穿刺或者切除的病理检查结果. 根据2010年WHO分类标准, NENs为G1期(有丝分裂指数<2/10HPF, Ki67阳性≤2%)、G2(有丝分裂指数在2-20/10HPF, Ki67阳性在3%-20%)和G3(有丝分裂指数>20/10HPF, Ki67指数>20%)[13,14]. 有我们的结果显示, 原发性HNENs的病理组织免疫组化染色Syn和CgA染色阳性率可达100%, 而转移性HNENs两者的阳性率分别为71%和69.4%. 但由于样本量偏小, 可能存在偏倚, 但是我们依然可以得出, Syn和CgA对于诊断HNENs有很高的特异性, 尤其是原发性HNENs.

HNENs的影像学表现对诊断有一定的指示作用[15-18]. 根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南[9]推荐, 对于NENs肝转移患者可行多想CT或者MRI扫描进行评估, 具有诊断和指导价值. 从我们结果来看, 原发性HNENs往往为单一病灶, 且多见于肝右叶, 而转移性HNENs以多发病灶多见, 且往往分布于左、右肝. 影像学表现易与肝细胞癌和肝脏胆管细胞癌想混淆, 但近来多个研究[17,19-22]对其影像学表现进行比较分析后得出, NENs的CT结果往往显示为单个或者多个低密度影, 但增强CT表现, 动脉期不均匀强化或者环形强化明显, 静脉期持续强化, 与肝细胞癌的“快进快出”样强化或者胆管细胞癌的“渐进性”轻中度强化有所区别. 总的来说, 当患者术前影像学出现疑似恶性肿瘤征象, 但没有典型表现时, 要考虑到HNENs的可能, 提高准确诊断率.

HNENs的治疗方式以手术切除为主[2,14,16,23-25]. 根据ENETS的指南要求[12], 对于转移性HNENs高分化(G1/G2)病变, 不论起源部位建议积极手术, 且5年生存率60-80%, 而不进行肝转移切除患者5年生存率仅30%, 根据NCCN指南建议[9], 胃肠道转移性HNENs手术时, 科优先切除或者同时切除肝脏转移灶以避免肝周败血症风险. 而对于有肝脏广泛转移无法进行手术切除患者, 考虑多学科讨论治疗方案, 包括肝区域治疗、细胞减灭术或者全身治疗.

总的来说, 手术对于HNENs肝转移灶的好处是明确的. 虽然我们的结果显示, 原发性HNENs的切除率达到了97.9%, 而继发性HNENs切除率是62.9%, 但是实际切除率远不及于此. 这是因为, 我们纳入文献的标准是病理证实为HNENs的研究, 而且纳入的样本量偏少, 所以有明显偏倚. 而有研究提出, HNENs的实际手术切除率不到30%. 而有学者进行生存分析后发现, 手术切除后患者预后明显优于非手术患者, 但包括手术在内的综合治疗组患者生存显著优于单纯手术患者, 换句话说, 对于HNENs患者, 联合肝动脉栓塞、化疗以及手术的综合治疗是目前最佳的选择.

6 结论

HNENs临床表现缺乏特异性, 误诊率高, 确诊需要病理学检查结果. 对于单发于肝右叶的病灶、联合影像学特征可能对HNENs有一定的提示作用. 目前的治疗方式, 依旧以手术切除为主, 但手术前后联合肝动脉栓塞、化疗等的综合治疗, 能提高患者手术切除率并明显提高患者预后. 需要更多的临床大样本研究以及循证医学证据来了解我国HNENs的精准发病率以及提高诊断率和患者预后.

7 参考文献

1 Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, de Krijger RR, Dietel M, El-Naggar AK, Fernandez-Cuesta L, Klöppel G, McCluggage WG, Moch H, Ohgaki H, Rakha EA, Reed NS, Rous BA, Sasano H, Scarpa A, Scoazec JY, Travis WD, Tallini G, Trouillas J, van Krieken JH, Cree IA. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018; 31: 1770-1786 [PMID: 30140036 DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y]

2 任魁梧. 肝脏神经内分泌肿瘤的临床分析. 杭州: 浙江大学 2017

3 陆中萃, 张秀辉. 肝脏神经内分泌肿瘤34例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3631-3637 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i33.3631]

4 张文书, 赵婧, 纪元, 杨博, 陈伶俐, 谭云山, 宿杰阿克苏, 朱雄增. 肝原发性与转移性神经内分泌肿瘤的临床病理分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 161-165 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.03.001]

5 周彦池, 赵宏. ARID2基因敲除对肝癌细胞系Hep3B增殖及基因表达的影响. 解放军医学杂志 2019; 44: 451-458 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.06.01]

6 Burad DK, Kodiatte TA, Rajeeb SM, Goel A, Eapen CE, Ramakrishna B. Neuroendocrine neoplasms of liver - A 5-year retrospective clinico-pathological study applying World Health Organization 2010 classification. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8956-8966 [PMID: 27833387 DOI: 10.3748/wjg.v22.i40.8956]

7 李梦霞, 李启勇, 肖憨, 郑树森. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤的

诊断和治疗进展.临床医学进展 2019; 9: 225-234 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.08.013]
8 高伟华, 向晓星. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤最新研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 121-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.02.001]
9 Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, Bergsland E, Berlin JD, Halperin D, Chan J, Kulke MH, Benson AB, Blaszkowsky LS, Eads J, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, He J, Heslin MJ, Kalemkerian GP, Kandeel F, Khan SA, Kidwai WZ, Kunz PL, Kuvshinoff BW, Lieu C, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg JR, Sussman CA, Trikalinos NA, Uboha NA, Whisenant J, Wong T, Yao JC, Burns JL, Ogba N, Zuccarino-Catania G. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 693-702 [PMID: 29891520 DOI: 10.6004/jnccn.2018.0056]
10 Park CH, Chung JW, Jang SJ, Chung MJ, Bang S, Park SW, Song SY, Chung JB, Park JY. Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1306-1311 [PMID: 22414232 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07117.x]
11 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版). 临床肿瘤学杂志 2016; 21: 927-946 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2016.10.013]
12 Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-176 [PMID: 22262022 DOI: 10.1159/000335597]
13 吕蓉. 原发性肝脏神经内分泌癌的影像及临床病理特征. 实用放射学杂志 2017; 33: 1129-1131 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.07.037]
14 郑琴芳, 何志钧, 农兵. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤诊断的研究进展. 胃肠病学 2018; 23: 506-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.08.013]
15 陈锦秀, 宋彬, 许国辉. 神经内分泌癌肝脏转移灶的影像表现特征. 四川医学 2015; 36: 604-606 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.05.007]
16 黄颖秋. 消化系统神经内分泌肿瘤的诊断和治疗现状. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2625-2636 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i17.2625]
17 唐永强, 石磊, 舒俊, 仲津漫, 赵海涛, 石明国, 赵雪飞. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤影像学表现. 医疗卫生装备 2018; 39: 57-61 [DOI: 10.7687/j.issn1003-8868.2018.12.057]
18 刘秋松, 张恭良, 李彦豪, 梅雀林. 肝脏神经内分泌肿瘤血管造影表现与生存分析. 介入放射学杂志 2017; 26: 318-322 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.04.008]
19 戴启春, 胡粟, 闻芳, 胡春洪. 肝脏原发性神经内分泌癌的影像学表现. 实用放射学杂志 2015; 4: 587-590 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2015.04.017]
20 李小帅, 张孟超, 曲阳春, 张晓谦, 潘峰, 刘云霞. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤影像学诊断与肝动脉化学治疗栓塞术治疗6例分析. 中华肝脏病杂志 2018; 26: 294-297 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.04.012]
21 王永光, 林达, 相世峰, 邱乾德. 肝脏原发性神经内分泌癌CT表现特征. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 729-733 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.11.002]
22 朴勇男, 王海屹, 马露, 于果, 杜贵金, 叶慧义, 刘桂芳. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的MRI特征. 中华放射学杂志 2018; 52: 125-130 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.02.009]
23 田锦林, 杨保凯, 张金山. 介入治疗肝脏原发神经内分泌癌1例并文献复习. 罕少疾病杂志 2012; 19: 25-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2012.02.009]
24 吴俊兰, 卢斌, 潘绵顺, 陈坚, 陈勇. 原发性肝脏神经内分泌瘤二例并文献复习. 中国肿瘤临床与康复 2014; 21: 1151-1152 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2014.09.46]
25 马厉英. 原发肝脏及胆囊神经内分泌肿瘤病例分析. 石家庄: 河北医科大学 2018

编辑: 王禹乔 电编: 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4月28日; 28(8): 308-312

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i8.308

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

病例报告 CASE REPORT

重度复杂艰难梭菌感染1例

姜珊珊, 刘 伟, 刘 丽, 白 云

姜珊珊, 刘丽, 河北北方学院研究生院 河北省张家口市 075000

刘伟, 华北理工大学研究生院 河北省唐山市 063000

白云, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050000

姜珊珊, 主要从事肝硬化门静脉高压的研究.

作者贡献分布: 本文写作由姜珊珊完成; 刘伟与刘丽参与资料收集和整理; 白云完成全文指导及审校.

通讯作者: 白云, 副教授, 副主任医师, 050000, 河北省石家庄市新华区348号, 河北省人民医院消化内科. luckycloud@126.com

收稿日期: 2019-12-13
修回日期: 2020-04-05
接受日期: 2020-04-11
在线出版日期: 2020-04-28

Severe complicated *Clostridium difficile* infection: A case report

Shan-Shan Jiang, Wei Liu, Li Liu, Yun Bai

Shan-Shan Jiang, Li Liu, Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Wei Liu, Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Yun Bai, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Corresponding author: Yun Bai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, No. 348, Taihua Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. luckycloud@126.com

Received: 2019-12-13
Revised: 2020-04-05
Accepted: 2020-04-11
Published online: 2020-04-28

Abstract

BACKGROUND

Clostridium difficile (CD) is one of the main pathogenic bacteria causing nosocomial intestinal infections. CD infection (CDI) is mainly caused by overproduction of toxin-producing CD due to long-term or irregular use of antibiotics, which results in intestinal flora imbalance and toxin release. The main clinical symptoms are fever, abdominal pain, and watery diarrhea. In this paper, we report a case of CDI to help achieve early identification and standard treatment of CDI.

CASE SUMMARY

A patient was misdiagnosed with infectious diarrhea, and antibiotics were upgraded, which aggravated the disease. After stool test and repeat CT, the patient was finally diagnosed with severe complicated CDI.

CONCLUSION

Clinicians should broaden their thinking and carry out comprehensive diagnosis based on their clinical experience. If necessary, specialists should be invited to assist in diagnosis. When severe or complicated CDI is suspected, empirical therapy should be given immediately, and early identification and active treatment are essential.

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

Key Words: *Clostridium difficile*; Intra-abdominal hypertension; Anti-infective therapy

Jiang SS, Liu W, Liu L, Bai Y. Severe complicated *Clostridium difficile* infection: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(8): 308-312
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/308.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.308

摘要

背景

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是引起医院内肠道感染的主要致病菌之一, 通常由长期或不规范使

用抗菌药物引起, CD感染(CD infection, CDI)主要是由产毒素CD过度繁殖释放毒素导致肠道菌群失调引起, 主要临床症状为腹痛、水样腹泻、发热. 通过对这例重度复杂CDI诊治的梳理, 以期在临床上对此病尽早识别、规范治疗. 患者颅脑部手术后应用多种抗生素预防及治疗感染, 出现腹胀腹泻症状后, 易误诊为感染性腹泻, 继续升级抗生素造成病情加重.

病例简介

本例患者曾被误诊为感染性腹泻, 继续升级抗生素造成病情加重, 后经粪便化验、复查CT进一步确诊为重度复杂CDI.

结论

临床医生要拓宽思路, 结合临床经验进行综合诊断, 必要时请专科医生协助诊断. 我们认识到当怀疑为严重或复杂的CDI时, 应立即开始经验治疗, 早期识别、积极治疗至关重要.

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

关键词: 艰难梭菌; 腹腔内高压; 抗感染治疗

核心提要: 长期多种抗生素的使用, 应警惕艰难梭菌感染, 当怀疑此病时, 应早期、足量经验性用药, 对于重度复杂艰难梭菌感染应讲究个体化治疗.

姜珊珊, 刘伟, 刘丽, 白云. 重度复杂艰难梭菌感染1例. 世界华人消化杂志 2020; 28(8): 308-312
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i8/308.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i8.308

0 引言

重度复杂艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)患者症状较重, 治疗周期较长, 合并腹腔内高压者需要个体化治疗, 现将我院1例重度复杂CDI报道如下, 患者已签署知情同意书.

1 病例简介

患者女, 55岁, 2019-02-15因右侧基底节区出血破入脑室急诊入我院神经外科, 既往高血压病史4年. 入院查体: 体温36.5 ℃, 脉搏120次/min, 呼吸23次/min, 血压160/102 mmHg, 身体质量指数25 kg/m^2, 昏迷, 腹部外形膨隆, 腹软, 无压痛、反跳痛, 余无明显异常. 2019-02-15辅助检查: 血常规: 白细胞16.1×10^9/L, 中性粒细胞百分比86.10%, 血红蛋白108.00 g/L; D二聚体定量1.16 mg/LFEU. 入院当天急诊行经颅内镜下血肿清除术+左侧脑室外引流术. 术后(2019-02-16)辅助检查: 脑脊液潘氏反应弱阳性(+), 白细胞1981×10^6/L, 红细胞20×10^9/L, 总蛋白90.57 mg/dL, 糖79.34 mg/dL; 胸部CT: 双肺背侧坠积性炎症并肺组织膨胀不全, 双肺多发索条(图1); 头颅CT: 颅内少量积气. 考虑术后存在肺部感染、颅内感染, 2019-02-15/2019-02-19给予头孢曲松钠2 g/d共5 d, 2019-02-20/2019-02-21应用哌拉西林-他唑巴坦4.5 g/8 h共2 d, 2019-02-22/2019-02-25头孢哌酮-他唑巴坦3 g/8 h共4 d. 2019-02-26患者出现腹胀、腹泻, 排水样便3-4次/d, 体温37.9 ℃, 便常规白细胞满视野, 2019-2-26/2019-3-6给予美罗培南1 g/8 h共10 d, 2019-03-07/2019-03-12头孢他啶1 g/8 h共6 d. 患者排黄稀便, 最多可达10次/d, 粪便中可见伪膜, 腹胀进行性加重, 被迫停止鼻饲饮食, 颅脑手术后神志转清再次出现神志模糊.

2019-03-15会诊后转入消化科诊治. 化验: 粪便CD鉴定阳性(+), 粪便B毒素基因检测阳性(+); 2019-03-15立位腹平片左中腹局部小肠肠管积气、扩张(图2); 腹内压测定16 mmHg; 2019-03-15腹部CT结肠扩张, 降结肠乙状结肠直肠肠壁水肿(图3); 2019-03-16结肠镜在约35 cm可见大量粪便, 所见肠黏膜水肿, 血管纹理欠清晰, 散在充血斑.

2 最终诊断

(1)重度复杂CDI; (2)腹腔内高压; (3)不完全性肠梗阻; (4)颅内感染; (5)肺部感染; (6)低蛋白血症; (7)高钠血症; (8)高血压2级(很高危); (9)(右侧)基底节出血术后.

3 治疗

(1)停用头孢他啶, 2019-03-16给予万古霉素500 mg鼻饲+500 mg灌肠/6 h; 甲硝唑500 mg/8 h,静点, 抗CDI治疗; (2)患者转入消化科3 d后间断咳黄白色黏痰, 体温再次升至39 ℃, 白细胞: 17×10^9/L, 中性粒细胞百分比: 68.60%, 3次血培养阴性, 血清巨细胞病毒阴性, 2019-03-20行床旁X线胸片示右肺中上野炎症, 两肺中野条索, 考虑肺部感染加重, 加用头孢甲肟1 g/8 h静点共10 d, 肺感染控制; (3)抗CDI药物减量: 2019-03-20停万古霉素灌肠, 万古霉素减量至125 mg/6 h并由鼻饲改为口服; (4)监测腹内压, 警惕腹腔间隔室综合征, 降腹内压措施行肛管排气、清洁灌肠、胃肠减压、厚朴排气合剂缓解腹胀, 给予白蛋白输注及利尿剂, 布拉氏酵母菌散调节胃肠道菌群, 利福昔明控制肠道感染, 甲氧氯普胺足三里封闭, 生长抑素泵入.

4 结果和随访

2019-03-25复查腹部CT乙状结肠及直肠肠壁轻度水肿增厚, 较前好转; 抗CDI治疗14 d后患者无腹痛、腹胀,

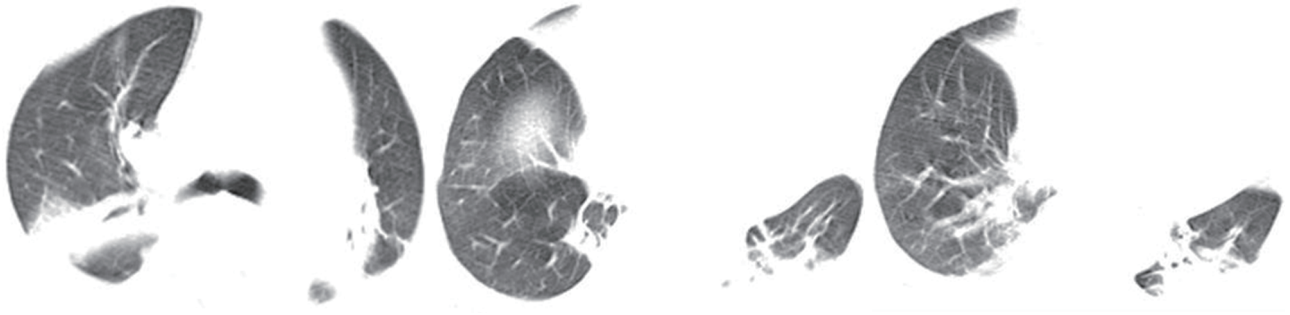


图 1　肺部CT显示双肺背侧坠积性炎症并肺组织膨胀不全, 双肺多发索条(2019-02-16).

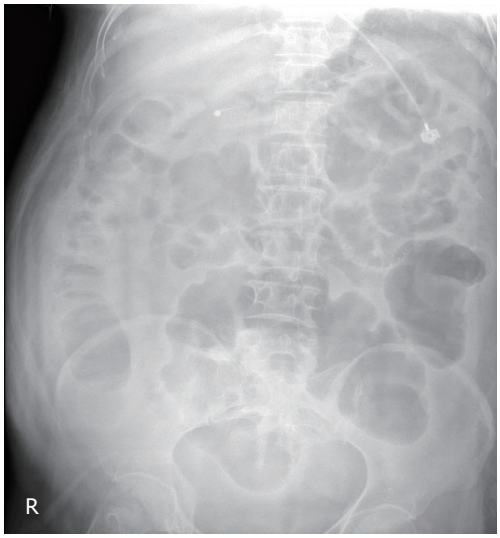


图 2　立位腹平片(2019-03-15).

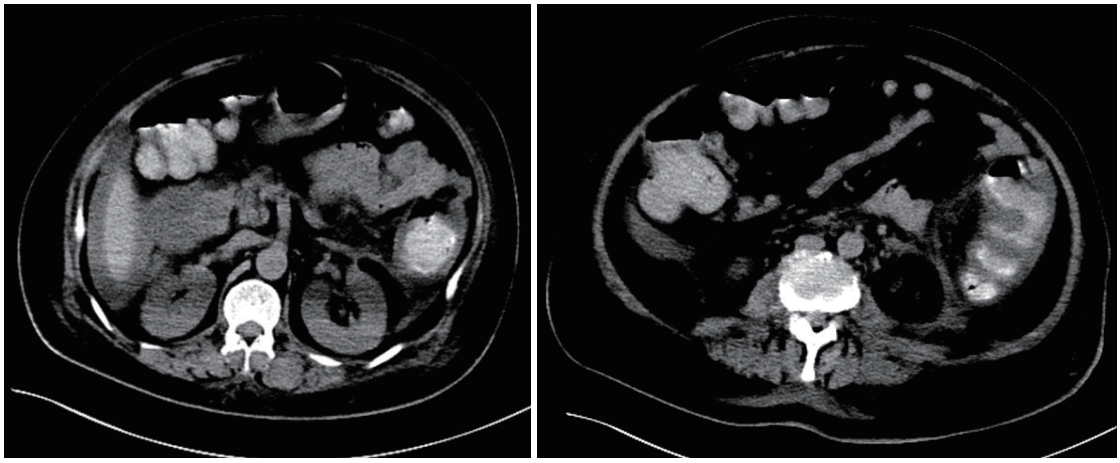


图 3　腹部CT显示结肠扩张, 降结肠乙状结肠直肠左中腹局部小肠肠管积气、扩张, 肠壁水肿(2019-3-15).

二便正常, 无咳嗽咳痰发热, 2019-03-25停头孢甲肟抗肺部感染, 继续口服万古霉素125 mg/6 h治疗1 wk后停药. 后患者腹胀减轻, 进食状况好转.

5 讨论

CD属于革兰阳性厌氧芽孢杆菌, 是引起院内肠道感染的常见致病菌. CDI可导致抗菌药物相关性腹泻、抗菌药物相关性结肠炎和伪膜性肠炎. 其发病机制为: 健康的肠道微生物菌群在长期、大量抗生素暴露下微生物丰度及多样性下降, 小肠摄取产毒CD芽孢并使其萌发成繁殖体, 最终CD在结肠症状性定植, 其分泌的毒素释放炎性介质, 导致细胞死亡、肠壁坏死、液体积蓄、出

现水样腹泻, 坏死的肠壁细胞和炎症细胞在肠黏膜上可形成伪膜. 严重者可出现中毒性巨结肠、肠穿孔、感染性休克等并发症, 甚至死亡[1,2].

本例患者存在CDI的多种危险因素: 颅脑手术后为抗感染治疗使用多种抗菌药物、多种管饲、存在高血压等基础疾病、免疫力低下[1]. 几乎所有的抗生素都可能导致CDI, 尤其氨苄西林、阿莫西林、头孢菌素类、克林霉素和氟喹诺酮是最常见的抗生素, 包括甲硝唑在内的治疗方案都能引起此病[3].

本例患者出现CDI的典型临床表现: 发热、腹痛、腹胀、水样便腹泻, 24 h内≥3次未成形大便[4]. CDI患者通常有大便紧迫感, 腹泻量一般较大, 并伴有CD产生的对甲酚的独特气味, 粪便白细胞增多等. 临床上长期应用抗生素的患者如出现腹泻腹胀, 需警惕CDI, 本例患者出现腹胀腹泻后, 非消化专科医师未能及时识别, 按普通感染性腹泻处理, 继续升级抗生素, 是患者病情进一步加重的原因之一. 本例患者出现明显腹胀, 颅脑手术后神志逐渐转清, 随着腹胀腹泻加重, 再次出现神志模糊, 立位腹平片提示肠管胀气严重, 腹部CT提示左半结肠及直肠肠腔壁增厚, 腹腔内压(膀胱法)达到16 mmHg, 符合重度复杂CDI诊断标准[5].

针对重度复杂CDI治疗, 国内及美国胃肠病学会共识意见均推荐给予万古霉素500 mg, 每6 h一次, 配伍甲硝唑500 mg, 每8 h一次. 一旦病情稳定, 万古霉素即应减量至125 mg, 每6 h一次, 同时停用甲硝唑; 口服给药受限或完全性肠梗阻的患者, 可经Foley导管给予万古霉素500 mg(溶于100 mL生理盐水)直肠保留灌肠每6 h一次, 配伍甲硝唑500 mg, 静脉输注, 每8 h一次[1,5]. 治疗重度复杂的CDI推荐万古霉素口服给药(若发生肠梗阻也可直肠给药)单用或联合甲硝唑静脉滴注[6]. 本患者因存在腹腔内高压, 腹胀严重, 影像学提示左半结肠高度水肿, 给予管饲万古霉素基础上加用了万古霉素500 mg(溶于100 mL 0.9%NaCl 溶液)直肠保留灌肠, 每6 h一次. 2013年发表在美国国际抗菌杂志上的一篇回顾性研究[7]中指出大剂量(>500 mg/d)与小剂量(<500 mg/d)万古霉素在治疗重度CDI方面疗效无差异, 但是大剂量万古霉素在其复发率方面值得进一步研究. 综合以上各指导意见, 结合本例患者肾功能及肾小球滤过率正常, 在监测肾功能状态下应用了万古500 mg 4次/d方案, 未影响肾功能及肾小球滤过率.

本患者出现了CDI的严重并发症: 腹腔内高压. 腹腔内高压是指成人腹内压>12 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 儿童>10 mmHg, 目前被认为是危重患者中常见的、危及生命的并发症[8]. 世界腹腔间隔室综合征协会共识给出了腹内压的标准测量方法, 确定了膀胱压作为腹内压的标准测量方法[9]. 针对本例患者的腹腔内高压治疗, 在采取上述一系列措施后取得了很好的临床效果. 值得注意的是CDI合并腹腔内高压患者应尽可能避免使用止泻剂.

6 结论

通过本次诊治, 我们认识到当怀疑为严重或复杂的CDI时, 应立即开始经验治疗, 早期识别、积极治疗至关重要. 治疗既遵从原则, 又讲究个体化方案的制定, 重症CDI伴并发症口服万古霉素症状缓解不明显的患者, 可加用万古霉素灌肠, 重症CDI伴肠梗阻患者应每日监测腹内压, 警惕腹腔内高压及腹腔间隔室综合征的发生.

7 参考文献

1 程敬伟, 刘文恩, 马小军, 肖盟, 张丽, 张莉萍, 赵建宏, 卓超. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识. 协和医学杂志 2017; 8: 131-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.03.010]

2 Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 398-408 [PMID: 25626036 DOI: 10.1001/jama.2014.17103]

3 Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1539-1548 [PMID: 25875259 DOI: 10.1056/NEJMra1403772]

4 Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. *Gut Liver* 2014; 8: 1-6 [PMID: 24516694 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.1]

5 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]

6 王浦, 王斯琪. 中国成人炎症性肠病合并艰难梭菌感染处理专家共识. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 448-452 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.04.032]

7 Lam SW, Bass SN, Neuner EA, Bauer SR. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe Clostridium difficile infection. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 553-558 [PMID: 24103633 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.013]

8 Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, Duchesne J, Bjorck M, Leppaniemi A, Ejike JC, Sugrue M, Cheatham M, Ivatury R, Ball CG, Reintam Blaser A, Regli A, Balogh ZJ, D'Amours S, Debergh D, Kaplan M, Kimball E, Olvera C; Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190-1206 [PMID: 23673399 DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z]

9 Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts

on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33: 951-962 [PMID: 17377769 DOI: 10.1007/s00134-007-0592-4]

编辑: 王禹乔 电编: 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4月28日; 28(8): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
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.

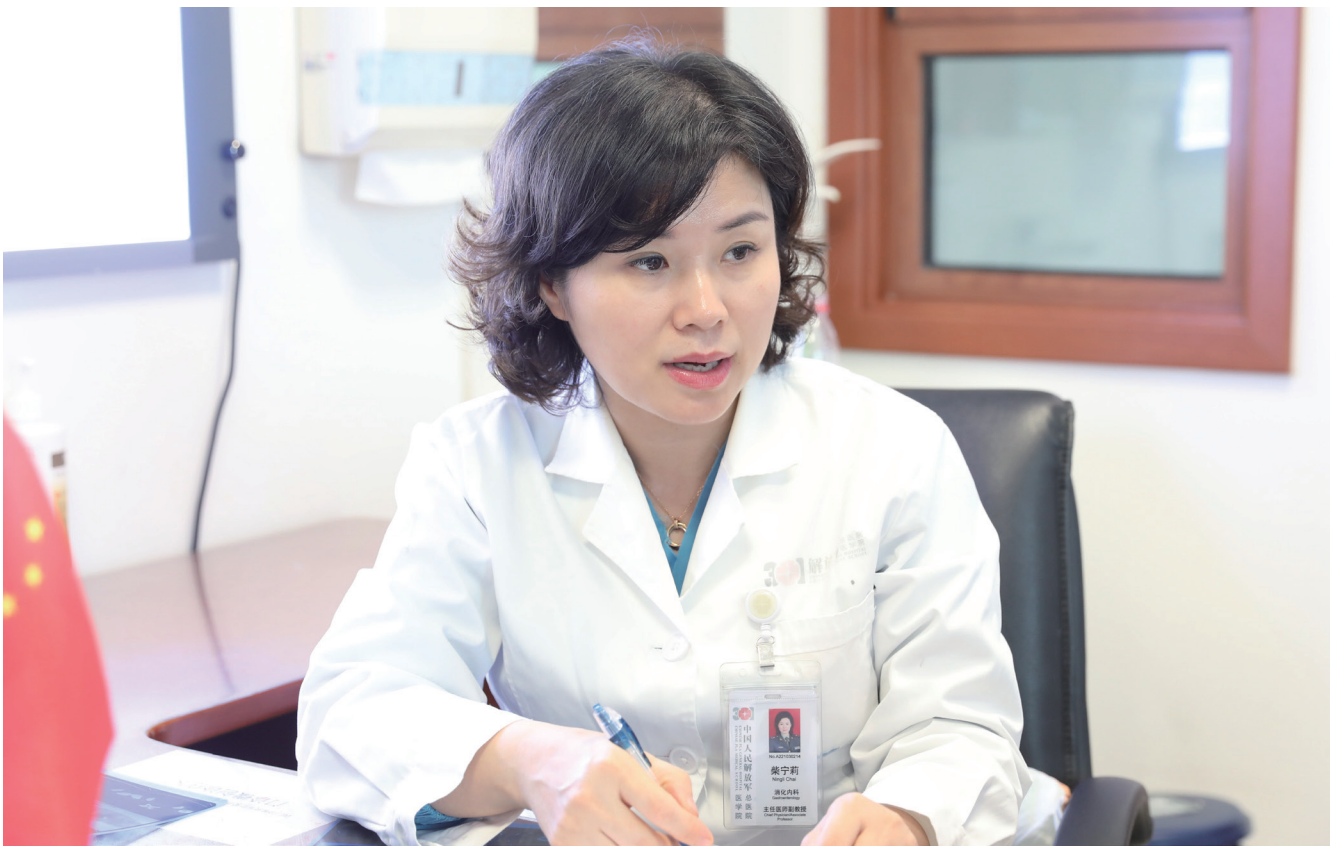
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 5 月 8 日　　第 28 卷　　第 9 期　　(Volume 28 Number 9)



9/2020

《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

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年五月八日 第二十八卷 第九期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年5月8日 第28卷 第9期 (总第653期)

述评

313 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病相关性研究进展与现状
池肇春

基础研究

330 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规及脏器的影响
吴仪, 龙承星

文献综述

335 免疫组库技术在消化系统肿瘤中的研究进展
胡海涛, 罗礼华, 田艳涛
341 便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响
徐玉洁, 张亚峰, 许翠萍

临床实践

347 胃癌血流灌注状态与血清血管新生指标的相关性
方苑仲, 刘志红, 张荣

研究快报

352 个体社会资本在老年胃食管反流患者积极心理资本与适应性情绪的中介作用
单巧妮

消　　息

340 《世界华人消化杂志》外文字符标准
346 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

柴宁莉, 主任医师, 副教授, 解放军总医院第一医学中心消化科, 消化内镜微创诊治领域国内外知名专家, 受邀在国际会议演示、讲座百余次. 获第十九届卫健委“吴杨奖”、军队科技进步一等奖等6项奖励. 主持国家自然科学基金3项、北京市科委重点项目2项及博士后一等资助项目1项、科技部十三五重点项目骨干. 近5年以第一及通讯作者发表论文38篇, SCI收录32篇, 总IF为149.6, 4篇IF>10. 授权国家发明及实用新型专利9项, 执笔专业领域中英文“共识意见”4篇. 任中华医学会消化内镜学分会秘书长、北京医学会消化内镜学分会常委兼秘书、中国医师协会内镜医师分会副总干事等职. 被评为首届“北京医学会优秀中青年医师”, 2017年获个人及集体三等功各1次.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 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 2020-05-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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 9 May 8, 2020

EDITORIAL

313 Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: Research progress and current status
Chi ZC

BASIC RESEARCH

330 Effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice
Wu Y, Long CX

REVIEW

335 Immune repertoire of digestive system tumors
Hu HT, Luo LH, Tian YT
341 Effect of changes of gut microbiota in constipation on lipid metabolism
Xu YJ, Zhang YF, Xu CP

CLINICAL PRACTICE

347 Correlation between perfusion state and angiogenesis indexes in gastric cancer
Fang YZ, Liu ZH, Zhang R

RAPID COMMUNICATION

352 Mediating effect of individual social capital on positive psychological capital and adaptive emotion in elderly patients with gastroesophageal reflux
Shan QN

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chai Ning-Li, Chief Director, Vice Professor, Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, 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: *Yu-Qiao Wang*
Electronic 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 May 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5月8日; 28(9): 313-329

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.313

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

述评 EDITORIAL

非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病相关性研究进展与现状

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. c.z.chow@163.com

收稿日期: 2020-03-02
修回日期: 2020-04-10
接受日期: 2020-04-21
在线出版日期: 2020-05-08

Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1, Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2020-03-02
Revised: 2020-04-10
Accepted: 2020-04-21
Published online: 2020-05-08

Abstract

With the in-depth study of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it has been found in recent years that NAFLD is closely related to cardiovascular disease (CVD). It has been proved that NAFLD is not only an important risk factor for CVD, but it is also an important mechanism of atherosclerosis, coronary heart disease, and hypertension in young people. This article reviews the recent progress in the understanding of the relationship between NAFLD and CVD, with an aim to improve the knowledge of CVD physicians on liver disease and provide reference for prevention and treatment of these conditions.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Atherosclerosis; Coronary heart disease; Hypertension; Pathogenesis

Chi ZC. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: Research progress and current status. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(9): 313-329
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/313.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.313

摘要

随着非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的深入研究, 近几年来发现与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)密切相关. 现已证明, NAFLD是CVD发生的重要危险因素, 也是年青人动脉硬化、冠心病、高血压发病的重要机制. 本文就NAFLD对动脉粥样硬化和CVD的影响、发病机制进行综述, 以提高肝病和CVD医师的认识水平, 为做好防治提供资源.

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 动脉粥样硬化; 冠心病; 高血压; 发病机制

核心提要: 随着对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)研究的全面开展, 众多证据表明肝外并发病多于肝病的并发病, 因此提出了心-肝轴和心-脑轴的概念, 引起了肝病和心血管疾病(cardiovascular

disease, CVD)学者们的广泛重视和兴趣. 现已确定NAFLD时心血管不良事件主要包括冠状动脉疾病、高血压、亚临床动脉粥样硬化、心脏结构改变(左心室肥厚、心外膜脂肪厚度增加)、瓣膜钙化、舒张功能障碍和心律失常, 最终导致心梗、心衰、脑卒中等严重并发症发生. 本文针对NAFLD与CVD的相关性、发病机制作了全面综述, 强调需进一步明确发病机制, 提出新的、疗效确切的防治策略是今后几年研究的中心环节.

池肇春. 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病相关性研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 313-329
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/313.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.313

0 引言

据世界卫生组织统计, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)仍然是世界范围内死亡的主要原因, 每年约有1800万人死亡. 然而, 在过去的几十年里, 全球范围内的代谢性疾病, 如2型糖尿病、肥胖症和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 也被认为是CVD的常见危险因素. NAFLD约占慢性肝病的75%, 已成为困扰世界的主要疾病之一, 同时也是世界各国最常见的肝病病因. 目前, NAFLD最常见的死亡原因仍然是CVD. 通过多种机制, 包括低级别的全身炎症反应, 氧化应激, 脂肪细胞因子, 内质网应激, 脂毒性和微生物群失调, 也可能受其他因素, 如遗传和表观遗传变异的影响NAFLD与CVD. 尽管有这些证据, 但NAFLD如何导致CVD的确切机制还没有完全阐明, 有很多方面还不清楚. 此外, 目前的文献支持并有越来越多的证据表明NAFLD与一些心血管(cardiovascular, CV)不良事件相关, 包括冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)、亚临床动脉粥样硬化风险增加、结构改变主要是左心室肥厚、心外膜脂肪厚度(epicardial fat thickness, EFT)增加, 瓣膜钙化包括主动脉瓣硬化和二尖瓣环钙化, 功能性心脏改变主要是舒张功能障碍, 此外还有房颤、室性心律失常等心律失常和房室传导阻滞、束支传导阻滞等传导缺陷. 因此, 对NAFLD患者应进行相应的评估和管理, 以防止进一步的并发症发生. 可能的治疗方法包括非药理学策略, 包括生活方式改变、药理学治疗以及外科治疗[1].

一些研究表明[2,3]NAFLD与CVD之间存在着直接的联系, 提出肝-心轴概念, NALFD应被视为一个重要的独立危险因素, 而传统的CV危险因素和亚临床和临床CVD与代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)则不相关.

目前的文献表明, NAFLD与CV并发症如CAD、亚临床动脉粥样硬化、心律失常以及传导、结构和功能改变有关. 与NAFLD相关的额外CVD可进一步增加CV发病率和死亡率[4]. 与脂肪肝相关的致病因素是多因素的. 其中包括炎症、脂肪因子、肠道菌群失调、遗传学、氧化应激以及心理应激, 如焦虑和抑郁, 这些都是CVD的标志物. 这表明需要进一步的研究和采取措施, 以减轻NAFLD造成的负担和不良影响[5,6].

1 NAFLD致CVD研究现状

1.1 NAFLD引起CAD的流行病学研究 一些研究评估了脂肪肝(fatty liver disease, FLD)与CAD之间的关联, 大多数研究结果显示FLD的存在显著增加了冠状动脉粥样硬化的风险. 冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)是不良CV事件的独立标志, 导致血管顺应性降低、心肌灌注受损, 导致冠心病(coronary heart disease, CHD)发病风险增加, 以及血管运动异常反应和长期死亡率增加[7]. 当前文献中大多数已发表的研究使用多探测器计算机断层扫描和计算CAC评分来评估CHD风险, 这是一种评估无症状的中等CV风险受试者的合适方法. 另一方面, 脂肪肝主要通过超声或磁共振成像-质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)进行诊断.

Chang等[7]最近进行了一项横断面研究, 评估了105328名受试者的酒精和非酒精病因的CAC评分与脂肪性肝病的相关性. 研究表明, 酒精性肝病和NAFLD与CAC评分升高有关. 此外, 他们还发现, 即使在控制了传统的CV危险因素、MetS和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)后, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指数也被证明是一个稳健和独立的CAC评分预测因子. 此外, Kim等[8]对来自Rancho Bernardo研究预期人群的250名受试者进行了横断面研究, 主要涉及南加州郊区的白人成年人. 表明尽管NAFLD与CAC密切相关, 但它并不是绝经后妇女冠状动脉粥样硬化的独立因素.

Wolff等[9]评估了基于人群的Rotterdam研究中的2351名受试者, 并证明肝脂肪的比例增加与EFT (epicardial fat thicknee, 心外膜脂肪厚度)和CAC的增加相关, 独立于传统的CV危险因素. 另一方面, Kim等[10]对2238名患者进行了横断面研究, 报告称尽管CAC与EFT和肝脂肪的增加有关, 但与NAFLD相比, EFT与CAC的关系更为密切.

此外, 一项横断面研究发现, 尽管老年受试者的NAFLD患病率较低, 但他们仍然表现出CAC评分和内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)增加. Lee等[11]研究21335名受试者参加了一个筛选项目, 表明与腹部肥胖相比, NAFLD与CAC的关系更为显著.

另一项Jung等[12]旨在研究1218名受试者肝脂肪和血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)与CAC的关系的横断面研究. 结果提示同时伴有肝脂肪变性和

ALT升高的受试者被发现与较高的CAC评分相关. 有报告称, 在NAFLD患者中, 较高的CAC评分与使用瞬时弹性成像评估的肝硬度值独立相关.

NAFLD患者CAC、高血压、主动脉瓣硬化、舒张功能障碍、动脉粥样硬化斑块和颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)增加的发生率高于非NAFLD患者[13]. 越来越多的研究表明NAFLD与CHD之间存在关系[14]. 据估计, 癌症和CVD是NAFLD患者死亡的主要原因. 51%的轻度和不明显冠状动脉狭窄患者和100%的三支受影响冠状动脉患者中观察到NAFLD. Perera等[15]注意到46.7%的急性冠状动脉综合征患者存在NAFLD. NAFLD患者钙化和非钙化冠状动脉斑块的患病率明显高于健康人, 而与MetS的发病率无关[16]. 再次, 冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)在NAFLD患者比健康受试者显著降低[17].

1.2 NAFLD与颈动脉疾病 CIMT与NAFLD、亚临床动脉粥样硬化、心肌梗死和卒中独立相关[18]. CIMT测量和超声斑块负荷可用于筛查无症状个体, 因为它是一种有效且广泛接受的预测CVD的筛查工具.

一项包括27项研究的荟萃分析得出结论[19], 即使调整了年龄、性别、体重指数、吸烟、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)胆固醇、IR和MetS等传统危险因素, NAFLD仍与亚临床动脉粥样硬化独立相关. 此外, NAFLD患者颈动脉斑块的出现频率更高.

此外, Kim等[20]研究了FLD中动脉粥样硬化疾病与性别差异的关系, 得出结论: 男性FLD、颈动脉斑块的患病率高于女性. Martínez-Alvarado Mdel等[21]提示IR可能是女性代谢异常和亚临床动脉粥样硬化的介质. Li等[22]最近对1007名绝经后妇女进行了一项研究. 据报道, NAFLD与绝经后妇女动脉僵硬风险增高相关, 而与是否存在MetS无关. 最近进行的研究发现[23], NAFLD严重程度和肝功能增加试验显示对动脉粥样硬化严重程度有影响.

NAFLD组织学特征的严重程度也与CIMT升高有关. Bhatia等[24]使用磁共振波谱和肝坏死炎症标记物血清细胞角蛋白-18评估的NAFLD严重程度改善与CIMT进展减少相关.

1.3 NAFLD患者心脏结构和功能的改变 目前大多数研究报告NAFLD与左室功能和结构改变, 即使在校正了常见的CV代谢危险因素后仍有显著相关性. 在无病态肥胖、高血压和糖尿病的NAFLD患者中, 存在轻度改变的左室几何结构和左室舒张功能障碍的早期特征. 无症状NAFLD患者也发现有亚临床心功能不全, 其因为左室功能不全和左室质量与IR以及随后的预后密切相关. 有报告称肝脂肪的量与舒张功能障碍和IR之间存在强烈的正相关, 这是研究中发现的与NAFLD相关的唯一独立参数[25]. 组织学评价的肝纤维化与超声心动图评价的几个心脏参数有关. Petta等[26]对147例经活检证实的NAFLD患者进行了评估肝纤维化和心脏并发症严重程度的研究. 报道了几种心脏结构的改变, 如舒张后壁厚度、左室质量、相对壁厚、左房容积以及左室舒张功能障碍、射血分数、下侧组织多普勒成像、舒张早期二尖瓣环的速度峰值(E值)和重力血流峰值比率, 由心房收缩引起的舒张早期(E波)至舒张晚期(A波)的峰值流速(E/A比值)均与严重肝纤维化有关. 通过评价冠状动脉微血管循环的完整性. 他们得出结论, 与健康对照组相比, 即使在校正了肥胖、传统CV危险因素和MetS之后NAFLD患者的CFR (coronary flow reserve, 冠状动脉血流储备)仍较低[27].

Mahfouz等[28]最近进行的一项研究. 有人认为NAFLD患者的心房厚度和左房硬度指数的增加可以解释房颤发病率增加的原因.

有几篇文章描述了EFT与NAFLD之间的重要联系. Oğuz等[29]进行横断面研究, 得出结论: NAFLD患者的EFT和骨保护素水平升高, 而使主动脉血流传播速度降低. 另一项研究涉及868名受试者, 来自Baragetti等[30]进行的PLIC研究. 据报道, 肝脂肪变性和EFT与心外斑块的发病率增加有关.

1.4 NAFLD患者心律失常与传导异常 NAFLD与心律失常风险以及相关传导异常的关系最近引起了医学界的兴趣. 多项研究评估了NAFLD与若干心电图表现之间的关系, 并证明房颤风险增加、QTc间期延长、束支和房室传导阻滞. 此外, 糖尿病合并NAFLD患者出现室性心律失常的风险也增加.

最常见的持续性心律失常是房颤, 它是一个主要的健康问题, 因为发病率和死亡率增加. 多项研究评估了NAFLD与房颤之间的关系. 最近的一项荟萃分析评估了9项共364919名受试者的横断面和纵向研究[31], 报告称NAFLD与中老年受试者, 尤其是2型糖尿病患者房颤风险增加相关. 一项横断面研究显示患有NAFLD的老年受试者在调整年龄、性别、收缩压、空腹血糖、GGT、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)胆固醇、三酰甘油、总胆固醇和白蛋白后仍有显著的房颤患病率. 另一方面, Markus等[32]对3090名受试者进行了一项基于人群的博美尼亚健康研究, 得出结论: 超声诊断的患者血清肝酶中度升高而与非肝脂肪变性患者相比, 前者有较高的房颤患病率. 他们认为, 这种相关性背后的一个可能的致病机制可能是因促炎、促凝血因子水平升高, 以及血清肝酶水平升高相关, 导致心房结构和电生理改变, 从而导致更高的房颤风险发生, Mantovani[33]认为高尿酸血症可能在NAFLD和房颤之间

的联系中起着重要作用, 有待进一步研究.

1.5 NAFLD与亚临床动脉粥样硬化 NAFLD加速动脉粥样硬化的发生和发展. 已有研究表明NAFLD与亚临床动脉粥样硬化之间存在关联. 他们中的大多数人证明这种联系独立于MetS和传统CV危险因素.

CAC是动脉粥样硬化负荷的替代指标, 也是CHD风险的独立指标. 一份研究[34]分析了10153名接受腹部超声检查评估脂肪肝和心脏CT CAC评分的职业人群的数据. 脂肪肝与CAC评分>0相关, 与所有MetS特征无关(OR = 1.21; 95%CI: 1.01-1.45). 对505名无糖尿病、无症状、无已知CHD的男性患者的评估显示, 超声诊断的肝脂肪变性与电子束断层扫描量化的CAC呈正相关. 肝脂肪变性患者中CAC的患病率较高(52% *vs* 37%, *P* = 0.001).

另一项研究[35]包括2424名年轻人冠状动脉风险发展研究的参与者. 本研究使用CT来量化肝脏脂肪、CAC和腹主动脉钙化(calcification of abdominal aorta, AAC). NAFLD患者CAC(37.9% *vs* 26.0%, *P*<0.001)和AAC(65.1% *vs* 49.9%, *P*<0.001)的患病率增加. NAFLD与CAC和AAC的关系在人口统计学和健康行为调整后持续存在. 然而, 在调整VAT (visceral adipose tissue, 内脏脂肪组织)后, 这种关联并没有达到统计学意义[35]. 最近的一项研究[36]涉及多民族与动脉粥样硬化相关性的研究, 计3796名参与者的横断面分析. 这项研究表明NAFLD与炎症和CAC的增加有关, 而与传统危险因素、肥胖和MetS无关. 但NAFLD、肥胖和MetS与炎症和CAC分级相关.

超声测量CIMT是亚临床动脉粥样硬化的标志. CIMT是预测未来血管事件的有力指标, 与心肌梗死相比, 它能更好地预测中风风险. 印度人群的横断面研究显示[37], NAFLD患者的平均和最大CIMT高于对照组. NAFLD的存在是调整肥胖、MetS、IR和血脂参数后, 具有较高的平均CIMT和高的CIMT独立预测因子. 另一项病例对照研究[38]将50名从诊所招募的患者与40名匹配的健康志愿者进行对比, 结果显示, 在非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患者、单纯性脂肪变性患者和对照组之间, CIMT存在统计学上的显著差异. 调整年龄、性别、稳态模型评估IR评分和MetS后, 各组间的差异具有统计学意义.

一项上海交通大学瑞金医院的研究报告[34], 针对8632名参与者的大规模横断面研究显示, 与未患NAFLD的人相比, NAFLD患者CIMT在统计学上显著升高. Logistic回归分析显示, 与常规危险因素和MetS的存在无关, NAFLD增加了35%的CIMT升高的几率[39]. 更大的荟萃分析包括4项研究[40], 1947名患者, 35.1%的NAFLD患者存在病理性CIMT, 而非NAFLD患者为21.8%(*P*<0.0001).

心踝血管指数(cardio ankle vascular index, CAVI)表示从主动脉到足踝的整个动脉段的硬度. CAVI反映动脉硬化的进展, 与冠状动脉粥样硬化的严重程度呈正相关. CAVI也预测颈动脉硬化和中风. 在对2954名受试者的横断面分析中, NAFLD与动脉硬化风险增加42%相关. 动脉僵硬的风险随着NAFLD的严重程度而增加. 在校正了包括体重指数、腰围、吸烟状况、糖尿病和高血压在内的其他危险因素后, 这种相关性具有统计学意义[41].

动脉硬度的另一个测量指标是肱踝脉搏波速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV). 一项前瞻性研究[42]包括728名无高血压和糖尿病的男性和497名女性. 随访5年. 在研究期间, NAFLD组的baPWV变化明显大于非NAFLD组. 多元回归分析[43]显示NAFLD是baPWV变化的独立且显著的预测因子. 另一项针对中国人群的横断面研究[43]包括1296名接受常规体检的非肥胖、非高血压和非糖尿病青壮年受试者. NAFLD组baPWV水平显著高于对照组(1321 cm/s±158 cm/s, 1244 cm/s±154 cm/s, *P*<0.001). baPWV升高组NAFLD患病率高于baPWV正常组(29.3% *vs* 16.9%, *P*<0.001). 多元线性Logistic回归分析显示NAFLD与baPWV呈正相关且独立相关[43]. 另一项研究还表明[44], 与未患NAFLD的受试者相比, 患有NAFLD的受试者的baPWV高(1665 cm/s±424 cm/s *vs* 1558 cm/s±430 cm/s, *P*<0.0001). Logistic回归显示baPWV升高的几率增加了30%, 独立于常规危险因素和MetS的存在[44].

1.6 NAFLD与动脉粥样硬化性CVD 多项流行病学研究表明NAFLD与CVD风险增加有关. NAFLD组动脉粥样硬化性CVD (CHD、缺血性卒中和脑出血)的发生率高于非NAFLD组. 多变量分析表明, NAFLD是CVD的独立预测因子.

一项对80名接受冠状动脉造影的MetS患者进行的前瞻性研究[44]评估了NAFLD与CHD严重程度之间的关系. 冠状动脉造影显示NAFLD患者有更多的血管受累(2.5±0.9 *vs* 1.0±1.0, *P*<0.001)和更严重的CAD严重程度评分(Gensini评分, 90.2±40.0 *vs* 36.4±28.9, *P*<0.001). 在多元回归分析中, NAFLD是影响CAD严重程度评分的唯一独立因素[44]. 另一项研究[45]调查了355名接受冠状动脉造影的患者的横断面分析, 得出了类似的结论. 单因素分析显示NAFLD的存在对CAD有独立影响(OR = 2.58; *P*<0.01), 对Gensini评分也有独立影响(OR = 2.02; *P*<0.05)[45]. Sun等[46]纳入542名计划接受冠状动脉造影的患者. 冠状动脉造影前进行腹部电脑断层扫描(CT)检查NAFLD. Logistic回归分析显示, NAFLD的存在独

立地增加了冠状动脉造影显示CHD的风险(OR = 7.585; 95%CI: 4.617-12.461). CHD严重程度的增加, 在NAFLD在患者中更为常见.

Pisto等[47]1991/2009共有988名芬兰参与者参与了调查. 根据肝脏脂肪含量将患者分为三组. 随访期间, 13.5%的非脂肪肝患者、24.2%的中度脂肪肝患者和29.2%的重度脂肪肝患者发生CV事件(P<0.001). 当根据年龄、性别和研究组进行调整时, 严重肝脂肪含量可预测未来CV事件的风险(HR = 1.92; 95%CI: 1.32-2.80). 在进一步调整吸烟、饮酒、LDL胆固醇、体重指数和收缩压后, 风险仍具有统计学意义(HR = 1.74, 95%CI: 1.16-2.63), 但在进一步调整定量胰岛素敏感性检查指数后风险消失.

NAFLD与较高的平均CIMT、最大CIMT和病理CIMT的存在相关[32,33]. CIMT可预测包括中风在内的未来动脉粥样硬化性CVD的风险. 然而, 有一些不确定的数据将NAFLD与中风联系起来. 一项横断面研究[48]研究了急性缺血性卒中与NAFLD生化标志物的相关性. 以ALT升高≥95%作为炎症性NAFLD的生化指标. 在校正年龄、性别、当前吸烟、当前大量饮酒、高血压病史、房颤、LDL胆固醇、血糖和血清肌酐后, ALT升高患者中风的比值比矫正前为3.5(95%CI: 1.7-7.6), 矫正后为3.3(95%CI: 1.3-8.4)[48]. 调整年龄和性别后, NAFLD与缺血性卒中显著相关(OR = 2.15; 95%CI: 1.25-3.71).

综上所述, 大多数研究表明NAFLD与CVD有关. NAFLD影响CVD的多个方面. NAFLD与亚临床动脉粥样硬化和动脉硬化有关. 过去人们普遍认为这种联系是由肥胖、MetS和糖尿病等共同危险因素造成的. 然而, 多项研究已经证明这种联系独立于MetS和传统的CV危险因素. 一项前瞻性研究还表明[42], NAFLD独立且显著地预测了baPWV的变化.

此外, Chung等[41]的研究. 也显示了NAFLD与亚临床动脉粥样硬化之间的关系, 其严重程度依赖于NAFLD. 多变量分析显示, 55岁以下年龄组的NAFLD与动脉僵硬(中重度NAFLD: OR = 1.97, 95%CI: 1.28-3.01, 趋势P = 0.002)之间存在严重依赖关系. 流行病学数据存在直接连接到NAFLD的CAD. 这些研究表明, 与未患NAFLD的受试者相比, 患有NAFLD的受试者CHD的发病率更高, CHD的严重程度更高, 未来CV事件的风险更高, 动脉粥样硬化性CVD增加. 目前的认识是, IR是胰岛素抗脂解作用抵抗的原因, 并与NAFLD内脏和病理异位脂肪堆积相结合, 导致游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的可用性增加. 持续的慢性亚临床炎症、氧化应激增加和内皮功能障碍增加了FFA的可利用性, 从而促进动脉粥样硬化和CV功能不良发生.

2 NAFLD发生CVD的机制

最近大量证据表明, NAFLD患者有患CVD的高风险. 更严重的肝病与致命和非致命CV事件的风险增加相关[49]. 尽管许多证据表明NAFLD与CVD密切相关, 通过治疗NAFLD可减少CVD的发生, 然而其发病机制目前知之甚少.

2.1 遗传易感性 遗传因素似乎在NAFLD的发展和严重程度中起着关键作用, 在高加索人群中遗传率约为27%. 在拉美裔和非裔美国人中也观察到类似的结果, 尽管不同人群之间存在一些差异(33%的拉美裔和14%的非裔美国人)[50]. patatin样磷脂酶结构域蛋白3(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, PNPLA3)基因的patatin样磷脂酶结构域多态性被认为是NAFLD最相关的遗传危险因素[51]. 有趣的是, 一些证据表明这种基因变异也可能在CV疾病的易感性中起作用. 特别是, 意大利的一项研究表明[52], 在组织学诊断为NAFLD的年轻患者中, PNPLA3-GG多态性与颈动脉斑块和CIMT增厚的患病率高于CC/CG基因型(分别为53% vs 32%, P = 0.02; 62% *vs* 28%, P<0.001), 但在随访期间, CIMT增厚也有进展. PNPLA3是一种在脂肪细胞和肝细胞中高表达的跨膜水解酶, 参与三酰甘油的代谢, 其遗传变异可能促进动脉粥样硬化斑块的发生和发展. 此外, 其他PNPLA3多态性与内皮细胞的炎症活性增加有关, 特别是rs738409多态性似乎与内皮源性炎症分子(即细胞间黏附分子-1, 又叫做CD54, 属于黏附分子中免疫球蛋白超家族中的成员, 是介导黏附反应重要的一个黏附分子)的异常循环水平有关. 其他基因也与NAFLD的发生有关, 如跨膜6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)的多态性, TM6SF2是一种编码蛋白质的基因, 其整体功能尚不清楚, 但可能与肝脏脂质代谢有关. 然而, 该基因的一些变异体似乎与对CV系统的不同影响有关[53,54]. 其他的遗传多态性具有优先的有害作用, 例如谷氨酸-L-赖氨酸(*TM6SF2*基因上的一个异义突变的变异编码)与较高的心肌梗死风险相关[55]. 最后, 一些遗传多态性NAFLD患者对CV疾病的高易感性相关. 编码脂联素或瘦素受体的基因变异与更严重的肝损伤有关, 但也与严重的血脂异常、糖尿病和肥胖有关, 证实NAFLD患者易发生共同的CV代谢并发症[56].

2.1.1 脂肪组织与血脂异常, NAFLD与CVD的联系点: 考虑到MetS、肥胖等代谢性疾病与NAFLD发生的密切关系, 脂肪组织扩张和功能障碍可能是肝脏疾病与CV代谢性并发症最重要的共同点. 事实上, 过量饮食和卡路里摄入通常是MetS、NAFLD发病机制和CV表现的主要决定因素, 导致血清FFA水平升高, 超过脂肪组织的储存能力, 从而导致脂肪团增大、内脏和异位

脂肪沉积, 也包括肝脏. 脂肪组织的异常扩张导致脂肪细胞功能障碍, 持续产生脂肪源性细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL)-6, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α]和CRP. 持续性炎症的存在不仅与IR的发展有关, 还与CVD的直接发病有关[57].

此外, 由于脂肪团增大, 脂肪生成增加, 导致高循环水平的FFA、超低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)过多产生, 以及进一步的脂质代谢异常, 从而导致显著的动脉粥样硬化性血脂异常. NAFLD患者的血脂异常可能具有更严重的致动脉粥样硬化潜能, 此外, NAFLD患者的脂质参数与肝损伤和炎症的组织学严重程度之间存在正相关[58], 证实了这两种情况之间的密切关系.

2.1.2 NAFLD患者微血管损伤、内皮功能障碍与CV风险: 系统性微血管损伤的存在, 以及持续性炎症引起的内皮功能障碍和氧化应激可能是增加NAFLD人群CV风险的主要机制[59]. 除了脂肪生成增加的直接影响外, 动脉僵硬的增加还可以增加NAFLD患者的CV风险[60].

此外, 有证据表明[61], 不吸烟患者中NAFLD的患病率较高, 同时也有证据表明[62], NAFLD的严重程度似乎与该人群中动脉高血压的发病率同时增加, 这支持了一种强烈的双重关系.

2.1.3 肝特异性异常与CV系统: 如上所述, 除了动脉粥样硬化性血脂异常、肥胖和动脉高压等对CV系统的直接影响外, 肝病似乎显著的且可直接地促进CV风险. 肝内血管功能受损(窦性变形或微血管形成丢失)和纤维化的存在, 本身可导致内皮功能障碍, 并增加血栓前分子和血管生成因子的产生, 这可能涉及系统血管. 肝脏中的巨噬细胞数量最多, 大量细胞因子(尤其是TNF-α、IL-6、CRP)可慢性释放到全身循环中, 促进慢性炎症和血栓易感性[63].

NAFLD患者可能有重要的肝血管重塑, 可能导致动脉功能障碍和CV风险. 与对照组相比, NAFLD患者的血清血管内皮生长因子水平升高. 血栓前因子的大量产生, 特别是因子VIII、IX、XI和XII, 与肝脂肪含量呈正相关, 因此可能与这些患者的CV风险增加相关. 纤溶酶原激活物抑制物-1的释放增加, 通过抑制组织纤溶酶原激活物与血栓前风险相关, 可进一步增加CV事件的风险[64].

最近, 也有研究表明肝脏组织特异性分子在系统中起作用, 它似乎影响多种代谢途径. 这些分子, 也被称为“肝细胞因子”, 可能在NAFLD患者CV并发症的发生中起相关作用. 成纤维细胞生长因子-21(fibroblast growth factor-21, FGF-21)是肝脏分泌的一种多肽, 参与人体的稳态过程. 它在CV系统中的作用还不完全清楚, 但一些研究表明它对CV系统有负面影响. 血清FGF-21水平的升高与颈动脉CIMT增厚、动脉粥样硬化和CAD有关. 胎球蛋白-A是由肝脏合成的一种分子, 似乎参与胰岛素信号传导. 在胎球蛋白A水平较高的糖尿病患者中观察到对CV系统的负面影响, 而在非糖尿病患者中观察到相反的影响[65].

在NAFLD和CV疾病中, 如心肌梗死和中风, 人类肠道微生物的状态都发生了改变[66,67]. 实验研究表明[68], 肠道微生物的变化可能会影响自然稳态, 特别是通过降低能量消耗和胰岛素敏感性. 在人类中, 食物的不正常摄入与肥胖、糖尿病和NAFLD的发生有关, 并影响肠道微生物组成. 三聚氰胺N-氧化物是一种由肠道微生物转化为膳食磷脂酰胆碱的分子, 与动脉粥样硬化疾病的发展有关. 此外, 在动脉粥样硬化斑块中发现了大量肠杆菌DNA, 如细菌蛋白[69]. 这些发现表明, 肠道失调在饮食、代谢疾病、NAFLD和CV事件的十字路口起着重要作用. 图1显示了NAFLD与CVD之间的多种联系机制.

2.2 NAFLD作为CVD的危险因素 肝脂肪堆积可能是NAFLD与动脉粥样硬化关系的重要决定因素. 最近, 有人提出脂肪肝本身不是动脉粥样硬化的危险因素, 除非它与代谢紊乱有关. 有人认为[70], 脂肪肝可能有两种不同的形式: 一种主要与代谢异常有关, 另一种主要由遗传因素引起, 其特征是有更高的进行性肝损伤风险.

NAFLD与不良代谢和动脉粥样硬化风险状况相关. 从代谢角度来看, NAFLD相关动脉粥样硬化形成的生物学机制可能是VAT、肠道、肌肉组织和肝脏之间的串扰[71]. 事实上, 扩张和炎症的VAT释放的分子, 如脂肪因子、IL-6和TNF-α, 可能参与IR和CVD的发展[72]. 此外, 饮食中的乳糜微粒和从头脂肪生成有助于增加肝脏FFA池以及NAFLD的发生[73].

肝脏中的脂质积聚导致亚急性炎症, 随后通过核因子κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)途径产生细胞因子. 尤其是, NF-κB的激活导致一些促炎症基因的转录增加, 这些基因介导全身和低级别炎症的进展. 脂肪组织的增加和慢性炎症也会导致脂肪因子分泌的不平衡, 特别是脂联素的减少. 脂联素已被证明具有抗炎和抗纤维化能力(DI Maira等[74], 2018), 其低水平分别与高脂肪含量和从脂肪变性及CVD到NASH与CV动脉粥样硬化的进展有关[75]. NASH通过系统释放促动脉粥样硬化介质(CRP、IL-6和TNF-α)和纤维蛋白原、因子VII和纤溶酶原激活物抑制物-1介导的高凝和低纤溶可诱导参与动脉粥样硬化形成,通过这种方式, 肝脏成为促动脉粥样硬化分子的来源, 从而放大动脉损伤. 越来越多的证据表明动脉粥样硬化与肝损伤的严重程度成正比[76](图2).

MerTK显示出清除凋亡小体的显著能力. 已经证明

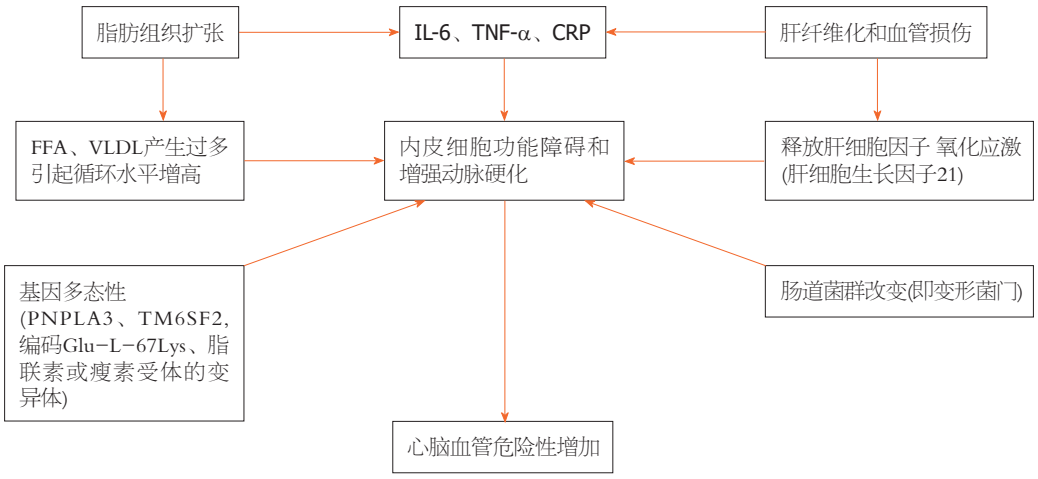


图 1　非酒精性脂肪性肝病相关心血管风险的发病机制. NAFLD通过致动脉粥样硬化性血脂异常、肝脏/系统性IR和几种促炎症和促凝血介质的分泌增加, 导致动脉粥样硬化血栓形成的风险更高. FFA: 游离脂肪酸; PNPLA3: patatin样磷脂酶结构域蛋白3; TM6SF2: 跨膜6超家族成员2; Glu-L-67Lys: 谷氨酸-L-赖氨酸.

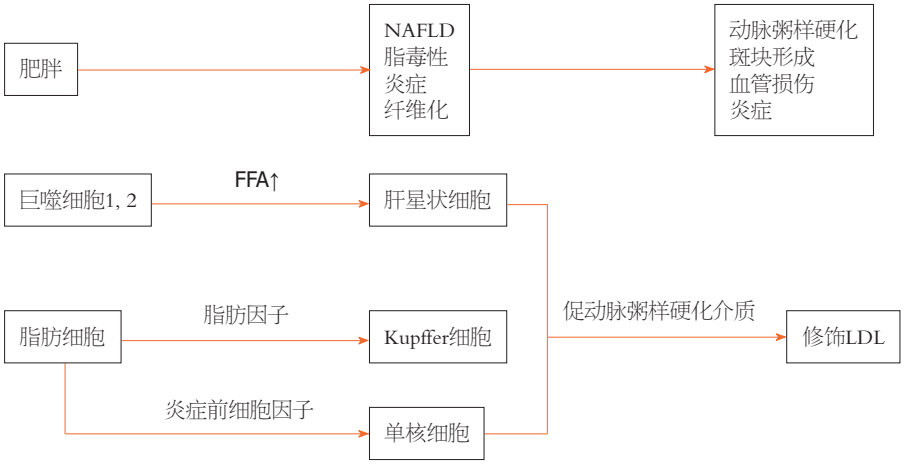


图 2　非酒精性脂肪性肝病相关动脉粥样硬化的关键机制示意图. 非酒精性脂肪性肝病通过致动脉粥样硬化性血脂异常、肝脏/系统性胰岛素抵抗和几种促炎症和促凝血介质的分泌增加, 导致动脉粥样硬化血栓形成的风险更高. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; FFA: 游离脂肪酸; LDL: 低密度脂蛋白.

M2c极化与MerTK上调密切相关, 检测M2c受体可预测MerTK的表达[77]. 此外, M2c巨噬细胞能够释放Gas-6, 而Gas-6又可以通过MerTK信号以自分泌方式放大IL-10的分泌[77].

2.3 MerTK在动脉粥样硬化过程中的作用机制 MerTK是巨噬细胞表面的一类蛋白质, 它能够调节炎症修复, 效应细胞增生. 通过与凋亡细胞表面翻转的磷酯酰丝氨酸结合, 能够发生吞噬作用. 此外, 巨噬细胞还能够抑制NF-κB信号通路. 有研究表明[70], MerTK信号能够促进SPM(炎症损伤修复过程依赖于特定的调节因子)的合成. MerTKGIP 还可调节巨噬细胞活化, 促进凋亡细胞的吞噬, 帮助血小板聚集, 并维持体内血块的稳定. MerTK是酪氨酸-3、Axl和Mer(TAM)受体酪氨酸激酶家族的第二个成员. 这些受体的特征是细胞外区域的黏附分子样结构域, 模拟了细胞-细胞接触中重要的神经细胞黏附分子的结构, 其中包含五个Ig结构域和两个纤维连接蛋白III型结构域, 研究最多的MerTK配体是Vit-K修饰的Gas-6和蛋白S.

MerTK通常在单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤T细胞、肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、巨核细胞、血小板、上皮组织和生殖组织中表达[78]. M2c巨噬细胞高水平表达. 巨噬细胞极化是调节炎症反应的重要机制, 它受核受体超家族成员过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) (α, β, δ, γ等位型)和肝X受体(liver X receptor, LXRs) (LXRα和LXRβ)的控制[79]. 这些转录因子与维甲酸X受体(α和β等型)形成异二聚体, 在结合脂质或合成配体时, 通过反式激活介导基因表达. 核

受体在巨噬细胞功能的调节中起着重要作用. 它们的配体影响调节脂质稳态、促炎症细胞因子产生、炎症分解和促进组织愈合的介质合成的基因转录[80]. PPARγ激活通过清道夫受体CD36引起脂质摄取, 脂肪酸β氧化与巨噬细胞极化成M2a细胞有关. PPARγ和LXR (肝X受体α和β)活性是相互协调的, PPARγ实际上能激活LXRs, 但在一定条件下, PPARγ和LXRS发挥相反的作用. 在M2a巨噬细胞中, IL-4刺激PPARγ表达和LXR-α下调[81].

巨噬细胞中过量脂蛋白衍生胆固醇的积累激活LXR, 进而触发ABC转运体的诱导, 介导胆固醇外流以及小鼠(A-Gonzalez)和人类[77]中MerTK的上调. 证明指出, 吞噬凋亡细胞激活LXRs, 可能是通过膜源性胆固醇的积累. LXRs反过来激活MerTK的转录, 产生正反馈以促进进一步的传出细胞, 该过程介导ABC转运体基因(如*ABCA-1*和*ABCG-1*)的增加表达, 参与过量胆固醇的流出和免疫抑制. 这些结果表明, MerTK的LXR依赖性调节对正常的免疫内稳态具有重要意义. MerTK$^{-/-}$和LXRs-DKO小鼠具有一系列特征, 包括炎症反应增强和对自身免疫和动脉粥样硬化的易感性增加[82].

MerTK通过不同的机制, 包括效应细胞作用, 维持中枢和外周耐受. 事实上, 在全基因组相关研究中, 有报道称[83], MerTK位点rs4374383 G>A与肝脏MerTK表达减少相关, 从而保护慢性丙型肝炎和NAFLD患者免受肝纤维化的影响. 同样的G>A变异被发现与心脏代谢紊乱和营养性炎症有关, 并可能以这种方式导致肝脏和心脏代谢疾病[83]. 此外, 研究表明[78], 在人类NAFLD标本中, MerTK主要在巨噬细胞和炎症灶内松散聚集的HSC中表达.

动脉粥样硬化病变在临床上是无症状的, 急性CV事件可能是由坏死斑块演变而来. 首先, 凋亡细胞被邻近的巨噬细胞有效清除, 以限制整个损伤细胞的数量. 在这里, 传出细胞增生迅速, 没有炎症. 在生理条件下, 凋亡细胞在吞噬体中被吞噬和降解, 巨噬细胞被大分子成分和胆固醇超载. 在晚期动脉粥样硬化中, 慢性炎症刺激的持续存在促进了病变的不稳定性和对心脏病发作和中风的易感性. 炎症在促进动脉粥样硬化中的作用已被充分证明. 在晚期斑块中, 由慢性内质网应激诱导的凋亡泡沫细胞引起炎症反应[84]. 此外, 内质网应激与斑块破裂密切相关. 两个过程有助于凋亡后坏死和有缺陷的传出细胞增多, 并损害了炎症反应的解决. 在最后一个阶段, 传出细胞功能受损, 有缺陷的MerTK至少部分地促进坏死斑块的扩张. 在这方面, 有证据表明缺乏MerTK的小鼠表现出了有效细胞增生的缺陷, 这与斑块内炎症和坏死的增加有关. 此外, 人类动脉粥样硬化坏死核心附近的巨噬细胞显示, MerTK表达低于周围病变[85]. 最后, 在晚期动脉粥样硬化中, 脂质和ROS的积累增加了氧化磷脂的水平. 这些脂质可与清道夫受体结合, 并可能竞争凋亡细胞识别, 损害有效细胞增生机制. 最近的一项研究表明[86], 在病变中, 死亡细胞摄取的预防是通过一些凋亡细胞介导的, 这些细胞显示一种叫做CD47的分子, 这种分子通常在凋亡过程中丢失.

在某些炎症条件下, MerTK的失活可能会损害传出细胞. 氧化LDL可诱导Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4的表达, 增加TNF-α和IL-1β等促动脉粥样硬化细胞因子的分泌, 减少TGF-β和IL-10的分泌[87]. 这种促炎性环境损害了巨噬细胞的传出细胞, 促进了脂质摄取的增加, 从而增强了吞噬作用, 降低了巨噬细胞表面的MerTK表达水平. MerTK表达的减少与解除整合素金属蛋白酶17 (Disintegrin metalloproteinase 17, ADAM17)的裂解有关. 在人类动脉粥样硬化中, 坏死核心附近的巨噬细胞比周围病变中的巨噬细胞具有更高的ADAM17[85]. 多种动脉粥样硬化炎性刺激, 如氧化应激、缺氧和氧化配体, 能够促进ADAM17活性[88]. 通过破坏受体和产生可溶性Mer (sol-Mer, 溶胶聚合GAS-6物), 抑制竞争性细胞增多症, 其竞争结合分子Gas-6和蛋白S. 有趣的是, 氧化LDLs促进MerTK裂解和有缺陷的吞噬细胞增多, 可以激活高级斑块内的坏死通路. 有利于坏死核的发育[88]. 在最近的研究中[89], 已经证明, 氧化LDL能够增加sol-Mer水平并降低野生型巨噬细胞表面的MerTK表达.

3 肠道微生物群在动脉粥样硬化和高血压中的作用

CVD是全世界, 特别是发达国家的主要死因, 包括动脉粥样硬化、高血压、中风和心力衰竭等多种疾病[90]. 越来越多证据表明NAFLD 时有菌群失调, 引起细菌易位、内毒素血症、肠道屏障功能障碍和继发先天和适应性免疫异常等是CVD发生的主要危险因素. Wang等[91]报告了CVD的肠道微生物依赖机制, 强调了肠道微生物与CVD之间错综复杂的关系. 最近, 肠道微生物失调被认为是导致动脉粥样硬化和高血压发展的重要因素, 动脉粥样硬化和高血压是CVD的两个主要危险因素[92].

3.1 *肠道菌群与动脉粥样硬化* 动脉粥样硬化是CVD的主要危险因素, 其特征是胆固醇积聚和巨噬细胞进入动脉壁, 从而导致动脉粥样硬化斑块的形成. 最近的研究表明[93], 肠道菌群失调也有助于动脉粥样硬化的发展. 通过对有或无动脉粥样硬化症状的患者的肠道基因组进行测序发现, 与健康对照组相比, 动脉粥样硬化患者的罗氏菌属和真细菌的相对丰度较低, 而柯林斯氏菌较高. 此外, 研究发现[94], 艾克曼菌能够改善肠道屏障功能, 并对动脉粥样硬化起到保护作用. 尽管荟萃分析显示, 抗生素治疗对CHD患者没有明显的益处, 但是, 越来

越多的证据表明, 肠道微生物群通过调节炎症和微生物代谢产物的产生在动脉粥样硬化中起到了病因作用[95].

3.1.1 动脉粥样硬化中的肠道微生物失调和炎症: 炎症通常与许多疾病有关, 包括动脉粥样硬化, 这是一种典型的慢性炎症疾病. 肠道上皮是宿主的第一道屏障, 可防止病原体入侵. 鉴于其在防止肠道内容物(主要是细菌成分)易位方面的关键作用, 肠道屏障的完整性对于维持宿主的健康至关重要. 肠道通透性与紧密连接蛋白(包括胞质小带闭塞蛋白1、紧密连接蛋白和闭塞蛋白的表达减少以及肠上皮细胞死亡和再生之间的不平衡有关[96]. 如果肠上皮屏障受损, 病原体相关分子模式(pathogenic molecular model, PAMPs)的入侵会驱动免疫反应, 并导致全身和组织特异性炎症. 因此, 由肠道微生物失调引起的肠道屏障完整性损害被认为是各种疾病慢性炎症的危险因素. 值得注意的是, 脂多糖(lipopolysacchride, LPS)和肽聚糖(peptidoglycan, PG)是公认的CVD危险因素.

LPS是革兰阴性细菌的细胞壁成分, 因其是参与CVD风险的PAMPs之一而被广泛研究. 在一项研究中得出结论, 循环内毒素血症水平在CVD负担最高的患者中最为显著. Cani等[97]发现肠道微生物失调抑制紧密连接蛋白的表达, 导致肠道通透性增加, 随后LPS转移到血液中. 肠道菌群失调衍生的LPS可能通过调节TLR及其下游靶点发挥重要作用[98]. 作为模式识别受体家族的一部分, TLRs可以识别细菌产物并调节宿主免疫系统. 采用TLR4和LDL受体双基因敲除小鼠, Ding等[99]发现TLR4缺乏可减少动脉粥样硬化, 但对炎症无影响. 一直以来, 临床研究表明, TLRs的上调与人类动脉粥样硬化的炎症激活有关, 并促进动脉粥样硬化. 然而, 2012年Zhang等[100]的荟萃分析表明Asp299Gly (*TLR4*基因), 一种TLR4多态性, 在动脉粥样硬化的发展中没有明显的作用. 此外, LPS与TLR4的结合激活了其下游途径, 包括MyD88和NF-κB, 促进了促炎性细胞因子如IL-6、IL-1、IL-27和TNF-α的产生, 从而增加了发生CVD的风险[101], 缺乏MyD88可通过减少巨噬细胞募集而减少动脉粥样硬化. 肠道微生物群与炎症之间的主要相互作用如图3所示.

此外, 另一种细菌PAMP, PG(peptidoglycan, 肽聚糖)也被发现通过损害肠上皮屏障与CVD风险相关. PG是革兰阴性细菌的一个次要细胞壁成分, 但也是革兰阳性细菌的一个主要成分. 利用亚基因组测序发现动脉粥样硬化患者富含编码PG合成的基因[102]. 事实上, 在动脉粥样硬化动脉中观察到促炎性细菌PG, 并与易损斑块相关. 通过PG识别, 核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide binding oligomeric domain, NOD)蛋白NOD1和NOD2通过涉及NF-κB和丝裂原活化蛋白激酶信号途径的程序. 促进细胞内细菌清除[103]. 对*NOD2*缺陷小鼠的研究表明, *NOD2*是肠道细菌免疫的关键调节因子, 有助于维持肠道屏障的完整性. 近年来, 科学家利用*NOD1*基因敲除小鼠研究了*NOD1*在动脉粥样硬化中的潜在作用. 数据显示, 小鼠载脂蛋白E和*NOD1*基因敲除显著减少动脉粥样硬化病变的发展[104]. 此外, 还有其他PAMP可以通过参与宿主模式识别受体来促进炎症过程, 如CpG(胞嘧啶-鸟嘧啶二核苷酸)寡核苷酸鞭毛蛋白、脂肽等[105].

3.1.2 TMAO与动脉粥样硬化: 膳食磷脂酰胆碱或左旋肉碱在肠道内由肠道微生物群代谢为三甲胺(trimethylamine, TMA). 它是氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)的前体, TMA被转运到肝脏并被含黄素单氧化酶(flavin-containing monooxygenase 3, FMO)3氧化, 这是肝脏FMO酶家族的一个成员, 导致TMAO的产生[106]. 使用反义寡核苷酸的小鼠肝脏中FMO3的敲除通过刺激基础代谢和激活巨噬细胞反向胆固醇转运降低了循环TMAO水平并减轻动脉粥样硬化[107]. 同时Chen等[108]还发现, 肠道微生物膳食磷脂酰胆碱代谢物的血浆水平和产生相关分子(左旋肉碱和γ-丁基甜菜碱)的TMAO水平与CVD风险相关. 血浆TMAO水平的升高与动脉粥样硬化形成和动脉粥样硬化斑块面积的范围相关. 对有或无慢性心力衰竭患者的前瞻性和观察性临床研究表明[109], 血浆TMAO水平与慢性心力衰竭风险呈正相关. 提示循环中TMAO水平是CVD发病的重要危险因素.

为了探讨TMAO促进动脉粥样硬化的可能机制, Ma等[93]给ApoE$^{-/-}$小鼠补充了一种膳食胆碱, 测定了与动脉粥样硬化有关的两种巨噬细胞清除剂受体CD36(脂肪酸转运蛋白, 属于B类清道夫受体家族)和类固醇受体核糖核酸激活剂A1类清道夫受体(scavenger receptor class A1, SR-A1)的表达. 结果显示, 与正常对照组相比, TMAO治疗小鼠的巨噬细胞中CD36和SR-A1水平升高. TMAO可通过抑制RCT和调节巨噬细胞中胆固醇转运蛋白的活性而导致动脉粥样硬化. 此外, TMAO可抑制肝胆汁酸(bile acid, BA)合成酶(Cyp7a1和Cyp27a1)和BA转运蛋白(Oatp1、Oatp4、Mrp2和Ntcp)的水平, 导致BA相关通路和动脉粥样硬化的发生[110], 提示TMAO促进动脉粥样硬化的作用也与BA代谢的变化有关. 法尼酯衍生物X受体(famesoid X receptor, FXR)是控制BA代谢的重要核受体, 它还可以调节肝脏FMO3的表达, 从而改变TMAO的产生. FXR激动剂抑制ApoE$^{-/-}$小鼠中的CYP7A1和CYP8B1的表达, 并保护小鼠免受动脉粥样硬化[107]. 最近, 发现TMAO上调血管细胞黏附分子-1、活化蛋白激酶C和NF-κB的表达[93], 提示TMAO可能通

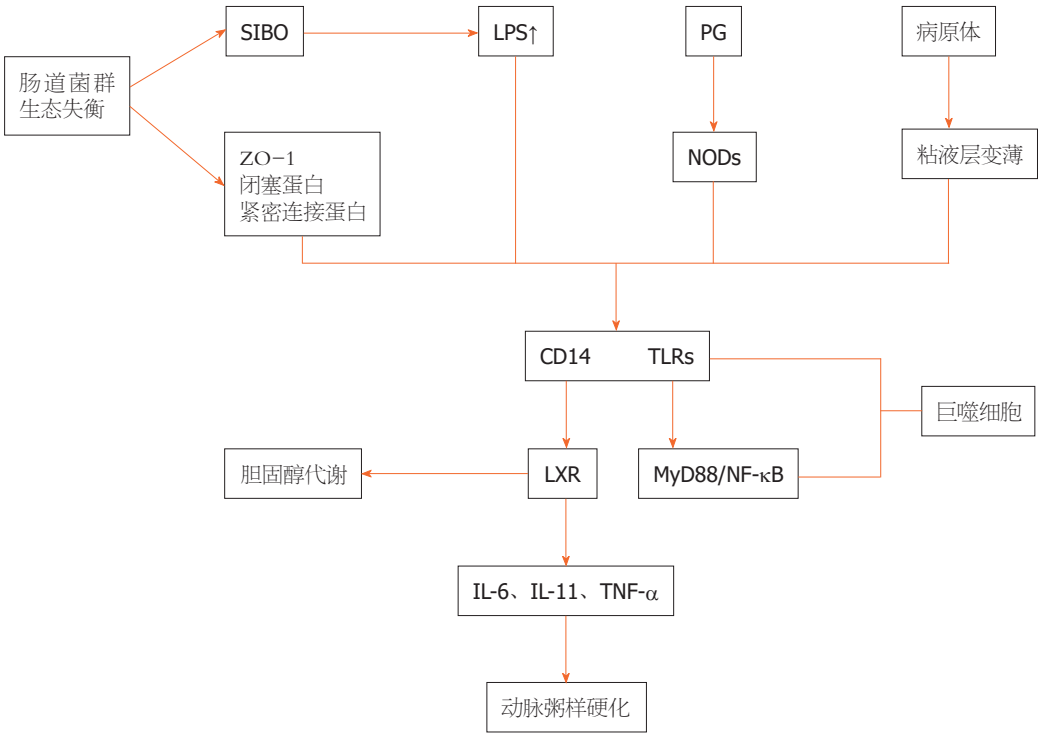


图 3　肠道菌群和脂多糖诱导动脉粥样硬化炎症反应. LPS: 脂多糖; ZO-1:小带闭塞蛋白-1; CD14: 单核细胞分化抗原; TLR: Toll样受体; LXR: 肝X受体; MyD88: 髓样分化初级反应基因88; NF-κB: 核因子kappa B; IL: 白细胞介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; PG: 肽聚糖; NODs: 核苷酸结合寡聚结构域蛋白.

过诱导内皮细胞功能障碍和增加单核细胞黏附而加速动脉粥样硬化的发展. 此外, 血小板直接暴露于TMAO可通过提高细胞内存储的Ca^{2+}释放, 增加刺激依赖性血小板激活, 从而增加血栓形成和斑块不稳定的风险[111]. 总的来说, TMAO通过促进胆固醇内流、抑制胆固醇外流、阻断BA途径和/或引起血小板过度激活来加速动脉粥样硬化的发展. 所有这些发现都证实TMAO是CVD风险的生物标记物和动脉粥样硬化疾病的启动子[112]. TMAO被认为是最有前途的代谢产物之一, 在大量实验和临床资料的基础上, TMAO不仅可能是CVD的独立危险因素, 而且可能是CVD的潜在治疗靶点. 然而, 也观察到不一致的结果. 值得注意的是, 由不同国家进行的几项大规模人群研究表明[113,114], 饮食中胆碱和甜菜碱的摄入与CVD的发病无关. 因此, 需要更多的研究来证实TMAO在动脉粥样硬化中的确切作用, 以及通过靶向TMAO产生菌或酶来验证其治疗潜力.

3.1.3 BA与动脉粥样硬化: BA是另一组与各种代谢疾病有关的肠道微生物衍生代谢物,这些代谢物储存在胆囊中并释放到肠道中, 以促进膳食脂质和脂溶性维生素的吸收. Zheng等[115]研究发现, 抑制肝BA生物合成可抑制HFD诱导的肠道微生物群改变, 这凸显了肝-肠-肠道微生物群落代谢轴. 因此, 肠道微生物群与BA代谢之间存在双向关系.

BA也是调节宿主代谢和能量消耗过程的重要信号分子[116]. 胆汁盐可以通过肠道微生物群在富含胆汁盐的微环境中生存, 从而分化为具有生物活性的物种. 肠道微生物群介导的脑血管病中的BA代谢最近受到广泛关注[117]. 然而, 到目前为止, BAs在CVD发展中的作用仍不清楚. 众所周知, BAs主要通过胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)和BA受体促进动脉粥样硬化的发展. 细菌介导的BSH活性可通过增加胆固醇积聚、泡沫细胞形成和动脉粥样硬化斑块的大小而影响动脉粥样硬化发病的潜在过程. BSH存在于多种细菌中, 如甲烷杆菌、梭菌、肠球菌等[118].

除BA自身外, FXR是一种最重要且研究得很好的BA受体, 通过影响参与初级BA合成的基因转录来调节葡萄糖和脂质代谢[119]. 与野生型小鼠相比, FXR-/-小鼠血浆HDL胆固醇、非HDL胆固醇和三酰甘油水平升高, 说明FXR在调节胆固醇代谢中的关键作用. 在先前的一项研究中[120], 载脂蛋白E缺乏($ApoE^{-/-}$)小鼠(动脉粥样硬化小鼠模型)的功能性FXR缺失可导致更严重的脂质代谢缺陷和主动脉斑块形成增强. 此外, FXR缺乏可导致血浆LDL胆固醇和巨噬细胞CD36表达减少, 导致LDLR基因敲除($LDLR^{-/-}$)小鼠动脉粥样硬化风险降低. 另一方面, 研究表明在$LDLR^{-/-}$和$ApoE^{-/-}$小鼠中, 用激动剂激活FXR可以保护动脉粥样硬化, 这可能与抑制参与BAs

合成的基因有关. G蛋白偶联的胆汁酸受体(G protein-coupled bile receptor, TGR)5, 是另一种对BAs敏感的重要宿主BA受体. 最近的研究表明[121], 激活TGR5可以抑制动脉粥样硬化的形成, TGR5的激活也有助于提高能量消耗和改善血糖控制. 孕烷X受体(pregnane X-receptor, PXR)是另一种核激素受体, 调节参与BAs生物合成、运输和代谢的基因表达, 也可被石胆酸(lithocholic acid, LCA)等次级BAs激活. PXR的缺失会减弱PXR和apoE双基因敲除($PXR^{-/-}$和$apoE^{-/-}$)小鼠动脉粥样硬化的发展, 这可能与减少巨噬细胞CD36表达和脂质摄取有关. 据报道[122], PXR激动剂激活PXR可增加致动脉粥样硬化脂蛋白VLDL和LDL的水平, PXR激活可加速$ApoE^{-/-}$小鼠的动脉粥样硬化. 此外, 维生素D3受体(Vitamin D3 receptor, VDR3)是细菌诱导的BA的传感器, 它比其他核受体对LCA及其代谢物(3-oxo-LCA)更敏感. 已经发现巨噬细胞VDR3信号通过抑制局部肾素-血管紧张素系统部分地减轻小鼠动脉粥样硬化. 最后, 鞘氨醇-1-磷酸酯受体2 (sphingosine-1-phosphatereceptor 2, *S1PR2*)可被各种结合的BAs激活, 然后通过调节巨噬细胞滞留和炎性细胞因子分泌促进动脉粥样硬化, 而*S1PR2*基因敲除可减轻$ApoE^{-/-}$小鼠的动脉粥样硬化[123].

总之, 肠道菌群衍生的次级BAs通过调节各种BA受体, 如FXR、PXR、TGR5、VDR和S1PR2在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用. 这一发现凸显了以肠道微生物群为靶点的新型动脉粥样硬化治疗的巨大潜力.

3.2 肠道菌群与高血压 高血压是遗传易感性和环境因素共同诱发的CVD的另一个重要风险. 鉴于人们越来越认识到肠道菌群在代谢性疾病中的作用[124], 近年来也对肠道菌群与高血压的关系进行了评估. 在自发性高血压大鼠中, Yang等[125]发现微生物丰度和多样性显著降低, 硬壁菌/类杆菌比例增加. 在另一项研究中, 与常规饲养小鼠相比, 注射血管紧张素2 (angiot6ensin II, AngII)的小鼠显示, 对AngII的血压升高反应减弱, 表明肠道微生物群促进了AngII诱导的血管功能障碍和高血压. 因此, 肠道微生物群可能与高血压的发生有关. 虽然肠道菌群和高血压的关系和机制尚未完全阐明, 现有的证据突出了临界脂肪酸和氧化LDL (OX-LDL)在高血压中的关键作用.

3.2.1 短链脂肪酸与高血压: 来自膳食纤维(主要是多糖)的短链脂肪酸(如乙酸、丙酸和丁酸)在维持肠道微生物群的稳态和宿主免疫方面发挥着关键作用[126]. 有趣的是, 将多糖代谢成不同类型短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的细菌是特殊的. 例如, 主要的产醋酸细菌是链球菌属、普雷沃菌属、双歧杆菌属、梭菌属、嗜粘杆菌属等[127]. 丙酸盐是由拟杆菌属、沙门氏菌属、二烯链球菌属、维氏菌属、菊苣苔藓菌属、卡氏黄连菌属、阑尾菌属等的碳水化合物发酵产生的[128], 而丁酸盐则是由蓝螺旋菌科、瘤胃球菌科和酸性氨基球菌科产生的. 最近的一项研究发现[129], 补充纤维和醋酸盐改善了肠道菌群失调, 与嗜酸类杆菌增多有关, 这可能在高血压小鼠的高血压和心力衰竭中起到保护作用.

迄今为止, 至少有三个宿主G蛋白偶联受体受SCFA监管, 包括G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPR) 41、GPR43和GPR109A. SCFAs可以刺激宿主GPCRs调节的途径, 导致肾素分泌, 从而影响血压, SCFAs通过调节内皮细胞GPR41来降低血压[130]. 嗅觉受体78 (olfactory receptor 78, Olfr78)是另一种在肾脏中表达的GPCR, 它也可以被SCFAs如醋酸盐和丙酸盐调节. 此外, Olfr78和GPR41均在小阻力血管的平滑肌细胞中表达. 丙酸盐可通过调节Olfr78和GPR41活性诱导小鼠血管舒张并产生急性低血压反应[131]. 另一方面, 刺激GPR41可导致低血压反应降低, 而刺激Olfr78可对抗这种效应[132]. 总之, 虽然所有这些发现都揭示了肠道微生物群可能通过产生微生物SCFAs在调节宿主血压方面发挥重要作用, 但SCFAs作为CVD治疗靶点的潜力需要在未来的进一步研究中得到证实.

3.2.2 OX-LDL与高血压: 一般来说, 血压的调节除了各种受体的调节外, 肠道疾病也通过氧化LDL介导的血管收缩参与高血压的发生. 肠道微生物失调可以促进促炎性细胞因子的表达, 并诱导氧化应激, 这可以刺激OX-LDL, 较高水平的OX-LDL通过抑制NO和内皮素的产生而有助于高血压. NO是通过NO合成酶氧化L-精氨酸而产生的良好的血管扩张剂. OX-LDL降低NO的生成, 降低血管舒张的程度. 此外, 内皮素-1在维持基本血管张力和CV系统稳态方面起着关键作用. 内皮素-1通过激活内皮受体B和促进NO的产生, 在低浓度时产生血管舒张作用, 但在高浓度时通过增加斑块中OX-LDL的产生和激活内皮受体A[93].

尽管肠道菌群失调与高血压之间的因果关系已经得到证实[104,133], 但肠道菌群在介导高血压中的确切作用仍需进一步广泛研究. 与肠道微生物群和高血压相关的主要机制如图4.

4 结论

大量临床证据表明NAFLD可能先于和/或促进T2D、高血压和动脉粥样硬化/CVD的发展. 发生这些CV代谢疾病的风险与NAFLD的潜在严重程度相似[134]. 越来越多的证据表明NAFLD的存在和严重程度与T2D和高血压的发病风险增加有关, 就其相关机制、临床的联系和治

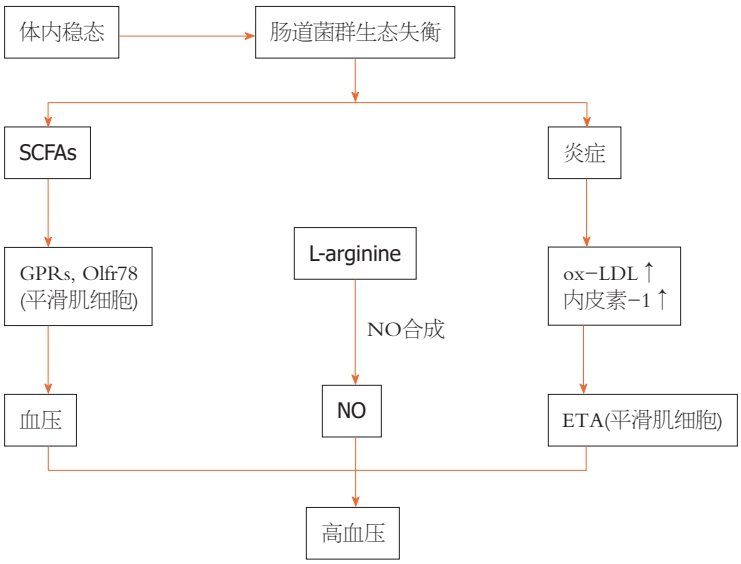


图 4　肠道菌群与高血压的主要机制. SCFAs: 短链脂肪酸; GPRs; G−蛋白偶联受体; Olfr78: 嗅觉受体78; ox−LDL:氧化低密度脂蛋白; ETA: 内皮素受体A; L−arginine: L−精氨酸.

疗的探索有待进一步作深入的研究, 通过不懈的努力, 提供治疗的新策略, 为改善NAFLD和CVD的预后提供新途径, 是今后几年研究的中心环节.

5　参考文献

1 Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 202 [PMID: 31616668 DOI: 10.3389/fmed.2019.00202]

2 Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595-602 [PMID: 20014114 DOI: 10.1002/hep.23314]

3 Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554 [PMID: 25125077 DOI: 10.1002/hep.27368]

4 Sporea I, Popescu A, Dumitraşcu D, Brisc C, Nedelcu L, Trifan A, Gheorghe L, Fierbinţeanu Braticevici C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointestin Liver Dis* 2018; 27: 439-448 [PMID: 30574627 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.274.quo]

5 Dumitrascu DL, Neuman MG. Non-alcoholic fatty liver disease: an update on diagnosis. *Clujul Med* 2018; 91: 147-150 [PMID: 29785151 DOI: 10.15386/cjmed-993]

6 Macavei B, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological factors associated with NAFLD/NASH: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 5081-5097 [PMID: 28051263]

7 Chang Y, Ryu S, Sung KC, Cho YK, Sung E, Kim HN, Jung HS, Yun KE, Ahn J, Shin H, Wild SH, Byrne CD. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study. *Gut* 2019; 68: 1667-1675 [PMID: 30472683 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317666]

8 Kim MK, Ahn CW, Nam JS, Kang S, Park JS, Kim KR. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22: 1323-1327 [PMID: 26154274 DOI: 10.1097/GME.0000000000000503]

9 Wolff L, Bos D, Murad SD, Franco OH, Krestin GP, Hofman A, Vernooij MW, van der Lugt A. Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1361-1367 [PMID: 27550661 DOI: 10.1093/ehjci/jew174]

10 Kim BJ, Cheong ES, Kang JG, Kim BS, Kang JH. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 619-626.e1 [PMID: 27206950 DOI: 10.1016/j.jacl.2016.01.008]

11 Lee MK, Park HJ, Jeon WS, Park SE, Park CY, Lee WY, Oh KW, Park SW, Rhee EJ. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 88 [PMID: 26169265 DOI: 10.1186/s12933-015-0253-9]

12 Jung DH, Lee YJ, Ahn HY, Shim JY, Lee HR. Relationship of hepatic steatosis and alanine aminotransferase with coronary calcification. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1829-1834 [PMID: 20961204 DOI: 10.1515/CCLM.2010.349]

13 Wójcik-Cichy K, Koślińska-Berkan E, Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 1-6 [PMID: 29594192 DOI: 10.5114/ceh.2018.73155]

14 Baharvand-Ahmadi B, Sharifi K, Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler* 2016; 12: 201-205 [PMID: 28149317]

15 Perera N, Indrakumar J, Abeysinghe WV, Fernando V, Samaraweera WM, Lawrence JS. Non alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 37 [PMID: 26869052 DOI: 10.1186/s12872-016-0212-8]

16 Assy N, Djibre A, Farah R, Grosovski M, Marmor A. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2010; 254: 393-400 [PMID: 20093511 DOI: 10.1148/radiol.09090769]

17 Pinarbaşi B, Demır K, Oflaz H, Ahishali E, Akyüz F, Elıtok

A, Çımen AO, Gölcük E, Güllüoğlu M, İşsever H, Beşişik F, Kaymakoğlu S, Ökten A. Measurement of the coronary flow velocity reserve in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 720-726 [PMID: 23794311 DOI: 10.4318/tjg.2012.0489]
18 Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med* 2010; 122: 10-18 [PMID: 20107284 DOI: 10.3810/pgm.2010.01.2091]
19 Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, Erbel R, Blankstein R, Feldman T, Al-Mallah MH, Santos RD, Budoff MJ, Nasir K. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013; 230: 258-267 [PMID: 24075754 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052]
20 Kim HJ, Lim CW, Lee JH, Park HB, Suh Y, Cho YH, Choi TY, Hwang ES, Cho DK. Gender-based differences in the relationship between fatty liver disease and atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27: 281-286 [PMID: 26972662 DOI: 10.5830/CVJA-2016-014]
21 Martínez-Alvarado Mdel R, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Cardoso-Saldaña GC, González-Salazar Mdel C, Posadas-Sánchez R, Jorge-Galarza E, Mendoza-Pérez E, Vargas-Alarcón G, Posadas-Romero C. Association of fatty liver with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in a Mexican population. *Rev Invest Clin* 2014; 66: 407-414 [PMID: 25695383]
22 Li X, Shi H, Wang Z, Chang L, Zhang M, Dong X. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hypertens* 2017; 35: 1226-1234 [PMID: 28441694 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001285]
23 Nahandi MZ, Khoshbaten M, Ramazanzadeh E, Abbaszadeh L, Javadrashid R, Shirazi KM, Gholami N. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on carotid artery intima-media thickness as a risk factor for atherosclerosis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 55-62 [PMID: 25436098]
24 Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, Clough GF, Calder PC, Byrne CD. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis* 2016; 246: 13-20 [PMID: 26748347 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.028]
25 Azzam H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease - the heart of the matter. *World J Hepatol* 2015; 7: 1369-1376 [PMID: 26052382 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1369]
26 Petta S, Argano C, Colomba D, Cammà C, Di Marco V, Cabibi D, Tuttolomondo A, Marchesini G, Pinto A, Licata G, Craxì A. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 928-933 [PMID: 25445395 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.030]
27 Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, Polat N, Celikel CA, Gurdal A, Oflaz H, Ozdogan O, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis* 2010; 211: 182-186 [PMID: 20181335 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.049]
28 Mahfouz RA, Gouda M, Galal I, Ghareb MS. Interatrial septal fat thickness and left atrial stiffness are mechanistic links between nonalcoholic fatty liver disease and incident atrial fibrillation. *Echocardiography* 2019; 36: 249-256 [PMID: 30548700 DOI: 10.1111/echo.14229]
29 Oğuz D, Ünal HÜ, Eroğlu H, Gülmez Ö, Çevik H, Altun A. Aortic flow propagation velocity, epicardial fat thickness, and osteoprotegerin level to predict subclinical atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 974-979 [PMID: 27025201 DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6706]
30 Baragetti A, Pisano G, Bertelli C, Garlaschelli K, Grigore L, Fracanzani AL, Fargion S, Norata GD, Catapano AL. Subclinical atherosclerosis is associated with Epicardial Fat Thickness and hepatic steatosis in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 141-153 [PMID: 26777475 DOI: 10.1016/j.numecd.2015.10.013]
31 Mantovani A, Dauriz M, Sandri D, Bonapace S, Zoppini G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int* 2019; 39: 758-769 [PMID: 30657626 DOI: 10.1111/liv.14044]
32 Markus MR, Meffert PJ, Baumeister SE, Lieb W, Siewert U, Schipf S, Koch M, Kors JA, Felix SB, Dörr M, Targher G, Völzke H. Association between hepatic steatosis and serum liver enzyme levels with atrial fibrillation in the general population: The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis* 2016; 245: 123-131 [PMID: 26722832 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.023]
33 Mantovani A. NAFLD and risk of cardiac arrhythmias: Is hyperuricemia a neglected pathogenic mechanism? *Dig Liver Dis* 2018; 50: 518-520 [PMID: 29477348 DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.002]
34 Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch Med Sci* 2018; 14: 1233-1244 [PMID: 30393477 DOI: 10.5114/aoms.2017.68821]
35 VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, Shay CM, Wilkins J, Carr JJ, Terry JG, Lloyd-Jones DM, Jacobs DR Jr, Carnethon MR. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis* 2014; 235: 599-605 [PMID: 24956534 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.962]
36 Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K, Budoff MJ, Blankstein R, Szklo M, Katz R, Blumenthal RS, Blaha MJ. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015; 239: 629-633 [PMID: 25683387 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.011]
37 Thakur ML, Sharma S, Kumar A, Bhatt SP, Luthra K, Guleria R, Pandey RM, Vikram NK. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis* 2012; 223: 507-511 [PMID: 22748277 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.005]
38 Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Associations between liver histology and carotid intima-media thickness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2687-2688 [PMID: 16306438 DOI: 10.1161/01.ATV.0000189299.61568.79]
39 Huang Y, Bi Y, Xu M, Ma Z, Xu Y, Wang T, Li M, Liu Y, Lu J, Chen Y, Huang F, Xu B, Zhang J, Wang W, Li X, Ning G. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2321-2326 [PMID: 22814750 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.252957]
40 Kang JH, Cho KI, Kim SM, Lee JY, Kim JJ, Goo JJ, Kim KN, Jhi JH, Kim DJ, Lee HG, Kim TI. Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis Beyond Metabolic Disorders in Non-Diabetic Patients. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012; 20: 126-133 [PMID: 23185655 DOI: 10.4250/jcu.2012.20.3.126]
41 Chung GE, Choi SY, Kim D, Kwak MS, Park HE, Kim MK,

Yim JY. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e654 [PMID: 25816034 DOI: 10.1097/MD.0000000000000654]
42 Li N, Zhang GW, Zhang JR, Jin D, Li Y, Liu T, Wang RT. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 218-223 [PMID: 25456154 DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.002]
43 Yu XY, Zhao Y, Song XX, Song ZY. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 879-887 [PMID: 25294377 DOI: 10.1631/jzus.B1400028]
44 Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, Ontürk E, Akyol A, Nurkalem Z, Cakmak N, Erdinler I, Gürkan K. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 376-381 [PMID: 19155640]
45 Açikel M, Sunay S, Koplay M, Gündoğdu F, Karakelleoğlu S. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 273-279 [PMID: 19666428]
46 Sun L, Lü SZ. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 867-872 [PMID: 21518594]
47 Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, Ukkola O, Kesäniemi YA. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e004973 [PMID: 24650811 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004973]
48 Ying I, Saposnik G, Vermeulen MJ, Leung A, Ray JG. Nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke. *Epidemiology* 2011; 22: 129-130 [PMID: 21150361 DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181feb50a]
49 Tana C, Ballestri S, Ricci F, Di Vincenzo A, Ticinesi A, Gallina S, Giamberardino MA, Cipollone F, Sutton R, Vettor R, Fedorowski A, Meschi T. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 [PMID: 31455011 DOI: 10.3390/ijerph16173104]
50 Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, Feitosa MF, Bielak LF, Hernaez R, Kahali B, Carr JJ, Harris TB, Jhun MA, Kardia SL, Langefeld CD, Mosley TH Jr, Norris JM, Smith AV, Taylor HA, Wagenknecht LE, Liu J, Borecki IB, Peyser PA, Speliotes EK. Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology* 2013; 58: 966-975 [PMID: 23564467 DOI: 10.1002/hep.26440]
51 Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883-1894 [PMID: 21381068 DOI: 10.1002/hep.24283]
52 Paré G, Ridker PM, Rose L, Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Benjamin EJ, Shiffman D, Parker AN, Chasman DI. Genome-wide association analysis of soluble ICAM-1 concentration reveals novel associations at the NFKBIK, PNPLA3, RELA, and SH2B3 loci. *PLoS Genet* 2011; 7: e1001374 [PMID: 21533024 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001374]
53 Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjærg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46: 352-356 [PMID: 24531328 DOI: 10.1038/ng.2901]
54 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkelä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]
55 Holmen OL, Zhang H, Fan Y, Hovelson DH, Schmidt EM, Zhou W, Guo Y, Zhang J, Langhammer A, Løchen ML, Ganesh SK, Vatten L, Skorpen F, Dalen H, Zhang J, Pennathur S, Chen J, Platou C, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I, Boehnke M, Chen YE, Abecasis GR, Hveem K, Willer CJ. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk. *Nat Genet* 2014; 46: 345-351 [PMID: 24633158 DOI: 10.1038/ng.2926]
56 Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 80-88 [PMID: 10651933 DOI: 10.1046/j.1440-1711.2000.00886.x]
57 Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, Ratziu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis* 2014; 232: 99-109 [PMID: 24401223 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.030]
58 Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One* 2017; 12: e0174099 [PMID: 28328981 DOI: 10.1371/journal.pone.0174099]
59 Pereira ENGDS, Silvares RR, Flores EEI, Rodrigues KL, Ramos IP, da Silva IJ, Machado MP, Miranda RA, Pazos-Moura CC, Gonçalves-de-Albuquerque CF, Faria-Neto HCC, Tibiriça E, Daliry A. Hepatic microvascular dysfunction and increased advanced glycation end products are components of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017; 12: e0179654 [PMID: 28628674 DOI: 10.1371/journal.pone.0179654]
60 Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, Wilms E, Hörmann N, Jäckel S, Schüler R, Finger S, Knorr M, Lagrange J, Brandt M, Waisman A, Kossmann S, Schäfer K, Münzel T, Reinhardt C, Wenzel P. Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5 [PMID: 27577581 DOI: 10.1161/jaha.116.003698]
61 Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J* 2013; 6: 325-330 [PMID: 23837080 DOI: 10.4066/AMJ.2013.1648]
62 Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1926-1931 [PMID: 24910023 DOI: 10.1111/jgh.12643]
63 Vonghia L, Magrone T, Verrijken A, Michielsen P, Van Gaal L, Jirillo E, Francque S. Peripheral and Hepatic Vein Cytokine Levels in Correlation with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)-Related Metabolic, Histological, and Haemodynamic Features. *PLoS One* 2015; 10: e0143380 [PMID: 26599575 DOI: 10.1371/journal.pone.0143380]
64 Verrijken A, Francque S, Mertens I, Prawitt J, Caron S, Hubens G, Van Marck E, Staels B, Michielsen P, Van Gaal L. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic

fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 121-129 [PMID: 24375485 DOI: 10.1002/hep.26510]
65 Jensen MK, Bartz TM, Mukamal KJ, Djoussé L, Kizer JR, Tracy RP, Zieman SJ, Rimm EB, Siscovick DS, Shlipak M, Ix JH. Fetuin-A, type 2 diabetes, and risk of cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1222-1228 [PMID: 23250801 DOI: 10.2337/dc12-1591]
66 Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22: 4-12 [PMID: 30489399 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000521]
67 Ticinesi A, Nouvenne A, Tana C, Prati B, Cerundolo N, Miraglia C, De' Angelis GL, Di Mario F, Meschi T. The impact of intestinal microbiota on bio-medical research: definitions, techniques and physiology of a "new frontier". *Acta Biomed* 2018; 89: 52-59 [PMID: 30561396 DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7906]
68 Nouvenne A, Ticinesi A, Tana C, Prati B, Catania P, Miraglia C, De' Angelis GL, Di Mario F, Meschi T. Digestive disorders and Intestinal microbiota. *Acta Biomed* 2018; 89: 47-51 [PMID: 30561395 DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7912]
69 Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4592-4598 [PMID: 20937873 DOI: 10.1073/pnas.1011383107]
70 Pastore M, Grimaudo S, Pipitone RM, Lori G, Raggi C, Petta S, Marra F. Role of Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase and Macrophage Polarization in the Progression of Atherosclerotic Lesions Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Front Pharmacol* 2019; 10: 604 [PMID: 31191323 DOI: 10.3389/fphar.2019.00604]
71 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
72 Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13306-13324 [PMID: 25309067 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13306]
73 Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 3-13 [PMID: 22418883 DOI: 10.1055/s-0032-1306421]
74 DI Maira G, Pastore M, Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018; 64: 39-50 [PMID: 28875689 DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02427-8]
75 Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33 [PMID: 14551151 DOI: 10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF]
76 Alkhouri N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2644-2650 [PMID: 19960252 DOI: 10.1007/s10620-009-1075-y]
77 Zizzo G, Cohen PL. The PPAR-γ antagonist GW9662 elicits differentiation of M2c-like cells and upregulation of the MerTK/Gas6 axis: a key role for PPAR-γ in human macrophage polarization. *J Inflamm (Lond)* 2015; 12: 36 [PMID: 25972766 DOI: 10.1186/s12950-015-0081-4]
78 Petta S, Valenti L, Marra F, Grimaudo S, Tripodo C, Bugianesi E, Cammà C, Cappon A, Di Marco V, Di Maira G, Dongiovanni P, Rametta R, Gulino A, Mozzi E, Orlando E, Maggioni M, Pipitone RM, Fargion S, Craxì A. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 682-690 [PMID: 26596542 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.016]
79 Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1050-1059 [PMID: 18323516 DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.158998]
80 Rőszer T, Menéndez-Gutiérrez MP, Cedenilla M, Ricote M. Retinoid X receptors in macrophage biology. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24: 460-468 [PMID: 23701753 DOI: 10.1016/j.tem.2013.04.004]
81 Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Bouhlel MA, Vanhoutte J, Copin C, Sebti Y, Derudas B, Mayi T, Bories G, Tailleux A, Haulon S, Zawadzki C, Jude B, Staels B. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPARγ and LXRα pathways. *Circ Res* 2011; 108: 985-995 [PMID: 21350215 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233775]
82 Ait-Oufella H, Pouresmail V, Simon T, Blanc-Brude O, Kinugawa K, Merval R, Offenstadt G, Lesèche G, Cohen PL, Tedgui A, Mallat Z. Defective mer receptor tyrosine kinase signaling in bone marrow cells promotes apoptotic cell accumulation and accelerates atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1429-1431 [PMID: 18467644 DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169078]
83 Musso G, Cassader M, De Michieli F, Paschetta E, Pinach S, Saba F, Bongiovanni D, Framarin L, Berrutti M, Leone N, Corvisieri S, Parente R, Molinaro F, Sircana A, Bo S, Gambino R. MERTK rs4374383 variant predicts incident nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: role of mononuclear cell activation and adipokine response to dietary fat. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 1785 [PMID: 28398481 DOI: 10.1093/hmg/ddx126]
84 Li Y, Dalli J, Chiang N, Baron RM, Quintana C, Serhan CN. Plasticity of leukocytic exudates in resolving acute inflammation is regulated by MicroRNA and proresolving mediators. *Immunity* 2013; 39: 885-898 [PMID: 24238341 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.011]
85 Garbin U, Baggio E, Stranieri C, Pasini A, Manfro S, Mozzini C, Vallerio P, Lipari G, Merigo F, Guidi G, Cominacini L, Fratta Pasini A. Expansion of necrotic core and shedding of Mertk receptor in human carotid plaques: a role for oxidized polyunsaturated fatty acids? *Cardiovasc Res* 2013; 97: 125-133 [PMID: 22997156 DOI: 10.1093/cvr/cvs301]
86 Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, Civelek M, Lusis AJ, Miller CL, Direnzo D, Nanda V, Ye J, Connolly AJ, Schadt EE, Quertermous T, Betancur P, Maegdefessel L, Matic LP, Hedin U, Weissman IL, Leeper NJ. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis. *Nature* 2016; 536: 86-90 [PMID: 27437576 DOI: 10.1038/nature18935]
87 Bae YS, Lee JH, Choi SH, Kim S, Almazan F, Witztum JL, Miller YI. Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low-density lipoprotein: toll-like receptor 4- and spleen tyrosine kinase-dependent activation of NADPH oxidase 2. *Circ Res* 2009; 104: 210-218, 21p following 218 [PMID: 19096031 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.181040]
88 Karunakaran D, Geoffrion M, Wei L, Gan W, Richards L, Shangari P, DeKemp EM, Beanlands RA, Perisic L, Maegdefessel L, Hedin U, Sad S, Guo L, Kolodgie FD, Virmani R, Ruddy T, Rayner KJ. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis. *Sci Adv* 2016; 2: e1600224 [PMID: 27532042 DOI: 10.1126/sciadv.1600224]

89 Cai B, Thorp EB, Doran AC, Subramanian M, Sansbury BE, Lin CS, Spite M, Fredman G, Tabas I. MerTK cleavage limits proresolving mediator biosynthesis and exacerbates tissue inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 6526-6531 [PMID: 27199481 DOI: 10.1073/pnas.1524292113]
90 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29-322 [PMID: 25520374 DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152]
91 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
92 Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, Akhtar M. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28796176 DOI: 10.3390/nu9080859]
93 Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1082 [PMID: 30319417 DOI: 10.3389/fphar.2018.01082]
94 Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe-/- Mice. *Circulation* 2016; 133: 2434-2446 [PMID: 27143680 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645]
95 Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, Yodoi K, Matsumoto T, Emoto T, Mizoguchi T, Hayashi T, Kitano N, Sasaki N, Atarashi K, Honda K, Hirata KI. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2017; 58: 519-528 [PMID: 28130274 DOI: 10.1194/jlr.M072165]
96 Chen WY, Wang M, Zhang J, Barve SS, McClain CJ, Joshi-Barve S. Acrolein Disrupts Tight Junction Proteins and Causes Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Epithelial Cell Death Leading to Intestinal Barrier Dysfunction and Permeability. *Am J Pathol* 2017; 187: 2686-2697 [PMID: 28935573 DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.015]
97 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
98 Chacón MR, Lozano-Bartolomé J, Portero-Otín M, Rodríguez MM, Xifra G, Puig J, Blasco G, Ricart W, Chaves FJ, Fernández-Real JM. The gut mycobiome composition is linked to carotid atherosclerosis. *Benef Microbes* 2018; 9: 185-198 [PMID: 29124969 DOI: 10.3920/BM2017.0029]
99 Ding Y, Subramanian S, Montes VN, Goodspeed L, Wang S, Han C, Teresa AS 3rd, Kim J, O'Brien KD, Chait A. Toll-like receptor 4 deficiency decreases atherosclerosis but does not protect against inflammation in obese low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1596-1604 [PMID: 22580897 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.249847]
100 Zhang K, Zhang L, Zhou B, Wang Y, Song Y, Rao L, Zhang L. Lack of association between TLR4 Asp299Gly polymorphism and atherosclerosis: evidence from meta-analysis. *Thromb Res* 2012; 130: e203-e208 [PMID: 22857799 DOI: 10.1016/j.thromres.2012.07.008]
101 Guzzo C, Ayer A, Basta S, Banfield BW, Gee K. IL-27 enhances LPS-induced proinflammatory cytokine production via upregulation of TLR4 expression and signaling in human monocytes. *J Immunol* 2012; 188: 864-873 [PMID: 22156348 DOI: 10.4049/jimmunol.1101912]
102 Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3: 1245 [PMID: 23212374 DOI: 10.1038/ncomms2266]
103 Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 9-23 [PMID: 24336102 DOI: 10.1038/nri3565]
104 Kanno S, Nishio H, Tanaka T, Motomura Y, Murata K, Ihara K, Onimaru M, Yamasaki S, Kono H, Sueishi K, Hara T. Activation of an innate immune receptor, Nod1, accelerates atherogenesis in Apoe-/- mice. *J Immunol* 2015; 194: 773-780 [PMID: 25488987 DOI: 10.4049/jimmunol.1302841]
105 Kholy KE, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 315-321 [PMID: 25892452 DOI: 10.1016/j.tem.2015.03.001]
106 Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, Levison BS, Fan Y, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014; 35: 904-910 [PMID: 24497336 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002]
107 Miao J, Ling AV, Manthena PV, Gearing ME, Graham MJ, Crooke RM, Croce KJ, Esquejo RM, Clish CB; Morbid Obesity Study Group, Vicent D, Biddinger SB. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nat Commun* 2015; 6: 6498 [PMID: 25849138 DOI: 10.1038/ncomms7498]
108 Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol* 2017; 8: 139 [PMID: 28377725 DOI: 10.3389/fphys.2017.00139]
109 Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, Aakhus S, Gude E, Bjørndal B, Halvorsen B, Karlsen TH, Aukrust P, Gullestad L, Berge RK, Yndestad A. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med* 2015; 277: 717-726 [PMID: 25382824 DOI: 10.1111/joim.12328]
110 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585 [PMID: 23563705 DOI: 10.1038/nm.3145]
111 Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, Fu X, Wu Y, Mehrabian M, Sartor RB, McIntyre TM, Silverstein RL, Tang WHW, DiDonato JA, Brown JM, Lusis AJ, Hazen SL. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016; 165: 111-124 [PMID: 26972052 DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011]
112 Zheng Y, Li Y, Rimm EB, Hu FB, Albert CM, Rexrode KM,

Manson JE, Qi L. Dietary phosphatidylcholine and risk of all-cause and cardiovascular-specific mortality among US women and men. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 173-180 [PMID: 27281307 DOI: 10.3945/ajcn.116.131771]
113 Bidulescu A, Chambless LE, Siega-Riz AM, Zeisel SH, Heiss G. Usual choline and betaine dietary intake and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 20 [PMID: 17629908 DOI: 10.1186/1471-2261-7-20]
114 Dalmeijer GW, Olthof MR, Verhoef P, Bots ML, van der Schouw YT. Prospective study on dietary intakes of folate, betaine, and choline and cardiovascular disease risk in women. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 386-394 [PMID: 17375117 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602725]
115 Zheng X, Huang F, Zhao A, Lei S, Zhang Y, Xie G, Chen T, Qu C, Rajani C, Dong B, Li D, Jia W. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice. *BMC Biol* 2017; 15: 120 [PMID: 29241453 DOI: 10.1186/s12915-017-0462-7]
116 Joyce SA, Gahan CG. Disease-Associated Changes in Bile Acid Profiles and Links to Altered Gut Microbiota. *Dig Dis* 2017; 35: 169-177 [PMID: 28249284 DOI: 10.1159/000450907]
117 Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 171-181 [PMID: 29307889 DOI: 10.1038/nrmicro.2017.149]
118 Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249 [PMID: 22972297 DOI: 10.1038/nature11552]
119 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
120 Li T, Chiang JY. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 159-165 [PMID: 25584736 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000156]
121 Sui Y, Xu J, Rios-Pilier J, Zhou C. Deficiency of PXR decreases atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Lipid Res* 2011; 52: 1652-1659 [PMID: 21685500 DOI: 10.1194/jlr.M017376]
122 Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, Wang Y, Wong KE, Chen Y, Kong J, Liu SQ, Thadhani R, Getz GS, Li YC. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 1091-1101 [PMID: 22638071 DOI: 10.1210/me.2011-1329]
123 Skoura A, Michaud J, Im DS, Thangada S, Xiong Y, Smith JD, Hla T. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 function in myeloid cells regulates vascular inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 81-85 [PMID: 20947824 DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213496]
124 Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, Takahashi T, Tsuji H, Asahara T, Hattori N. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One* 2017; 12: e0171521 [PMID: 28166278 DOI: 10.1371/journal.pone.0171521]
125 Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331-1340 [PMID: 25870193 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315]
126 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-1345 [PMID: 27259147 DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041]
127 Rey FE, Faith JJ, Bain J, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Newgard CB, Gordon JI. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem* 2010; 285: 22082-22090 [PMID: 20444704 DOI: 10.1074/jbc.M110.117713]
128 Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2017; 19: 29-41 [PMID: 27928878 DOI: 10.1111/1462-2920.13589]
129 Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, Tan JK, Kuruppu S, Rajapakse NW, El-Osta A, Mackay CR, Kaye DM. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation* 2017; 135: 964-977 [PMID: 27927713 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545]
130 Natarajan N, Hori D, Flavahan S, Steppan J, Flavahan NA, Berkowitz DE, Pluznick JL. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics* 2016; 48: 826-834 [PMID: 27664183 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00089.2016]
131 Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 379-383 [PMID: 27490782 DOI: 10.1097/MNH.0000000000000246]
132 Pluznick JL. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F439-F444 [PMID: 23761671 DOI: 10.1152/ajprenal.00252.2013]
133 Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V, Cole-Jeffrey CT, Lobaton GO, Stewart DC, Rubiano A, Simmons CS, Garcia-Pereira F, Johnson RD, Pepine CJ, Raizada MK. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res* 2017; 120: 312-323 [PMID: 27799253 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309006]
134 Shao C, Ye J, Li F, Lin Y, Wu T, Wang W, Feng S, Zhong B. Early Predictors of Cardiovascular Disease Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Non-obese Versus Obese Patients. *Dig Dis Sci* 2019 [PMID: 31724099 DOI: 10.1007/s10620-019-05926-7]

编辑: 王禹乔 电编: 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5月8日; 28(9): 330-334

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.330

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

基础研究 BASIC RESEARCH

泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规及脏器的影响

吴 仪, 龙承星

吴仪, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

龙承星, 湖南人文科技学院数学与金融学院 湖南省娄底市 417000

吴仪, 在读研究生, 从事中医药-微生态学研究.

作者贡献分布: 本文由吴仪完成; 龙承星审校.

基金项目: 湖南省教育厅重点项目, No. 19A256.

通讯作者: 龙承星, 博士, 讲师, 417000, 湖南省娄底市娄星区氐星路487号, 湖南人文科技学院数学与金融学院. 510283276@qq.com

收稿日期: 2020-03-06
修回日期: 2020-04-11
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-08

Abstract

BACKGROUND

Ganqichengpi diarrhea is the most common syndrome type of diarrhea. The liver uses Qi and blood as its body, and if the function of liver Qi is not smooth, the function of liver blood storage will be affected. In this study, we investigated the effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice to provide some guidance and ideas for clinical practice.

AIM

To investigate the effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice.

METHODS

Twenty mice were randomly divided into either a normal group or a model group. The model group was treated by folium sennae intervention and tail clamping for 7 d to establish the model of Ganqichengpin diarrhea. The general state and diarrhea of mice were observed, routine hematology parameters were measured, and the liver, spleen, and thymus were weighed.

RESULTS

After 7 d of folium sennae intervention and tail clamping, the model mice were hyperemotional and showed obvious severe diarrhea. Compared with the normal group, platelet count (PLT) and platelet specific volume, leukocyte count, and thymus coefficient in the model group were significantly lower than those in the normal group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Ganqichengpi diarrhea reduces PLT count and coagulation function, leukocyte count, and thymus index in mice.

Effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice

Yi Wu, Cheng-Xing Long

Yi Wu, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Cheng-Xing Long, College of Mathematics and Finance, Hunan Institute of Humanities, Science and Technology, Loudi 417000, Hunan Province, China

Supported by: Project of Education Department of Hunan Province, No. 19A256.

Corresponding author: Cheng-xing Long, PhD, Lecturer, College of Mathematics and Finance, Hunan Institute of Humanities, Science and Technology, No. 487, Dixing Road, Louxing District, Loudi 417000, Hunan Province, China. 510283276@qq.com

Received: 2020-03-06
Revised: 2020-04-11
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-08

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

Key Words: Ganqichengpi diarrhea; Routine hematology parameters; Immune organ coefficient; Liver and spleen disorder; Spleen deficiency

Wu Y, Long CX. Effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice. Shijie Huaren Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(9): 330-334
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/330.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.330

摘要

背景

肝气乘脾是中医辨证施治泄泻最常见的证型. 肝脏体阴用阳, 若肝气疏泄功能不畅亦会影响肝藏血的功能. 本研究采用复合因素造模, 以血常规为载体, 探究此模型对机体血液的影响, 并为临床提供一定的指导和思路.

目的

探究泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规及脏器的影响.

方法

将20只实验小鼠随机分成正常组、模型组,模型组采用番泻叶-束缚夹尾法7 d制备泄泻肝气乘脾小鼠模型. 实验期间观察小鼠一般状态及泄泻情况, 造模成功后进行血常规检测及肝、脾、胸腺称重.

结果

造模7 d后番泻叶-束缚夹尾使模型小鼠出现情绪亢奋, 腹泻程度严重, 刺激腹泻明显的症状; 与正常组相比, 模型组血小板计数(platelet count, PLT)、血小板比容均下降且具有显著性差异(P<0.05), 模型组小鼠白细胞降低且具有显著性差异, 模型组胸腺系数降低有显著的统计学差异.

结论

泄泻肝气乘脾造模减少PLT, 降低小鼠凝血功能, 并减少白细胞数量和胸腺指数降低小鼠免疫功能.

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

关键词: 泄泻肝气乘脾; 血常规; 免疫器官系数; 肝脾不调; 脾虚

核心提要: 本研究使用“番泻叶-束缚夹尾法”7 d制备泄泻肝气乘脾小鼠模型, 发现该模型降低小鼠血小板含量, 影响凝血功能; 并减少小鼠白细胞数量及胸腺指数. 对临床或有一定指导和启发作用.

吴仪, 龙承星. 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规及脏器的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 330-334
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/330.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.330

0 引言

泄泻肝气乘脾证, 古称肠风飧泄, 病机为土虚木乘, 典型特征为泻前或泻时必有腹痛、泻后痛减, 且与情志不畅呈正相关关系[1]. 中医在认识及治疗泄泻肝气乘脾具有特色和优势, 随着医学模式的发展到生物-心理-社会医学模式, 人们逐渐认识到心理应激所致的心身疾病其发生发展与肝脾不调证密切相关, 而泄泻肝气乘脾即是其中典型而又常见的一种[2]. 根据临床调查, 泄泻肝气乘脾证是泄泻中最常见的类型, 因此对泄泻肝气乘脾的研究具有较强的临床意义. 泄泻肝气乘脾造模采用番泻叶-束缚夹尾法, 以番泻叶灌胃及饥饱失常造成脾虚体质[3], 出现腹泻及精神不振等表现, 又以随机、频繁束缚夹尾模拟心理应激, 使动物产生烦躁、焦虑等情志不畅表现, 造成肝气不畅病机, 从而进一步横逆犯脾, 加重脾虚, 刺激泄泻, 使其总体表现为泄泻肝气乘脾证. 中医认为脾胃为“气血生化之源”、“后天之本”, 与血液和卫气关系密切; 肝主疏泄, 主藏血, 与凝血功能相关, 且课题组前期研究发现脾虚泄泻造模对血常规有一定的影响. 本实验经建立泄泻肝气乘脾模型, 探究造模对小鼠血常规及脏器系数的影响, 有一定的理论依据及研究基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 *动物*: 雄性SPF级昆明种小鼠20只[湖南斯莱克斯实验有限公司, 动物许可证编号为: SCXK(湘)2016-0002], 质量为18-22 g. 动物饲养于湖南中医药大学第一附属医院动物实验中心, 屏障环境动物房(室温23 ℃-25 ℃, 相对湿度47%-53%, 12 h光照/12 h黑暗). 实验单位使用许可证编号为: SYXK(湘)2015-0003.

1.1.2 *药物*: 番泻叶煎煮液制备: 番泻叶(安徽亳药千草国药股份有限公司, 批号: 1703228) 500 g, 煎煮得浓度为1 g/mL番泻叶水煎液, 4 ℃保存以备用.

1.1.3 *模型制备*: 按参考文献[4], 正常组每天上午灌纯净水7 d (17.5 mL/kg·d), 模型组每天上午灌番泻叶水煎液7 d (17.5 mL/kg·d), 每次灌胃前均禁食12 h. 下午模型组用离心管束缚并夹尾1 h, 长尾夹取小鼠尾巴远端1/3处夹住, 正常组不做处理. 晚上所有组别均撤食, 自由饮水. 连续7 d, 小鼠出现情绪暴怒, 躁动不安、伴有腹泻便溏即模型制备成功.

1.1.4 *动物分组*: 将20只小鼠适应性饲养2 d后随机分成

2组, 正常组10只与模型组10只.

1.2 方法

1.2.1 小鼠一般状态观察: 实验过程中仔细观察比较小鼠有无发生泄泻及泄泻的特点, 情绪及行为有无异常, 肛门有无异常. 观察并记录小鼠体重进食、饮水、精神状态、毛发状态等一般状态.

1.2.2 血样检测: 于采血前12 h禁食, 前1 h禁水, 摘除眼球采血1-1.5 mL, 注入EDTA-K2抗凝管中, 混匀送检至湖南中医药大学第一附属医院检验科.

1.2.3 小鼠免疫器官的测定: 造模结束后, 小鼠称重, 颈椎脱臼处死, 迅速解剖取出主要脏器(肝、脾、胸腺), 剔除脂肪和筋膜, 用滤纸吸干表面的液体, 并参考文献[5]计算相应的脏器指数: 脾脏指数 = 脾脏体质量(g)/小鼠体质量(g)×100%, 胸腺指数 = 胸腺体质量(g)/小鼠体质量(g)×100%, 肝脏指数 = 肝脏体质量(g)/小鼠体质量(g)×100%.

统计学处理 用SPSS 21.00软件进行分析. 各组所得计量数据均采用mean±SD表示, 均用独立样本*t*检验. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 小鼠一般状态观察 实验过程中正常组小鼠的饮水正常, 食欲佳, 皮毛平整有光泽, 粪便柔软成型, 干湿适中, 呈黑褐色, 肛周干净. 造模2 d后, 模型组小鼠排便变稀或便溏, 排便次数增加, 情绪激动, 开始出现打斗现象, 呈站立姿态, 毛发竖起. 造模第4-5天, 模型组小鼠大便溏稀, 且肛周不洁, 肛门红肿, 常有粪便附着, 频频出现爬笼、站立姿势, 下午束缚夹尾时便溏量多而频繁. 造模第7天, 模型组小鼠灌胃抵抗增强, 情绪依旧激动, 暴躁易怒. 与泄泻肝气乘脾证症状基本相符.

2.2 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规的影响

2.2.1 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血小板的影响: 由表1可知, 模型组血小板计数(platelet count, PLT)、血小板比容(platelet specific volume, PCT)均低于对照组且具有显著性差异($P<0.05$, $P<0.05$). 实验结果表明造模对血小板平均体积、血小板分布宽度无影响.

2.2.2 泄泻肝气乘脾造模对小鼠红细胞的影响: 由表2可知, 模型组红细胞计数、红细胞比容较正常组低, 但差异不明显($P>0.05$); 模型组红细胞平均体积、红细胞分布宽度变异系数、红细胞分布宽度标准差与正常组之间无明显差别.

2.2.3 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血红蛋白的影响: 由表3可知, 与正常组相比, 模型组红细胞平均血红蛋白浓度升高且具有显著性差异($P<0.05$); 模型组血红蛋白含量、红细胞平均血红蛋白含量升高或降低, 但差异不显著($P>0.05$). 造模对小鼠红细胞功能无影响.

2.2.4 泄泻肝气乘脾造模对小鼠白细胞的影响: 由图1可知, 与正常组相比, 模型组小鼠白细胞计数降低且具有显著性差异($P<0.05$).

2.3 泄泻肝气乘脾造模对小鼠脏器的影响 从表4可知, 经造模处理小鼠后, 模型组小鼠胸腺系数和脾脏系数均低于正常组, 其中模型组胸腺系数与正常组相比具有显著性差异($P<0.05$). 肝脏系数方面模型组虽高于正常组, 但与正常组相比不具有显著性差异($P>0.05$).

3 讨论

肝气乘脾证病机为土虚木乘, 即机体脾胃功能降低、肝气旺盛而导致肝脾功能失调出现泄泻. 土虚主要体现在脾气虚, 运化失常, 症状表现在食欲降低、精神不佳、免疫力下降. 木旺体现在情志的不畅, 症状表现在情绪易怒、烦躁、不稳定.《黄帝内经·营卫生会第十八》云“人受气于谷, 谷入于胃, 以传与肺, 五脏六腑, 皆受其气. 其清者为营, 浊者为卫, 营在脉中, 卫在脉外”. 此条文说明了以下两个观点, 一为脾胃为“后天之本”, 为“气血生化之源”, 故脾胃之异常会影响到血液生成与运行, 一般来说, 脾虚会导致脾气的生成不足甚至导致血液的生成不足. 二为脾胃与机体免疫功能也密切相关, 中医认为卫气是人体内具有抵御外邪、保护机体功能的一类精微物质, 并有观点认为卫气是“免疫细胞”的中医表达形式[6,7]. 脾胃是卫气的重要生成来源, 脾胃与卫气的关系可以表达为“脾胃－营卫－脾胃”反馈调节机制[8], 即脾胃与卫气能相互作用而非单向作用. 而在肝气乘脾证当中究竟对脾与肝产生什么样的影响, 通过本次实验可说明.

3.1 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血液指标的影响可以在一定程度上反应模型的成功 本实验结果发现: 模型组小鼠PLT、PCT均低于正常小鼠, 说明泄泻肝气乘脾模型降低小鼠凝血功能. 泄泻肝气乘脾证中一个重要的影响因素为情志不畅, 造模过程中夹尾束缚造成小鼠情绪的暴躁甚至抑郁, 李自越等[9]的研究认为: 应激刺激会引起垂体-肾上腺皮质系统兴奋, 糖皮质激素分泌增加, 从而PLT增加, 而PCT的升高是因为PLT的升高. 中医认为肝的重要生理功能为肝主疏泄, 调畅气机, 调节精神情志, 同时还能贮藏血液; 若肝发为病理, 则主要表现为疏泄与藏血功能失常[10], 泄泻肝气乘脾造模对肝脏功能的影响主要体现在肝气旺盛, 情志受到刺激. 故PCT、PLT的降低可能与肝脏疏泄失常及藏血功能失常有关. 但同时根据本课题组《番泻叶所致脾虚泄泻小鼠血常

表 1　各组血小板的变化情况比较(mean ± SD)

组别	PLT (10^9/L)	PCT (mL/L)	MPV (fL)	PDW (%)
正常组	846.00 ± 91.93	0.52 ± 0.41	6.16 ± 0.36	15.02 ± 0.23
模型组	632.00 ± 112.69[a]	0.40 ± 0.07[a]	6.33 ± 0.16	14.93 ± 0.15

与正常组比较, [a]P<0.05. PLT: 血小板计数; PCT: 血小板比容; MPV: 血小板平均体积; PDW: 血小板分布宽度.

表 2　各组红细胞的变化情况比较(mean ± SD)

组别	RBC (10^{12}/L)	HCT (%)	MCV (fL)	RDW-CV (fL)	RDW-SD (%)
正常组	9.01 ± 0.43	47.14 ± 1.56	52.34 ± 0.96	14.48 ± 0.56	27.86 ± 1.50
模型组	8.58 ± 0.23	45.25 ± 1.61	52.72 ± 1.78	14.32 ± 0.92	27.68 ± 1.46

RBC: 红细胞计数; HCT: 红细胞比容; MCV: 红细胞平均体积; RDW-CV: 红细胞分布宽度变异系数; RDW-SD: 红细胞分布宽度标准差.

表 3　各组血红蛋白的变化情况比较(mean ± SD)

组别	HGB (g/L)	MCH (pg)	MCHC (g /L))
正常组	144.80 ± 3.4	16.08 ± 0.41	307.00 ± 4.64
模型组	142.50 ± 3.15	16.60 ± 0.28	315.50 ± 7.50[a]

与正常组比较, [a]P<0.05. MCHC: 红细胞平均血红蛋白浓度; HGB: 血红蛋白含量; MCH: 红细胞平均血红蛋白含量.

表 4　各组小鼠脏器的变化情况比较(mean ± SD)

组别	胸腺系数(%)	肝脏系数(%)	脾脏系数(%)
正常组	0.42 ± 0.05	5.06 ± 0.46	0.36 ± 0.10
模型组	0.27 ± 0.10[a]	5.20 ± 0.28	0.25 ± 0.04

与正常组比较, [a]P<0.05.

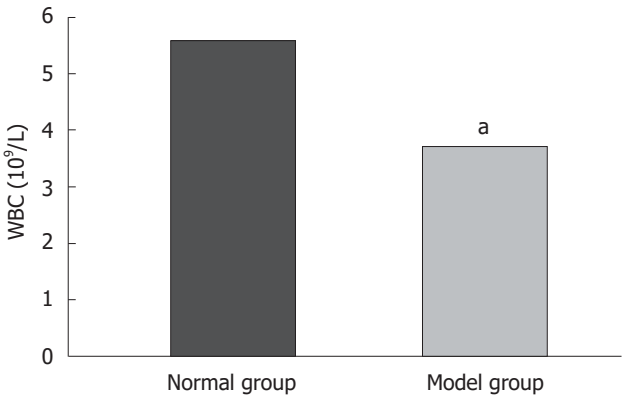


图 1　各组白细胞的变化情况比较. 与正常组比较, [a]P<0.05.

规的研究》发现番泻叶会降低小鼠的血小板数量, 但对其他血液指标没有影响, 故究竟是番泻叶还是应激刺激导致小鼠血小板降低需要进一步实验证明. 白细胞是机体内负责防御的一类重要细胞, 具有抵御外邪的功能, 相当于中医学中“卫气”发挥的一部分作用, 与脾脏功能密切相关, 课题组前期脾虚造模并未发现白细胞水平降低到的趋势, 而李盛强等[11]研究表明, 脾虚证犬类中白细胞较正常组明显降低且差异显著(P<0.01), 考虑白细胞水平的降低可能与小鼠脾胃受损影响卫气的生成有关. 但无法排除研究中情志刺激对白细胞降低的影响, 或是肝脾两者共同作用导致, 因此有望今后在本研究基础上进一步探究, 为临床提供一定的指导意义.

3.2 泄泻肝气乘脾造模降低了小鼠免疫功能　模型组小鼠胸腺指数的降低说明泄泻肝气乘脾造模降低了小鼠免疫功能[12,13], 李云等[14]实验表明, 脾虚模型的小鼠胸腺指数明显低于正常组且差异显著(P<0.5); 结合上述对白

细胞的分析, 本次实验组证明了泄泻肝气乘脾造模降低了小鼠免疫力(卫气/脾气), 降低了凝血功能(肝藏血功能), 与中医学“先伤气后伤血(先伤阳后伤阴)”的观点不谋而合; 对脾虚及肝气乘脾客观化及临床指导提供了一定依据.

3.3 不足与展望 本次实验方法简单, 从临床检查角度仅对血常规及脏器系数进行分析, 但结果表明泄泻肝气乘脾模型值得进一步研究, 除了再深入探究肝、脾对血常规、免疫力的影响外, 还可进一步在本研究基础上对肠道菌群及肠道消化酶进行分析.

文章亮点

实验背景

中医药治疗泄泻肝气乘脾证十分有效, 但目前对泄泻肝气乘脾证的机制研究极少. 本研究创新性的于肝主疏泄、主藏血理论基础上探究泄泻肝气乘脾证对机体血常规以及脏器系数的影响.

实验动机

泄泻肝气乘脾证的病理机制及模型建立研究不够深入, 从血常规角度研究该模型, 有助于更好的理解泄泻肝气乘脾证, 为临床提供指导, 为模型提供辅助指标.

实验目标

在一定程度上辅助泄泻肝气乘脾模型的建立, 探究模型对血常规及脏器系数的影响, 为临床提供一定的参考.

实验方法

本研究采用“番泻叶-束缚夹尾法”7 d制备泄泻肝气乘脾小鼠模型, 并使用血常规检测、脏器系数测定, 选择独立样本t检验进行两组间比较.

实验结果

模型组小鼠血小板计数、血小板比容均显著性低于正常组小鼠, 造模降低了小鼠凝血功能; 模型组白细胞计数、胸腺系数显著性低于正常组小鼠, 说明造模可能对免疫系统产生影响.

实验结论

泄泻肝气乘脾造模降低了机体凝血功能, 与肝脏功能的损害密切相关. 在一定程度上能反应模型的成功, 并可能对小鼠免疫系统功能产生影响.

展望前景

泄泻肝气乘脾证型中医治疗效果明显, 西医对症支持治疗具有局限性, 研究该证型的中医病理机制对临床具有潜在意义.

4 参考文献

1 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 泄泻肝气乘脾证的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 898-902 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i14.898]
2 张声生, 陶琳. 肝脾不调证中医诊疗专家共识意见(2017). 中医杂志 2017; 58: 1436-1440 [DOI: 10.13288 /j.11-2166 /r.2017.16.023]
3 肖新云, 邓艳玲, 刘又嘉, 李丹丹, 谭周进. 番泻叶所致脾虚泄泻小鼠血常规的研究. 湖北中医药大学学报 2016; 6: 49-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2016.06.15]
4 刘娅薇, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 小鼠泄泻肝气乘脾模型的建立及痛泻要方的疗效. 应用与环境生物学报 2020; 26: 1-8 [DOI: 10.19675/j.cnki.1006-687x.2019.09026]
5 何云山, 惠华英, 喻嵘, 彭买姣, 肖嫩群. 芦笋对高脂饮食小鼠脏器指数及血生化的影响. 中国微生态学杂志 2018; 30: 1261-1265 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201811005]
6 章恪. 卫气-免疫细胞的中医表达形式. 湖北中医杂志 2001; 3: 3-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0704.2001.03.001]
7 王普霞, 孙桐. 卫气防御作用研究概览. 南京中医药大学学报(自然科学版) 2003; 19: 316-317 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-5005.2003.05.026]
8 李明, 丁艳亭, 王新佩. 试论营卫与脾胃间的双向调节关系. 河南中医 2014; 34: 387-388 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2014.03.008]
9 李自越, 刘辉. 心理健康状态及HLA-DQB1等位基因对血常规指标的影响. 现代预防医学 2009; 36: 4119-4122, 4126
10 李灿东, 吴承玉. 中医诊断学. 北京: 中国中医药出版社 2012: 114
11 石达友, 李盛强, 朱华君, 邹导夫, 龙耀镓, 郭世宁. 四君子汤对脾虚犬部分血常规及生化指标的影响. 重庆: 第四届中国畜牧科技论坛论文集 2009
12 罗晶, 顾红缨, 徐国宪. 补中益气汤对脾虚小鼠免疫功能的调节. 中国现代医学杂志 2006; 17: 2613-2615 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2006.17.014]
13 黄辰, 李瑛, 赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 周思远. 脾虚证动物模型评价方法评述. 辽宁中医杂 2018; 45: 433-437, 447 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.02.069]
14 李云, 李伟, 张雪廷, 孙宇, 张奇文, 曾郁敏. 山药荧实药对不同剂量对脾虚模型小鼠免疫功能的影响. 北京中医药大学学报 2015; 38: 535-538 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2015.08.007]

编辑: 王禹乔 电编: 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5月8日; 28(9): 335-340

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.335

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

文献综述 REVIEW

免疫组库技术在消化系统肿瘤中的研究进展

胡海涛, 罗礼华, 田艳涛

胡海涛, 田艳涛, 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科 北京市 100021

罗礼华, 中国科学院大学华大教育中心 广东省深圳市 518083

胡海涛, 主要从事胃癌和胰腺癌的外科治疗与相关基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81772642; 首都卫生发展科研专项, No. 首发2018-2-4022; 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目, No. 320.6750.15276.

作者贡献分布: 本文由胡海涛查阅文献及撰写; 罗礼华校正文章书写; 田艳涛审校.

通讯作者: 田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科. tianyantao@cicams.ac.cn

收稿日期: 2020-02-25
修回日期: 2020-03-29
接受日期: 2020-04-02
在线出版日期: 2020-05-08

Immune repertoire of digestive system tumors

Hai-Tao Hu, Li-Hua Luo, Yan-Tao Tian

Hai-Tao Hu, Yan-Tao Tian, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Li-Hua Luo, BGI Education Center, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518083, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81772642; Capital's Funds for Health Improvement and Research, No. CFH 2018-2-4022; Wu Jieping Medical Foundation, No. 320.6750.15276.

Corresponding author: Yan-Tao Tian, MD, Professor, Chief Doctor, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17, Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. tianyantao@cicams.ac.cn

Received: 2020-02-25
Revised: 2020-03-29
Accepted: 2020-04-02
Published online: 2020-05-08

Abstract

Immune repertoire refers to the sum of T cells and B cells with functional diversity in the circulatory system of one individual at any given time. Immune repertoire sequencing aims to study T and B lymphocytes, evaluate the diversity of the immune system, and dig deeper into the relationship between immune repertoire and diseases, using multiple polymerase chain reaction or rapid amplification of 5′ cDNA ends to amplify the complementary determining regions that determine the diversity of B cell receptors or T cell receptors as well as high-throughput sequencing and data analysis. Recently, immune repertoire has been widely studied in the identification of biomarkers and therapeutic targets, efficacy monitoring, and prognosis analysis in cancer. This paper reviews the progress in the research of immune repertoire of digestive system tumors.

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

Key Words: Immune repertoire; High-throughput sequencing; Digestive system tumors

Hu HT, Luo LH, Tian YT. Immune repertoire of digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(9): 335-340
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/335.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.335

摘要

免疫组库(immune repertoire, IR)是指在某一时间, 某个个体的循环系统内所有功能多样性T细胞和B细胞的总和. IR测序是以T淋巴细胞及B淋巴细胞为研究

对象, 应用多重聚合酶链式反应或5'RACE技术扩增决定T细胞受体或B细胞受体多样性的互补决定区, 结合高通量测序技术及数据分析, 从而评估免疫系统的多样性, 深入研究IR与疾病的关系. 近年来, IR在肿瘤的生物标记物, 治疗靶点, 疗效监测及预后分析中研究广泛, 本文就IR在消化系统肿瘤的研究进展进行综述.

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

关键词: 免疫组库; 高通量测序; 消化系统肿瘤

核心提要: 免疫组库(immune repertoire, IR)是指在某一时间, 某个个体的循环系统内所有功能多样性T细胞和B细胞的总和. 本文就近年来IR在消化系统肿瘤中的生物标记物, 治疗靶点, 疗效监测及预后分析研究进行综述, 并对其研究前景进行展望.

胡海涛, 罗礼华, 田艳涛. 免疫组库技术在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 335-340
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/335.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.335

0 引言

免疫组库(immune repertoire, IR)是指在某一时间, 某个个体的循环系统内所有功能多样性T细胞和B细胞的总和. IR测序(IR sequencing, IR-SEQ)是以T淋巴细胞及B淋巴细胞为研究对象, 应用多重聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)或5'RACE技术扩增决定T细胞受体(T cell receptor, TCR)或B细胞受体(B cell receptor, BCR)多样性的互补决定区(complementary determining regions, CDR), 结合高通量测序技术及数据分析, 从而评估免疫系统的多样性, 深入研究IR与疾病的关系[1]. 目前, IR技术在肿瘤疾病研究, 免疫治疗, 疫苗研发, 感染性疾病及自身免疫性疾病等方面的研究中应用广泛[2]. 本文主要就IR技术在消化系统肿瘤的研究进展进行阐述.

1 IR与高通量测序技术

T淋巴细胞和B淋巴细胞主要通过TCR和BCR的可变区对不同抗原而产生特异的免疫应答反应, TCR的编码链包括α/β及γ/δ, 而外周血95%的TCR是由α和β两条链构成[3]. 其中α链由胚系基因TRAV、TRAJ、TRAC重排组成; β链由TRBV、TRBD、TRBJ、TRBC重排组成. 在V(D)J基因重排过程中, V-J(或V-D和D-J)连接区随机发生碱基的插入或删除, 而上述区域被认为决定了TCR和抗原表位的识别, 因此也被称为CDR3. BCR包含了两条重链(H)和两条轻链(L). 重链包含了一个可变区(VH)和三个恒定区(CH1/CH2/CH3), 轻链则包含了一个可变区(VL)和一个恒定区(CL), 其中重链可变区CDR3由V、D、J区重排形成(图1), 呈现出丰富的多样性, 决定了BCR的特异性[4,5].

随着高通量测序技术的发展, 使得我们得以全面的分析研究免疫细胞的遗传信息, 可以对TCR或者BCR的进行深度测序来发掘IR的巨大多样性. IR-SEQ中对样本的扩增主要有多重PCR及5'RACE法. 多重PCR是在一个反应体系中, 加入多种覆盖不同长度靶序列的PCR引物, 同时扩增同一基因的多个片段或多个相似序列, 高效率的生产靶序列, 从而进行高通量分析(图2). 但这一方法也存在缺陷, 由于引物固定, 新的V基因突变较难检测; 同时由于扩增偏向性, 某些基因扩增多于其他基因, 产物的相对丰度可能不会正确体现.cDNA末端快速扩增技术(rapid amplification of cDNA ends, RACE)基于逆转录PCR, 从样本中快速扩增cDNA的5′端及3′端[6], 其特点是在仅已知单侧序列可供设计特异性引物时, 利用RACE技术仍能实现扩增.

下一代测序平台(next-generation sequencing, NGS)现被广泛用于IR-SEQ中[7]. 现主要有两种高通量测序技术: Illumina和Roche 454. Illumina其简要原理为: 首先切断DNA序列后再加接头从而制备基因文库, 再通过PCR形成许多簇相同的正向序列, 接着加入带有不同荧光标记的dNTP(含有叠氮基团)以及聚合酶, 使得带荧光标记的dNTP结合到测序链上, 这些核苷酸是可逆终止子, 其3'-OH处被封闭, 从而确保在每一次循环后仅加入一个核苷酸. 激光扫描检测到添加的核苷酸后, 化学去除荧光阻断标记, 使下一个测序周期开始. 最后统计每一周期收集到的荧光信号结果, 即可取得模板DNA片段的序列信息. Roche 454主要步骤为三步: 首先, 将DNA切割并在两端连接衔接子, 然后将这些片段分别附着到带有互补序列的微磁珠上, 通过PCR进行扩增, 最后将表面带有大量DNA增幅产物的微磁珠置入微孔盘中, 每种dNTP分别添加, 掺入每个核苷酸后, 它将释放出焦磷酸盐, 该焦磷酸盐最终将通过荧光素酶产生光, 光强度与核苷酸的数量成正比, 因此可透过光感测器测得信号从而实现测序. Illumina与Roche 454相比, 其产出较大, 一次Illumina运行可产生多达400千兆碱基的序列, 但另一方面, Illumina平台提供的读取长度约200 bp, 而Roche 454测序能提供更长的读取长度范围, 约400 bp[8].

2 IR在消化系统肿瘤研究中的进展

2.1 IR在肝癌中的研究进展 针对肝癌的流行病学调查显示, 在北美和一些欧洲地区, 肝细胞癌的发病率和死

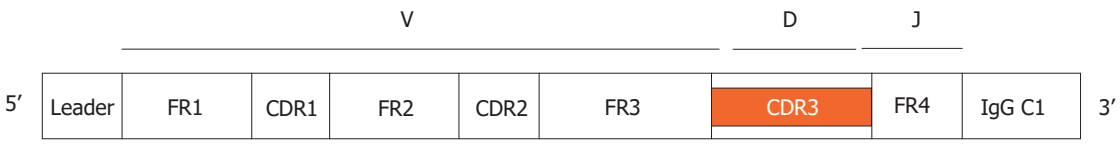


图 1　B细胞受体V、D、J基因与互补决定区3的关系. CDR: 互补决定区, FR: 骨架区.

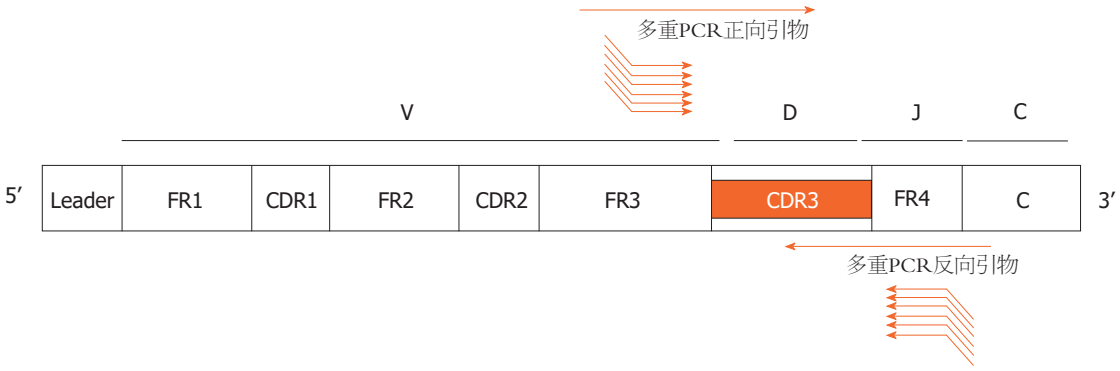


图 2　多重PCR原理示意图. CDR: 互补决定区; PCR: 聚合酶链式反应, FR: 骨架区; C: 恒定区.

亡率一直在上升, 而在亚洲地区肝癌的发病率和死亡率却在下降[9]. 但在中国, 目前肝癌的死亡率在所有癌症中位列第三, 而在男性群体中, 其发病率位列第四[10]. 目前多个研究组针对肝癌潜在的生物标记物, 治疗靶点, 预后预测等方面进行了研究. Zheng等[11]采集了6例肝癌患者的外周血, 肿瘤组织及瘤旁组织, 对其中分离得到的5063个单个T淋巴细胞TCR进行了深度测序, 根据分子及功能特异性识别11个T细胞亚群, 针对亚群之间的联系及每个亚群的基因表达进行研究, 发现其中耗竭CD8$^+$T细胞及Treg细胞优先富集, 并对特异表达的基因进行了鉴定. 这一研究在单细胞水平上描绘了肝癌微环境的免疫图谱, 提供了肝癌治疗的潜在基因靶点.

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)常见于肿瘤中, 提示肿瘤可在机体内触发免疫反应. 这种肿瘤免疫原性是由肿瘤抗原介导的, 可将肿瘤与健康细胞区分开来, 从而提供免疫刺激[12]. 一项荟萃分析提示, CD3$^+$及CD8$^+$肿瘤浸润淋巴细胞对肿瘤患者预后有正向影响[13]. 近期一项研究分析了TCR IR预测乙肝相关肝细胞癌患者预后[14]. 这项研究分析了23例肝细胞癌患者的肿瘤及瘤旁组织TIL的TCR库, 将肿瘤组织与瘤旁组织的TCR库的重叠性与TNM分期结合进行预后评分, 提示肿瘤组织与瘤旁组织TCR库差异越小, 患者无进展生存期越长(P = 0.006). 此外, 针对HBV相关肝癌, 一些研究发现在不同的临床分期的乙肝患者中, TCRBV11、BV12和BV13.1的出现频率高于TCRBV基因家族的其他成员, 并且TRBV偏移的出现频率与HBVDNA载量呈负相关[15,16].

在肝细胞癌的免疫治疗上, 一项研究发现, 利用鼠类AFP158特异性TCR基因, 重定向人T淋巴细胞, 可以特异性杀伤肝细胞癌细胞, 而对正常原代肝细胞没有明显的毒性[17]. 在肿瘤免疫治疗的疗效评价上, 有研究指出, 外周血TCR库的多样性与临床结局相关, 治疗前外周血中TCR谱系的多样性较低的患者, 其临床获益较差[18].

2.2 IR在胰腺癌中的研究进展　胰腺癌是恶性程度较高的消化系统肿瘤之一, 在美国, 与胰腺癌相关的死亡在所有癌症中位列第4位[19]. 而在我国, 虽然胰腺癌相关的死亡与发病率未排进前5位, 但其年龄标准化死亡率呈上升趋势, 其导致的死亡在癌症相关死亡中的占比在过去十年中增长了9%[10,20]. 有很多研究团队针对胰腺癌免疫治疗的靶点进行了分析研究. 一项研究分析了16例胰腺癌的肿瘤组织及血液样本和8例健康对照的血液样本, 利用多重PCR和Illumina高通量测序分析TCR组库, 发现两个VJ对(TRBV9: TRBJ2-1和TRBV20-1: TRBJ1-6)在胰腺癌患者中具有明显更高的表达水平, 同时发现在胰腺肿瘤组织中低频率CDR3克隆型数量明显更高; 但是, 该研究同时也发现患者与健康对照组之间的TCR库无显着差异[21]. 而在另外一项针对胰腺导管腺癌TIL的研究中, 发现在同一肿瘤组织的不同区域之间的TCR库重叠程度大于与外周血TCR库的重叠程度, 这一方面说明在肿瘤组织内不同区域之间T细胞克隆是同质的, 另一方面提示胰腺癌中的T细胞克隆与外周血中的T细胞克隆可能存在差异[22].

在有关胰腺癌治疗的研究中, 一批免疫治疗的药物的面世为胰腺癌的治疗提供了新的方向, 比如抗肿瘤疫苗[23,24]及伊匹单抗[25]等. 有研究[26]回顾分析了GVAX瘤苗联合放化疗患者的预后, 发现总淋巴计数(total

lymphocyte count, TLC)较少的患者与TLC较多的患者相比, 其在总生存率和无病生存率方面均显示预后不佳. Hopkins等[27]进一步分析了TCR库对转移性胰腺癌患者免疫治疗预后的影响, 研究者发现, 与作用于PD-1受体的纳武单抗相比, 作用于CTLA-4的伊匹单抗使患者TCR库多样性在治疗后变化更显著, 尤其是联用GVAX瘤苗的患者. 而在接受伊匹单抗治疗的患者中, 基线TCR库多样性高的患者相比多样性低的患者而言, 其中位生存时间是后者的近两倍(8.66 mo:4.28 mo, P<0.05), 此外, 治疗后TCR库克隆数量扩增也与较好预后相关.

2.3 IR在胃癌中的研究进展 胃癌目前是全世界第五高发的恶性肿瘤, 在癌症相关死亡中位列第三[28]. 目前嵌合抗原受体T细胞免疫疗法被广泛用于多种癌症的治疗当中[29-31]. 在胃癌上, 多项研究指出, 与单纯化疗相比, 联合细胞免疫疗法可以有效改善胃癌患者生存获益, 尤其是晚期胃癌患者[32,33]. 在胃癌的发生和发展过程中, TIL的功能和分布在该过程中起关键作用, 尤其是其针对肿瘤相关抗原的靶向作用. Kuang等[34]分析了41例处于不同病理阶段的胃组织标本, 包括低级别上皮内瘤变, 高级别上皮内瘤变, 早期胃癌及匹配的邻近组织. 研究发现, 在肿瘤形成过程中, 胃病变组织与邻近正常组织之间TCR库组成的相似性逐渐降低; 而在分析鉴定788个与TCR库变异指数(TCR repertoire variation index, TVI)相关的基因后, 研究者发现了与炎症反应相关的11基因模块, 与胃癌患者的整体生存密切相关, 从而揭示了TVI相关基因在胃癌患者预后中的预测作用. Konishi等[35]研究90例胃癌患者的肿瘤和正常组织, 研究发现BCRs/Igs在正常和肿瘤组织中具有不同的序列水平特征, 其组织水平分类的AUC值为0.826, 从而可以通过检查与癌细胞相邻的B细胞的BCR/Ig组库, 来帮助正确识别胃活检中的假阴性以正确诊断胃癌.

2.4 IR在结直肠癌中的研究进展 结直肠癌是目前世界第三大常见癌症类型, 而在中国是其发病率位列第五, 在发达国家, 由于早期筛查项目, 其病死率呈下降趋势, 而在我国仍呈上升态势[10,36]. 有研究发现结肠癌组织中TIL多样性远比邻近正常粘膜组织多, 提示肿瘤中的免疫反应与相邻粘膜组织中的免疫反应不同[37]. 还有研究发现与健康人群相比, 结直肠癌患者外周血单核细胞中多个TRBV基因频率存在差异[38]. 在一项针对结肠癌T淋巴细胞的研究中, Zhang等[39]对12例结肠癌患者的11138个T细胞进行测序分析, 通过使用STARTRAC系统性定量分析,发现TCR影响肿瘤浸润$CD8^+$记忆T细胞向耗竭性T细胞及效应T细胞的转化. 之前有研究发现, 表现为微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的结直肠癌患者与微卫星稳定(microsatellite-stable, MSS)患者相比, 对PD-14的免疫检查点抑制剂免疫应答更好, 其预后改善较为显著[40]; 而在这项研究中, 研究者分析比较了MSI和MSS结肠癌患者, 在MSI结肠癌患者中, $CXCL13^+$ TH1-like细胞明显富集, 而在MSS患者中则表现为TH17细胞的富集, 这提示了免疫治疗的潜在效应靶点. 研究者还与之前肝癌[11]和非小细胞肺癌[41]的研究进行对比, 发现了额外的T细胞亚群, 包括Th17(CD4_C08-IL23R), 滤泡辅助T细胞(CD4_C06-CXCR5), 滤泡调节T细胞(CD4_C11-IL10)以及两个额外的$CD8^+$T细胞亚群(CD8_C05-CD6和CD8_C06-CD160), 这为研究不同种类癌症的免疫反应提供了新的研究方向.

3 结论

随着IR技术的不断发展, 特别是在NGS高通量测序之后, IR在基础及临床研究中应用广泛. 目前IR技术在血液系统肿瘤中的研究及应用较多, 而在消化系统肿瘤中存在着广阔的研究前景, 在生物标记物, 治疗靶点, 疗效监测及预后分析等方面值得进一步研究.

4 参考文献

1 Robins H. Immunosequencing: applications of immune repertoire deep sequencing. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 646-652 [PMID: 24140071 DOI: 10.1016/j.coi.2013.09.017]
2 Han Y, Li H, Guan Y, Huang J. Immune repertoire: A potential biomarker and therapeutic for hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2016; 379: 206-212 [PMID: 26188280 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.022]
3 Arstila TP, Casrouge A, Baron V, Even J, Kanellopoulos J, Kourilsky P. A direct estimate of the human alphabeta T cell receptor diversity. *Science* 1999; 286: 958-961 [PMID: 10542151 DOI: 10.1126/science.286.5441.958]
4 赵丹彤, 郭昌龙, 闫惠平. 免疫组库及高通量分析技术在原发性胆汁性胆管炎中的研究进展. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1387-1390 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.07.041]
5 余江, 姚新生. 高通量测序分析自身免疫性疾病T细胞受体β链CDR3组库的特征. 贵州医药 2015; 3: 273-275 [DOI: 10.3969/j.ISSN.1000-744X.2015.03.035]
6 Bertioli D. Rapid amplification of cDNA ends. *Methods Mol Biol* 1997; 67: 233-238 [PMID: 9031148 DOI: 10.1385/0-89603-483-6:233]
7 Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 1135-1145 [PMID: 18846087 DOI: 10.1038/nbt1486]
8 Benichou J, Ben-Hamo R, Louzoun Y, Efroni S. Rep-Seq: uncovering the immunological repertoire through next-generation sequencing. *Immunology* 2012; 135: 183-191 [PMID: 22043864 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03527.x]
9 Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491.e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065]
10 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]
11 Zheng C, Zheng L, Yoo JK, Guo H, Zhang Y, Guo X, Kang B, Hu R, Huang JY, Zhang Q, Liu Z, Dong M, Hu X, Ouyang W, Peng J, Zhang Z. Landscape of Infiltrating T Cells in

Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing. *Cell* 2017; 169: 1342-1356.e16 [PMID: 28622514 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.035]
12 Kristensen VN. The Antigenicity of the Tumor Cell - Context Matters. *N Engl J Med* 2017; 376: 491-493 [PMID: 28146670 DOI: 10.1056/NEJMcibr1613793]
13 Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 93-103 [PMID: 21629244 DOI: 10.1038/bjc.2011.189]
14 Lin KR, Deng FW, Jin YB, Chen XP, Pan YM, Cui JH, You ZX, Chen HW, Luo W. T cell receptor repertoire profiling predicts the prognosis of HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2018; 7: 3755-3762 [PMID: 29947152 DOI: 10.1002/cam4.1610]
15 Yang J, Chen J, Mao H, Yi P, Yan D, He J, Li L. Skewed T-cell receptor beta chain variable gene (TCRBV) usage among different clinical types of patients with chronic HBV infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 448-455 [PMID: 22469337 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.00969.x]
16 Yang JZ, Li MW, Wang JG, Lu HF, Yao XS, He JQ, Li LJ. Rapid detection of clonal expansion of T-cell receptor-beta gene in patients with HBV using the real-time PCR with DNA melting curve analysis. *Hepatol Res* 2010; 40: 407-414 [PMID: 20070405 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00600.x]
17 Zhu W, Peng Y, Wang L, Hong Y, Jiang X, Li Q, Liu H, Huang L, Wu J, Celis E, Merchen T, Kruse E, He Y. Identification of α-fetoprotein-specific T-cell receptors for hepatocellular carcinoma immunotherapy. *Hepatology* 2018; 68: 574-589 [PMID: 29443377 DOI: 10.1002/hep.29844]
18 Postow MA, Manuel M, Wong P, Yuan J, Dong Z, Liu C, Perez S, Tanneau I, Noel M, Courtier A, Pasqual N, Wolchok JD. Peripheral T cell receptor diversity is associated with clinical outcomes following ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 23 [PMID: 26085931 DOI: 10.1186/s40425-015-0070-4]
19 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
20 Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 22 [PMID: 31030667 DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6]
21 Bai X, Zhang Q, Wu S, Zhang X, Wang M, He F, Wei T, Yang J, Lou Y, Cai Z, Liang T. Characteristics of Tumor Infiltrating Lymphocyte and Circulating Lymphocyte Repertoires in Pancreatic Cancer by the Sequencing of T Cell Receptors. *Sci Rep* 2015; 5: 13664 [PMID: 26329277 DOI: 10.1038/srep13664]
22 Cui C, Tian X, Wu J, Zhang C, Tan Q, Guan X, Dong B, Zhao M, Lu Z, Hao C. T cell receptor β-chain repertoire analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2019; 110: 61-71 [PMID: 30426614 DOI: 10.1111/cas.13877]
23 Bocchia M, Bronte V, Colombo MP, De Vincentiis A, Di Nicola M, Forni G, Lanata L, Lemoli RM, Massaia M, Rondelli D, Zanon P, Tura S. Antitumor vaccination: where we stand. *Haematologica* 2000; 85: 1172-1206 [PMID: 11074658]
24 宋来, 彭小东, 杨小红. GVAX肿瘤疫苗研究进展. 四川生理科学杂志 2015; 37: 28-31
25 Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, Zheng L, Diaz LA Jr, Donehower RC, Jaffee EM, Laheru DA. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother* 2013; 36: 382-389 [PMID: 23924790 DOI: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2]
26 Schueneman AJ, Sugar EA, Uram J, Bigelow E, Herman JM, Edil BH, Jaffee EM, Zheng L, Laheru DA. Low total lymphocyte count is associated with poor survival in patients with resected pancreatic adenocarcinoma receiving a GM-CSF secreting pancreatic tumor vaccine. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S725-S730 [PMID: 24046118 DOI: 10.1245/s10434-013-3262-5]
27 Hopkins AC, Yarchoan M, Durham JN, Yusko EC, Rytlewski JA, Robins HS, Laheru DA, Le DT, Lutz ER, Jaffee EM. T cell receptor repertoire features associated with survival in immunotherapy-treated pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCI Insight* 2018; 3 [PMID: 29997287 DOI: 10.1172/jci.insight.122092]
28 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]
29 Li D, Li N, Zhang YF, Fu H, Feng M, Schneider D, Su L, Wu X, Zhou J, Mackay S, Kramer J, Duan Z, Yang H, Kolluri A, Hummer AM, Torres MB, Zhu H, Hall MD, Luo X, Chen J, Wang Q, Abate-Daga D, Dropublic B, Hewitt SM, Orentas RJ, Greten TF, Ho M. Persistent Polyfunctional Chimeric Antigen Receptor T Cells That Target Glypican 3 Eliminate Orthotopic Hepatocellular Carcinomas in Mice. *Gastroenterology* 2020 [PMID: 32060001 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.011]
30 Richards RM, Sotillo E, Majzner RG. CAR T Cell Therapy for Neuroblastoma. *Front Immunol* 2018; 9: 2380 [PMID: 30459759 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02380]
31 Wang Z, Wu Z, Liu Y, Han W. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 53 [PMID: 28222796 DOI: 10.1186/s13045-017-0423-1]
32 Cui J, Li L, Wang C, Jin H, Yao C, Wang Y, Li D, Tian H, Niu C, Wang G, Han W, Xu J, Chen J, Li W. Combined cellular immunotherapy and chemotherapy improves clinical outcome in patients with gastric carcinoma. *Cytotherapy* 2015; 17: 979-988 [PMID: 25890480 DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.03.605]
33 Kono K, Takahashi A, Ichihara F, Amemiya H, Iizuka H, Fujii H, Sekikawa T, Matsumoto Y. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1767-1771 [PMID: 12060615]
34 Kuang M, Cheng J, Zhang C, Feng L, Xu X, Zhang Y, Zu M, Cui J, Yu H, Zhang K, Yang A, Cheng S. A novel signature for stratifying the molecular heterogeneity of the tissue-infiltrating T-cell receptor repertoire reflects gastric cancer prognosis. *Sci Rep* 2017; 7: 7762 [PMID: 28798410 DOI: 10.1038/s41598-017-08289-z]
35 Konishi H, Komura D, Katoh H, Atsumi S, Koda H, Yamamoto A, Seto Y, Fukayama M, Yamaguchi R, Imoto S, Ishikawa S. Capturing the differences between humoral immunity in the normal and tumor environments from repertoire-seq of B-cell receptors using supervised machine learning. *BMC Bioinformatics* 2019; 20: 267 [PMID: 31138102 DOI: 10.1186/s12859-019-2853-y]
36 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]
37 Sherwood AM, Emerson RO, Scherer D, Habermann N, Buck K, Staffa J, Desmarais C, Halama N, Jaeger D, Schirmacher P, Herpel E, Kloor M, Ulrich A, Schneider M, Ulrich CM, Robins H. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal tumors display a diversity of T cell receptor sequences that differ from the T cells in adjacent mucosal tissue. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1453-1461 [PMID: 23771160 DOI: 10.1007/s00262-013-1446-2]
38 Liu X, Cui Y, Zhang Y, Liu Z, Zhang Q, Wu W, Zheng Z, Li

S, Zhang Z, Li Y. A comprehensive study of immunology repertoires in both preoperative stage and postoperative stage in patients with colorectal cancer. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e504 [PMID: 30628178 DOI: 10.1002/mgg3.504]

39 Zhang L, Yu X, Zheng L, Zhang Y, Li Y, Fang Q, Gao R, Kang B, Zhang Q, Huang JY, Konno H, Guo X, Ye Y, Gao S, Wang S, Hu X, Ren X, Shen Z, Ouyang W, Zhang Z. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer. *Nature* 2018; 564: 268-272 [PMID: 30479382 DOI: 10.1038/s41586-018-0694-x]

40 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]

41 Guo X, Zhang Y, Zheng L, Zheng C, Song J, Zhang Q, Kang B, Liu Z, Jin L, Xing R, Gao R, Zhang L, Dong M, Hu X, Ren X, Kirchhoff D, Roider HG, Yan T, Zhang Z. Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing. *Nat Med* 2018; 24: 978-985 [PMID: 29942094 DOI: 10.1038/s41591-018-0045-3]

编辑: 王禹乔 电编: 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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg$\frac{1}{2}$mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年5月8日; 28(9): 341-346

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.341

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

文献综述 REVIEW

便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响

徐玉洁, 张亚峰, 许翠萍

徐玉洁, 山西医科大学第一临床医学院 山西省太原市 030001

张亚峰, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

徐玉洁, 从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由徐玉洁, 张亚峰完成; 许翠萍审校.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科. cuipingxu@hotmail.com

收稿日期: 2020-02-25
修回日期: 2020-04-13
接受日期: 2020-04-21
在线出版日期: 2020-05-08

Effect of changes of gut microbiota in constipation on lipid metabolism

Yu-Jie Xu, Ya-Feng Zhang, Cui-Ping Xu

Yu-Jie Xu, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Ya-Feng Zhang, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, No. 85, Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2020-02-25
Revised: 2020-04-13
Accepted: 2020-04-21
Published online: 2020-05-08

Abstract

The stability of gut microbiota plays an important role in maintaining the health of the body. The gut microbiota is imbalanced when constipation occurs, thus affecting the process of lipid digestion and absorption by interfering with the synthesis of bile acids (BAs). The decrease of short chain fatty acids (SCFAs), a metabolite of gut microbiota, can destroy the integrity of the intestinal mucosal barrier, and their receptors cannot be activated. In addition, the increase of trimethylamine oxide (TMAO) alters the expression of key enzymes in lipid metabolism, and further affects the lipid transport and clearance. This article reviews the mechanism for changes of gut microbiota in constipation to mediate lipid metabolism disorders with regard to changes in BAs, SCFAs, and TMAO.

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

Key Words: Constipation; Gut microbiota; Bile acids; Short chain fatty acids; Trimethylamine oxide

Xu YJ, Zhang YF, Xu CP. Effect of changes of gut microbiota in constipation on lipid metabolism. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(9): 341-346
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/341.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.341

摘要

肠道菌群的稳定在维持机体健康中发挥重要作用, 当便秘引起肠道菌群失衡时, 它通过干扰胆汁酸(bile acids, BAs)的合成影响脂质消化、吸收过程; 肠道菌群代谢物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)减少可破坏肠道黏膜屏障的完整性, 且SCFAs的受体不能被激活, 此外, 氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)产生量增多影响脂质代谢过程中关键酶的表达, 进一步影响脂质转运、清除过程. 本文就便秘状态下肠道菌群通过BAs、SCFAs、TMAO的变化介导脂代谢紊乱的机制作一综述.

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

关键词: 便秘; 肠道菌群; 脂代谢; 胆汁酸; 短链脂肪酸; 氧化三甲胺

核心提要: 肠道菌群的稳定在维持机体健康中发挥重要作用, 在便秘状态下, 常常存在肠道菌群失衡, 肠道内双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌等有益菌数量减少, 可能从以下几个方面影响机体脂代谢过程: (1)减少胆汁酸(bile acids, BAs)的生成, 减少胆固醇向BAs的转化, 同时减弱BAs对脂质消化、吸收的促进作用; (2)肠道菌群代谢物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)产量减少, 导致紧密连接蛋白受损, 肠道黏膜屏障通透性增加, 肠道细菌细胞组成成分——脂多糖进入肠肝循环, 影响肝脏代谢功能; SCFAs的受体不能被激活, 从而减弱其对脂肪组织中脂质代谢的促进功能; (3)氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)产生量增加影响清道夫受体及7α-羟化酶的表达, 改变机体对胆固醇的代谢.

徐玉洁, 张亚峰, 许翠萍. 便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 341-346
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/341.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.341

0 引言

自1958年诺贝尔奖获得者Lederberg[1]提出“人体是与微生物共生的超级生物体”以来, 越来越多的报道表明人体共生微生物参与多种疾病的病理生理过程, 对人体健康发挥着重要作用[2]. 绝大多数共生微生物生活在人体肠道内, 称为“肠道菌群”[3], 研究发现[4-7]便秘患者与健康对照者的肠道黏膜及粪便菌群组成存在显著差异; 另外, Nicholson教授等[8,9]提出: 人体代谢由自身基因与共生微生物基因共同作用, 肠道菌群通过肠肝循环参与人体生理代谢, 对代谢性疾病的发病过程及疾病进展产生影响. 目前有关便秘时肠道菌群改变对脂代谢的影响少见详细阐述, 本文就便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响作一综述.

1 肠道菌群

在抗生素被应用于临床后的1950年, 我国魏曦教授指出: “在抗生素降临的光辉背后, 必须重视其带来的菌群失调的阴影”[10], 至2017年地球微生物组计划的提出, 众多研究人员对16S rRNA基因进行测序, 分析了不同环境中细菌的多样性[11]. 研究发现[12,13], 人体正常肠道内寄居着超过1000种细菌, 重量可达1-2 kg, 细胞总数达到10^{14}个, 约为人体自身细胞数量的10倍.

在正常生理情况下, 肠道菌群种类及比例保持动态平衡, 与宿主之间相互作用, 发挥营养、代谢、免疫、屏障等功能[14], 而在一定条件下, 肠道菌群中存在的潜在致病菌可能成为机体感染的起因[15]. 在许多疾病的发生及发展过程中, 肠道菌群之间的平衡被打破, 其结构与组成比例发生改变, 导致严重的临床症状[16].

2 脂代谢

脂代谢是指脂类物质在小肠内消化、吸收, 由肝脏转化, 经淋巴系统进入血循环(通过脂蛋白转运), 储存于脂肪组织, 需要时被组织利用的过程. 肝脏是脂代谢能力最强的核心器官.

脂代谢受遗传、饮食、运动、药物等因素影响, 脂代谢异常会导致肝脏、血液及其他组织中脂质及其代谢产物质和量的变化, 诱发肥胖、脂肪肝、血脂异常等脂代谢紊乱相关疾病, 其具体机制尚不明确, 有文献报道肠道菌群能直接或间接影响脂代谢过程[17].

3 便秘的肠道菌群特征

便秘是一种(组)症状, 表现为排便困难和(或)排便次数减少、粪便干硬[18]. 便秘是全球范围内常见疾病之一, 全球各个地区所报道的便秘患病率在0.7%-79%之间[19], 相较于西方国家, 我国成人便秘的患病率较低, 为4.0%-10.0%[18]. 便秘严重影响患者的生活质量及身心健康, 其病因复杂, 发病机制不明确, 防治效果不理想[20].

临床研究证明, 便秘患者多存在肠道菌群失衡, 微生态制剂可以调节肠道菌群失衡, 促进肠道蠕动和恢复胃肠动力, 可作为便秘的长期辅助用药[5]. 我国毕洪玲等[21]研究发现便秘患者粪便中的双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌等有益菌均显著减少, 而梭杆菌、肠杆菌显著增加; 国外学者研究发现[22], 成人便秘患者粪便中双歧杆菌属、乳酸杆菌属等优势菌群的数量较健康人群显著减少, 同时大肠埃希菌、肠杆菌科(克雷伯菌等)、金黄色葡萄球菌和真菌等潜在致病菌数量显著增加; Zhu等[6]应用16SrRNA技术研究发现便秘患者粪便中普氏菌属丰度降低, 厚壁菌门菌属增加; Kim等[23]研究发现与健康对照组相比, 便秘患者粪便中的有益菌——双歧杆菌、拟杆菌数量明显减少, 乳酸菌、大肠杆菌和梭状芽孢杆菌所占比例无显著差异.

4 便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响

4.1 胆汁酸 胆汁酸(bile acids, BAs)分子同时具有亲水性和疏水性, 能有效降低脂/水两相间的表面张力, 使其具有更强的乳化作用, 促进脂质消化、吸收和转运, 调节能量平衡. BAs在肝细胞内以胆固醇为原料在7α-羟化酶的催化下合成, 随胆汁排至肠道, 约95% BAs在回肠末端通过肠细胞的顶膜钠离子依赖性胆汁酸转运体(apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT)重吸

收回到肝脏, 弥补肝细胞合成BAs能力的不足.

胆汁酸盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)存在于肠道主要细菌中, 可将一部分初级BAs进行去结合(去除甘氨酸或牛磺酸缀合物)生成次级BAs, 阻止BAs经ASBT的再摄取[24]. Song等[25]对人体微生物组中的BSH进行了分类鉴定, 发现在117属591株人类肠道细菌中存在27.52%的菌株含有BSH类似物, 其中, 双歧杆菌[26]、乳杆菌[27,28]、拟杆菌[29]等都具有BSH活性. 便秘患者的粪便在肠道内滞留时间延长, 导致肠道菌群失衡, 双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌等产BSH的细菌数量减少, BSH活性降低, 过多的初级BAs经肠肝循环作为启动子通过负反馈调节机制抑制7α-羟化酶基因的表达[30], 从而减少BAs的生成[31], 减少胆固醇向BAs的转化. 此外, 便秘患者肠道内潜在致病菌数量增加, 产生大量内毒素, 引起肠道黏膜屏障破坏, 肠道内细菌移位和过量的内毒素经“肠-肝轴”进入门静脉系统, 肝脏内巨噬细胞等被这些毒素激活, 释放炎性因子, 造成肝脏损伤, 导致肝细胞对BAs的摄取障碍, 血液循环中BAs浓度升高, 大量BAs经尿液排出[32]; 肝细胞损伤常常伴随着BAs合成与代谢途径中关键酶的活性下降或缺失, 致使BAs的合成不足. 因此, 便秘患者肠道细菌的变化可通过破坏BAs稳态, 削弱机体对脂质的吸收、消化, 同时干扰体内胆固醇的逆向转运与代谢.

4.2 短链脂肪酸 越来越多研究证据表明肠道菌群可以通过释放短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)成为宿主健康的主要贡献者. 尽管宿主肝脏代谢可以产生SCFAs, 但实验发现无菌小鼠体内SCFAs浓度较低, 可以证明肠道(尤其是结肠)是产生SCFAs的主要场所[33]. SCFAs是由肠道内双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌等有益菌发酵膳食纤维和抗性淀粉后产生的代谢物, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸[34]. SCFAs具有为肠道细胞提供能量、保护肠道黏膜屏障、改善肠道菌群环境及调控宿主能量代谢等功能[35].

SCFAs信号转导机制主要有两种: 抑制组蛋白脱乙酰酶和激活G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCRs). GPCRs, 特别是GPR43、GPR41已被鉴定为SCFAs的受体[36]. 肠道外, GPR43在白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中大量表达[37], 研究发现, GPR43基因敲除小鼠在正常饮食情况下出现肥胖, 在脂肪组织中特异表达GPR43的小鼠即使在高脂肪饮食中也表现得更瘦, 表明SCFAs介导的GPR43激活可以抑制脂肪组织中的脂肪积聚, 并促进了其他组织中脂质代谢[38].

动物研究显示[36], 静脉注射的SCFAs约3%能通过血脑屏障立即被吸收, 激活下丘脑神经元产生持续的饱腹感, 减少食物摄入; 同时SCFAs能促进脂肪氧化, 从而预防因饮食导致的高甘油三酯血症、肝脂肪变性和肥胖等. 有学者[39]在针对12名血糖正常的超重/肥胖男性的临床试验中, 采用直肠给药的方式给予三种常见SCFAs的混合物, 结果显示三种SCFAs的混合物能够有效控制体重、促进空腹脂肪氧化、增加静息能量消耗、改善糖脂代谢紊乱. 王源源等[40]对小鼠分别给予正常饲料、高脂饲料及添加丙酸和丁酸的高脂饲料喂养4 mo后, 比较小鼠血浆甘油三酯/总胆固醇浓度、脂肪和肝脏组织细胞形态、脂质代谢相关基因的表达变化, 结果发现与高脂饲料组相比, 添加丙酸和丁酸的高脂饲料能够抑制小鼠体重增加和肝脏脂肪积聚, 降低血浆甘油三酯和总胆固醇水平, 同时减少脂质代谢相关基因的表达量, 其中的机制可能是丙酸和丁酸能通过促进脂肪分解和氧化抑制小鼠的体重增加.

SCFAs被结肠细胞吸收之后进入线粒体的三羧酸循环中, 产生ATP为细胞提供能量. 丁酸是结肠上皮细胞的主要能量来源, 它还能抑制肠道内病原菌的生长繁殖, 增加有益菌群丰度; 此外, 丁酸盐能够通过激活AMP激活蛋白激酶, 改变紧密连接蛋白的表达, 增强肠道黏膜屏障功能, 以此保持肠道的完整性. 有研究表明[41]肠道内有益菌的比例与个体健康状态呈正相关: 健康成年人肠道内有益菌比例约为25%, 体格健壮人群可高达70%, 而在便秘患者肠道内有益菌仅有15%. 便秘患者常常存在膳食纤维进食少等不良饮食习惯, 肠道内膳食纤维底物不足, 无法产生足量SCFAs, 同时肠道细菌失衡, 可能从几个方面影响脂质代谢: 紧密连接蛋白受损, 肠道黏膜屏障通透性增加, 肠道细菌细胞组成成分——脂多糖进入肠肝循环, 发生代谢性内毒素血症, 影响肝脏代谢功能; 缺乏足够SCFAs激活WAT中的GPR43, 从而减弱其对脂肪组织中脂质代谢的促进功能; SCFAs减少加剧肠道菌群失衡, 有益菌数量减少致使SCFAs的生成障碍, 两者互为因果, 进一步引起便秘症状及脂代谢异常状态的加重. 需要指出的是, 由于大多研究数据来源于动物和体外研究, SCFAs在人类脂代谢中的功能还有待进一步研究.

4.3 氧化三甲胺 食物中胆碱、卵磷脂及肉碱等物质在肠道代谢产生三甲胺(trimethylamine, TMA), TMA经肠道吸收进入肝脏, 在肝脏黄素单氧化酶的作用下生成氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)[42]. 研究发现经抗生素处理的实验动物体内TMAO浓度显著降低, 证实肠道细菌TMA裂解酶是TMAO产生的主要动力[43]. 家禽、鱼类、蛋类、红肉等食物是TMAO的主要来源[42].

目前关于TMAO的研究多与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)相关, 诸多研究发现[44-46]血清TMAO水平升高常常增加心

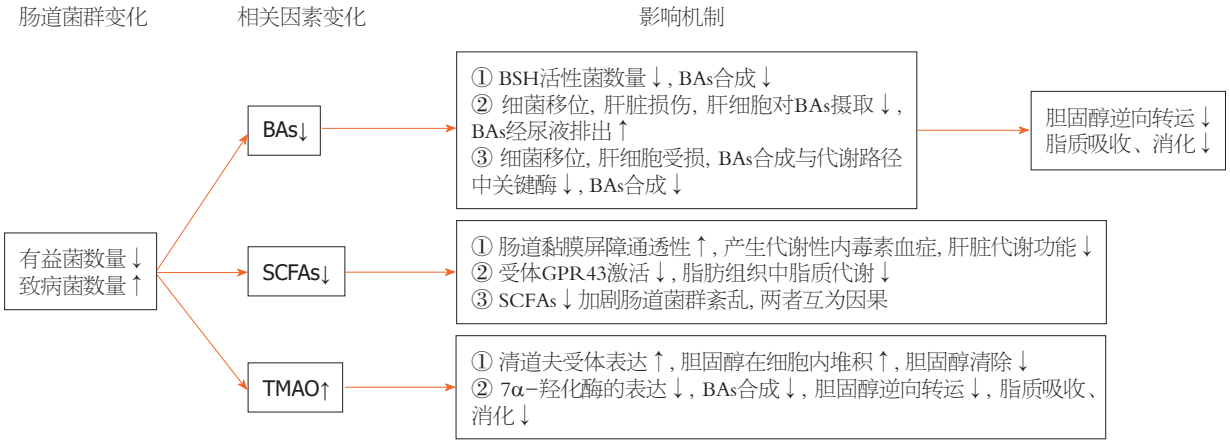


图 1　便秘状态下肠道菌群变化影响脂代谢的相关因素及机制. BAs: 胆汁酸; BSH: 胆汁酸盐水解酶; SCFAs: 短链脂肪酸; GPR: G蛋白偶联受体; TMAO: 氧化三甲胺.

血管事件的风险, 动物研究发现[42]TMAO是动脉粥样硬化的直接诱因. 而脂质代谢紊乱所致血脂水平异常是ASCVD的重要危险因素[47]. 基于TMAO与ASCVD之间的联系, 有学者发现TMAO可上调清道夫受体的表达, 导致胆固醇在细胞内堆积, 促进泡沫细胞的形成并减少胆固醇的清除; 此外, TMAO能降低7α-羟化酶的表达, 抑制胆固醇向肝脏的逆转运过程, 不仅阻碍了胆固醇和脂蛋白的代谢[45], 同时减少了BAs的合成, 从而影响脂质的消化和吸收.

多数关于便秘患者肠道菌群变化的研究有结论: 便秘患者肠道内拟杆菌、双歧杆菌、乳杆菌等有益菌数量减少. 若根据肠道菌群组成将受试对象分为不同肠型[48]时, 富集拟杆菌肠型者的血浆TMAO水平更低[45]. 由此推断: 便秘患者肠道内拟杆菌等有益菌丰度降低, 潜在致病菌数量增加, 引起血浆中TMAO水平升高, 通过对清道夫受体及7α-羟化酶的影响, 改变机体对胆固醇的代谢.

5 结论

本文从BAs、SCFAs、TMAO三个方面综述了便秘状态下肠道菌群变化对机体脂代谢的影响(图1). 从肠道菌群变化的角度, 研究便秘状态下肠道黏膜屏障受损、细菌移位的机制, 肠道菌群代谢产物变化及其影响脂代谢的靶点和通路, 采用微生态制剂预防、治疗便秘, 重建肠道菌群进而改善机体脂代谢状态是一种新的临床诊疗思路. 然而, 便秘状态下肠道菌群变化复杂, 其与机体代谢功能的联系尚未充分明确, 亟待进一步深入研究.

6 参考文献

1 Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287-293 [PMID: 10777411 DOI: 10.1126/science.288.5464.287]
2 O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-693 [PMID: 16819463 DOI: 10.1038/sj.embor.7400731]
3 廖秦平, 牛小溪. 人体微生态研究现状与展望. 中国实用妇科与产科杂志 2017; 33: 777-778 [DOI: 10.19538/j.fk2017080101]
4 Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, Martin JC, Pickering G, Ardid D, Eschalier A, Dubray C, Flint HJ, Bernalier-Donadille A. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828-838 [PMID: 22315951 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x]
5 Choi CH, Chang SK. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 4-7 [PMID: 25611063 DOI: 10.5056/jnm14142]
6 Zhu L, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM, Baker SS. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014; 46: 679-686 [PMID: 25073603 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014]
7 Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, Gaskins HR, Bharucha AE. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. *Gastroenterology* 2016; 150: 367-79.e1 [PMID: 26460205 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.005]
8 Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 431-438 [PMID: 15821725 DOI: 10.1038/nrmicro1152]
9 Nicholson JK. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology. *Mol Syst Biol* 2006; 2: 52 [PMID: 17016518 DOI: 10.1038/msb4100095]
10 康白, 袁杰利. 阴道乳杆菌活菌制剂研究论文系列报导摘要. 中国微生态学杂志 2001; 13: 187 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-376X.2001.04.001]
11 Thompson LR, Sanders JG, McDonald D, Amir A, Ladau J, Locey KJ, Prill RJ, Tripathi A, Gibbons SM, Ackermann G, Navas-Molina JA, Janssen S, Kopylova E, Vázquez-Baeza Y, González A, Morton JT, Mirarab S, Zech Xu Z, Jiang L, Haroon MF, Kanbar J, Zhu Q, Jin Song S, Kosciolek T, Bokulich NA, Lefler J, Brislawn CJ, Humphrey G, Owens SM, Hampton-Marcell J, Berg-Lyons D, McKenzie V, Fierer N, Fuhrman JA, Clauset A, Stevens RL, Shade A, Pollard KS, Goodwin KD, Jansson JK, Gilbert JA, Knight R; Earth Microbiome Project Consortium. A communal catalogue reveals Earth's multiscale microbial diversity. *Nature* 2017; 551: 457-463 [PMID: 29088705 DOI: 10.1038/nature24621]

12 Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 1998; 42: 2-7 [PMID: 9505873 DOI: 10.1136/gut.42.1.2]
13 Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016; 535: 65-74 [PMID: 27383981 DOI: 10.1038/nature18847]
14 Cebra JJ, Periwal SB, Lee G, Lee F, Shroff KE. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses. *Dev Immunol* 1998; 6: 13-18 [PMID: 9716901 DOI: 10.1155/1998/68382]
15 李兰娟. 肠道微生态改变对肝脏疾病的影响. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 2-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.01.002]
16 Johnson SA, Nicolson SW, Jackson S. The effect of different oral antibiotics on the gastrointestinal microflora of a wild rodent (Aethomys namaquensis). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2004; 138: 475-483 [PMID: 15369837 DOI: 10.1016/j.cbpb.2004.06.010]
17 饶翀, 肖新华. 肠道菌群和脂代谢异常. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 10: 1053-1055 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.08.001]
18 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019, 广州). 中华消化杂志 2019; 39: 577-598 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.09.001]
19 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
20 Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2016; 315: 185-191 [PMID: 26757467 DOI: 10.1001/jama.2015.16994]
21 毕洪玲, 张桂兰, 何嫱. 便秘患者肠菌群的调查. 临床军医杂志 2003; 31: 82-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2003.03.035]
22 Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 838-849 [PMID: 16169298 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008]
23 Kim SE, Choi SC, Park KS, Park MI, Shin JE, Lee TH, Jung KW, Koo HS, Myung SJ; Constipation Research group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Change of Fecal Flora and Effectiveness of the Short-term VSL#3 Probiotic Treatment in Patients With Functional Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 111-120 [PMID: 25537674 DOI: 10.5056/jnm14048]
24 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
25 Song Z, Cai Y, Lao X, Wang X, Lin X, Cui Y, Kalavagunta PK, Liao J, Jin L, Shang J, Li J. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome. *Microbiome* 2019; 7: 9 [PMID: 30674356 DOI: 10.1186/s40168-019-0628-3]
26 Kim GB, Miyamoto CM, Meighen EA, Lee BH. Cloning and characterization of the bile salt hydrolase genes (bsh) from Bifidobacterium bifidum strains. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5603-5612 [PMID: 15345449 DOI: 10.1128/AEM.70.9.5603-5612.2004]
27 Corzo G, Gilliland SE. Bile salt hydrolase activity of three strains of Lactobacillus acidophilus. *J Dairy Sci* 1999; 82: 472-480 [PMID: 10194664 DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75256-2]
28 Wang Z, Zeng X, Mo Y, Smith K, Guo Y, Lin J. Identification and characterization of a bile salt hydrolase from Lactobacillus salivarius for development of novel alternatives to antibiotic growth promoters. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 8795-8802 [PMID: 23064348 DOI: 10.1128/AEM.02519-12]
29 Stellwag EJ, Hylemon PB. Purification and characterization of bile salt hydrolase from Bacteroides fragilis subsp. fragilis. *Biochim Biophys Acta* 1976; 452: 165-176 [PMID: 10993 DOI: 10.1016/0005-2744(76)90068-1]
30 Jones ML, Martoni CJ, Ganopolsky JG, Labbé A, Prakash S. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 467-482 [PMID: 24479734 DOI: 10.1517/14712598.2014.880420]
31 Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway. *Dig Dis* 2015; 33: 327-331 [PMID: 26045265 DOI: 10.1159/000371670]
32 聂青和, 张亚飞. 胆汁酸代谢. 肝脏 2004; 9: 247-249 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2004.04.010]
33 Høverstad T, Midtvedt T. Short-chain fatty acids in germfree mice and rats. *J Nutr* 1986; 116: 1772-1776 [PMID: 3761032 DOI: 10.1093/jn/116.9.1772]
34 Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients* 2015; 7: 2839-2849 [PMID: 25875123 DOI: 10.3390/nu7042839]
35 Hu J, Lin S, Zheng B, Cheung PCK. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58: 1243-1249 [PMID: 27786539 DOI: 10.1080/10408398.2016.1245650]
36 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
37 Stoddart LA, Smith NJ, Jenkins L, Brown AJ, Milligan G. Conserved polar residues in transmembrane domains V, VI, and VII of free fatty acid receptor 2 and free fatty acid receptor 3 are required for the binding and function of short chain fatty acids. *J Biol Chem* 2008; 283: 32913-32924 [PMID: 18801738 DOI: 10.1074/jbc.M805601200]
38 Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashihara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013; 4: 1829 [PMID: 23652017 DOI: 10.1038/ncomms2852]
39 Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, Goossens GH, Holst JJ, Olde Damink SWM, Lenaerts K, Dejong CHC, Blaak EE. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Sci Rep* 2017; 7: 2360 [PMID: 28539646 DOI: 10.1038/s41598-017-02546-x]
40 王源源, 范秀琴, 姚红阳, 昌雪莲, 樊超男, 李苹, 齐可民. 饲料中丙酸和丁酸对肥胖小鼠脂肪代谢的影响. 中国儿童保健杂志 2018; 26: 47-51 [DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-0785]
41 Motevaseli E, Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. The Role of Probiotics in Cancer Treatment: Emphasis on their *In Vivo* and *In Vitro* Anti-metastatic Effects. *Int J Mol Cell Med* 2017; 6: 66-76 [PMID: 28890883 DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.6.2.1]
42 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
43 Demarquoy J, Georges B, Rigault C, Royer MC, Clairet A, Soty M, Lekounoungou S, Le Borgne F. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. *Food Chem* 2004; 86: 137-142 [DOI: 10.1016/j.foodchem.2003.09.023]
44 Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA,

Levison BS, Fan Y, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014; 35: 904-910 [PMID: 24497336 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002]

45 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585 [PMID: 23563705 DOI: 10.1038/nm.3145]

46 Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584 [PMID: 23614584 DOI: 10.1056/NEJMoa1109400]

47 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版). 中国循环杂志 2016; 31: 937-950 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001]

48 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]

编辑: 王禹乔 电编: 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5月8日; 28(9): 347-351

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.347

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

胃癌血流灌注状态与血清血管新生指标的相关性

方苑仲, 刘志红, 张 荣

方苑仲, 杭州市余杭区妇幼保健院检验科 浙江省杭州市 311100

刘志红, 浙江省德清县人民医院乾元内一科 浙江省湖州市 313200

张荣, 浙江医院B超室 浙江省杭州市 310013

方苑仲, 主治医师, 主要从事医学检验工作.

作者贡献分布: 此课题由方苑仲设计; 研究过程由方苑仲、刘志红及张荣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由方苑仲提供; 数据分析及论文写作由方苑仲完成.

通讯作者: 张荣, 副主任医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路12号, 浙江医院B超室. zhangrong2020yy12@163.com

收稿日期: 2020-02-20
修回日期: 2020-04-15
接受日期: 2020-04-21
在线出版日期: 2020-05-08

Correlation between perfusion state and angiogenesis indexes in gastric cancer

Yuan-Zhong Fang, Zhi-Hong Liu, Rong Zhang

Yuan-Zhong Fang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Yuhang Maternal and Child Health Hospital, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Zhi-Hong Liu, Department of Medicine, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Rong Zhang, Department of Ultrasonography, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Rong Zhang, Deputy Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Hospital, No. 12, Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. zhangrong2020yy12@163.com

Received: 2020-02-20
Revised: 2020-04-15
Accepted: 2020-04-21
Published online: 2020-05-08

Abstract

BACKGROUND

Accurate evaluation of microcirculation perfusion in tumor tissue is of great significance for clinical treatment and prognosis evaluation. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) is a highly sensitive means of monitoring microcirculation perfusion, which can objectively reflect the microcirculation perfusion state of tumor tissue and provide reliable hemodynamic information for clinical diagnosis and treatment.

AIM

To evaluate the perfusion status of gastric cancer (GC) by CEUS, and to explore the correlation between the perfusion status and the indexes of angiogenesis.

METHODS

Sixty-six patients with GC were selected as study subjects (GC group). All patients were examined by CEUS 3 d before operation. The enhanced intensity (EI) and time to peak (TTP) of GC and tumor-adjacent normal tissues were measured by time-intensity curve analysis. The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-2 (Ang-2) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the microvessel density (MVD) was measured after operation. Seventy-two healthy volunteers were selected as a control group for comparative analysis.

RESULTS

The EI and MVD were significantly higher and the TTP was significantly shorter in GC tissue than in normal tissue ($P < 0.05$). VEGF and Ang-2 levels were significantly higher in the GC group than in the control group ($P < 0.05$). EI had a positive correlation with VEGF, Ang-2, and MVD ($r = 0.85$, 0.81, and 0.88, respectively; $P < 0.05$), and TTP had a negative correlation with VEGF, Ang-2, and MVD ($r = -0.72$, -0.73, and -0.86, respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION
CEUS can dynamically evaluate the perfusion status of GC, and CEUS blood flow parameters have a good correlation with VEGF, Ang-2, and MVD. CEUS can provide a noninvasive imaging method for clinical evaluation of the angiogenesis status of GC.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Gastric cancer; Enhanced intensity; Time to peak; Vascular endothelial growth factor; Angiopoietin-2; Microvessel density

Fang YZ, Liu ZH, Zhang R. Correlation between perfusion state and angiogenesis indexes in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(9): 347-351
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/347.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.347

摘要

背景
准确评估肿瘤组织的微循环血流灌注情况, 对于临床治疗以及预后评估有着重要意义. 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)是一种敏感度极高的微循环血流监测手段, 能客观反映肿瘤组织的微循环血流灌注状态, 可为临床诊治提供可靠的血流动力学信息.

目的
运用CEUS评估胃癌(gastric cancer, GC)血流灌注状态, 并探讨其与血管新生指标的相关性.

方法
选取在浙江医院行手术切除的66例GC患者作为研究对象(GC组). 所有患者术前三天内行CEUS检查, 运用时间-强度曲线测定GC组织、癌旁正常组织的增强强度、达峰时间, 并采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定患者血清血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素-2(Angiopoietin-2, Ang-2)水平, 术后测定组织标本微血管密度(microvessel density, MVD). 同期选取72例健康志愿者作为对照组进行比较分析.

结果
GC组织的增强强度明显高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05); GC组织的达峰时间明显短于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05); GC组织的MVD明显高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05); GC组的VEGF、Ang-2明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); GC组织的增强强度分别与VEGF、Ang-2、MVD呈正相关(r = 0.85, r = 0.81, r = 0.88, P<0.05); GC组织的达峰时间分别与VEGF、Ang-2、MVD呈负相关(r = -0.72, r = -0.73, r = -0.86, P<0.05).

结论
CEUS能动态评估GC血流灌注状态, 其血流参数与VEGF、Ang-2、MVD相关性良好, 能为临床评估GC血管新生状态提供无创性影像学手段.

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

关键词: 超声造影; 胃癌; 增强强度; 达峰时间; 血管内皮生长因子; 血管生成素-2; 微血管密度

核心提要: 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)能客观反映肿瘤组织的血流灌注状态. 运用CEUS评估胃癌的血管新生状态以及血流动力学特征, 以期为临床诊治提供参考.

方苑仲, 刘志红, 张荣. 胃癌血流灌注状态与血清血管新生指标的相关性. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 347-351
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/347.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.347

0 引言
胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见消化道恶性肿瘤, 其发生发展与血管新生密切相关, 全面了解其血管新生状态意义重大[1,2]. 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)是一种能无创性实时动态反映组织血流灌注状态的超声新技术, 目前已广泛应用于临床[3]. 本研究运用CEUS评估GC组织血流灌注参数变化, 及其与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素-2(Angiopoietin-2, Ang-2)、微血管密度(microvessel density, MVD)的相关性, 以期为临床评估GC血管新生状态提供血流动力学依据.

1 材料和方法
1.1 材料 选择2018-02/2019-12期间, 在浙江医院行手术切除的66例GC患者作为研究对象(GC组), 其中男45例, 女21例, 年龄35-70岁, 平均52.01岁±7.32岁. 入选标准: (1)均经病理确诊为GC; (2)术前未曾接受过任何形式治疗; (3)无合并其它恶性肿瘤; (4)无CEUS剂过敏; (5)能配合检查. 同期选取72例健康志愿者作为对照组, 均经临床体检证实身体健康, 其中男40例, 女32例, 年龄32-68岁, 平均50.66岁±8.29岁. 两组间年龄(t = 1.008, P = 0.315)、性别(χ^2 = 2.321, P = 0.128)比较差异无统计学意义(P>0.05). 本研究通过医院伦理委员会审批, 患者知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 超声检查: 采用Acuson S2000彩色多普勒超声诊

断仪, 配有4C1探头(频率4.0 MHz), 配有对比脉冲系列成像技术. CEUS剂使用Sono Vue(Bracco 公司), 按照说明书配制成混悬液备用.

检查前患者禁食8 h, 嘱患者取仰卧位, 饮用600-800 mL纯净水充盈胃腔, 全面扫查胃腔确定病灶位置, 仔细观察病灶数目、大小、边界、内部回声、血供、浸润范围等情况. 选取病灶最清晰切面, 启动CEUS模式. 经肘部浅静脉以团注法推注造影剂2.4 mL, 同步计时并存储动态图像, 观察病灶造影全过程(不少于5 min).

由1名经验丰富且高年资超声医生分析CEUS图像. 分别于GC组织、癌旁正常组织放置感兴趣区, 放置位置要避开胃腔, 感兴趣区大小应保持一致. 系统将自动生成时间-强度曲线. 分别记录GC组织、癌旁正常组织的峰值强度、基础强度以及达峰时间, 并根据公式增强强度=峰值强度-基础强度, 计算出增强强度(图1).

1.2.2 血清学检测: 清晨, 空腹状态, 抽取受检者5 mL肘静脉血, 室温静置30 min, 低速离心分离血清, 冻存待检. 严格按照酶联免疫吸附法试剂盒(Sigma公司)说明进行操作, 测定血清VEGF、Ang-2水平.

1.2.3 病理学MVD测定: 术后组织标本使用甲醛固定, 常规石蜡包埋. 对GC组织、癌旁正常组织进行病理切片, 行Elivision™二步法免疫组化染色. 按照Weidner等[4]的方法测定并记录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, 采用独立样本t检验, 计数资料表示为百分比(%), 采用χ^2检验. 两变量间相关性采用Pearson相关分析. P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GC组织与癌旁正常组织CEUS参数、MVD比较 GC组织的增强强度明显高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05); GC组织的达峰时间明显短于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05); GC组织的MVD明显高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 GC组与对照组血清VEGF、Ang-2水平比较 GC组的VEGF、Ang-2明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 CEUS参数与VEGF、Ang-2、MVD相关性 GC组织的增强强度分别与VEGF、Ang-2、MVD呈正相关(r = 0.85, r = 0.81, r = 0.88, P<0.05); GC组织的达峰时间分别与VEGF、Ang-2、MVD呈负相关(r = -0.72, r = -0.73, r = -0.86, P<0.05).

3 讨论

GC的恶性生物学行为以血管新生作为基础, 其发生、发展以及转移具有明显血管依赖性[5]. 癌组织通过新生血管获取宿主营养物质, 同时通过新生血管向宿主转移癌细胞. 因此, 全面了解GC血管新生状态, 有助于临床制定治疗方案, 评估疗效及预后.

MVD是一个反映肿瘤微血管生成状态、侵袭转移等恶性生物学行为的可靠指标[6]. 本研究结果中, GC组织的MVD明显高于癌旁正常组织(P<0.05). 说明GC组织内具有大量新生微小血管. 虽然MVD被认为是评估肿瘤血管新生的金标准[7,8], 但是MVD的获得需要通过手术或活检取得组织标本后行免疫组化染色实现, 故该方法具有创伤性, 且该方法操作过程繁琐, 只能反映肿瘤局部的血管新生状态, 难以反映其血管新生全貌, 在实际应用中受到一定限制. GC血管新生过程中, 各种促血管生成因子的调节发挥着关键作用[9]. VEGF是一种特异性高、作用极强的典型促血管生成因子[10]. 一方面可刺激血管内皮细胞分裂、增殖、迁移, 从而促进肿瘤血管新生; 另一方面可增加新生血管通透性, 引起肿瘤组织的血流动力学发生改变. 而Ang-2即是一种新发现的强效促血管生成因子, 其在肿瘤组织、血液以及体液中与VEGF呈一致性过度表达[11]. 研究证实Ang-2与VEGF之间可相互协调、相互作用, 促进肿瘤血管生成, 是反映肿瘤血管生成活性以及程度的可靠指标[12]. 两者不仅与肿瘤发生、发展、浸润、转移密切相关, 而且与MVD呈正相关. 本研究结果中, GC组的VEGF、Ang-2明显高于对照组(P<0.05). 说明GC患者的VEGF、Ang-2呈过度表达的高水平状态, 反映了GC组织处于旺盛的血管新生状态.

Sono Vue是一种真正意义的血池显像剂. 造影时气体微泡与红细胞在血管腔内一起运行, 并聚集于血管网分布区域, 不渗透入血管外间隙, 在显著提高组织回声的同时, 实时客观地反映了组织的血流动力学特征[13]. 本研究结果中, GC组织的增强强度明显高于癌旁正常组织(P<0.05), 而GC组织的达峰时间明显短于癌旁正常组织(P<0.05). 说明GC组织血供丰富, 运用CEUS能有效反映GC组织的血流灌注特征. GC组织内新生微血管的数量、密度较正常组织异常增多, 致使单位时间内流经GC组织的血流量增多, 进入GC组织的造影剂随之增多, GC组织增强强度增大. GC组织内新生微血管的血管平滑肌以及基底膜发育不全, 且存在大量动静脉短路, 致使血管阻力下降, 血流速度加快, CEUS达峰时间缩短[14].

本研究结果中, GC组织的增强强度分别与VEGF、Ang-2、MVD呈正相关(r = 0.85, r = 0.81, r = 0.88, P<0.05), 而GC组织的达峰时间分别与VEGF、Ang-2、MVD呈负相关(r = -0.72, r = -0.73, r = -0.86, P<0.05). 提示CEUS能够间接反映GC组织的血管新生状态. 不难理

表 1　超声造影参数与微血管密度比较

组别	增强强度(dB)	达峰时间(s)	MVD(条/200倍视野)
胃癌组织	021.32 ± 5.22	017.43 ± 3.92	069.08 ± 8.69
癌旁正常组织	014.98 ± 4.12	0 32.63 ± 4.84	032.50 ± 6.99
t/*P*值	7.743/0.000	−19.817/0.000	26.640/0.000

MVD: 微血管密度.

表 2　血清血管内皮生长因子与血管生成素-2水平比较

组别	VEGF (pg/mL)	Ang-2 (pg/mL)
胃癌组	515.13 ± 89.03	2108.43 ± 383.01
对照组	60.42 ± 10.17	179.46 ± 33.14
t/*P*值	43.046/0.000	42.576/0.000

VEGF: 血管内皮生长因子; Ang-2: 血管生成素-2.

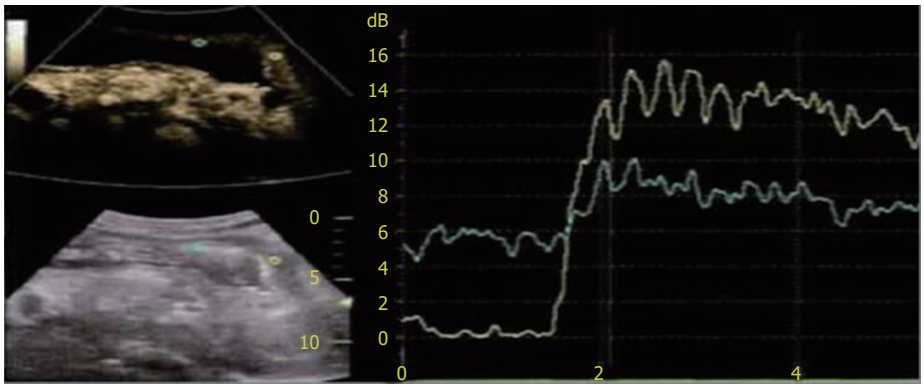


图 1　时间-强度曲线分析示意图. 绿色曲线为癌旁正常组织的时间-强度曲线, 黄色曲线为胃癌组织的时间-强度曲线.

解, 血管生成指标VEGF、Ang-2、MVD越高, GC组织的血管新生能力越强, 新生血管数量越丰富, CEUS时增强强度越大, 达峰时间越短.

肿瘤组织血管新生是其恶性细胞增殖、侵袭、转移的共同基础. 肿瘤组织血管新生的旺盛状态主要基于其大量表达的促血管生成因子. 以往研究表明[15], VEGF、Ang-2高表达的GC组织中树突状细胞具有更高浸润密度, 更易发生细胞逃逸转移, 侵袭能力更强, 恶性程度更高, 预示着患者预后不良. 既往研究显示[16], CEUS灌注参数中的增强强度、达峰时间可准确反映肿瘤组织的恶性程度, 即肿瘤组织恶性程度越大, 组织内新生血管数量越多, 微循环血流量越大、血流速度越快, 明显缩短了造影剂的强化时间. 本次研究结果与以往研究基本一致. GC的CEUS灌注参数与上述血管新生指标水平的良好相关性, 间接反映了CEUS灌注参数与GC的细胞增殖、侵袭能力、恶性程度以及患者预后密切相关.

综上所述, CEUS具有简便、无创、可重复等优点, 能动态评估GC血流灌注状态, 其血流参数与VEGF、Ang-2、MVD相关性良好, 能间接反映GC组织的血管新生状态, 能为临床评估GC血管新生状态提供无创性影像学手段.

文章亮点

实验背景

准确评估胃癌(gastric cancer, GC)的血管新生状态, 有助于临床制定治疗方案以及评估预后.

实验动机

采用超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)观察GC的血流灌注特征, 分析其与血管新生指标的相关性, 以期间接评估GC的血管新生状态.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨GC的血流灌注状态及其与血管新生指标的相关性.结果显示CEUS能定量分析GC的血流灌注状态, 其血流参数(增强强度、达峰时间)与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素-2(Angiopoietin-2, Ang-2)、微血管密度(microvessel density, MVD)具有良好相关性, 能客观反映GC的血管新生状态.

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了CEUS定量分析GC的血流灌注特征. CEUS能动态分析目标组织的微循环血流灌注情况, 客观反映其微小血管新生及分布状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示GC组织的增强强度、MVD高于癌旁正常组织, 而达峰时间短于癌旁正常组织; GC组的VEGF、Ang-2高于对照组; GC的增强强度分别与VEGF、Ang-2、MVD呈正相关, 而达峰时间分别与VEGF、Ang-2、MVD呈负相关. 本研究结果说明CEUS能准确评估GC的血流灌注特征, 间接反映GC的血管新生状态, 能为临床评估GC血管新生状态提供一种无创性新手段.

实验结论

肿瘤的CEUS血流灌注参数与血管新生指标密切相关. 我们认为, CEUS能鉴别肿瘤的良恶性质, 能定量分析其微循环血流灌注特征, 而且能客观反映肿瘤组织的血管新生状态. 本研究运用CEUS定量分析GC组织的微循环血流特征, 分析其与血管新生指标的相关性, 进而间接评估GC组织的血管新生状态. 本研究通过实验发现, GC的增强强度、达峰时间均与VEGF、Ang-2、MVD具有较好的相关性, 证实了CEUS能有效评估GC的血管新生状态. CEUS能为临床评估GC血管新生状态提供一种全新的无创性影像学方法.

展望前景

CEUS观察GC病灶时, 可受邻近肠道气体干扰而影响判定结果. 未来研究的方向为CEUS在GC疗效评估中的临床应用价值, 最佳方法是采用动态三维CEUS评估GC的微循环血流灌注状态.

4 参考文献

1 Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Pathologe* 2012; 33 Suppl 2: 231-234 [PMID: 23052347 DOI: 10.1007/s00292-012-1677-6]
2 Bădescu A, Georgescu CV, Vere CC, Crăiţoiu S, Grigore D. Correlations between Her2 oncoprotein, VEGF expression, MVD and clinicopathological parameters in gastric cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 997-1005 [PMID: 23303024 DOI: 10.1159/000345155]
3 Wu J, Chen DC. Contrast-Enhanced Ultrasonography: A Promising Method for Blood Flow and Perfusion Evaluation in Critically Ill Patients. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 1135-1137 [PMID: 29722331 DOI: 10.4103/0366-6999.231527]
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 徐勇超, 唐礼恭, 李星, 任莹坤, 黄涛. 微小RNA-1对胃癌细胞中血管生成相关因子表达的影响. 中华实验外科杂志 2018; 35: 1871 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.10.028]
6 卫银银, 吴方雄, 闵亚莉, 苗向霞, 罗正奇, 刘凯歌. ANGPTL4的表达与肝癌微血管生成的关系. 山西医科大学学报 2018; 49: 457-460 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2018.05.001]
7 Ozalp S, Yalcin OT, Acikalin M, Tanir HM, Oner U, Akkoyunlu A. Microvessel density (MVD) as a prognosticator in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 305-308 [PMID: 12807245 DOI: 10.1016/S0010-7824(02)00442-0]
8 Foote RL, Weidner N, Harris J, Hammond E, Lewis JE, Vuong T, Ang KK, Fu KK. Evaluation of tumor angiogenesis measured with microvessel density (MVD) as a prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma: results of RTOG 9505. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 745-753 [PMID: 15708253 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.694]
9 高艳章, 谈宗明. 胃癌患者促血管生成相关因子与MMPs对病情进展的判断意义. 解放军预防医学杂志 2015; 34: 79-80
10 Iesato Y, Murata T. [Vascular endothelial growth factor (VEGF)]. *Nihon Rinsho* 2010; 68 Suppl 9: 250-254 [PMID: 21667483 DOI: 10.1016/S1556-0864(15)30404-4]
11 Schulz P, Fischer C, Detjen KM, Rieke S, Hilfenhaus G, von Marschall Z, Böhmig M, Koch I, Kehrberger J, Hauff P, Thierauch KH, Alves F, Wiedenmann B, Scholz A. Angiopoietin-2 drives lymphatic metastasis of pancreatic cancer. *FASEB J* 2011; 25: 3325-3335 [PMID: 21685330 DOI: 10.1096/fj.11-182287]
12 陈晓涛, 郑峰. 老年骨肉瘤患者血清中血管内皮生长因子和血管生成素-2表达及其相关因素分析. 中国临床药理学杂志 2019; 11: 34-36 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.17.004]
13 Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369-1375 [PMID: 16965977 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031]
14 杨琴. 超声造影对胃癌患者病灶中癌细胞增殖、侵袭功能及血管新生程度的评估价值. 海南医学院学报 2017; 23: 858-864 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20161201.003]
15 刘相东, 李哲, 汪运山. 胃癌组织及转移淋巴结中DC和NK细胞与VEGF表达及其意义. 中华微生物学和免疫学杂志 2003; 23: 732-733 [DOI: 10.3760/j:issn:0254-5101.2003.09.022]
16 王军燕, 崔秋丽, 汪龙霞, 刘爱军, 高学文, 袁志仙, 林倩, 徐虹, 李秀丽, 李卫平, 陈小英. 超声造影在卵巢良恶性肿块鉴别诊断中的应用. 中华医学超声杂志(电子版) 2010; 7: 31-36 [DOI: 10.3969/cma.j.issn.1672-6448.2010.07.012]

编辑: 王禹乔 电编: 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5月8日; 28(9): 352-356

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.352

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

个体社会资本在老年胃食管反流患者积极心理资本与适应性情绪的中介作用

单巧妮

单巧妮, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

单巧妮, 护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由单巧妮独立完成.

通讯作者: 单巧妮, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. shanqiaoni@126.com

收稿日期: 2020-03-17
修回日期: 2020-04-07
接受日期: 2020-04-21
在线出版日期: 2020-05-08

Mediating effect of individual social capital on positive psychological capital and adaptive emotion in elderly patients with gastroesophageal reflux

Qiao-Ni Shan

Qiao-Ni Shan, Yiwu Central Hospital, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qiao-Ni Shan, Chief Nurse, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China. shanqiaoni@126.com

Received: 2020-03-17
Revised: 2020-04-07
Accepted: 2020-04-21
Published online: 2020-05-08

Abstract

BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common digestive diseases in the elderly. The purpose of this study was to explore the role of individual social capital, positive psychological capital, and emotional expression in elderly GERD patients, so as to provide a reference for taking positive measures to improve individual social capital in patients.

AIM

To investigate the mediating effect of individual social capital on positive psychological capital and adaptive emotional expression in elderly patients with GERD.

METHODS

A total of 136 elderly GERD patients admitted to our hospital from February 2018 to December 2019 were selected by sampling convenience method. Individual social capital questionnaire, positive psychological capital scale, and emotional expression scale were used to assess individual social capital, positive psychological capital, and adaptive emotional expression, respectively.

RESULTS

The scores of social capital, positive psychological capital, inhibitive emotional expression, adaptive emotional expression, and transitional emotional expression of GERD patients were 19.87 ± 3.46, 124.36 ± 16.58, 17.58 ± 3.76, 19.96 ± 3.83, and 9.65 ± 2.85, respectively. Individual social capital of elderly GERD patients was positively correlated with positive psychological capital and adaptive emotional expression (r = 0.269 and 0.245, respectively; P < 0.05), and positive psychological capital was positively correlated with adaptive emotional expression (r = 0.365, P < 0.05). Using the structural equation model and taking the individual social capital as the independent variable and the positive psychological capital and the adaptive emotional expression as the

mediating variables, the structural equation of the two variables acting together was explored. The multiple mediating effect was tested by Bootstrap method. Indirect effect 1 indicated that positive psychological capital had a mediating effect, accounting for 82.67% of the total mediating effect. The estimated effect value of indirect effect 2 was 0.456, indicating that adaptive emotional expression had a mediating effect, accounting for 12.05% of the total mediating effect. The estimated effect value of indirect effect 3 was 0.184, indicating that the chain mediating effect accounted for 4.68% of the total mediating effect. When comparing different mediating effects, comparison 1 indicated that the specific mediating effect of positive psychological capital was significantly higher than that of adaptive emotional expression ($P < 0.05$). Comparison 2 and comparison 3 showed that there was no statistical difference between the chain mediating effect and the specific mediating effect of positive psychological capital and adaptive emotional expression ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Individual social capital plays an intermediary role in positive psychological capital and adaptive emotional expression in elderly GERD patients. In clinical work, medical staff can improve the individual social capital and positive psychological capital of elderly GERD patients and enhance their adaptive emotional expression.

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

Key Words: Elderly; Gastroesophageal reflux; Individual social capital; Humanistic care ability; Positive psychological capital; Adaptive emotional expression; Intermediary role

Shan QN. Mediating effect of individual social capital on positive psychological capital and adaptive emotion in elderly patients with gastroesophageal reflux. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(9): 352-356
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/352.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.352

摘要

背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是老年常见消化系统疾病之一, 严重困扰患者生活质量, 增加焦虑、抑郁等情绪. 本研究旨在探讨老年GERD患者个体社会资本、积极心理资本、情绪表达之间的作用, 为临床采取积极措施提高患者个体社会资本提供参考依据.

目的

探讨个体社会资本在老年GERD患者积极心理资本与适应性情绪表达的中介作用.

方法

采用抽样便利法, 选取2018-02/2019-12在我院就诊治疗的老年GERD患者136例. 采用个体社会资本测量问卷、积极心理资本量表和情绪表达量表进行调查.

结果

老年GERD患者个体社会资本得分19.87分±3.46分; 积极心理资本得分124.36分±16.58分; 抑制性情绪表达得分17.58分±3.76分, 适应性情绪表达得分19.96分±3.83分, 过度性情绪表达得分9.65分±2.85分. 老年GERD患者个体社会资本与积极心理资本、适应性情绪表达呈正相关(r = 0.269、0.245, P<0.05), 积极心理资本与适应性情绪表达呈正相关(r = 0.365, P<0.05). 采用结构方程模型, 以个体社会资本为自变量, 以积极心理资本、适应性情绪表达为中介变量, 探讨两种变量共同作用的结构方程, 结果表明, 模型各项拟合良好. 采用Bootstrap法进行多重中介效应检验. 结果表明, 间接效应1表明积极心理资本具有中介效应, 占总中介效应的82.67%; 间接效应2估计效应值为0.456, 表明适应性情绪表达具有中介效应, 占总中介效应12.05%; 间接效应3估计效应值为0.184, 表明链式中介效应, 占总中介效应4.68%. 对不同中介效应进行相互比较, 结果表明, 比较1说明积极心理资本的特定中介效应显著高于适应性情绪表达的特定中介效应(P<0.05); 比较2与比较3表明链式中介效应与积极心理资本的特定中介效应及适应性情绪表达的特定中介效应之间无统计学差异(P>0.05).

结论

个体社会资本在老年GERD患者的积极心理资本与适应性情绪表达具有中介作用. 在临床工作中医护人员可通过提高老年GERD患者的个体社会资本水平, 提高患者积极心理资本和增强适应性的情绪表达.

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

关键词: 老年; 胃食管反流; 个体社会资本; 人文关怀能力; 积极心理资本; 适应性情绪表达; 中介作用

核心提要: 胃食管反流病严重影响患者生活质量, 增加焦虑、抑郁等情绪. 从个体社会资本、积极心理资本、情绪表达角度采取积极措施提高临床疗效尤为重要.

单巧妮. 个体社会资本在老年胃食管反流患者积极心理资本与适应性情绪的中介作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 352-356
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/352.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.352

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是老年患者常见消化系统疾病之一, 长期的反流、烧心等症状将严重困扰患者生活质量, 增加患者焦虑、抑郁等负面心理情绪. 临床上除了对症治疗外, 更多的是需要个体社会资本, 其能创造性地服务于患者, 改善临床症状[1]. 个体社会资本是通过多种渠道获取的社会资源和社会关系网络[2,3], 能有效缓解内心负面情绪, 为患者提供情感帮助和提高关怀体验等[4], 对促进老年GERD患者心理资本和适应性的情绪表达具有重要意义. 心理资本是促进老年GERD患者成长的心理资源, 多与情绪表达这一种稳定的人格特质相结合, 对提高个体社会资本具有重要价值[5,6]. 本研究旨在探讨老年GERD患者个体社会资本、积极心理资本、情绪表达之间的作用, 为临床采取积极措施提高患者个体社会资本提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 采用抽样便利法, 选取2018-02/2019-12在我院收治的老年GERD患者136例. 其中男80例, 女56例; 年龄62-83岁, 平均73.68岁±8.90岁; 病程: 3-15年, 平均8.46年±3.25年; 配偶情况: 已婚102例, 丧偶或离异34例; 生活方式: 与配偶居住80例, 与子女居住36例, 独居20例; 文化程度: 初中及以下30例, 高中及中专50例, 大专及以上56例; 月收入情况: <3000元42例, 3000-5000元70例, >5000元24例. 纳入标准: (1)均符合GERD诊断标准者; (2)均为老年患者; (3)能正常沟通交流者; (4)经患者知情同意者; (5)经医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者; (2)有恶性肿瘤者; (3)有严重精神、神经系统病变者; (4)有其他慢性病影响患者生命质量者; (5)有智力障碍, 或不能沟通交流者.

1.2 方法 填写问卷, 调查前向患者讲解调查目的、意义和填写注意事项. 在问卷填写过程中对于患者不理解的条目可认真解释, 指导正确填写, 问卷当场收回. (1)个体社会资本测量问卷[7]: 包括社会网络、价值观和社会参与3个维度, 共12个条目. 总分越高社会资本水平越高. 该问卷的Cronbach's α系数 = 0.65; (2)积极心理资本量表[8]: 共26个条目, 采用Likert 7级评分, 分数越高积极心理资本的水平越高; 该量表Cronbach's α系数 = 0.90; (3)情绪表达量表[9]: 包括抑制性情绪表达、适应性情绪表达、过度性情绪表达3个维度, 共15个条目, 采用Likert 6级评分法, 研究对象的情绪表达类型为得分最高的维度. 该量表Cronbach's α系数 = 0.89. 本研究共发放问卷136份, 回收130份, 有效问卷回收率为95.59%.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件. 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验; 采用Pearson相关分析各量表之间的相关; 运用Amos构建结构方程模型分析变量间的关系, 采用Bootstrap法进行多重中介效应检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年GERD患者各量表得分情况 患者个体社会资本得分19.87分±3.46分; 积极心理资本得分124.36分±16.58分; 抑制性情绪表达得分17.58分±3.76分, 适应性情绪表达得分19.96分±3.83分, 过度性情绪表达得分9.65分±2.85分.

2.2 老年GERD患者各量表之间相关性分析 患者个体社会资本与积极心理资本、适应性情绪表达呈正相关(r = 0.269、0.245, P<0.05), 积极心理资本与适应性情绪表达呈正相关(r = 0.365, P<0.05)(表1).

2.3 个体社会资本对老年GERD患者积极心理资本和适应性情绪表达的作用机制 采用结构方程模型, 以个体社会资本为自变量, 以积极心理资本、适应性情绪表达为中介变量, 探讨两种变量共同作用的结构方程, 结果表明, 模型各项拟合良好(表2).

2.4 个体社会资本对老年GERD患者积极心理资本、适应性情绪表达的多重中介效应 采用Bootstrap法进行多重中介效应检验. 结果表明, 间接效应1表明积极心理资本具有中介效应, 占总中介效应的82.67%; 间接效应2估计效应值为0.456, 表明适应性情绪表达具有中介效应, 占总中介效应12.05%; 间接效应3估计效应值为0.184, 表明链式中介效应, 占总中介效应4.68%. 对不同中介效应进行相互比较, 结果表明, 比较1说明积极心理资本的特定中介效应显著高于适应性情绪表达的特定中介效应(P<0.05); 比较2与比较3表明链式中介效应与积极心理资本的特定中介效应及适应性情绪表达的特定中介效应之间无统计学差异(P>0.05)(表3).

3 讨论

本研究结果表明, 老年GERD患者个体社会资本得分处于中等水平, 有较大的提升空间. 个体社会资本是个体通过媒体、社交等方式积累和发展的社会资源, 能丰富个体社会生活, 对老年GERD患者知识获取和能力培养具有重要作用. 其中价值观是个体社会资本的首要要素, 可培养和维系老年GERD患者对治疗的认同感[10], 提高对疾病的预后认识; 对于反复住院的老年GERD患者, 对医护人员的信任是提高临床治疗的重要保障[11], 有助于医护患建立和谐关系. 社会网络是社会成员之间因互动形成的相对稳定的关系体系, 而社会参与则是在这关系体中获得有关信息并传播[12]. 在临床工作中医护

表 1　老年GERD患者各量表之间相关性分析(r值)

项目	个体社会资本	积极心理资本	适应性情绪表达
个体社会资本	1	–	–
积极心理资本	0.269[a]	1	–
适应性情绪表达	0.245[a]	0.365[a]	1

[a]P<0.05, 与对照组相比.

表 2　老年GERD患者个体社会资本、积极心理资本和情绪表达模型拟合结果

拟合指标	相对χ^2	近似误差均方根	拟合优度指数	调整拟合优度指数	规范拟合优度指数	比较拟合指数
模型	1.687	0.049	0.986	0.956	0.926	0.9
标准	<0.05	<0.05	>0.87	>0.89	>0.86	>0.90

表 3　老年胃食管反流患者积极心理资本和适应性情绪表达的多重中介效应分析

路径	效应估计值	相对中介效应	Bootstrap 95%CI	
			下限	上限
直接效应	3.278	–	–	–
中介效应	3.024	–	1.675	7.694
间接效应1: 个体社会资本→积极心理资本	2.987	82.67%	1.184	5.498
间接效应2: 个体社会资本→适应性情绪表达	0.456	12.05%	0.487	2.135
间接效应3: 个体社会资本→积极心理资本→适应性情绪表达	0.184	4.68%	0.223	4.037
总效应	6.892	–	–	–
比较1 = 间接效应1–间接效应2	2.583	–	0.023	0.028
比较2 = 间接效应1–间接效应3	2.760	–	0.018	0.002
比较3 = 间接效应2–间接效应3	0.264	–	0.002	0.003

人员应采取措施帮助患者搭建各种平台, 增强社会网络关系. 而且, 近年来互联网技术的快速发展, 微信已经成为社交的主要工具. 因此, 通过参与社交网络平台可提高个体社会资本.

本研究结果表明, 老年GERD患者积极心理资本得分处于中等偏下水平, 积极心理资本的中介效应占总中介效应82.67%. 由此说明, 患者心理资本要进一步提升, 可以通过积极心理资本来提高, 这可能与老年GERD患者具有良好的价值观和积极的社会参与、社会网络交流丰富自身的心理资源有关系, 在面对应激事件时能够及时调用心理资源来适应与平衡现状. 有研究表明, 积极心理资本能帮助老年GERD患者积极面对生活, 相反, 积极面对生活的状态也会提高患者积极心理资本.

本研究适应性情绪表达中抑制性情绪表达和适应性情绪表达得分处于中等偏上水平, 而过度性情绪表达得分处于中下水平. 研究结果表明, 老年GERD患者以适应性情绪表达为主, 且个体社会资本对适应性情绪有一定影响作用. 适应性情绪表达具有中介效应, 占总中介效应12.05%. 情绪表达指个体通过某种方式表达情绪[13], 是情绪表达的的最后环节, 适应性的情绪表达可有效传递重要的互动信息, 此类型老年GERD患者更能察觉他人的情绪变化, 同时也能激发内在情感转化为实际行动, 促进与他人的有效沟通[14,15], 对提高个体社会资本奠定重要基础. 因此, 对老年GERD患者制定个体社会资本, 应增强其适应性的情绪表达方式.

本研究结果表明, 积极心理资本和适应性情绪表达在个体社会资本的中介效应为4.68%. 可见, 个体社会资本能够通过丰富老年GERD患者内在的积极心理资本, 进而促进其对应激事件产生适应性的情绪表达. 有研究表明, 个体社会资本对心理资源、情绪表达和沟通技巧等具有一定影响因素. 因此, 在临床工作中医护人员要从积极心理学角度引导老年GERD患者的情绪表达训练.

综上所述, 体社会资本在老年GERD患者的积极心

理资本与适应性情绪表达具有中介作用. 在临床工作中医护人员可通过提高老年GERD患者的个体社会资本水平, 提高患者积极心理资本和增强适应性的情绪表达.

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是老年常见消化系统疾病之一, 严重困扰患者生活质量, 增加焦虑、抑郁等情绪. 本研究旨在探讨老年GERD患者个体社会资本、积极心理资本、情绪表达之间的作用, 为临床采取积极措施提高患者个体社会资本提供参考依据.

实验动机

为老年GERD患者临床护理方法提供新的思路.

实验目标

探讨个体社会资本在老年GERD患者积极心理资本与适应性情绪表达的中介作用.

实验方法

采用抽样便利法, 对老年GERD患者采用个体社会资本测量问卷、积极心理资本量表和情绪表达量表进行调查.

实验结果

老年GERD患者个体社会资本与积极心理资本、适应性情绪表达呈正相关(r = 0.269、0.245, P<0.05), 积极心理资本与适应性情绪表达呈正相关(r = 0.365, P<0.05).

实验结论

在临床工作中医护人员可通过提高老年GERD患者的个体社会资本水平, 提高患者积极心理资本和增强适应性的情绪表达.

展望前景

针对老年GERD患者采用新的方法进行干预是值得研究的课题.

4 参考文献

1 杨明. 初中流动儿童家庭亲密度、适应性与社会文化适应的关系——积极心理资本的中介作用. 中国健康教育 2018; 34: 908-911 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2018.10.011]
2 陈景. 积极的心理力量——老年心理资本研究述评. 科教导刊(中旬刊) 2018; 12: 169-171 [DOI: 10.16400/j.cnki.kjdkz.2018.12.080]
3 付佳丽, 娄凤兰. 心理资本与人际因素关系的研究现状. 护理研究 2015; 29: 1544-1547 [DOI: 10.3969/j.issn.10096493.2015.13.003]
4 Gao M, Xiao C, Zhang X, Li S, Yan H. Social capital and PTSD among PLWHA in China: the mediating role of resilience and internalized stigma. *Psychol Health Med* 2018; 23: 698-706 [PMID: 29334231 DOI: 10.1080/13548506.2018.1426869]
5 Zhang Y, Zhang S, Hua W. The Impact of Psychological Capital and Occupational Stress on Teacher Burnout: Mediating Role of Coping Styles. *Asia-Pacific Edu Res* 2019; 28: 339-349 [DOI: 10.1007/s40299-019-00446-4]
6 Parlar H, Polatcan M, Cansoy R. The relationship between social capital and innovativeness climate in schools: The intermediary role of professional learning communities. *Int J Edu Manag* 2019; 34: 232-244 [DOI: 10.1108/IJEM-10-2018-0322]
7 杨延忠, 张超. 社会资本视角下的公共卫生研究. 中华预防医学杂志 2010; 44: 188-190 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2010.03.004]
8 张阔, 张赛, 董颖红. 积极心理资本:测量及其与心理健康的关系. 心理与行为研究 2010; 8: 58-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0628.2010.01.011]
9 吴燕霞. 大学生情绪表达的现状、影响因素及其干预研究. 上海: 上海师范大学 2017 [DOI: 10.7666/d.Y3376505]
10 Wu TJ, Sun R, Lin ZF. The empirical research of the relationship between internal social capital and relational psychological contract and employee' innovation behavior. *J Interdis Math* 2016; 19: 823-841 [DOI: 10.1080/09720502.2016.1225933]
11 Zheng P, Leung L. Linking Psychological Attributes, Gratifications and Social Networking Site Use to Social Capital of the Net Generation in China. *IJCBPL* 2016; 6: 17-33 [DOI: 10.4018/IJCBPL.2016070102]
12 Wang YF, Zheng YL, Zhu Y. How transformational leadership influences employee voice behavior: The roles of psychological capital and organizational identification. *Social Behav Person* 2018; 46: 313-321 [DOI: 10.2224/sbp.6619]
13 Giordano GN, Lindström M. The 2005 London terror attacks: An investigation of changes in psychological wellbeing and social capital pre- and post-attacks (2003-07)-A UK panel study. *SSM Popul Health* 2016; 2: 485-494 [PMID: 29349164 DOI: 10.1016/j.ssmph.2016.06.008]
14 Wikman JM, Nistrup A, Vorup J, Pedersen MT, Melchor PS, Bangsbo J, Pfister G. The Effect of Floorball Training on Health Status, Psychological Health and Social Capital in Older Men. *AIMS Public Health* 2017; 4: 364-382 [PMID: 29546223 DOI: 10.3934/publichealth.2017.4.364]
15 du Plessis M, Boshoff AB. Authentic leadership, followership, and psychological capital as antecedents of work engagement. *J Psychol Afr* 2018; 28: 26-32 [DOI: 10.1080/14330237.2018.1438832]

编辑: 王禹乔 电编: 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5月8日; 28(9): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
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.

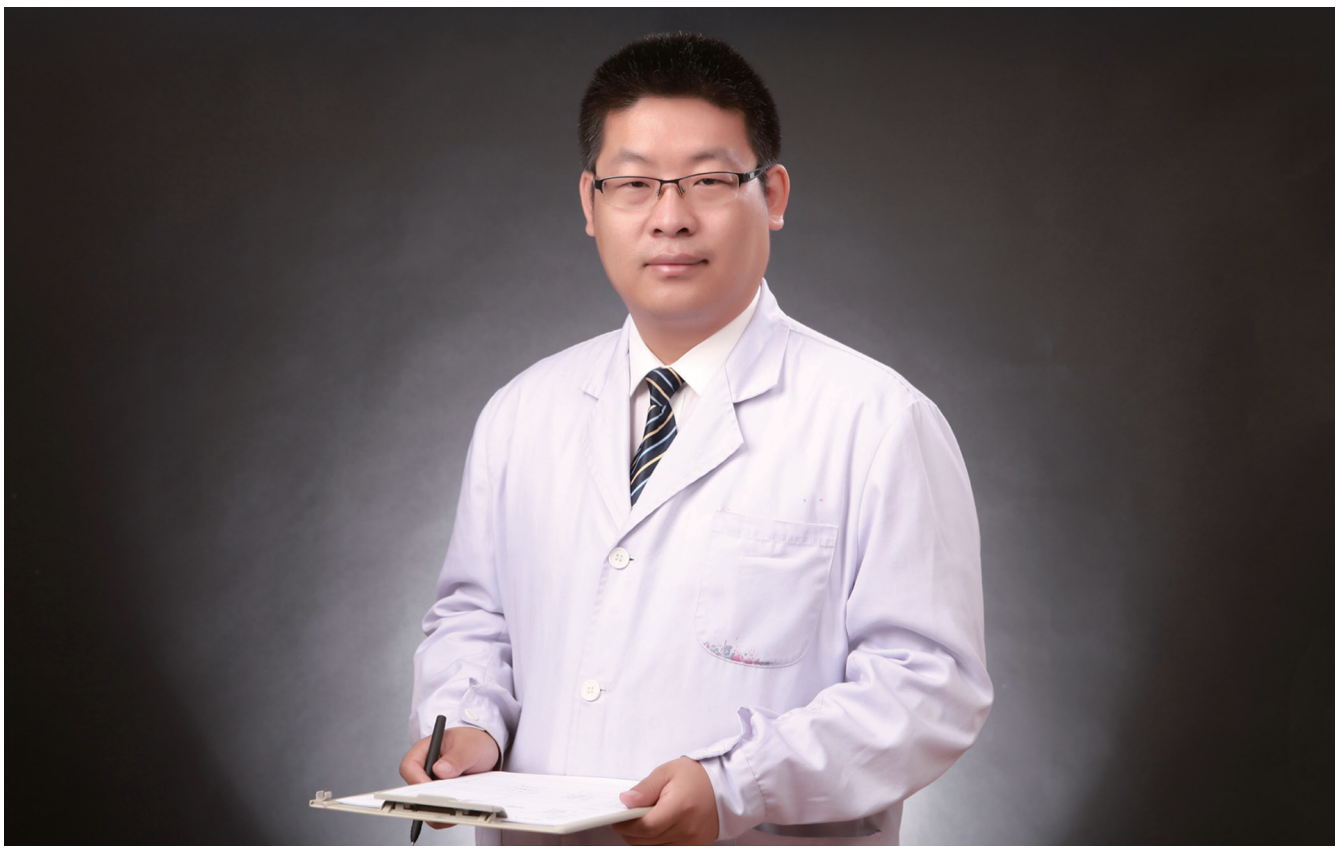
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 5 月 28 日　　第 28 卷　　第 10 期　　(Volume 28 Number 10)



10/2020

《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 10>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年五月二十八日 第二十八卷 第十期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年5月28日 第28卷 第10期 (总第654期)

述评

357 痛泻要方对肠道微生态影响的研究进展

袁榛, 舒兰, 彭昕欣, 谭周进

基础研究

362 miR-10b通过抑制KLF4表达诱导胃癌细胞对顺铂耐药

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田锋

文献综述

371 肝癌微波消融的研究进展

何泽华, 吴秋林, 叶行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福

临床实践

378 肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究

吴林德, 蒿业红, 徐珊珊, 方苑仲

研究快报

384 老年慢性功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性分析120例

盛雪芬

病例报告

389 新型冠状病毒肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血1例的非内镜治疗体会

章诺贝, 陈新

消　　息

370 《世界华人消化杂志》参考文献要求
377 《世界华人消化杂志》栏目设置
392 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

崔清波, 主任医师, 医学博士, 博士后, 硕士研究生导师, 哈尔滨医科大学附属第二医院小儿外科支部书记兼副主任. 中华医学会小儿外科分会新生儿学组委员, 黑龙江省医师协会小儿外科分会副主任委员, 哈尔滨市医学会小儿外科分会副主任委员. 基础研究: 一直围绕对抗组织纤维化进行. 主持10余项科研课题(包括国家自然科学基金和中国博士后基金等), 发表第一作者论文20余篇. 临床研究: 开展了小儿(新生儿)无痕手术治疗常见病及消化系统疾病. 获得黑龙江省医疗新技术奖7项, 黑龙江省卫健委科技成果一等奖, 获得中华医学会小儿外科年会优秀论文及手术奖4项, 获得专利1项.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 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 2020-05-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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 10 May 28, 2020

EDITORIAL

357 Influence of Tongxie formula on intestinal microorganisms

Yuan Z, Shu L, Peng XX, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

362 MiR-10b induces cisplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting KLF4 expression

Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Tian F

REVIEW

371 Microwave ablation of liver cancer: An updated review

He ZH, Wu QL, Ye H, Wang KY, Li LQ, Peng NF

CLINICAL PRACTICE

378 Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma

Wu LD, Hao YH, Xu SS, Fang YZ

RAPID COMMUNICATION

384 Correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in 120 elderly patients with chronic functional constipation

Sheng XF

CASE REPORT

389 Non-endoscopic treatment of COVID-19 complicated with cirrhosis and esophageal gastric varices bleeding: A case report

Zhang NB, Chen X

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cui Qing-Bo, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang 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: *Yu-Qiao Wang*
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 May 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5月28日; 28(10): 357-361

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.357

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

述评 EDITORIAL

痛泻要方对肠道微生态影响的研究进展

袁 榛, 舒 兰, 彭昕欣, 谭周进

袁榛, 舒兰, 彭昕欣, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

谭周进, 湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208

袁榛, 从事中医儿科学研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由袁榛、舒兰及彭昕欣完成; 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, 湖南中医药大学医学院. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2020-02-28
修回日期: 2020-04-08
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Influence of Tongxie formula on intestinal microorganisms

Zhen Yuan, Lan Shu, Xin-Xin Peng, Zhou-Jin Tan

Zhen Yuan, Lan Shu, Xin-Xin Peng, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

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, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu. com

Received: 2020-02-28
Revised: 2020-04-08
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

Tongxie is a disease name in traditional Chinese medicine (TCM), with the symptoms of abdominal pain, diarrhea, and pain reduction after diarrhea caused by emotion changes. Tongxie formula is a classical TCM decoction to treat Tongxie. Studying the influence of Tongxie formula on intestinal microecology is of great practical significance for the expansion of basic theory and clinical treatment of Tongxie. This article reviews the relevant literature in recent years and explores the relationship between Tongxie and intestinal microecology and the influence of Tongxie recipe on intestinal microecology, with an aim to provide reference for elucidating the therapeutic mechanism of this classical formula.

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

Key Words: Tongxie formula; Intestinal microecology; Chinese medicine microecology

Citation: Yuan Z, Shu L, Peng XX, Tan ZJ. Influence of Tongxie formula on intestinal microorganisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 357-361
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/357.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.357

摘要

痛泻是中医病名, 症见由情志不遂引发的腹痛腹泻、泻后痛减. 痛泻要方是治疗痛泻的经典中医方剂, 研究痛泻要方对肠道微生态的影响, 对痛泻基础理论和临床治疗的拓展重要的现实意义. 本文通过对近年来相关文献的整理, 从痛泻的概念入手, 对痛泻与肠道微生态的关联研究以及痛泻要方对肠道微生态的影响进行探讨, 为痛泻要方的治疗机制研究提供借鉴.

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

关键词: 痛泻要方; 肠道微生态; 中医药微生态

核心提要: 痛泻患者的肠道菌群失衡会对腹痛、腹泻、情绪障碍等症状造成恶性循环, 而痛泻要方主治痛泻. 本文对痛泻要方对微生物影响的研究进展进行述评, 痛泻要方能够促进肠道益生菌生长、抑制非益生菌增殖, 有效调节肠道微生态, 恢复肠道健康.

文献来源: 袁榛, 舒兰, 彭昕欣, 谭周进. 痛泻要方对肠道微生态影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 357-361
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/357.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.357

0 引言

“痛泻要方”名出《医方考》, 由白术、芍药、陈皮、防风四味药组成, 有泻肝补脾的功效, 主治脾虚肝实之痛泻[1]. “痛泻”为中医病名, 亦称“肠风飧泄”, 症见情绪变化后发作的腹痛腹泻、泻后痛减[2], 现代多将痛泻要方应用于腹泻型肠易激综合征、慢性非特异性溃疡性结肠炎等消化系统疾病的治疗[3], 在临床观察及动物实验中都取得了显著的疗效[4,5]. 痛泻要方的方名直白, 用药寥寥, 但组方得当, 功效专精, 深为古今医家所欣赏, 在科研工作中也有一定的关注度.

肠道微生态结构庞杂, 在平衡状态下对机体健康的效用关键, 在失衡时与疾病的发生发展关联颇深[6]. 目前认为, 肠道微生态是痛泻要方发挥治疗作用的通路之一[7], 但痛泻要方对微生物影响的研究报道却如大海捞针. 因此针对痛泻要方对肠道微生态的影响进行研究, 是防治痛泻等消化系统疾病的重要研究方向.

为了解现有研究情况, 本文查阅了近年来的相关文献, 简述痛泻与肠道微生态的相关研究和探讨, 展现痛泻要方对肠道微生态的调节作用, 对痛泻要方调控肠道微生态的研究并进行述评, 以期为今后痛泻要方的临床应用提供微生态理论参考.

1 痛泻的发生发展与肠道微生态失调有关

痛泻是泄泻病的一种, 病机为肝气乘脾. 根据2017年《泄泻中医诊疗专家共识意见》, 痛泻主症为泄泻伴肠鸣及腹痛、泻后痛缓, 次症包括每因情志不畅而发、胸胁胀闷、食欲不振、神疲乏力等[8], 现代常将痛泻与“腹泻型肠易激综合征”、“溃疡性结肠炎”等同时具备腹痛、腹泻及情绪障碍特征的疾病相类比.

肠道微生态是指存在于肠道内、与宿主相互影响的微生物生态群落, 少部分为病毒、真菌、原生生物, 99%以上为细菌, 故多以“肠道菌群”代称, 细菌总量达1×10^{14}, 98%以上为厚壁菌门和拟杆菌门, 编码的基因数量达宿主基因数目的150倍, 被称作“人体第二基因组”[9], 参与肠道生理活动, 与机体的神经、免疫、内分泌等系统密切相关, 通过产生和巩固肠道屏障保障肠道环境稳定、保护宿主健康[10]. 肠道菌群大致分为益生菌、条件致病菌和病原菌三类[11]: 益生菌, 如双歧杆菌和乳酸杆菌, 在肠道中占优, 负责提供营养、促进代谢和调节免疫, 建立良好的肠道屏障; 条件致病菌, 如肠杆菌和肠球菌, 通常是无害共生的, 但在益生菌减弱或免疫力降低等环境下会大量繁殖、损害肠道; 病原菌多为过路菌, 一般情况下无法危害机体, 若健康的肠道环境被破坏便易定植、加重肠道损伤. 各菌种相互制约、相互促进, 使得肠道微生态达到一种相对稳定的平衡. 肠道微生态平衡是肠道微生态正常工作的前提, 也是肠道健康、乃至机体健康的前提. 肠道与体外环境相通, 也受人体内环境的调控, 所以肠道微生态平衡会在内外条件复杂变化时紊乱, 继而出现益生菌优势地位丧失、条件致病菌大量繁殖、病原菌趁虚而入等情况, 诱发疾病[12].

肠道菌群经由微生物-肠-脑轴, 通过神经、免疫、内分泌、代谢等途径影响神神经感知、调节内脏疼痛, 如双歧杆菌、乳杆菌的减少引起抑制性神经递质的减少而引发认知障碍, 普氏菌数量降低、肠杆菌增加导致的肠道激素水平下降可能与帕金森的发病有关, 肠道菌群失调引发的炎症反应会刺激炎症因子产生并激活小胶质细胞以致抑郁发作等[13,14]. 痛泻患者临床特点中的腹痛和情绪障碍与肠道菌群密切相关, 且痛泻患者高比例拟杆菌和普氏菌的肠道菌群特点与抑郁症患者极为相似的[15], 说明肠道菌群失衡是痛泻的重要致病因素.

腹泻的临床特征是大便次数增加、粪便稀薄甚至水样便, 是因肠内产物堆积、肠道分泌过剩、黏膜吸收紊乱, 导致大量液体深入肠腔、肠蠕动增加而发生[16]. 研究表明, 腹泻型肠易激综合征患者的肠道内双歧杆菌和乳杆菌等益生菌比例下降[17], 肠杆菌、肠球菌等条件致病菌的数量明显上升[18], 包括铜绿假单胞菌、空肠弯曲菌在内的病原菌大量定植[19,20], 多数为条件致病菌或病原菌的真菌在肠道微生态中的占比也有所提升[21,22]. 益生菌的减少对肠内产物代谢和肠道屏障的稳定造成了不良影响, 条件致病菌的繁殖和病原菌的定植损害了肠道健康, 造成恶性循环、加重腹泻. 这说明肠道微生态失衡既是痛泻的一大特征, 又是痛泻的诱因, 对于痛泻的治疗也应从调节肠道微生态的方向考虑.

2 改善肠道微生态有助于痛泻的治疗

由于现代工作压力大、生活习惯差的情况普遍存在, 痛

泻这类伴随情绪障碍和腹痛、腹泻的消化系统疾病在临床上极为常见, 治疗上也存在一定困难. 对于痛泻, 西医并无特效药物治疗, 仅从行为习惯的引导及对症处理方面入手, 如美国指南推荐低FODMAP饮食和运动疗法, 使用解痉药缓解腹痛、止泻药减少排便以及心理疗法等方式处理症状等, 但疗效欠佳、复发率高[23].

近年来研究发现, 益生菌、益生元、粪菌移植等疗法能够调节肠道微生态, 对于本病的治疗有着良好效果[24]: 双歧杆菌、乳杆菌等益生菌的应用能显著改善腹痛、腹胀等症状; 益生元刺激菌株生长, 与益生菌的效果相似; 粪菌移植虽有伦理风险, 但能有效改善患者症状. 微生态制剂积极促进肠道菌群的恢复, 有助于肠道生理活动的复原和肠道屏障的修复, 对痛泻的治疗有着正向引导作用. 由此可见, 改善肠道微生态有助于痛泻的治疗.

3 痛泻要方对肠道微生态的影响

痛泻要方是中医和法名方, 在临床实践和动物实验中疗效明确[25,26]. 方中白术和中补脾, 芍药缓中止痛, 防风舒脾胜湿, 陈皮行气燥湿, 扶土与抑木并举、补脾与柔肝共用, 以其补益的效用失衡的状况复归常态, 恢复机体的生理规律而缓解痛苦、治疗疾病[27].

既往研究表明[28,29], 具有补益效用的白术、白芍等中药能促进肠道微生物的生长, 尤其是对益生菌的促进效果要高于条件致病菌和病原菌. 通过对腹泻型肠易激综合征病例筛选、粪便标本收集及高通量测序分析, 发现痛泻要方能促进乳酸杆菌等益生菌增加[30]. 促益生菌生长的物质基础可能在于方中的白术多糖等多糖类物质[31], 证据显示经人工胃液代谢的白术多糖能作为营养供给肠道菌群增殖, 并且白术多糖对乳杆菌、双歧杆菌等益生菌的增效较条件致病菌或病原菌而言更优[32-36]. 益生菌能够以占位保护、养分争夺、抑菌物质产生以及调节免疫系统等途径, 减少致病菌在肠道内的定植, 限制条件致病菌的繁殖, 加快改善肠道微生态的速度[37]. 从微观角度而言, 痛泻要方的补脾功效, 或许就等同于促进益生菌恢复肠内领导地位的作用.

痛泻要方在促进肠道益生菌的同时, 也在对条件致病菌和病原菌进行抑制. 普雷沃氏菌和理研菌会分别通过产酶和激活T细胞的方式破坏黏膜屏障功能, 测序分析发现痛泻要方能够减少它们的丰度, 缓解屏障损伤[38]. 以痛泻要方为基础方的治疗手段, 对肠杆菌产生了明显的抑制效果[39]. 痛泻要方的抑菌作用依赖于合煎剂内的有效成分, 如白术内酯、芍药苷、橙皮苷、色原酮类等. 白术的白术内酯能对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌产生抗菌效果[40]; 白术挥发油对鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌及草绿色链球菌等条件致病菌或病原菌有抑制作用, 对部分细菌的抑菌率甚至可达95%以上[41-43]. 芍药苷的抗菌谱较广, 对于铜绿假单胞菌、肺炎链球菌等细菌, 以及黄曲霉、腐皮镰刀菌等真菌有敏感性[44-46]; 除芍药苷外, 白芍中的没食子酸甲酯、苯甲酸等成分也被发现有杀灭幽门螺旋杆菌等抑菌作用[46]. 陈皮所含的橙皮苷、挥发油等成分也能抑制多种微生物的繁衍, 经体外实验发现了橙皮苷抗幽门螺旋杆菌、枯草芽孢杆菌、酵母菌以及轮状病毒的广谱抗微生物特性[47-49], 以及陈皮挥发油高水平抑制霉菌、肠杆菌、肠炎沙门氏菌的抗菌价值. 痛泻要方合煎剂中的色原酮类来自于防风[50], 同样具有阻止金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢疾杆菌生长的作用[51,52]. 综上所述, 痛泻要方的有效成分能够直接作用于肠道菌群, 在促进益生菌生长的同时抑制病原菌和条件致病菌, 有助于肠道微生态的恢复平衡.

肠道屏障是维持肠道微生态平衡的一大因素, 更是阻止病原菌入侵的首道防线, 腹泻状态下, 紊乱的肠道菌群过度产生丝氨酸蛋白酶等多种信号, 激活肠粘膜受体, 出现炎症反应损害肠道黏膜屏障[53]. 高通透性的肠粘膜给了病原菌趁虚而入的机会, 益生菌的肠内领导地位受到了挑战[54]. 痛泻要方能够促进黏膜愈合及炎症的缓解[55], 其中白术内酯能够通过激活炎性巨噬细胞细胞因子的表达产生抗炎效果[56], 白芍总苷能抑制炎性因子白介素-2的合成抑制局部炎症[57], 防风能阻断丝氨酸蛋白酶信号[58], 以防止进一步的肠道炎性损伤; 白术多糖能减缓运动应激性溃疡, 在腹泻早期、中期及后期有效保护肠道黏膜, 促进肠道黏膜代谢复常[59], 白术提取物能通过加速多胺介导的上皮细胞迁移缓解肠黏膜损害[60,61]. 此外, 痛泻要方能够恢复甚至提高肠道黏膜微生物参与化学反应的活跃程度[62], 这或许能够加速推进肠道原住微生物的增殖、代谢, 恢复肠道微生态健康, 并以此抵御外来病原菌的侵袭. 痛泻要方修复肠道屏障、加速生化反应的药效, 以适宜、稳定的生存条件间接影响肠道菌群, 有利于肠道微生态恢复平衡(表1).

4 研究展望

痛泻要方治疗痛泻的疗效好、安全系数高, 能够显著改善患者的生活质量、减轻社会负担, 这与痛泻要方调节肠道微生态有关. 改善情志不遂和解除腹痛、腹泻的痛苦是治疗痛泻的关键, 而调节肠道微生态是其中不可或缺的一步. 研究痛泻要方对肠道微生态的影响可为痛泻的诊治提供借鉴, 但痛泻要方治疗前后的肠道微生态变化, 还有待实验研究的进一步完善和补充. 痛泻要方的临床疗效有目共睹、中医理论条理清晰, 今后应在本方

表 1 痛泻要方中单味中药对肠道微生物的影响

中药	主要成分	对肠道微生物的影响
白术	白术多糖	促进肠道微生物生长，特别是肠道益生菌[36]
	白术挥发油、白术内酯等	抑制肠道条件致病菌和病原菌生长[40-43]
白芍	白芍多糖	促进肠道微生物生长[29]
	芍药苷、没食子酸等	广谱抗菌包括细菌和真菌[44-46]
陈皮	陈皮挥发油、橙皮苷等	广谱抗菌，包括细菌和真菌[47-49]
防风	色原酮类等	抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等病原菌生长[50-52]

对微生物影响的方向深入挖掘、加强研究.

5 参考文献

1 郑依玲, 梅全喜, 胡莹, 唐志芳, 董鹏鹏. 痛泻要方考证. 亚太传统医药 2017; 13: 57-58 [DOI: 10.11954/ytctyy.201723020]
2 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 泄泻肝气乘脾证的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 898-902 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i14.898]
3 刘思鸿, 侯西娟, 李莎莎, 董燕, 李斌, 高进, 尚强, 吴蕾, 李兵, 张华敏. 痛泻要方方义及应用古今演变分析. 河北中医 2018; 40: 1415-1418 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.09.031]
4 王咏梅, 时亚娟, 王维国. 以痛泻要方为基本方治疗肝郁脾虚型肠易激综合征临床疗效的系统评价. 世界中医药 2017; 12: 2223-2227, 2231 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.058]
5 张北华, 王微, 王凤云, 唐旭东. 痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证模型大鼠的效应评价. 中华中医药杂志 2018; 33: 4341-4346
6 甄建华, 于河, 谷晓红. 肠道微生态医学研究进展概述. 中华中医药杂志 2017; 32: 3069-3075
7 李帮洁, 缪乐涛, 芮俊乾, 丁雪健, 杨星昊. 痛泻要方主要有效成分的多靶点网络构建与机制分析. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 206-213 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20180824]
8 中华中医药学会脾胃病分会. 泄泻中医诊疗专家共识意见(2017). 中医杂志 2017; 58: 1256-1260 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.14.023]
9 Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010; 1: 718-725 [PMID: 21203913 DOI: 10.1007/s13238-010-0093-z]
10 周月, 杜珊, 陈斌. 肠道微生态失衡理论的研究现状. 中国病原生物学杂志 2019; 14: 867-868, 封3-封4 [DOI: 10.13350/j.cjpb.190729]
11 向毅, 巫贵成. 肠道微生态的基本概念. 现代医药卫 2019; 35: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.01.002]
12 吴琼, 王红. 慢性腹泻与肠道菌群失调. 中华全科医师杂志 2018; 17: 778-780 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.006]
13 刘荣荣, 李丽娟. 肠道菌群与神经精神疾病的研究进展. 黑龙江医学 2020; 44: 283-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2020.02.062]
14 詹胜刚, 王立生. 应激和肠道菌群在肠易激综合征内脏疼痛中的机制研究. 中国微生态学杂志 2017; 29: 122-124 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201701030]
15 Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, Wang X, Wang K, Liu Z, Xia Z, Xu Z, Nie Y, Lv X, Wu X, Zhu H, Duan L. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1602-1611.e5 [PMID: 27266978 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.033]
16 Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 2017; 279: 70-89 [PMID: 28856738 DOI: 10.1111/imr.12567]
17 丁姮月, 孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展. 中国微生态学杂志 2019; 31: 119-125 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201901028]
18 Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802-1805 [PMID: 15188510 DOI: 10.3748/wjg.v10.i12.1802]
19 Kerckhoffs APM, Ben-Amor K, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Akkermans LMA. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of Pseudomonas aeruginosa in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 2011; 60: 236-245 [PMID: 20947663 DOI: 10.1099/jmm.0.022848-0]
20 Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, Saarela M, Korpela R, Palva A. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373-382 [PMID: 15667495 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x]
21 Osipov GA, Parfenov AI, Verkhovtseva NV, Ruchkina IN, Kurchavov VA, Boĭko NB, Rogatina EL. Clinical significance of studies of microorganisms of the intestinal mucosa by culture biochemical methods and mass fragmentography. *Eksp Klin Gastroenterol* 2003; 59-67, 115 [PMID: 14653241]
22 唐圆, 贺璐, 谢果珍, 谭周进. 肠道真菌研究进展. 中国微生态学杂志 2019; 31: 1341-1346 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201911021]
23 吴寒, 张振玉. 肠易激综合征东西方指南对比解读. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 961-967 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.09.001]
24 何佳璨, 周桂荣, 李欣欣, 宋兆辉, 缪兴龙, 刘丽芳, 何毅. 肠道菌群与肠易激综合征相关研究进展. 中国微生态学杂志 2020; 32: 117-124 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001026]
25 刘娅薇, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 小鼠肝气乘脾泄泻模型的建立及痛泻要方的疗效. 应用与环境生物学报 2020; 26: 1-8 [DOI: 10.19675/j.cnki.1006-687x.2019.09026]
26 李健. 痛泻要方加减治疗小儿腹泻临床观察. 现代医学与健康研究(电子版) 2019; 3: 41-42
27 袁振仪, 陈威, 文维农, 陈苇. 痛泻要方的组方分析及其治疗FD的应用进展. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 13851, 13854 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.70.166]
28 叶清清, 王雅茹, 方伟彬, 刘广锋, 冯娟, 管淑玉. 8味中药对肠道特征菌的调节作用研究. 广东药学院学报 2016; 32: 291-294 [DOI: 10.16809/j.cnki.1006-8783.2016012901]
29 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]
30 刘靖. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及其对肠道菌群的影响. 北京: 中国中医科学院 2017
31 冯文林, 伍海涛. 痛泻要方中有效成分探讨. 西部中医药 2019; 32: 134-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.03.039]
32 Wang R, Zhou G, Wang M, Peng Y, Li X. The Metabolism of Polysaccharide from Atractylodes macrocephala Koidz and Its Effect on Intestinal Microflora. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 926381 [PMID: 25505927 DOI:

10.1155/2014/926381]
33 Lin Z, Liu YF, Qu Y, Shi LY, Dou DQ, Kuang HX. Characterisation of oligosaccharides from Baizhu by HILIC-MS. *Nat Prod Res* 2015; 29: 1194-1200 [PMID: 25553654 DOI: 10.1080/14786419.2014.995652]
34 郭抗萧, 周赛男, 谭周进, 蔡莹, 佘颜, 蔡光先. 七味白术散对肠道酵母菌的抑促作用研究. 现代生物医学进展 2013; 13: 5259-5263 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.27.010]
35 王晶, 张世洋, 盛永成, 敖慧. 白术治疗胃肠道疾病药理作用研究进展. 中华中医药学刊 2018; 36: 2854-2858 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.12.008]
36 刘丽莎, 王锐, 旭日花, 尚楠, 王洋, 樊秦, 李平兰. 白术多糖对益生菌的促生长作用及结构分析. 食品科学 2010; 31: 124-128
37 唐京, 陈明, 柯文灿, 王丽娜, 张娟, 丁武蓉. 乳酸菌在疾病防治和人体保健中的应用研究进展. 微生物学杂志 2017; 37: 98-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-7021.2017.04.015]
38 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 刘佳星, 宋红新, 杨伟鹏, 李彧. 3种止泻名方对大鼠溃疡性结肠炎的炎性细胞因子与肠道菌群影响的对比研究. 药学学报 2019; 54: 1241-1250 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0051]
39 张星星, 吴坚, 裴丽霞, 徐艺, 叶柏, 刘沈林. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响. 中国实验方剂学杂志 2019; 25: 79-86 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20191224]
40 蔡玉华, 胥振国, 刘修树, 范高福, 向敏. 白术提取物及其在抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌方面的初步应用. 齐齐哈尔医学院学报 2018; 39: 1740-1743 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2018.15.002]
41 Shu YT, Kao KT, Weng CS. In vitro antibacterial and cytotoxic activities of plasma-modified polyethylene terephthalate nonwoven dressing with aqueous extract of Rhizome Atractylodes macrocephala. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017; 77: 606-612 [PMID: 28532071 DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.291]
42 曾惠玉. 白术不同化学成分的药理作用研究. 临床合理用药杂志 2018; 11: 177-178 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.29.118]
43 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; 11: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.11.011]
44 彭丹, 马琼丽, 陈泽慧, 周小仙, 陈安林, 董泽令, 杨欢, 陈先恋. 40种中药提取物对6种临床常见感染菌株的体外抑菌活性观察. 山东医药 2017; 57: 27-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.27.007]
45 崔虹, 朱佳茜, 冯秋芳, 向文. 中药白芍化学成分及生物活性研究进展. 海峡药学 2017; 29: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.09.001]
46 Mufti FU, Ullah H, Bangash A, Khan N, Hussain S, Ullah F, Jamil M, Jabeen M. Antimicrobial activities of Aerva javanica and Paeonia emodi plants. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25: 565-569 [PMID: 22713942]
47 Chanthaphon S, Chanthachum S, Hongpattarakere T. Antimicrobial activities of essential oils and crude extracts from tropical Citrus spp. against food-related microorganisms. *Songklanakarin J Sci Technol* 2008; 30: 125-131
48 王慧芳, 苏淑云, 邵圣娟, 郑佳楠. 大孔树脂分离纯化陈皮黄酮工艺及其抑菌活性. 中成药 2018; 40: 61-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.12.011]
49 高蓓. 广陈皮黄酮类化合物和挥发油成分及其活性研究. 武汉: 华中农业大学 2011
50 Yan Z, Yang X, Wu J, Su H, Chen C, Chen Y. Qualitative and quantitative analysis of chemical constituents in traditional Chinese medicinal formula Tong-Xie-Yao-Fang by high-performance liquid chromatography/diode array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2011; 691: 110-118 [PMID: 21458639 DOI: 10.1016/j.aca.2011.02.046]
51 孙凤影, 王九洲. 防风的化学成分、药理作用及在兽医临床中的应用. 养殖技术顾问 2014; 10: 270-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-1921.2014.10.253]
52 李翔, 王丽, 时克, 李松涛. 中药防风对临床常见细菌抑制作用的实验研究. 微量元素与健康研究 2014; 31: 7-8
53 Alvarez-Martin P, O'Connell Motherway M, Turroni F, Foroni E, Ventura M, van Sinderen D. A two-component regulatory system controls autoregulated serpin expression in Bifidobacterium breve UCC2003. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 7032-7041 [PMID: 22843530 DOI: 10.1128/AEM.01776-12]
54 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201 [PMID: 18824556 DOI: 10.1136/gut.2007.140806]
55 时军, 李昕, 张小灵, 郭嘉俊. 痛泻要方加减防风对实验性UC大鼠结肠黏膜的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 161-165 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040161]
56 陈琴华, 余飞, 王红梅, 丁雪茹, 朱军, 刘钰爽, 张伦. 白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ对炎性巨噬细胞细胞因子表达的影响. 中国药师 2017; 20: 2112-2116 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.12.005]
57 石君杰, 金方, 宋李亚. 白芍总苷对肠易激综合征大鼠Th1/Th2表达失衡的影响. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 450-452 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2012.10.006]
58 齐绍云, 蔡洁毅, 周龙艳, 杨婷婷, 黎明, 谭许朋, 韩彬, 胡旭光. 防风对PI-IBS模型大鼠肠道菌群及丝氨酸蛋白酶信号的影响. 中药新药与临床药理 2015; 26: 790-796 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.06.016]
59 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究. 江苏: 扬州大学 2017
60 曹艳霞, 白光斌. 白术多糖对运动应激性溃疡大鼠抗氧化作用和胃黏膜Bcl-2, Bax表达影响的实验研究. 西北大学学报(自然科学版) 2016; 46: 553-557 [DOI: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2016-04-017]
61 宋厚盼, 李茹柳, 王一寓, 涂小华, 邓娇, 陈蔚文. 白术甲醇提取物对小肠上皮细胞增殖、迁移及磷脂酶C-γ1表达的影响. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 861-866 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0861]
62 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]

科学编辑: 王禹乔 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5月28日; 28(10): 362-370

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.362

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

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-10b通过抑制KLF4表达诱导胃癌细胞对顺铂耐药

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田 锋

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田锋, 丽水市人民医院创伤/急腹症、疝外科 浙江省丽水市 323000

易弼顺, 住院医师, 主要从事胃癌的诊断与治疗.

作者贡献分布: 此课题由易弼顺和马柏强设计; 研究过程由易弼顺与马柏强操作完成; 研究所用试剂及分析工具由易弼顺与李冰震提供; 数据分析由李冰震与田锋完成; 本论文写作由易弼顺完成.

通讯作者: 易弼顺, 住院医师, 323000, 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、疝外科. yibishun855@163.com

收稿日期: 2020-03-20
修回日期: 2020-04-22
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

MiR-10b induces cisplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting KLF4 expression

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Feng Tian

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Feng Tian, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Shun Yi, Resident Physician, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, The People's Hospital of Lishui, No. 15, Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yibishun91@126.com

Received: 2020-03-20
Revised: 2020-04-22
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) chemotherapy is prone to acquired chemotherapy resistance. MiR-10b has been found to be involved in regulating cisplatin (DDP) resistance of esophageal and nasopharyngeal carcinoma cells, but its relationship with DDP chemotherapy sensitivity in GC is unclear.

AIM

To investigate whether miR-10b is related to DDP chemoresistance in GC cells and the underlying molecular mechanism.

METHODS

SGC-7901/DDP and MGC-803/DDP cell lines were established by repeated stimulation of SGC-7901 and MGC-803 cells with increasing concentrations of DDP. The expression levels of miR-10b and KLF4 in SGC-7901/DDP and MGC-803/DDP cells were detected. After SGC-7901 and MGC-803 cells were infected with a lentiviral vector overexpressing miR-10b, cell proliferation was detected by MTT assay, apoptosis was detected by Annexin V-FITC/PI staining, and KLF4 mRNA and protein expression was detected by RT-qPCR and Western blot, respectively. In addition, these cells were further used to construct a xenograft tumor model, and after DDP chemotherapy, tumor morphology was observed macroscopically and tumor weight was measured. After co-transfection of SGC-7901 and MGC-803 cells with miR-10b and KLF4, the sensitivity of cells to DDP was detected by MTT assay.

RESULTS

Compared with SGC-7901 and MGC-803 cells, miR-10b expression levels in SGC-7901/DDP and MGC-803/DDP cells were significantly increased ($P < 0.01$), and KLF4 mRNA and protein levels were significantly decreased ($P < 0.01$). *In vitro* experiments showed that overexpression of miR-10b promoted DDP resistance in GC cells and inhibited KLF4 expression ($P < 0.01$). *In vivo*, after DDP treatment, tumor weight in the miR-10b group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). Overexpression of KLF4 could partially reverse

DDP resistance of GC cells induced by overexpression of miR-10b.

CONCLUSION

MiR-10b promotes DDP resistance in GC cells by inhibiting the expression of KLF4, however, the DDP resistance induced by miR-10b overexpression can be reversed by up-regulation of KLF4.

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

Key Words: MiR-10b; KLF4; Cisplatin; Gastric cancer; Drug resistance; Apoptosis; Cell viability

Citation: Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Tian F. MiR-10b induces cisplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting KLF4 expression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 362-370
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/362.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.362

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)化疗容易产生获得性化疗耐药. miR-10b能参与调节食管癌和鼻咽癌细胞顺铂(cisplatin, DDP)耐药, 而在GC中其与DDP化疗敏感性的关系并不清楚.

目的

探讨miR-10b是否参与GC细胞对DDP耐药, 以及其中的分子机制.

方法

采用DDP反复刺激SGC-7901和MGC-803细胞并浓度递增法构建SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞. 检测SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中miR-10b和KLF4的表达. 对SGC-7901和MGC-803细胞转染慢病毒携带的miR-10b过表达载体, MTT法检测miR-10b过表达对DDP敏感性的影响; Annexin V-FITC/PI染色法检测miR-10b过表达对DDP诱导的细胞凋亡的影响; RT-qPCR和Western blot检测miR-10b过表达对KLF4 mRNA和蛋白表达的影响. 进一步构建异体移植瘤模型, 并给予DDP化疗后, 宏观观察瘤体形态并称量瘤体质量. 对SGC-7901和MGC-803细胞共转染miR-10b和KLF4后, MTT法检测细胞对DDP敏感性变化.

结果

与SGC-7901和MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中miR-10b表达水平显著增加(P<0.01), KLF4 mRNA和蛋白水平显著降低(P<0.01). 体外实验显示, 过表达miR-10b促进GC细胞对DDP耐药, 抑制KLF4 表达(P<0.01); 在体实验显示, DDP治疗后, miR-10b组瘤体质量显著高于NC组(P<0.01). 过表达KLF4能部分逆转过表达miR-10b诱导的GC细胞对DDP耐药.

结论

miR-10b通过抑制KLF4表达促进GC细胞DDP化疗耐药, 而miR-10b高表达产生的DDP耐药性可以被上调KLF4解除.

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

关键词: miR-10b; KLF4; **顺铂; 胃癌; 耐药性; 细胞凋亡; 细胞活力**

核心提要: miR-10b在胃癌(gastric cancer, GC)顺铂(cisplatin, DDP)耐药细胞中高表达. 上调miR-10b能通过抑制KLF4表达来促进GC细胞对DDP耐药, 而上调KLF4能部分逆转miR-10b过表达导致GC细胞DDP耐药.

文献来源: 易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田锋. miR-10b通过抑制KLF4表达诱导胃癌细胞对顺铂耐药. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 362-370
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/362.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.362

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统肿瘤. 早期GC症状与一些胃病(如: 胃炎和胃溃疡等)类似, 容易被忽视, 多数患者确诊时已是中晚期GC[1]. 对GC化疗主要是以铂类为主的联合化疗方案, 但是药物化疗常出现耐药, 导致治疗效果不佳[2].

miRNAs可参与调控胚胎发育、肿瘤发生、转移、化疗耐药和代谢等众多生理和病理过程[3-5]. 而, 大多数miRNAs的生物学功能尚未完全阐明, 且多数miRNAs在调节化疗耐药性中的作用以及其中涉及的分子机制未被报道. 顺铂(cisplatin, DDP)是一种临床上常用的化疗药物, 可对多种肿瘤(如: 肺癌和食管癌等)发挥治疗效应[6,7]. 尽管DDP通常在初始的治疗中表现出明显的疗效, 但是由于耐药性的产生, 则不可避免地导致后续化疗效果不理想. 因此克服DDP的化疗抗性仍然是当前面临的重大挑战. 已有研究[8,9]报道, miR-10b能促进食管癌和鼻咽癌细胞DDP耐药. 另外, 多篇文献[9-11]显示, miR-10b能通过下调Krueppel样因子4(Krueppel-like factor 4, KLF4)表达来促进多种肿瘤细胞上皮间质转化、迁移与侵袭. 据报道[12,13], miR-10b在GC组织中高表达, 且其与肿瘤分期和预后不良呈正相关; 而在GC中其与DDP化疗敏感性的关系并不清楚. 因此本研究通过检测细胞活力、细胞凋亡以及细胞内分子水平的改变, 推断

出GC可能的DDP耐药产生机制; 并试图探究miR-10b与KLF4的相互作用在GC细胞对DDP耐药性的影响, 为临床治疗提供新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 GC细胞SGC-7901和MGC-803(上海雅吉生物科技有限公司). DDP和MTT试剂盒(Sigma, 美国); 青霉素-链霉素混合溶液、RPMI-1640培养基(Thermo Fisher Scientific, 美国); ECL试剂(Millipore, 美国); BCA蛋白测定试剂盒和Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司, 中国)KLF4抗体和II 抗(Abcam, 美国); MiRNeasy mini试剂盒、miScript II RT试剂盒和miScript SYBR Green PCR试剂盒(Qiagen, 德国). 酶标仪(Bio-Rad, 美国); 流式细胞仪(Bio-Rad, 美国); ABI StepOne TM实时PCR系统(Applied Biosystems, 美国).

1.2 方法

1.2.1 GC的DDP耐药细胞系构建: 以SGC-7901和MGC-803为亲本细胞, 诱导DDP耐药细胞. 首先用MTT法测定DDP对GC亲本细胞的半数抑制浓度为7.5 μmol/L和8.4 μmol/L. 首次加药浓度为2 μmol/L, 每48 h换液一次, 并反复加入同种浓度DDP, 待细胞在含DDP浓度的培养基中稳定生长时, 再按照2、3、5、8、12和16 μmol/L DDP浓度递增方法, 直到细胞可在16 μmol/L的DDP浓度中稳定生长, 至此建立SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞. 在后续实验前, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞在无DDP条件下培养2 wk.

1.2.2 细胞培养: SGC-7901、MGC-803、SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞培养于RPMI-1640培养基, 置于37 ℃、饱和湿度、5% CO_2的恒温箱中培养, 培养基中添加10% FBS及青霉素-链霉素混合溶液(含青霉素、链霉素各100 U/mL). 培养基每周更换2-3次, 用0.25%的胰蛋白酶消化传代, 传代比1:4.

1.2.3 慢病毒感染: miR-10b过表达的慢病毒载体(lentivirus-miR-10b, miR-10b)、阴性对照lentivirus-miR-NC(NC)、lentivirus-KLF4(KLF4)以及慢病毒空载体lentivirus-Vector(Vector)由广州锐博生物科技公司合成, 其中NC为乱码序列, 与人已知的miRNAs序列无同源性, 作为miR-10b的阴性对照; Vector作为KLF4的阴性对照.

分别将SGC-7901和MGC-803细胞以2×10^4细胞/孔接种在24孔板上, 然后10 MOI miR-10b或NC感染SGC-7901和MGC-803细胞48 h, 构建miR-10b组和NC组.

取miR-10b组或NC组的细胞, 再分别感染10 MOI Vector或KLF4 48 h, 构建NC+Vector组、miR-10b+Vector组和miR-10b+KLF4组.

1.2.4 MTT法检测细胞活力: 分别将SGC-7901、MGC-803、SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞和已经病毒感染的细胞以1×10^4个细胞/孔接种在96孔板上, 然后采用不同浓度(0、10、20、30、40 μmol/L)DDP处理24 h. 吸除培养基后, 然后在37 ℃下与100 μL 5 mg/mL MTT一起孵育3 h, 弃孔内上清液. 随后, 在室温下加入400 μL DMSO并摇动15 min. 通过酶标仪读取590 nm处各孔吸光度.

1.2.5 细胞凋亡分析: 分别取已感染的细胞, 以2×10^4个细胞/孔接种在24孔板上, 然后采用20 μmol/L DDP处理24 h. 然后收集细胞, 按照Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒说明书步骤, 用碘化丙锭(propidium iodide, PI)和膜联蛋白V(annexin V)-FITC对细胞共染色. 通过流式细胞仪分选计数凋亡细胞.

1.2.6 RT-qPCR分析: 对于miR-10b分析采用使用MiRNeasy mini试剂盒按照说明书进行分析. 对于KLF4 mRNA检测, 采用TRIzol试剂盒提取总RNA, 测定RNA浓度后, 将(1 μg)的总RNA转化为cDNA. 将稀释的cDNA与含有通用引物和SYBR Green染料的miScript SYBR Green PCR Kit混合, 并加入含有冻干引物于PCR板的孔中.

miR-10b的正向引物为5'-ACATCATACCCTGTAGAACCGAA-3', 反向引物为5'-GATTGGATGTTCTCCACAGTCTC-3'; KLF4的正向引物为5'-CGAACCCACACAGGTGAGAA-3', 反向引物为5'-TACGGTAGTGCCTGGTCAGTTC-3'; U6的正向引物为5'-GCTTCGGCACATATACTAAAAT-3', 反向引物为5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3'; GAPDH的正向引物为5'-CGACCACTTTGTCAAGCTCA-3', 反向引物为5'-AGGGGTCTACATGGCAACTG-3'. 用ABI StepOne TM实时PCR系统进行RT-qPCR检测, 并测定的Ct值, miR-10b以U6为内参, KLF4以GAPDH为内参, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法分析基因的相对表达量.

1.2.7 蛋白质免疫印迹: 细胞以4×10^5个/孔的密度接种在6孔培养皿中, 培养24 h后, 用1 mL PBS/孔洗涤细胞, 并通过胰蛋白酶消化收集细胞. 在冰上, 将细胞在RIPA裂解缓冲液中孵育30 min, 然后在4 ℃下1.2×10^5 g离心30 min收集总蛋白. 使用BCA试剂盒测定蛋白质浓度. 随后, 取50 μg总蛋白使用8%-15%十二烷基SDS-PAGE凝胶电泳, 并转移到PVDF膜上. 将膜用含5%脱脂奶粉的TBST中封闭2 h, 并孵育Ⅰ抗(KLF4抗体, 1:2000稀释)4 ℃过夜. 洗涤膜3次, 并与Ⅱ抗一起温育, 洗涤膜3次后用ECL试剂显影. 用凝胶成像设备对膜进行成像, 并用Image J软件进行半定量分析.

1.2.8 异种移植肿瘤模型: 6周龄SPF级雄性裸鼠(18-21 g)

购自温州医科大学实验动物中心[SCXK(浙)2015-0001], 饲养于温州医科大学实验动物中心SPF级动物房[SYXK(浙)2018-0017]. 12只小鼠随机分成两组, 每组6只, 分别为阴性对照(NC)组和miR-10b过表达组. 将NC组或miR-10b组的SGC-7901细胞(3×10^6个细胞)重悬于100 μL培养基中, 并以体积比1:1的比例与基质胶混合, 然后皮下注射到每只小鼠的右腹皮下. 在第2周末, 观察小鼠成瘤情况, 其中miR-10b组有一只小鼠未成瘤, 剔除本研究. 第3周起, 每日腹腔注射5 mg/kg(体重)DDP 1次, 持续4 wk. 在第6周末, 用断颈法处死小鼠, 解剖并取出肿瘤测量称重.

统计学处理 数据表示为mean±SD. 使用Graphpad Prism 7.0软件对数据进行分析. 两组数据的比较行双尾*t*检验, 多组数据的两两比较行单因素方差分析后Bonfferoni检验. $P<0.05$认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GC的DDP耐药细胞鉴定 MTT结果显示(图1), 不同浓度DDP处理后, 与SGC-7901或MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞的细胞活力降低较慢($P<0.01$). 以上结果表明构建的SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞株具有DDP耐药性.

2.2 GC的DDP耐药细胞中miR-10b表达增加 图2结果显示, 与SGC-7901或MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中miR-10b的表达显著增加($P<0.01$). 提示, miR-10b可能是GC细胞产生耐药性的重要分子.

2.3 过表达miR-10b导致GC细胞对DDP耐药 对GC细胞进行慢病毒感染miR-10b或miR-NC, 结果如图3所示, 与NC组相比, miR-10b组的SGC-7901细胞(图3A)和MGC-803(图3B)中miR-10b表达显著增加($P<0.01$), 结果表明, 过表达miR-10b的细胞构建成功. 对已过表达miR-10b的GC细胞进行不同浓度的DDP处理, 再进行细胞活力检测, 结果发现, 与NC组比较, miR-10b组的SGC-7901细胞(图3C)和MGC-803(图3D)细胞活力显著增加($P<0.01$). 随后, 本研究检测过表达miR-10b对20 μmol/L DDP诱导的凋亡的影响, 结果发现, 与NC+20 μmol/L DDP组比较, miR-10b+20 μmol/L DDP组的SGC-7901细胞(图3E、F)和MGC-803(图3E、G)细胞凋亡比例显著降低($P<0.01$).

2.4 过表达miR-10b抑制体内DDP化疗效果 用NC组或miR-10b组的SGC-7901细胞构建异位GC移植瘤模型, 并使用DDP进行化疗. 结果显示, 与NC+DDP组相比, miR-10b+DDP组SGC-7901细胞形成的肿瘤明显变大(图4A), 肿瘤质量显著增加(图4B)($P<0.01$). 表明miR-10b高表达促进SGC-7901细胞产生DDP耐药性.

2.5 上调KLF4的表达可以抑制miR-10b介导的DDP耐药 首先分析KLF4在GC的DDP耐药细胞中表达, 结果(图5A-F)显示, 与SGC-7901或MGC-803细胞比较, SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞中KLF4的mRNA和蛋白表达均显著降低($P<0.01$). 进一步对GC细胞过表达miR-10b, 检测KLF4的表达, 结果显示, 与NC组比较, 在miR-10b组的SGC-7901细胞中KLF4的mRNA(图5G)和蛋白(图5H、I)表达均显著降低($P<0.01$); 在MGC-803细胞中也见类似的结果(图5J-L).

构建miR-10b和KLF4共过表达的GC细胞, Western blot结果(图6A-D)显示, 与miR-10b+Vector组比较, miR-10b+KLF4组的SGC-7901和MGC-803细胞中KLF4蛋白表达均显著增加($P<0.01$). 用不同浓度的DDP处理细胞, MTT结果显示, 与miR-10b+Vector组比较, miR-10b+KLF4组SGC-7901细胞(图6E)和MGC-803细胞的细胞活力显著增加($P<0.05$). 提示, miR-10b可能通过抑制KLF4的表达导致GC细胞对DDP耐药.

3 讨论

GC常以铂类药物为基础的联合化疗方式进行化疗, 但化疗能产生耐药性[2]. 而探索GC化疗耐药产生的机制, 有助于提高今后对GC的化疗效果.

miRNA是一类内源性非编码的RNA小分子, 可通过碱基互补结合多个靶mRNA的3′UTR区调控靶基因mRNA表达, 从而在转录后调控生物学功能[5]. miR-10b作为miRNA家族中的成员之一, 定位于2号染色体短臂3区1带1亚带的HOXD4与HOXD8基因之间[14]. 除了作用于翻译抑制外, 研究[15]发现miR-10结合含有末端寡嘧啶基序的一组转录物并诱导它们的翻译, 从而为miRNA家族添加新功能. miR-10b在乳腺癌中表达下调[16], 其下调能促进乳腺癌进展; 而在GC[12,13]、食管癌[8]和黑色素瘤[17]等恶性肿瘤中表达上调, 且其上调增强上述肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭[9-11]. 这体现了miR-10b在不同肿瘤中表达和功能的多样性. 另外, miR-10b能促进食管癌和鼻咽癌细胞DDP耐药[8,9], 而其在GC中与DDP化疗敏感性的关系并不清楚. 本研究发现miR-10b过表达可导致体外GC细胞DDP耐药性的产生, 且体内SGC-7901细胞移植瘤实验进一步确认了这一现象. KLF4在机体广泛表达, 主要表达于消化道、口腔、食管上皮、皮肤表皮、血管内皮和胸腺上皮细胞中[18]. 据报道[19], 敲除KLF4可促进GC细胞增殖和转移, 而过表达KLF4则可抑制转移和浸润, 促进细胞凋亡. 在线靶基因预测数据库显示miR-10b在KLF4的mRNA在295-301位点存在结合区域. 且已有文献[10,20]指出KLF4是miR-10b的靶基因之一. 在多种肿瘤细胞中, 敲除KLF4能促进肿瘤细胞的

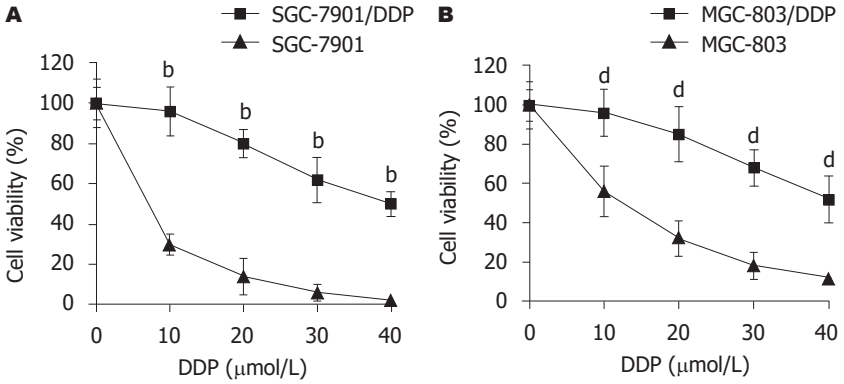


图 1　SGC-7901/DDP和MGC-803/DDP细胞的顺铂耐药性鉴定. A、B: 分别用0、10、20、30和40 μmol/L DDP处理细胞24 h后, MTT法检测SGC-7901/DDP(A)和MGC-803/DDP(B)细胞的细胞活力. n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* SGC-7901细胞; ^{d}P<0.01 *vs* MGC-803细胞. DDP: 顺铂.

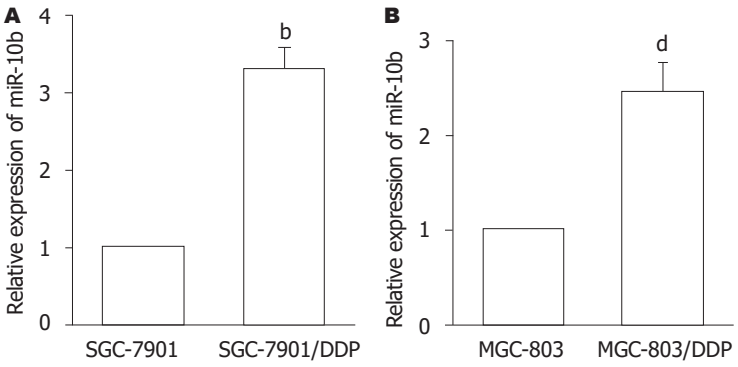


图 2　miR-10b在胃癌顺铂耐药细胞中高表达. A、B: RT-qPCR检测SGC-7901/DDP(A)和MGC-803/DDP(B)细胞中miR-10b表达. n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* SGC-7901细胞; ^{d}P<0.01 *vs* MGC-803细胞. DDP: 顺铂.

多种化疗药物耐药, 而过表达KLF4能增强化疗药物敏感性[21,22]. 本研究发现, DDP耐药的GC细胞(miR-10b过表达的GC细胞)中KLF4也处于低表达状态, 通过慢病毒过表达KLF4, 发现过表达KLF4能部分逆转miR-10b诱导的DDP耐药.

综上所述, 本研究表明上调miR-10b会使GC细胞对DDP产生耐药性, 并且这一作用可能是通过下调KLF4的表达实现的, 通过上调KLF4的表达能在一定程度上降低GC细胞对DDP的耐药性.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)在化疗程序中会产生获得性化疗耐药, 最终导致化疗失败. 已有研究显示miRNAs可参与调节GC的化疗耐药, 而miRNAs数量众多, 多数miRNAs在调节GC化疗耐药中的作用尚未被鉴定.

实验动机

上调miR-10b能增加食管癌和鼻咽癌细胞对顺铂(cisplatin, DDP)的耐药性. miR-10b在GC中高表达. 而目前尚无关于GC中miR-10b与DDP化疗敏感性的关系的报道.

实验目标

研究miR-10b与GC细胞DDP化疗敏感性的关系, 并探讨其中的机制.

实验方法

比较GC细胞与DDP耐药细胞中miR-10b的表达差异. 观察过表达miR-10b对体外和体内DDP化疗敏感性的影响. 分析过表达miR-10b对KLF4表达的影响, 并通过修复实验验证miR-10b、KLF4与DDP敏感性三者之间的内在联系.

实验结果

miR-10b在GC的DDP耐药细胞中高表达. 上调GC细胞中miR-10b表达能导致细胞对DDP敏感性降低, 并下调KLF4表达. 上调KLF4能废除过表达miR-10b对GC细胞DDP耐药的促进作用.

实验结论

上调miR-10b表达能通过负调控靶基因KLF4促进GC细

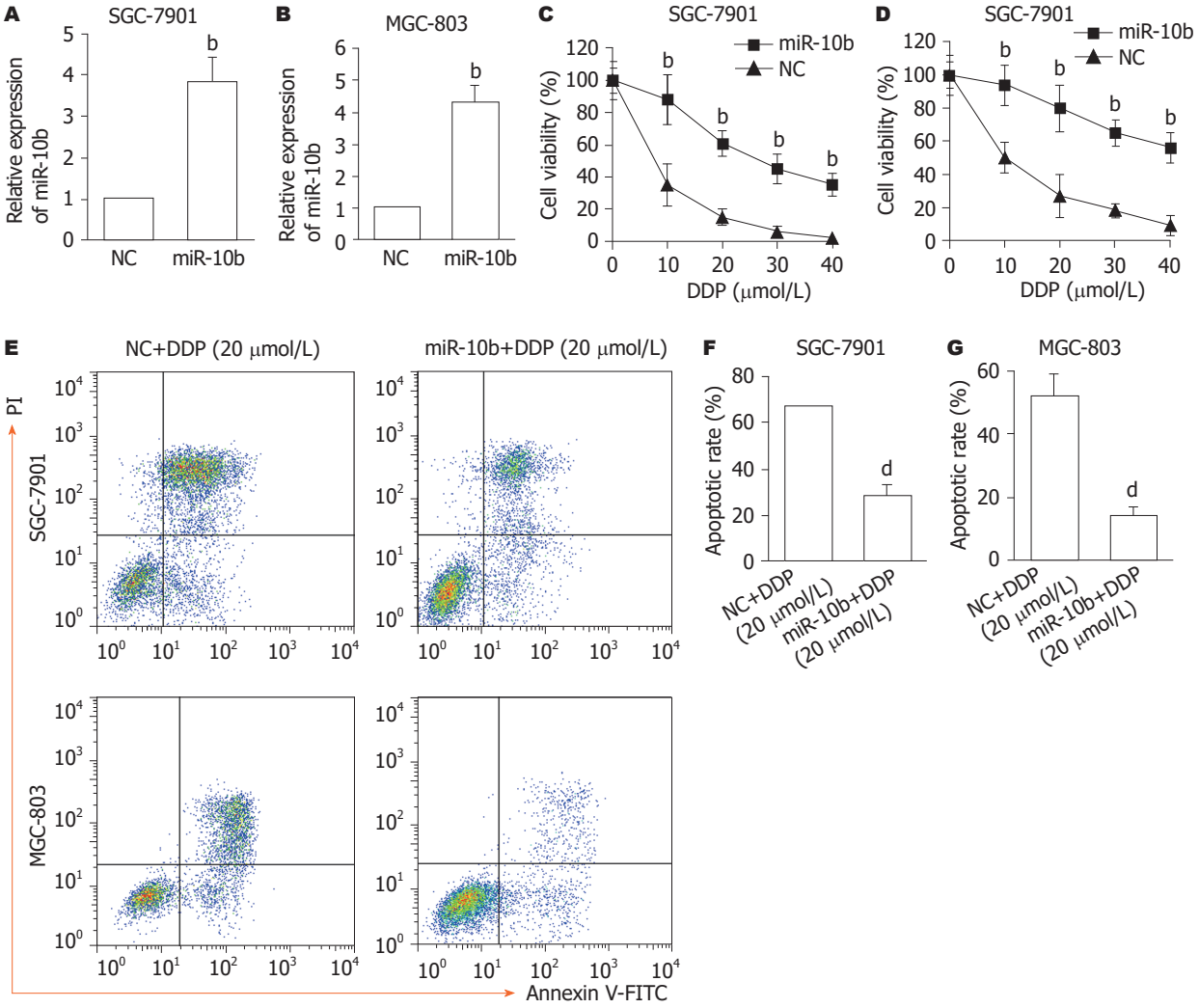


图 3　过表达miR-10b对顺铂诱导的胃癌细胞活力及凋亡的影响. A: SGC-7901细胞中miR-10b过表达效率鉴定, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC组; B: MGC-803细胞中miR-10b过表达效率鉴定, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC组; C: SGC-7901细胞转染miR-NC或miR-10b后, 接着再分别用0、10、20、30和40 μmol/L DDP处理细胞24 h, MTT法检测细胞活力, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC组; D: MGC-803细胞转染miR-NC或miR-10b后, 接着再分别用0、10、20、30和40 μmol/L DDP处理细胞24 h, MTT法检测细胞活力, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC组; E-G: SGC-7901和MGC-803细胞转染miR-NC或miR-10b后, 接着再用20 μmol/L DDP处理细胞24 h, Annexin V-FITC/PI染色法检测细胞凋亡(E: 代表性流式细胞散点图; F: SGC-7901细胞凋亡统计结果, n = 4, ^{d}P<0.01 *vs* NC+DDP组; G: MGC-803细胞凋亡统计结果, n = 4, ^{d}P<0.01 *vs* NC+DDP组). DP: 顺铂; PI: 碘化丙锭; annexin V: 膜联蛋白V.

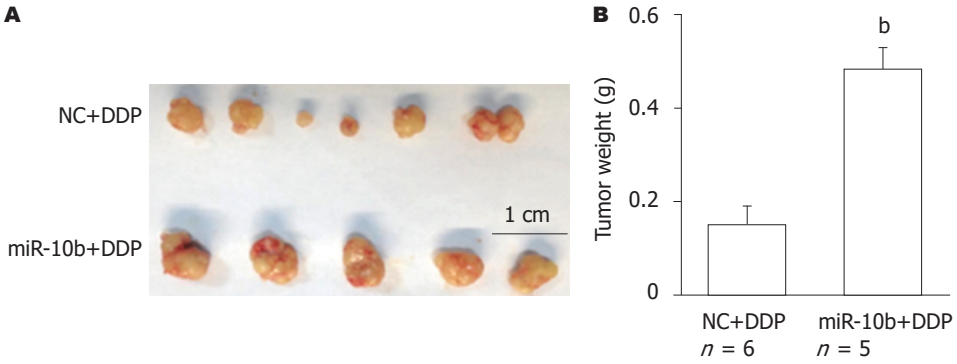


图 4　miR-10b过表达导致SGC-7901细胞移植瘤对顺铂产生耐药性. A: 瘤体的宏观图像; B: 瘤体重量的统计数据, ^{b}P<0.01 *vs* NC+DDP组. DDP: 顺铂.

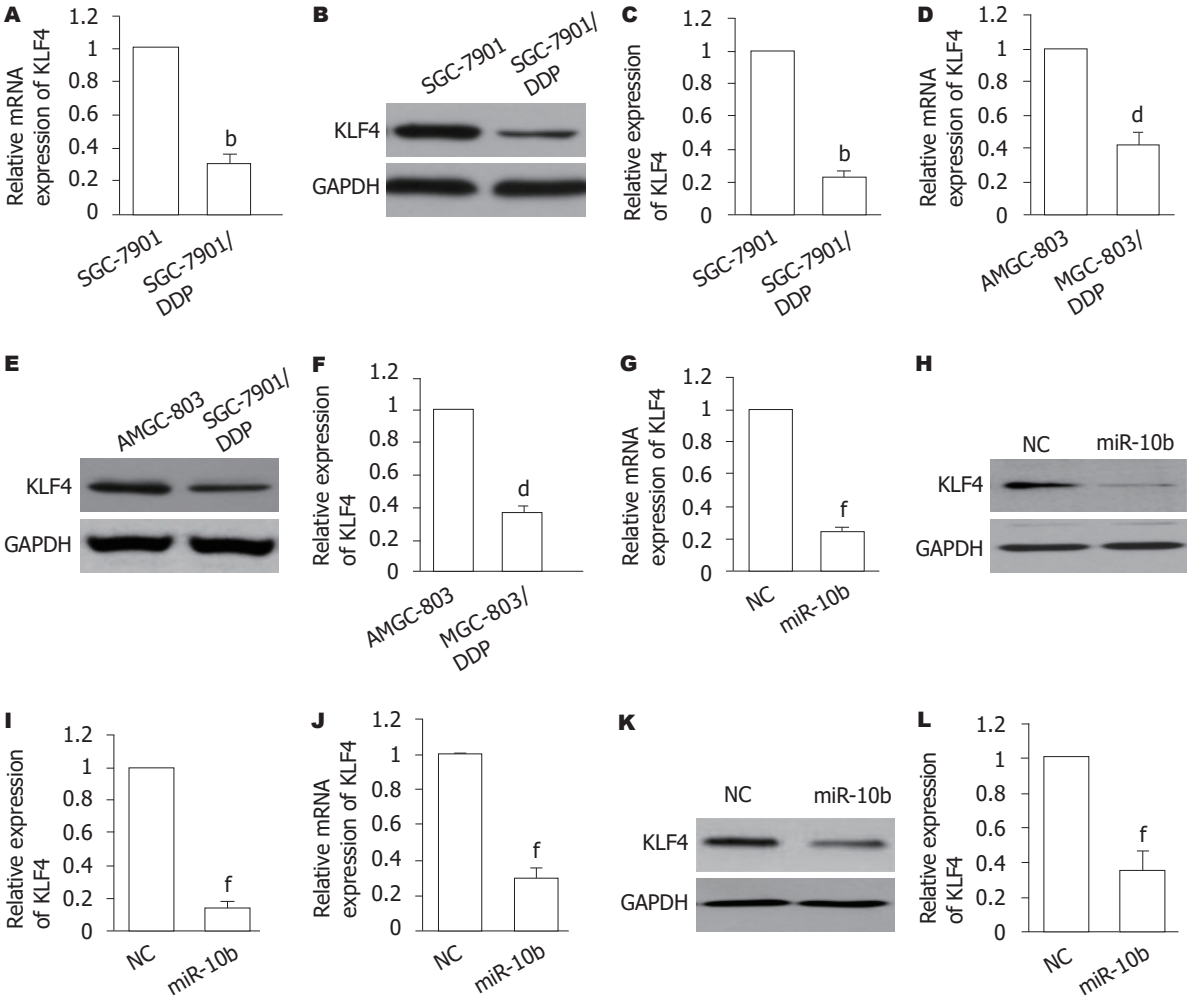
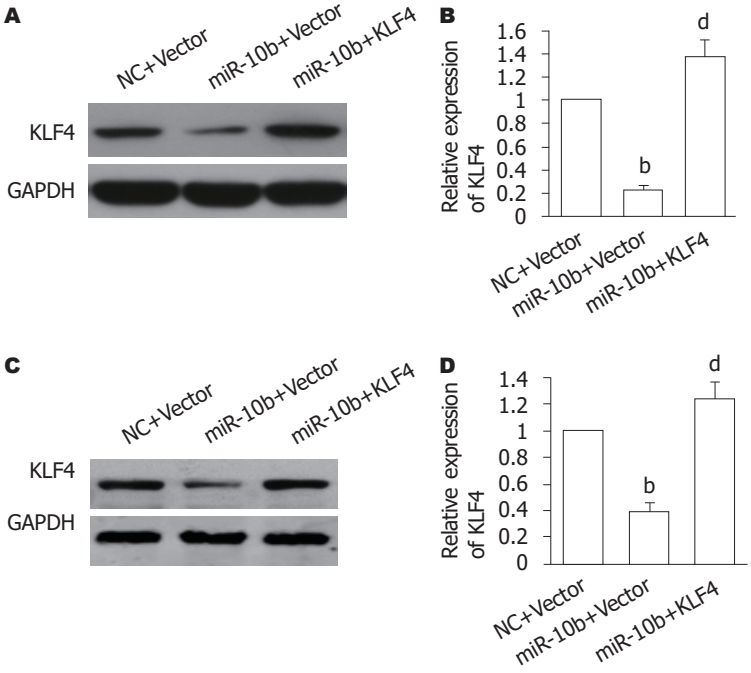


图 5　KLF4在胃癌顺铂耐药细胞中表达和miR-10b对KLF4表达的影响. A-C: SGC-7901和SGC-7901/DDP细胞中KLF4的mRNA (A)和蛋白(B和C)的表达水平, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* SGC-7901细胞; D-F: MGC-803和MGC-803/DDP细胞中KLF4的mRNA (D)和蛋白(E和F)的表达水平, n = 4, ^{d}P<0.01 *vs* MGC-803细胞; G-I: 过表达miR-10b后, SGC-7901细胞中KLF4的mRNA (G)和蛋白(H和I)的表达水平, n = 4, ^{f}P<0.01 *vs* NC组; J-L: 过表达miR-10b后, MGC-803细胞中KLF4的mRNA (J)和蛋白(K和L)的表达水平, n = 4, ^{f}P<0.01 *vs* NC组. DDP: 顺铂.



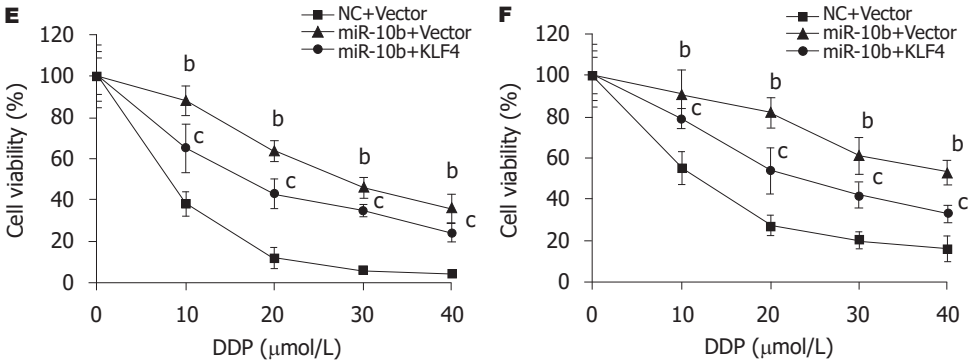


图 6　上调KLF4的表达可部分逆转miR-10b介导的顺铂耐药. A和B: 三组的SGC-7901细胞中KLF4的蛋白表达水平, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC+Vector组, ^{d}P<0.01 *vs* miR-10b+Vector组; C和D: 三组的MGC-803细胞中KLF4的蛋白表达水平, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC+Vector组; ^{d}P<0.01 *vs* miR-10b+Vector组; E: 三组的SGC-7901细胞的细胞活力, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC+Vector组; ^{c}P<0.05 *vs* miR-10b+Vector组; F: 三组的MGC-803细胞的细胞活力, n = 4, ^{b}P<0.01 *vs* NC+Vector组; ^{c}P<0.05 *vs* miR-10b+Vector组. DDP: 顺铂.

胞DDP化疗耐药.

展望前景

本研究探明了miR-10b促进GC的DDP耐药调控机制, 并为GC的DDP耐药的治疗提供了参考靶点.

4　参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
2 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
3 Vienberg S, Geiger J, Madsen S, Dalgaard LT. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2017; 219: 346-361 [PMID: 27009502 DOI: 10.1111/apha.12681]
4 Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 3-11 [PMID: 25632930 DOI: 10.1055/s-0034-1397344]
5 Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet Pathol* 2014; 51: 759-774 [PMID: 24045890 DOI: 10.1177/0300985813502820]
6 Zhang L, Li W, Lyu X, Song Y, Mao Y, Wang S, Huang J. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 149-155 [PMID: 28536494 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.08]
7 Browning RJ, Reardon PJT, Parhizkar M, Pedley RB, Edirisinghe M, Knowles JC, Stride E. Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy. *ACS Nano* 2017; 11: 8560-8578 [PMID: 28829568 DOI: 10.1021/acsnano.7b04092]
8 Wu K, Hu Y, Yan K, Qi Y, Zhang C, Zhu D, Liu D, Zhao S. microRNA-10b confers cisplatin resistance by activating AKT/mTOR/P70S6K signaling via targeting PPARγ in esophageal cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 1247-1258 [PMID: 31267531 DOI: 10.1002/jcp.29040]
9 Zhang P, Hong H, Sun X, Jiang H, Ma S, Zhao S, Zhang M, Wang Z, Jiang C, Liu H. MicroRNA-10b regulates epithelial-mesenchymal transition by modulating KLF4/Notch1/E-cadherin in cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma cells. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 141-156 [PMID: 27186392]
10 Xiao H, Li H, Yu G, Xiao W, Hu J, Tang K, Zeng J, He W, Zeng G, Ye Z, Xu H. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 and HOXD10 in human bladder cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 1832-1838 [PMID: 24573354 DOI: 10.3892/or.2014.3048]
11 Liu Y, Li M, Zhang G, Pang Z. MicroRNA-10b overexpression promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion. *Eur J Med Res* 2013; 18: 41 [PMID: 24216130 DOI: 10.1186/2047-783X-18-41]
12 Obermannova R, Redova-Lojova M, Vychytilova-Faltejskova P, Grell P, Cho WC, Sachlova M, Svoboda M, Vyzula R, Slaby O. Tumor Expression of *miR-10b, miR-21, miR-143* and *miR-145* Is Related to Clinicopathological Features of Gastric Cancer in a Central European Population. *Anticancer Res* 2018; 38: 3719-3724 [PMID: 29848733 DOI: 10.21873/anticanres.12651]
13 Gao Y, Xu Z, Yuan F, Li M. Correlation of Expression Levels of Micro Ribonucleic Ccid-10b (miR-10b) and Micro Ribonucleic Acid-181b (miR-181b) with Gastric Cancer and Its Diagnostic Significance. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7988-7995 [PMID: 30403658 DOI: 10.12659/MSM.910809]
14 Kumar MS, Lu J, Mercer KL, Golub TR, Jacks T. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 673-677 [PMID: 17401365 DOI: 10.1038/ng2003]
15 Lund AH. miR-10 in development and cancer. *Cell Death Differ* 2010; 17: 209-214 [PMID: 19461655 DOI: 10.1038/cdd.2009.58]
16 Wang J, Yan Y, Zhang Z, Li Y. Role of miR-10b-5p in the prognosis of breast cancer. *PeerJ* 2019; 7: e7728 [PMID: 31579605 DOI: 10.7717/peerj.7728]
17 Wang S, Wu Y, Xu Y, Tang X. miR-10b promoted melanoma progression through Wnt/β-catenin pathway by repressing ITCH expression. *Gene* 2019; 710: 39-47 [PMID: 31129246 DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.043]
18 易丽娴, 汤新逸, 王胜军. KLF4的生物学功能及其研究进展. 江苏大学学报(医学版) 2014; 6: 545-548 [DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y140260]
19 Zheng J, Liu Y, Qiao Y, Zhang L, Lu S. miR-103 Promotes Proliferation and Metastasis by Targeting KLF4 in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28445396 DOI: 10.3390/ijms18050910]
20 Tian Y, Luo A, Cai Y, Su Q, Ding F, Chen H, Liu Z. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines. *J Biol Chem* 2010; 285: 7986-7994 [PMID: 20075075 DOI: 10.1074/jbc.M109.062877]
21 Yadav SS, Kumar M, Varshney A, Yadava PK. KLF4 sensitizes

the colon cancer cell HCT-15 to cisplatin by altering the expression of HMGB1 and hTERT. *Life Sci* 2019; 220: 169-176 [PMID: 30716337 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.02.005]
22 Lund RJ, Huhtinen K, Salmi J, Rantala J, Nguyen EV, Moulder R, Goodlett DR, Lahesmaa R, Carpén O. DNA methylation and Transcriptome Changes Associated with Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 1469 [PMID: 28473707 DOI: 10.1038/s41598-017-01624-4]

科学编辑: 王禹乔 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5月28日; 28(10): 371-377

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.371

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

文献综述 REVIEW

肝癌微波消融的研究进展

何泽华, 吴秋林, 叶 行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福

何泽华, 广西医科大学附属塘东医院普通外科 广西壮族自治区南宁市 530022

吴秋林, 叶行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福, 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科 广西壮族自治区南宁市 530021

何泽华, 主治医师, 主要从事肝胆胰腺外科的研究.

基金项目: 广西区卫计委项目, No. Z20170754; 国家自然科学基金地区项目, No. 81560460/H1602.

作者贡献分布: 此课题由彭宁福设计; 本论文写作由何泽华、吴秋林、叶行及王开元完成; 黎乐群和彭宁福负责审核及修改论文写作.

通讯作者: 彭宁福, 博士, 副教授, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科. pengnfu2013@163.com

收稿日期: 2020-03-18
修回日期: 2020-04-21
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Microwave ablation of liver cancer: An updated review

Ze-Hua He, Qiu-Lin Wu, Hang Ye, Kai-Yuan Wang, Le-Qun Li, Ning-Fu Peng

Ze-Hua He, Department of General Surgery, Langdong Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qiu-Lin Wu, Hang Ye, Kai-Yuan Wang, Le-Qun Li, Ning-Fu Peng, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560460/H1602; and Self-Raised Scientific Research Fund of the Ministry of Health in Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z20170754.

Corresponding author: Ning-Fu Peng, PhD, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, No. 71, Hedi Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pengnfu2013@163.com

Received: 2020-03-18
Revised: 2020-04-21
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

The treatment methods for early liver cancer include surgical resection, liver transplantation, and local ablation. Among them, microwave ablation (MWA) is widely used in clinical practice because of its outstanding advantages, such as minimal invasiveness, radical curative effect, short treatment time, few complications, and no heat-sink effect, especially for the treatment of tumors adjacent to major vessels and hepatic metastases. However, MWA also has limitations such as unpredictable size and shape of the ablation area. This review systematically illustrates the effectiveness and safety of MWA in the treatment of liver cancer. Meanwhile, the relative superiority of the new generation of MWA is discussed, with an aim to provide reference for MWA of liver cancer.

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

Key Words: Liver cancer; Microwave ablation; Planning; Efficacy; Complication

Citation: He ZH, Wu QL, Ye H, Wang KY, Li LQ, Peng NF. Microwave ablation of liver cancer: An updated review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 371-377
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/371.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.371

摘要

早期肝癌的根治性治疗手段包括手术切除、肝移植、局部消融等. 其中, 微波消融(microwave ablation,

MWA)具有微创、根治、治疗时间短、并发症少, 且不受热沉效应影响等优势而被广泛应用于临床, 尤其适用于肿瘤邻近主要血管、肝转移瘤等. 然而, 其本身亦存在对消融靶区大小及形状不可预测的局限性. 本文系统阐述MWA治疗肝癌的有效性和安全性, 同时介绍新一代MWA系统的相对优越性, 为临床肝癌MWA治疗提供一些参考.

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

关键词: 肝癌; 微波消融; 规划; 疗效; 并发症

核心提要: 该文系统阐述微波消融(microwave ablation, MWA)治疗肝癌的有效性和安全性, 同时介绍新一代MWA系统的相对优越性.

文献来源: 何泽华, 吴秋林, 叶行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福. 肝癌微波消融的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 371-377
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/371.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.371

0 引言

原发性肝癌在我国恶性肿瘤发病率中排第四位, 肿瘤相关死亡率中位居第三. 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占85%-90%, 年龄标化后的5年生存率仅为10.1%. 目前, 早期肝癌的根治性手段主要包括手术切除、肝移植、消融治疗等. 然而, 由于常伴肝功能不全及其它合并症、肝内肿瘤分布、供体缺乏等原因, 仅部分患者可行手术切除或肝移植治疗. 由此, 经皮局部消融(percutaneous local ablation, PLA), 尤其微波消融(microwave ablation, MWA), 被推荐为当前最佳替代治疗方法之一, 适用于BCLC临床分期中的部分早期(A期)患者, 要求肿瘤直径≤5 cm, 以≤3 cm为优. 依据2019年我国卫健委颁布的原发性肝癌诊疗规范, 对Ia期及部分Ib期肝癌(即单个肿瘤、直径≤5 cm; 2-3个肿瘤、最大直径≤3 cm; 无血管、胆管和邻近器官侵犯及远处转移; 肝功分级Child-Pugh A或B级); ECOG-PS 0-2, 推荐行PLA或联合介入. 对于适合肝移植的早期肝癌, PLA可作为桥接手段之一. 其中, MWA即利用电磁波产生电磁场、加热诱导组织凝固坏死, 临床上已广泛应用于肝癌(包括肝转移瘤)的治疗. 本文将重点介绍MWA在肝癌患者中的疗效及并发症, 同时介绍新一代MWA系统的相对优越性, 为肝癌的消融治疗提供一些参考.

1 MWA规划策略及疗效评估

1.1 消融规划策略 MWA规划着重于如何将探针准确置入靶肿瘤, 并选择合适的消融功率和时间(通常5-20 min), 以确保肿瘤适形消融, 尽可能保全周围正常组织. 近来, 鉴于缺乏可靠的MWA治疗规划, Liu等[1]提出三维可视规划系统, 可显示肿瘤与周边重要脉管结构及临近组织的空间关系, 测算其距离, 并提供最少进针次数、最佳针径等参数, 不仅有利于指导操作, 且助于术后评估消融区. 操作过程, 常采用B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等引导. B超具备实时、多平面成像、无辐射等优点, 应用最广; CT可用于B超难以发现的部分病灶(如隔顶、肺附近), 但有辐射. 此外, 两者联合可显著提高进针准度. 然而, 有时仍难以将探针精确靶向病灶. 2019年最新研究[2]提示, 计算机辅助导航、立体定向成像系统可显著提升靶向精度, 进而提高安全性和疗效. 另外, 新近动物实验显示, CT引导下机器人能准确将各型消融针置入任一靶区[3]; 随后, 在比较机械针系统与CT引导徒手置针的RCT研究中发现, 前者定位次数与置入精度均优于后者[4]. 因此, 智能三维置针可能是MWA未来研究的重要方向之一.

1.2 疗效评估方法 与手术切除相比, MWA不彻底消融率较高, 相应局部复发率增加. 为降低局部复发率, 消融边界应至少扩大至肿瘤周围正常肝组织3-5 mm. 目前, 评估消融边界的常用手段包括B超、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、CT、增强CT(contrast enhancement CT, CECT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI). 其中, CECT不仅准确性较高[5], 尚可早期发现MWA相关的并发症. B超准确度受组织产生的气体影响, 而CEUS准确率类似于CECT, 且成本低、无辐射. CT因MWA前后图像水平和方向不全匹配, 很难确认是否达足够的消融范围. MRI可准确区分消融边缘及靶区内肿瘤组织, 尤其弥散加权成像. 鉴于消融后肿瘤存活与坏死部分的表观扩散系数存在差异, MRI可能是评估消融边缘的最有效方法[6]. 此外, PET/CT也具有一定的临床应用前景, 但限于成本过高. 然而, 呼吸运动可引起消融前后切面位置不同, 故CECT、CEUS和MRI在评估消融边界方面尚存在一定的局限. Tang等[7]发现, 采用CT图像对肿瘤和消融部位进行三维重建拟合, 可改善评估效果.

2 HCC的MWA及其它治疗

2.1 HCC的MWA治疗 首次治疗采用MWA的221例HCC中, 术后随访1 mo. 其中, 201例(90.95%)获得一次性完全消融, 8例(3.62%)实现二次完全消融, 余12例(5.43%)二次消融后仍未完全消融, 尤其>5 cm的肿瘤难以取得一次性完全消融. 相关并发症22例(10.4%), 包括胸腔积液、高胆红素血症各5例, 腹水、腹腔内出血各2例, 肝性脑病、肾上腺危象各1例, 肾衰竭6例, 无死亡. 肿瘤大

小、数目、位置与并发症发生率无显著相关性. 中位随访41 mo, 中位无复发生存(relapse free survival, RFS)、总生存(overall survival, OS)分别为14 mo、41 mo. 多因素分析显示, 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)是RFS独立影响因素, 而肿瘤数目及大小、AFP、GGT、复发类别为OS独立预后因素. 这些结果表明, MWA在HCC一线治疗中疗效显著, 且具有良好耐受性[8].

2.2 MWA与手术切除 肝切除术(hepatic resection, HR)是治疗早期HCC的金标准, 而PLA, 包括MWA, 广泛用于肿瘤<5 cm、高龄、肝功受损患者. 长期随访表明, 对于<5 cm的单发HCC, MWA与HR预后无明显差异, 且前者创伤较小[9]. 然而, 对于肿瘤>3 cm的患者, HR的RFS优于MWA, 因此肝功正常患者, 建议行HR[9,10]. 同时, 有研究表明MWA和HR的OS和并发症发生率无显著差异, 但前者局部复发率高于后者[10-13]. 在一项Meta分析中, 包括1个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和15个观察研究, 涉及22-424名患者, 随访时间为15-60 mo, 大部分研究比较MWA与HR疗效, 部分比较MWA+HR与单用HR/MWA治疗. 结果显示, MWA局部复发的风险显著高于HR (RR = 2.49, P = 0.016). 此外, MWA+HR与HR/MWA单一治疗的局部复发率无明显差异. 虽然MWA、HR的1年生存率相同, 但前者3、5年生存率分别较后者低6%、12%. 然而, 对于肿瘤较小和/或较深、肝功不全、合并症较多、肝外转移等不适合肝切除患者更倾向于选择MWA[14].

2.3 MWA与射频消融 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)即利用电极电流在肿瘤内产热, 使其坏死. 与RFA比较, MWA有以下优势: 产生更大消融区、治疗时间更短、不受周围组织及热沉效应影响. 对95项研究(包括5224例经RFA治疗的肝肿瘤)行Meta分析结果显示, RFA局部复发率为12.4%, 其中肿瘤>3-5 cm、>5 cm(局部复发率依次为24.1%、58.1%)治疗后局部复发率明显增高[15]. 对40项临床试验进行Meta分析, HCC患者经MWA治疗后(与RFA相比), 肿瘤>3 cm的OS为22 mo (21 mo), 肿瘤≤3 cm的OS为50 mo (27 mo); 局部复发率、并发症发生率、无病生存期分别为3.9%-22.0% (0%-20.9%)、2.1%-61.5% (0%-45.4%)、14-22 mo (10.5 mo-NA). 这些结果表明MWA和RFA的OS无统计学差异, 当肿瘤直径≥3 cm或位于血管周围时, MWA优于RFA[16]. 另一研究, 22例HCC 27个病灶行腹腔镜下(laparoscopic, Lap) MWA, 13例HCC 15个病灶行Lap-RFA, 发现两者安全性相当, 但前者手术时间较短、肿瘤完全坏死率较高[17]. 此外, 对于<2 cm的HCC, RFA消融次数、局部复发率明显低于MWA, 且消融面积较大、OS较长, 而异位复发率无显著差异[18]. 以上结果显示各研究间尚存争议, 仍需深入探索两者间的疗效差异.

2.4 MWA与肝移植 患者在等待供体时, 为延缓疾病进展, 以免错失肝移植(liver transplantation, LT)机会, 常行桥接治疗. 比较RFA和MWA作为LT桥接手段的疗效, 发现两组肿瘤完全坏死率分别为45%和53%, 且RFA/MWA联合TACE, 均可有效诱导HCC肿瘤坏死[19]. 在比较不同桥接方式的疗效中发现, MWA生存率与TACE、RFA无明显差异[20]. 此外, 由于应用免疫抑制等因素, LT后常有肝内多发复发和肝外转移, 已不适合行手术治疗. LT后复发患者行MWA治疗, 其3、6、9、12、18、24 mo生存率分别为90.9%、81.8%、71.6%、51.5%、30.7%、15.3%, 平均生存时间为17.3 mo, 且近期并发症少、副作用轻、耐受性好, 而远期疗效仍有待继续观察[21].

2.5 MWA联合经动脉化疗栓塞 对于晚期肝癌, 经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合PLA是其有效治疗方式之一. 其中, TACE+RFA的疗效和OS均优于单用RFA, 而TACE+MWA亦可显著提高疗效和OS, 尤其在<3 cm肿瘤中可减少治疗次数, 且随访期间未见复发及相关并发症[22]. 对35例HCC的41个<3 cm肿瘤行TACE+MWA序贯治疗, 后经CT及活检证实, 肿瘤完全坏死34个、不完全坏死7个, 随访期间2例复发[23]. 在≤7 cm HCC治疗中, 随机分为联合(TACE-RFA/TACE-MWA)和单一(RFA/MWA)治疗组, 联合组疗效、RFS、OS均优于单一组[24]. 另外, TACE+MWA可延长>5 cm的HCC患者的OS, 且无严重并发症[25]. 在不可切除的HCC中, TACE+MWA有明显缩瘤效应, 生存率优于单用TACE[26], 且MWA应至少在TACE的2 wk后进行. 此外, 对于大小不等HCC, TACE+MWA与TACE+RFA疗效相似[27]. Li等[28]将3000例HCC分为TACE+MWA组和TACE组, 发现联合治疗组的肿瘤完全坏死率和生存率均较高. 研究证实, TACE中使用的碘油及明胶海绵可通过动脉-门脉瘘道、增强RFA或MWA诱导的凝固坏死, 使消融面积扩大, 并加强卫星结节完全性坏死, 从而降低复发风险、延长生存[16].

3 MWA相关并发症

MWA死亡率≤0.36%, 并发症发生率为2.4%-4.6%[29], 可分为消融术中、术后及延迟发生类型, 以下将讨论其发生机制及相应防治策略.

3.1 术中类型 主要为疼痛、迷走兴奋、肿瘤破裂等. MWA常用局部麻醉, 对于肿瘤较大、临近肝包膜、消融时间较长者疼痛较为明显, 可引起身体不经意活动、伤及临近组织, 偶有消融被迫停止、影响疗效, 甚至可诱发胆心反射. 术前镇静镇痛处理、术中心电监护, 可

有效降低其发生率. 发生迷走兴奋者可予以阿托品类药物, 缓解症状. 外生型肝肿瘤易破裂, 可能为消融灶内压力过高所致, 故消融过程应逐渐增加输出功率, 且需谨慎监测针尖位置[30].

3.2 术后类型 主要包括消融后综合征、胸部合并症、肝脓肿、毗邻组织损伤、门脉或肝静脉栓塞、大出血和皮肤烧伤. 消融后综合征发生率约30%-60%, 常见于术后3 d内, 呈低热、畏寒、乏力、疼痛、恶心、呕吐等, 可能与肿瘤坏死、吸收有关[31]. 胸部合并症发生率约1.8%, 包括胸腔积液、积血, 气胸、脓胸, 肺栓塞等, 多见肿瘤位居隔顶者, 常伴膈肌损伤, 采用人工胸水策略可有效降低其发生率[32]. 肝脓肿发生率约1.7%, 为较严重并发症, 常为消融灶或软组织感染所致, 严重者可诱发脓毒症、脓毒症休克、多器官功能障碍综合征, 甚至死亡. 术中严格遵守无菌操作, 高危患者预防性使用抗菌药, 一旦发生加强抗感染、早期穿刺充分引流, 甚至持续冲洗, 多可治愈[33]. 肝毗邻组织损伤常见于胆囊、胃肠道、膈肌等, 消融边界距肝表面<1 cm时易发生. 胆囊损伤可引起胆囊壁增厚、反应性胆囊炎等, 胆囊穿孔因胆汁散热效应而较为少见. 肠穿孔发生率约0.1%-0.3%, 其症状往往数天后才出现, 可能与肠壁热损伤、周围炎症抑制穿孔相关表现有关, 采取人工腹水及胃肠道排空可减少其发生[34]. 膈肌热损伤多见肿瘤位居膈顶者, 常伴胸部合并症. 同理, 人工胸水或腹水可降低其发生率. 消融伤及肾上腺可致儿茶酚胺分泌过多、引发Takotsubo综合征, 故消融边缘距肾上腺≥1 cm为宜. 门脉或肝静脉栓塞发生率约1.1%, 门脉易形成血栓, 肝静脉次之, 与血管直径、腔内流速、消融方式、管壁机械性损有关. 此外, 血栓脱落可致肺栓塞[35]. 大出血发生率约0.1%-0.4%, 常见于肿瘤临近血管、凝血功能障碍、包膜下肿瘤破裂者. 对于顽固性或动脉出血者, 常需行动脉栓塞, 甚至手术处理[36]. PLA相关皮肤灼伤发生率约0.1%-3.2%, 基于MWA采用内部冷却探针, 安全性较高, 皮肤灼伤较为少见[37]. 此外, PLA相关坏死物可致肾功不全患者发生急性肾衰. 上述多数并发症呈自限性, 积极非手术处理后可恢复. 操作过程选择安全进针路径、合适温度, 实时监测穿刺过程, 术中术后严密监测生命体征, 可有效减少甚至避免其发生.

3.3 延迟发生类型 主要为胆道损伤、瘘管形成、肿瘤播散及快速增殖等. 其中, 胆道损伤发生率约1%-12%, 常引起胆瘘、胆汁瘤、胆管狭窄, 并继发胆道感染. 部分患者无需特殊治疗, 而胆管炎反复发作者则需行胆道引流[38]. 此外, 还有肠管-胸腔瘘、胆道-心包瘘等. 病理表现为胆道积脓、积气, 一旦发生加强抗感染、充分引流, 部分严重者需手术处理. 操作过程选择安全路径、规范操作, 可有效减少其发生. 肿瘤播散发生率约0.6%, 以针道种植转移为主, 应减少穿刺次数、消融针道10-20 s、避免直接穿刺外生肿瘤[39]. PLA相关性肿瘤快速增殖发生率为0.1%-2.9%, 可能与缺氧诱导因子-1α、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子、成纤维细胞生长因子等促进残余瘤细胞快速增殖有关, 也可能为PLA后瘤内高压促使瘤细胞扩散至门脉所致. 此外, 与针道播散亦存一定相关性[40]. 因此, 消融应保证瘤组织完全坏死, 并预留足够安全边缘.

4 新一代MWA系统

4.1新一代MWA原理 起初, MWA用于肝切除术中的辅助止血, 后在肝肿瘤治疗中获得快速发展. 它利用电磁波产生快速振荡电磁场, 使水分子运动、摩擦产热, 可在探针周围产生2 cm加热区, 引起肿瘤组织凝固坏死. 其频率有915 MHz和2450 MHz, 后者为目前最常用类型[13]. 目前, 临床上所使用的MWA系统对消融区大小和形状缺乏可预测性, 导致无法取得预期疗效. 新一代MWA系统(Emprint™ Ablation System with Thermosphere™ Technology, Microwave thermosphere ablation, MTA)是同一制造商研发的MWA改进版, 常用频率为2450 MHz, 由100 W发电机、高效可重复使用的电缆线和消融泵组成. 其中, 消融过程消融泵对探针进行冷却. MTA克服了MWA磁场为椭圆形的局限性(图1), 通过场控制、热控制、波长控制, 可获得较大、精确及可预测的球形消融区[41]. 场控可调节电子在探针中的运动, 产生预期的场形状, 且不受组织环境改变的影响. 通常, 探针和同轴电缆过度加热可导致非靶区热损伤, 而热控采用无菌盐水滴注、产生内部冷却, 以确保消融区不受干燥组织影响. 此外, 肿瘤组织消融加热过程, 其介电常数相继变化, 使电磁波波长发生改变, 最后导致场形状改变. 波长控制是通过无菌生理盐水循环于探针轴, 产生以下效应: 使该介电常数变化最小、维持较短恒定波长、保持探针所需电子运动模式, 利于场控, 从而维持较恒定的环境. 与MWA相比, 相同功率及时间下, MTA在离体牛肝中, 可产生大小相当、形态规则、更接近球形的消融灶, 且受热沉效应的影响更小[42].

4.2 MTA在肝癌中的治疗 Zaidi等[43]对53例肝肿瘤行Lap-MTA, 结果显示并发症发生率约11.3%, 无死亡; 肿瘤完全消融率99.3%, 不全消融灶1个(0.7%); 中位随访4.5 mo, 观察到局部复发灶1个(0.7%). 另外, 在腔镜或开腹MTA治疗的100例肝肿瘤(共301个肝肿物; HCC 10例, 共21个肝肿物)患者中, 排除19例联合肝切和8例联合肠癌切除, 其90 d并发症发生率7% (5/73), 包括急性肾损伤、慢性阻塞性肺疾病加重、颈内静脉血栓形成伴肺

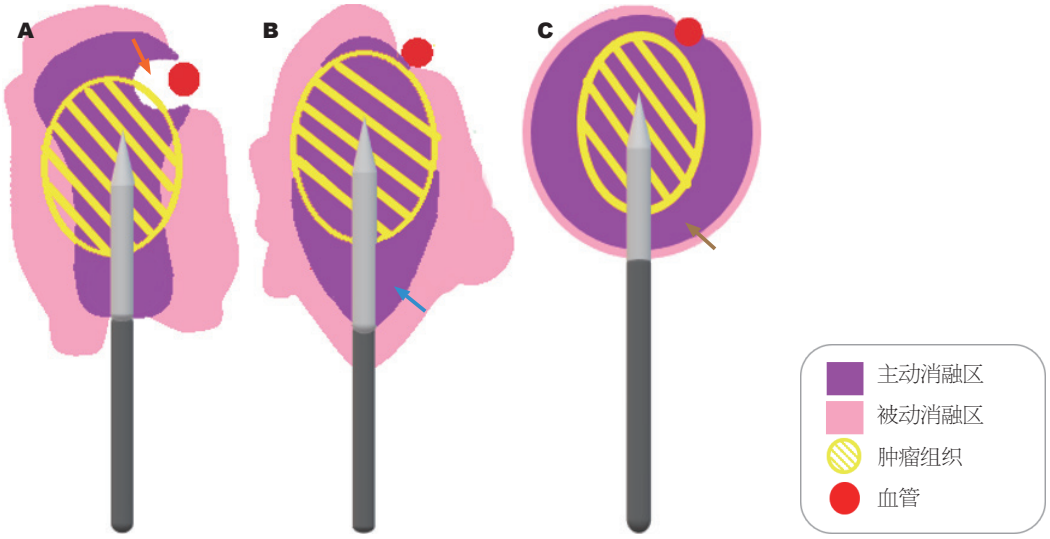


图 1　射频消融、微波消融及新一代微波消融的消融区形状. A: 箭头所示为射频消融因热沉效应致消融区扭曲, 导致消融不彻底; B: 箭头所示为传统微波消融虽不受邻近组织影响, 但其消融区为椭圆形且不可控; C: 箭头所示为新一代微波消融可形成一球形消融区, 且其被动消融区与主动消融区基本一致.

栓塞、肠系膜上静脉及门脉血栓形成、术后肺炎各1例, 其中1例与消融无关; 中位随访16 mo, 病灶、患者局部复发率分别为6.6% (20/301)、15% (15/100), 均属肝转移瘤, 而HCC未观察到局部复发[44]. 此外, 在HCC的有关研究中, 44例52个病灶行MTA, 55例70个病灶行RFA, 发现两组肿瘤完全坏死率无显著差异, 治疗后随访1年, 局部复发率无统计学差异(MTA/RFA: 6.91%/5.17%; HR = 0.82; log rank = 0.8036), 均无针道种植转移. 其并发症发生率亦无显著差异(MTA/RFA: 13.6%/14.5%), 其中MTA组包括肝梗死1例、出血3例和胆汁瘤2例, RFA组包括肝梗死2例、出血3例、皮肤灼伤1例、迷走神经反射1例和胆汁瘤1例[45]. 还有, 比较MTA和RFA在肠癌肝转移治疗中情况, 发现两者局部复发率依次为10%、20% (P = 0.020); 90 d并发症发生率相似(MTA/RFA: 10%/8%; P = 0.848), 均无死亡[46]. 上述研究多因素分析提示, 肿瘤>3 cm、消融方式、消融边缘、肿瘤类型均为局部复发的独立预测因子, 皆证实MTA安全、可行, 且其近期局部复发率较低.

4.3 MTA的优势与缺陷 MTA具有较高的瘤内温度及热效率, 且可在远离针头处形成消融区, 对于肿瘤位于大血管之间及存在肝周粘连者, 针头不需100%插入肿瘤中央[43]. 同时, MTA亦存在某些缺陷, 如消融区迅速扩大易导致邻近组织意外消融、玻璃纤维针头无法承受明显扭曲等[43]. 与其它PLA技术(包括MWA)比较, MTA似乎为较大HCC及肝转移瘤(包括复发类型)的潜在有效治疗手段, 如联合TACE, 效果更佳. 然而, MTA替代手术、RFA、TACE等其它方式的可行性, 尚需大规模RCT研究提供证据.

总之, 在MWA治疗部分肝癌的研究中, 已证实其有效性及安全性; 可与肝切、RFA相媲美, 甚至略显更优; 与TACE序贯联合, 有助于提高疗效; 还可作为肝移植的桥接手段之一. 近年, 新一代MWA(即MTA)开始逐步应用于肝癌的治疗, 尤其肝转移瘤领域. 初步结果显示, MTA一定程度上能克服既往MWA在消融靶区大小及形状等不可预测的局限性. 然而, MTA尚未广泛应用于临床, 其使用经验较少, 处理策略亦不成熟. 此外, MTA也存在消融靶区迅速扩大而致邻近组织意外消融等共性问题. 因此, MTA与MWA、RFA等的优劣比较, 尚有待广泛开展、深入探索.

4　参考文献

1 Liu F, Liang P, Yu X, Lu T, Cheng Z, Lei C, Han Z. A three-dimensional visualisation preoperative treatment planning system in microwave ablation for liver cancer: a preliminary clinical application. *Int J Hyperthermia* 2013; 29: 671-677 [PMID: 24053166 DOI: 10.3109/02656736.2013.834383]
2 Lachenmayer A, Tinguely P, Maurer MH, Frehner L, Knöpfli M, Peterhans M, Weber S, Dufour JF, Candinas D, Banz V. Stereotactic image-guided microwave ablation of hepatocellular carcinoma using a computer-assisted navigation system. *Liver Int* 2019; 39: 1975-1985 [PMID: 31276296 DOI: 10.1111/liv.14187]
3 Hiraki T, Matsuno T, Kamegawa T, Komaki T, Sakurai J, Matsuura R, Yamaguchi T, Sasaki T, Iguchi T, Matsui Y, Gobara H, Kanazawa S. Robotic Insertion of Various Ablation Needles Under Computed Tomography Guidance: Accuracy in Animal Experiments. *Eur J Radiol* 2018; 105: 162-167 [PMID: 30017274 DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.06.006]
4 Heerink WJ, Ruiter SJS, Pennings JP, Lansdorp B, Vliegenthart R, Oudkerk M, de Jong KP. Robotic versus Freehand Needle Positioning in CT-guided Ablation of Liver Tumors: A Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2019; 290: 826-832 [PMID: 30667337 DOI: 10.1148/radiol.2018181698]

5 Bouda D, Lagadec M, Alba CG, Barrau V, Dioguardi Burgio M, Moussa N, Vilgrain V, Ronot M. Imaging review of hepatocellular carcinoma after thermal ablation: The good, the bad, and the ugly. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44: 1070-1090 [PMID: 27505619 DOI: 10.1002/jmri.25369]
6 Winters SD, Jackson S, Armstrong GA, Birchall IW, Lee KH, Low G. Value of subtraction MRI in assessing treatment response following image-guided loco-regional therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2012; 67: 649-655 [PMID: 22300821 DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.013]
7 Tang H, Tang Y, Hong J, Chen T, Mai C, Jiang P. A measure to assess the ablative margin using 3D-CT image fusion after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 318-325 [PMID: 25346478 DOI: 10.1111/hpb.12352]
8 Wang T, Lu XJ, Chi JC, Ding M, Zhang Y, Tang XY, Li P, Zhang L, Zhang XY, Zhai B. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long term outcomes and prognostic factors in 221 patients. *Sci Rep* 2016; 6: 32728 [PMID: 27620527 DOI: 10.1038/srep32728]
9 Ryu T, Takami Y, Wada Y, Hara T, Sasaki S, Saitsu H. Hepatic resection versus operative microwave ablation for single hepatocellular carcinoma ≤5 cm: A propensity score-matched analysis. *Surgery* 2019; 166: 254-262 [PMID: 31279438 DOI: 10.1016/j.surg.2019.05.007]
10 Xu J, Zhao Y. Comparison of percutaneous microwave ablation and laparoscopic resection in the prognosis of liver cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11665-11669 [PMID: 26617907]
11 Li W, Zhou X, Huang Z, Zhang K, Luo X, Zhong J, Chen Y. Short-term and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy, microwave ablation, and open hepatectomy for small hepatocellular carcinoma: a 5-year experience in a single center. *Hepatol Res* 2017; 47: 650-657 [PMID: 27487979 DOI: 10.1111/hepr.12785]
12 Zhang QB, Zhang XG, Jiang RD, Hu CX, Sun D, Ran L, Zhang ZL. Microwave ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 255-262 [PMID: 27817240 DOI: 10.1080/02656736.2016.1257824]
13 Chong CCN, Lee KF, Chu CM, Chan AWH, Wong J, Chan SL, Lok HT, Fung AKY, Fong AKW, Cheung YS, Yu SCH, Johnson P, Lai PBS. Microwave ablation provides better survival than liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with borderline liver function: application of ALBI score to patient selection. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 546-554 [PMID: 29352659 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.12.001]
14 Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, Wright GWJ, Ferko N, Amaral JF. Microwave ablation compared with hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 98 [PMID: 31182102 DOI: 10.1186/s12957-019-1632-6]
15 Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005; 242: 158-171 [PMID: 16041205 DOI: 10.1097/01.sla.0000171032.99149.fe]
16 Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, Carrafiello G, Azoulay D, Petrillo A, Curley SA. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist* 2019; 24: e990-e1005 [PMID: 31217342 DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0337]
17 Simo KA, Sereika SE, Newton KN, Gerber DA. Laparoscopic-assisted microwave ablation for hepatocellular carcinoma: safety and efficacy in comparison with radiofrequency ablation. *J Surg Oncol* 2011; 104: 822-829 [PMID: 21520094 DOI: 10.1002/jso.21933]
18 Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 223-227 [PMID: 18823439 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05596.x]
19 Vasnani R, Ginsburg M, Ahmed O, Doshi T, Hart J, Te H, Van Ha TG. Radiofrequency and microwave ablation in combination with transarterial chemoembolization induce equivalent histopathologic coagulation necrosis in hepatocellular carcinoma patients bridged to liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 225-233 [PMID: 27275464 DOI: 10.21037/hbsn.2016.01.05]
20 Rubinstein MM, Kaubisch A, Kinkhabwala M, Reinus J, Liu Q, Chuy JW. Bridging therapy effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma prior to orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8: 1051-1055 [PMID: 29299366 DOI: 10.21037/jgo.2017.08.11]
21 Zhai H, Liang P, Yu XL, Cheng Z, Han ZY, Liu F, Yu J. Microwave ablation in treating intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: An analysis of 11 cases. *Int J Hyperthermia* 2015; 31: 863-868 [PMID: 26608701 DOI: 10.3109/02656736.2015.1091953]
22 Seki T, Tamai T, Nakagawa T, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, Ikeda K, Inoue K. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1245-1251 [PMID: 11002219 DOI: 10.1002/1097-0142(20000915)89:6<1245::aid-cncr8>3.0.co;2-f]
23 Yang WZ, Jiang N, Huang N, Huang JY, Zheng QB, Shen Q. Combined therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation for small hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 748-752 [PMID: 19222102 DOI: 10.3748/wjg.15.748]
24 Yi Y, Zhang Y, Wei Q, Zhao L, Han J, Song Y, Ding Y, Lu G, Liu J, Ding H, Dai F, Tang X. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 112-118 [PMID: 24653633 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.09]
25 Xu LF, Sun HL, Chen YT, Ni JY, Chen D, Luo JH, Zhou JX, Hu RM, Tan QY. Large primary hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-percutaneous microwave coagulation therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 456-463 [PMID: 23216261 DOI: 10.1111/jgh.12088]
26 Liu C, Liang P, Liu F, Wang Y, Li X, Han Z, Liu C. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepotocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 654-662 [PMID: 21966941 DOI: 10.3109/02656736.2011.605099]
27 Ginsburg M, Zivin SP, Wroblewski K, Doshi T, Vasnani RJ, Van Ha TG. Comparison of combination therapies in the management of hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation versus microwave ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 330-341 [PMID: 25534635 DOI: 10.1016/j.jvir.2014.10.047]
28 Li W, Man W, Guo H, Yang P. Clinical study of transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: C217-C220 [PMID: 28230020 DOI: 10.4103/0973-1482.200598]
29 Poggi G, Tosoratti N, Montagna B, Picchi C. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 2578-2589 [PMID: 26557950 DOI: 10.4254/wjh.v7.i25.2578]
30 Chiang J, Birla S, Bedoya M, Jones D, Subbiah J, Brace CL.

Modeling and validation of microwave ablations with internal vaporization. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62: 657-663 [PMID: 25330481 DOI: 10.1109/TBME.2014.2363173]
31 Andreano A, Galimberti S, Franza E, Knavel EM, Sironi S, Lee FT, Meloni MF. Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: prospective evaluation of postablation syndrome and postprocedural pain. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 97-105.e1-2 [PMID: 24286938 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.09.005]
32 王延明, 王能, 许赟, 沈强, 钱国军. 微波消融治疗7403例肝癌的严重并发症. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 655-660 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.10.003]
33 Yu MA, Liang P, Yu XL, Cheng ZG, Han ZY, Liu FY, Yu J. Liver abscess as a complication of microwave ablation for liver metastatic cholangiocarcinoma after bilioenteric anastomosis. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 503-509 [PMID: 21756047 DOI: 10.3109/02656736.2011.555876]
34 Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011; 21: 2584-2596 [PMID: 21858539 DOI: 10.1007/s00330-011-2222-3]
35 Kim AY, Rhim H, Park M, Lee MW, Kim YS, Choi D, Lim HK. Venous thrombosis after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1474-1480 [PMID: 22109305 DOI: 10.2214/AJR.11.6495]
36 Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. *Radiology* 2009; 251: 933-940 [PMID: 19304921 DOI: 10.1148/radiol.2513081740]
37 Park JG, Park SY, Tak WY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, Hur K, Lee HJ, Lee HW. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol* 2017; 72: 692.e9-692.e15 [PMID: 28364952 DOI: 10.1016/j.crad.2017.03.001]
38 Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, Joko K, Sato S, Tamaki K, Yamasaki T, Shibata H, Shimoe T, Matsuda T, Toshikuni N, Fujioka S, Ohmoto K, Nakamura S, Kariyama K, Aikata H, Kobayashi Y, Tsutsui A. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatol Res* 2012; 42: 1058-1064 [PMID: 22583706 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01025.x]
39 Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanus G; Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 868-874 [PMID: 21833809 DOI: 10.1007/s00270-011-0241-8]
40 Kang TW, Lim HK, Lee MW, Kim YS, Rhim H, Lee WJ, Gwak GY, Paik YH, Lim HY, Kim MJ. Aggressive Intrasegmental Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation: Risk Factors and Clinical Significance. *Radiology* 2015; 276: 274-285 [PMID: 25734550 DOI: 10.1148/radiol.15141215]
41 Hübner F, Schreiner R, Reimann C, Bazrafshan B, Kaltenbach B, Schüßler M, Jakoby R, Vogl TJ. Ex vivo validation of microwave thermal ablation simulation using different flow coefficients in the porcine liver. *Med Eng Phys* 2019; 66: 56-64 [PMID: 30826254 DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.02.007]
42 楚文颖. 真圆微波技术与传统微波消融效果比较的离体实验研究. 天津:天津医科大学 2019 [DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2019.000739]
43 Zaidi N, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Ali N, Berber E. Laparoscopic microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: An analysis of 53 cases. *J Surg Oncol* 2016; 113: 130-134 [PMID: 26659827 DOI: 10.1002/jso.24127]
44 Takahashi H, Kahramangil B, Berber E. Local recurrence after microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: results of a surgical series. *Surgery* 2018; 163: 709-713 [PMID: 29273176 DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.026]
45 Suwa K, Seki T, Tsuda R, Yamashina M, Murata M, Yamaguchi T, Nishio A, Okazaki K. Short term treatment results of local ablation with water-cooled microwave antenna for liver cancer: Comparison with radiofrequency ablation. *Mol Clin Oncol* 2020; 12: 230-236 [PMID: 32064099 DOI: 10.3892/mco.2020.1983]
46 Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 1157-1162 [PMID: 29929785 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.05.012]

科学编辑: 王禹乔 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5月28日; 28(10): 378-383

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.378

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究

吴林德, 蒿业红, 徐珊珊, 方苑仲

吴林德, 浙江省德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

蒿业红, 徐珊珊, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

方苑仲, 杭州市余杭区妇幼保健院检验科 浙江省杭州市 311100

吴林德, 主治医师, 主要从事超声诊断工作.

作者贡献分布: 此课题由吴林德设计; 研究过程由吴林德、蒿业红、徐珊珊及方苑仲共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吴林德提供; 数据分析及论文写作由吴林德完成.

通讯作者: 蒿业红, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院超声科. hyh200508@163.com

收稿日期: 2020-03-04
修回日期: 2020-04-19
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma

Lin-De Wu, Ye-Hong Hao, Shan-Shan Xu, Yuan-Zhong Fang

Lin-De Wu, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Ye-Hong Hao, Shan-Shan Xu, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Yuan-Zhong Fang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Yuhang Maternal and Child Health Hospital, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ye-Hong Hao, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, No. 728, Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. hyh200508@163.com

Received: 2020-03-04
Revised: 2020-04-19
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

Angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) is a secreted glycoprotein of the angiopoietin like protein family. Upregulation of ANGPTL4 expression can promote tumor angiogenesis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can objectively reflect tumor microcirculation perfusion and provide the hemodynamic information.

AIM

To investigate the correlation between ANGPTL4 expression and the perfusion parameters of CEUS in hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

Eighty-four HCC patients (84 tumors) who underwent surgical resection at Zhejiang Xiaoshan Hospital were selected as study subjects. According to the ANGPTL4 expression status, the patients were divided into either an ANGPTL4 positive expression group (48 cases) or an ANGPTL4 negative expression group (36 cases). All patients underwent CEUS within 3 d before operation. The perfusion parameters were analyzed, including enhancement intensity (EI) and peak to time (TTP). Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), ANGPTL4 expression, and microvessel density (MVD) were measured. The correlation between the perfusion parameters of CEUS and the ANGPTL4 expression was analyzed.

RESULTS

The EI in the ANGPTL4 positive expression group was

significantly higher than that in the ANGPTL4 negative expression group ($P < 0.05$). The TTP in the ANGPTL4 positive expression group was significantly shorter than that in the ANGPTL4 negative expression group ($P < 0.05$). The MVD and VEGF in the ANGPTL4 positive expression group were significantly higher than those in the ANGPTL4 negative expression group ($P < 0.05$) There was a positive correlation between EI and ANGPTL4 expression in HCC ($r = 0.753$, $P < 0.05$), and a negative correlation between TTP and ANGPTL4 expression ($r = -0.730$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

There is a certain correlation between the perfusion parameters of CEUS and ANGPTL4 expression in HCC. Thus, the perfusion parameters of CEUS can reflect the ANGPTL4 expression level in HCC *in vivo* and indirectly evaluate its angiogenesis.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Time-intensity curve; Angiopoietin like protein 4; Microvessel density

Citation: Wu LD, Hao YH, Xu SS, Fang YZ. Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 378-383
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/378.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.378

摘要

背景

血管生成素样蛋白4(angiopoietin like 4, ANGPTL4)是一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白, 其表达上调可促进肿瘤微小血管新生. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能客观地反映肿瘤微循环血流灌注状态, 为临床提供血流动力学信息.

目的

探讨原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性.

方法

选取在浙江萧山医院行手术切除的84例HCC患者作为研究对象(共84个肿瘤). 根据ANGPTL4表达结果分为: ANGPTL4阳性表达组(48例)和ANGPTL4阴性表达组(36例). 所有患者术前3 d内行CEUS检查, 分析病灶的血流灌注参数: 增强强度(enhancement intensity, EI)和达峰时间(peak to time, TTP), 同期测定患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, 术后测定组织标本ANGPTL4表达水平及微血管密度(microvessel density, MVD). 分析CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性.

结果

ANGPTL4阳性表达组病灶的EI明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义($P<0.05$); ANGPTL4阳性表达组病灶的TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义($P<0.05$); ANGPTL4阳性表达组的MVD和VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义($P<0.05$); HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关($r = 0.753$, $P<0.05$), TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关($r = -0.730$, $P<0.05$).

结论

HCC的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平具有一定相关性, 能无创性反映活体HCC的ANGPTL4表达水平, 间接评估其血管新生状态.

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

关键词: 原发性肝细胞癌; 超声造影; 时间–强度曲线; 血管生成素样蛋白4; 微血管密度

核心提要: 深入研究肿瘤微血管生成状态及其影响因素, 有着重要临床意义. 超声造影作为一种有效监测微循环血流灌注的影像学手段, 可为临床诊治提供客观的血流动力学信息.

文献来源: 吴林德, 蒿业红, 徐珊珊, 方苑仲. 肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 378-383
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/378.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.378

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种发病率较高的肝脏恶性肿瘤[1]. HCC恶性生物学行为与其微血管新生状态密切相关, 深入研究其微血管生成有着重要临床意义[2]. 血管生成素样蛋白4(angiopoietin like 4, ANGPTL4)作为一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白, 其在促进肿瘤血管生成、转移及复发中发挥着重要作用[3], 而目前其评估方法需采用具有创伤性的病理学检查. 本研究运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析HCC的血流灌注参数, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性, 旨在探讨CEUS在评估活体HCC组织的ANGPTL4表达水平及

血管生成中的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-09/2019-12期间, 在浙江萧山医院行手术切除的84例HCC患者作为研究对象. 纳入标准: (1)均病理证实为HCC; (2)术前均未曾行任何形式放化疗及药物治疗; (3)无合并其它恶性肿瘤; (4)患者能配合CEUS检查. 其中男68例, 女16例, 年龄29-70岁, 平均年龄50.83岁±11.02岁. 病灶共计84个, 直径1.87-6.19 cm, 平均直径4.23 cm±1.10 cm. 根据ANGPTL4表达结果分为: ANGPTL4阳性表达组, 48例, 男38例, 女10例, 年龄29-70岁, 平均年龄51.53岁±10.47岁, 直径2.11-6.19 cm, 平均直径4.29 cm±1.09 cm, 其中高分化12例、中分化10例、低分化26例; ANGPTL4阴性表达组, 36例, 男30例, 女6例, 年龄32-67岁, 平均49.90岁±11.80岁, 直径1.87-5.53 cm, 平均4.15 cm±1.12 cm, 其中高分化9例、中分化8例、低分化19例. 两组间年龄(t = 0.666, P = 0.507)、性别(χ^2 = 0.232, P = 0.630)、直径(t = 0.568, P = 0.571), 病理分级(χ^2 = 0.026 , P = 0.987)比较无明显统计学差异(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 CEUS检查: CEUS采用Acuson S2000超声诊断仪, 配有4C1探头(频率4.0 MHz), 随机配备对比脉冲系列成像技术. 造影剂采用声诺维(sono Vue), 按照说明书配备成混悬液. CEUS由一名高年资且经验丰富的超声医师进行操作分析. 首先对病灶进行常规超声检查, 明确肿瘤位置、大小、内部回声、边界、血供等情况. 启动CEUS, 经肘部浅静脉推注造影剂2.4 mL, 同步计时, 观察并存储造影全过程. 选取病灶区域作为感兴趣区, 绘制时间-强度曲线, 获得病灶的增强强度、达峰时间(图1).

1.2.2 血管内皮生长因子水平、ANGPTL4、微血管密度测定: ANGPTL4表达测定: 术后组织标本采用兔抗人ANGPTL4 多克隆抗体(美国Sigma公司), 滴度为1:200, 按照SABC法常规步骤行免疫组化. 随机选取每张切中的5个视野, 根据视野中阳性细胞百分比评分: 0分, 阳性细胞<5%; 1分, 5%-25%; 2分, 25%-50%; 3分, ≥50%. 染色强弱评分: 仅细胞核染蓝色为阴性; 胞核、胞浆以及胞膜染成棕黄色为阳性. 0分, 阴性; 1分, 弱阳性; 2分, 阳性; 3分, 强阳性. ANGPTL4 表达结果判定: 两项之和≤3分判定为阴性表达; >3分判定为阳性表达.

微血管密度(microvessel density, MVD)测定: 术后组织标本经甲醛固定, 石蜡包埋切片, 采用Elivision^{TM}两步法免疫组化染色. 参照Weidner等[4]的校正方法测定MVD.

血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平测定: 清晨, 空腹状态, 采集患者5 mL肘部静脉血, 3000 r/min离心15 min分离血清, -20 ℃冰箱存储. 按照酶联免疫吸附试验进行操作, 测定血清VEGF水平.

统计学处理 应用SPSS 20.0软件统计数据. 计量资料以mean±SD表示, 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; 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ^2检验. 相关性采用Pearson相关分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组间CEUS参数比较 ANGPTL4阳性表达组病灶的增强强度(enhancement intensity, EI)明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05); ANGPTL4阳性表达组病灶的达峰时间(peak to time, TTP)明显短于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1). 高分化HCC的EI低于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 中分化HCC的EI低于低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 高分化HCC的TTP长于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 中分化HCC的TTP长于低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 两组间ANGPTL4、VEGF、MVD水平比较 ANGPTL4阳性表达组的ANGPTL4、MVD及VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3). 高分化HCC的ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05); 中分化HCC的ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于低分化HCC, 差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.3 CEUS参数与ANGPTL4表达水平的相关性 HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关(r = 0.753, R^2 = 567, P<0.05), HCC的TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关(r = -0.730, R^2 = 0.532, P<0.05)(图2).

3 讨论

HCC为富血供肝脏恶性肿瘤, 其发生发展、转移复发与血管新生密切相关[5]. 血管新生是一系列在多因子调控作用下发生的有序而复杂的生物过程. 因此, 全面了解HCC血管新生状态对于临床制定治疗方案, 评估预后有着重要意义.

ANGPTL4作为一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白, 不仅参与葡萄糖代谢以及脂质代谢, 而且在缺氧诱导因子作用下表达上调, 促进肿瘤血管新生、转移复发以及细胞分化[6]. MVD常被应用于评估肿瘤的微小血管增殖状态, 是目前临床评估肿瘤血管生

表 1　两组间超声造影参数比较

组别	例	EI (dB)	TTP (s)
阳性表达组	48	25.25 ± 4.08	19.19 ± 3.37
阴性表达组	36	18.77 ± 3.46	34.31 ± 5.17
t/*P*值		7.675/.000	−16.206/.000

EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

表 2　不同病理分级肝细胞癌超声造影参数比较

组别	例	EI (dB)	TTP (s)
高分化	21	17.73 ± 2.01	33.61 ± 5.98
中分化	18	22.30 ± 2.89[a]	23.88 ± 6.73[a]
低分化	45	24.91 ± 4.84[ab]	19.30 ± 4.33[ab]
F/*P*值		23.862/.000	51.376/.000

与高分化比较, [a]*P*<0.05; 与中分化比较, [b]*P*<0.05. EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

表 3　两组间血管内皮生长因子、ANGPTL4、微血管密度水平比较

组别	ANGPTL4(分)	VEGF (pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
阳性表达组	5.17 ± 0.75	621.27 ± 137.24	70.88 ± 11.22
阴性表达组	1.97 ± 0.77	70.82 ± 12.49	38.30 ± 6.87
t/*P*值	19.009/0.000	23.955/0.000	15.382/0.000

ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

表 4　不同病理分级肝细胞癌间血管内皮生长因子、ANGPTL4、微血管密度水平比较

组别	ANGPTL4(分)	VEGF (pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
高分化	2.00 ± 1.18	71.52 ± 16.35	36.60 ± 6.16
中分化	3.33 ± 1.24[a]	367.58 ± 209.98[a]	50.99 ± 14.72[a]
低分化	4.89 ± 1.25[ab]	564.38 ± 227.92[ab]	68.74 ± 14.64[ab]
F/*P*值	41.419/0.000	46.628/0.000	45.527/0.000

与高分化比较, [a]*P*<0.05; 与中分化比较, [b]*P*<0.05. ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

成的“金标准”, 在恶性肿瘤中MVD数值越高, 肿瘤侵袭能力越强、预后越差[7]. VEGF 即是目前所知的特异性最高、作用最强的肿瘤血管生成正向调节因子. 本研究结果中, ANGPTL4阳性表达组的ANGPTL4、MVD及VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组(*P*<0.05). 证实了随着HCC组织中ANGPTL4表达上调, VEGF合成分泌增加, HCC微小血管生成能力增强, 促使HCC内微血管大量增殖, 为其提供生长发展所需的血供及营养物质.

目前, 临床评估ANGPTL4表达率以及表达强度需通过获取组织标本行病理学检查实现. 该方法存在创伤性、准确取材依赖性等缺点, 应用受到一定限制. 随着超声技术的不断发展, CEUS为肿瘤微循环血流灌注检测开辟了一条全新途径. CEUS时所采用的新型造影剂Sono Vue不会渗透至细胞间隙, 具有血池示踪剂的药代动力学特性[8]. CEUS能通过时间-强度曲线定量分析目标组织的血流动力学状态变化. 本研究结果中, ANGPTL4阳性表达组病灶的EI显高于ANGPTL4阴性表达组(*P*<0.05); 而ANGPTL4阳性表达组的TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组. 说明ANGPTL4阳性表达的HCC组织能在更短的时间内获得更充足的血流灌注

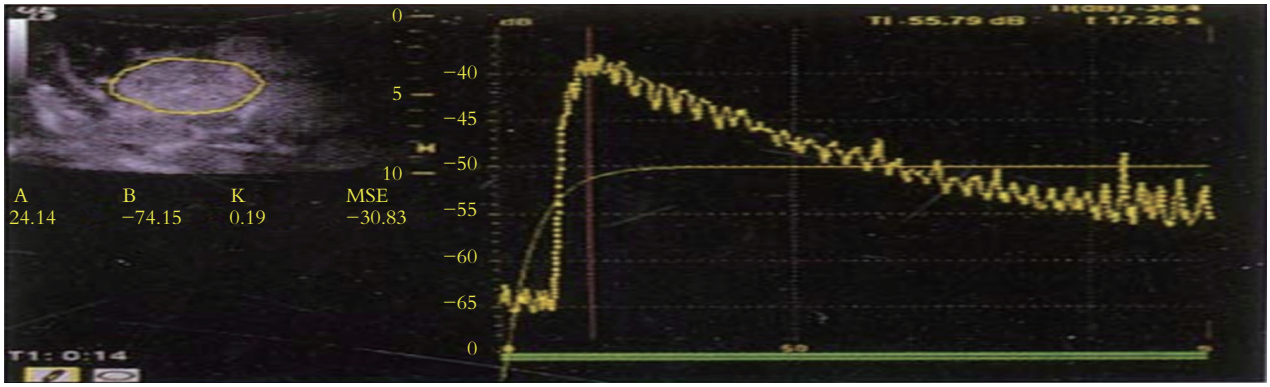


图 1　肝细胞癌的时间-强度曲线示意图.

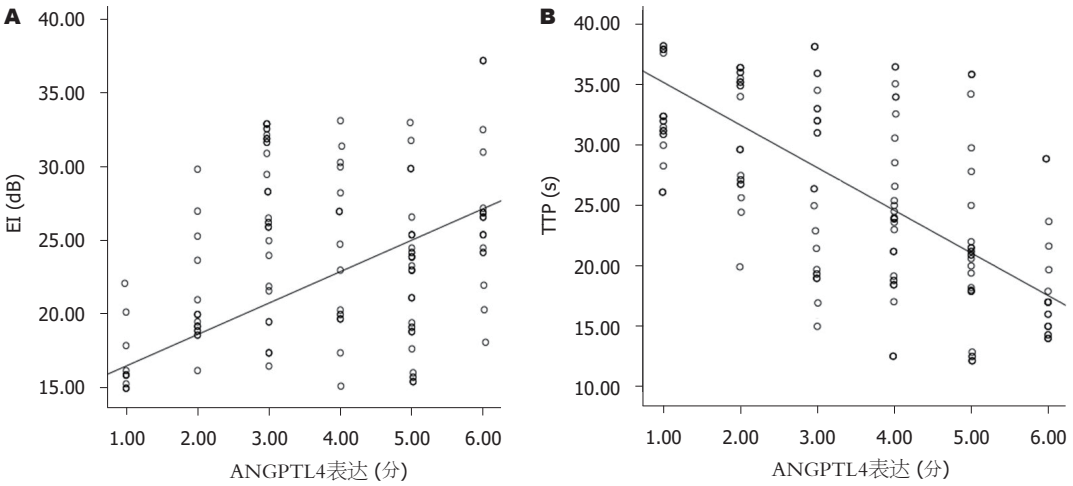


图 2　散点图. A: 增强强度与ANGPTL4表达水平; B: 达峰时间与ANGPTL4表达水平. ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

量. 原因可能是[9,10]: ANGPTL4阳性表达HCC组织通过ANGPTL4、VEGF的表达上调及分泌, 诱导组织生成大量微小血管, 使单位体积内微小血管数量增多, 血流灌注量增大, 增强强度增大. 同时, 由于ANGPTL4阳性表达HCC组织内存在的大量新生微小血管具有基底膜发育不全, 血管平滑肌缺失、动静脉短路等特点, 使微小血管阻力进一步下降, 血流灌注速度增加, 达峰时间缩短. 本研究结果中, HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关(r = 0.753, P<0.05), 而TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关(r = -0.730, P<0.05). 提示CEUS可在一定程度上反映ANGPTL4表达水平状态, 即EI越大或TTP越短, ANGPTL4表达水平越高.

本研究结果显示, 高分化HCC的EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于中分化HCC及低分化HCC, 且中分化HCC的EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于低分化HCC(P<0.05), 而高分化HCC的TTP长于中分化HCC及低分化HCC, 且中分化HCC的TTP长于低分化HCC, (P<0.05). 提示随着HCC恶性程度增加, 其微小血管生成状态越旺盛, 其EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平呈上升趋势, 而TTP呈下降趋势. 证实了HCC恶性程度与其血管新生状态密切相关.

总之, HCC的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平具有一定相关性, 能无创性评估活体HCC组织的ANGPTL4表达水平情况, 间接反映其血管新生状态.

文章亮点

实验背景

准确评估肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织的血管生成素样蛋白4(angiopoietin like 4, ANGPTL4)表达水平, 有助于临床诊治及预后评估.

实验动机

运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析HCC的血流灌注参数, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性, 以期为临床评估活体HCC血管新生状态提供参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨HCC的血流灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性. 结果显示CEUS能客观反映HCC微循环特点, 其血流参数增强强度(enhancement intensity, EI)和达峰时间(peak to time, TTP)与ANGPTL4表达水平具有较好相关性, 可间接反映HCC血管新生状态.

实验方法

本篇论文为了达到目标运用CEUS观察HCC微循环血供特征. CEUS能实时显示肿瘤组织的微循环血流灌注状态, 从而间接反映其血管新生情况.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示ANGPTL4阳性表达组病灶的EI、MVD、VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 而TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组(P<0.05); HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关, 而TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关. 本研究结果说明CEUS能敏感反映HCC血流灌注状态, 间接反映ANGPTL4表达情况, 有助于临床评估活体HCC的血管新生情况.

实验结论

HCC的微循环血流状态与ANGPTL4、MVD及VEGF水平密切相关. CEUS作为一种无创性的微循环血流监测手段, 不仅有助于肿瘤良恶性质的鉴别诊断, 而且能动态观察以及定量分析肿瘤的微循环灌注特征, 间接反映肿瘤血管新生情况. 本研究运用CEUS分析HCC微循环灌注特征, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性,以期间接反映HCC血管新生情况. 本研究通过实验发现, HCC的EI、TTP均与ANGPTL4表达水平具有良好相关性. 证实了CEUS可用于无创性评估活体HCC的ANGPTL4表达水平, 进而间接评估活体HCC血管新生情况.

展望前景

HCC病灶位置较深时, 不利于CEUS分析评估, 而HCC病灶靠近膈顶或靠近胃肠道时, 易受气体干扰而影响CEUS评估. 未来研究的方向为CEUS在HCC抗血管生成治疗中的临床应用价值, 最佳方法是运用动态三维CEUS分析HCC的微循环血流状态.

4 参考文献

1 van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]

2 Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017; 48: 238-240 [PMID: 28626852 DOI: 10.1007/s12029-017-9959-0]

3 Gray NE, Lam LN, Yang K, Zhou AY, Koliwad S, Wang JC. Angiopoietin-like 4 (Angptl4) protein is a physiological mediator of intracellular lipolysis in murine adipocytes. *J Biol Chem* 2012; 287: 8444-8456 [PMID: 22267746 DOI: 10.1074/jbc.M111.294124]

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 罗威明, 单文姣, 张子敬, 郝一. 不同形态亚型的结节型肝细胞癌病理组织中VEGF、微血管密度表达及其临床意义. 肝脏 2015; 20: 583-586 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.08.003]

6 周帅阳, 龚卫娟, 肖炜明. 血管生成素样蛋白4在消化系统肿瘤中的作用机制. 国际肿瘤学杂志 2018; 45: 371-374 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.06.013]

7 Leon SP, Folkerth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996; 77: 362-372 [PMID: 8625246 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<362::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Z]

8 Rübenthaler J, Paprottka KJ, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation - diagnostic performance compared with histopathological results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 66: 311-316 [PMID: 28527202 DOI: 10.3233/CH-179105]

9 丁雪明, 李智贤, 韦康来, 庞彩霞, 邹良英. 肝细胞癌的超声造影定量灌注参数与MVD、VEGF表达的关系. 中国超声医学杂志 2009; 25: 1054-1057 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2009.11.015]

10 杨一林, 段云友, 杨瑞静, 刘禧, 刘杰 . 超声造影时间强度量化分析与肝细胞肝癌VEGF表达及微血管密度间关系的初步研究. 中华超声影像学杂志 2011; 20: 307-310 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2011.04.011]

科学编辑: 王禹乔 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5月28日; 28(10): 384-388

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.384

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

老年慢性功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性分析120例

盛雪芬

盛雪芬, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321000

盛雪芬, 主管护师, 主要从事老年精神疾病的临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由盛雪芬独立完成.

通讯作者: 盛雪芬, 主管护师, 321000, 浙江省金华市宾虹西路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. shengxuefenjh@126.com

收稿日期: 2020-03-19
修回日期: 2020-04-03
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-05-28

Correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in 120 elderly patients with chronic functional constipation

Xue-Fen Sheng

Xue-Fen Sheng, Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xue-Fen Sheng, supervisor nurse, Second Hospital of Jinhua City, No. 158, Fangyan Street, West Binhong Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. shengxuefenjh@126.com

Received: 2020-03-19
Revised: 2020-04-03
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

The change of living standard has changed the life style of the elderly. Chronic functional constipation (FC) seriously affects the health of the elderly and their sleep quality. The proposal of the brain-gut axis theory has attracted much attention from medical researchers. This study investigated the correlation between sleep quality and sleep cognition in elderly FC patients, with an aim to provide an objective basis for clinical use of targeted and precise cognitive behavioral intervention measures.

AIM

To explore the correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in elderly patients with chronic FC.

METHODS

One hundred and twenty chronic FC elderly patients treated from July 2017 to July 2019 at the Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Province were selected as study subjects. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scale and the dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16 (DBAS-16) were used to assess the sleep quality and sleep belief and attitude, respectively. Pearson correlation analysis was performed to assess the correlation of sleep quality with sleep belief and attitude.

RESULTS

Compared with normal people, the sleep latency, sleep time, sleep efficiency, sleep disorder, daytime function, and total PSQI score of elderly FC patients all increased significantly ($P < 0.05$), while the scores of sleep quality and use of hypnotic drugs were all significantly lower ($P < 0.05$). The total DBAS-16 score of elderly FC patients was 48.12 ± 8.69, and the scores of the consequences of insomnia, sleep anxiety, sleep expectation, and drugs were 12.96 ± 4.98, 18.95 ± 5.12, 4.49 ± 2.36, and 10.36 ± 3.12, respectively. The consequences of insomnia were negatively correlated with sleep disorders and daytime function (r = -0.131 and -0.135, respectively). Sleep anxiety was negatively correlated with sleep quality, sleep latency, sleep time, sleep efficiency, hypnotic drugs, daytime function, and total PSQI score (r = -0.359, -0.228,

-0.312, -0.224, -0.152, -0.221, and -0.376, respectively). Sleep expectation was negatively correlated with sleep efficiency and daytime function (r = -0.103 and -0.153, respectively). There was a negative correlation between drugs and sleep quality, sleep latency, sleep time, hypnotic drugs, and PSQI total score (r = -0.167, -0.142, -0.119, -0.434, and -0.211, respectively). The total DBAS-16 score was negatively correlated with the seven dimensions of sleep disorders and the total score of PSQI.

CONCLUSION
The sleep quality of elderly patients with chronic FC is correlated with their sleep belief and attitude. Medical workers should enhance the awareness of sleep belief and attitude among elderly FC patients to improve sleep cognition and quality.

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

Key Words: Elderly; Chronic functional constipation; Hospitalization; Sleep quality; Sleep belief; Attitude

Citation: Sheng XF. Correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in 120 elderly patients with chronic functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 384-388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/384.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.384

摘要

背景
生活水平的变化改变了老年人的生活方式, 慢性功能性便秘(functional constipation, FC)严重影响老年人的生活健康和睡眠质量. 脑肠轴学说的兴起备受广大医护人员的热点关注. 因此, 本研究对老年FC患者睡眠质量与其睡眠认知的相关性进行研究, 以为临床采取针对性精准化的认知行为干预措施提供客观依据.

目的
探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性.

方法
选择2017-07/2019-07在浙江省金华市第二医院住院的老年慢性FC患者120例为研究对象, 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表, 睡眠信念与态度量表(dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16, DBAS-16)进行调查, 采用SPSS 23.0软件分析数据, 睡眠信念及态度与睡眠质量采用Pearson相关性分析.

结果
与常模比较, 老年FC患者入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能及PSQI总分等均升高, 差异比较与统计学意义(P<0.05), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均低于常模, 差异比较与统计学意义(P<0.05). 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分, 其中失眠所致后果评分为12.96分±4.98分, 对睡眠的担忧评分为18.95分±5.12分, 对睡眠的期望评分为4.49分±2.36分, 对药物的评分为10.36分±3.12分. 失眠所致后果与睡眠障碍、日间功能呈负相关(r = -0.131, -0.135); 对睡眠的担忧与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、日间功能、PSQI总分呈负相关(r = -0.359, -0.228, -0.312, -0.224, -0.152, -0.221, -0.376); 对睡眠的期望与睡眠效率、日间功能呈负相关(r =-0.103, -0.153); 药物与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、催眠药物、PSQI总分呈负相关(r = -0.167, -0.142, -0.119, -0.434, -0.211); DBAS-16总分与睡眠障碍的7个维度及PSQI总分均呈负相关.

结论
老年慢性FC患者的睡眠质量与睡眠信念及态度具有相关性, 医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

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

关键词: 老年; 慢性功能性便秘患者; 住院; 睡眠质量; 睡眠信念; 态度

核心提要: 老年慢性FC严重影响患者生活质量, 睡眠对人体健康有着重要作用. 因此, 探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的关系已成为临床医护人员研究的热点之一.

文献来源: 盛雪芬. 老年慢性功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性分析120例. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 384-388
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/384.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.384

0 引言
近年来, 生活水平的提高和生活节奏的加快改变了老年人的生活方式, 随着人口老龄化的增加, 慢性功能性便秘(functional constipation, FC)的发病率逐年上升, 严重影响老年人的生活健康[1,2]. 睡眠是人类必不可少的生理活动反应, 对人体健康有着重要作用, 目前主要通过提高患者认知能力以改善睡眠质量. 新近研究表明[3,4], 脑肠轴学说的兴起备受广大医护人员的热点关注, 众多学者对脑和胃肠之间的关系研究越来越多, 也取得了一定的进展. 但是, 目前很少有学者探索睡眠认知对老年FC患者睡眠质量的影响. 因此, 本研究对老年FC患者睡眠

质量与其睡眠认知的相关性进行研究, 以为临床采取针对性精准化的认知行为干预措施提供客观依据. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-07/2019-07在浙江省金华市第二医院住院的老年慢性FC患者120例为研究对象. 其中男性64例, 女性56例; 年龄61-79岁, 平均68.3岁±9.4岁; 病程1-14年, 平均7.2年±年3.8年. 诊断均符合罗马Ⅳ老年FC诊断标准. 纳入标准: (1)具有一定的语言沟通能力和理解能力者; (2)便秘病程≥1年; (3)均知情同意者; (4)通过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)有肠道器质性疾病者; (2)非老年患者; (3)住院患者但夜间不在医院者; (4)有精神疾病史者; (5)有严重心肝肾疾病者; (6)近1 mo内因其他疾病持续住院者, 或作息时间不规律者; (7)依从性差者; (8)文盲者.

1.2 方法 在入院后第3天对患者进行睡眠质量和睡眠信念与态度量表(dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16, DBAS-16)评分测定(因为患者自入院始至第3 d失眠发生率高[5]). 课题负责人发放量表, 认真细心向患者讲解注意事项和如何填写, 量表当场填写, 当场收回. (1)睡眠质量的测量: 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表[6]. 该量表由睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续时间、睡眠效率、睡眠紊乱、服用药物情况和白天功能状态7个维度组成, 每个维度按0-3分等级计分, 总分21分, PSQI>7分表示睡眠质量下降, PSQI≤7分表示睡眠质量正常, 得分越高睡眠质量越差; (2)DBAS-16[7]: 该量表包括失眠所致后果、关于睡眠的担忧、对于睡眠的期望以及药物4个因子, 总分越低表示睡眠信念和态度的不合理程度越严重. Cronbach α系数为0.786, 总重测信度为0.928.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计数资料以(%)表示, 采用χ^2检验;计量资料以mean±SD表示; 睡眠信念及态度与睡眠质量采用Pearson相关性分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷120份, 当场回收问卷120份, 问卷有效回收率为100%.

2.2 老年FC患者住院睡眠质量情况分析 与常模比较[8], 老年FC患者入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能及PSQI总分等均升高, 差异比较与统计学意义(P<0.05), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均低于常模, 差异比较与统计学意义(P<0.05)(表1).

2.3 老年FC患者睡眠信念与态度得分情况 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分, 其中失眠所致后果评分为12.96分±4.98分, 对睡眠的担忧评分为18.95分±5.12分, 对睡眠的期望评分为4.49分±2.36分, 对药物的评分为10.36分±3.12分.

2.4 老年FC患者睡眠质量与睡眠信念和态度的相关性分析 失眠所致后果与睡眠障碍、日间功能呈负相关(r = -0.131, -0.135); 对睡眠的担忧与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、日间功能、PSQI总分呈负相关(r = -0.359, -0.228, -0.312, -0.224, -0.152, -0.221, -0.376); 对睡眠的期望与睡眠效率、日间功能呈负相关(r = -0.103, -0.153); 药物与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、催眠药物、PSQI总分呈负相关(r = -0.167, -0.142, -0.119, -0.434, -0.211); DBAS-16总分与睡眠障碍的7个维度及PSQI总分均呈负相关(表2).

3 讨论

脑-肠之间存在着一个复杂的神经-内分泌网络, 即脑肠轴, 其是连接胃肠道和中枢神经系统的双向调节轴[9]. 众多学者对脑肠轴研究最多的消化系统疾病是功能性消化不良, 肠易激综合症等[10], 但对便秘通过脑肠轴研究报道较少. 因此, 本研究根据脑肠轴学说理论对慢性FC患者的睡眠质量进行研究, 结果表明, 老年FC患者均在一定程度的睡眠障碍, 与常模比较, 老年FC患者入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能及PSQI总分等均升高(P<0.05), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均低于常模(P<0.05). 由此说明, 老年FC患者睡眠质量问题形势严峻, 不容乐观. 所以, 在日常工作中, 医护人员要提高对老年FC患者睡眠质量的关注度, 提高患者对睡眠问题的正确认知, 及时针对存在的睡眠问题采取合理的干预措施.

本研究结果表明, 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分. 采用DBAS-16量表评估老年FC患者对睡眠的认知能力, 主要从对睡眠的期望, 对失眠所致后果的认知, 对睡眠的担忧以及对于睡眠药物的看法等方面进行, 尤其是后2个方面. 对睡眠的担忧与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、催眠药物、日间功能、PSQI总分呈负相关; 对药物的看法与睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、催眠药物、PSQI总分呈负相关. 国外有学者研究表明[11,12], 对睡眠的担忧和睡眠质量呈现双向的影响作用, 负向认知会增加老年FC患者的负面情绪, 加重睡眠障碍. 对睡眠的担忧既是引起失眠的诱因, 也是加重短暂性失眠的主要因素, 长时间的担忧将导致患者顽固性失眠[13]. 因此转移患者对夜间睡眠担忧的注意力可能是改善睡眠质量的一种有效方法. 对于睡眠药物的看法, 老年FC患者为了白天保持清醒并

表 1　老年功能性便秘患者住院睡眠质量情况分析(mean ± SD)

项目	睡眠质量	入睡时间	睡眠时间	睡眠效率	睡眠障碍	催眠药物	日间功能	总分
患者	1.09 ± 0.67	1.24 ± 0.78	1.21 ± 0.65	1.25 ± 0.84	1.49 ± 0.54	0.21 ± 0.08	1.55 ± 0.48	7.98 ± 2.03
常模	1.27 ± 0.65	1.07 ± 0.58	0.85 ± 0.37	0.73 ± 0.26	1.02 ± 0.43	0.32 ± 0.12	1.12 ± 0.43	6.27 ± 1.96
*t*值	−2.675	2.754	6.476	8.265	14.353	−3.276	7.281	7.029
*P*值	0.005	0.006	<0.01	<0.01	<0.01	0.064	<0.01	<0.01

表 2　老年功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念和态度的相关性分析

项目	失眠所致后果	对睡眠的担忧	对睡眠的期望	药物	DBAS−16总分
睡眠质量	−0.045	−0.359[b]	0.064	−0.167[b]	−0.215[b]
入睡时间	−0.032	−0.228[b]	0.088	−0.142[b]	−0.142[b]
睡眠时间	−0.043	−0.312[b]	0.062	−0.119[a]	−0.169[b]
睡眠效率	−0.036	−0.224[b]	−0.103[a]	−0.092	−0.118[a]
睡眠障碍	−0.131[a]	−0.096	−0.027	0.006	−0.116[a]
催眠药物	−0.001	−0.152[b]	0.054	−0.432[b]	−0.178[b]
日间功能	−0.135[b]	−0.221[b]	−0.153[b]	−0.013	−0.213[b]
PSQI总分	−0.087	−0.376[b]	0.046	−0.211[b]	−0.258[b]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01. DBAS−16: 睡眠信念与态度量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

状态良好, 相信服用安眠药后能带来的益处, 是一种主管错误. 国外学者研究表明[14], 长期滥用和突然停用安眠药会加重失眠, 严重者可能会产生药物依赖性, 甚至导致抑郁症等, 严重影响患者生活质量. 睡眠信念与态度对患者睡眠质量影响较大(*P*<0.05). 国外有学者研究表明[15], 提高患者对睡眠的认知干预能有效提高睡眠效率, 延长睡眠时间, 改善睡眠质量, 可见睡眠认知与睡眠质量密切相关. 所以对老年FC患者采取睡眠知识的强化意识能有效促进健康睡眠, 改善睡眠质量. 除此, 医护人员要正确评估患者的睡眠情况, 包括用药史, 对药物的错误看法等, 帮助患者建立正确的对睡眠药物的认知, 从而改善睡眠质量.

综上所述, 健康睡眠对老年FC患者尤为重要, 老年FC患者的睡眠质量与睡眠信念及态度具有相关性, 对睡眠担忧和对睡眠药物的看法是影响患者睡眠质量的重要认知. 医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

文章亮点

实验背景

慢性功能性便秘(functional constipation, FC)严重影响老年人的生活健康, 睡眠对人体健康有着重要作用. 脑肠轴学说的兴起备受广大医护人员的热点关注, 目前很少有学者探索睡眠认知对老年FC患者睡眠质量的影响. 因此, 对老年FC患者睡眠质量与其睡眠认知的相关性进行探讨分析具有重要意义.

实验动机

探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性, 以为临床治疗提供参考价值.

实验目标

探讨老年慢性FC患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性.

实验方法

对老年FC患者采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表, 睡眠信念与态度量表(dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale-16, DBAS-16)进行调查.

实验结果

老年FC患者入睡时间, 睡眠时间, 睡眠效率, 睡眠障碍, 日间功能及PSQI总分等均升高(*P*<0.05), 而睡眠质量及催眠药物的使用评分均降低(*P*<0.05). 老年FC患者DBAS-16总分为48.12分±8.69分. 失眠所致后果与睡眠障碍, 日间功能呈负相关; 对睡眠的担忧与睡眠质量, 入睡时间, 睡眠时间, 睡眠效率, 催眠药物, 日间功能, PSQI总分呈负相关; 对睡眠的期望与睡眠效率, 日间功能呈

负相关; 药物与睡眠质量, 入睡时间, 睡眠时间, 催眠药物, PSQI总分呈负相关; DBAS-16总分与睡眠障碍的7个维度及PSQI总分均呈负相关.

实验结论

老年慢性FC患者的睡眠质量与睡眠信念及态度具有相关性, 医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

展望前景

医护人员应增强老年FC患者对睡眠信念及态度的意识, 提高睡眠认知, 改善睡眠质量.

4 参考文献

1 Zeng Y, Yang L, Li Z. Beliefs and attitudes on sleep and related factors in insomnia patients comorbid with bipolar disorder. *Sleep Med* 2017; 40: e193 [DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.563]

2 Park HY, Seo SA, Yoo H, Lee K. Medication adherence and beliefs about medication in elderly patients living alone with chronic diseases. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 175-181 [PMID: 29416319 DOI: 10.2147/PPA.S151263]

3 Le Calvé S, Somme D, Prud'homm J, Corvol A. Blood transfusion in elderly patients with chronic anemia: a qualitative analysis of the general practitioners' attitudes. *BMC Fam Pract* 2017; 18: 76 [PMID: 28697791 DOI: 10.1186/s12875-017-0647-8]

4 Wei L, Champman S, Li X, Li X, Li S, Chen R, Bo N, Chater A, Horne R. Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in China. *BMJ Open* 2017; 7: e017293 [PMID: 28982826 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017293]

5 Mokaya J, Gray WK, Carr J. Beliefs, knowledge and attitudes towards Parkinson's disease among a Xhosa speaking black population in South Africa: A cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 41: 51-57 [PMID: 28551322 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.009]

6 Hewitt T, Killinger KA, Hiller S, Boura JA, Lutz M. Exploring Racial Differences Surrounding Prostate Cancer Screening: Beliefs and Attitudes in Community Dwelling Men Attending an Urban Men's Health Event. *Am J Mens Health* 2018; 12: 1929-1936 [PMID: 29952245 DOI: 10.1177/1557988318784838]

7 Morin Chabane S PT, MSc, Coutinho F OT, PhD, Laliberte M PT, PhD, Feldman D PT, PhD. Outpatient physiotherapists' attitudes and beliefs toward patients with chronic pain: A qualitative study. *Physiother Theory Pract* 2020; 36: 85-94 [PMID: 29873572 DOI: 10.1080/09593985.2018.1481161]

8 Taspinar F, Taspinar B, Ozkan Y, Afsar E, Gul C, Durmaz ED. Relationship between fear avoidance beliefs and burnout syndrome in patients with lumbar disc herniation. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2016 [PMID: 27341644 DOI: 10.3233/BMR-160725]

9 Gardner T, Refshauge K, Smith L, McAuley J, Hübscher M, Goodall S. Physiotherapists' beliefs and attitudes influence clinical practice in chronic low back pain: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *J Physiother* 2017; 63: 132-143 [PMID: 28655562 DOI: 10.1016/j.jphys.2017.05.017]

10 Quicke JG, Foster NE, Ogollah RO, Croft PR, Holden MA. Relationship Between Attitudes and Beliefs and Physical Activity in Older Adults With Knee Pain: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1192-1200 [PMID: 27696795 DOI: 10.1002/acr.23104]

11 Sharath SE, Kougias P, Barshes NR. The influence of pain-related beliefs on physical activity and health attitudes in patients with claudication: A pilot study. *Vasc Med* 2017; 22: 378-384 [PMID: 28545320 DOI: 10.1177/1358863X17709944]

12 Lang C, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Colledge F, Gerber M. Validation of the German version of the short form of the dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale (DBAS-16). *Neurol Sci* 2017; 38: 1047-1058 [PMID: 28321516 DOI: 10.1007/s10072-017-2921-x]

13 Jin L, Zhou J, Peng H, Ding S, Yuan H. Investigation on dysfunctional beliefs and attitudes about sleep in Chinese college students. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 1425-1432 [PMID: 29910619 DOI: 10.2147/NDT.S155722]

14 Lee J, Park S. The relationship between physical capacity and fear avoidance beliefs in patients with chronic low back pain. *J Phys Ther Sci* 2017; 29: 1712-1714 [PMID: 29184274 DOI: 10.1589/jpts.29.1712]

15 Fu N, Jacobson K, Round A, Evans K, Qian H, Bressler B. Transition clinic attendance is associated with improved beliefs and attitudes toward medicine in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5405-5411 [PMID: 28839441 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5405]

科学编辑: 王禹乔 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5月28日; 28(10): 389-392

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i10.389

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

病例报告 CASE REPORT

新型冠状病毒肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血1例的非内镜治疗体会

章诺贝, 陈 新

章诺贝, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330000

陈新, 南昌大学第二附属医院核医学科 江西省南昌市 330000

章诺贝, 副主任医师, 副教授, 从事消化系统疾病综合诊治.

作者贡献分布: 收集资料和论文撰写由章诺贝完成; 后续修改和整理由陈新完成.

通讯作者: 章诺贝, 博士, 副教授, 副主任医师, 330000, 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. znbicx@163.com

收稿日期: 2020-03-17
修回日期: 2020-05-06
接受日期: 2020-05-14
在线出版日期: 2020-05-28

Non-endoscopic treatment of COVID-19 complicated with cirrhosis and esophageal gastric varices bleeding: A case report

Nuo-Bei Zhang, Xin Chen

Nuo-Bei Zhang, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Xin Chen, Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Nuo-Bei Zhang, PhD, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No. 1, Minde Road, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. znbicx@163.com

Received: 2020-03-17
Revised: 2020-05-06
Accepted: 2020-05-14
Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatic cirrhosis combined with esophageal and gastric varicose vein rupture bleeding is one of the common clinical critical illnesses. If combined with corona virus disease-2019 (COVID-19), the mortality rate is very high, especially because many COVID-19 designated medical institutions do not have the expertise diagnosis and treatment equipment and protective conditions in the special period of COVID-19 epidemic, which makes the treatment extremely difficult.

CASE SUMMARY

A patient with COVID-19 complicated by cirrhosis and esophageal gastric varices bleeding was successfully rescued after non-endoscopic and non-interventional treatment.

CONCLUSION

In the special period of COVID-19 epidemic, due to the limitation of special diagnosis and treatment equipment and protective conditions, it is necessary to be more cautious to predict the condition in advance and accurately and to develop a comprehensive emergency plan for the acute and critical illnesses which are common in the clinic. Only in this way can we provide a stronger guarantee for rescue work.

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

Key Words: Esophageal and gastric varices bleeding; COVID-19; Hemorrhagic shock; Non-endoscopic; Rescue; Emergency plan

Citation: Zhang NB, Chen X. Non-endoscopic treatment of COVID-19 complicated with cirrhosis and esophageal gastric

varices bleeding: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(10): 389-392
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.389

摘要

背景

肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血是临床常见的急危重症之一, 若合并新型冠状病毒(coronavirus disease-2019, COVID-19) 肺炎, 患者死亡率极高, 尤其是因为在COVID-19疫情特殊时期多数COVID-19定点医疗机构不具备行内镜诊疗的设备及护防条件, 治疗异常棘手.

病例简介

1例COVID-19肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张大出血的患者, 通过非内镜非介入治疗后抢救成功.

结论

在COVID-19肺炎疫情的特殊时期, 由于特殊诊疗设备及防护条件的限制, 因此对临床上常见的急危重症, 需要更加谨慎的对病情进行提前、准确的预判和并制定完善的应急预案, 只有这样才可以为抢救工作提供更为有力的保障.

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

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂大出血; 新型冠状病毒肺炎; 失血性休克; 非内镜; 抢救; 应急预案

核心提要: 新型冠状病毒(coronavirus disease-2019, COVID-19)肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血病情危笃, 尤其是因为在COVID-19肺炎疫情特殊时期, 多数COVID-19肺炎定点医疗机构不具备行内镜诊疗设备及护防条件, 使其治疗异常棘手. 因此, 要比平时更加准确、到位地对病情进行评估, 更加积极地做好预案, 只有这样才能使此类患者得到更加及时、有力的救治.

文献来源: 章诺贝, 陈新. 新型冠状病毒肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血1例的非内镜治疗体会. 世界华人消化杂志 2020; 28(10): 389-392
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/389.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i10.389

0 引言

众所周知, 内镜治疗是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的一线疗法[1]. 但在此新冠疫情的特殊时期, 较多新型冠状病毒(coronavirus disease-2019, COVID-19)肺炎定点医疗机构不具备行消化内镜的专业设备及防护条件, 那对于这类COVID-19肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者的救治就变得异常棘手, 现将我们对1例病例的处理报道如下:

1 病例简介

患者男, 33岁, 武汉市常住居民, 发病以前一直居住生活在武汉市, 入院前10 d出现解成形黑便1次, 量约150 g, 伴有干咳, 无头晕、心慌, 晕厥, 黑矇, 无腹痛, 腹胀, 无畏寒、发热, 遂入当地医院就诊, 肺部及上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)显示: 双肺野见散在多发斑片状磨玻璃斑片影, 肝实质呈颗粒感, 肝缘浅波浪状, 肝裂增宽, 脾大, 食道中下段前壁增厚, 提示病毒性肺炎, 肝硬化, 脾大, 门脉高压(食管胃底静脉曲张). 鼻咽拭子实时荧光实时荧光逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测新型冠状病毒核酸阳性, 结合患者流行病学, 临床表现及胸腹部影像学检查结果诊断为“肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血, COVID-19肺炎”转入本医疗队所在COVID-19肺炎定点院进一步治疗. 该患者饮酒约2年余, 每日三餐均饮酒, 每天3-4瓶劲酒, 无慢性肝炎病史. 入院查体: 体温36.5 ℃, 脉搏56次/分, 呼吸20次/分, 血压107/72 mmHg. 辅助检查: 血常规示血红蛋白72 g/L, 白细胞5.7×10^9/L, 中性粒细胞4.45×10^9/L, 淋巴细胞0.76×10^9/L, 肝肾功能示白蛋白31.1 g/L, 总胆红素74.2 mmol/L, 直接胆红素15.9 mmol/L, 丙氨酸氨基转移酶14 U/L, 天丙冬氨酸氨基转移酶40 U/L, 碱性磷酸酶53 U/L, r-谷氨酰转移酶29 U/L, 肌酐69.78 μmol/L, 凝血功能示: FIB 1.53 g/L, INR 1.33, APTT 43.4 s, PT 16.2 s. 入院后复查肺部及上腹部CT: 双肺野见散在多发淡薄磨玻璃密度片影, 边界欠清, 符合病毒性肺炎, 肝脏形态异常, 呈肝硬化表现, 脾大, 食管胃底静脉曲张(图1).

2 最终诊断

酒精性肝硬化(失代偿期), 食管胃底静脉曲张破裂出血, COVID-19肺炎.

3 治疗

经予禁食, 艾司奥美拉挫抑酸, 生长抑素微量泵入降低门脉压力、还原型谷胱甘肽护肝, 补液、维持水电解质平衡等治疗, 同时给予阿比多尔抗病毒及莲花清瘟胶囊清热解毒治疗.

3 d后患者大便转黄, 无发热, 偶有干咳, 开始进食冷流质, 期间因疫情特殊时期, 本医疗队所在COVID-19肺炎定点医院不具备行内镜及介入诊疗的专业设备及防护条件, 故未行内镜下食管曲张静脉套扎和胃底曲张静脉组织胶注射术及TIPS手术, 此外, 因患者心率偏慢

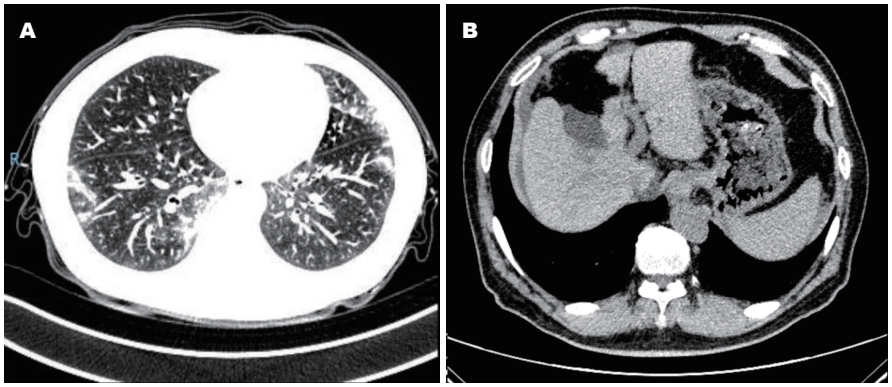


图 1　计算机断层扫描检查. A: 胸部; B:上腹部.

故未使用非选择性β受体阻滞剂减少心输出量降低门静脉压力. 在此期间监测患者血红蛋白始终在69-71 g/L之间波动, 考虑到因特殊时期未对患者进行内镜或介入干预, 患者存在再出血的风险, 且患者红细胞储备差, 因此先后分次给予输注红细胞悬液共6U, 后复查血常规示血红蛋白达85 g/L. 并决定给予预先颈内静脉中心静脉置管, 同时调配好一根三腔二囊管及气管插管装置放在本病区备用.

患者于进食冷流质后第6天上午突然出现大呕血, 量约1500 mL, 血压低至70/40 mmHg, 心率109次/分, 出现神智淡漠, 四肢发凉, 嗜睡等失血性休克表现, 急查血红蛋白48 g/L. 遂通过预先置好的中心静脉导管以及新增开的静脉通道给予积极扩容, 补液及输血, 并给予艾司奥美拉唑静推后静脉泵入给药, 生长抑素及特利加压素静脉泵入以降低门脉压力, 调控内脏血流及抗生素预防感染等治疗, 同时立即给予置入三腔二囊管压迫止血治疗, 经过上述抢救措施, 患者血压升至95/60 mmHg, 中心静脉压力8 cm水柱, 患者病情得以稳定. 最后诊断为酒精性肝硬化(失代偿期), 肝功能为Child B级, 食管胃底静脉曲张破裂大出血, COVID-19肺炎.

4 结果和随访

次日将患者转入有行内镜诊疗条件的其他定点医院进一步治疗, 2 d后行电子胃镜示重度食管胃底静脉曲张, 先后行经内镜胃底组织胶注射及食管曲张静脉套扎术, 后大便转黄, 2次复查冠状病毒核酸阴性, 无发热, 无呼吸道症状, 肺部影像学较前明显改善, 患者出院继续回当地医疗机构隔离[2].

5 讨论

肝硬化食管胃底静脉曲张大出血本身就是临床上的急危重症之一, 若患者合并COVID-19肺炎, 对病人来说无疑是雪上加霜, 死亡率极高, 治疗异常棘手, 尤其是因为在特殊时期很多COVID-19肺炎定点医疗机构不具备行内镜及介入的专门设备及严格的护防要求, 所以对于这类病人来说更应该做到未雨绸缪, 做好应急备案. 如在本例病人第一次止血后, 我们并未放松警惕, 患者血红蛋白始终在维持在70 g/L左右的较低水平, 考虑到因疫情特殊时期未对患者进行内镜或介入干预, 患者存在再出血的风险, 若患者再次出血此时红细胞储备差, 后果将是致命性的, 因此, 分次给予间断输血后贫血较前明显改善; 并决定预先给予经颈内静脉中心静脉置管, 避免患者若再次出血, 医生穿着防护服, 带防护眼罩及多层手套行动不便, 届时再紧急行中心静脉置管此精细操作, 无疑会增加操作难度以及医生和病人的紧张感, 延误宝贵的抢救时机. 抢救失血性休克不仅要强调补液的总量, 更应重视扩容的速度, 常规外周静脉补液达不到抢救失血性休克所要求的扩容速度, 而经中心静脉可快速有效的补充血容量, 维持重要组织脏器的灌注[3]; 同时考虑到三腔二囊管可使80%~90%的食管胃底静脉曲张破裂出血得以控制, 因此, 事先调配好子一根三腔二囊管于本病区备用, 避免患者若再次出血~~不会~~因无法行内镜及介入止血而导致不能及时获得有效的止血措施[1]. 另外, 为避免患者呕血时血块堵塞呼吸道造成窒息, 还事先准备好了立即行气管插管的所需装置. 由此病例我们体会到, 对患者病情提前、准确的预判和完善的应急预案可为抢救工作提供更有力的保障.

6 结论

在COVID-19肺炎疫情的特殊时期, 对临床上常见的急危重症, 要比平时更加准确、到位地对病情进行评估, 更加积极地做好预案, 只有这样才能使得合并临床急危重症的COVID-19肺炎患者得到更加及时、有力的救治.

7 参考文献

1　中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化

门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版). 中华外科杂志 2019; 57: 885-892 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.12.002]
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)
3 Ahn S, Ryu HG, Koo CH, Choi S, Lee JH, Jang IK. Validation of the ipsilateral nipple as the needle directional guide during right internal jugular vein catheterization: A prospective observational study. *Asian J Surg* 2019; 42: 362-366 [PMID: 29804710 DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.04.003]

科学编辑: 王禹乔 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
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2020年5月28日; 28(10): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
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 6 月 8 日　　第 28 卷　　第 11 期　　(Volume 28 Number 11)



11/2020

《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 11>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年六月八日 第二十八卷 第十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年6月8日 第28卷 第11期 (总第655期)

述评

393 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景

张强, 张秀芳, 牛春燕

基础研究

401 lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响

颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈亮

临床研究

410 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响

曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕

文献综述

417 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展

侯钦, 林洁纯, 吴灵飞

428 甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展

王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌

435 促进大肠癌血管新生相关因素研究进展

李明月, 范恒, 胡德胜

研究快报

443 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析

叶雅玲, 钱希, 吕璨

448 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究

俞月笑, 杨群英

消　　息

400 《世界华人消化杂志》修回稿须知
409 《世界华人消化杂志》栏目设置
427 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
434 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

王荣福, 教授、主任医师、博士生导师, 北大医院和北大国际医院核医学科. 主要从事核医学分子影像诊断和放射性核素靶向治疗临床工作, 利用核素示踪技术践行临床医学在恶性肿瘤的影像诊断与核素治疗、心脑血管疾病的精准医疗及多模态跨尺度生物医学成像技术, 大数据人工智能临床应用和新型放射性药物研发及临床转化应用研究等. 现任北医核医学系主任, 北大学医院核医学科前任主任和北大国际医院核医学科主任. 全国高建委名医名院发展促进专业委员会核医学专委会主委, 为全国“核技术应用”重点学科学术带头人, 担任国内外多种学术期刊主编或编委, 《世界华人消化杂志》常务副主编. 承担多项国家和部委级课题, 主编教材20部和专著3部, 发表论文500多篇（SCI收录50多篇, 最高IF42.082）, 获3项中国发明专利和5项部委级成果奖.

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 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 2020-06-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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 11 June 8, 2020

EDITORIAL

393 Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases
Zhang Q, Zhang XF, Niu CY

BASIC RESEARCH

401 LncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p
Yan WX, Qi XZ, Sun YS, Lin JX, Zhou HZ, Chen L

CLINICAL RESEARCH

410 Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation
Zeng X, Yang SW, Yang HQ, Chen Y, Pan Q

REVIEW

417 Role of circular RNAs in digestive system malignancies
Hou Q, Lin JC, Wu LF

428 Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer
Wang J, Wang WA, Zhang A, Liu HB

435 Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer
Li MY, Fan H, Hu DS

RAPID COMMUNICATION

443 Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation
Ye YL, Qian X, Lv C

448 Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation
Yu YX, Yang QY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 11 June 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital; Peking University International Hospital, No. 8, Xishiku Road, Xicheng District, Beijing 100034, 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 June 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6月8日; 28(11): 393-400

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.393

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

述评 EDITORIAL

胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景

张 强, 张秀芳, 牛春燕

张强, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

张秀芳, 厦门大学附属翔安医院儿科 福建省厦门市 361101

牛春燕, 南京市溧水区人民医院(东南大学附属中大医院溧水分院)消化内科 江苏省南京市 211200

张强, 厦门大学医学院硕士研究生, 研究方向为肝病学.

作者贡献分布: 张强负责收集、整理文献并完成手稿撰写; 张秀芳负责收集数据; 牛春燕负责审校.

通讯作者: 牛春燕, 教授, 主任医师, 211200, 江苏省南京市溧水区崇文路86号, 南京市溧水区人民医院(东南大学附属中大医院溧水分院)消化内科. nchy69@163.com

收稿日期: 2020-04-02
修回日期: 2020-05-22
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-08

Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases

Qiang Zhang, Xiu-Fang Zhang, Chun-Yan Niu

Qiang Zhang, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Xiu-Fang Zhang, Department of Pediatrics, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Nanjing Lishui People's Hospital (Zhongda Hospital Lishui Branch, Southeast University), Nanjing 211200, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Lishui People's Hospital (Zhongda Hospital Lishui Branch, Southeast University), 86 Chongwen Road, Lishui District, Nanjing 211200, Jiangsu Province, China. nchy69@163.com

Received: 2020-04-02
Revised: 2020-05-22
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-08

Abstract

Metabolic syndrome [overweight, obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and lipid metabolism disorder] is directly related to cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), tumors, and other diseases, and its prevalence has been increasing sharply, bringing an increasingly heavy burden on society. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are a novel class of glucose-dependent hypoglycemic drugs modified from glucagon-like peptide-1. Since their mechanism of action is different from that of traditional insulin and oral secretagogues, they overcome the adverse reactions associated with traditional oral medications and insulin, can improve the success rate of T2DM control, and has been widely used in the treatment of T2DM. Recent studies have found that, in addition to hypoglycemic effect, GLP-1RAs can improve metabolic diseases, such as diabetes-related complications, NAFLD, and cardiovascular diseases, and therefore have broad application prospects. This paper reviews the potential role of GLP-1RAs in these diseases.

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

Key words: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Diabetes mellitus; Cardiovascular diseases; Nonalcoholic fatty liver disease; Metabolic dysfunction; Application prospect

Citation: Zhang Q, Zhang XF, Niu CY. Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 393-400

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/393.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.393

摘要

代谢综合征[超重、肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、脂代谢紊乱]与心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肿瘤等多种疾病直接相关, 年来患病率急剧上升, 给社会带来了日益沉重的负担. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)是对胰高血糖素样肽-1改造而来的一种新型葡萄糖依赖性降糖药物, 作用机制不同于传统胰岛素和口服促泌剂, 克服了口服降糖药及传统胰岛素的多种不良反应, 可提高T2DM的控制达标率, 已被广泛用于T2DM的治疗. 近年研究显示, GLP-1RAs除降糖作用外, 对糖尿病相关并发症、NAFLD、心血管疾病等代谢功能障碍性疾病均具有改善作用, 具有广泛的应用前景, 本文就GLP-1RAs在上述疾病中的潜在作用作一述评.

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

关键词: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 糖尿病; 心血管疾病; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢功能障碍性疾病; 应用前景

核心提要: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)一种新型葡萄糖依赖性降糖药物, 可通过促进胰岛素分泌, 胰岛β细胞的增殖、抑制其凋亡, 抑制胰高血糖素分泌等有效降低2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的血糖水平并维持血糖稳态, 已被广泛应用于糖尿病治疗. 近年研究发现, GLP-1RAs还具有抑制食欲、延缓胃排空、调节血脂代谢、改善心功能、减少肝脏脂肪沉积等多重生物学效应, 可显著改善合并T2DM的肥胖症及非糖尿病的单纯性肥胖. 以上作用为GLP-1RAs在代谢性疾病中的治疗提供了应用前景和方案选择.

文献来源: 张强, 张秀芳, 牛春燕. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 393-400
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/393.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.393

0 引言

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是由小肠L细胞分泌的一种葡萄糖依赖性肠促胰素, 在受到食物刺激后被释放入血, 作用于胰岛β细胞促进胰岛素基因的转录、增加胰岛素的生物合成和分泌, 也可通过作用于生长抑素抑制胰岛α细胞产生胰高血糖素而发挥降糖作用[1]; GLP-1还能诱导胰岛β细胞的增殖、抑制其凋亡, 增加胰岛素的敏感性[2], 因此在调节糖代谢及维持血糖稳态方面发挥重要作用. 由于GLP-1半衰期较短, 在体内可被二肽基肽酶IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV)快速降解[3], 因此对其结构进行修饰, 开发出具有同样药理活性和生物学作用、掩盖DPP-IV的结合位点、延长半衰期的新型制剂, 即胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs). 根据作用时间可分为短效、长效和超长效制剂, 目前常用短效制剂有艾塞那肽、利司那肽, 长效制剂有利拉鲁肽、艾塞那肽周制剂、阿比鲁肽等, 度拉糖肽属于超长效制剂. 艾塞那肽作为GLP-1RAs的代表性药物, 于2005年被美国食品药物管理局(food and drug Administration, FDA)批准上市用作2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的治疗[4]. 美国临床内分泌医师协会联合美国内分泌学会的共识声明中将GLP-1受体激动剂列为糖尿病的一线治疗方案, 在《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中被列为二联降糖治疗方案之一. 在治疗糖尿病过程中逐渐发现, 除调节血糖、避免传统胰岛素不良反应外, GLP-1RAs还具有抑制食欲、延缓胃排空、调节血脂代谢、改善心功能、减少肝脏脂肪沉积等多重附加生物学效应, 因此GLP-1RAs对代谢性疾病及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的潜在作用收到极大关注.

1 GLP-1RAs在糖尿病并发症中的应用

目前已有6种GLP-1RAs获批用于T2DM治疗. 经GLP-1RAs治疗后, 糖化血红蛋白的平均下降率与其他降糖药物效果相当, 而且低血糖发生率较低, 安全性高[5]. T2DM并发症的发生是导致预后不良的重要原因, 发生机制与遗传易感性、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高血糖、氧化应激等因素及相互作用有关. 慢性肾脏病是糖尿病(diabetic mellitus, DM)的主要并发症, 40%的T2DM患者受糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的影响, DKD是需要肾脏替代疗法的终末期肾脏疾病的最常见原因[6,7]. 临床前研究证实近端小管细胞、肾小球和肾血管平滑肌细胞中存在GLP-1受体的表达, 并且GLP-1RAs可能通过改善肾小管的水钠处理能力、影响肾脏血流动力学和减少肾脏的氧化应激等机制发挥肾脏保护作用[8-10]. 然而, 目前尚无将肾脏预后作为主要终点的GLP-1RAs临床研究, 一项以肾脏结局作为研究终点的索马鲁肽安慰剂对照试验正在进行, 预计将在2024年结束[11]. 此外, Goncalves等[12]发现艾塞那肽能抑制活化的小胶质细胞产生炎症因子, 从而预防IR诱发的血-视网膜屏障分解和炎症; Hernandez等[13]证实

GLP-1RAs可防止视网膜神经变性, 并减少视网膜毛细血管中白蛋白渗漏, 减轻眼底微血管损害; 这些数据表明GLP-1RAs是治疗以血管通透性增加和神经炎症为特征的糖尿病性视网膜病变的潜在治疗选择. DM是外周神经病变的最常见的原因, 可并发糖尿病性周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN), 严格的血糖控制可有效减缓DPN的发展, 但不能完全预防DPN的发展[14]. 多项研究表明GLP-1RAs对某些神经元和神经细胞具有神经营养和神经保护特性, 在动物模型中对中风、帕金森病都有治疗效果[15,16]. Himeno等[17]证实GLP-1RAs可能直接通过小鼠的腰背根神经节神经元及其轴突改善小鼠糖尿病DPN的严重程度. 以上研究结果表明, GLP-1RAs可能通过减轻DM并发症从而改善其预后, 但具体作用机制尚未明确, 需要更多的基础和临床研究进一步证实和阐明.

2 GLP-1RAs对NAFLD的作用

NAFLD的患病率在全球范围内呈上升趋势, 已成为世界许多地区慢性肝病的主要病因, 也是美国肝脏移植的第二大适应证, 并可能在未来20年内成为肝移植的主要适应证[18], 它的发生与多种机制相互及平行作用有关[19]. 迄今NAFLD治疗指南中仍然缺乏确切的标准化药物治疗方案[20]. 近年研究发现GLP-1RAs可以通过: (1)改善IR; (2)调节脂质代谢; (3)抑制肝脏炎症; (4)改善肠道菌群失调等机制减轻肝脏脂肪积聚, 从而延缓NAFLD的发生与进展, 这为其进入临床试验和未来在NAFLD治疗中的应用奠定了基础.

2.1 GLP-1RAs与IR IR是NAFLD发生的关键病理机制[21], 胰岛素信号通路是调节脂质代谢的重要途径. Gupta等[22]发现GLP-1RAs可激活肝细胞中胰岛素信号通路的胰岛素受体底物-2来减少甘油三酯积聚; Baumeier等[23]发现肝脏中DPP-IV表达增多会促进IR和NAFLD的发生, 表明了GLP-1的胰岛素增敏作用. 白色脂肪组织存在IR时, 血清游离脂肪酸浓度增高, 肝脏脂质合成相应增加, 导致肝脏脂质积聚; Sancho等[24]的研究表明艾塞那肽可通过增强人脂肪细胞中由PI3K和MAPK介导的葡萄糖摄取来改善其IR. 以上研究结果证明, GLP-1RAs可通过直接增强肝细胞和脂肪组织胰岛素敏感性改善肝细胞脂质代谢和减轻脂质积聚.

2.2 GLP-1RAs与脂质代谢 肝脏是人体内脂质代谢的主要器官, NAFLD患者的肝脏IR导致脂质从头合成(de novo lipogenesis, DNL)途径[25]产生的脂质增多, 这成为NAFLD脂肪沉积的重要来源. 近来研究发现GLP-1RAs可以通过减少DNL途径来源的脂质来改善脂肪积聚, Armstrong等[26]证实利拉鲁肽可显著降低NASH患者的DNL水平; Samson等[27]发现GLP-1RAs可下调肝脏DNL的基因表达水平来抑制肝脏DNL的过程. 由于NAFLD患者肝脏脂肪产生量远远超过肝脏的处理能力, 因此有学者试图证实GLP-1RAs对肝脏脂肪酸β氧化的影响, Yoo等[28]在体内和体外实验中均证实艾塞那肽可通过恢复调控β氧化基因的表达来降低肝脏脂肪堆积; Svegliati-Baroni等[29]发现GLP-1RAs可以提高PKA的活性, 并促进Akt和AMPK的磷酸化, 从而促进脂肪酸的β氧化. 总之, GLP-1RAs有可能通过减少肝脏脂肪合成、增加脂肪酸的β氧化而改善NAFLD.

2.3 GLP-1RAs与肝脏炎症 慢性、持续、低度炎症是NAFLD的重要病理机制之一, 因此抑制肝脏炎症反应可作为治疗NAFLD 的一个重要靶点, 近年研究发现了GLP-1RAs对肝脏炎症的积极作用. Gao等[30]应用利拉鲁肽处理高脂高醇饮食诱导的NAFLD大鼠4 wk后评估其对炎症反应的影响, 发现超氧化物歧化酶、丙二醛、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α)等氧化应激和炎性指标均有明显改善; Chen等[31]也证实艾塞那肽治疗后可以显著降低TNF-α和白介素-6 (interleukin-6, IL-6)的mRNA水平; 有趣的是, 利拉鲁肽干预4 wk后可以显著降低非肥胖型豚鼠肝脏的炎症反应和气球样变[32], 这为非肥胖型NAFLD患者的治疗提供了新的思路和方案. 以上研究提示, GLP-1RAs可作为抑制肝脏炎症反应的靶向药物改善NAFLD的进展, 但具体机制仍需进一步研究以证实.

2.4 GLP-1RAs与肠道微生态 近年研究发现胃肠道菌群失调参与NAFLD的发病. 肠道微生态失调除了破坏肠黏膜屏障外, 主要通过“肠-肝轴”使细菌及其毒性产物进入肝脏, 经Toll样受体和核苷酸结合寡聚化结构域样受体通路激活肝脏免疫系统, 诱发炎症反应从而导致NAFLD的发生[33]. 那么GLP-1RAs能否通过调节肠道菌群来改善NAFLD呢? Moreira等[1]发现利拉鲁肽可以使肠道菌群总体构成发生改变, 一些与体重相关的菌群组分也会发生变化, 其中*Akkermansia muciniphila*的丰度可提升346%, 而*Proteobacteria*的丰度下降9%, 这些肠道菌群丰度的改变与NAFLD的改善密切相关. 胆汁酸对于维持肠道内环境稳态具有重要作用, 法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)以及G蛋白偶联胆汁酸受体(G Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1, GPBAR1/TGR5)与菌群相关性NAFLD的发病有关联, FXR的激活诱导TGR5刺激GLP-1的分泌, 可以改善胰岛素敏感性和肝脏代谢[34,35]. 研究还发现GLP-1分泌与肠道菌群有关: 细菌代谢物吲哚等可调节GLP-1的产生[36]; 硫化氢可促进GLP-1分泌, 硫酸盐也可促进GLP-1的释放及其下游代谢作用[37]; 这些研究结果为GLP-1RAs通过肠道微生态

系统改善NAFLD进展提供了新的研究思路.

2.5 NAFLD相关的GLP-1RAs临床试验 截止目前, 关于GLP-1RAs对NAFLD患肝脏功能影响的临床试验研究已完成3项. 一项纳入8例T2DM并经肝组织活检证实为NAFLD患者的前瞻性研究中(其中1例患者因持续恶心和腹痛, 在第20周停用艾塞那肽), 艾塞那肽(5-10 μg)皮下注射治疗28 wk后再次肝活检, 评估患者肝脏组织学改变, 发现5例患者均出现了肝脏NAS评分下降, 同时平均谷氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)从69 IU/L下降到45 IU/L ($P = 0.036$)[38]; 而在一项研究利拉鲁肽对T2DM患者患者肝脏脂肪变性、蛋白尿改善状况的临床试验中, 利拉鲁肽可以降低内脏脂肪含量, 同时减少肝脏脂肪堆积、蛋白尿[39]. 从已发布的临床试验结果来看, GLP-1RAs对于NAFLD肝功能具有一定的改善作用, 但已完成的临床试验样本容量较少, 仍需多个大样本临床试验进一步证明GLP-1RAs的肝脏保护作用.

3 GLP-1RAs在其他代谢性疾病中的应用前景

GLP-1RAs通过结合GLP-1受体发挥生物学作用, 而GLP-1受体已被证实广泛分布在胰腺、胃、心脏、肠、脑等器官组织中, 因此GLP-1RAs在多种疾病中具有应用前景.

3.1 GLP-1RAs的心血管保护作用 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发生与代谢综合征风险因素的增加密切相关, 多项前瞻性研究和荟萃分析表明高血糖和高胰岛素血症能使心脏病和中风发生的风险增加[40,41]. GLP-1RAs在心血管保护方面又能扮演什么样的角色呢? 证据表明, GLP-1对健康人群和有心血管病理改变人群的心血管系统均具有特定的生物学作用[42,43]. 血压升高是发生CVD的既定危险因素, 在啮齿类动物中, GLP-1RAs慢性给药具有降低血压和预防高血压的作用[44,45], 但在临床短期试验中急性注射GLP-1RAs对血压和心率没有影响, 甚至两者都可能升高[43]. 多项长期临床试验得到了相似的结论, Zinman等人随访了利拉鲁肽与二甲双胍联合治疗26 wk的T2DM患者, 发现与安慰剂(1.1 mmHg)相比, 治疗组患者收缩压降低了6 mmHg[46]; 一项为期26 wk的利拉鲁肽试验的综合荟萃分析显示, 运用利拉鲁肽仅2 wk后便出现血压降低, 而体重减轻效果直到第8周才出现[47]. 过去4年, 共有GLP-1RAs相关的七项心血管预后试验, 其中一项针对有心血管疾病高危因素的糖尿病患者3期上市前试验发现, 与安慰剂相比, 索马鲁肽可以显著降低主要心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)和非致命性中风的风险[48]. 利西拉肽可减少小鼠斑块炎性细胞浸润, 增加纤维化斑块所占的比例, 减少中心斑块的坏死面积, 从而稳定粥样斑块[49], 因此GLP-1RAs还具有抗动脉粥样硬化作用. 在一项纳入9463名参与者(71%有冠心病病史, 25%有外周动脉疾病, 25%有脑血管病, 20%有心衰史)的临床试验中, 每周一次皮下注射阿比鲁肽或安慰剂, 阿比鲁肽组致命或非致命心肌梗死发生率与安慰剂相比有显著统计学差异($P = 0.003$)[50]. 由上可见, GLP-1RAs在心血管保护方面具有重要应用价值, 其作用机制可能涉及多个信号通路共同参与, 仍有待大量研究进一步证实.

3.2 GLP-1RAs在肥胖症治疗中的作用 肥胖与糖尿病、心血管疾病以及一些癌症的发生关系密切, 对公众健康已经构成了严重的威胁. 2016年, 世界卫生组织估计全球有超过19亿18岁以上的成年人超重, 其中6.5亿属于肥胖人群[51]. 以饮食和运动为基础的生活方式的干预通常只能提供有限而短暂的减肥效果, 而减肥手术虽然在降低体重和提高葡萄糖耐受性方面效果显著, 因风险较高且价格高昂, 因此不能成为肥胖症治疗的首选方式[52]. 现有肥胖症治疗药物虽然有一定的减肥作用, 但胃肠道和心血管不良反应明显, 难堪大任. 近年来有关GLP-1RAs在控制体重方面的研究取得了较大进展, Krieger等[53]敲除大鼠传入迷走神经中的GLP-1受体后发现, 大鼠的摄食量增加, 胃的排空速度加快; GLP-1RAs还可通过作用于下丘脑上的GLP-1受体来抑制食欲, 减少能量摄入, 延缓胃排空, 从而减轻体重[54,55]. 大量临床试验也为GLP-1RAs的减肥作用提供了证据, 研究发现T2DM患者皮下注射利拉鲁肽1.8 mg/d, 在26 wk体重减轻可达3.6% (3.3 kg), 到56 wk体重减轻高达4.7% (5.0 kg)[56-58]; 在一项不伴有糖尿病的超重或肥胖患者的临床试验中, 每日皮下注射利拉鲁肽3.0 mg, 在第56周时平均体重减轻8.0%±6.7% (8.4 kg±7.3 kg), 而安慰剂组患者平均减轻2.6%±5.7% (2.8 kg±6.5 kg)[59]. FDA已于2014年批准利拉鲁肽用于BMI≥27 kg/m^{2}且至少存在一种肥胖相关并发症的超重或肥胖患者, 或者BMI≥30 kg/m^{2}的肥胖患者的慢性体重管理. 目前还有多种GLP-1RAs正在进行临床前或临床试验, 如果可用于超重和肥胖将会显著降低肥胖相关代谢性紊乱发生率, 以及由此而产生的巨大医疗负担.

3.3 GLP-1RAs在骨代谢中的作用 骨质疏松是一种全身代谢性骨骼疾病, 治疗措施主要是调节骨吸收和骨形成平衡, 但是目前促进骨形成的药物只有甲状旁腺激素类似物[60]. 近年研究发现GLP-1RAs可以促进骨形成, 抑制骨吸收, 改善骨小梁体积、厚度和数量, 增加骨密度, 减少小梁间距, 因而在骨代谢中能发挥重要作用. Sun等[61]研究发现卵巢切除的非糖尿病Wistar雌鼠使用艾塞那肽后骨密度增加; 对该模型应用利拉鲁肽同样能增加股骨和腰椎骨的密度[62]. 除了增加骨密度外, Meng等[63]发现

艾塞那肽可以促进大鼠的骨形成, 增加骨量和骨质量. 有趣的是, 研究发现T2DM小鼠模型NSY骨密度与血糖水平呈负相关[64], 利拉鲁肽可通过下调脂肪细胞特异性转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR-γ)、上调Runt相关转录因子2 (runt related transcription factor 2, RUNTX2)的表达促进成骨细胞形成, 并减少大鼠和人骨髓干细胞的脂肪细胞分化[62], 提示GLP-1RAs可能通过改善血糖、血脂等来改善骨质疏松. 此外, GLP-1RAs具有增强血管功能的潜力, 研究发现10 μg/kg艾塞那肽可通过增加db/db小鼠的骨骼血流, 从而有助于糖尿病骨骼的骨血管形成, 这表明在糖尿病小鼠中艾塞那肽治疗诱导的骨形成增加可能部分归因于骨骼灌注的增加[65]. 然而虽有相关研究正在开展, 但是GLP-1RAs在骨代谢中的作用机制和临床试验研究依然相当欠缺, 仍需大量研究深入探讨, 总的来说, GLP-1RAs在骨代谢中的作用值得期待.

4 结论

大量研究证实了GLP-1RAs在DM并发症以及NAFLD等其他疾病中的潜在作用[66], 提示GLP-1RAs在代谢障碍性疾病中具有前景和潜力. 因长期使用基础胰岛素, 会导致体重增加, 进而引起IR及低血糖风险等诸多不良反应, 2014-09-18, Xultophy作为第一个上市的基础胰岛素德谷胰岛素和GLP-1RAs利拉鲁肽的复方制剂获得欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准; 另一个用于治疗肥胖症的利拉鲁肽与德谷胰岛素(超长效胰岛素, 48 h一次)复方制剂Ideglira (NN9068) 已完成III期临床研究. 此外, 处于三期临床试验的还有甘精胰岛素和利西拉来复方制剂、索马鲁肽、Taspoglutide、ITCA 650、LAEx4等. 然而, 有研究报道GLP-1RAs类药物可增加胰腺炎、胰腺癌风险, 2011年一项评估上市研究发现, 与其他降糖药物相比, 每天两次服用艾塞那肽的患者胰腺炎和胰腺癌的发病率显著增加[67]. FDA和EMA广泛评估了关于胰腺炎和胰腺癌风险的临床前和临床研究, 认为不能完全排除GLP-1RAs和胰腺癌之间的因果联系[68]. 2016年一项回顾性队列研究发现, GLP-1RAs治疗显著增加了胆囊相关不良反应(胆石症、胆囊炎和胆管炎)的风险[69]. 因此对GLP-1RAs的安全性及远期疗效仍需要进行充分论证, 但总的来说, GLP-1RAs类药物因其半衰期长、作用靶点多等优势为期在代谢性疾病及其相关并发症中的治疗提供了广阔的应用前景.

5 参考文献

1 Moreira GV, Azevedo FF, Ribeiro LM, Santos A, Guadagnini D, Gama P, Liberti EA, Saad M, Carvalho C. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *J Nutr Biochem* 2018; 62: 143-154 [PMID: 30292107 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.009]

2 He Q, Sha S, Sun L, Zhang J, Dong M. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 476: 196-203 [PMID: 27208776 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.086]

3 Jones B, Bloom SR, Buenaventura T, Tomas A, Rutter GA. Control of insulin secretion by GLP-1. *Peptides* 2018; 100: 75-84 [PMID: 29412835 DOI: 10.1016/j.peptides.2017.12.013]

4 Wang T, Lu W, Tang H, Buse JB, Stürmer T, Gower EW. Assessing the Association Between GLP-1 Receptor Agonist Use and Diabetic Retinopathy Through the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetes Care* 2019; 42: e21-e23 [PMID: 30530488 DOI: 10.2337/dc18-1893]

5 Gault VA, Hölscher C. GLP-1 receptor agonists show neuroprotective effects in animal models of diabetes. *Peptides* 2018; 100: 101-107 [PMID: 29412810 DOI: 10.1016/j.peptides.2017.11.017]

6 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032-2045 [PMID: 28522654 DOI: 10.2215/CJN.11491116]

7 Hole B, Caskey F, Evans K, Fluck R, Kumwenda M, Steenkamp R, Wilkie M. UK Renal Registry 19th Annual Report: Chapter 12 Multisite Dialysis Access Audit in England, Northern Ireland and Wales in 2015 and 2014 PD One Year Follow-up: National and Centre-specific Analyses. *Nephron* 2017; 137 Suppl 1: 269-296 [PMID: 28930731 DOI: 10.1159/000481374]

8 Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155: 1280-1290 [PMID: 24467746 DOI: 10.1210/en.2013-1934]

9 Zhou X, Huang CH, Lao J, Pocai A, Forrest G, Price O, Roy S, Kelley DE, Sullivan KA, Forrest MJ. Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 29 [PMID: 25888997 DOI: 10.1186/s12933-015-0194-3]

10 Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, Seino Y, Yamada Y. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014; 85: 579-589 [PMID: 24152968 DOI: 10.1038/ki.2013.427]

11 Yin WL, Bain SC, Min T. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2020; 11: 835-844 [PMID: 32185624 DOI: 10.1007/s13300-020-00798-x]

12 Gonçalves A, Lin CM, Muthusamy A, Fontes-Ribeiro C, Ambrósio AF, Abcouwer SF, Fernandes R, Antonetti DA. Protective Effect of a GLP-1 Analog on Ischemia-Reperfusion Induced Blood-Retinal Barrier Breakdown and Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 2584-2592 [PMID: 27163772 DOI: 10.1167/iovs.15-19006]

13 Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, García-Ramírez M, Solà-Adell C, Arranz JA, Arroba AI, Valverde AM, Simó R. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 172-187 [PMID: 26384381 DOI: 10.2337/db15-0443]

14 Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12

Suppl 1: 34-41 [PMID: 16627378 DOI: 10.4158/EP.12.S1.34]
15 During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003; 9: 1173-1179 [PMID: 12925848 DOI: 10.1038/nm919]
16 Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, Brossi A, Lahiri DK, Mattson MP, Hoffer BJ, Wang Y, Greig NH. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1285-1290 [PMID: 19164583 DOI: 10.1073/pnas.0806720106]
17 Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 2397-2406 [PMID: 21810596 DOI: 10.2337/db10-1462]
18 Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-555 [PMID: 25461851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039]
19 Bifari F, Manfrini R, Dei Cas M, Berra C, Siano M, Zuin M, Paroni R, Folli F. Multiple target tissue effects of GLP-1 analogues on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Pharmacol Res* 2018; 137: 219-229 [PMID: 30359962 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.09.025]
20 Blond E, Disse E, Cuerq C, Drai J, Valette PJ, Laville M, Thivolet C, Simon C, Caussy C. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia* 2017; 60: 1218-1222 [PMID: 28352941 DOI: 10.1007/s00125-017-4264-9]
21 Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24731669 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4]
22 Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-1592 [PMID: 20225248 DOI: 10.1002/hep.23569]
23 Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S, Laeger T, Rödiger M, Alaze SA, Fritsche L, Häring HU, Stefan N, Fritsche A, Schwenk RW, Schürmann A. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab* 2017; 6: 1254-1263 [PMID: 29031724 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.07.016]
24 Sancho V, Nuche B, Arnés L, Cancelas J, González N, Díaz-Miguel M, Martín-Duce A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. The action of GLP-1 and exendins upon glucose transport in normal human adipocytes, and on kinase activity as compared to morbidly obese patients. *Int J Mol Med* 2007; 19: 961-966 [PMID: 17487430 DOI: 10.3892/ijmm.19.6.961]
25 Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2016; 91: 452-468 [PMID: 25740151 DOI: 10.1111/brv.12178]
26 Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 399-408 [PMID: 26394161 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.038]
27 Samson SL, Sathyanarayana P, Jogi M, Gonzalez EV, Gutierrez A, Krishnamurthy R, Muthupillai R, Chan L, Bajaj M. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54: 3093-3100 [PMID: 21956711 DOI: 10.1007/s00125-011-2317-z]
28 Proceedings of the Finnish Orthopaedic Association. Helsinki, Finland, November 12, 1977. *Acta Orthop Scand* 1978; 49: 481-484 [PMID: 30253 DOI: 10.1016/j.taap.2018.09.032]
29 Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A, Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1285-1297 [PMID: 21745271 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02462.x]
30 Gao H, Zeng Z, Zhang H, Zhou X, Guan L, Deng W, Xu L. The Glucagon-Like Peptide-1 Analogue Liraglutide Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Response in the Liver of Rats with Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 694-702 [PMID: 25947915 DOI: 10.1248/bpb.b14-00505]
31 Chen H, Simar D, Pegg K, Saad S, Palmer C, Morris MJ. Exendin-4 is effective against metabolic disorders induced by intrauterine and postnatal overnutrition in rodents. *Diabetologia* 2014; 57: 614-622 [PMID: 24337156 DOI: 10.1007/s00125-013-3132-5]
32 Ipsen DH, Rolin B, Rakipovski G, Skovsted GF, Madsen A, Kolstrup S, Schou-Pedersen AM, Skat-Rørdam J, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Liraglutide Decreases Hepatic Inflammation and Injury in Advanced Lean Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123: 704-713 [PMID: 29953740 DOI: 10.1111/bcpt.13082]
33 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]
34 Wahlström A, Kovatcheva-Datchary P, Ståhlman M, Bäckhed F, Marschall HU. Crosstalk between Bile Acids and Gut Microbiota and Its Impact on Farnesoid X Receptor Signalling. *Dig Dis* 2017; 35: 246-250 [PMID: 28249261 DOI: 10.1159/000450982]
35 Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-1588 [PMID: 29486523 DOI: 10.1002/hep.29857]
36 Chimerel C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep* 2014; 9: 1202-1208 [PMID: 25456122 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.032]
37 Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology* 2017; 158: 3416-3425 [PMID: 28977605 DOI: 10.1210/en.2017-00391]
38 Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2707-2709 [PMID: 21131943 DOI: 10.1038/ajg.2010.363]

39 Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, Takeuchi T, Murakami M, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Ogawa Y. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocr J* 2017; 64: 269-281 [PMID: 27916783 DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0449]

40 Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014; 57: 1542-1551 [PMID: 24859435 DOI: 10.1007/s00125-014-3260-6]

41 Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014; 383: 1973-1980 [PMID: 24613026 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4]

42 Graaf Cd, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ, Ahn JM, Liao J, Fletcher MM, Yang D, Brown AJ, Zhou C, Deng J, Wang MW. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 954-1013 [PMID: 27630114 DOI: 10.1124/pr.115.011395]

43 Tate M, Chong A, Robinson E, Green BD, Grieve DJ. Selective targeting of glucagon-like peptide-1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 721-736 [PMID: 25231355 DOI: 10.1111/bph.12943]

44 Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H477-H492 [PMID: 24929856 DOI: 10.1152/ajpheart.00209.2014]

45 Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]

46 Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224-1230 [PMID: 19289857 DOI: 10.2337/dc08-2124]

47 Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy: onset of treatment effects over time. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 267-276 [PMID: 19925617 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02265.x]

48 Heile M, Wyne K, Billings LK, Cannon A, Handelsman Y, Shannon M. Cardiovascular Outcomes with Once-Weekly GLP-1 RAs: Clinical and Economic Implications. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24: S42-S52 [PMID: 30156446 DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.9-a.s42]

49 Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A, García-Cubas M, Andrés-Blasco I, Martínez-Hervás S, Real JT, Ascaso JF, González-Navarro H. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60: 1801-1812 [PMID: 28608285 DOI: 10.1007/s00125-017-4330-3]

50 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529 [PMID: 30291013 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X]

51 Speakman JR. Obesity and thermoregulation. *Handb Clin Neurol* 2018; 156: 431-443 [PMID: 30454605 DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00026-6]

52 Sánchez-Garrido MA, Brandt SJ, Clemmensen C, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia* 2017; 60: 1851-1861 [PMID: 28733905 DOI: 10.1007/s00125-017-4354-8]

53 Krieger JP, Arnold M, Pettersen KG, Lossel P, Langhans W, Lee SJ. Knockdown of GLP-1 Receptors in Vagal Afferents Affects Normal Food Intake and Glycemia. *Diabetes* 2016; 65: 34-43 [PMID: 26470787 DOI: 10.2337/db15-0973]

54 López-Ferreras L, Richard JE, Noble EE, Eerola K, Anderberg RH, Olandersson K, Taing L, Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. Lateral hypothalamic GLP-1 receptors are critical for the control of food reinforcement, ingestive behavior and body weight. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1157-1168 [PMID: 28894301 DOI: 10.1038/mp.2017.187]

55 van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221: T1-16 [PMID: 24323912 DOI: 10.1530/JOE-13-0414]

56 Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447-1456 [PMID: 20417856 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60307-8]

57 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 687-699 [PMID: 26284720 DOI: 10.1001/jama.2015.9676]

58 Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* 2017; 3: 3-14 [PMID: 28392927 DOI: 10.1002/osp4.84]

59 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22 [PMID: 26132939 DOI: 10.1056/NEJMoa1411892]

60 Pazianas M, Miller PD. Current Understanding of Mineral and Bone Disorders of Chronic Kidney Disease and the Scientific Grounds on the Use of Exogenous Parathyroid Hormone in Its Management. *J Bone Metab* 2020; 27: 1-13 [PMID: 32190604 DOI: 10.11005/jbm.2020.27.1.1]

61 Sun HX, Lu N, Liu DM, Zhao L, Sun LH, Zhao HY, Liu JM, Tao B. The bone-preserving effects of exendin-4 in ovariectomized rats. *Endocrine* 2016; 51: 323-332 [PMID: 26109471 DOI: 10.1007/s12020-015-0667-x]

62 Wimberley PD, Whitehead MD, Huehns ER. The effect of acidosis on red cell 2,3-DPG and oxygen affinity of whole foetal blood. *Adv Exp Med Biol* 1977; 94: 463-467 [PMID: 26177 DOI: 10.1371/journal.pone.0132744]

63 Meng J, Ma X, Wang N, Jia M, Bi L, Wang Y, Li M, Zhang H, Xue X, Hou Z, Zhou Y, Yu Z, He G, Luo X. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through β-Catenin. *Stem Cell Reports* 2016; 6: 633 [PMID: 27074552 DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.03.010]

64 Tanaka H, Miura T, Yamashita T, Yoneda M, Takagi S. Characteristics of Bone Strength and Metabolism in Type 2

Diabetic Model Nagoya Shibata Yasuda Mice. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 1567-1573 [PMID: 30012927 DOI: 10.1248/bpb.b18-00275]
65 Mabilleau G, Pereira M, Chenu C. Novel skeletal effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *J Endocrinol* 2018; 236: R29-R42 [PMID: 28855317 DOI: 10.1530/JOE-17-0278]
66 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908-922 [PMID: 29967350 DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9]
67 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156 [PMID: 21334333 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018]
68 Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-797 [PMID: 24571751 DOI: 10.1056/NEJMp1314078]
69 Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1474-1481 [PMID: 27478902 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531]

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6月8日; 28(11): 401-409

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.401

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

基础研究 BASIC RESEARCH

lncRNA DCST1–AS1靶向miR–874–3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响

颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈 亮

颜王鑫, 戚晓哲, 林继徐, 周慧珍, 陈亮, 温州市人民医院结直肠肛门外科 浙江省温州市 325000

孙跃胜, 温州市人民医院普外科 浙江省温州市 325000

颜王鑫, 主治医师, 研究方向为结直肠肛门疾病.

作者贡献分布: 此课题由颜王鑫、戚晓哲、孙跃胜、林继徐、周慧珍及陈亮设计; 研究过程由孙跃胜、林继徐、周慧珍及陈亮操作完成; 研究所用新试剂和分析工具由戚晓哲提供; 数据分析由颜王鑫、戚晓哲及孙跃胜完成; 本论文写作由颜王鑫、戚晓哲、孙跃胜及林继徐完成.

通讯作者: 陈亮, 副主任医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区古岸路299号, 温州市人民医院结直肠肛门外科. gechi19700512@163.com

收稿日期: 2020–03–04
修回日期: 2020–05–07
接受日期: 2020–05–14
在线出版日期: 2020–06–08

LncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p

Wang-Xin Yan, Xiao-Zhe Qi, Yue-Sheng Sun, Ji-Xu Lin, Hui-Zhen Zhou, Liang Chen

Wang-Xin Yan, Xiao-Zhe Qi, Ji-Xu Lin, Hui-Zhen Zhou, Liang Chen, Department of Colorectal and Anal Surgery, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Yue-Sheng Sun, Department of General Surgery, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Liang Chen, Associate Chief Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, Wenzhou People's Hospital, No. 299, Gu'an Road, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. gechi19700512@163.com

Received: 2020-03-04
Revised: 2020-05-07
Accepted: 2020-05-14
Published online: 2020-06-08

Abstract

BACKGROUND

Some long non-coding RNAs (lncRNAs) have been demonstrated to be abnormally expressed in rectal cancer (RC) and may be involved in tumorigenesis and development. The expression of lncRNA DCST1-AS1 is upregulated in tumors, but its mechanism of action in the development and progression of RC has not been elucidated. It was hypothesized that the expression level of DCST1-AS1 is increased in RC cells and it may promote tumorigenesis and development.

AIM

To investigate the effects of DCST1-AS1 on the proliferation and apoptosis of RC cells and the potential mechanism.

METHODS

The levels of DCST1-AS1 and miR-874-3p in 30 RC tissues and adjacent tissues were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction. RC SW1463 cells were divided into different groups and transfected with si-NC, si-DCST1-AS1, miR-NC, miR-874-3p, pcDNA, pcDNA-DCST1-AS1, si-DCST1-AS1 + anti-miR-NC, and si-DCST1-AS1 + anti-miR-874-3p, respectively. The proliferation and apoptosis of SW1463 cells in each group were measured by MTT assay and flow cytometry, respectively. Western blot analysis was carried out to measure the expression levels of CyclinD1, p21, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and Bcl-2-associated X protein (Bax) proteins in SW1463 cells. The targeting relationship between DCST1-AS1 and miR-874-3p was validated using a dual-luciferase reporter assay system.

RESULTS

Compared with tumor adjacent tissues, the level of lncRNA DCST1-AS1 in RC tissues was remarkably increased ($P < 0.05$), while the level of miR-874-3p was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the si-NC and miR-NC groups, cell proliferation and CyclinD1 and Bcl-2 protein levels were reduced in the si-DCST1-AS1 group and miR-874-3p group, while the apoptosis rate and levels of p21 and Bax were increased. LncRNA DCST1-AS1 targeted and negatively regulated the expression of miR-874-3p. Compared with the si-DCST1-AS1 + anti-miR-NC group, cell proliferation and CyclinD1 and Bcl-2 protein levels in the si-DCST1-AS1 + anti-miR-874-3p group were increased, while cell apoptosis rate and p21 and Bax protein levels were decreased.

CONCLUSION

LncRNA DCST1-AS1 regulates the proliferation and apoptosis of SW1463 cells by targeting miR-874-3p. DCST1-AS1 may be a potential molecular target for RC.

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

Key Words: Rectal cancer; DCST1-AS1; miR-874-3p; Proliferation; Apoptosis

Citation: Yan WX, Qi XZ, Sun YS, Lin JX, Zhou HZ, Chen L. LncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 401-409

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/401.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.401

摘要

背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在直肠癌(rectal cancer, RC)中异常表达并可能参与肿瘤发生及发展过程, lncRNA DCST1-AS1在肿瘤中表达上调, 但其在RC发生及发展过程中的作用机制尚未阐明, 假设lncRNA DCST1-AS1在RC细胞中表达水平升高, 并可能促进肿瘤发生及发展.

目的

研究lncRNA DCST1-AS1对RC细胞增殖、凋亡的影响和潜在的分子机制.

方法

实时荧光定量聚合酶链式反应检测30例RC组织和癌旁组织中lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p RNA的水平, 对RC SW1463细胞进行转染, 分为si-NC组、si-DCST1-AS1组、miR-NC组、miR-874-3p组、pcDNA组、pcDNA-DCST1-AS1组、si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组和si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组, MTT实验和流式细胞术分别检测各组SW1463细胞增殖光密度(optical density, OD)值和凋亡率, Western blot检测细胞中细胞周期蛋白1(CyclinD1)、p21、B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和Bcl-2相关蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达, 双荧光素酶报告系统验证lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p的关系.

结果

与癌旁组织组相比, 在RC组织组中lncRNA DCST1-AS1的含量显著升高($P<0.05$), miR-874-3p含量显著降低($P<0.05$); 与对照si-NC和miR-NC组比较, si-DCST1-AS1组和miR-874-3p组RC SW1463细胞的OD值、CyclinD1和Bcl-2蛋白含量均降低, 细胞凋亡率、p21和Bax蛋白含量均升高; lncRNA DCST1-AS1靶向负调控miR-874-3p的表达; 与si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组比较, si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组SW1463细胞OD值、CyclinD1和Bcl-2蛋白含量升高, 细胞凋亡率、p21和Bax含量降低.

结论

lncRNA DCST1-AS1通过靶向miR-874-3p调控RC SW1463细胞增殖和凋亡, lncRNA DCST1-AS1可能是RC潜在的分子靶点.

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

关键词: 直肠癌; lncRNA DCST1-AS1; miR-874-3p; 增殖; 凋亡

核心提要: 长链非编码RNA DCST1-AS1在直肠癌组织及细胞中表达上调, 并可促进细胞增殖及抑制细胞凋亡, 其作用机制可能是通过靶向调控miR-874-3p的表达而发挥作用.

文献来源: 颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈亮. lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 401-409

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/401.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.401

0 引言

直肠癌(rectal cancer, RC)是世界上常见的消化道恶性肿瘤, 且50岁以下人群发病率呈上升趋势, 且晚期患者居多[1,2]. 随着分子生物学的进步与发展, 分子靶向治疗可能成为治疗RC的重要手段, 因而探究新的诊断和治疗靶点, 有助于提高治疗效果及改善患者预后. 多种长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)和miRNA在RC中表达失调, 并可能作为RC诊断及治疗的潜在靶

点[3]. 研究表明, lncRNA DCST1-AS1在肝癌和三阴性乳腺癌组织和细胞中表达上调, 其表达水平与癌细胞的增殖和转移密切相关[4,5]. 经StarBase预测发现, miR-874-3p与lncRNA DCST1-AS1存在结合位点. miR-874-3p在食管鳞状细胞癌、上皮性卵巢癌组织及结RC组织中低表达, 与癌细胞增殖、转移或凋亡有关[6-8]. 但lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在RC组织和细胞中的表达、作用及两者的关系, 目前还尚未可知. 本课题研究lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在RC组织中的表达, 及两者对RC SW1463细胞增殖、凋亡的影响和分子机制, 以期为RC的靶向治疗提供新靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2018-12本院病理检查确诊为RC的患者手术切除的RC组织及癌旁组织(距离RC组织边缘>5 cm)各30例, 将组织标本置于液氮中保存, 术后转移至-80 ℃超低温冰箱内保存. 男19例, 女11例, 年龄19-74岁(49.93岁±18.59岁), 参照AJCC第八版RC pTNM分期系统进行分期: Ⅰ期4例, Ⅱ期12例, Ⅲ期9例, Ⅳ期5例. 所有患者术前未接受放疗和化疗. 人RC细胞株SW1463购自美国ATCC; DMEM培养基和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司; 四氮唑蓝(thiazolyl blue tetrazolium bromide, MTT)、二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)和胰蛋白酶购自美国Sigma-Aldrich公司; 凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; TRIzol试剂、实时定量聚合酶链式反应(real-time polymerase chain reaction, Real-time PCR)试剂盒、反转录试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; lncRNA DCST1-AS1抑制物(si-DCST1-AS1)、lncRNA DCST1-AS1过表达载体pcDNA-DCST1-AS1、miR-874-3p mimics (miR-874-3p)、miR-874-3p干扰剂(anti-miR-874-3p)、阴性对照(si-NC、miR-NC、anti-miR-NC、pcDNA)和引物购自上海吉玛制药有限公司; 双荧光素酶报告系统购自美国Promega公司; Lipofectamine 2000转染试剂购自美国Invitrogen公司; 流式细胞仪购自美国BD公司; Real-time PCR仪购自美国Bio-Rad公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染: 将RC SW1463细胞接种于DMEM培养液(含10%FBS+100 U/mL青霉素+100 μg/mL链霉素)中, 置于37 ℃ 5% CO_2培养箱中常规培养, 消化传代. 将对数生长期的SW1463细胞以2×10^{5}个细胞/孔接种于6孔板中, 细胞融合度达到80%时根据转染试剂盒说明书进行转染. 根据转染载体分组为si-NC组、si-DCST1-AS1组、miR-NC组、miR-874-3p组、pcDNA组、pcDNA-DCST1-AS1组、si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组和si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组. 转染48 h后收集细胞验证后进行后续实验.

1.2.2 Real-time PCR检测lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p的表达: 用TRIzol试剂提取RC组织、癌旁组织或细胞总RNA, 保存于-80℃. 然后按照反转录PCR试剂盒说明书合成cDNA, 以cDNA为模板进行Real-time PCR检测miR-874-3p和lncRNA DCST1-AS1, 反应程序: 95 ℃ 2 min; 然后95 ℃ 15 s, 55 ℃ 1 min, 共40个循环. 引物如下: miR-874-3p上游: 5'-GAACTCCACTGTAGCAGAGATGGT-3', 下游: 5'-CATTTTTTCCACTCCTCTTCTCTC-3'; lncRNA DCST1-AS1上游: 5'-TTCGTCTGGTCCCAATGTGTGG-3', 下游: 5'-AAGCAGGACGAGTAAACCAACC-3'. 用$2^{-\triangle\triangle Ct}$方法进行数据分析.

1.2.3 MTT实验测定细胞增殖: 将SW1463细胞以1×10^{3}个细胞/孔(100 μL细胞/孔)接种于96微孔板中, 分别在培养至24 h、48 h、72 h时进行MTT实验, 每孔分别加入20 μL MTT溶液, 培养4 h, 弃培养上清, 每孔再加入150 μL DMSO, 室温震荡混匀15 min, 酶标仪测定490 nm吸光度值.

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡率: 将转染后各组SW1463细胞接种于6孔板中, 培养至对数生长期, 收集细胞后用PBS缓冲液洗涤2次, 胰酶消化, 根据凋亡试剂盒说明书操作, 上流式细胞仪检测分析细胞凋亡率.

1.2.5 Western blot检测细胞中细胞周期蛋白1(CyclinD1)、p21、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和Bcl-2相关蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)蛋白: 收集转染后各组SW1463细胞, 提取细胞总蛋白, 将蛋白样本进行SDS-PAGE, 转PVDF膜, 室温封闭2 h, 加入稀释后的一抗, 37 ℃过夜孵育, 洗膜后加入稀释的酶标二抗, 显影, 拍照, 以GAPDH为内参照, 分析蛋白表达水平.

1.2.6 双荧光素酶报告系统实验: 根据方法1.2.1进行转染, 将构建的lncRNA DCST1-AS1的野生型(WT-DCST1-AS1)和突变型(MUT-DCST1-AS1)双荧光素酶报告载体, 分别与miR-NC或miR-874-3p共转染SW1463细胞, 转染48 h, 收集、裂解细胞并离心收集上清, 根据试剂盒说明书进行操作, 以海肾荧光素酶活性为内参照, 检测并计算相对萤火虫荧光素酶活性.

统计学处理 数据均以mean±SD表示, 数据用SPSS 19.0软件进行分析, P<0.05为差异有统计学意义. 两组间采用独立样本t检验, 多实验组间比较采用单因素方差进行分析.

2 结果

2.1 lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在RC组织中的表达 与癌旁组织组相比, 在RC组织组中lncRNA

DCST1-AS1含量显著升高(P<0.05), 而miR-874-3p含量显著降低(P<0.05)(表1).

2.2 抑制lncRNA DCST1-AS1表达对RC SW1463细胞增殖的影响 实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)、Western blot和MTT实验结果表明, 与si-NC组相比, si-DCST1-AS1组SW1463细胞中的lncRNA DCST1-AS1含量降低, 细胞活性[光密度(optical density, OD) = 490 nm]在24 h、48 h、72 h均显著下降, CyclinD1含量降低, p21蛋白含量升高, 均具有统计学意义(P<0.05)(图1和表2). 说明抑制lncRNA DCST1-AS1表达可以抑制RC SW1463细胞增殖.

2.3 抑制lncRNA DCST1-AS1表达对RC SW1463细胞凋亡的影响 转染si-DCST1-AS1后, 与对照si-NC组相比, si-DCST1-AS1组的SW1463细胞凋亡率显著增加, Bcl-2含量降低, Bax含量升高, 差异具有统计学意义(P<0.05)(图2和表3).

2.4 lncRNA DCST1-AS1靶向调控miR-874-3p的表达 通过StarBase预测发现, miR-874-3p与lncRNA DCST1-AS1的序列中含互补的位点(图3). 双荧光素酶报告系统结果显示, 与对照miR-NC组相比, miR-874-3p组野生型WT-DCST1-AS1的萤火虫荧光素酶相对活性显著下降(P<0.05), 而突变型MUT-DCST1-AS1的萤火虫荧光素酶相对活性无变化(表4). qRT-PCR结果表明, 上调lncRNA DCST1-AS1可下调miR-874-3p含量, 下调lncRNA DCST1-AS1可显著上调miR-874-3p含量(表5).

2.5 miR-874-3p过表达对RC SW1463细胞增殖和凋亡的影响 结果表明, 与miR-NC组相比, miR-874-3p组SW1463细胞中的miR-874-3p含量显著升高, 细胞OD值在24 h、48 h和72 h时均显著降低, 细胞凋亡率显著升高, CyclinD1和Bcl-2蛋白含量降低, p21和Bax含量升高, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见图4和表6.

2.6 干扰miR-874-3p表达逆转了抑制lncRNA DCST1-AS1表达对RC SW1463细胞增殖和凋亡的作用 为确认lncRNA DCST1-AS1通过调控miR-874-3p对RC SW1463细胞增殖和凋亡发挥调控作用, 在抑制lncRNA DCST1-AS1同时干扰miR-874-3p. 结果表明, 与si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组相比, si-lncRNA DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组SW1463细胞OD值在24 h、48 h和72 h时显著升高, 细胞凋亡率显著降低, CyclinD1和Bcl-2蛋白含量升高, p21和Bax含量降低, 差异具有统计学意义(P<0.05)(图5和表7).

3 讨论

多种lncRNA、miRNA和mRNA在RC中上调或下调, 通过lncRNA-miRNA等内源性RNA调控网络, 参与大肠癌发生发展[3,9-13]. 因而本研究积极探寻新型LncRNA并探究其在RC发生及发展过程中的作用机制, 为RC的靶向治疗提供新方向.

DCST1-AS1是一种lncRNA, 在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)组织中表达上调, MYC激活DCST1-AS1, 并与miR-873-5p结合促进TNBC细胞增殖和转移, DCST1-AS1基因敲除抑制TNBC细胞增殖和转移[5]. lncRNA DCST1-AS1在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中也高表达, 并且其高表达与较大的肿瘤和较短的存活时间显著相关, 敲除DCST1-AS1显著抑制HCC细胞增殖、促进细胞凋亡和周期阻滞, 并抑制体内肿瘤生长, DCST1-AS1竞争性结合miR-1254, 从而上调Fas凋亡抑制剂2促进HCC细胞的增殖[14]. lncRNA DCST1-AS1在RC中的表达和作用尚不清楚. 本研究检测30例RC组织发现, 与癌旁组织相比, 在RC组织中lncRNA DCST1-AS1的含量显著升高, 抑制lncRNA DCST1-AS1可降低细胞中CyclinD1和Bcl-2含量, 提高p21和Bax蛋白含量, 抑制RC SW1463细胞增殖并促进细胞凋亡.

另外, 本研究通过StarBase预测发现, miR-874-3p与lncRNA DCST1-AS1的序列间存在互补结合位点. 通过双荧光素酶报告系统和qRT-PCR进一步发现, lncRNA DCST1-AS1靶向负调控miR-874-3p的表达. miR-874在多种癌症中发挥抑癌基因的作用. miR-874-3p在肝细胞癌组织下调, 过表达miR-874-3p可靶向PIN1抑制肿瘤增殖并促进细胞凋亡[15]. miR-874-3p在胶质瘤细胞中表达降低, 过表达miR-874-3p可抑制胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭和管形成能力[16]. miR-847在胃癌样本中表达下调, 其过表达可靶向水通道蛋白-3抑制胃癌细胞的生长、迁移、侵袭和致瘤性[17]. miR-874在结RC组织中表达明显下调并可抑制结RC细胞增殖及诱导细胞凋亡[18]. 本研究结果发现, miR-874-3p在RC组织中表达下调, 过表达miR-874-3p可抑制RC SW1463细胞增殖, 促进细胞凋亡, 且干扰miR-874-3p表达则会逆转抑制lncRNA DCST1-AS1对SW1463细胞增殖、凋亡的作用, 验证了两者在RC中存在调控关系.

综上, 本研究阐述了在RC组织中, lncRNA DCST1-AS1上调, miR-874-3p下调, 在RC SW1463细胞中lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p调控SW1463细胞增殖和凋亡, lncRNA DCST1-AS1可能是RC的潜在分子靶点.

文章亮点

实验背景

近年来, 直肠癌(rectal cancer, RC)发病率与死亡率逐年上

表 1　lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在直肠癌组织中的表达(mean ± SD, n = 30)

分组	DCST1-AS1	miR-874-3p
癌旁组织	1.00 ± 0.08	0.98 ± 0.07
直肠癌组织	2.84 ± 0.27[a]	0.53 ± 0.05[a]
t值	35.788	28.652
P值	0.000	0.000

与癌旁组织比较, [a]P<0.05.

表 2　抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞增殖的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	DCST1-AS1	OD值(490 nm)			CyclinD1	p21蛋白
		24 h	48 h	72 h		
si-NC	1.01 ± 0.07	0.42 ± 0.04	0.77 ± 0.07	1.05 ± 0.08	0.61 ± 0.06	0.29 ± 0.03
si-DCST1-AS1	0.48 ± 0.05[a]	0.37 ± 0.03[a]	0.49 ± 0.04[a]	0.62 ± 0.05[a]	0.22 ± 0.03[a]	0.75 ± 0.07[a]
t值	18.483	3.000	10.419	13.674	17.441	18.120
P值	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, [a]P<0.05. OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期蛋白1.

表 3　抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	凋亡率(%)	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
si-NC	8.01 ± 0.79	0.52 ± 0.05	0.26 ± 0.03
si-DCST1-AS1	21.45 ± 2.13[a]	0.17 ± 0.02[a]	0.68 ± 0.06[a]
t值	17.748	19.498	18.783
P值	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, [a]P<0.05. Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

表 4　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

分组	WT-DCST1-AS1	MUT-DCST1-AS1
miR-NC	1.04 ± 0.06	1.00 ± 0.08
miR-874-3p	0.57 ± 0.05[a]	1.03 ± 0.07
t值	18.053	0.847
P值	0.000	0.410

与miR-NC组比较, [a]P<0.05.

升, 已严重威胁人类生命安全, 目前RC发生及发展的分子机制尚未完全阐明. 目前临床主要采用手术与放化疗结合等方式进行治疗, 患者预后很差. 随着生物技术的发展, 分子靶向治疗逐渐成为RC等肿瘤的新型治疗手段, 但关于RC靶向治疗的潜在作用靶点尚未完全阐明.

实验动机

长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)在RC等肿瘤中表达异常, 但关于其具体作用机制尚未完全阐明, lncRNA主要通过靶向调控miRNA表达而调控其靶基因表达从而调控肿瘤细胞增殖及凋亡等生物学过程,

表 5 长链非编码RNA DCST1-AS1调控miR-874-3p表达(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-874-3p
pcDNA	1.00 ± 0.05
pcDNA-DCST1-AS1	0.52 ± 0.05[a]
si-NC	0.99 ± 0.07
si-DCST1-AS1	2.84 ± 0.28[c]
F值	429.510
P值	0.000

与pcDNA组比较, [a]P<0.05; 与si-NC组比较, [c]P<0.05.

表 6 miR-874-3p过表达对直肠癌SW1463细胞增殖和凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-874-3p	OD值(490 nm)			凋亡率(%)	CyclinD1	p21蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
		24 h	48 h	72 h					
miR-NC	1.02 ± 0.08	0.41 ± 0.03	0.79 ± 0.07	1.08 ± 0.09	6.98 ± 0.67	0.60 ± 0.06	0.30 ± 0.03	0.54 ± 0.05	0.25 ± 0.03
miR-874-3p	2.68 ± 0.26[a]	0.39 ± 0.04	0.54 ± 0.05[a]	0.68 ± 0.06[a]	18.25 ± 1.74[a]	0.27 ± 0.03[a]	0.71 ± 0.06[a]	0.23 ± 0.03[a]	0.64 ± 0.06[a]
t值	18.307	1.200	8.719	11.094	18.133	14.758	18.336	15.949	17.441
P值	0.000	0.248	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组比较, [a]P<0.05. OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

表 7 干扰miR-874-3p表达逆转了抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞增殖和凋亡的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-874-3p	OD值(490 nm)			凋亡率(%)	CyclinD1	p21蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
		24 h	48 h	72 h					
si-NC	1.00 ± 0.06	0.43 ± 0.04	0.78 ± 0.06	1.07 ± 0.09	7.22 ± 0.72	0.62 ± 0.06	0.28 ± 0.03	0.53 ± 0.05	0.24 ± 0.03
si-DCST1-AS1	2.65 ± 0.26[a]	0.38 ± 0.03[a]	0.51 ± 0.05[a]	0.64 ± 0.06[a]	20.13 ± 2.01[a]	0.23 ± 0.03[a]	0.74 ± 0.06[a]	0.19 ± 0.02[a]	0.67 ± 0.06[a]
si-DCST1-AS1+anti-miR-NC	2.69 ± 0.27	0.37 ± 0.03	0.48 ± 0.04	0.61 ± 0.05	21.45 ± 2.13	0.21 ± 0.02	0.76 ± 0.07	0.18 ± 0.02	0.69 ± 0.07
si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p	1.41 ± 0.14[c]	0.41 ± 0.03[c]	0.67 ± 0.06[c]	0.92 ± 0.08[c]	11.54 ± 1.16[c]	0.51 ± 0.05[c]	0.39 ± 0.03[c]	0.42 ± 0.04[c]	0.35 ± 0.03[c]
F值	163.549	6.349	63.080	86.563	161.353	203.149	207.932	220.898	179.971
P值	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, [a]P<0.05; 与si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组比较, [c]P<0.05. OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

已有研究显示lncRNA DCST1-AS1在肿瘤发生及发展过程中发挥癌基因作用, 但其在RC中的表达及其作用机制尚未阐明.

实验目标

本研究主要探究lncRNA DCST1-AS1在RC中的表达及其对miR-874-3p的靶向调控作用, 为进一步揭示RC发病机制奠定实验基础, 以期为RC的靶向治疗提供潜在的靶点.

实验方法

采用实时荧光定量聚合酶链式反应方法检测RC组织及细胞中lncRNA DCST1-AS1与miR-874-3p的表达; 采用脂质体转染技术分别将si-NC、si-DCST1-AS1、miR-

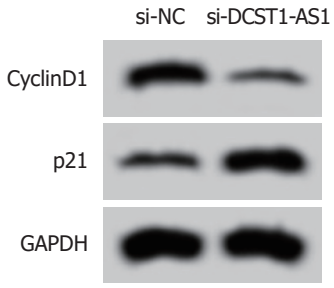


图 1　增殖相关蛋白表达. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

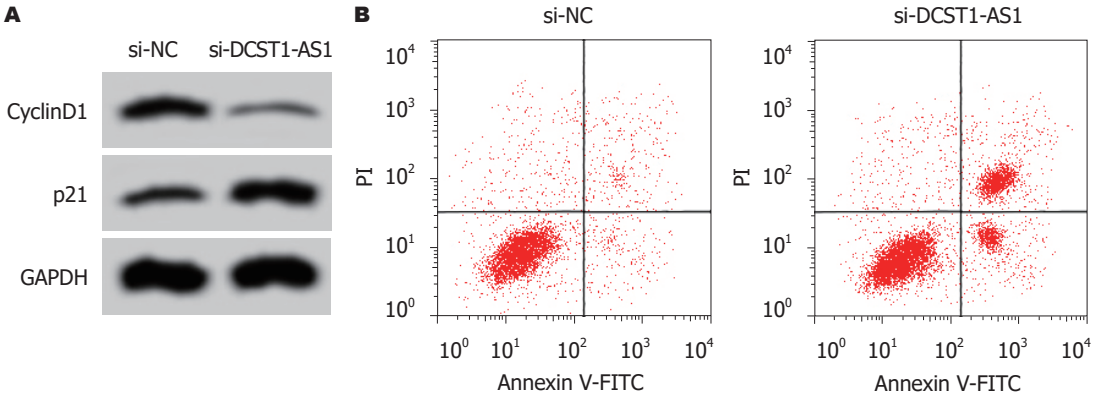


图 2　抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞凋亡的影响. A: 凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图. Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

WT-DCST1-AS1　5′ agcaugaacccacaCAGGGCAc 3′

miR-874-3p　3′ agccagggagcccgGUCCCGUc 5′

MUT-DCST1-AS1　5′ agcaugaacccacaAGUACUCc 3′

图 3　lncRNA DCST1-AS1的序列中含有与miR-874-3p互补的核苷酸序列. WT-DCST1-AS1: 野生型载体; MUT-DCST1-AS1: 突变型载体.

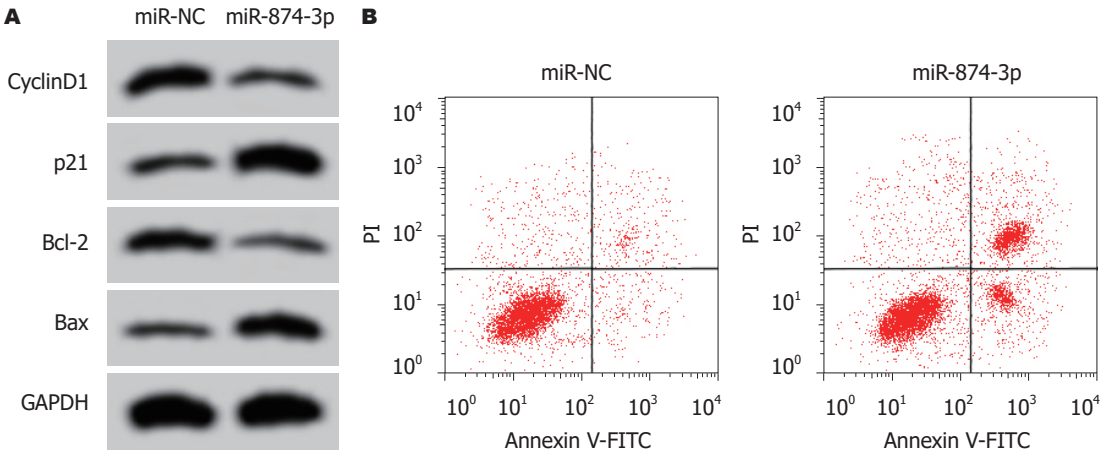


图 4　miR-874-3p过表达对直肠癌SW1463细胞凋亡的影响. A:增殖、凋亡相关蛋白表达; B:细胞凋亡流式图. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

NC、miR-874-3p mimics、si-DCST1-AS1与anti-miR-NC、si-DCST1-AS1与anti-miR-874-3p转染至RC细胞; 采用MTT法检测细胞增殖; 采用流式细胞术检测细胞凋亡率; 采用Western blot法检测细胞增殖及凋亡相关蛋

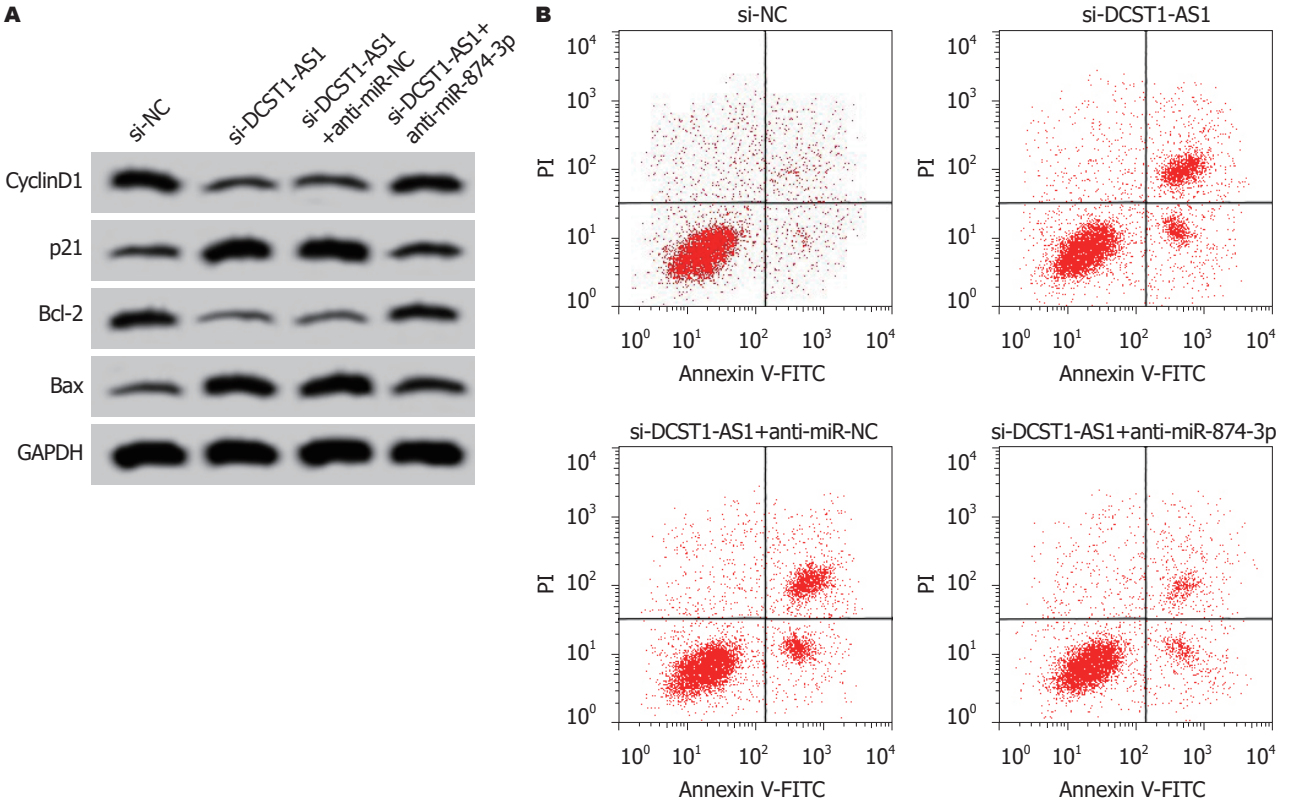


图 5　干扰miR-874-3p表达逆转了抑制lncRNA DCST1-AS1对直肠癌SW1463细胞凋亡的作用. A: 增殖、凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

白表达; 采用双荧光素酶报告实验验证lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p的靶向关系.

实验结果

lncRNA DCST1-AS1在RC组织及细胞中呈高表达, 而miR-874-3p呈低表达; 干扰lncRNA DCST1-AS1表达或miR-874-3p过表达可显著抑制RC细胞增殖, 促进细胞凋亡, 并可促进p21、B淋巴细胞瘤-2相关蛋白表达及抑制细胞周期蛋白1、B淋巴细胞瘤-2表达; lncRNA DCST1-AS1可靶向结合miR-874-3p, 并可负向调控miR-874-3p的表达; 干扰miR-874-3p表达与干扰lncRNA DCST1-AS1表达共同处理可显著减弱干扰lncRNA DCST1-AS1表达对RC细胞增殖及凋亡的作用.

实验结论

本研究发现lncRNA DCST1-AS1在RC细胞中表达水平升高, miR-874-3p的表达水平降低; 本研究提出干扰lncRNA DCST1-AS1表达可能通过靶向上调miR-874-3p的表达从而抑制RC细胞增殖及促进细胞凋亡; 本研究结果可为RC的靶向治疗提供新方向, lncRNA DCST1-AS1可能作为RC治疗的潜在靶点.

展望前景

本研究将继续探究miR-874-3p下游靶基因表达, 并分析lncRNA DCST1-AS1-miR-874-3p-靶mRNA分子轴在RC发生及发展过程中的作用机制; 本研究将进一步采用体内动物实验验证lncRNA DCST1-AS1-miR-874-3p-靶mRNA分子轴在RC发病中的作用机制.

4　参考文献

1 Dinaux AM, Leijssen LGJ, Bordeianou LG, Kunitake H, Berger DL. Rectal Cancer in Patients Under 50 Years of Age. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1898-1905 [PMID: 28842810 DOI: 10.1007/s11605-017-3525-8]

2 Deng Y. Rectal Cancer in Asian vs. Western Countries: Why the Variation in Incidence? *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 64 [PMID: 28948490 DOI: 10.1007/s11864-017-0500-2]

3 Li N, Yu J, Luo A, Tang Y, Liu W, Wang S, Liu Y, Song Y, Fang H, Chen B, Qi S, Lu N, Yu Z, Li Y, Liu Z, Jin J. LncRNA and mRNA signatures associated with neoadjuvant chemoradiotherapy downstaging effects in rectal cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5207-5217 [PMID: 30320451 DOI: 10.1002/jcb.27796]

4 Li J, Zhai DS, Huang Q, Chen HL, Zhang Z, Tan QF. LncRNA DCST1-AS1 accelerates the proliferation, metastasis and autophagy of hepatocellular carcinoma cell by AKT/mTOR signaling pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 6091-6104 [PMID: 31364110 DOI: 10.26355/eurrev_201907_18423]

5 Tang L, Chen Y, Tang X, Wei D, Xu X, Yan F. Long Noncoding RNA *DCST1-AS1* Promotes Cell Proliferation and Metastasis in Triple-negative Breast Cancer by Forming a Positive Regulatory Loop with miR-873-5p and MYC. *J Cancer* 2020; 11: 311-323 [PMID: 31897227 DOI: 10.7150/jca.33982]

6 Yuan RB, Zhang SH, He Y, Zhang XY, Zhang YB. MiR-874-3p is an independent prognostic factor and functions as an anti-oncomir in esophageal squamous cell carcinoma via targeting

STAT3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 7265-7273 [PMID: 30468470 DOI: 10.26355/eurrev_201811_16261]
7 Xia B, Lin M, Dong W, Chen H, Li B, Zhang X, Hou Y, Lou G. Upregulation of miR-874-3p and miR-874-5p inhibits epithelial ovarian cancer malignancy via SIK2. *J Biochem Mol Toxicol* 2018; 32: e22168 [PMID: 30004169 DOI: 10.1002/jbt.22168]
8 Que K, Tong Y, Que G, Li L, Lin H, Huang S, Wang R, Tang L. Downregulation of miR-874-3p promotes chemotherapeutic resistance in colorectal cancer via inactivation of the Hippo signaling pathway. *Oncol Rep* 2017; 38: 3376-3386 [PMID: 29039607 DOI: 10.3892/or.2017.6041]
9 Wang C, Yuan G, Chen J. Identification of lncRNAs Associated with Prognosis of Rectal Cancer by Comprehensive Bioinformatics Analysis Based on TCGA. *Clin Lab* 2019; 65 [PMID: 31710439 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190133]
10 Liu J, Li H, Zheng B, Sun L, Yuan Y, Xing C. Competitive Endogenous RNA (ceRNA) Regulation Network of lncRNA-miRNA-mRNA in Colorectal Carcinogenesis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1868-1877 [PMID: 30734239 DOI: 10.1007/s10620-019-05506-9]
11 Tao F, Xu Y, Yang D, Tian B, Jia Y, Hou J, Dong M. LncRNA NKILA correlates with the malignant status and serves as a tumor-suppressive role in rectal cancer. *J Cell Biochem* 2018; 119: 9809-9816 [PMID: 30171719 DOI: 10.1002/jcb.27300]
12 Zhang Z, Wang S, Ji D, Qian W, Wang Q, Li J, Gu J, Peng W, Hu T, Ji B, Zhang Y, Wang S, Sun Y. Construction of a ceRNA network reveals potential lncRNA biomarkers in rectal adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2018; 39: 2101-2113 [PMID: 29512732 DOI: 10.3892/or.2018.6296]
13 Qu W, Huang W, Yang F, Ju H, Zhu G. Long noncoding RNA LINC00461 mediates cisplatin resistance of rectal cancer via miR-593-5p/CCND1 axis. *Biomed Pharmacother* 2020; 124: 109740 [PMID: 31972361 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109740]
14 Chen J, Wu D, Zhang Y, Yang Y, Duan Y, An Y. LncRNA DCST1-AS1 functions as a competing endogenous RNA to regulate FAIM2 expression by sponging miR-1254 in hepatocellular carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 367-379 [PMID: 30617187 DOI: 10.1042/CS20180814]
15 Leong KW, Cheng CW, Wong CM, Ng IO, Kwong YL, Tse E. miR-874-3p is down-regulated in hepatocellular carcinoma and negatively regulates PIN1 expression. *Oncotarget* 2017; 8: 11343-11355 [PMID: 28076852 DOI: 10.18632/oncotarget.14526]
16 董一明, 刘丽波, 薛一雪, 刘云会. miR-874-3p靶向结合SDC1抑制胶质瘤血管生成拟态. 解剖科学进展 2019; 25: 123-126 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2019.02.003]
17 Jiang B, Li Z, Zhang W, Wang H, Zhi X, Feng J, Chen Z, Zhu Y, Yang L, Xu H, Xu Z. miR-874 Inhibits cell proliferation, migration and invasion through targeting aquaporin-3 in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1011-1025 [PMID: 23800944 DOI: 10.1007/s00535-013-0851-9]
18 Han J, Liu Z, Wang N, Pan W. MicroRNA-874 inhibits growth, induces apoptosis and reverses chemoresistance in colorectal cancer by targeting X-linked inhibitor of apoptosis protein. *Oncol Rep* 2016; 36: 542-550 [PMID: 27221209 DOI: 10.3892/or.2016.4810]

科学编辑: 王禹乔 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6月8日; 28(11): 410-416

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.410

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响

曾 旭, 杨上文, 杨红琪, 陈 义, 潘群婕

曾旭, 杨上文, 陈义, 潘群婕, 丽水市中心医院重症医学科 浙江省丽水市 32300

杨红琪, 湖州市中心医院营养科 浙江省丽水市 313000

曾旭, 主治医师, 研究方向为急危重症及重症营养.

作者贡献分布: 曾旭负责研究的设计及论文的写作; 杨上文与杨红琪负责病例的收集和随访; 陈义与潘群婕负责数据的统计分析.

通讯作者: 曾旭, 主治医师, 32300, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院急诊医学科. zhou310057655@163.com

收稿日期: 2020-03-27
修回日期: 2020-05-17
接受日期: 2020-05-22
在线出版日期: 2020-06-08

Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation

Xu Zeng, Shang-Wen Yang, Hong-Qi Yang, Yi Chen, Qun-Jie Pan

Xu Zeng, Shang-Wen Yang, Yi Chen, Qun-Jie Pan, Department of Intensive Medicine, Lishui Central Hospital, Lishui 32300, Zhejiang Province, China

Hong-Qi Yang, Department of Nutrition, Huzhou Central Hospital, Lishui 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xu Zeng, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Lishui Central Hospital, No. 289, Kuocang Road, Lishui 32300, Zhejiang Province, China. zhou310057655@163.com

Received: 2020-03-27
Revised: 2020-05-17
Accepted: 2020-05-22
Published online: 2020-06-08

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is more common in middle-aged and elderly people. In recent years, the incidence of GC has gradually increased. Radical surgery is the first choice for the treatment of early GC. It has been reported that some patients are prone to having gastrointestinal abnormalities after surgery, which affects gastrointestinal function and nutritional status. Enteral nutrition support is an important part of modern comprehensive treatment. *Bifidobacterium* is an intestinal probiotic that can improve intestinal barrier function and maintain human health. This study for the first time applied bifid triple viable combined with enteral nutrition to patients after GC surgery to explore its impact on gastrointestinal function and nutritional indexes.

AIM

To explore the effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutrition indexes in patients with GC after operation.

METHODS

From September 2017 to September 2019, 107 patients with GC treated at our hospital were selected and divided into a control group (n = 53) and a study group (n = 54) using the random number table method. Both groups underwent a partial gastrectomy. The control group was given enteral nutrition support, and the study group was given bifid triple viable combined with enteral nutrition support. Gastrointestinal function recovery, improvement in quality of life, incidence of adverse reactions, nutritional indexes [pre-albumin (PAB), transferrin (TFN), and albumin (ALB)], intestinal barrier function [diamine oxidase (DAO), endotoxin lipopolysaccharide (LPS), and D-lactic acid], and

intestinal flora before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

The times to bowel sound recovery, first defecation, first exhaust, and first meal in the study group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum PAB, TFN, and ALB in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, and digestive *Streptococcus* were higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$); plasma DAO, D-lactic acid, and LPS in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the improvement rate of quality of life in the study group (70.37%) was significantly higher than that in the control group (50.94%; $P < 0.05$); but the incidence of adverse reactions in the study group (9.26%) was not significantly different from that of the control group (11.32%; $P > 0.05$).

CONCLUSION

The use of bifid triple viable combined with enteral nutrition support can significantly improve the intestinal flora and intestinal barrier function in patients with GC after surgery, promote the recovery of gastrointestinal function, and improve the nutritional status and quality of life of patients, with good safety.

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

Key Words: Gastric cancer; Bifid triple viable; Enteral nutrition support; Gastrointestinal function; Quality of life; Intestinal barrier function

Citation: Zeng X, Yang SW, Yang HQ, Chen Y, Pan Q. Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 410-416

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/410.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.410

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)多见于中老年群体, 近年来GC发生率呈逐渐升高趋势. GC根治术是治疗早期GC的首选方案, 有报道指出部分患者术后易出现消化道异常, 影响胃肠功能及营养状况同时. 肠内营养支持为现代外科综合治疗的重要组成部分, 培菲康为肠道益生菌, 能够改善肠道屏障功能, 维持人体健康. 本研究首次将培菲康联合肠内营养应用于GC术后患者, 探究其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响.

目的

探究培菲康联合肠内营养支持对GC术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响.

方法

选取2017-09/2019-09我院107例GC患者, 随机数字表法分为对照组($n = 53$)和研究组($n = 54$). 两组均行胃部分切除术, 对照组给予肠内营养支持, 研究组给予培菲康联合肠内营养支持. 比较两组胃肠功能恢复情况, 生活质量提高率, 不良反应发生率, 治疗前后营养评估指标[前白蛋白(pre-albumin, PAB), 转铁蛋白(transferrin, TFN), 白蛋白(albumin, ALB)], 肠屏障功能[二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO), 内毒素脂多糖(endotoxin lipopolysaccharide, LPS), D-乳酸]及肠道菌群.

结果

研究组肠鸣音恢复, 首次排便, 首次排气, 首次进食等时间均短于对照($P<0.05$);研究组治疗后血清PAB, TFN, ALB水平高于对照组($P<0.05$); 研究组治疗后肠球菌, 双歧杆菌, 消化链球菌水平高于对照组($P<0.05$); 研究组治疗后血浆DAO, D-乳酸, LPS低于对照组($P<0.05$); 研究组生活质量提高率(70.37%)高于对照组(50.94%, $P<0.05$); 研究组不良反应发生率(9.26%)与对照组(11.32%)无显著差异($P>0.05$).

结论

采用培菲康联合肠内营养支持能显著改善GC术后患者肠道菌群水平及肠屏障功能, 促进胃肠功能恢复, 改善机体营养状况, 提高患者生活质量, 且具有一定安全性.

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

关键词: 胃癌; 培菲康; 肠内营养支持; 胃肠功能; 生活质量

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)根治术后易出现消化道异常等不适反应, 影响胃肠道功能和患者的营养状态, 不利于患者的康复; 本研究首次将培菲康联合肠内营养支持应用于GC术后患者, 观察其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响.

文献来源: 曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕. 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 410-416

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/410.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.410

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国发病率最高的恶性肿瘤,

多见于中老年群体, 受饮食结构改变, 工作压力增大以及幽门螺杆菌感染等因素影响, 近年来GC发生率呈逐渐升高趋势. 但随着医疗技术水平的提高, 越来越多的GC患者得以在发病早期被检出[1,2]. GC根治术是治疗早期GC的首选方案, 可有效切除病灶组织, 但有报道显示部分患者术后易出现消化道异常, 影响胃肠功能及营养状况同时, 降低患者生活质量[3,4]. 目前, 营养支持特别是肠内营养支持作为现代外科综合治疗的重大进展, 在改善营养状况, 保障手术效果等方面起着重要作用[5,6]. 有研究指出, 培菲康作为肠道益生菌, 可通过产生过氧化氢, 有机酸, 细菌素等物质抑制致病菌生长, 改善肠道屏障功能, 维持人体健康[7,8]. 鉴于此, 本研究首次将培菲康联合肠内营养支持应用于GC术后患者, 旨在探究其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-09/2019-09我院107例GC患者，随机数字表法分为对照组(n = 53)和研究组(n = 54). 对比两组体质量, 临床分期, 年龄, 美国麻醉医师协会分级[9], 性别, 病灶部位, 均无显著差异(P>0.05, 表1).

1.1.1 纳入标准: (1)符合GC诊断标准[10], 并经术后病理诊断确诊; (2)临床分期Ⅰ-Ⅱ期; (3)均择期行胃部分切除术; (4)术前无营养不良; (5)无其他消化系统疾病; (6)患者及家属知晓本研究, 已签署同意书.

1.1.2 排除标准: (1)合并其他恶性肿瘤或病灶发生远处转移者; (2)血液系统疾病患者; (3)精神疾病患者; (4)糖尿病患者; (5)严重心脑血管疾病患者; (6)对本研究药物过敏者; (7)肝肾功能严重障碍者.

1.2 方法 两组胃部分切除术均由同一组医生完成, 术后对照组给予肠内营养支持: 术后24 h内血流动力学稳定后, 所有患者均通过术中置入的鼻肠管进行肠内营养支持, 具体方法: 术后第1、2天, 注入0.9%氯化钠溶液100 mL, 术后第2 天开始给予肠内营养乳剂(商品名: 瑞素, 费森尤斯卡比华瑞制药有限公司, 国药准字H20020588, 规格: 500 mL/瓶), 速度为40-80 mL/h, 连续使用7 d, 逐渐过渡使用半流质饮食. 研究组给予培菲康(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字S10970105)联合肠内营养支持, 肠内营养支持方法同对照组, 培菲康加入肠内营养乳剂, 0.42-0.84 g/次, 2次/d, 持续用药7 d.

1.3 观察指标 (1)两组胃肠功能恢复情况, 包括肠鸣音恢复时间, 首次排便时间, 首次排气时间,首次进食时间; (2)两组治疗前、治疗后营养评估指标, 包括血清前白蛋白(pre-albumin, PAB), 转铁蛋白(transferrin, TFN), 白蛋白(albumin, ALB), 采集患者静脉血3 mL, 以3000 r/min转速、8 cm半径离心处理10 min, 取血清, 采用溴甲酚绿法检测上述指标水平, 试剂盒均购自上海复星长征医学科学有限公司; (3)两组治疗前、治疗后肠道菌群, 包括肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌, 取患者新鲜大便1 g于离心管中, 采用5 mL蒸馏水稀释后摇匀, 将细菌浓度稀释至10^{-8}倍进行接种培养, 培养约48 h后观察培养基上菌群数量与分布情况; (4)两组治疗前、治疗后肠屏障功能, 包括血浆二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO), 内毒素脂多糖(endotoxin lipopolysaccharide, LPS)、D-乳酸, 采集血液标本, 抗凝处理后以3500 r/min转速离心处理5 min, 取血浆, 以酶学分光光度法检测上述指标水平, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所; (5)两组生活质量提高率, 治疗后1 mo, 根据KPS评分变化情况评估[11]: KPS评分增加10分以上为提高, 减少10分以上为下降, 增加或减少10分及以内为稳定, 提高率=提高例数/总例数×100%; (6)两组不良反应发生率, 包括恶心、腹胀、腹痛、腹泻.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计量资料以(mean±SD)表示、t检验, 计数资料以n (%)表示、χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组胃肠功能 研究组肠鸣音恢复时间、首次排便时间、首次排气时间、首次进食时间均较对照组短(P<0.05, 表2).

2.2 两组营养评估指标 治疗前两组血清PAB、TFN、ALB水平比较, 无显著差异(P>0.05), 治疗后研究组血清PAB、TFN、ALB水平较对照组高(P<0.05, 表3).

2.3 两组肠道菌群 治疗前两组肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平比较, 无显著差异(P>0.05), 治疗后研究组肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平较对照组高(P<0.05, 表4).

2.4 两组肠屏障功能 治疗前两组血浆DAO、D-乳酸、LPS比较, 无显著差异(P>0.05), 治疗后研究组血浆DAO、D-乳酸、LPS较对照组低(P<0.05, 表5).

2.5 两组生活质量提高率 研究组生活质量提高率(70.37%)较对照组(50.94%)高(P<0.05, 表6).

2.6 两组不良反应 研究组治疗期间发生2例恶心, 2例腹胀, 1例腹泻; 对照组治疗期间发生2例恶心, 2例腹胀, 1例腹痛, 1例腹泻. 研究组不良反应发生率9.26% (5/54)与对照组11.32% (6/53)比较, 无显著差异(χ^2 = 0.123, P = 0.726).

3 讨论

GC是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 恶性程度较高, 研

表 1　两组一般资料对比

项目	研究组(n = 54)	对照组(n = 53)	t/χ^2	P值
性别(女/男)	19/35	17/36	0.116	0.734
年龄(岁)	45–68 (56.47 ± 5.73)	43–70 (55.69 ± 6.34)	0.668	0.506
体质量(kg)	46–77 (62.29 ± 7.35)	48–76 (63.51 ± 6.24)	0.925	0.57
临床分期(例)				
Ⅰ期	16 (29.63)	18 (33.96)	0.232	0.630
Ⅱ期	38 (70.37)	35 (66.04)		
病灶部位(例)				
胃窦	18 (33.33)	15 (28.30)	0.505	0.777
胃底	16 (29.63)	15 (28.30)		
胃体	20 (37.04)	23 (43.40)		
ASA分级(例)				
Ⅰ级	20 (37.04)	23 (43.40)	0.450	0.502
Ⅱ级	34 (62.96)	30 (56.60)		

ASA: 美国麻醉医师协会分级.

表 2　两组胃肠功能(mean ± SD, h)

组别	n	肠鸣音恢复时间	首次排便时间	首次排气时间	首次进食时间
研究组	54	24.93 ± 6.75	40.82 ± 10.81	31.40 ± 8.47	49.73 ± 11.33
对照组	53	30.69 ± 9.44	49.22 ± 12.52	40.51 ± 10.68	56.85 ± 12.05
t		3.656	3.717	4.894	3.149
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.002

表 3　两组营养评估指标(mean ± SD)

组别	n	TFN (mg/L)		PAB (mg/L)		ALB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	108.55 ± 20.37	157.22 ± 21.05	221.26 ± 24.36	321.55 ± 40.83	30.87 ± 8.25	37.26 ± 10.05
对照组	53	110.07 ± 18.46	133.34 ± 20.97	225.18 ± 20.69	289.93 ± 38.74	29.96 ± 9.64	33.18 ± 6.87
t		0.404	5.878	0.896	4.108	0.525	2.447
P值		0.687	<0.001	0.372	<0.001	0.601	0.016

表 4　两组肠道菌群(mean ± SD, LogN/g)

组别	n	肠球菌		双歧杆菌		消化链球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	7.96 ± 0.81	9.15 ± 0.74	7.85 ± 0.74	9.84 ± 0.63	7.15 ± 0.56	8.61 ± 0.43
对照组	53	8.02 ± 0.75	8.52 ± 0.66	7.92 ± 0.63	8.11 ± 0.82	7.23 ± 0.48	8.12 ± 0.41
t		0.397	4.645	0.526	12.252	0.793	6.031
P值		0.692	<0.001	0.600	<0.001	0.430	<0.001

究指出, 早期发现并行手术切除, 是延长患者生存期的关键[12,13]. 手术切除治疗早期GC的疗效已得到临床大量研究证实, 但手术创伤性大, 导致患者术后胃肠功能发生明显障碍, 易产生营养不良、免疫功能降低等症状,

表 5　两组肠屏障功能(mean ± SD)

组别	n	DAO (mg/L)		LPS (EU/mL)		D-乳酸(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	4.44 ± 0.89	1.26 ± 0.38	0.51 ± 0.10	0.78 ± 0.11	12.74 ± 3.25	6.11 ± 1.06
对照组	53	4.53 ± 0.82	2.03 ± 0.34	0.48 ± 0.11	1.33 ± 0.19	11.86 ± 2.57	9.51 ± 2.08
t		0.544	11.039	1.477	18.367	1.552	10.682
*P*值		0.588	<0.001	0.143	<0.001	0.124	<0.001

表 6　两组生活质量提高率, *n* (%)

组别	n	提高	稳定	下降
研究组	54	38 (70.37)	15 (27.78)	1 (1.85)
对照组	53	27 (50.94)	18 (33.96)	8 (15.09)
χ^2		4.234	0.480	4.491
*P*值		0.040	0.489	0.034

且术后还伴有随肠黏膜通透性增高和肠道菌群紊乱等, 均不利于患者预后改善[14,15].

目前, 肠内营养支持广泛应用于胃肠道疾病患者术后, 肠内营养乳剂含有蛋白质、脂肪、碳水化合物、膳食纤维以及各种维生素与矿物质, 通过术中置入的鼻肠管缓慢注入, 能直接经肠吸收以及利用, 操作方便、安全, 可满足患者术后各种营养物质及能量需求, 有助于维持肠黏膜结构以及屏障功能完整性, 改善患者免疫功能[16,17]. 何天柱等[18]研究指出, 肠内营养支持更符合机体生理状态, 并发症少, 安全可靠, 是目前大多数学者公认胃肠道手术患者首选营养支持方法. 但也有学者认为, 单纯应用肠内营养支持并不能达到预期治疗效果[19]. 刘晓红[20]开展的一项针对117例妇科肿瘤根治术后胃肠功能紊乱患者的研究发现, 术后给予培菲康治疗, 患者首次进食、首次排气排便等时间均明显缩短, 更有利于促进患者术后胃肠功能恢复, 提升临床治疗效果. 迪米拉·阿里根等[21]研究也指出, 对于接受XELOX方案治疗的结直肠癌患者术后加用双歧杆菌三联活菌(培菲康)辅助治疗, 有助于增强抗肿瘤免疫应答, 减少毒性不良反应的发生. 基于此, 本研究首次将培菲康与肠内营养支持联合应用于GC术后患者, 结果发现, 研究组肠鸣音恢复、首次排便、首次排气、首次进食等时间均短于对照组, 且研究组治疗后血清PAB、TFN、ALB等营养评估指标均明显高于对照组, 与上述研究结果相近, 充分证明培菲康联合肠内营养支持能有效促进GC患者术后恢复, 提高机体营养状况. 培菲康是一种复方制剂, 主要由长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌活菌组成, 辅料为脱脂奶粉、麦芽糊精、蔗果低聚糖, 进入胃肠道后可直接补充正常生理性细菌, 调节肠道菌群平衡, 且能发挥抑制肠道中对人体具有潜在危害菌类及病原菌增殖的作用, 目前广泛应用于肠道菌群失调引起的腹泻和腹胀[22,23]. 相关研究指出, 在正常机体肠道优势菌群和机体免疫系统处于动态的平衡状态, 但GC患者术后存在胃肠功能障碍, 致使有害细菌将大量增殖, 破坏肠道免疫屏障, 进而引发机体肠道免疫反应, 严重影响患者的预后[24,25]. 因此, 培菲康联合肠内营养支持在充分补充患者所需营养成分基础上, 可进一步补充胃肠道内有益菌含量, 改善并维持肠道菌群平衡, 促进胃肠道功能修复, 有助于改善患者预后[26]. 本研究还发现, 研究组治疗后肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平高于对照组, 与上述分析相符, 是本研究治疗方案的主要治疗机制之一.

蔗果低聚糖是蔗果三糖、蔗果四糖和蔗果五糖等的混合物, 具有促进肠道有益菌增殖的作用, 减少和抑制肠内腐败物质的产生, 抑制有害细菌的生长, 调节肠道内平衡, 同时能调节血脂、免疫功能，促进肠屏障功能修复[27,28]. 本研究发现, 研究组治疗后血浆DAO、D-乳酸、LPS等肠屏障功能指标均低于对照组, 肠屏障功能明显改善. 此外, 培菲康与肠内营养支持联合应用能显著提高GC患者术后生活质量改善情况, 且未增加治疗不良反应发生率, 是一种安全、有效的治疗方案, 在促进患者回归正常生活方面具重要价值.

综上可知, GC患者行胃部分切除术治疗后给予培菲康联合肠内营养支持, 能显著改善术后肠屏障功能, 纠正肠道菌群平衡, 从而促进胃肠功能恢复, 增强机体营养状况, 改善患者生活质量, 且具有一定安全性, 值得

临床推广应用. 但本研究仍存在一定不足之处, 如随访时间较短, 未明确研究方案的远期疗效, 有待日后进一步深入探究.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)多见于中老年群体, 近年来GC发生率呈逐渐升高趋势. GC根治术是治疗早期GC的首选方案, 有报道指出部分患者术后易出现消化道异常, 影响胃肠功能及营养状况同时. 肠内营养支持为现代外科综合治疗的重要组成部分, 培菲康为肠道益生菌, 能够改善肠道屏障功能, 维持人体健康.

实验动机

本研究首次将培菲康联合肠内营养应用于GC术后患者, 探究其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响, 从而对GC术后患者的营养支持提供更多参考方案.

实验目标

本篇论文探究培菲康联合肠内营养支持能否改善GC术后患者的胃肠功能及营养评估指标.

实验方法

将选取的GC患者随机分为对照组和研究组. 对照组给予肠内营养支持, 研究组给予培菲康联合肠内营养支持. 比较两组胃肠功能恢复情况、生活质量提高率、不良反应发生率、治疗前后营养评估等指标的变化.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 研究组肠鸣音恢复、首次排便、首次排气、首次进食等时间均短于对照组; 研究组治疗后血清前白蛋白, 转铁蛋白, 白蛋白水平高于对照组; 研究组治疗后肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平高于对照组; 研究组治疗后血浆二胺氧化酶, 内毒素脂多糖, D-乳酸低于对照组; 研究组生活质量提高率(70.37%)高于对照组; 研究组不良反应发生率(9.26%)与对照组(11.32%)无显著差异. 建议对GC术后营养状态差的患者应用含培菲康的肠内营养方案.

实验结论

本研究首次将培菲康联合肠内营养支持应用于GC术后患者, 发现该方案可以改善患者的胃肠功能及营养评估指标, 具有一定的安全性.

展望前景

本研究为回顾性研究, 存在随访时间较短, 未明确研究方案的远期疗效的不足,日后将进行前瞻性多中心大样本的随机对照研究进行进一步的验证, 并对随访患者进行远期的随访.

4 参考文献

1 Liu Y, Bi T, Dai W, Wang G, Qian L, Shen G, Gao Q. Lupeol enhances inhibitory effect of 5-fluorouracil on human gastric carcinoma cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016; 389: 477-484 [PMID: 26892272 DOI: 10.1007/s00210-016-1221-y]

2 翟宇淼, 李修岭, 李晓芳, 张梦婷, 郜宁, 李毅, 晁帅恒. 内镜黏膜下剥离术与外科手术治疗早期胃癌对比研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2019; 33: 378-380 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2019.04.020]

3 叶民峰, 陶锋, 陶克龙, 周秋利, 徐关根, 张宇, 王伟. 加速康复外科在老年人胃癌手术中的应用效果及对炎症、营养指标的影响研究. 中国基层医药 2019; 26: 2243-2247 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.18.016]

4 何丹, 王傅喆, 张展, 黄枫, 陈娇娇, 李柏. 穴位低频电刺激对胃癌根治术患者胃肠蠕动功能的影. 针刺研究 2020; 45: 51-56 [DOI: 10.1002/fsh.10394]

5 王玉梅, 刘博, 周少英, 颜廷启, 孙江江, 孔维, 张莉. 十全大补汤辅助肠内营养支持治疗胃癌术后患者的临床研究. 现代中西医结合杂志 2019; 28: 2309-2312, 2327 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.21.007]

6 王慧平, 庄嘉雨, 张瑞霞. 纽曼系统护理模式结合早期肠内营养疗法对胃癌术后患者胃肠功能的影响. 中国肿瘤临床与康复 2019; 26: 865-868 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2019.07.27]

7 谭婷婷, 马丽, 朱超, 廖伟, 郝英杰. 双歧杆菌辅助治疗胃癌对于肠道菌群及血清促肾上腺皮质激素表达的影响. 中国微生态学杂志 2016; 28: 1052-1055 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201609014]

8 Pang XE. Application of enteric Bifid Triple Viable Capsules combined with early enteral nutrition on massive hemispheric infarction. *Chin J Microecol* 2016; 28: 700-703 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201606018]

9 Mupparapu M, Singer SR. Editorial: The American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system and its utilization for dental patient evaluation. *Quintessence Int* 2018; 49: 255-256 [PMID: 29532816 DOI: 10.3290/j.qi.a40053]

10 De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacopuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20: 20-30 [PMID: 27255288 DOI: 10.1007/s10120-016-0615-3]

11 马恰怡, 王磊, 夏庆华, 朱立峰. 上海市长宁区老年肿瘤患者中医体质与生存质量相关性研究. 国际中医中药杂志 2018; 40: 9-13 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2018.01.003]

12 Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, Tang L, Xin Y7, Jin J, Zhang YJ, Yuan XL, Liu TS, Li GX, Wu Q, Xu HM, Ji JF, Li YF, Wang X, Yu S, Liu H, Guan WL, Xu RH. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 10 [PMID: 30885279 DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9]

13 杨昌东, 石彦, 谢绍辉, 龙渡, 陈军, 赵永亮, 钱锋, 郝迎学, 唐波, 余佩武. 达芬奇机器人手术系统胃癌根治性全胃切除术后并发症及危险因素分析. 中华消化外科杂志 2019; 18: 864-872 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.09.011]

14 曹明争, 黄倩, 张杰, 孙钦立, 尹桂华. 超声波药物透入对胃癌患者术后胃肠道功能恢复的影响. 中国现代医药杂志 2018; 20: 58-60 [DOI: 10.1080/00396338.2018.1518370]
15 杨斯迪, 冯红娟, 凤雷. 预知护理干预对胃癌患者术后效果及肠道功能的影响. 中国肿瘤临床与康复 2018; 25: 861-864 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2018.07.27]
16 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 [DOI: 10.1080/0142159X.2019.1593953]
17 廖眷月, 张红波, 闫菲, 靳晶. 益生菌预防老年消化道术后肠内营养相关性腹泻临床护理研究. 国际老年医学杂志 2018; 39: 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2018.03.009]
18 何天柱, 胡抢, 张璐, 孙元水. 胃癌根治性全胃切除术后两种消化道重建方式对患者生活质量及免疫营养状况的影响. 中华临床营养杂志 2019; 27: 167-172 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2019.03.008]
19 王瑾, 陈烨文, 徐珊, 朱飞叶. 四君子汤联合肠内营养支持对胃癌术后生长激素、肿瘤标志物及免疫功能的影响. 中药材 2017; 40: 967-969 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.04.049]
20 刘晓红. 培菲康与乳酶生治疗妇科肿瘤术后胃肠功能紊乱对促进患者胃肠恢复的效果比较. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 59-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.01.017]
21 迪米拉·阿里根, 帕尔哈提·阿布都热衣木, 张丽博. 双歧杆菌三联活菌辅助XELOX方案对结直肠癌术后抗肿瘤免疫应答和肿瘤标志物的影响. 中国临床研究 2019; 32: 516-519 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.020]
22 Ge X, Ding C, Gong J, Tian H, Wei Y, Chen Q, Gu L, Li N. [Short-term efficacy on fecal microbiota transplantation combined with soluble dietary fiber and probiotics in the treatment of slow transit constipation]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2016; 19: 1355-1359 [PMID: 28000190]
23 郑家雷, 莫缓缓, 杨杨, 苏方, 方向, 孙国平. 双歧杆菌联合化疗对胃癌患者肠道菌群及临床症状的影响. 实用医学杂志 2019; 35: 2133-2137 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.13.023]
24 袁媛, 侯芳, 谢秀华, 董正惠. 加速康复理念干预对老年胃癌根治患者术后胃肠功能恢复及预后的影响. 癌症进展 2019; 17: 1481-1484
25 贺晓兰, 马辰莺, 徐晓婷. 肠道菌群在恶性肿瘤治疗中的研究进展. 中华放射医学与防护杂志 2019; 39: 476-480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.06.014]
26 康凯, 孙善明, 陈效华, 曲红梅, 田强, 宗蕾, 朱玲. 培菲康联合柴芍承气汤对早期肠内营养支持重症急性胰腺炎疗效的影响. 临床内科杂志 2015; 32: 39-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2015.01.011]
27 张成楠, 李秀婷. 功能性低聚糖作用于肠道菌群抑制肥胖的研究进展. 中国食品学报 2019; 19: 277-283 [DOI: 10.16429/j.1009-7848.2019.12.034]
28 郭玢. 基于HPLC-ELSD法下测定婴幼儿保健品中低聚果糖的含量. 中国高新区 2018; (1): 42

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6月8日; 28(11): 417-427

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.417

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

文献综述 REVIEW

circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展

侯 钦, 林洁纯, 吴灵飞

侯钦, 林洁纯, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

侯钦, 主要从事消化系肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由侯钦与林洁纯共同完成; 吴灵飞审校.

基金项目: 教育部广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目, No. 粤财教[2015]286号.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2020-03-03
修回日期: 2020-04-17
接受日期: 2020-04-27
在线出版日期: 2020-06-08

Role of circular RNAs in digestive system malignancies

Qin Hou, Jie-Chun Lin, Ling-Fei Wu

Qin Hou, Jie-Chun Lin, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Top-tier University Development Scheme for Research and Control of Infectious Diseases of Ministry of Education and Guangdong Government, No. yue caijiao [2015]286.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 69, Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq. com

Received: 2020-03-03
Revised: 2020-04-17
Accepted: 2020-04-27
Published online: 2020-06-08

Abstract

Gastrointestinal malignancies have very high morbidity and mortality worldwide, seriously endangering human life and health. However, there are still many challenges in their early diagnosis and effective treatment. Circular RNAs (circRNAs) are a new class of endogenous long non-coding RNAs characterized by covalently closed loops. Because they do not have a 5′ cap structure and a 3′ poly(A) tail, circRNAs have higher stability, abundance, and evolutionary conservation than linear RNAs. CircRNAs are expressed in a tissue- or developmental stage-specific manner. These features produce various potential biological functions of circRNAs, such as acting as sponges of microRNAs (miRNAs; circRNAs bind to miRNAs to eliminate the inhibitory effect of miRNAs on their target genes and play a role of competing endogenous RNAs) or forming RNA protein complexes through RNA binding proteins, participating in the regulation of protein functions. In recent years, more and more studies have shown that circRNAs play a vital role in the occurrence and development of digestive system tumors. At the same time, their enormous potential as a biomarker and therapeutic target is also evolving. In this review, we summarize the latest research progress of circRNAs in digestive system malignancies.

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

Key Words: Circular RNAs; Competing endogenous RNA; Digestive system malignancies; Biomarker

Citation: Hou Q, Lin JC, Wu LF. Role of circular RNAs in digestive system malignancies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 417-427
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/417.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.417

摘要

消化系恶性肿瘤在全球范围内具有极高的发病率及致死率, 严重危害了人类的生命健康, 然而在

早期诊断以及有效治疗上仍面临诸多挑战. 环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)是一类以共价键形成闭合环状结构的长链非编码RNA. 由于环状RNAs不具有5'帽结构和3' poly A尾巴, 因此与线性RNA相比, 环状RNAs具有更高的稳定性、丰富性和进化保守性. 其表达还具有组织特异性和时序特异性. 这些特征赋予circRNAs多种潜在的生物学功能, 例如作为微小RNA (microRNA, miRNA)海绵, 通过结合miRNAs进而解除miRNAs对其靶基因的抑制, 发挥竞争性内源RNA功能; 或通过RNA结合蛋白形成RNA蛋白复合物, 参与蛋白功能的调控. 近年来, 越来越多的研究表明, circRNAs在消化系恶性肿瘤的发生和发展中发挥重要作用, 未来有望成为肿瘤诊断的分子标志物或药物治疗的潜在靶点. 本文就circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展作一简述.

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

关键词: 环状RNAs; 竞争性内源RNA; 消化系恶性肿瘤; 生物标志物

核心提要: 本文就环状RNAs (circular RNAs, circRNAs)在消化系恶性肿瘤中的研究进展作一综述. circRNAs通过一系列复杂的机制参与多种消化系恶性肿瘤发生、进展、远处转移及化疗耐药的调控, 有可能成为肿瘤防治的新型靶标.

文献来源: 侯钦, 林洁纯, 吴灵飞. circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 417-427
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/417.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.417

0 引言

近年, 环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)在消化系恶性肿瘤中的作用受到广泛关注. 有证据显示, circRNAs参与了细胞多种生命活动, 并与肿瘤的发生与进展密切相关, 本文结合国内外最新报道, 对circRNAs在消化系恶性肿瘤中的表达及作用作一综述.

1 circRNAs的产生

1976年, Sanger等[1]利用电子显微镜、超速离心、热变性等方法, 首先在植物感染的病毒颗粒中观察到了共价闭合环状RNA分子, 并将其命名为环状RNA. 它是一类新型的非编码长链RNA, 由前体mRNA剪切而成, 既无5'端帽子又无3'端poly A尾巴的闭合环状结构, 广泛存在于多种真核生物体内, 主要位于细胞质或储存于外泌体中, 不受RNA外切酶影响, 表达稳定且不易降解. 大多数circRNAs是由外显子环化而成, 也有部分circRNAs是由内含子环化而成的套索结构. Chen等[2]提出circRNAs是由真核生物中数千种基因的前体mRNA反向剪接产生的. 根据其前体mRNA的不同, circRNAs可大致分为四类: 全外显子型的ecRNA (exonic circRNA)[3]、套索内含子从前体mRNA切除形成的ciRNA(intronic circRNA)[4]、内含子保留的转录本反向剪切后形成的EIciRNA(exon-intron circRNA)[5]以及由病毒RNA基因组、tRNA、rRNA、snRNA等环化产生或人工合成的circRNAs. 其中, ecRNA数量最多. 2013年Jeck等[6]提出了两种被学术界广泛接受的circRNA环化模型. 第一种是套索驱动的环化模型, 它是由一个外显子3'端的剪接供体和另一个外显子的5'端剪接受体共价结合, 形成含外显子的套索结构, 再切除内含子而形成circRNA[7]. 如果保留了外显子之间的内含子, 则更可能形成EIciRNA. 第二种是内含子配对驱动的环化模型, 它认为其合成是通过环化外显子相邻的两侧内含子的反向互补序列进行碱基配对而形成环状结构, 再剪掉内含子, 最终形成circRNA. 而ciRNA由内含子独立环化而来, 其结构的形成依赖于靠近5'剪接位点的富含7个核苷酸GU的元件和靠近分支点的富含11个核苷酸C的元件[4]. 在反向剪接过程中, 富含GU的元件和富含C的元件首先结合在一起形成环形结构, 然后通过剪接体将该区域的外显子和内含子切除.

由于circRNAs是由RNA聚合酶II转录, 由剪接体产生, 并且与经典剪接竞争, 因此通过调节顺式剪接因子或改变RNA聚合酶II转录动力学可以改变剪接效率[8]. 下调剪接调节因子(如SR蛋白SF2)或核心剪接体元件(如snRNP-U1-70K、snRNP-U1-C、Prp8、Slu7、CDC40), 可将产物从线性变成circRNAs[9,10]. CircRNAs没有自由末端, 因此并不是通用经典的RNA降解途径. 理论上, circRNAs降解可能由核酸内切酶启动, 随后联合外切和内切. MiRNA介导的circRNAs降解是目前研究较为充分的circRNAs降解途径. 如miR-671与Cdr1as上有一段序列互补, 可触发miRNA介导的Ago2剪切, 将环状Cdr1as变为线性RNA, 导致其稳定性降低而降解[11]. 最近的一项研究指出, m6A 修饰亦可促进核酸内切酶的募集并参与circRNAs的降解[12]. 除此之外, 胞吐作用亦可促进circRNAs从细胞中清除[13]. 鉴于越来越多的证据表明circRNAs是功能分子, 它的降解、胞外运输机制势必成为未来研究的重点.

2 circRNAs的结构和功能

circRNAs的结构为环状, 它比线性结构的RNA更耐受核酸外切酶降解, 且在胞内的半衰期超过48 h, 因此能在复杂的细胞内外环境中稳定存在. 研究发现, 许多

circRNAs可稳定存在于唾液和血清外泌体中, 这为临床检测提供了方便[14]. circRNAs数量繁多, 分布广泛, 其总数可达线性mRNA的10倍, 其中大部分circRNAs在细胞进化过程中表现出很强的保守性. 同时circRNAs还具有组织、时序特异性和疾病特异性等特点[6,15], 使其有可能成为新的临床诊断和预后判断的分子靶标, 为疾病的研究提供理论依据.

目前, circRNAs的作用机制包括充当miRNA海绵[16]、与RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)相互作用[17]、翻译蛋白质[18]、调节转录或剪接[2,19]以及表观遗传学改变[20]等. 目前研究最多的是circRNAs作为miRNAs功能的调节因子. 研究表明某些circRNAs含有许多miRNAs结合位点, 可通过选择性吸附而调节miRNAs水平和/或活性[21]. 另外, 由于circRNAs能长时间存在且与RBPs结合, 可充当这些因子的诱饵或转运子. 在某些情况下, circRNAs和宿主基因蛋白还可直接或间接地进行交互作用[22]. 此外, 还有circRNAs可被翻译的研究报道[23-25]. 有趣的是, 可翻译的circRNAs趋向于使用与宿主基因同样的起始密码子, 并有一个进化保守的终止密码子, 这是环形开放阅读框架所独有的. Pamudurti等[24]还发现某些可翻译的circRNAs具有内部核糖体进入位点, 能够在体内和体外以不依赖帽的方式翻译. 据报道, 一些circRNAs可通过与RNA聚合酶II复合体结合并翻译相关蛋白来调节基因转录[2], 也参与选择性剪接的调控[19]. 近年研究还发现, circRNAs不仅在多种组织生理过程中发挥作用, 如影响胰岛素分泌[26]及组织发育[27]等; 而且在疾病病理过程中亦发挥重要作用, 如在神经系统疾病[28], 心血管疾病[29], 退化性疾病[30]和肿瘤[31]等均出现多种circRNAs的表达异常.

3 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的作用

随着对circRNAs结构和功能研究的深入, circRNAs在消化系恶性肿瘤中的作用越来越受到重视, 下表总结了近年在消化系恶性肿瘤中一些新发现的circRNAs及其可能的调节机制(表1).

3.1 肝癌 肝癌在世界范围内的发病率和死亡率都较高[32]. 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的肝脏恶性肿瘤类型, 占原发性肝癌的 90%. 中国HCC患病率高, 具有恶性程度高、易发生血道转移、早期诊断率低等特点. 越来越多的证据表明, circRNAs在HCC发生、发展中发挥着重要的作用.

3.1.1 高表达的circRNAs: Hu等[33]研究证实, circASAP1与肝癌切除术后肺转移密切相关, 它可通过竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)机制竞争性结合miR-326和miR-532-5p, 一方面上调MAPK1的表达促进肿瘤的增殖和侵袭, 另一方面又通过调节CSF-1的表达促进肿瘤相关巨噬细胞浸润, 改变肿瘤生长、侵袭的微环境. Wei等[34]发现在HCC的早期阶段circ-CDYL明显上调, 并证实circ-CDYL可分别充当miR-892a和miR-328-3p的分子海绵, 通过ceRNA竞争性机制活化miR-892a/HDGF/PI3K/AKT途径及miR-328-3p/HIF1AN/NOTCH2通路抑制肿瘤的干性及增殖. 此外, 他们通过受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析发现, 相比于单因素评估, 将circ-CDYL、HDGF和HIF1AN联合应用时, 曲线下面积(area under the curve, AUC)提高到0.73, 其敏感性和特异性分别为75.36%、66.67%, 对肝癌的早期诊断效率优于AFP (AUC = 0.59). Xiao等[35]研究发现, 雌激素受体α (estrogen receptor α, ERα)在HCC组织中表达下调, 其表达与circ-SMG1.72呈负相关, 进一步研究发现, ERα可与宿主基因SMG的启动子直接结合, 通过转录调控来抑制circ-SMG1.72的表达. 高表达的circ-SMG1.72通过竞争性结合miR-141-3p来上调GSN, 从而促进HCC细胞侵袭. 因此, 靶向ERα可以通过改变ERα/circRNA-SMG1.72/miR-141-3p/GSN信号转导来抑制HCC侵袭转移.

另有报道, 一些circRNAs可通过与特定蛋白质相互作用而影响肿瘤生长. circRHOT1主要定位于细胞核, 在HCC组织中高表达, 可通过激活Tip60上调NR2F6表达而促进HCC细胞增殖、侵袭和迁移, 并与HCC预后不良相关, 因而circRHOT1可能成为评估HCC患者预后的潜在指标. 值得注意的是, 在HCC患者中抑制circRHOT1较为困难, 作者认为药理学上将抑制NR2F6作为治疗靶点可能更有前景[36]. 虽然大多数circRNAs被归类为非编码RNA, 但有些仍具有编码能力. Liang等[37]筛选出源自β-catenin基因位点的circ-0004194 (称为circβ-catenin)进行研究, 发现它在大多数肝癌细胞系中高表达, 它可翻译出新型β-catenin异构体, 该异构体通过拮抗GSK3β而诱导β-catenin磷酸化和降解, 导致Wnt/β-catenin信号通路激活, 从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移.

3.1.2 低表达的circRNAs: Yu等[38]对5对肝癌组织以及相应的癌旁组织进行RNA测序, 发现HCC组织中cSMARCA5的表达明显下调, 其低表达预示着侵袭性临床病理特征和预后不良. cSMARCA5的表达受DHX9的调控, 它可通过海绵样吸附miR-17-3p和miR-181b-5p来调节TIMP3的表达, 从而抑制HCC的生长和转移. Zhang等[39]研究发现circTRIM33-12在肝癌组织和细胞系中的表达明显下调, 其低表达与患者不良预后呈负相关. circTRIM33-12可通过ceRNA机制竞争性结合miR-191来调控TET1诱导的DNA去甲基化, 从而抑制HCC细胞的增殖、侵袭和免疫逃逸. 因此, circTRIM33-12/

表 1 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的表达水平及可能的调节机制

肿瘤类型	circRNAs名称	表达水平	可能的调节机制	参考文献
肝癌	circASAP1	上调	miR-326和miR-532-5p/MAPK1和CSF-1	[33]
	circ-CDYL	上调	miR-892a/HDGF/PI3K/AKT及miR-328-3p/HIF1AN/NOTCH2	[34]
	circ-SMG1.72	上调	miR-141-3p/GSN	[35]
	circRHOT1	上调	IP60/NR2F6	[36]
	circβ-catenin	上调	β-catenin异构体/Wnt/β-catenin	[37]
	cSMARCA5	下调	miR-17-3p和miR-181b-5p/TIMP3	[38]
	circTRIM33-12	下调	miR-191/TET1	[39]
	circSETD3	下调	miR-421/MAPK14	[40]
	circZKSCAN1	下调	FMRP/CCAR1/Wnt/β-catenin	[41]
胃癌	circ-RanGAP1	上调	miR-877-3p/VEGFA	[44]
	circNRIP1	上调	miRNA-149/AKT1/mTOR	[45]
	circ-Donson	上调	NURF/ SOX4	[46]
	circ-AKT3	上调	miR-198/PIK3R1/PI3K/AKT	[47]
	circYAP1	下调	miR-367-5p/$p27^{Kip1}$	[48]
	circPSMC3	下调	miRNA-296-5p/PTEN	[49]
	circ-HuR	下调	CNBP/HUR	[50]
	合成circRNA	下调	miR-21	[51]
结直肠癌	circCAMSAP1	上调	miR-328-5p/E2F1	[53]
	circPPP1R12A	上调	circPPP1R12A-73aa/Hippo-YAP	[54]
	circPTK2	上调	波形蛋白/诱导EMT	[55]
	circLONP2	上调	miR-17	[56]
	has_circ_001680	上调	miR-340/BMI1	[57]
	hsa_circ_0005963	上调	miR-122/PKM2	[58]
	circCCDC66	上调	DHX9/circCCDC66	[59]
	circITGA7	下调	miR-370-3p/neurofibromin 1/Ras/ITGA7	[60]
	circDDX17	下调	miR-21-5p	[61]
	hsa_circ_0009361	下调	miR-582/APC2/Wnt/β-catenin	[62]
	circFNDC3B	下调	circFNDC3B-218aa/Snail1/FBP1	[63]
食管癌	ciRS-7	上调	miR-7/HOXB13/NF-κB/p65 miR-876-5p/MAGE-A家族	[65] [66]
	circGSK3β	上调	GSK3β/β-catenin	[67]
	hsa_circ_0006948	上调	miR-490-3p/HMGA2诱导EMT	[68]
	hsa_circ_0006168	上调	miR-100/mTOR	[69]
	circRNA_100367	上调	miR-217/Wnt3/β-catenin	[70]
	circ-ITCH	下调	miR-7、miR-214、miR-17/ITCH /Wnt/β-catenin	[71]
	circ-Foxo3	下调	miR-23a/PTEN	[72]
	hsa_circ_0001946	下调	miR-7-5p	[73]
胰腺癌	circ-ASH2L	上调	miR-34a/Notch1	[75]
	circ-PDE8A	上调	miR-338/MACC1/MET/AKT或ERK	[76]
	circ-IARS	上调	miR-122/RhoA/F-actin和ZO-1	[77]
	circ-ADAM9	上调	miR-217/PRSS3/ERK/VEGF	[78]
	hsa_circ_001653	上调	miR-377/HOXC6	[79]
	circFOXK2	上调	miR-942/ ANK1、GDNF和PAX6及YBX1、hnRNPK/NUF2、PDXK	[80]
胆囊癌	circERBB2	上调	PA2G4/TIFIA和Pol Ⅰ	[82]
	circFOXP1	上调	PTBP1/PKLR及miR-370/PKLR	[83]

circRNA: 环状RNA.

miR-191/TET1联合检测作为HCC潜在的预后生物标志物可能具有实用价值. Xu等[40]通过微阵列分析及qRT-PCR检测发现circSETD3是HCC的抑制因子, 它通过靶向作用miR-421/MAPK14信号通路抑制HCC细胞的增

殖、侵袭及迁移, 并可作为HCC根治性肝切除术后判断预后的“Biomarker”. 也有一些研究报道了circRNAs通过与RBPs相互作用来发挥作用. Zhu等[41]通过HCC组织微阵列分析发现circZKSCAN1在HCC中表达下调, 其表达受QKI5的调控. 作者还揭示了circZKSCAN1在HCC肿瘤干细胞中的作用机制. 他们利用生物信息学分析预测出可能与其结合的10个RBPs, 进一步实验证实circZKSCAN1可竞争性结合其中的FMRP, 通过阻断FMRP与靶基因CCAR1的结合, 使Wnt/β-catenin信号通路失活, 进而抑制HCC肿瘤干细胞的恶性特征. 有趣的是, Li等[42]研究发现, 肝癌中circRNAs的下调与RNA剪接因子NUDT21的下调有关, NUDT21的缺失阻止了含有UGUA序列的circRNAs环化, 使circRNAs无法竞争性结合miRNAs, 从而下调了抑癌基因的表达, 导致肿瘤细胞增殖失控.

3.2 胃癌 胃癌(gastric cancer, GC)在全球的发病率居高不下, 尽管在诊断方法和治疗方面已取得了许多进步, 但在大多数国家进展期GC的5年总生存率仍不到30%[43]. 而早期GC治疗后5年生存率可超过90%, 甚至达到治愈效果. 目前我国早期GC的诊治率低于10%, 远低于日本(70%)和韩国(50%). 因此, 在自然人群中推行早期GC筛查措施和高危人群进行内镜精查策略, 是改变我国目前GC诊治严峻现状的有效途径.

3.2.1 高表达的circRNAs: Lu等[44]发现在GC组织中circ-RanGAP1表达显著上调, 过表达的circ-RanGAP1可促进体外GC细胞的侵袭、迁移和体内肿瘤的生长, 且与TNM分期、淋巴结转移及生存率密切相关. 作者进一步探究发现circ-RanGAP1可通过充当miR-877-3p的海绵来上调VEGFA的表达, 从而促进GC细胞的侵袭和迁移. 此外, 他们还发现术前GC患者血浆外泌体中circ-RanGAP1表达上调, 这些外泌体中的circ-RanGAP1可增强GC细胞的迁移和侵袭能力. Zhang等[45]研究发现, 在GC组织中circNRIP1的表达明显上调, 其表达受到RNA结合蛋白QKI的调控. 他们通过实验证实敲低circNRIP1可抑制GC细胞的增殖、迁移、侵袭和AKT1的表达水平. circNRIP1可竞争性吸附miR-149-5p, 活化下游的AKT1/mTOR通路而促进GC的进展. circNRIP1还可通过GC细胞之间的外泌体进行信号传播, 并在体内促进上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)及肿瘤转移. Ding等[46]发现circ-Donson在GC组织及细胞系中表达上调, 其高表达与TNM分期和淋巴结转移正相关. 进一步研究发现, circ-Donson位于细胞核, 可通过与NURF复合体的SNF2L亚基直接作用, 将NURF复合体募集到SOX4启动子并启动其转录, 最终促进GC细胞生长. 新近一些报道指出, circRNAs还参与了GC化疗耐药的调控, Huang等[47]发现在顺铂耐药的GC组织和细胞中, circAKT3的表达均高于顺铂敏感组. 在基于顺铂的标准方案治疗的GC患者中, circAKT3的上调与肿瘤大小、组织学分级、临床TNM分期和顺铂耐药呈正相关, 并且是无病生存期(disease-free survival, DFS)的独立危险因素. 在体及离体实验均证实circAKT3通过ceRNA机制海绵样吸附miR-198来促进PIK3R1表达, 激活GC细胞中的PI3K/AKT信号通路, 从而促进DNA损伤修复并抑制GC细胞的凋亡, 表明circAKT3可能成为顺铂耐药GC患者的潜在治疗靶标.

3.2.2 低表达的circRNAs: Liu等[48]通过qRT-PCR检测17例GC组织和相应的癌旁正常组织中circYAP1表达水平, 结果表明circYAP1在GC组织中表达水平显著低于癌旁正常组织. 进一步研究发现circYAP1可与miR-367-5p结合, 拮抗miR-367-5p对$p27^{Kip1}$的下调, 从而抑制GC细胞的增殖和侵袭. 此外, 他们还发现circYAP1高表达的GC患者生存期更长且对化疗更敏感, 表明circYAP1亦可作为GC的“Biomarker”来判断患者的预后. Rong等[49]通过基因芯片技术对10例GC患者的血浆样品进行了circRNA微阵列分析, 发现circPSMC3在GC患者血浆中显著下调且与不良预后相关. 同时他们通过生物信息学分析及荧光素酶报告实验证实circPSMC3通过ceRNA机制吸附miR-296-5p来上调PTEN的表达, 从而抑制GC的增殖和侵袭, 裸鼠实验亦证实circ-PSMC3可抑制GC的生长和转移. Yang等[50]发现circ-HuR在GC组织和细胞系中表达下调. 过表达circ-HuR在体外和体内均抑制GC细胞的生长. 作者观察到circ-HuR可与CNBP相互作用, 抑制其与HUR启动子结合, 下调HUR的表达并抑制GC细胞生长和侵袭. 有趣的是, 不仅天然存在的circRNAs影响肿瘤的生长, 某些人工合成的circRNAs也被证明可参与肿瘤生长的调控. miR-21是一种抗凋亡因子, 在多种肿瘤中高表达, 可促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡. Liu等[51]在体外巧妙设计出一种包含多个凸起miR-21结合位点的合成circRNA, 通过荧光素酶报告基因实验等方法, 证实这种合成的circRNA同样可以海绵样方式吸附miR-21并抑制其活性, 阻止癌蛋白DAXX表达从而达到抑制GC细胞增殖的目的, 这种采用人工合成或载体表达的外源性“miRNA海绵”的治疗策略为circRNAs的临床应用开辟了一条新途径.

3.3 结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 尽管内镜诊疗技术有所进步, 但我国结直肠癌发病率仍呈上升趋势, 特别是伴有转移的中晚期患者, 预后仍差[52].

3.3.1 高表达的circRNAs: Zhou等[53]研究发现, 在CRC组织中circCAMSAP1的表达显著上调, 并且与患者的生

存率呈负相关. circCAMSAP1可作为竞争性内源RNA, 与miR-328-5p结合, 上调E2F1的表达, 从而促进CRC细胞的增殖、侵袭和迁移. 在CRC患者术前血清中亦检测到circCAMSAP1表达水平升高, 提示CRC细胞很有可能通过外泌体将其转运至血清中, 参与肿瘤的进展. 据报道, circPPP1R12A是第一个在结肠癌(colon cancer, CC)中发现的编码小蛋白质的真核生物circRNA[54]. circPPP1R12A在CC组织中的表达明显上调, 在促进CC细胞的增殖、迁移和侵袭方面发挥了关键作用. circPPP1R12A带有一个开放阅读框, 可编码一种功能蛋白circPPP1R12A-73aa, 该蛋白通过激活Hippo-YAP信号通路在体内外均能促进肿瘤的生长和转移. Yang等[55]通过使用circRNA微阵列分析证实circPTK2在CRC组织中高表达, 并与CRC细胞的增殖、侵袭和迁移呈正相关. 进一步研究发现, circPTK2通过与波形蛋白磷酸化位点Ser38、Ser55和Ser82物理结合, 促进波形蛋白表达, 从而介导EMT, 促进CRC进展和转移. 因此, circPTK2可作为CRC转移的潜在治疗靶点及判断肿瘤转移的潜在生物标志物. Han等[56]观察到circLONP2 (hsa_circ_0008558)在转移性的原发CRC组织中以及沿转移部位的浸润边缘呈异常高表达, 并且与患者不良预后相关. 研究表明, circLONP2可增强体外CRC细胞的侵袭性, 而靶向circLONP2的反义寡核苷酸则可降低其体内移植瘤的侵袭. circLONP2定位于细胞核, 其表达受原癌基因FUS的正性调控, 以DDX1依赖性的方式募集DGCR8和Drosha复合物, 与pri-miR-17直接相互作用并促进其加工生产, 成熟的miR-17-5p组装到外泌体中被邻近肿瘤细胞摄取而增强其侵袭性. 作者认为, circLONP2通过调节miR-17的细胞内成熟和细胞间转移, 在CRC发展过程中充当了关键的转移起始分子, 在肿瘤侵袭及转移过程中发挥了重要作用. CircLONP2可作为CRC治疗的有效预后指标或新型抗转移治疗靶标.

CircRNAs不仅影响CRC的生长及进展, 在调控化疗耐药方面也发挥重要作用. Jian等[57]研究发现, has_circ_001680可通过ceRNA机制竞争性结合miR-340, 上调BMI1的表达, 从而促进肿瘤干细胞增殖, 并诱导伊立替康耐药. 另一项研究报道, hsa_circ_0005963 (亦称ciRS-122)在奥沙利铂耐药细胞的外泌体中明显上调[58]. 外泌体将ciRS-122传递至周边敏感细胞, 通过竞争性结合miR-122而促进PKM2表达, 加速糖酵解并诱发奥沙利铂耐药. 这种通过外泌体进行细胞间分子信号传递的机制为研究肿瘤耐药提供了新思路. Lin等[59]研究发现, 在奥沙利铂耐药的CRC细胞中circCCDC66表达上调, 其机制与奥沙利铂通过PI3KK介导的DHX9磷酸化有关. 上调的circCCDC66可促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡, 从而增强化疗耐药.

3.3.2 低表达的circRNAs: Li等[60]发现circITGA7及其线性宿主基因ITGA7在CRC组织和细胞系中均显著下调. 作者证实敲除circITGA7或ITGA7可促进CRC细胞在体外的增殖和迁移, 并促进肿瘤在体内的生长. 他们发现circITGA7可与miR-370-3p通过竞争性结合, 使neurofibromin 1的表达上调, 通过抑制Ras信号通路和促进ITGA7的转录来发挥抑癌作用. Li等[61]通过高通量测序技术和qRT-PCR检测发现circDDX17在CRC组织中表达明显下调, 其低表达与淋巴血管浸润、淋巴结转移、远处转移、TNM分期密切相关. 生物信息学分析表明它可能通过与miR-21-5p结合来发挥抑癌作用. Geng等[62]发现hsa_circ_0009361在CRC组织和细胞中显著下调, 其低表达可促进CRC细胞增殖、迁移及侵袭, 并诱导EMT. 同时研究还发现hsa_circ_0009361可通过与miR-582竞争性结合促进APC2表达, 阻滞Wnt/β-catenin信号通路并最终抑制CRC的恶性表型. 有趣的是, Pan等[63]研究发现, circFNDC3B在结肠癌肿瘤组织中表达下调, 它可编码一种新型蛋白质circFNDC3B-218aa, 该蛋白可通过下调Snail1而促进FBP1的表达, 进而抑制EMT, 阻止肿瘤细胞增殖、侵袭和生长.

3.4 食管癌 食管癌是全世界癌症死亡的第六大主要原因, 包括食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌二大类, 其中ESCC是我国最常见的食管癌类型, 占全球食管癌病例的70%[64]. 食管癌发病率具有明显的地理分布差异, 在东亚、东非、南非以及南欧等地区的发病率较高. 大部分食管癌早期临床症状不明显, 就诊时多已进展为中晚期. 目前临床上治疗以手术、放化疗为主, 但效果不尽人意, 进展期食管癌5年生存率不足30%. 研究报道circRNAs在ESCC中扮演着十分重要的角色.

3.4.1 高表达的circRNAs: ciRS-7作为一种经典的circRNA, 在多种肿瘤中均发挥重要作用. Li等[65]发现在ESCC组织和细胞系中ciRS-7均明显上调, 其高表达与ESCC患者的TNM分期呈正相关. Kaplan-Meier分析表明高表达ciRS-7的ESCC患者的总生存期(overall survival, OS)和DFS更短. 作者通过实验证明ciRS-7的过表达可减弱miR-7的肿瘤抑制作用, 促进ESCC恶性进程, 进一步研究揭示了ciRS-7/miR-7/HOXB13/NF-κB轴在ESCC中的关键作用. 有趣的是, 在另一项研究中, Sang等[66]发现ciRS-7具有19个miR-876-5p结合位点, ciRS-7通过海绵样吸附miR-876-5p, 来上调MAGE-A家族表达, 以促进ESCC细胞的增殖、迁移和侵袭. Hu等[67]对50例ESCC组织及其邻近的正常组织进qRT-PCR测定, 发现circGSK3β在ESCC的各阶段均表达上调. circGSK3β通

过与GSK3β直接作用, 保护β-catenin免受GSK3β磷酸化, 从而激活β-catenin, 并促进ESCC细胞的转移和侵袭. 有趣的是, 作者研究证实: 与CEA相比, circGSK3β的特异性虽低, 但敏感性更高, 而二者的联合检测在ESCC早期可大大提高诊断的灵敏性. Pan等[68]通过circRNA微阵列分析, 发现在ESCC组织和细胞中hsa_circ_0006948表达上调, 其过表达在体内外均可诱导肿瘤生长, 同时还与淋巴转移和不良预后呈正相关. 进一步研究表明, hsa_circ_0006948可通过海绵样吸附miR-490-3p, 增强靶基因HMGA2的表达并诱导EMT. Shi等[69]发现hsa_circ_0006168在ESCC组织及细胞系中均显著增加, 其高表达与ESCC患者的淋巴结转移和TNM分期正相关. 机制研究表明, hsa_circ_0006168可作为诱饵吸附miR-100导致mTOR表达上调, 从而促进ESCC增殖、迁移和侵袭.

研究表明circRNAs的异常表达还与肿瘤的放射敏感性相关. Su等[70]通过circRNA芯片技术在不同的食管癌细胞系中选择了74种差异表达的circRNAs并进行分析, 发现具有放射抗性的KYSE-150/KYSE-150R细胞中circRNA_100367表达上调幅度最大. 进一步研究发现circRNA_100367可通过ceRNA 机制与miR-217竞争结合以上调Wnt3的表达, 并激活Wnt/β-catenin通路, 从而降低了食管癌KYSE-150R细胞的放射敏感性.

3.4.2 低表达的circRNAs: Li等[71]通过qRT-PCR对684例ESCC组织及其对应的癌旁组织进行检测, 发现circ-ITCH在癌组织中表达显著低于癌旁组织. 进一步研究表明, circ-ITCH可竞争性吸附miR-7、miR-214、miR-17致使ITCH基因表达上调, 促进Dv12蛋白的泛素化与降解, 调控Wnt/β-catenin信号通路而抑制ESCC的发生、发展. Xing等[72]发现circ-Foxo3在ESCC组织和细胞系中均呈低表达, 过表达circ-Foxo3可抑制癌细胞的增殖, 使细胞阻滞在G1期并诱导凋亡. 机制研究表明, circ-Foxo3可通过调节miR-23a/PTEN轴来发挥抑癌作用. Fan等[73]通过对3例ESCC组织和对应的正常组织进行circRNA微阵列分析, 发现1045个上调和1032个下调的circRNAs, 其中6个circRNAs经临床标本qRT-PCR验证, 结果证实与组织芯片结果相一致; 另外3个circRNAs可在血浆中检测到. 作者通过对50例ESCC患者术前血浆与50例健康人血浆进行分析及比对, 发现hsa_circ_0001946在ESCC患者血浆中表达下调. 他们通过ROC曲线评估得出其AUC = 0.894, 敏感度为92%, 特异度为80%, 表明血液检测hsa_circ_0001946可作为诊断ESCC的分子“Biomarker”. Kaplan-Meier分析结果表明, 低表达hsa_circ_0001946的ESCC患者OS更短、预后更差. 作者还通过生物信息学分析技术预测了hsa_circ_0001946可能通过靶向结合miRNA-7-5p参与食管癌细胞增殖和侵袭的调控, 但具体机制仍需进一步研究.

3.5 胰腺癌 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)是一种相对罕见的消化系恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势[74]. PC恶性程度极高, 其5年生存率不到5%.

Chen等[75]通过实验证实circ-ASH2L在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞及肿瘤组织中呈高表达, 其表达与淋巴管浸润和TNM分期有关. 多因素分析表明circ-ASH2L高表达是影响PDAC患者OS的独立危险因素. 作者还通过qRT-PCR和双荧光素酶报告基因实验证实circ-ASH2L可通过ceRNA机制竞争性结合miR-34a以上调Notch1表达, 从而促进肿瘤的侵袭、增殖和血管生成. Li等[76]通过微阵列分析及qRT-PCR检测发现circ-PDE8A在PC组织中表达上调, 其高表达与淋巴结浸润、TNM分期及低生存率密切相关. 作者进一步研究发现circ-PDE8A可通过ceRNA机制竞争性结合miR-338, 上调MACC1的表达, 并激活MET/AKT或ERK信号通路而促进PC细胞的增殖、侵袭和EMT. 此外, 他们还发现高度恶性的肿瘤细胞可分泌含有circ-PDE8A的外泌体进入低度恶性的细胞以及血液循环, 从而促进肿瘤的侵袭与进展. Li等[77]通过qRT-PCR检测证实circ-IARS在PC组织及血浆外泌体中均呈高表达, 其表达水平与血管浸润、肝转移和TNM分期呈正相关. 作者进一步研究发现circ-IARS通过外泌体转运进入人微血管内皮细胞, 通过海绵样吸附miR-122以增强RhoA活性, 从而上调F-actin表达以促进内皮细胞收缩, 并下调ZO-1表达以破坏内皮细胞间的紧密连接, 最终增加了毛细血管的通透性, 促进肿瘤的侵袭与转移. Xing等[78]发现在PC组织和细胞系中circ-ADAM9表达升高, 而miR-217表达降低, 二者均与TNM分期和淋巴结转移密切相关. 作者通过裸鼠实验发现沉默circ-ADAM9或过表达miR-217均可明显抑制肿瘤生长, 并且二者共同作用具有累加效应. 进一步研究表明, circ-ADAM9能够通过ceRNA机制吸附miR-217, 减少其对PRSS3的抑制作用, 从而激活ERK/VEGF信号通路, 促进PC进展. Zhang等[79]发现hsa_circ_001653在PDAC组织中高表达, 它可竞争性结合miR-377, 上调HOXC6的表达, 从而促进PDAC细胞增殖. 有趣的是, 新近的一项研究表明, circRNAs可通过多种途径起作用. Wong等[80]发现circFOXK2在PDAC中高表达. CircFOXK2一方面作为分子诱饵吸附miR-942, 解除其对下游靶标的抑制, 促进ANK1、GDNF和PAX6表达; 另一方面又与RNA结合蛋白YBX1和hnRNPK相互作用, 增强癌基因NUF2和PDXK的表达, 二者共同作用的结果促进了PC细胞的生长、侵袭和转移.

3.6 胆囊癌 胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是最常见的胆道上皮恶性肿瘤, 其恶性程度高, 且较晚出现临床症状[81]. 手术切除可以使早期患者获得根治, 但对晚期GBC患者仍缺乏有效的治疗方法. 目前关于GBC与circRNAs的研究不多, 但意义不容忽视.

Huang等[82]研究证实发现, circERBB2在GBC组织中的表达上调, 其高表达与GBC患者预后差密切相关. 他们还发现, 不同于miRNA海绵, 过表达的circERBB2在核仁中富集, 通过调控PA2G4的核仁定位, 增强TIFIA与PolI之间相互作用来调控核糖体DNA的转录和GBC细胞增殖. Wang等[83]通过对GBC组织和相应的癌旁组织进行RNA序列分析, 发现circFOXP1(hsa_circ_0008234)在GBC组织中表达明显上调, 其高表达与淋巴结转移、TNM分期及预后不良呈正相关. 研究表明circFOXP1通过促进RNA结合蛋白PTBP1从细胞核到细胞质的易位, 上调PKLR的表达并增强其稳定性, 从而促进Warburg效应, 导致GBC细胞恶性增生. 此外, 他们还证实circFOXP1可通过海绵样吸附miR-370上调PKLR的表达, 促进肿瘤的发生与发展.

4 结论

circRNAs具有种类丰富、结构稳定、高度保守性、组织特异性及时序特异性等特征, 近年来, 作为非编码RNA家族中的一个新研究热点, 其在消化系恶性肿瘤中的作用已得到越来越多研究的证实. 但目前circRNAs仅有通过ceRNA机制充当miRNA海绵发挥作用这一功能相对明确, 其它的直接作用及间接调控机制我们仍知之甚少, 对其具体的生物学功能及作用我们的认识仍十分有限, 相信在未来, 随着高通量测序技术和生物信息学技术的进步, circRNAs作为消化系恶性肿瘤诊断及预后的“Biomarker”和新治疗靶点将发挥越来越重要的作用.

5 参考文献

1 Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269 DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852]

2 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]

3 Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu X, Chen LL, Yang L. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell* 2014; 159: 134-147 [PMID: 25242744 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001]

4 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]

5 Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]

6 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID: 23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]

7 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]

8 Starke S, Jost I, Rossbach O, Schneider T, Schreiner S, Hung LH, Bindereif A. Exon circularization requires canonical splice signals. *Cell Rep* 2015; 10: 103-111 [PMID: 25543144 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.002]

9 Kramer MC, Liang D, Tatomer DC, Gold B, March ZM, Cherry S, Wilusz JE. Combinatorial control of Drosophila circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins. *Genes Dev* 2015; 29: 2168-2182 [PMID: 26450910 DOI: 10.1101/gad.270421.115]

10 Liang D, Tatomer DC, Luo Z, Wu H, Yang L, Chen LL, Cherry S, Wilusz JE. The Output of Protein-Coding Genes Shifts to Circular RNAs When the Pre-mRNA Processing Machinery Is Limiting. *Mol Cell* 2017; 68: 940-954.e3 [PMID: 29174924 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.034]

11 Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, Kjems J. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J* 2011; 30: 4414-4422 [PMID: 21964070 DOI: 10.1038/emboj.2011.359]

12 Park OH, Ha H, Lee Y, Boo SH, Kwon DH, Song HK, Kim YK. Endoribonucleolytic Cleavage of m^{6}A-Containing RNAs by RNase P/MRP Complex. *Mol Cell* 2019; 74: 494-507.e8 [PMID: 30930054 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.02.034]

13 Preußer C, Hung LH, Schneider T, Schreiner S, Hardt M, Moebus A, Santoso S, Bindereif A. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 2018; 7: 1424473 [PMID: 29359036 DOI: 10.1080/20013078.2018.1424473]

14 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]

15 Suzuki H, Zuo Y, Wang J, Zhang MQ, Malhotra A, Mayeda A. Characterization of RNase R-digested cellular RNA source that consists of lariat and circular RNAs from pre-mRNA splicing. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e63 [PMID: 16682442 DOI: 10.1093/nar/gkl151]

16 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]

17 Huang A, Zheng H, Wu Z, Chen M, Huang Y. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification. *Theranostics* 2020; 10: 3503-3517 [PMID: 32206104 DOI: 10.7150/thno.42174]

18 Lei M, Zheng G, Ning Q, Zheng J, Dong D. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 30 [PMID: 32059672 DOI: 10.1186/s12943-020-1135-7]

19 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2014; 56: 55-66 [PMID: 25242144 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019]

20 Chen N, Zhao G, Yan X, Lv Z, Yin H, Zhang S, Song W, Li X, Li L,

Du Z, Jia L, Zhou L, Li W, Hoffman AR, Hu JF, Cui J. A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1. *Genome Biol* 2018; 19: 218 [PMID: 30537986 DOI: 10.1186/s13059-018-1594-y]
21 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
22 Abdelmohsen K, Panda AC, Munk R, Grammatikakis I, Dudekula DB, De S, Kim J, Noh JH, Kim KM, Martindale JL, Gorospe M. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by CircPABPN1. *RNA Biol* 2017; 14: 361-369 [PMID: 28080204 DOI: 10.1080/15476286.2017.1279788]
23 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Mol Cell* 2017; 66: 22-37.e9 [PMID: 28344082 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017]
24 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wyler E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Shenzis S, Samson M, Dittmar G, Landthaler M, Chekulaeva M, Rajewsky N, Kadener S. Translation of CircRNAs. *Mol Cell* 2017; 66: 9-21.e7 [PMID: 28344080 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021]
25 Yang Y, Fan X, Mao M, Song X, Wu P, Zhang Y, Jin Y, Yang Y, Chen LL, Wang Y, Wong CC, Xiao X, Wang Z. Extensive translation of circular RNAs driven by N^6-methyladenosine. *Cell Res* 2017; 27: 626-641 [PMID: 28281539 DOI: 10.1038/cr.2017.31]
26 Xu H, Guo S, Li W, Yu P. The circular RNA Cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells. *Sci Rep* 2015; 5: 12453 [PMID: 26211738 DOI: 10.1038/srep12453]
27 Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, Jens M, Pino N, Giusti S, Hanan M, Behm M, Bartok O, Ashwal-Fluss R, Herzog M, Schreyer L, Papavasileiou P, Ivanov A, Öhman M, Refojo D, Kadener S, Rajewsky N. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. *Mol Cell* 2015; 58: 870-885 [PMID: 25921068 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027]
28 Lukiw WJ. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD). *Front Genet* 2013; 4: 307 [PMID: 24427167 DOI: 10.3389/fgene.2013.00307]
29 Burd CE, Jeck WR, Liu Y, Sanoff HK, Wang Z, Sharpless NE. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001233 [PMID: 21151960 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001233]
30 Liu Q, Zhang X, Hu X, Dai L, Fu X, Zhang J, Ao Y. Circular RNA Related to the Chondrocyte ECM Regulates MMP13 Expression by Functioning as a MiR-136 'Sponge' in Human Cartilage Degradation. *Sci Rep* 2016; 6: 22572 [PMID: 26931159 DOI: 10.1038/srep22572]
31 Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, Shukla S, Xiao L, Zhang Y, Wu YM, Dhanasekaran SM, Engelke CG, Cao X, Robinson DR, Nesvizhskii AI, Chinnaiyan AM. The Landscape of Circular RNA in Cancer. *Cell* 2019; 176: 869-881.e13 [PMID: 30735636 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.021]
32 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]
33 Hu ZQ, Zhou SL, Li J, Zhou ZJ, Wang PC, Xin HY, Mao L, Luo CB, Yu SY, Huang XW, Cao Y, Jia F, Zhou J. Circular RNA Sequencing Identifies CircASAP1 as a Key Regulator in Hepatocellular Carcinoma Metastasis. *Hepatology* 2019 [PMID: 31838741 DOI: 10.1002/hep.31068]
34 Wei Y, Chen X, Liang C, Ling Y, Yang X, Ye X, Zhang H, Yang P, Cui X, Ren Y, Xin X, Li H, Wang R, Wang W, Jiang F, Liu S, Ding J, Zhang B, Li L, Wang H. A Noncoding Regulatory RNAs Network Driven by Circ-CDYL Acts Specifically in the Early Stages Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2020; 71: 130-147 [PMID: 31148183 DOI: 10.1002/hep.30795]
35 Xiao Y, Liu G, Sun Y, Gao Y, Ouyang X, Chang C, Gong L, Yeh S. Targeting the estrogen receptor alpha (ERα)-mediated circ-SMG1.72/miR-141-3p/Gelsolin signaling to better suppress the HCC cell invasion. *Oncogene* 2020; 39: 2493-2508 [PMID: 31996784 DOI: 10.1038/s41388-019-1150-6]
36 Wang L, Long H, Zheng Q, Bo X, Xiao X, Li B. Circular RNA circRHOT1 promotes hepatocellular carcinoma progression by initiation of NR2F6 expression. *Mol Cancer* 2019; 18: 119 [PMID: 31324186 DOI: 10.1186/s12943-019-1046-7]
37 Liang WC, Wong CW, Liang PP, Shi M, Cao Y, Rao ST, Tsui SK, Waye MM, Zhang Q, Fu WM, Zhang JF. Translation of the circular RNA circβ-catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. *Genome Biol* 2019; 20: 84 [PMID: 31027518 DOI: 10.1186/s13059-019-1685-4]
38 Yu J, Xu QG, Wang ZG, Yang Y, Zhang L, Ma JZ, Sun SH, Yang F, Zhou WP. Circular RNA cSMARCA5 inhibits growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68: 1214-1227 [PMID: 29378234 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.012]
39 Zhang PF, Wei CY, Huang XY, Peng R, Yang X, Lu JC, Zhang C, Gao C, Cai JB, Gao PT, Gao DM, Shi GM, Ke AW, Fan J. Circular RNA circTRIM33-12 acts as the sponge of MicroRNA-191 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Mol Cancer* 2019; 18: 105 [PMID: 31153371 DOI: 10.1186/s12943-019-1031-1]
40 Xu L, Feng X, Hao X, Wang P, Zhang Y, Zheng X, Li L, Ren S, Zhang M, Xu M. CircSETD3 (Hsa_circ_0000567) acts as a sponge for microRNA-421 inhibiting hepatocellular carcinoma growth. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 98 [PMID: 30795787 DOI: 10.1186/s13046-019-1041-2]
41 Zhu YJ, Zheng B, Luo GJ, Ma XK, Lu XY, Lin XM, Yang S, Zhao Q, Wu T, Li ZX, Liu XL, Wu R, Liu JF, Ge Y, Yang L, Wang HY, Chen L. Circular RNAs negatively regulate cancer stem cells by physically binding FMRP against CCAR1 complex in hepatocellular carcinoma. *Theranostics* 2019; 9: 3526-3540 [PMID: 31281495 DOI: 10.7150/thno.32796]
42 Li X, Ding J, Wang X, Cheng Z, Zhu Q. NUDT21 regulates circRNA cyclization and ceRNA crosstalk in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2020; 39: 891-904 [PMID: 31570791 DOI: 10.1038/s41388-019-1030-0]
43 Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010 [PMID: 25467588 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9]
44 Lu J, Wang YH, Yoon C, Huang XY, Xu Y, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Zheng CH, Li P, Huang CM. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 471: 38-48 [PMID: 31811909 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.038]
45 Zhang X, Wang S, Wang H, Cao J, Huang X, Chen Z, Xu

P, Sun G, Xu J, Lv J, Xu Z. Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway. *Mol Cancer* 2019; 18: 20 [PMID: 30717751 DOI: 10.1186/s12943-018-0935-5]

46 Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, Li Z, Wei J, Liu M, Li G. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. *Mol Cancer* 2019; 18: 45 [PMID: 30922402 DOI: 10.1186/s12943-019-1006-2]

47 Huang X, Li Z, Zhang Q, Wang W, Li B, Wang L, Xu Z, Zeng A, Zhang X, Zhang X, He Z, Li Q, Sun G, Wang S, Li Q, Wang L, Zhang L, Xu H, Xu Z. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression. *Mol Cancer* 2019; 18: 71 [PMID: 30927924 DOI: 10.1186/s12943-019-0969-3]

48 Liu H, Liu Y, Bian Z, Zhang J, Zhang R, Chen X, Huang Y, Wang Y, Zhu J. Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27^{Kip1} axis. *Mol Cancer* 2018; 17: 151 [PMID: 30336780 DOI: 10.1186/s12943-018-0902-1]

49 Rong D, Lu C, Zhang B, Fu K, Zhao S, Tang W, Cao H. CircPSMC3 suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer by acting as a competitive endogenous RNA through sponging miR-296-5p. *Mol Cancer* 2019; 18: 25 [PMID: 30777076 DOI: 10.1186/s12943-019-0958-6]

50 Yang F, Hu A, Li D, Wang J, Guo Y, Liu Y, Li H, Chen Y, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circ-HuR suppresses HuR expression and gastric cancer progression by inhibiting CNBP transactivation. *Mol Cancer* 2019; 18: 158 [PMID: 31718709 DOI: 10.1186/s12943-019-1094-z]

51 Liu X, Abraham JM, Cheng Y, Wang Z, Wang Z, Zhang G, Ashktorab H, Smoot DT, Cole RN, Boronina TN, DeVine LR, Talbot CC Jr, Liu Z, Meltzer SJ. Synthetic Circular RNA Functions as a miR-21 Sponge to Suppress Gastric Carcinoma Cell Proliferation. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 13: 312-321 [PMID: 30326427 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.010]

52 Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 79-92 [PMID: 28050011 DOI: 10.1038/nrc.2016.126]

53 Zhou C, Liu HS, Wang FW, Hu T, Liang ZX, Lan N, He XW, Zheng XB, Wu XJ, Xie D, Wu XR, Lan P. circCAMSAP1 Promotes Tumor Growth in Colorectal Cancer via the miR-328-5p/E2F1 Axis. *Mol Ther* 2020; 28: 914-928 [PMID: 31951832 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.12.008]

54 Zheng X, Chen L, Zhou Y, Wang Q, Zheng Z, Xu B, Wu C, Zhou Q, Hu W, Wu C, Jiang J. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 47 [PMID: 30925892 DOI: 10.1186/s12943-019-1010-6]

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

56 Han K, Wang FW, Cao CH, Ling H, Chen JW, Chen RX, Feng ZH, Luo J, Jin XH, Duan JL, Li SM, Ma NF, Yun JP, Guan XY, Pan ZZ, Lan P, Xu RH, Xie D. CircLONP2 enhances colorectal carcinoma invasion and metastasis through modulating the maturation and exosomal dissemination of microRNA-17. *Mol Cancer* 2020; 19: 60 [PMID: 32188489 DOI: 10.1186/s12943-020-01184-8]

57 Jian X, He H, Zhu J, Zhang Q, Zheng Z, Liang X, Chen L, Yang M, Peng K, Zhang Z, Liu T, Ye Y, Jiao H, Wang S, Zhou W, Ding Y, Li T. Hsa_circ_001680 affects the proliferation and migration of CRC and mediates its chemoresistance by regulating BMI1 through miR-340. *Mol Cancer* 2020; 19: 20 [PMID: 32005118 DOI: 10.1186/s12943-020-1134-8]

58 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]

59 Lin YC, Yu YS, Lin HH, Hsiao KY. Oxaliplatin-Induced DHX9 Phosphorylation Promotes Oncogenic Circular RNA CCDC66 Expression and Development of Chemoresistance. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32187976 DOI: 10.3390/cancers12030697]

60 Li X, Wang J, Zhang C, Lin C, Zhang J, Zhang W, Zhang W, Lu Y, Zheng L, Li X. Circular RNA circITGA7 inhibits colorectal cancer growth and metastasis by modulating the Ras pathway and upregulating transcription of its host gene ITGA7. *J Pathol* 2018; 246: 166-179 [PMID: 29943828 DOI: 10.1002/path.5125]

61 Li XN, Wang ZJ, Ye CX, Zhao BC, Li ZL, Yang Y. RNA sequencing reveals the expression profiles of circRNA and indicates that circDDX17 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 325 [PMID: 30591054 DOI: 10.1186/s13046-018-1006-x]

62 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]

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

64 Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, Cunningham D. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17048 [PMID: 28748917 DOI: 10.1038/nrdp.2017.48]

65 Li RC, Ke S, Meng FK, Lu J, Zou XJ, He ZG, Wang WF, Fang MH. CiRS-7 promotes growth and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via regulation of miR-7/HOXB13. *Cell Death Dis* 2018; 9: 838 [PMID: 30082829 DOI: 10.1038/s41419-018-0852-y]

66 Sang M, Meng L, Sang Y, Liu S, Ding P, Ju Y, Liu F, Gu L, Lian Y, Li J, Wu Y, Zhang X, Shan B. Circular RNA ciRS-7 accelerates ESCC progression through acting as a miR-876-5p sponge to enhance MAGE-A family expression. *Cancer Lett* 2018; 426: 37-46 [PMID: 29635069 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.03.049]

67 Hu X, Wu D, He X, Zhao H, He Z, Lin J, Wang K, Wang W, Pan Z, Lin H, Wang M. circGSK3β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β-catenin signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 160 [PMID: 31722716 DOI: 10.1186/s12943-019-1095-y]

68 Pan Z, Lin J, Wu D, He X, Wang W, Hu X, Zhang L, Wang M. Hsa_circ_0006948 enhances cancer progression and epithelial-mesenchymal transition through the miR-490-3p/HMGA2 axis in esophageal squamous cell carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 11937-11954 [PMID: 31881015 DOI: 10.18632/aging.102519]

69 Shi Y, Guo Z, Fang N, Jiang W, Fan Y, He Y, Ma Z, Chen Y. hsa_circ_0006168 sponges miR-100 and regulates mTOR to promote the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109151 [PMID: 31229921 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109151]

70 Liu J, Xue N, Guo Y, Niu K, Gao L, Zhang S, Gu H, Wang X, Zhao D, Fan R. CircRNA_100367 regulated the radiation sensitivity of esophageal squamous cell carcinomas through miR-217/Wnt3 pathway. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12412-12427 [PMID: 31851619 DOI: 10.18632/aging.102580]
71 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/β-catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389 DOI: 10.18632/oncotarget.3469]
72 Xing Y, Zha WJ, Li XM, Li H, Gao F, Ye T, Du WQ, Liu YC. Circular RNA circ-Foxo3 inhibits esophageal squamous cell cancer progression via the miR-23a/PTEN axis. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2595-2605 [PMID: 31680314 DOI: 10.1002/jcb.29481]
73 Fan L, Cao Q, Liu J, Zhang J, Li B. Circular RNA profiling and its potential for esophageal squamous cell cancer diagnosis and prognosis. *Mol Cancer* 2019; 18: 16 [PMID: 30674324 DOI: 10.1186/s12943-018-0936-4]
74 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
75 Chen Y, Li Z, Zhang M, Wang B, Ye J, Zhang Y, Tang D, Ma D, Jin W, Li X, Wang S. Circ-ASH2L promotes tumor progression by sponging miR-34a to regulate Notch1 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 466 [PMID: 31718694 DOI: 10.1186/s13046-019-1436-0]
76 Li Z, Yanfang W, Li J, Jiang P, Peng T, Chen K, Zhao X, Zhang Y, Zhen P, Zhu J, Li X. Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR-338/MACC1/MET pathway in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2018; 432: 237-250 [PMID: 29709702 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.035]
77 Li J, Li Z, Jiang P, Peng M, Zhang X, Chen K, Liu H, Bi H, Liu X, Li X. Circular RNA IARS (circ-IARS) secreted by pancreatic cancer cells and located within exosomes regulates endothelial monolayer permeability to promote tumor metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 177 [PMID: 30064461 DOI: 10.1186/s13046-018-0822-3]
78 Xing C, Ye H, Wang W, Sun M, Zhang J, Zhao Z, Jiang G. Circular RNA ADAM9 facilitates the malignant behaviours of pancreatic cancer by sponging miR-217 and upregulating PRSS3 expression. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 3920-3928 [PMID: 31810373 DOI: 10.1080/21691401.2019.1671856]
79 Shi H, Li H, Zhen T, Dong Y, Pei X, Zhang X. hsa_circ_001653 Implicates in the Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Regulating MicroRNA-377-Mediated HOXC6 Axis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 20: 252-264 [PMID: 32193152 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.028]
80 Wong CH, Lou UK, Li Y, Chan SL, Tong JHM, To KF, Chen Y. CircFOXK2 Promotes Growth and Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Complexing with RNA Binding Proteins and Sponging MiR-942. *Cancer Res* 2020 [PMID: 32217695 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3268]
81 Baiu I, Visser B. Gallbladder Cancer. *JAMA* 2018; 320: 1294 [PMID: 30264121 DOI: 10.1001/jama.2018.11815]
82 Huang X, He M, Huang S, Lin R, Zhan M, Yang D, Shen H, Xu S, Cheng W, Yu J, Qiu Z, Wang J. Circular RNA circERBB2 promotes gallbladder cancer progression by regulating PA2G4-dependent rDNA transcription. *Mol Cancer* 2019; 18: 166 [PMID: 31752867 DOI: 10.1186/s12943-019-1098-8]
83 Wang S, Zhang Y, Cai Q, Ma M, Jin LY, Weng M, Zhou D, Tang Z, Wang JD, Quan Z. Circular RNA FOXP1 promotes tumor progression and Warburg effect in gallbladder cancer by regulating PKLR expression. *Mol Cancer* 2019; 18: 145 [PMID: 31623628 DOI: 10.1186/s12943-019-1078-z]

科学编辑: 王禹乔 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6月8日; 28(11): 428-434

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.428

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

文献综述 REVIEW

甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展

王 婧, 王文安, 张 安, 刘宏斌

王婧, 王文安, 张安, 甘肃中医药大学 甘肃省兰州市 730000

刘宏斌, 解放军联勤保障部队第九四〇医院普外科 甘肃省兰州市 730000

王婧, 研究生, 研究方向为胃肠外科.

基金项目: 国家科技部、财政部惠民计划资助项目, No. 2012GS620101; 甘肃省自然科学基金资助项目, No. 1506RJZA309; 甘肃省科技重大专项资助项目, No. 2011GS04390; 甘肃中医药大学研究生创新基金资助项目, No. 2019CX29.

作者贡献分布: 本文综述由王婧、王文安及张安完成; 刘宏斌负责审校.

通讯作者: 刘宏斌, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 解放军联勤保障部队第九四〇医院普外科. liuhongbin999@163.com

收稿日期: 2020-03-02
修回日期: 2020-05-09
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-08

Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer

Jing Wang, Wen-An Wang, An Zhang, Hong-Bin Liu

Jing Wang, Wen-An Wang, An Zhang, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Hong-Bin Liu, People's Liberation Army Joint Logistics Support Unit 940 Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: the Ministry of Science and Technology and the Ministry of Finance, No. 2012GS620101; the Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 1506RJZA309; Gansu Province Science and Technology Major Special Funding Project, No. 2011GS04390; the Graduate Innovation Fund of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, No. 2019CX29.

Corresponding author: Hong-Bin Liu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, People's Liberation Army Joint Logistics Support Unit 940 Hospital, No. 333, South Binhe Road, Qilihe District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2020-03-02
Revised: 2020-05-09
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-08

Abstract

Methyltransferase-like proteins (METTL) are part of a large protein family, which is characterized by the presence of an S-adenosylmethionine (SAM; a common substrate for methylation reactions) binding domain. Although members of this protein family have been shown or predicted as methyltransferases of RNA, DNA, or proteins, most methyltransferases are still poorly characterized. Identifying the complexes where these potential enzymes work can help to understand their function and substrate specificity. The METTL protein family is closely related to the occurrence and development of gastric cancer (GC), and its relationship with GC is of great importance in the diagnosis, treatment, and prognosis of GC. Here we give a systematic and comprehensive review of the mechanism of METTL protein family and its relationship with GC, with an aim to provide important resources for further research on these potential new methyltransferases and the diagnosis and treatment of GC.

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

Key Words: Methyltransferase-like proteins; Gastric cancer; METTL3; METTL9; METTL16

Citation: Wang J, Wang WA, Zhang A, Liu HB. Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 428-434
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/428.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.428

摘要

甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like proteins, METTL)是一个大蛋白家族的一部分, 其特征是存在s-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM)的结合域, SAM是甲基化反应的共同底物. 尽管这个蛋白家族的成员被显示或预测为RNA、DNA或蛋白质的甲基转移酶, 但大多数甲基转移酶的特征仍然很差, 识别这些潜在酶起作用的复合物有助于了解它们的功能和底物特异性. METTL蛋白家族与胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展有密切作用, 明确其与GC的关系与GC的诊断治疗及预后有着十分重要的作用. 本研究是对METTL蛋白家族的作用机制及与GC的关系一次系统和全面的综述, 以期为进一步研究这些潜在的新型甲基转移酶和GC的诊治提供重要的资源.

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

关键词: 甲基转移酶样蛋白; 胃癌; METTL3; METTL9; METTL16

核心提要: 甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like proteins, METTL)家族通过调节s-腺苷甲硫氨酸的浓度进行甲基化修饰, 家族成员可在哺乳动物中甲基化RNA、DNA或蛋白质, 其中主要进行RNA的甲基化修饰. 本文主要介绍METTL蛋白家族的分子作用机制以及家族成员在胃癌中的研究进展.

文献来源: 王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌. 甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 428-434
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/428.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.428

0 引言

甲基化修饰广泛应用于调节RNA、DNA和蛋白质的活性, 在正常机体和疾病的多种生物学行为中起重要作用, 是近年来的研究前沿和热点. s-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM)是几乎所有细胞甲基化反应的甲基供体, 因此需要细胞精确地维持SAM的水平, 但是目前对控制哺乳动物细胞内SAM丰度的机制却不甚了解. 细菌使用核糖开关直接将细胞内SAM水平与由蛋氨酸和ATP生成SAM的SAM合成酶的生产联系起来. 一些研究结果表明, 人SAM合成酶的表达也受转录后调节[1-4]. 核苷甲基转移酶(methyltransferase-like proteins, METTL)是蛋白质的一个多样化家族, 其特征是存在甲基转移酶样结构域和由中央的七链β-折叠结构形成的结构保守的SAM结合结构域. 到目前为止, DNA(胞嘧啶-5)甲基转移酶蛋白质家族已经得到了很好的研究, 并被鉴定为DNA (Dnmt1、3a和3b), 也被鉴定为RNA (Dnmt2)甲基转移酶[5,6]. METTL蛋白家族是通过调节SAM的浓度进而进行甲基化修饰. 通过使用无标记定量质谱系统研究了HeLa细胞中METTL蛋白家族成员的相互作用伴侣, 发现许多METTL蛋白在稳定的复合物之外发挥作用, 而包括METTL3、METTL14和METTL7B在内的其他蛋白家族成员则具有高置信度的相互作用伴侣[5,7-9]. 下文主要介绍METTL蛋白家族的分子作用机制以及其中的几个家族成员在胃癌(gastric cancer, GC)中的研究进展.

1 METTL蛋白家族的概论

METTL蛋白家族的成员可在哺乳动物中甲基化RNA、DNA或蛋白质, 家族成员主要进行RNA的甲基化修饰.

1.1 RNA甲基转移酶 METTL3和METTL14催化mRNA和主要miRNA中N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)的形成. 有趣的是, 要使METTL3具有活性, 必须与METTL14一起组成一个完整的体系[10]. 对于METTL7B, 研究鉴定了跨膜蛋白TMEM126A是高度信任的相互作用因子. TMEM126A本身是Myc原癌基因蛋白的靶标, 也是功能未知的线粒体膜蛋白, 该基因的缺陷可导致7型视神经萎缩. 这种与线粒体膜蛋白的相互作用可能暗示了METTL7B在线粒体RNA甲基化中的潜在功能. METTL8可以在体外和人类细胞中催化RNA中3-甲基胞苷的形成. 已经确定脯氨酰4-羟化酶亚单位α1是METTL8的交互因子, 可以推测METTL8将RNA修饰与转录调节结合在一起. 研究显示METTL1可以在与Trna[鸟嘌呤-N(7)-]-甲基转移酶非催化亚基WDR4形成复合体的情况下催化mRNA和tRNA中的7-甲基鸟苷形成[11-13]. 与此相反, 另一种新近鉴定出的m6A RNA甲基转移酶METTL16似乎不需要其他蛋白质来发挥其甲基转移酶活性. 通过对GFP-METTL16的纯化进行活性测试, 在体外RNA甲基转移酶测定中, 其纯化包含预期的总细胞RNA甲基转移酶活性, 这表明METTL16确实没有为保持活性所需的必需伴侣[14].

1.2 DNA甲基转移酶 敲除METTL4的RNAi不仅诱导G1期细胞周期停滞, 而且导致中期染色体排列缺陷, 进而提出METTL4可能使DNA甲基化[15]. METTL9是一种类甲基化转移酶, 属于DREVI转甲基酶家族, 可以与野生的P53结合, 进而使DNA上的许多基因位点发生高甲基化, 导致肿瘤抑制因子等重要基因失活. 因此, 可以通过

研究DNA甲基转移酶抑制剂抑制特定位点上的核酸甲基化, 进而可以纠正错误的甲基化修饰改变基因的表达, 对疾病的诊治提供新的思路[16,17].

1.3 蛋白质甲基转移酶 METTL9和钙连接蛋白前体(calnexin precursor, CANX)之间的相互作用, 通过进行了GFP-METTL9免疫沉淀, 并按预期通过免疫印迹检测到CANX作为METTL9的相互作用因子. CANX在调节内质网腔内钙浓度中起着重要作用, 并且可以作为蛋白质伴侣协助蛋白质折叠和质量控制. 基于这种相互作用, 我们可以推测METTL9可能是一种蛋白质而不是RNA甲基转移酶, 并且可能将新生的蛋白质折叠与翻译后修饰结合在一起[7]. 研究表明METTL10和METTL11A是蛋白质甲基转移酶[8,17].

2 METTL3–METTL4复合体的分子作用机制及其在GC中的研究进展

m6A被发现于20世纪70年代, 是腺嘌呤(A)第6位氮原子发生甲基化而形成的一种修饰, 是真核生物RNA最常见的甲基化修饰[18-20]. m6A是哺乳生物中mRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)中最常见的内部修饰. M6A修饰受三种类型的酶调控: “写入程序”(甲基转移酶, 包括WTAP, RBM15和METTL3/14/16等), “阅读程序”(RNA结合蛋白和异质核糖核蛋白的YTH域, 包括YTHDF1/2/3等)和“橡皮擦”(脱甲基酶, 包括ALKBH5和FTO), 作用机制如图1所示. m6A甲基转移酶, 结合蛋白和脱甲基酶可以诱导癌基因转录表达, 癌细胞增殖, 分化阻滞, 侵袭, 转移, 肿瘤发生和对癌症治疗的抵抗力[21,22].

METTL3可与METTL14、WTAP形成一个稳定的异源二聚体, 对哺乳动物的mRNA进行m6A甲基化修饰, 这个复合体属于甲基转移酶类m6A调控蛋白[23-27]. METTL3和METTL14均有甲基转移酶活性, 但METTL14的催化活性要远高于METTL3. 尽管单独的METTL3或METTL14在体外表现出相对较弱的催化活性, METTL3-METTL4复合体则具有更高的催化能力. METTL3-METTL4复合体的结构中只有METTL3与SAM结合, 而METTL14起着底物识别的结构性作用, 因此, 异二聚体METTL3-METTL14复合体被认为是m6A甲基转移酶的催化结构域[28]. METTL3在催化中起到核心的作用, METTL14则起到支撑METTL3的结构的作用. 由METTL3-METTL4复合体介导的mRNA m6A修饰会导致mRNA衰减, 降低mRNA稳定性, 促进mRNA从细胞核输出到细胞质以及将5-UTR-甲基化的mRNA翻译成蛋白质. 敲低METTL3或METTL14会重新调节许多转录本的表达, 例如多能性因子Nanog, 并损害胚胎干细胞分化[29-33]. RNA甲基转移酶还通过调节miRNA表达来调节基因表达, METTL3甲基化pri-miRNA, 标记它们以进行识别和加工, 并以与细胞类型无关的方式增强整体miRNA的成熟度[34].

GC是消化道最多见的恶性肿瘤, 早期发现较为困难, 一般在偶然检查中发现, 往往已处于晚期, 给患者及家属带来巨大的精神和经济压力. GC的发病原因复杂, 它的发生、发展是一个由多种癌基因包括原癌和抑癌基因、促凋亡和抑凋亡基因共同参与的多阶段、多途径的过程. 从分子水平探讨GC发病机制是近几年来研究的热点之一, 基因水平的研究可以为GC的诊断、治疗和预后的判断开辟新的途径[35-38]. METTL3介导的m6A修饰存在于GC细胞中, 锌指MYM型含1 (zinc finger MYM-type containing 1, ZMYM1)是METTL3的真正m6A靶标. METTL3对ZMYM1 mRNA的m6A修饰依靠“阅读器”蛋白HuR依赖性途径增强了其稳定性. 此外, ZMYM1通过募集CtBP/LSD1/CoREST复合物结合并介导E-钙粘蛋白启动子的阻遏, 从而促进上皮-间质转化程序和转移. 揭示了METTL 3/ZMYM 1/E-钙粘蛋白信号作为抗GC转移策略中的潜在治疗靶点[39]. 通过shRNA转染敲低了人GC细胞系AGS和MKN45中的METTL3, RT-qPCR分析和蛋白质印迹分别验证了RNA干扰对mRNA和蛋白质水平的有效性, 发现METTL3可抑制AGS和MKN45细胞中的细胞增殖, 迁移和侵袭. 此外, METTL3减少GC细胞中的Bcl2和增加Bax和活性Caspase-3, 这表明细胞凋亡途径被激活. 机制研究表明METTL3导致人GC细胞中AKT信号通路失活, 包括AKT磷酸化水平降低以及下游效应子p70S6K和Cyclin D1的表达. 揭示了METTL3的下调会抑制人GC细胞的增殖和迁移, 并导致AKT信号通路失活, 这表明METTL3可能是治疗人GC的潜在靶标[40-46]. 研究发现, METTL14mRNA在GC组织中与癌旁组织相比, 表达水平显著降低. 通过RNAi干扰内源性METTL14表达后, 可显著促进GC细胞的增殖、侵袭和迁移. 结果说明METTL14可能在GC发生发展过程中起到抑癌基因作用, METTL14的抑癌作用也许能为GC临床分型诊断、治疗方案选择以及衡量愈合提供一个新的生物学标志[47,48].

3 METTL9的分子作用机制及其在GC中的研究进展

METTL9是P53的一个下游基因, METTL9的染色体定位是在16p12-13, 由六个外显子和五个内含子组成, METTL9mRNA的开放阅读框在282-1130 bp处, 编码序列长度为849 bp. METTL9基因序列能与野生型P53蛋白结合, 与突变型P53蛋白几乎不结合. METTL9蛋白为亲水性蛋白, 存在一个跨膜区, 大约在42-79氨基酸片段, 没有信号肽[17,49]. METTL9是一种类甲基化转移酶, 属于

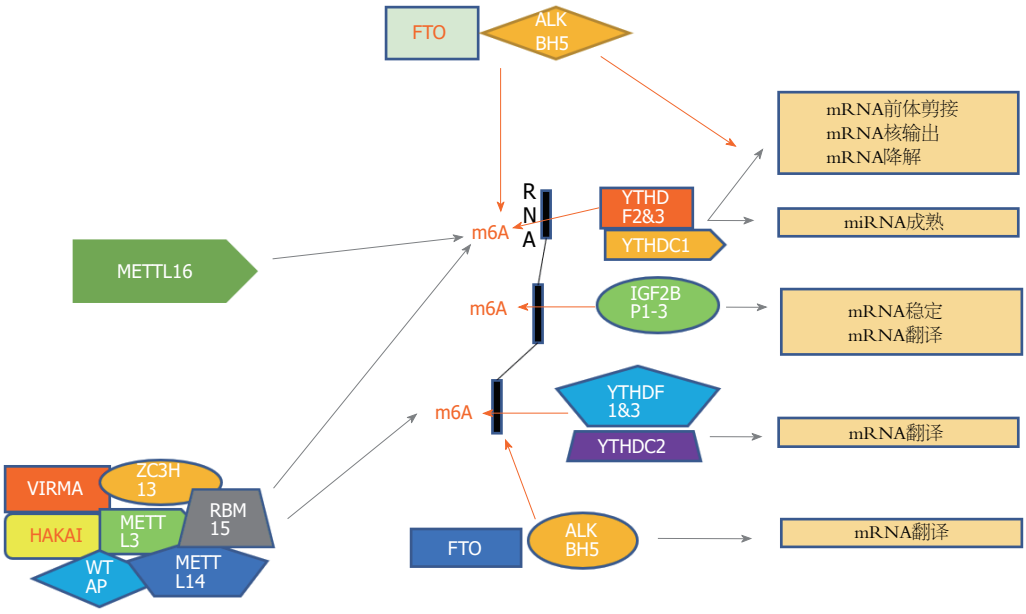


图 1　N6-甲基腺苷甲基转移酶, 去甲基化酶和结合蛋白的作用机制. 橘色箭头表示抑制作用, 灰色箭头表示促进作用.

DREV1转甲基酶基因家族, 与DREV1基因具有高相似性, 而且与野生的P53的内含子区域结合, 致使发生高甲基化, 导致肿瘤抑制因子等重要基因失活. 在该蛋白酶的作用下, 可能使DNA的SAM的甲基转移到CpG二核苷酸的胞嘧啶5位碳原子上, 生成5-甲基胞嘧啶, 最终导致DNA甲基化, 引起癌症的发生[6,16].

METTL9基因作为P53的一个下游基因在GC组织中高表达, 在正常组织中低表达并在GC组织中随组织分化程度减低表达成上升趋势[49]. 所以, 我们可以把METTL9当作肿瘤标记物对肿瘤风险进行评估, 进而得到预防策略, 对早期诊断及手术方式提供指导.

4 METTL16的分子作用机制及其在GC中的研究进展

METTL16是鉴定出的第二种甲基腺苷(methyladenosine, mA)甲基转移酶, 其已知的底物包括U6小核核糖核酸(small nuclear RNA, snRNA)和编码转移相关肺腺癌转录物1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)的人MAT2A mRNA[49-51]. METTL16在结构上与METTL3类似, 但具有一些独特的元素, 例如Rossmann折叠中的独特αB螺旋. 与METTL3-METTL14复合体相比, 全长METTL16形成同型二聚体, 一种天然的凝胶位移分析表明METTL16与MALAT1 RNA三螺旋结合. 此外, 尽管METTL16的结晶部分具有与全长多肽相同的活性, 但METTL3-METTL14复合体的催化结构域需要METTL3的N末端CCCH基序才能发挥全部活性, 可能需要额外的结构域才能将RNA底物正确定位在METTL3-METTL14复合体的催化腔内, 而METTL16的延伸环足以定向其RNA底物以进行mA修饰. 因此, 尽管METTL3和METTL16的催化活性可能具有相似的结构基础, 但由于延伸环的位置和其他RNA结合结构域的存在, 导致底物特异性差异很大[52-54]. METTL16诱导mRNA的3-UTR以及U6小核RNA的A43中的mA修饰, 该碱基在剪接过程中与前mRNA的5个剪接位点碱基配对, 这表明METTL16在mRNA稳定性和剪接中起重要作用. 有趣的是, 一项研究提出了METTL16在mRNA前剪接过程中发挥了额外的作用, 使METTL16可以作为无论是mA的“书写器”还是“阅读器”. 作为mA的“书写器”, METL16在SAM存在下迅速甲基化MAT2A mRNA, 导致内含子保留, 然后发生核降解[55,56]. 当SAM水平低时, MAT2A mRNA上METTL16的长期占据会增强保留内含子的剪接. 从大肠杆菌到人均发现METTL16同源物, 它们均具有N端甲基转移酶结构域. 作为SAM依赖性甲基转移酶, 预测METTL16具有高度保守的Rossmann折叠[57]. MALAT1核糖核酸三螺旋本身或邻近区域是METTL16的底物. MAT2A保留的内含子的剪接被快速诱导蛋氨酸耗竭后, 此效应需要一个保守的发夹(hp1), 我们进一步显示了它是METTL16 mA底物. 重要的是, 敲除METTL16可以消除蛋氨酸缺乏条件下对MAT2A剪接的诱导, 同时将METTL16强制结合到MAT2A 3UTR足以在Met充足的条件下促进剪接. 我们提出了一个模型, 其中MAT2A hp1上的METTL16占用促进了保留的内含子的剪接. 在高SAM含量下, METTL16迅速结合, 甲基化和解离, 有利于内含子保留. 在SAM限制条件下, METTL16不能有效地甲基化, 这会增加其在hp1上的停留时间并刺激保留的内含子的剪接. 我们得出的结论是METTL16是保守的U6 snRNA甲

基转移酶, 它已经在脊椎动物中进化出了另一种功能, 通过转录后调节SAM合成酶基因的表达来控制SAM稳态[58-61].

虽然, 目前对于METTL16在GC中的研究还没有相关文献的报道, 但是METTL16相关的两个癌基因MAT2A和MALAT1已经被证实与GC的发生发展相关. 对癌组织及癌旁组织进行实时荧光定量PCR与Western blot技术检测, 结果显示GC组织中MAT2A mRNA相对表达量明显高于癌旁正常胃组织, 表明MAT2A在GC中表达上调[59]. MALAT1基因在GC组织中呈高表达,下调MALAT1基因表达可有效抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭力,为以MALAT1为靶点的GC基因靶向治疗奠定了基础[55].

5 结论

目前, METTL蛋白家族引起了人们的极大兴趣, 因为该蛋白家族被认为涵盖了许多潜在的新型甲基转移酶. 但是, 对于许多METTL蛋白, 尚不清楚它们是否确实是活性酶, 以及它们的底物是什么: RNA, DNA或蛋白质. 最近发现, 在我们研究的酶中, 除METTL3-14复合体外, 还有METTL7B, METTL8和METTL16等都是RNA甲基转移酶. 在过去的几年中, 由METTL家族成员催化的新发现、新类型和新的RNA修饰位点的首次功能表征, 激发了对该蛋白家族的兴趣. METTL蛋白家族对GC的作用已经有一些研究进展, 但调控机制尚不明确, 对METTL蛋白家族的深入研究将对GC乃至所有肿瘤的诊疗有极其重要的意义.

6 参考文献

1 Murray B, Antonyuk SV, Marina A, Van Liempd SM, Lu SC, Mato JM, Hasnain SS, Rojas AL. Structure and function study of the complex that synthesizes S-adenosylmethionine. *IUCrJ* 2014; 1: 240-249 [PMID: 25075345 DOI: 10.1107/S2052252514012585]

2 Chik F, Machnes Z, Szyf M. Synergistic anti-breast cancer effect of a combined treatment with the methyl donor S-adenosyl methionine and the DNA methylation inhibitor 5-aza-2′-deoxycytidine. *Carcinogenesis* 2014; 35: 138-144 [PMID: 23985780 DOI: 10.1093/carcin/bgt284]

3 Hashimoto Y, Zumwalt TJ, Goel A. DNA methylation patterns as noninvasive biomarkers and targets of epigenetic therapies in colorectal cancer. *Epigenomics* 2016; 8: 685-703 [PMID: 27102979 DOI: 10.2217/epi-2015-0013]

4 Luo WP, Du YF, Huang J, Huang WQ, Xu M, Yan B, Mo XF, Zhang CX. [Effect of peripheral bloodgenomic DNA methylation on the relationship between methyl donor status and risk of breast cancer]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2017; 38: 537-541 [PMID: 28468078 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.025]

5 Zhou KI, Pan T. Structures of the m(6)A Methyltransferase Complex: Two Subunits with Distinct but Coordinated Roles. *Mol Cell* 2016; 63: 183-185 [PMID: 27447983 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.07.005]

6 Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nat Genet* 1998; 19: 219-220 [PMID: 9662389 DOI: 10.1038/890]

7 Martin GH, Park CY. Meddling with METTLs in Normal and Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2018; 22: 139-141 [PMID: 29395048 DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.013]

8 Dorsett M, Westlund B, Schedl T. METT-10, a putative methyltransferase, inhibits germ cell proliferative fate in Caenorhabditis elegans. *Genetics* 2009; 183: 233-247 [PMID: 19596901 DOI: 10.1534/genetics.109.105270]

9 Dorsett M, Schedl T. A role for dynein in the inhibition of germ cell proliferative fate. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 6128-6139 [PMID: 19752194 DOI: 10.1128/MCB.00815-09]

10 Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 2016 Jun 23; 534: 575-578 [PMID: 27281194 DOI: 10.1038/nature18298]

11 Heyn H, Esteller M. An Adenine Code for DNA: A Second Life for N6-Methyladenine. *Cell* 2015; 161: 710-713 [PMID: 25936836 DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.021]

12 van Nuland R, Smits AH, Pallaki P, Jansen PW, Vermeulen M, Timmers HT. Quantitative dissection and stoichiometry determination of the human SET1/MLL histone methyltransferase complexes. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2067-2077 [PMID: 23508102 DOI: 10.1128/MCB.01742-12]

13 Ignatova VV, Jansen PWTC, Baltissen MP, Vermeulen M, Schneider R. The interactome of a family of potential methyltransferases in HeLa cells. *Sci Rep* 2019; 9: 6584 [PMID: 31036863 DOI: 10.1038/s41598-019-43010-2]

14 Aoyama T, Yamashita S, Tomita K. Mechanistic insights into m6A modification of U6 snRNA by human METTL16. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 5157-5168 [PMID: 32266935 DOI: 10.1093/nar/gkaa227]

15 Kweon SM, Chen Y, Moon E, Kvederaviciutė K, Klimasauskas S, Feldman DE. An Adversarial DNA N6-Methyladenine-Sensor Network Preserves Polycomb Silencing. *Mol Cell* 2019; 74: 1138-1147.e6 [PMID: 30982744 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.018]

16 Khalili M, Wong RJ. Underserved Does Not Mean Undeserved: Unfurling the HCV Care in the Safety Net. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3250-3252 [PMID: 30311153 DOI: 10.1007/s10620-018-5316-9]

17 徐欢, 董斌, 林月霞, 田素娟, 杜欣娥. 纳米胶体金的制备及粒径的测定. 广东药学院学报 2010; 26: 127-130

18 Guan K, Liu X, Li J, Ding Y, Li J, Cui G, Cui X, Sun R. Expression Status And Prognostic Value Of M6A-associated Genes in Gastric Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 3027-3040 [PMID: 32226518 DOI: 10.7150/jca.40866]

19 Deng X, Su R, Weng H, Huang H, Li Z, Chen J. RNA N^6-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives. *Cell Res* 2018; 28: 507-517 [PMID: 29686311 DOI: 10.1038/s41422-018-0034-6]

20 Chen K, Wei Z, Zhang Q, Wu X, Rong R, Lu Z, Su J, de Magalhães JP, Rigden DJ, Meng J. WHISTLE: a high-accuracy map of the human N6-methyladenosine (m6A) epitranscriptome predicted using a machine learning approach. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: e41 [PMID: 30993345 DOI: 10.1093/nar/gkz074]

21 Lan Q, Liu PY, Haase J, Bell JL, Hüttelmaier S, Liu T. The Critical Role of RNA m6A Methylation in Cancer. *Cancer Res* 2019; 79: 1285-1292 [PMID: 30894375 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2965]

22 Zhang C, Fu J, Zhou Y. A Review in Research Progress Concerning m6A Methylation and Immunoregulation. *Front Immunol* 2019; 10: 922 [PMID: 31080453 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00922]

23 Liu N, Zhou KI, Parisien M, Dai Q, Diatchenko L, Pan T. N6-methyladenosine alters RNA structure to regulate binding of a low-complexity protein. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: 6051-6063 [PMID: 28334903 DOI: 10.1093/nar/gkx141]

24 Lu N, Li X, Yu J, Li Y, Wang C, Zhang L, Wang T, Zhong X. Curcumin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Hepatic Lipid Metabolism Disorder by Modification of m^6 A RNA Methylation in Piglets. *Lipids* 2018; 53: 53-63 [PMID: 29488640 DOI: 10.1002/lipd.12023]

25 Zhou KI, Parisien M, Dai Q, Liu N, Diatchenko L, Sachleben JR, Pan T. N(6)-Methyladenosine Modification in a Long Noncoding RNA Hairpin Predisposes Its Conformation to Protein Binding. *J Mol Biol* 2016; 428: 822-833 [PMID: 26343757 DOI: 10.1016/j.jmb.2015.08.021]

26 Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, Yang YG. Dynamic transcriptomic m^6A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism. *Cell Res* 2018; 28: 616-624 [PMID: 29789545 DOI: 10.1038/s41422-018-0040-8]

27 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.011]

28 Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m^6A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-26 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]

29 Wei W, Ji X, Guo X, Ji S. Regulatory Role of N^6 -methyladenosine (m^6 A) Methylation in RNA Processing and Human Diseases. *J Cell Biochem* 2017; 118: 2534-2543 [PMID: 28256005 DOI: 10.1002/jcb.25967]

30 Dai D, Wang H, Zhu L, Jin H, Wang X. N6-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression. *Cell Death Dis* 2018; 9: 124 [PMID: 29374143 DOI: 10.1038/s41419-017-0129-x]

31 Liu J, Yue Y, Han D, Wang X, Fu Y, Zhang L, Jia G, Yu M, Lu Z, Deng X, Dai Q, Chen W, He C. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 93-95 [PMID: 24316715 DOI: 10.1038/nchembio.1432]

32 Mendel M, Chen KM, Homolka D, Gos P, Pandey RR, McCarthy AA, Pillai RS. Methylation of Structured RNA by the m^6A Writer METTL16 Is Essential for Mouse Embryonic Development. *Mol Cell* 2018; 71: 986-1000.e11 [PMID: 30197299 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.004]

33 Sui X, Hu Y, Ren C, Cao Q, Zhou S, Cao Y, Li M, Shu W, Huo R. METTL3-mediated m6A is required for murine oocyte maturation and maternal-to-zygotic transition. *Cell Cycle* 2020; 19: 391-404 [PMID: 31916488 DOI: 10.1080/15384101.2019.1711324]

34 Bedi RK, Huang D, Eberle SA, Wiedmer L, Śledź P, Caflisch A. Small-Molecule Inhibitors of METTL3, the Major Human Epitranscriptomic Writer. *Chem Med Chem* 2020; 15: 744-748 [PMID: 32159918 DOI: 10.1002/cmdc.202000011]

35 Wang P, Doxtader KA, Nam Y. Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Mol Cell* 2016; 63: 306-317 [PMID: 27373337 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.041]

36 Huang J, Dong X, Gong Z, Qin LY, Yang S, Zhu YL, Wang X, Zhang D, Zou T, Yin P, Tang C. Solution structure of the RNA recognition domain of METTL3-METTL14 N^6-methyladenosine methyltransferase. *Protein Cell* 2019; 10: 272-284 [PMID: 29542011 DOI: 10.1007/s13238-018-0518-7]

37 Lin S, Choe J, Du P, Triboulet R, Gregory RI. The m(6)A Methyltransferase METTL3 Promotes Translation in Human Cancer Cells. *Mol Cell* 2016; 62: 335-345 [PMID: 27117702 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.021]

38 Du M, Zhang Y, Mao Y, Mou J, Zhao J, Xue Q, Wang D, Huang J, Gao S, Gao Y. MiR-33a suppresses proliferation of NSCLC cells via targeting METTL3 mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482: 582-589 [PMID: 27856248 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.077]

39 Yue B, Song C, Yang L, Cui R, Cheng X, Zhang Z, Zhao G. METTL3-mediated N6-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 142 [PMID: 31607270 DOI: 10.1186/s12943-019-1065-4]

40 Taketo K, Konno M, Asai A, Koseki J, Toratani M, Satoh T, Doki Y, Mori M, Ishii H, Ogawa K. The epitranscriptome m6A writer METTL3 promotes chemo- and radioresistance in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2018; 52: 621-629 [PMID: 29345285 DOI: 10.3892/ijo.2017.4219]

41 Visvanathan A, Patil V, Arora A, Hegde AS, Arivazhagan A, Santosh V, Somasundaram K. Essential role of METTL3-mediated m^6A modification in glioma stem-like cells maintenance and radioresistance. *Oncogene* 2018; 37: 522-533 [PMID: 28991227 DOI: 10.1038/onc.2017.351]

42 Cai X, Wang X, Cao C, Gao Y, Zhang S, Yang Z, Liu Y, Zhang X, Zhang W, Ye L. HBXIP-elevated methyltransferase METTL3 promotes the progression of breast cancer via inhibiting tumor suppressor let-7g. *Cancer Lett* 2018; 415: 11-19 [PMID: 29174803 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.11.018]

43 Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, Shi J, Millán-Zambrano G, Robson SC, Aspris D, Migliori V, Bannister AJ, Han N, De Braekeleer E, Ponstingl H, Hendrick A, Vakoc CR, Vassiliou GS, Kouzarides T. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m^6A-dependent translation control. *Nature* 2017; 552: 126-131 [PMID: 29186125 DOI: 10.1038/nature24678]

44 Li X, Tang J, Huang W, Wang F, Li P, Qin C, Qin Z, Zou Q, Wei J, Hua L, Yang H, Wang Z. The M6A methyltransferase METTL3: acting as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 96103-96116 [PMID: 29221190 DOI: 10.18632/oncotarget.21726]

45 Hu Y, Li Y, Huang Y, Jin Z, Wang C, Wang H, Xu J. METTL3 regulates the malignancy of cervical cancer via post-transcriptional regulation of RAB2B. *Eur J Pharmacol* 2020; 879: 173134 [PMID: 32339511 DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173134]

46 Vu LP, Pickering BF, Cheng Y, Zaccara S, Nguyen D, Minuesa G, Chou T, Chow A, Saletore Y, MacKay M, Schulman J, Famulare C, Patel M, Klimek VM, Garrett-Bakelman FE, Melnick A, Carroll M, Mason CE, Jaffrey SR, Kharas MG. The N^6-methyladenosine (m^6A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells. *Nat Med* 2017; 23: 1369-1376 [PMID: 28920958 DOI: 10.1038/nm.4416]

47 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N6 -methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]

48 Weng H, Huang H, Wu H, Qin X, Zhao BS, Dong L, Shi H, Skibbe J, Shen C, Hu C, Sheng Y, Wang Y, Wunderlich M, Zhang B, Dore LC, Su R, Deng X, Ferchen K, Li C, Sun M, Lu Z, Jiang X, Marcucci G, Mulloy JC, Yang J, Qian Z, Wei M, He C, Chen J. METTL14 Inhibits Hematopoietic Stem/Progenitor Differentiation and Promotes Leukemogenesis via mRNA m^6A Modification. *Cell Stem Cell* 2018; 22: 191-205.e9 [PMID: 29290617 DOI: 10.1016/j.stem.2017.11.016]

49 Hamey JJ, Wienert B, Quinlan KGR, Wilkins MR. METTL21B Is a Novel Human Lysine Methyltransferase of Translation Elongation Factor 1A: Discovery by CRISPR/Cas9 Knockout. *Mol Cell Proteomics* 2017; 16: 2229-2242 [PMID: 29290617 DOI:

10.1016/j.stem.2017.11.016]
50 Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, Ebina M, Muto A, Sato Y, Kumagai S, Ochiai K, Suzuki T, Igarashi K. S-Adenosylmethionine Synthesis Is Regulated by Selective N^6-Adenosine Methylation and mRNA Degradation Involving METTL16 and YTHDC1. *Cell Rep* 2017; 21: 3354-3363 [PMID: 29262316 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.092]
51 Ruszkowska A, Ruszkowski M, Dauter Z, Brown JA. Structural insights into the RNA methyltransferase domain of METTL16. *Sci Rep* 2018; 8: 5311 [PMID: 29593291 DOI: 10.1038/s41598-018-23608-8]
52 Dorsett M,Westlund B,Schedl T.Mett-10, a putative methyltransferase, inhibits germ cell proliferative fate in caenorhabditis elegans. *Genetics* 2009;183(1), 233-47 [PMID: 19596901 DOI: 10.1534/genetics.109.105270]
53 Wen J, Lv R, Ma H, Shen H, He C, Wang J, Jiao F, Liu H, Yang P, Tan L, Lan F, Shi YG, He C, Shi Y, Diao J. Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m^6A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Mol Cell* 2018; 69: 1028-1038.e6 [PMID: 29547716 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.015]
54 Brown JA, Kinzig CG, DeGregorio SJ, Steitz JA. Methyltransferase-like protein 16 binds the 3′-terminal triple helix of MALAT1 long noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 14013-14018 [PMID: 27872311 DOI: 10.1073/pnas.1614759113]
55 Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, Tycowski KT, Steitz JA. Formation of triple-helical structures by the 3′-end sequences of MALAT1 and MENβ noncoding RNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 19202-19207 [PMID: 23129630 DOI: 10.1073/pnas.1217338109]
56 Pendleton KE, Chen B, Liu K, Hunter OV, Xie Y, Tu BP, Conrad NK. The U6 snRNA m^6A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell* 2017; 169: 824-835.e14 [PMID: 28525753 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.003]
57 Shimazu T, Barjau J, Sohtome Y, Sodeoka M, Shinkai Y. Selenium-based S-adenosylmethionine analog reveals the mammalian seven-beta-strand methyltransferase METTL10 to be an EF1A1 lysine methyltransferase. *PLoS One* 2014; 9: e105394 [PMID: 25144183 DOI: 10.1371/journal.pone.0105394]
58 Brannan KW, Jin W, Huelga SC, Banks CA, Gilmore JM, Florens L, Washburn MP, Van Nostrand EL, Pratt GA, Schwinn MK, Daniels DL, Yeo GW. SONAR Discovers RNA-Binding Proteins from Analysis of Large-Scale Protein-Protein Interactomes. *Mol Cell* 2016; 64: 282-293 [PMID: 27720645 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.003]
59 Martínez-Chantar ML, Latasa MU, Varela-Rey M, Lu SC, García-Trevijano ER, Mato JM, Avila MA. L-methionine availability regulates expression of the methionine adenosyltransferase 2A gene in human hepatocarcinoma cells: role of S-adenosylmethionine. *J Biol Chem* 2003; 278: 19885-19890 [PMID: 12660248 DOI: 10.1074/jbc.M211554200]
60 Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, Lenz C, Urlaub H, Höbartner C, Sloan KE, Bohnsack MT. Human METTL16 is a N^6-methyladenosine (m^6A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2017; 18: 2004-2014 [PMID: 29051200 DOI: 10.15252/embr.201744940]
61 Doxtader KA, Wang P, Scarborough AM, Seo D, Conrad NK, Nam Y. Structural Basis for Regulation of METTL16, an S-Adenosylmethionine Homeostasis Factor. *Mol Cell* 2018; 71: 1001-1011.e4 [PMID: 30197297 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.025]

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6月8日; 28(11): 435-442

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.435

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

文献综述 REVIEW

促进大肠癌血管新生相关因素研究进展

李明月, 范 恒, 胡德胜

李明月, 范恒, 胡德胜, 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

李明月, 博士研究生, 主要从事中药治疗溃疡性结肠炎免疫学机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 31770983.

作者贡献分布: 本文综述由李明月与范恒完成; 胡德胜审校.

通讯作者: 胡德胜, 教授, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. desheng.hu@hust.edu.cn

收稿日期: 2020-01-17
修回日期: 2020-02-19
接受日期: 2020-05-14
在线出版日期: 2020-06-08

Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer

Ming-Yue Li, Heng Fan, De-Sheng Hu

Ming-Yue Li, Heng Fan, De-Sheng Hu, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31770983.

Corresponding author: De-Sheng Hu, Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277, Jiefang Road, Hanjiang District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. desheng.hu@hust.edu.cn

Received: 2020-01-17
Revised: 2020-02-19
Accepted: 2020-05-14
Published online: 2020-06-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the common malignant tumors, accounting for about 10% and 9.4% of malignancies in males and females, respectively. The number of patients who die from CRC reaches 700000 each year. In addition, there are about 1.4 million new patients every year. Angiogenesis is involved in a variety of physiological and pathological processes and is an important pathological marker for many diseases such as tumor, ischemia, atherosclerosis, inflammation, wound healing, and tissue regeneration. Angiogenesis plays a crucial role in the occurrence, development, and metastasis of CRC. In this review, we summarize our current knowledge of tumor-associated angiogenesis, the factors that promote angiogenesis in CRC, and future directions in this field, with an aim to provide a theoretical basis for better understanding the role of angiogenesis in the pathogenesis of CRC.

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

Key Words: Colorectal cancer; Angiogenesis; Promoting factors

Citation: Li MY, Fan H, Hu DS. Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 435-442
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/435.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.435

摘要

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是胃肠道常见的恶性肿瘤, 占全球男性和女性恶性肿瘤约10%和9.4%, 每年因大肠癌死亡的患者可达70万人, 每年新增患者数约为140万人, 呈逐年增加趋势. 血管新生参与多种生理病理过程, 是很多疾病(肿瘤、局部缺血、动脉粥样硬化、炎症性疾病等)以及创口愈合、组织再生的重要病理学标志. 血管新生在CRC的发生、发展与转移中发挥重要作用. 对于促进大肠癌血管新生相关因素的研究有利于寻找或者研发更有效的抑制CRC血管新生的药物, 从而达到抗肿瘤的效果. 本文

就肿瘤相关血管新生、促CRC血管新生因素、结论三个方面进行综述, 为我们更好地认识血管新生在CRC发病过程中的作用提供理论依据.

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

关键词: 大肠癌; 血管新生; 血管新生促进因素

核心提要: 血管新生与大肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生、发展与转移密切相关, 探究CRC中促进血管新生的相关因素, 有助于寻找和开发更有效的抑制CRC中血管新生的药物, 为CRC的诊治提供新的策略.

文献来源: 李明月, 范恒, 胡德胜. 促进大肠癌血管新生相关因素研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 435-442
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/435.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.435

0 引言

血管新生, 指在各种诱导和抑制因素的共同作用下, 从原有血管萌生出新血管的过程. 其过程涉及细胞、可溶性分子以及细胞外基质等[1]. 具体机制为[2]: 组织微环境变化激活内皮细胞, 引起细胞间及基底膜结构重塑, 周皮细胞分裂, 从而使边缘化的内皮细胞得以伸出伪足, 迁移出细胞外基质; 柄细胞紧随顶端细胞, 不断增殖使新生血管得以延长, 形成管腔, 并募集周皮细胞稳固血管结构.

血管新生与肿瘤生长之间的关系由Hanahan等[3]于1971年首次提出, 当肿瘤组织生长达到1-3 mm后, 其生长需要充足的血管供应, 因此需要形成新的血管向细胞提供氧分与营养, 并运输代谢物, 以保证肿瘤组织的正常生长. 至此以后就形成了靶向血管新生来治疗肿瘤的假说. 在过去近40年中, 大量研究支持了此假说. 但是经过多年对各种肿瘤的抗血管生成药物的研究得出结论: 仅仅使用抗肿瘤血管生成药物无法达到预期治疗肿瘤的效果; 在大多数情况下必须将它们与细胞毒性药物或者靶向药物联用才能发挥积极效果. 肿瘤血管新生过程同样受正向和负向调节因子的共同作用, 处于一种动态平衡中, 一旦这种平衡被破坏, 机体将开启活跃的血管新生. 正向调节因子多为蛋白或者细胞因子[4], 通过直接或间接作用引起血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达上调, 从而促进新血管的形成, 主要包括生长因子类和其他调节因子; 负向调节因子主要包括蛋白质片段、可溶性介质和抑癌基因等[5]. 近年来, 相关研究发现骨形成蛋白家族(bone morphogenetic proteins, BMPs)、轴突导向分子、miRNAs和内皮细胞代谢也参与肿瘤血管新生的调节[6]. 本文就促进大肠癌血管新生的相关因素作一综述.

1 生长因子类

血小板衍生生长因子D (platelet-derived growth factor-D, PDGF-D)在肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 研究表明, 在结直肠癌中, PDGF-D表达上调并与临床病例特征呈正相关, 促进肿瘤生长、迁移和血管生成. 此外, PDGF-D可通过Notch1和Twist1信号通路促进肿瘤上皮细胞向间充质细胞转化[7]. VEGF与VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)是血管生成的关键因素, 贝伐单抗是一种靶向VEGR的人源化抗体. VEGF中内分泌腺源性VEGF是一种克隆血管生成因子, 可选择性的作用于内分泌腺细胞的内皮, 可导致血管新生, 促进CRC细胞增殖和肝转移[8]. 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGFs), 在CRC组织内IGF-I和IGF-II表达水平明显升高. IGF-I来源于肝脏, 可促进细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡[9,10]. Hakam等[11]研究发现, IGF-I可诱导VEGF生成, 促进CRC血管生成. 随后, Reinmuth等[12]研究证实, 阻断IGF-I受体可抑制CRC生长和血管生成.

2 细胞因子

炎症介质白介素(interleukin, IL) 8属于CXC家族成员, 其有特定的氨基酸序列ELR (Glu-Leu-Arg). 对HCT116和Caco2大肠癌细胞系研究发现, 过表达IL-8可促进癌细胞增殖、转移以及血管新生, 并降低对奥沙利铂的敏感性[13]. 对表达人*IL-8*基因的小鼠模型研究发现, IL-8可动员髓样细胞, 通过与其受体CXCR1、CXCE2作用加剧炎症反应, 促进*IL-8*转基因小鼠CRC的发生发展[14]. 同时Wang等[15]研究证实, 由骨髓来源的间充质干细胞分泌产生的IL-8可诱导人脐静脉血管内皮细胞的增殖和迁移形成血管, 并促进肿瘤细胞的生长. Kuniyasu等[16]研究发现由大肠癌细胞分泌的IL-15可能通过抑制p21Waf1、Bax, 上调细胞周期素E、细胞核抗原和VEGF的表达, 促进AKT的磷酸化从而引起癌旁粘膜的增生、血管新生并最终导致肿瘤转移. 同时, 前列腺素(prostanoid, PG) E2结合其受体可刺激肿瘤细胞迁移、增殖和血管新生从而促进肿瘤生长[17]. Dufour等[18]研究发现, PGE2可通过mTORC1介导CRC细胞生长以及VEGF表达, 促进肿瘤血管新生.

缺氧是肿瘤血管生成的主要驱动因素, 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)家族在这一过程中发挥重要作用. Yoshimura等[19]通过检测临床直肠癌样本中HIF1和HIF2的表达量、病理分期、微血管密度、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)并随访患者预后, 发现HIF2在肿瘤血管生成中发挥重要作用, 而且HIF1和HIF2的组合性表达与直肠癌的进展与预后密切相关. 同时, 肿瘤细胞在缺氧情况下Notch信号通路激活, Orai1表达升高, 通过SOCE/NFATc3介导肿瘤转移和血管生成[20].

3 蛋白质类

与其他肿瘤类似, CRC癌组织的生长及血管新生主要通过两种途径完成: COX诱导PG生成途径以及NO诱导途径[21]. COX是PGE合成的限速酶. COX分为COX-1、COX-2两类, COX-1在多种细胞中组成型表达, 维持细胞功能; COX-2可由生长因子、炎症因子以及肿瘤启动子诱导产生. 在乳腺癌与CRC中COX-2可通过上调PGE引起血管新生, 并促进肿瘤的转移[22]. 已有研究证实[23], 在人CRC中基质金属蛋白(matrix metalloproteinase, MMP) 1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13表达升高. MMPs属于锌内肽酶家族, 目前已发现约16种结构域类似的MMP[5]. 大多数MMP为无活性的酶原, 在细胞外被激活后可降解细胞外基质, 破坏基底膜, 从而促进肿瘤细胞的侵入. 随着基底膜的破坏, 肿瘤内血管内皮细胞可侵入邻近组织的基质并形成新的毛细血管. 与其他MMP不同, MMP-12的表达与CRC患者存活率正相关, 可能与其对血管生成的抑制作用相关[24]. 目前研发的口服低分子量MMP抑制剂虽对动物模型有效, 但是在III期临床试验中未能延长晚期癌症患者的存活期[25].

血管生成素(angiopoietin, Ang)是血管内皮细胞重要的调节剂. Ang-1和Ang-2可通过与内皮细胞特异性受体Tie-2结合而介导内皮细胞稳定性的改变. 研究证实, 将HT29癌细胞注射进入裸鼠后, Ang-1和Ang-2表达上调; 但是Ang-2在新生血管的形成中发挥更为重要的作用[26]. Ang-1可通过增加血管周围组织粘附力而提高内皮细胞的稳定性, 抑制血管生成. 相反, Ang-2可破坏内皮细胞的稳定性, 作为血管生成的起始因子, 引发内皮细胞的有丝分裂, 从而促进肿瘤血管新生[27].

一氧化氮(nitric oxide, NO)可由三种不同的一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)产生, 其中机体组成性表达神经和内皮NOS, 合成瞬时水平NO; 而炎症可诱导诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达, 产生持续高浓度NO[28]. 相关研究发现, CRC组织中iNOS蛋白和基因表达上调, 与VEGF表达以及微血管密度(microvessel density, MVD)正相关[29].

过氧化物酶(peroxiredoxin 1, Prdx1)属于PrdxS家族成员, 参与调节细胞信号传导和细胞分化. 研究证实, Prdx1可促进MMP-2、MMP-9以及VEGFA的表达, 增加HT29癌细胞迁移侵袭能力, 促进人脐静脉内皮细胞血管新生[30]. 壳多糖酶3样蛋白1 (chitinase 3-like 1, CHI3L1)属于壳多糖家族, 既往研究认为, 血清CHI3L1水平升高是晚期肿瘤患者预后不良的重要标志. 在CRC研究中, CHI3L1可促进癌细胞增殖、巨噬细胞募集和血管新生[31]. 解旋酶DHX32属于DEAH家族, 可与β-连环蛋白相互作用, 使VEGFA在转录水平表达上调, 促进CRC微血管的形成, 其表达水平与人CRC中的微血管密度和患者的不良预后正相关[32]. 组织蛋白酶S是一种半胱氨酸蛋白酶, 可促进肿瘤内皮细胞的增殖和肿瘤侵袭. 在HCT116异种移植小鼠模型中, 组织蛋白酶S拮抗剂Fsn0503可显著性抑制肿瘤侵袭和内皮细胞毛细血管的形成[33]. 细胞质磷脂酶A2α是COX介导PG产生的限制性底物, 可促进花生四烯酸产生, CRC细胞质中细胞质磷脂酶A2α表达量与微血管密度和VEGF表达正相关[34]. p38/MAPKAP激酶2激酶通过促进M2巨噬细胞极化和肿瘤血管生成促进肿瘤进展[35].

肿瘤坏死因子-α诱导蛋白8通过上调PDK1表达和磷酸化, 促进VEGFR2介导的血管生成[36]; 核糖体蛋白S24 (ribosomal protein S24, RPS24)通过RPS24c/MVIH/PGK1途径促进CRC血管生成[37]. 前动力蛋白2 (prokineticin 2, PROK2)是维持机体组织稳态不可或缺的部分, Kurebayashi等[38]通过检测6种CRC细胞系中PROK2表达水平, 并将*PROK2*基因转染至低表达细胞系中, siRNA转染至高表达细胞系中. 相对于低表达PROK2细胞系, *PROK2*基因转染组血管新生及肿瘤生长显著性增加; siRNA干扰后肿瘤生长和血管生成被抑制. 同源异型蛋白Six1在多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的生长和转移相关. Xu等[39]研究显示, Six1通过MAPK信号途径, 上调VEGF, 刺激巨噬细胞特异性集落刺激因子、趋化因子, 募集肿瘤相关巨噬细胞, 从而促进肿瘤的生长与转移. Gabs家族蛋白是一类高度保守的支架蛋白. 在CRC中, Gab2通过上调MEK/ERK/c-Myc途径介导VEGR表达, 促进肿瘤生长及血管生成[40]. 人CD24是一种重要的糖基磷脂酰肌醇锚定膜蛋白, Wang等[41]通过分析CRC中CD24的表达量与MVD的相关性, 并通过使用CD24沉默技术, 发现CD24以Hsp90依赖性方式诱导CRC血管新生, 并可激活STAT3信号通路介导VEGF转录表达. 妊娠特异性糖蛋白9属于妊娠特异性糖蛋白(pregnancy-specific glycoprotein, PSG)家族. Yang等[42]通过检测CRC患者及健康对照组血清PSG9水平, 分析PSG9水平与MVD相关性, 并通过使用免疫共沉淀技术, 发现患者血清学PSG9升高与不良预后及MVD正相关, 同时PSG9 与SMAD4形成复合物, 促进多种血管生成相关基因的表达. 人UTP14a在CRC细胞中上调PDGFA的转录和分泌[43]. Dickkopf相关蛋白2在转移性结直肠癌中高表达的分泌蛋白, 可以通过经典的VEGF/VEGFR途径刺激血管生成, 此外也可通过加速癌细胞需氧糖酵解以及自分泌或自噬等方式刺激CRC血管生成[44]. G蛋白中GNA13通过增加核因子κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)依赖的趋化因子CXCL1, CXCL2和CXCL4表达水平促进肿瘤生长和血管生成[45].

T细胞内抗原含有3个识别RNA的结构域(RPM1, RPM2, RPM3). CRC的血管生成能力及其对抗血管生成

药物的敏感性由VEGF同型表达决定. T细胞内抗原的可变剪接可以调节VEGF的同型特异性表达, 改变CRC的血管生成特性及其对抗血管生成药物的抵抗性[46]. G蛋白偶联受体120可通过诱导促血管生成介质如VEGF, IL-8和COX-2衍生的PGE2的表达和分泌. 激活PI3K/Akt-NF-κB信号通路, 活化增强CRC细胞的运动性并诱导上皮细胞向间质细胞转化; G蛋白偶联受体120与CRC组织中E-钙粘蛋白表达呈负相关[47]. 同源性核糖体合成调节蛋白是核糖体合成的必需因子. CRC组织中同源性核糖体合成调节蛋白表达明显升高, 同源性核糖体合成调节蛋白高表达与CRC患者存活率负相关, 敲除同源性核糖体合成调节蛋白后G2/M细胞周期停滞、凋亡并抑制CRC细胞增殖, 血管生成减少[48]. T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域4通过激活血管生成并通过PI3K/AKT/mTOR信号通路募集与肿瘤相关的巨噬细胞来促进结直肠癌的生长[49].

4 基因

*p53*和*K-ras p53*是一种抑癌基因, 大肠癌中p53突变最常见于第5-8外显子; *K-ras*基因是最常见的癌基因, 作为大肠癌转化基因, 以12位密码子突变最常见. 钟等人发现大肠癌组织中*p53*和*K-ras*基因突变率及VEGF和MVD表达水平正相关, 说明*p53*和*K-ras*基因在调控CRC血管形成方面发挥重要作用[50]. Michael等人将携带正常*p53*基因的腺病毒转染CRC细胞, 研究发现VEGF表达下调, 从而抑制肿瘤血管生成[51]. Cai等[52]发现, 果蝇眼睛同源缺失体(drosophila eyes absent homologue 1, EYA1)在CRC细胞中过表达, 可通过PI3K信号途径诱导HIF-1α和VEGF-A, 促进肿瘤生长和血管生成. 染色质重构复合物核心催化亚基(brahma-related gene 1, BRG1)是高度保守的SWI/SNF染色体重塑复合物的成员之一, 具有抑癌基因的特征. 研究发现, BRG1与VEGF-A在CRC中过表达成正相关, 促进结直肠癌血管生成, BRG1可作为抗结直肠癌的药物的新靶点[53]. 转录因子NRF2是细胞氧化应激反应的重要修饰物, 在人CRC细胞中使用RNAi敲除NRF2后可抑制异种移植小鼠体内肿瘤生长, VEGF表达下调, 血管生成减少[54]. 转录因子EST易位突变体5(ETS translocation variant 5, ETV5)可以直接结合到PDGF-BB的启动子区域[55]; SIX4通过与HIF-1α配合促进VEGF-A的表达[56].

5 RNA

miRNA是短的(长度约22个核苷酸)内源性非编码RNA, 在转录后水平上负调节靶基因的表达[57,58]. miRNAs以时间和组织特异性方式对细胞进行调节[57]. 既往研究证实, 多种miRNAs可调节血管生成因子的表达或干扰血管生成信号通路[59,60]. exomiR-1229和exomiR-25-3p水平与CRC血管生成密切相关[61,62]. CRC等多种癌细胞可合成岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase, FUT)家族聚糖, Liang等[63]研究表明: miR-125a-3p过表达可通过PI3K/Akt信号通路下调FUT5和FUT6, 最终抑制CRC细胞的增殖, 迁移, 侵袭和血管生成. miR-181a抑制SRC激酶信号传导抑制因子1, 使SRC从无活性状态转变为活性构象并促进VEGF的分泌, 导致血管生成[64]. 近期研究发现miR-143表达在CRC患者的血液样本和肿瘤标本中都被下调, 并与临床分期和淋巴结转移密切相关. 胰岛素样生长因子-I受体是miR-143的新型直接靶标, 其表达水平与人CRC标本中的miR-143表达呈负相关. miR-143的过表达抑制细胞增殖, 迁移, 肿瘤生长和血管生成, 并以IGF-IR依赖性方式增加对奥沙利铂治疗的化学敏感性[65]. miR-6868-5p/转录因子FOXM1平衡失调促进CRC血管生成[66]. 此外, 越来越多的研究研究表明长非编码RNA在肿瘤相关血管新生中发挥重要作用. lncRNA 可参与信号转导, 与蛋白质相互作用并且竞争内源性RNA改变靶基因的表达, 诱导内皮细胞形成毛细血管[67].

6 其他调节因子

硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)既往研究表明, H_2S可发挥舒张血管, 促进生物能量产生及血管生成. H_2S可由胱硫醚β合酶(cystathionine β synthase, CBS)介导产生, 在对CRC患者与健康对照配对研究中, 结肠癌中CBS表达上调, H_2S生成量增加; 沉默CBS可抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 减少内皮细胞迁移, 降低新生血管密度. 因此, H_2S可促进肿瘤生长和增殖, 并促进血管生成与血管舒张, 为肿瘤细胞提供血液与营养[68]. 先天性角化病1 (dyskeratosis congenita 1, DKC1)通过直接激活HIF-1α转录来调节CRC血管生成和转移[69]. 单核细胞在肿瘤中, 单核细胞可与癌细胞相互作用后分化成肿瘤相关的巨噬细胞. Honda等[70]研究使用人结肠癌细胞系DLD-1和人单核细胞系THP-1共培养后发现DLD-1细胞中IL-1β, MMP-1, MMP-2和MMP-3的表达增加. 说明与单核细胞相互作用后人结肠癌细胞的分化可能与血管生成和转移有关. 脂肪酸代谢脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)是脂肪合成的关键酶, 与CRC的转移相关, 敲除FASN的CRC细胞可抑制VEGFR2及其下游信号的传导, 抑制内皮细胞增殖、迁移和血管形成[71]. 间充质干细胞可早期整合到肿瘤基质中并且分泌细胞因子, 进而促进肿瘤细胞分泌的促血管新生因子, 增加血管生成和肿瘤生长[72].

7 结论

多年来, 对于肿瘤新生血管的研究使我们对CRC血管新生有了更深层次的认识. 随着研究的深入, 除VEGR/VEGR外, 更多影响CRC血管新生的因素被发现, 为我

表 1 大肠癌相关血管新生促进因素汇总

分类	名称	作用靶点	Ref.
生长因子类	PDGF-D	Notch1, Twist1	[7]
	VEGF	VEGFR	[8]
	EG-VEGF		[8]
	IGFs	VEGF	[9-12]
细胞因子	白介素8	动员髓样细胞；CXCR1, CXCE2	[13-15]
	白介素15	抑制p21Waf1、Bax; 上调细胞周期素E, 细胞核抗原和VEGF	[16]
	PGE2	PGE2R; mTORC1;VEGF	[17,18]
	HIFs	Notch；Orai1；SOCE/NFATc3	[19,20]
蛋白质类	COX	PGE; PG; NO	[21,22]
	MMP	细胞外基质, 基底膜	[24,25]
	Ang	Tie-2	[26,27]
	一氧化氮	VEGF; MVD	[28,29]
	过氧化物酶	MMP-2; MMP-9; VEGFA	[30]
	壳多糖酶3样蛋白		[31]
	解旋酶DHX32	β-连环蛋白; VEGFA	[32]
	组织蛋白酶S		[33]
	细胞质磷脂酶A2α	PG；花生四烯酸	[34]
	p38/MAPKAP激酶2激酶	M2巨噬细胞极化	[35]
	肿瘤坏死因子-α诱导蛋白8	上调PDK1表达和磷酸化, 促进VEGFR2	[36]
	核糖体蛋白S24	RPS24c/MVIH/PGK1途径	[37]
	前动力蛋白2		[38]
	同源异型蛋白Six1	MAPK信号途径	[39]
	Gabs家族蛋白	MEK/ERK/c-Myc途径	[40]
	CD24	Hsp90；STAT3信号通路	[41]
	妊娠特异性糖蛋白9	与SMAD4形成复合物	[42]
	Dickkopf相关蛋白2	VEGF/VEGFR途径; 需氧糖酵解以及自分泌或自噬	[44]
	T细胞内抗原	VEGF	[46]
	G蛋白偶联受体120	VEGF, IL-8, PGE2; PI3K/Akt-NF-κB	[47]
	同源性核糖体合成调节蛋白		[48]
	T细胞免疫球蛋白	PI3K/AKT/mTOR	[49]
基因	P53和K-ras		[50,51]
	果蝇眼睛同源缺失体	PI3K信号途径诱导HIF-1α和VEGF-A	[52]
	染色质重构复合物核心催化亚基		[53]
	转录因子NRF2	VEGF	[54]
	转录因子EST易位突变体5	PDGF-BB	[55]
RNA	exomiR-1229; exomiR-25-3p		[61,62]
	miR-125a-3p	PI3K/Akt信号通路下调FUT5和FUT6	[63]
	miR-181a	SRC激酶信号传导抑制因子1	[64]
	miR-143	IGF-IR	[65]
	miR-6868-5p/转录因子FOXM1平衡失调		[66]
	lncRNA		[67]
其他调节因子	H2S, DKC1, FASN 间充质干细胞		[68-72]

PDGF: 血小板衍生生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子; EG-VEGF: 内分泌腺源性血管内皮生长因子; IGFs: 胰岛素样生长因子; HIFs: 缺氧诱导因子; COX: 环氧化酶; MMP: 基质金属蛋白; Ang: 血管生成素; lncRNA: 长链非编码RNA; DKC1: 先天性角化病1; FASN: 脂肪酸合成酶.

们抑制血管新生提供更多作用靶点. 同时, 我们也认识到传统VEGR/VEGR抑制剂治疗失败的可能因素. CRC作为常见的肠道肿瘤, 其肿瘤细胞的生长、转移与血管新生密切相关, 若能有效抑制肿瘤血管生成, 将对肿瘤的控制发挥巨大作用. 以上综述总结了近年来CRC血管新生正向调节因素(表1), 为研发靶向抑制CRC血管新

生药物提供基础理论依据.

8 参考文献

1 Eilken HM, Adams RH. Dynamics of endothelial cell behavior in sprouting angiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 617-625 [PMID: 20817428 DOI: 10.1016/j.ceb.2010.08.010]

2 Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 3190-3200 [PMID: 23908119 DOI: 10.1172/JCI70212]

3 Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-364 [PMID: 8756718 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80108-7]

4 Rmali KA, Puntis MC, Jiang WG. Tumour-associated angiogenesis in human colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 3-14 [PMID: 17181841 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01089.x]

5 Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253-270 [PMID: 11172729 DOI: 10.1016/s0006-2952(00)00529-3]

6 Ronca R, Benkheil M, Mitola S, Struyf S, Liekens S. Tumor angiogenesis revisited: Regulators and clinical implications. *Med Res Rev* 2017; 37: 1231-1274 [PMID: 28643862 DOI: 10.1002/med.21452]

7 Chen J, Yuan W, Wu L, Tang Q, Xia Q, Ji J, Liu Z, Ma Z, Zhou Z, Cheng Y, Shu X. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget* 2017; 8: 9961-9973 [PMID: 28035069 DOI: 10.18632/oncotarget.14283]

8 Goi T, Fujioka M, Satoh Y, Tabata S, Koneri K, Nagano H, Hirono Y, Katayama K, Hirose K, Yamaguchi A. Angiogenesis and tumor proliferation/metastasis of human colorectal cancer cell line SW620 transfected with endocrine glands-derived-vascular endothelial growth factor, as a new angiogenic factor. *Cancer Res* 2004; 64: 1906-1910 [PMID: 15026321 DOI: 10.1158/0008-5472.can-3696-2]

9 Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A, Dahan R, Nephesh I, Safra T, Shiloni E, Raz I. Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. *Gut* 1999; 44: 704-708 [PMID: 10205209 DOI: 10.1136/gut.44.5.704]

10 Baserga R, Hongo A, Rubini M, Prisco M, Valentinis B. The IGF-I receptor in cell growth, transformation and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: F105-F126 [PMID: 9196021 DOI: 10.1016/s0304-419x(97)00007-3]

11 Hakam A, Yeatman TJ, Lu L, Mora L, Marcet G, Nicosia SV, Karl RC, Coppola D. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in human colorectal cancer. *Hum Pathol* 1999; 30: 1128-1133 [PMID: 10534157 DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90027-8]

12 Reinmuth N, Liu W, Fan F, Jung YD, Ahmad SA, Stoeltzing O, Bucana CD, Radinsky R, Ellis LM. Blockade of insulin-like growth factor I receptor function inhibits growth and angiogenesis of colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3259-3269 [PMID: 12374697]

13 Ning Y, Manegold PC, Hong YK, Zhang W, Pohl A, Lurje G, Winder T, Yang D, LaBonte MJ, Wilson PM, Ladner RD, Lenz HJ. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int J Cancer* 2011; 128: 2038-2049 [PMID: 20648559 DOI: 10.1002/ijc.25562]

14 Asfaha S, Dubeykovskiy AN, Tomita H, Yang X, Stokes S, Shibata W, Friedman RA, Ariyama H, Dubeykovskaya ZA, Muthupalani S, Ericksen R, Frucht H, Fox JG, Wang TC. Mice that express human interleukin-8 have increased mobilization of immature myeloid cells, which exacerbates inflammation and accelerates colon carcinogenesis. *Gastroenterology* 2013; 144: 155-166 [PMID: 23041326 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.057]

15 Wang J, Wang Y, Wang S, Cai J, Shi J, Sui X, Cao Y, Huang W, Chen X, Cai Z, Li H, Bardeesi AS, Zhang B, Liu M, Song W, Wang M, Xiang AP. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted IL-8 promotes the angiogenesis and growth of colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 42825-42837 [PMID: 26517517 DOI: 10.18632/oncotarget.5739]

16 Kuniyasu H, Ohmori H, Sasaki T, Sasahira T, Yoshida K, Kitadai Y, Fidler IJ. Production of interleukin 15 by human colon cancer cells is associated with induction of mucosal hyperplasia, angiogenesis, and metastasis. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4802-4810 [PMID: 14581351]

17 Myung SJ, Kim IH. Role of prostaglandins in colon cancer. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 274-279 [PMID: 18516010]

18 Dufour M, Faes S, Dormond-Meuwly A, Demartines N, Dormond O. PGE2-induced colon cancer growth is mediated by mTORC1. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 451: 587-591 [PMID: 25128827 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.032]

19 Yoshimura H, Dhar DK, Kohno H, Kubota H, Fujii T, Ueda S, Kinugasa S, Tachibana M, Nagasue N. Prognostic impact of hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha in colorectal cancer patients: correlation with tumor angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8554-8560 [PMID: 15623639 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-0946-03]

20 Liu X, Wan X, Kan H, Wang Y, Yu F, Feng L, Jin J, Zhang P, Ma X. Hypoxia-induced upregulation of Orai1 drives colon cancer invasiveness and angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 2018; 832: 1-10 [PMID: 29753044 DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.05.008]

21 Bing RJ, Miyataka M, Rich KA, Hanson N, Wang X, Slosser HD, Shi SR. Nitric oxide, prostanoids, cyclooxygenase, and angiogenesis in colon and breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3385-3392 [PMID: 11705852]

22 Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, Edwards DA, Flickinger AG, Moore RJ, Seibert K. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60: 1306-1311 [PMID: 10728691]

23 Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 101-117 [PMID: 15000152 DOI: 10.1023/a:1025867130437]

24 Yang W, Arii S, Gorrin-Rivas MJ, Mori A, Onodera H, Imamura M. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer* 2001; 91: 1277-1283 [PMID: 11283927]

25 Pavlaki M, Zucker S. Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPIs): the beginning of phase I or the termination of phase III clinical trials. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 177-203 [PMID: 12784996 DOI: 10.1023/a:1023047431869]

26 Ahmad SA, Liu W, Jung YD, Fan F, Wilson M, Reinmuth N, Shaheen RM, Bucana CD, Ellis LM. The effects of angiopoietin-1 and -2 on tumor growth and angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 1255-1259 [PMID: 11245414]

27 Ellis LM, Ahmad S, Fan F, Liu W, Jung YD, Stoeltzing O, Reinmuth N, Parikh AA. Angiopoietins and their role in colon cancer angiogenesis. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 31-35 [PMID: 12014866]

28 Cianchi F, Cuzzocrea S, Vinci MC, Messerini L, Comin CE, Navarra G, Perigli G, Centorrino T, Marzocco S, Lenzi E, Battisti N, Trallori G, Masini E. Heterogeneous expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase within colorectal tumors: correlation with tumor angiogenesis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 20-27 [PMID: 19497798 DOI: 10.1016/

j.dld.2009.04.010]
29 Cianchi F, Cortesini C, Fantappiè O, Messerini L, Schiavone N, Vannacci A, Nistri S, Sardi I, Baroni G, Marzocca C, Perna F, Mazzanti R, Bechi P, Masini E. Inducible nitric oxide synthase expression in human colorectal cancer: correlation with tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2003; 162: 793-801 [PMID: 12598314 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63876-x]
30 Li HX, Sun XY, Yang SM, Wang Q, Wang ZY. Peroxiredoxin 1 promoted tumor metastasis and angiogenesis in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 655-660 [PMID: 29673884 DOI: 10.1016/j.prp.2018.03.026]
31 Kawada M, Seno H, Kanda K, Nakanishi Y, Akitake R, Komekado H, Kawada K, Sakai Y, Mizoguchi E, Chiba T. Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncogene* 2012; 31: 3111-3123 [PMID: 22056877 DOI: 10.1038/onc.2011.498]
32 Lin H, Fang Z, Su Y, Li P, Wang J, Liao H, Hu Q, Ye C, Fang Y, Luo Q, Lin Z, Pan C, Wang F, Zhang ZY. DHX32 Promotes Angiogenesis in Colorectal Cancer Through Augmenting β-catenin Signaling to Induce Expression of VEGFA. *EBioMedicine* 2017; 18: 62-72 [PMID: 28330603 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.012]
33 Burden RE, Gormley JA, Jaquin TJ, Small DM, Quinn DJ, Hegarty SM, Ward C, Walker B, Johnston JA, Olwill SA, Scott CJ. Antibody-mediated inhibition of cathepsin S blocks colorectal tumor invasion and angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6042-6051 [PMID: 19789302 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1262]
34 Wendum D, Comperat E, Boëlle PY, Parc R, Masliah J, Trugnan G, Fléjou JF. Cytoplasmic phospholipase A2 alpha overexpression in stromal cells is correlated with angiogenesis in human colorectal cancer. *Mod Pathol* 2005; 18: 212-220 [PMID: 15475936 DOI: 10.1038/modpathol.3800284]
35 Suarez-Lopez L, Sriram G, Kong YW, Morandell S, Merrick KA, Hernandez Y, Haigis KM, Yaffe MB. MK2 contributes to tumor progression by promoting M2 macrophage polarization and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E4236-E4244 [PMID: 29666270 DOI: 10.1073/pnas.1722020115]
36 Zhong M, Li N, Qiu X, Ye Y, Chen H, Hua J, Yin P, Zhuang G. TIPE regulates VEGFR2 expression and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 272-283 [PMID: 31929755 DOI: 10.7150/ijbs.37906]
37 Wang Y, Wu Y, Xiao K, Zhao Y, Lv G, Xu S, Wu F. RPS24c isoform facilitates tumor angiogenesis via promoting the stability of MVIH in colorectal cancer. *Curr Mol Med* 2019 [PMID: 31797757 DOI: 10.2174/1566524019666191203123943]
38 Kurebayashi H, Goi T, Shimada M, Tagai N, Naruse T, Nakazawa T, Kimura Y, Hirono Y, Yamaguchi A. Prokineticin 2 (PROK2) is an important factor for angiogenesis in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 26242-26251 [PMID: 26317645 DOI: 10.18632/oncotarget.4385]
39 Xu H, Zhang Y, Peña MM, Pirisi L, Creek KE. Six1 promotes colorectal cancer growth and metastasis by stimulating angiogenesis and recruiting tumor-associated macrophages. *Carcinogenesis* 2017; 38: 281-292 [PMID: 28199476 DOI: 10.1093/carcin/bgw121]
40 Ding C, Luo J, Fan X, Li L, Li S, Wen K, Feng J, Wu G. Elevated Gab2 induces tumor growth and angiogenesis in colorectal cancer through upregulating VEGF levels. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 56 [PMID: 28420432 DOI: 10.1186/s13046-017-0524-2]
41 Wang X, Zhang Y, Zhao Y, Liang Y, Xiang C, Zhou H, Zhang H, Zhang Q, Qing H, Jiang B, Xiong H, Peng L. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 55663-55676 [PMID:27494878 DOI:10.18632/oncotarget.10971]
42 Yang L, Hu S, Tan J, Zhang X, Yuan W, Wang Q, Xu L, Liu J, Liu Z, Jia Y, Huang X. Pregnancy-specific glycoprotein 9 (PSG9), a driver for colorectal cancer, enhances angiogenesis via activation of SMAD4. *Oncotarget* 2016; 7: 61562-61574 [PMID: 27528036 DOI: 10.18632/oncotarget.11146]
43 Ren P, Sun X, Zhang C, Wang L, Xing B, Du X. Human UTP14a promotes angiogenesis through upregulating PDGFA expression in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 512: 871-876 [PMID: 30929921 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.142]
44 Deng F, Zhou R, Lin C, Yang S, Wang H, Li W, Zheng K, Lin W, Li X, Yao X, Pan M, Zhao L. Tumor-secreted dickkopf2 accelerates aerobic glycolysis and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Theranostics* 2019; 9: 1001-1014 [PMID: 30867812 DOI: 10.7150/thno.30056]
45 Zhang Z, Tan X, Luo J, Cui B, Lei S, Si Z, Shen L, Yao H. GNA13 promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating CXC chemokines via the NF-κB signaling pathway in colorectal cancer cells. *Cancer Med* 2018; 7: 5611-5620 [PMID: 30267476 DOI: 10.1002/cam4.1783]
46 Hamdollah Zadeh MA, Amin EM, Hoareau-Aveilla C, Domingo E, Symonds KE, Ye X, Heesom KJ, Salmon A, D'Silva O, Betteridge KB, Williams AC, Kerr DJ, Salmon AH, Oltean S, Midgley RS, Ladomery MR, Harper SJ, Varey AH, Bates DO. Alternative splicing of TIA-1 in human colon cancer regulates VEGF isoform expression, angiogenesis, tumour growth and bevacizumab resistance. *Mol Oncol* 2015; 9: 167-178 [PMID: 25224594 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.07.017]
47 Wu Q, Wang H, Zhao X, Shi Y, Jin M, Wan B, Xu H, Cheng Y, Ge H, Zhang Y. Identification of G-protein-coupled receptor 120 as a tumor-promoting receptor that induces angiogenesis and migration in human colorectal carcinoma. *Oncogene* 2013; 32: 5541-5550 [PMID: 23851494 DOI: 10.1038/onc.2013.264]
48 Wu XL, Yang ZW, He L, Dong PD, Hou MX, Meng XK, Zhao HP, Wang ZY, Wang F, Baoluri, Wurenqimuge, Agudamu, Jia YF, Shi L. RRS1 silencing suppresses colorectal cancer cell proliferation and tumorigenesis by inhibiting G2/M progression and angiogenesis. *Oncotarget* 2017; 8: 82968-82980 [PMID: 29137316 DOI: 10.18632/oncotarget.20897]
49 Tan X, Zhang Z, Yao H, Shen L. Tim-4 promotes the growth of colorectal cancer by activating angiogenesis and recruiting tumor-associated macrophages via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Cancer Lett* 2018; 436: 119-128 [PMID: 30118845 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.012]
50 Zhong SS, Zhang ZS, Li SM, Deng HJ, Ma Q. [Study of angiogenesis in human colorectal carcinoma and its modulation by p53 and K-ras gene]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003; 42: 77-80 [PMID: 12783699]
51 Bouvet M, Ellis LM, Nishizaki M, Fujiwara T, Liu W, Bucana CD, Fang B, Lee JJ, Roth JA. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer down-regulates vascular endothelial growth factor expression and inhibits angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 2288-2292 [PMID: 9622060]
52 Cai S, Cheng X, Liu Y, Lin Z, Zeng W, Yang C, Liu L, Chukwuebuka OA, Li W. EYA1 promotes tumor angiogenesis by activating the PI3K pathway in colorectal cancer. *Exp Cell Res* 2018; 367: 37-46 [PMID: 29496520 DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.02.028]
53 Lan J, Li H, Luo X, Hu J, Wang G. BRG1 promotes VEGF-A expression and angiogenesis in human colorectal cancer cells. *Exp Cell Res* 2017; 360: 236-242 [PMID: 28899659 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.09.013]
54 Kim TH, Hur EG, Kang SJ, Kim JA, Thapa D, Lee YM, Ku SK, Jung Y, Kwak MK. NRF2 blockade suppresses colon tumor angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of

HIF-1α. *Cancer Res* 2011; 71: 2260-2275 [PMID: 21278237 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3007]
55 Cheng X, Jin Z, Ji X, Shen X, Feng H, Morgenlander W, Ou B, Wu H, Gao H, Ye F, Zhang Y, Peng Y, Liang J, Jiang Y, Zhang T, Qiu W, Lu X, Zhao R. ETS variant 5 promotes colorectal cancer angiogenesis by targeting platelet-derived growth factor BB. *Int J Cancer* 2019; 145: 179-191 [PMID: 30650178 DOI: 10.1002/ijc.32071]
56 Sun X, Hu F, Hou Z, Chen Q, Lan J, Luo X, Wang G, Hu J, Cao Z. SIX4 activates Akt and promotes tumor angiogenesis. *Exp Cell Res* 2019; 383: 111495 [PMID: 31301290 DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111495]
57 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858 [PMID: 11679670 DOI: 10.1126/science.1064921]
58 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5]
59 Wang W, Zhang E, Lin C. MicroRNAs in tumor angiogenesis. *Life Sci* 2015; 136: 28-35 [PMID: 26144623 DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.025]
60 Soheilifar MH, Grusch M, Neghab HK, Amini R, Maadi H, Saidijam M, Wang Z. Angioregulatory microRNAs in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 12 [PMID: 31887997 DOI: 10.3390/cancers12010071]
61 Hu HY, Yu CH, Zhang HH, Zhang SZ, Yu WY, Yang Y, Chen Q. Exosomal miR-1229 derived from colorectal cancer cells promotes angiogenesis by targeting HIPK2. *Int J Biol Macromol* 2019; 132: 470-477 [PMID: 30936013 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.221]
62 Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, Zhou K, Liu X, Ren X, Wang F, Hu J, Zhu X, Yang W, Liao W, Li G, Ding Y, Liang L. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun* 2018; 9: 5395 [PMID: 30568162 DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w]
63 Liang L, Gao C, Li Y, Sun M, Xu J, Li H, Jia L, Zhao Y. miR-125a-3p/FUT5-FUT6 axis mediates colorectal cancer cell proliferation, migration, invasion and pathological angiogenesis via PI3K-Akt pathway. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2968 [PMID: 28771224 DOI: 10.1038/cddis.2017.352]
64 Sun W, Wang X, Li J, You C, Lu P, Feng H, Kong Y, Zhang H, Liu Y, Jiao R, Chen X, Ba Y. MicroRNA-181a promotes angiogenesis in colorectal cancer by targeting SRCIN1 to promote the SRC/VEGF signaling pathway. *Cell Death Dis* 2018; 9: 438 [PMID: 29739921 DOI: 10.1038/s41419-018-0490-4]
65 Qian X, Yu J, Yin Y, He J, Wang L, Li Q, Zhang LQ, Li CY, Shi ZM, Xu Q, Li W, Lai LH, Liu LZ, Jiang BH. MicroRNA-143 inhibits tumor growth and angiogenesis and sensitizes chemosensitivity to oxaliplatin in colorectal cancers. *Cell Cycle* 2013; 12: 1385-1394 [PMID: 23574723 DOI: 10.4161/cc.24477]
66 Wang Y, Wu M, Lei Z, Huang M, Li Z, Wang L, Cao Q, Han D, Chang Y, Chen Y, Liu X, Xue L, Mao X, Geng J, Chen Y, Dai T, Ren L, Wang Q, Yu H, Chen C, Chu X. Dysregulation of miR-6868-5p/FOXM1 circuit contributes to colorectal cancer angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 292 [PMID: 30486864 DOI: 10.1186/s13046-018-0970-5]
67 Zhao J, Li L, Han ZY, Wang ZX, Qin LX. Long noncoding RNAs, emerging and versatile regulators of tumor-induced angiogenesis. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 1367-1381 [PMID: 31392075]
68 Szabo C, Coletta C, Chao C, Módis K, Szczesny B, Papapetropoulos A, Hellmich MR. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine-β-synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer. Proc Natl *Acad Sci USA* 2013; 110: 12474-12479 [PMID: 23836652 DOI: 10.1073/pnas.1306241110]
69 Hou P, Shi P, Jiang T, Yin H, Chu S, Shi M, Bai J, Song J. DKC1 enhances angiogenesis by promoting HIF-1α transcription and facilitates metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2020; 122: 668-679 [PMID: 31857720 DOI: 10.1038/s41416-019-0695-z]
70 Honda T, Yamamoto I, Inagawa H. Angiogenesis-, metastasis- and signaling pathway-related factor dynamics in human colon cancer cells following interaction with monocytes. *Anticancer Res* 2013; 33: 2895-2900 [PMID: 23780976]
71 Zaytseva YY, Elliott VA, Rychahou P, Mustain WC, Kim JT, Valentino J, Gao T, O'Connor KL, Neltner JM, Lee EY, Weiss HL, Evers BM. Cancer cell-associated fatty acid synthase activates endothelial cells and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1341-1351 [PMID: 24510238 DOI: 10.1093/carcin/bgu042]
72 Huang WH, Chang MC, Tsai KS, Hung MC, Chen HL, Hung SC. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice. *Oncogene* 2013; 32: 4343-4354 [PMID: 23085755 DOI: 10.1038/onc.2012.458]

科学编辑: 王禹乔 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6月8日; 28(11): 443-447

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.443

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析

叶雅玲, 钱 希, 吕 璨

叶雅玲, 钱希, 吕璨, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

叶雅玲, 主管护师, 主要从事老年精神疾病的临床护理工作

作者贡献分布: 本文由叶雅玲、钱希及吕璨完成, 数据整理和分析由叶雅玲、钱希及吕璨完成, 论文写作由叶雅玲完成.

通讯作者: 叶雅玲, 主管护师, 321016, 浙江省金华市宾虹西路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. yeyalingjinhua@126.com

收稿日期: 2020-03-16
修回日期: 2020-04-04
接受日期: 2020-05-14
在线出版日期: 2020-06-08

Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation

Ya-Ling Ye, Xi Qian, Can Lv

Ya-Ling Ye, Xi Qian, Can Lv, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ya-Ling Ye, Supervisor Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158, Fangyan Street, West Binhong Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. yeyalingjinhua@126.com

Received: 2020-03-16
Revised: 2020-04-04
Accepted: 2020-05-14
Published online: 2020-06-08

Abstract

BACKGROUND

With the changes of dietary structure and lifestyles, the incidence of chronic constipation is gradually increasing. Sleep disorders increase gastrointestinal symptoms and are a risk factor for anxiety and depression. The purpose of this study was to explore the influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation, so as to provide an objective basis for the treatment of elderly patients with chronic functional constipation.

AIM

To investigate the effects of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation.

METHODS

A total of 126 elderly patients with chronic functional constipation admitted to our hospital from March 2017 to September 2019 were selected as the study subjects. They were divided into a sleep disorder group and a normal sleep group according to whether they had a sleep disorder. All patients underwent assessments using the constipation scoring system (CSS), patient assessment of constipation-symptoms (PAS-SYM) questionnaire, sleep quality assessment, self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS), and a quality of life scale.

RESULTS

In the sleep disorder group, the CSS score was 19.63 ± 3.36, the PAS-SYM score was 1.59 ± 0.52, the SAS score was 58.92 ± 6.72, and the SDS score was 57.74 ± 6.38, all of which were significantly higher than those of the normal sleep group ($P < 0.05$). The scores of social function, emotional score, physical role, physical health, mental health, and total health in the sleep disorder group were 71.56 ± 3.38, 75.89 ± 2.95, 76.86 ± 2.92, 80.25 ± 3.35, 78.36 ± 3.65, and 76.19 ± 2.56, respectively, all of which were significantly lower than those of the normal sleep group ($P < 0.05$). CSS scores, PAS-SYM scores, and total scores were positively correlated with SAS and SDS scores ($P < 0.05$). The scores of the six dimensions in SF-36 were negatively correlated with SAS and SDS scores ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Sleep disorders, anxiety, and depression may be important factors affecting the clinical symptoms and quality of life of elderly patients with chronic functional constipation.

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

Key Words: Elderly; Chronic constipation; Sleep disorders; Anxiety and depression; Quality of life

Citation: Ye YL, Qian X, Lv C. Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 443-447
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/443.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.443

摘要

背景
随着饮食结构的改变和生活方式的快速变化, 慢性便秘发病率呈逐渐上升趋势. 睡眠障碍可增加胃肠道症状, 也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素. 本研究旨在探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响进行分析, 以期为治疗老年慢性功能性便秘患者的新思路提供客观依据.

目的
旨在探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析.

方法
选择2017-03/2019-09在我院就诊的126例老年慢性功能性便秘患者为研究对象, 根据是否有睡眠障碍分为睡眠障碍组和睡眠正常组. 对所有患者进行便秘评分系统(constipatipation scoring system, CSS)、便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)、睡眠质量评估、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及生活质量量表评分.

结果
睡眠障碍组CSS评分为19.63分±3.36分, PAS-SYM评分为1.59分±0.52分, SAS评分为58.92分±6.72分, SDS评分为57.74分±6.38分, 均高于睡眠正常组(P<0.05). 睡眠障碍组患者社会功能评分为71.56分±3.38分、情绪评分为75.89分±2.95分、躯体角色评分为76.86分±2.92分、躯体健康评分为80.25分±3.35分、心理卫生评分为78.36分±3.65分、总健康评分为76.19分±2.56分, 均低于睡眠正常组, 差异有统计学意义(P<0.05). CSS、PAC-SYM各维度评分以及总分均与SAS、SDS评分呈正相关(P<0.05); 生活质量量表中6个维度的得分与SAS、SDS评分均呈负相关(P<0.05).

结论
睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性功能性便秘患者临床症状的重要因素, 并影响患者生活质量.

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

关键词: 老年; 慢性便秘; 睡眠障碍; 焦虑; 抑郁; 生活质量

核心提要: 老年慢性功能性便秘严重影响患者生活质量, 睡眠障碍严重危及人们身体健康和影响生活质量. 因此, 探讨睡眠障碍对老年慢性功能性患者焦虑、抑郁和生活质量已成为临床医护人员研究的热点之一.

文献来源: 叶雅玲, 钱希, 吕璨. 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 443–447
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/443.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.443

0 引言

慢性便秘是老年下消化道常见疾病之一, 主要以排便次数减少和(或)排便困难为主要临床表现. 近年来, 随着饮食结构的改变和生活方式的快速变化, 其发病率呈逐渐上升趋势. 有研究表明[1,2], 睡眠障碍的慢性功能性便秘患者较睡眠正常患者有更多的胃肠道临床表现, 多表现为躯体不适和焦虑、抑郁等负面心理. 可见睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率, 而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素. 为进一步探讨睡眠障碍是否加重老年慢性功能性便秘患者的临床表现, 是否影响患者心理情绪和生活质量, 本研究对其之间的关系进行分析, 以期为治疗老年慢性功能性便秘患者的新思路提供客观依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2017-03/2019-09在我院就诊的老年慢性功能性便秘患者为研究对象, 根据是否有睡眠障碍分为睡眠障碍组和睡眠正常组. 睡眠障碍组62例(49.21%), 其中男24例, 女38例; 年龄62-78岁, 平均68.3岁±8.6岁; 便秘病程2-8年, 平均5.3年±1.6年; 2睡眠正常组64例(50.79%), 其中男23例, 女41例; 年龄61-80岁, 平均69.2岁±8.4岁; 便秘病程2-9年, 平均5.5年±1.7年. 2组性别、年龄及便秘病程等资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05).

1.1.2 纳入标准: (1)均符合中国慢性功能性便秘罗马IV

标准和睡眠障碍诊断标准; (2)年龄≥60岁; (3)均经患者知情同意; (4)均经医院伦理委员会批准同意者.

1.1.3 排除标准: (1)肠道有器质性病变者, 如炎症性肠病; (2)腹部有手术史者; (3)近2 wk内服用抗焦虑、抑郁药, 辅助睡眠药物和影响排便的药物; (4)有报警征象者, 如便血、粪隐血试验阳性、贫血等; (5)有结直肠息肉, 肿瘤史及家族史者; (6)有精神系统、神经系统或神经肌肉病变者; (7)依从性差者; (8)同时参与其他研究者.

1.2 方法 发放量表, 在调查问卷前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 在24 h内完成, 完成后回收量表. (1)便秘评分系统(constipatipation scoring system, CSS)评估患者便秘严重程度; 便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)反映患者对便秘症状的主观感受, 分别从腹部症状, 直肠症状, 粪便性状3个维度进行自我评估[3]; (2)睡眠质量评估: 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表[4], 该量表由睡眠质量, 入睡时间, 睡眠时间, 睡眠效率, 睡眠障碍, 催眠药物, 日间功能障碍等7个因子组成, 每个因子由轻到重按0至3级分别计0-3分, 总分为21分. 分值越高睡眠质量越差; (3)焦虑、抑郁量表: 采用Zung等[5]研制的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评定, 共20个条目, 每个条目按程度由轻到重分1-4级评分. 所有条目的各项分数累加为总分, 然后求平均值即为最终得分. 最终得分≥50分为伴发抑郁或焦虑, 分数越高抑郁或焦虑症状越严重. SDS与SAS重测信度系数>0.8; (4)生活质量量表评分参照[6]评定, 包括社会功能、情绪、躯体健康、心理卫生、躯体功能、总健康等六项, 每项100分, 得分越高生活质量越好.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用χ^2检验; 便秘症状或生活质量与焦虑、抑郁评分的关系采用Pearson相关性分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者CSS、PAS-SYM、SAS及SDS评分比较 睡眠障碍组CSS评分为19.63分±3.36分, PAS-SYM评分1.59分±0.52分, SAS评分为58.92分±6.72分, SDS评分为57.74分±6.38分, 均高于睡眠正常组(P<0.05) (表1).

2.2 2组患者生活质量评分比较 睡眠障碍组社会功能评分为71.56分±3.38分、情绪评分为75.89分±2.95分、躯体角色评分为76.86分±2.92分、躯体健康评分为80.25分±3.35分、心理卫生评分为78.36分±3.65分、总健康评分为76.19分±2.56分, 均低于睡眠正常组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 老年便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁情绪和生活质量相关性分析 采用Pearson相关性分析CSS、PAS-SYM各维度评分以及总分均与SAS、SDS评分呈正相关(P<0.05); 生活质量量表中6个维度的得分与SAS, SDS评分均呈负相关(P<0.05)(表3).

3 讨论

有研究表明[7], 老年便秘患者近3 mo内存在睡眠障碍, 近1/3的患者认为便秘与情绪有一定关系. 本研究表明, 睡眠障碍的老年便秘患者较睡眠正常者临床胃肠道表现更重, 焦虑、抑郁情绪也明显突出. 可见, 睡眠障碍可增加老年便秘患者的便秘症状. 既往研究表明[8,9], 睡眠障碍是增加患者躯体疾病的潜在危险因素, 并且二者相互影响. 国外学者研究表明[10], 睡眠障碍可增加功能性便秘患者的内脏敏感性, 而夜间觉醒次数增多是老年慢性功能性便秘患者睡眠障碍中最主要的表现形式. 本研究发现, 睡眠障碍的老年便秘患者便秘程度(CSS)和主观感受(PAS-SYM)症状严重影响患者夜间睡眠, 导致入睡困难, 睡眠质量下降, 早醒等, 可见睡眠障碍和便秘相互影响, 形成恶性循环.

本研究表明, 睡眠障碍组焦虑、抑郁平均高于睡眠正常组(P<0.05), 由此可见睡眠障碍可能诱发焦虑、抑郁等负面心理, 相反, 焦虑、抑郁也可加重睡眠障碍. 既往有学者研究表明[11-13], 焦虑、抑郁负面心理与睡眠质量下降关系密切. 老年慢性功能性便秘患者睡眠障碍和焦虑、抑郁之间相互作用, 从而影响患者生活质量. 本研究也发现, 睡眠障碍的便秘患者生活质量各维度评分均低于睡眠正常者(P<0.05), 说明睡眠障碍影响患者生活质量, 使患者睡后身体困乏, 日间精神受损, 生活幸福指数低等. 可见老年便秘患者生活质量与便秘程度有密切相关.

老年慢性功能性便秘患者的CSS、PAC-SYM均与SAS、SDS评分呈正相关(P<0.05), 严重影响患者身心健康. 这可能与焦虑、抑郁等负面心理干扰大脑皮质边缘系统发挥正常功能, 进而通过脑-肠轴及神经体液系统影响肠神经系统, 导致胃肠激素分泌异常[14,15], 肠上皮屏障和黏膜免疫功能受损, 肠道蠕动功能和内脏敏感性减退.

本研究尚存在一定的局限性: (1)该研究为回顾性分析, 仅仅对患者通过量表进行调查统计分析, 尚未通过客观检查方法进行验证, 如肛门直肠测压和多导睡眠图监测等, 有一定的统计偏倚; (2)本研究为单中心研究, 结果可能存在地域性差异, 今后将增加多中心、多地域进行研究, 以为临床大数据提供客观依据; (3)本研究纳入对象为老年患者, 存在年轻人群差异, 缺少健康人群

表 1　2组患者便秘评分系统、便秘患者症状自评问卷、焦虑自评量表、抑郁自评量表评分比较(mean ± SD, 分)

组别	*n*	CSS	PAS-SYM	SAS	SDS
睡眠正常组	64	13.87 ± 3.24	1.38 ± 0.45	45.54 ± 5.31	46.17 ± 5.26
睡眠障碍组	62	19.63 ± 3.36	1.59 ± 0.52	58.92 ± 6.72	57.74 ± 6.38
*t*值		4.783	2.895	6.256	7.357
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

CSS: 便秘评分系统; PAS-SYM: 便秘患者症状自评问卷; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2　2组患者生活质量评分比较(mean ± SD, 分)

组别	*n*	社会功能	情绪	躯体角色	躯体健康	心理卫生	总健康
睡眠正常组	64	80.74 ± 3.27	84.76 ± 2.75	86.47 ± 2.85	89.21 ± 2.36	86.25 ± 2.34	88.03 ± 2.21
睡眠障碍组	62	71.56 ± 3.38	75.89 ± 2.95	76.86 ± 2.92	80.25 ± 3.35	78.36 ± 3.65	76.19 ± 2.56
*t*值		3.467	4.028	4.928	3.872	3.674	5.026
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3　老年便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁情绪和生活质量相关性分析

便秘及生活质量量表	SAS		SDS	
	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值
CSS	0.324	<0.05	0.287	0.001
PAC-SYM				
腹部症状	0.283	0.001	0.228	0.001
直肠症状	0.186	0.042	0.287	0.001
粪便性状	0.196	0.002	0.231	0.012
生活质量量表				
社会功能	−0.218	0.001	−0.345	<0.01
情绪	−0.334	0.001	−0.287	<0.01
躯体健康	−0.281	0.002	−0.221	<0.01
心理卫生	−0.366	<0.01	−0.563	<0.01
躯体功能	−0.562	<0.01	−0.276	<0.01
总健康	−0.398	<0.01	−0.386	<0.01

CSS: 便秘评分系统; PAS-SYM: 便秘患者症状自评问卷; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

的对照, 在今后的研究将进一步完善. 综上所述, 睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性功能性便秘患者临床症状的重要因素, 并影响患者生活质量.

文章亮点

实验背景

慢性便秘是老年下消化道常见疾病之一, 发病率呈逐渐上升趋势. 睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率, 而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素.

实验动机

旨在探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析, 以为临床治疗提供参考价值.

实验目标

探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析.

实验方法

将老年慢性功能性便秘患者分为睡眠障碍组和睡眠

正常组. 对所有患者进行便秘评分系统(constipatipation scoring system, CSS)、便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)、睡眠质量评估、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及生活质量量表评分.

实验结果

睡眠障碍组CSS评分、PAS-SYM评分、SAS评分、SDS评分均高于睡眠正常组(P<0.05). 睡眠障碍组患者社会功能评分、情绪评分、躯体角色评分、躯体健康评分、心理卫生评分、总健康评分均低于睡眠正常组(P<0.05). CSS, PAC-SYM各维度评分以及总分均与SAS、SDS评分呈正相关(P<0.05); 生活质量量表中6个维度的得分与SAS, SDS评分均呈负相关(P<0.05).

实验结论

睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性功能性便秘患者临床症状的重要因素.

展望前景

关注老年慢性功能性便秘患者的睡眠问题和焦虑、抑郁问题是临床值得研究的重要课题.

4 参考文献

1 Jiang Y, Tang YR, Xie C, Yu T, Xiong WJ, Lin L. Influence of sleep disorders on somatic symptoms, mental health, and quality of life in patients with chronic constipation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6093 [PMID: 28207519 DOI: 10.1097/MD.0000000000006093]

2 Haybar H, Javid AZ, Haghighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of Melissa officinalis supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 26: 47-52 [PMID: 29908682 DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.04.015]

3 Aras YG, Tunç A, Güngen BD, Güngen AC, Aydemir Y, Demiyürek BE. The effects of depression, anxiety and sleep disturbances on cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cogn Neurodyn* 2017; 11: 565-571 [PMID: 29147148 DOI: 10.1007/s11571-017-9449-x]

4 Zhang M. Effect of HBM Rehabilitation Exercises on Depression, Anxiety and Health Belief in Elderly Patients with Osteoporotic Fracture. *Psychiatr Danub* 2017; 29: 466-472 [PMID: 29197204 DOI: 10.24869/psyd.2017.466]

5 Haynes PL, Emert SE, Epstein D, Perkins S, Parthasarathy S, Wilcox J. The Effect of Sleep Disorders, Sedating Medications, and Depression on Cognitive Processing Therapy Outcomes: A Fuzzy Set Qualitative Comparative Analysis. *J Trauma Stress* 2017; 30: 635-645 [PMID: 29160555 DOI: 10.1002/jts.22233]

6 Huang L, Jiang H, Zhu M, Wang B, Tong M, Li H, Lin MB, Li L. Prevalence and Risk Factors of Chronic Constipation Among Women Aged 50 Years and Older in Shanghai, China. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2660-2667 [PMID: 28562581 DOI: 10.12659/msm.904040]

7 Jebran A, Patel S, Naffouj S. The Correlation Between Anorectal Manometry and Balloon Expulsion Tests in Patients With Chronic Constipation: 439[J]. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: S233 [DOI: 10.14309/00000434-201710001-00439]

8 Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, De La Portilla M, Prieto B, Shailubhai K, Layton MB, Barrow L, Magnus L, Griffin PH. A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 613-621 [PMID: 28169285 DOI: 10.1038/ajg.2016.611]

9 卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍. 不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预. 世界华人消化杂志 2017; 25: 649-654 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.649]

10 Kao MH, Hsu PF, Tien SF, Chen CP. Effects of Support Interventions in Women Hospitalized With Preterm Labor. *Clin Nurs Res* 2019; 28: 726-743 [PMID: 29179562 DOI: 10.1177/1054773817744323]

11 Song KW, Choi WS, Jee HJ, Yuh CS, Kim YK, Kim L, Lee HJ, Cho CH. Correlation of occupational stress with depression, anxiety, and sleep in Korean dentists: cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 398 [PMID: 29233107 DOI: 10.1186/s12888-017-1568-8]

12 Tandetnik C, Hergueta T, Bonnet P, Dubois B, Bungener C. Influence of early maladaptive schemas, depression, and anxiety on the intensity of self-reported cognitive complaint in older adults with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 2017; 29: 1657-1667 [PMID: 28625189 DOI: 10.1017/S1041610217001119]

13 Wu MF, Yang YW, Chen YY. The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients. *J Clin Neurosci* 2017; 44: 342-345 [PMID: 28694040 DOI: 10.1016/j.jocn.2017.06.009]

14 Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, Kitazawa M, Nakashima M, Shindo C, Suda W, Hattori M, Kanai T, Mimura M. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord* 2018; 235: 506-512 [PMID: 29684865 DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.038]

15 Sankhe A, Dalal K, Save D, Sarve P. Evaluation of the effect of Spiritual care on patients with generalized anxiety and depression: a randomized controlled study. *Psychol Health Med* 2017; 22: 1186-1191 [PMID: 28276950 DOI: 10.1080/13548506.2017.1290260]

科学编辑: 王禹乔 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6月8日; 28(11): 448-452

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.448

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究

俞月笑, 杨群英

俞月笑, 杨群英, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

俞月笑, 主管护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文研究设计、数据收集和整理由俞月笑和杨群英完成; 文章写作由俞月笑完成.

通讯作者: 俞月笑, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. yuyuexiao01@126.com

收稿日期: 2020-03-09
修回日期: 2020-05-15
接受日期: 2020-05-22
在线出版日期: 2020-06-08

Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation

Yue-Xiao Yu, Qun-Ying Yang

Yue-Xiao Yu, Qun-Ying Yang, Yiwu Central Hospital, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yue-Xiao Yu, Nurse-in-Charge, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China. yuyuexiao01@126.com

Received: 2020-03-09
Revised: 2020-05-15
Accepted: 2020-05-22
Published online: 2020-06-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with pulmonary tuberculosis and constipation often suffer from psychological trauma and psychological discrimination from social members. Mental resilience is the ability of an individual to deal with difficulties in a positive way. Social support should have a protective effect on the psychology of patients. Self-efficacy reflects a belief that individuals can take appropriate action to meet challenges. In this study, post-traumatic growth, psychological resilience, self-efficacy, and social support of patients with pulmonary tuberculosis and constipation were investigated and analyzed to provide an objective basis for better clinical active intervention measures.

AIM

To study the relationship of posttraumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation.

METHODS

Patients with pulmonary tuberculosis and constipation who were admitted to the Department of Infectious Diseases, Yiwu Central Hospital, Zhejiang Province from February 2018 to December 2019 were selected as the study subjects by convenient sampling method. Post-traumatic growth inventory (PTGI), mental resilience inventory (CD-RISC), perceived social support inventory (PSSS), and general self-efficacy inventory (GSES) were used for the analysis.

RESULTS

In this study, the PTGI score of the patients was 55.89 ± 11.24, and the PTGI score was ≥ 57 in 65 patients, with a positive rate of 60.19%. The patients' CD-RISC score was 63.36 ± 14.43; the scores of the tenacity, strength, and optimism dimensions were 33.56 ± 8.24, 22.37 ± 5.64, and 10.67 ± 3.02, respectively. PTGI score, new possibility, and individual strength were positively correlated with CD-RISC score ($P < 0.05$). The total PSSS score of the patients was 68.75 ± 9.46, among which the score of in-family support was 25.16 ± 4.12, and the score of out-of-

family support was 32.49 ± 4.98. The GSES score was 2.69 ± 0.72. PTGI score was positively correlated with PSSS and GSES scores ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The post-traumatic growth of patients with pulmonary tuberculosis and constipation is at a medium level and needs to be further improved. In clinical work, medical staff should improve patients' mental resilience and pay attention to the intervention of social support and general self-efficacy to improve patients' post-traumatic growth.

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

Key Words: Tuberculosis; Constipation; Post-traumatic growth; Mental resilience; Social support; Self-efficacy

Citation: Yu YX, Yang QY. Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(11): 448-452
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/448.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.448

摘要

背景

肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视. 心理弹性是个体在面对困境时所采取的积极方式处理问题的能力. 社会支持对患者的心理应激起保护作用. 自我效能感反映了一种个体能采取适当的行动面对挑战的信念. 本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析, 以更好的临床采取积极干预措施提供客观依据.

目的

研究肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的关系.

方法

采用便利抽样法, 选择2018-02/2019-12在浙江省义乌市中心医院感染科就诊的肺结核便秘患者为研究对象. 采用创伤后成长调查量表(posttraumatic growth inventory, PTGI)、心理弹性量表(connor davidson resilience scale, CD-RISC)、领悟社会支持量表(perceived social support scale, PSSS)、一般自我效能量表(general self-efficacy scale, GSES)进行调查分析.

结果

本研究患者PTGI得分为55.89分±11.24分, PTGI得分≥57分者65例, 阳性率60.19%. 患者CD-RISC得分63.36分±14.43分, 其中坚韧性维度得分33.56分±8.24分, 力量维度得分22.37分±5.64分, 乐观性维度得分10.67分±3.02分. 患者PTGI得分、新可能性、个人力量与CD-RISC呈正相关($P<0.05$). 患者PSSS总分为68.75分±9.46分, 其中家庭内支持评分为25.16分±4.12分, 家庭外支持评分为32.49分±4.98分; GSES得分为2.69分±0.72 分. 患者PTGI评分与PSSS、GSES均呈正相关($P<0.05$).

结论

肺结核便秘患者创伤后成长处于中等水平, 有待进一步提高. 在临床工作中医护人员要提高患者心理弹性、注重社会支持和一般自我效能方面的干预以提高患者的创伤后成长水平.

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

关键词: 肺结核; 便秘; 创伤后成长; 心理弹性; 社会支持; 自我效能

核心提要: 肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视. 本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析, 以更好的临床采取积极干预措施提供客观依据.

文献来源: 俞月笑, 杨群英. 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 448–452
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/448.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.448

0 引言

肺结核是呼吸系统常见慢性病之一, 其中便秘是最常见并发症之一[1]. 中医认为肺结核病位在肺, 便秘病位在大肠, 肺与大肠相表里, 肺失宣降, 大肠传导失司, 导致便秘. 如《医精经义》曰: 是以理大便必须调肺气. 便秘也可加重肺脏病情, 二者相互影响. 肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视, 加上长期治疗的经济压力和社会功能的下降等严重影响患者生活质量, 进而加重患者心理创伤[2]. 随着积极心理学的发展, 创伤后成长已备受广大医护人员关注. 心理弹性是个体在面对困境时所采取的积极方式处理问题的能力. 社会支持对患者的心理应激起保护作用[3,4]. 自我效能感反映了一种个体能采取适当的行动面对挑战的信念. 本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析, 以更好的为临床采取积极干预措施提供客观依据.

1 材料和方法

1.1材料

1.1.1 一般资料: 采用便利抽样法, 选择2018-02/2019-

12在浙江省义乌市中心医院感染科就诊的肺结核便秘患者108例为研究对象. 其中男性56例, 女性52例; 年龄48-74岁, 平均年龄62.1岁±10.9岁; 肺结核病程1-15年, 平均病程8.7年±4.2年; 便秘病程1-10年, 平均便秘病程5.7年±3.1年. 诊断均符合肺结核和罗马Ⅳ功能性便秘标准.

1.1.2 纳入标准: (1)肺结核均为非活动期; (2)均为功能性便秘; (3)意识清楚, 能正常交流, 并愿意配合调查者; (4)均经过患者知情同意者; (5)经医院伦理委员会批准同意者.

1.1.3 排除标准: (1)肠道有器质性病变者; (2)有精神疾病史和严重神经系统疾病者; (3)有家庭遭遇严重事故者; (4)活动期肺结核; (5)不能正常沟通交流, 或完成调查者.

1.2 方法 发放问卷, 调查前向患者认真讲解调查研究的目的、意义和注意事项. 填写问卷时, 对患者不能理解的条目耐心解释, 并一对一问答, 问卷24 h内收回. 具体调查表如下: (1)创伤后成长调查量表(posttraumatic growth inventory, PTGI)[5] 包括人际关系、新可能性、个人力量、欣赏生活4个维度, 共21个条目, 采用0-5级评分法. 总分≥57分为创伤后成长阳性. 量表Cronbach α = 0.92; (2)心理弹性量表(connor davidson resilience scale, CD-RISC)[6]包括坚韧性、力量和乐观性3个维度, 共25个条目, 采用0-4级评分方法. 分数越高心理弹性越好. 量表Cronbach α = 0.91; (3)领悟社会支持量表(perceived social support scale, PSSS)[7,8]包括家庭内支持和家庭外支持两类, 共12个条目. 量表Cronbach α系数 = 0.922; (4)一般自我效能量表(general self-efficacy scale, GSES)[9]: 仅1个维度, 共10个条目, 采用Likert 4级评分法, 各条目均采用1-4级评分. 得分越高一般自我效能感越好. 量表Cronbach α系数 = 0.83. 本研究共发放问卷108份, 回收有效问卷108份, 有效回收率100.0%.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, 创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性采用Pearson相关分析. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肺结核便秘患者PTGI得分情况 本研究患者PTGI得分为55.89分±11.24分, PTGI得分≥57分者65例, 阳性率60.19%, 见表1.

2.2 肺结核便秘患者PTGI与CD-RISC相关性分析 本研究患者CD-RISC得分为63.36分±14.43分, 其中坚韧性维度得分33.56分±8.24分, 力量维度得分22.37分±5.64分, 乐观性维度得分10.67分±3.02分. 患者PTGI得分、新可能性、个人力量与CD-RISC呈正相关(*P*<0.05, 表2).

2.3 肺结核便秘患者PTGI与PSSS、GSES相关性分析 本研究患者PSSS总分为68.75分±9.46分, 其中家庭内支持评分为25.16分±4.12分, 家庭外支持评分为32.49分±4.98分; GSES得分为2.69分±0.72分. 患者PTGI评分与PSSS、GSES均呈正相关(*P*<0.05, 表3).

3 讨论

本研究结果表明, 肺结核便秘患者PTGI评分处于中等水平, 其中人际关系和个人力量2个维度得分较高, 欣赏生活得分较低. 由此说明患者在明确诊断肺结核前后心理会产生一定程度的创伤, 再加上便秘并发症, 长期困扰患者生活, 使患者缺乏欣赏周围生活环境, 得分较低. 在临床工作中医护人员要多关注患者心理状态的变化, 加强诱导患者感知和心理培训[10], 帮助患者尽早从结核病的阴影中摆脱出来, 积极面对日常生活, 详细制定每天的生活计划, 享受美好生活.

心理弹性是心理健康的保护因素[11], 心理弹性水平越高, 患者越能积极采取有效措施去处理问题[12]. 本研究患者CD-RISC得分处于中等水平, 其中坚韧性、力量、乐观性与患者PTGI呈正相关(*P*<0.05). 由此说明, 患者个人坚韧、有力量、乐观的人在面对困境时更容易成长, 对预测患者创伤后成长具有重要意义[13]. 在临床工作中医护人员要积极采取措施提高患者心理弹性, 对促进创伤后成长具有重要指导意义. 本研究患者PSSS总分处于中等偏上, 尤其家庭内支持为主. 通过Pearson相关分析表明, PSSS与患者PTGI呈正相关(*P*<0.05), 可见良好的PSSS能有效增强患者对疾病的应对能力和对社会的适应能力, 提高免疫力. 所以在临床工作中, 医护人员在关注家庭内支持的同时要重点关注家庭外支持, 尤其患者在住院时, 医护人员可扮演家庭外支持角色, 帮助患者培养感情和信息支持[14]. 出院后也要继续扮演家庭外支持角色, 如随访患者, 定期联系帮助患者解决问题, 增强社会对于肺结核便秘患者这一群体的关注, 提高肺结核便秘患者的家庭外支持水平.

本研究GSES得分为处于低水平. 自我效能感是指个体对自己行动的控制或主导. 自我效能高的人将会采取积极的态度对待生活[15]. 本研究结果表明, GSES与创伤后成长呈正相关性(*P*<0.05). 所以自我效能感高的人, 创伤后成长水平较高, 这是由于自我效能感高的人应对挫折和压力的耐受性较强, 并且容易从自身出发找到改变生活的力量.

综上所述, 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持、自我效能均呈正相关, 因此, 在临床工作中医护人员要提高患者心理弹性、注重社会支持和一

表 1　肺结核便秘患者创伤后成长调查量表及各条目得分情况(分, mean ± SD)

项目	得分	单条目得分	*t*值
PTGI总分	55.89 ± 11.24	2.87 ± 0.87	−0.389
人际关系	23.56 ± 7.02	3.28 ± 0.79	3.892[a]
个人力量	12.78 ± 4.39	3.20 ± 0.94	2.786[a]
欣赏生活	8.96 ± 2.90	2.93 ± 1.12	−0.613
新可能性	12.15 ± 4.89	2.42 ± 0.93	−7.121

[a]*P*<0.05. PTGI: 创伤后成长调查量表.

表 2　肺结核便秘患者创伤后成长调查量表与心理弹性量表相关性分析(*r*)

项目	心理弹性	坚韧性	力量	乐观性
PTGI总分	0.253[a]	0.276[a]	0.212[a]	0.215[a]
人际关系	0.115	0.145	0.089	0.067
新可能性	0.321[a]	0.320[a]	0.243[a]	0.278[a]
个人力量	0.387[a]	0.378[a]	0.356[a]	0.325[a]
欣赏生活	0.049	0.042	0.087	0.056

[a]*P*<0.05. PTGI: 创伤后成长调查量表; CD−RISC: 心理弹性量表.

表 3　肺结核便秘患者创伤后成长调查量表评分与领悟社会支持量表、一般自我效能量表相关性分析(*r*)

项目	PSSS	家庭内支持	家庭外支持	一般自我效能总分
PTGI总分	0.242[a]	0.059	0.217[a]	0.201
人际关系	0.289[a]	0.102	0.105	0.045
新可能性	0.234[a]	0.032	0.265[a]	0.278
个人力量	0.256[a]	0.046	0.337[a]	0.354
欣赏生活	0.178	−0.012	0.056	0.056

[a]*P*<0.05. PTGI: 创伤后成长调查量表; PSSS: 领悟社会支持量表; GSES: 一般自我效能量表.

般自我效能方面的干预以提高患者的创伤后成长水平.

文章亮点

实验背景

肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视, 加上长期治疗的经济压力和社会功能的下降等严重影响患者生活质量, 进而加重患者心理创伤. 心理弹性是个体在面对困境时所采取的积极方式处理问题的能力. 社会支持对患者的心理应激起保护作用. 自我效能感反映了一种个体能采取适当的行动面对挑战的信念. 本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析, 以更好的临床采取积极干预措施提供客观依据.

实验动机

为肺结核便秘患者临床护理方法提供新的思路.

实验目标

探讨肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的关系.

实验方法

采用便利抽样法对肺结核便秘患者采用创伤后成长调查量表(PTGI)、心理弹性量表(CD-RISC)、领悟社会支持量表(PSSS)、一般自我效能量表(GSES)进行调查分析.

实验结果

本研究患者PTGI得分、新可能性、个人力量与CD-

RISC呈正相关(P<0.05). 患者PTGI评分与PSSS、GSES均呈正相关(P<0.05).

实验结论

在临床工作中医护人员要提高肺结核便秘患者心理弹性, 注重社会支持和一般自我效能方面的干预以提高患者的创伤后成长水平.

展望前景

探讨肺结核便秘患者心理弹性、社会支持和一般自我效能的关系是值得研究的课题.

4 参考文献

1 朱宇甦, 陈卫平. 青年肺结核患者心理健康状况与社会支持的相关性研究. 护理实践与研究 2019; 16: 1-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2019.13.001]
2 臧珊珊, 崔敬华, 朱惠英, 牛聪敏, 杨惠娟, 吕侯强. 肺结核患者心理状况及影响因素分析. 解放军医药杂志 2019; 31: 47-49 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2019.11.011]
3 王申莲. 护理干预对肺结核患者心理状态及生活质量的影响研究. 中国医药指南 2019; 17: 265-266
4 李春艳. 系统性护理干预对初治肺结核患者负性情绪和生活质量的影响分析. 中国社区医师 2019; 35: 135-139 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.25.096]
5 Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress* 1996; 9: 455-471 [PMID: 8827649 DOI: 10.1002/jts.2490090305]
6 张钰, 李敏, 张佳佳, 胡光涛, 张丽丽, 李培培, 韦美, 汪涛. 应激回弹力问卷在军人中的信效度研究. 第三军医大学学报 2010; 32: 115-118
7 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定手册(增订). 北京: 中国心理卫生杂志社 1999; 131-133
8 黄丽, 姜乾金, 任蔚红. 应对方式, 社会支持与癌症病人的身心状况的相关性研究. 中国心理卫生杂志 1996; 10: 160–166
9 Zhang JX, Schwarzer R. Measuring optimistic self-beliefs: a Chinese adaptation of the General Self-efficacy Scale. *Psychologia* 1995; 38: 174-181
10 田瑞杰, 苗金红, 王荟苹. 领悟社会支持及心理弹性对腹膜透析者创伤后成长的影响. 河南科技大学学报(医学版) 2018; 36: 126-129 [DOI: 10.3366/drs.2018.0230]
11 Smith BW, Zautra AJ. Vulnerability and resilience in women with arthritis: test of a two-factor model. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76: 799-810 [PMID: 18837597 DOI: 10.1037/0022-006X.76.5.799]
12 Yi-Frazier JP, Smith RE, Vitaliano PP, Yi JC, Mai S, Hillman M, Weinger K. A Person-Focused Analysis of Resilience Resources and Coping in Diabetes Patients. *Stress Health* 2010; 26: 51-60 [PMID: 20526415 DOI: 10.1002/smi.1258]
13 崔璨, 刘芳. 心肌梗死患者积极心理品质、社会支持与心理健康的相关性. 中国健康心理学杂志 2020; 28: 18-21 [DOI: 10.1055/a-1095-4576]
14 孙莉, 余南萍. 南昌市某三甲医院妇科恶性肿瘤患者心理弹性与社会支持水平及其相关性. 职业与健康 2019; 35: 1943-1946
15 王艺, 彭李, 于永菊, 李敏. 创伤后康复期患者创伤后成长特点与心理弹性和社会支持的关系. 第三军医大学学报 2014; 36: 170-173 [DOI: 10.1080/01440357.2014.949031]

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6月8日; 28(11): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
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 6 月 28 日　　第 28 卷　　第 12 期　　(Volume 28 Number 12)



12/2020

《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
12
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年六月二十八日 第二十八卷 第十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年6月28日 第28卷 第12期 (总第656期)

述评

453 非编码RNA在食管癌中的意义

周苏娜

460 超声影像组学在肝脏病变的诊断应用进展

梁梓南, 杨薇

基础研究

467 白花丹醌对大鼠肝细胞肝癌自噬活性的影响并机制初探

陈懿, 李雪, 陈金霞, 林文雅, 张友才

475 真核起始因子3e亚基与原发性肝细胞癌的发生与发展正相关

张珊, 陈忠伟, 孟诗敏, 丁庆林, 钟自彪, 魏艳红, 叶啟发, 胡康洪

文献综述

486 调节性B淋巴细胞在消化系统自身免疫性疾病中的作用

霍佳慧, 王小云, 龚镭, 顾馨

493 肿瘤微环境对肝细胞癌血管生成的影响

覃小珊, 张彩灵, 黄赞松

研究快报

501 健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中的中介作用

楼燕芳

506 心理弹性在老年脑卒中合并功能性便秘患者家庭功能与出院准备度的中介作用

蒋元华, 付佳, 方玉华

消　　息

466 《世界华人消化杂志》参考文献要求
474 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
485 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
492 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

李健丁, 主任医师, 国家二级教授, 博士生导师, 山西医科大学第一医院“首席专家”, 山西现代医学研究所所长; 历任山西医科大学第一医院放射科主任, 副院长, 山西医科大学医学影像学系主任; 曾任中华医学会放射学分分会10、11届委员, 12、13届常务委员; 山西省医学会放射学分会9、10届主任委员, 中国医师协会全国委员; 获中华医学会科技进步奖1项, 山西省科技进步一等奖2项, 二等奖5项; 主编著作8部, 参编教材9部, 主持各类基金20余项, 发表论文100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 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 2020-06-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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 12 June 28, 2020

EDITORIAL

453 Role of non-coding RNAs in esophageal carcinoma
Zhou SN

460 Advances in diagnostic application of ultrasomics in liver lesions
Liang ZN, Yang W

BASIC RESEARCH

467 Effect of plumbagin on autophagy activity in rat hepatocellular carcinoma and underlying mechanism
Chen Y, Li X, Chen JX, Lin WY, Zhang YC

475 Eukaryotic initiation factor 3e subunit is positively associated with tumorigenesis and development of hepatocellular carcinoma
Zhang S, Chen ZW, Meng SM, Ding QL, Zhong ZB, Wei YH, Ye QF, Hu KH

REVIEW

486 Role of regulatory B cells in autoimmune diseases of the digestive system
Huo JH, Wang XY, Gong L, Gu X

493 Influence of tumor microenvironment on angiogenesis in hepatocellular carcinoma
Qin XS, Zhang CL, Huang ZS

RAPID COMMUNICATION

501 Mediating role of healthy behavioral ability in maternal mental resilience and breastfeeding self-efficacy in primiparae
Lou YF

506 Mediating effect of mental resilience on family function and discharge readiness in elderly stroke patients with functional constipation
Jiang YH, Fu J, Fang YH

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Ding Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Radiology, First Hosptial of Shanxi Medical University, No. 85, Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi 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 June 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6月28日; 28(12): 453-459

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.453

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

述评 EDITORIAL

非编码RNA在食管癌中的意义

周苏娜

周苏娜, 温州医科大学附属台州医院放疗科 浙江省临海市 317000

周苏娜, 副主任医师, 主要从事食管癌诊治及放疗敏感性的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81872458; 浙江省自然科学基金, No. LY19H160017.

作者贡献分布: 本文由周苏娜完成.

通讯作者: 周苏娜, 副主任医师, 317000, 浙江省临海市西门街150号, 温州医科大学附属台州医院放疗科. annyzhou0913@163.com

收稿日期: 2020-04-16
修回日期: 2020-05-22
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-28

Role of non-coding RNAs in esophageal carcinoma

Su-Na Zhou

Su-Na Zhou, Department of Radiation Oncology, The Affiliated Taizhou Hospital, Wenzhou Medical University, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81872458; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China, No. LY19H160017.

Corresponding author: Su-Na Zhou, Deputy Chief Physician, Department of Radiation Oncology, The Affiliated Taizhou Hospital, Wenzhou Medical University, No. 150, Ximen Street, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. annyzhou0913@163.com

Received: 2020-04-16
Revised: 2020-05-22
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-28

Abstract

In recent years, the research on the role of non-coding RNAs (ncRNAs) in tumors has received more and more attention. Although research on the role of ncRNAs in the early diagnosis, disease monitoring, treatment guidance, and prognosis prediction of esophageal carcinoma has been gradually carried out, there are still many problems that need to be addressed. In the current paper, I review the progress in the research of ncRNAs in esophageal carcinoma, with an aim to help provide new strategies for the prevention and treatment of esophageal carcinoma.

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

Key Words: Esophageal carcinoma; Non-coding RNAs; Diagnosis and treatment

Citation: Zhou SN. Role of non-coding RNAs in esophageal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 453-459
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/453.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.453

摘要

近年来, 非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)在肿瘤中的研究已受到越来越多的关注. 虽然, 关于ncRNAs在食管癌早期诊断、病情监测、治疗指导及预后判断方面的作用研究已逐步展开, 但仍存在不少亟待解决的问题. 本述评将对食管癌中ncRNAs的研究进展进行简要综述, 期望有助于为食管癌的防治提供新策略.

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

关键词: 食管癌; 非编码RNA; 诊治价值

核心提要: 非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)在不同疾病中的意义日益受到关注、更新, 成为研究热点. 但食管癌中相关ncRNAs的研究尚处于初始阶段, 讨论及挖掘食管癌中ncRNAs的功能及作用机制, 对于食管癌的防治具有重要的价值及意义.

文献来源: 周苏娜. 非编码RNA在食管癌中的意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 453-459
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/453.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.453

0 引言

人类基因组绝大部分基因可转录为RNA, 但仅1%-2%具备编码蛋白的能力, 不参与编码蛋白的RNA占绝大多数, 被命名为非编码RNA (non-coding RNAs, ncRNAs)[1]. ncRNAs主要包括长度小于200 nt的短链ncRNA和长度大于200nt的长链ncRNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs). 微小RNA (microRNAs, miRNAs)是目前研究最广泛的短链ncRNA, 通过结合靶基因的mRNA负向调控基因表达, 其失调与多种人类疾病尤其是肿瘤相关[2]. 同样, lncRNAs参与调控染色质重塑, 转录和转录后加工等细胞生物学过程, 其表达在人类各种疾病包括肿瘤中发挥重要作用[3]. 环状RNA (circular RNAs, circRNAs)是一类新型ncRNA, 因共价闭环结构具有高度稳定性和保守性, 通过充当miRNA“海绵”, 蛋白质“诱饵”或编码小肽发挥重要的生物学功能. 研究表明许多circRNA在肿瘤中异常表达, 发挥致癌或抑癌基因作用[4]. 食管癌作为世界第6大致死性恶性肿瘤, 其发生发展过程中同样涉及多种ncRNAs的调控紊乱. 近年来, 随着二代测序技术的日益进步及生物信息学的发展, 关于食管癌中ncRNAs表达差异谱及生物功能学研究日渐受到关注, 本文将对最新的研究进展作一述评, 期望有助于开拓食管癌诊治的新思路.

1 非编码RNA在食管癌诊断中的作用

我国是食管癌的高发区, 2015年新发食管癌477900例, 死亡约375000例[5]. 绝大部分初次就诊的患者为中晚期, 已失去治愈的机会. 目前临床缺少有效性及特异性高的食管癌筛选肿瘤标记物, 随着消化道内镜早癌筛查的逐步推进及测序技术的发展, 寻找有效、易检测的生物标志物是提高食管癌或癌前病变早期诊断的有效策略.

1.1 miRNAs 食管癌的主要病理类型包括食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). EAC的发生历经肠上皮化生(Barrett食管)→不典型增生→食管腺癌形成的过程. 因此, Barrett食管是EAC的一种癌前病变状态. Barrett食管通常需要通过侵入性的内镜明确诊断. 然而, 许多肿瘤相关性miRNAs不仅稳定存在于组织中, 同时存在于体液如循环血中. 血液中特定miRNAs比值的组合可高效区分EAC与Barrett食管患者、健康者[6]. Barrett食管或高度不典型增生患者血液中的miR-199a-3p和miR-320e较健康者均显著下降, 是特异性与敏感性较好的循环标记物[7]. 肿瘤组织与循环血中的miRNA-95-3p、-136-5p、-194-5p、-451a、-382-5p、-133a-3p和-130a 表达谱可有效区分Barrett食管、EAC与健康人[8,9]. Barrett食管与食管炎可通过组织或血液中的miR-194和miR-215表达差异区分[10]. 此外, 研究显示血清miR-10a、-22、-100、-148b、-223、-133a、-127-3p、-1246、-25、-92a-3p、-483-5p和组织miR-143、-145、-218-5p、-142-3p、-150-5p、-205-5p、-21、-203单独或联合应用作为食管癌新型的诊断和预后生物标志物应用具有强大的潜力[11-18].

1.2 lncRNAs 基于TCGA和GEO数据分析, 发现食管癌与良性食管病变之间存在成百上千个差异表达的lncRNAs, 且ESCC与EAC的差异表达谱不同但存在部分重叠[19-25]. 分析ESCC、食管异型增生及健康人的血液发现Linc00152, CFLAR-AS1和POU3F3是预测ESCC早期发生的潜在生物标志物[26]. 基于组织中7种lncRNAs联合(BQ376030、ASLNC11164、BF894811、RP11473M20.9、X LOC _00 7869、XLOC_006476、CK327190)构建的危险因素评分预测模型是ESCC独立预后指标[27]. 基于GEO数据分析提示组织中AC098973、AL133493、RP11-51M24、RP11-317N8、RP11-834C11、RP11-69C17、LINC00471、LINC01193和RP1-124C能高效筛选早期ESCC及预测特定患者群(60岁以下男性, 吸烟喝酒, 分期为N0+N1或T3+T4, 且未接受辅助治疗)的预后[28]. 而且, 与比常规血清生物标记物(如AFP、CA153和NSE)相比, lncRNAs如CCAT2在食管癌诊断中显示出更高的诊断性能[29].

1.3 circRNAs circRNAs主要通过充当miRNAs 的分子海绵对其下游靶基因进行正向调节从而在肿瘤发生中发挥调控作用, 在肿瘤中提供诊断和预后价值. 多数circRNAs稳定存在于循环血中, 可作为一种微创的肿瘤标记物应用于临床. 越来越多的研究证实食管癌组织或血液中异常表达的circRNAs具有作为食管癌筛查或诊断指标的潜力[30-34]. 如circ-TTC17在ESCC细胞, 血浆和组织中的表达水平明显高于正常人[35].

目前关于表达失调的ncRNAs作为食管癌早期诊断的相关证据逐渐增多, 尤其是循环血中稳定表达的ncRNAs与传统肿瘤标记物相比具有微创、敏感性高的优势. 如上所述, ncRNAs无论是单个、两两组合或多个联合用于食管癌的诊断,通过回归模型评估提示具有显著诊断价值. 但是目前的诊断模型不成熟, 仍需要更大样本量系统全面地训练验证. 此外, 不同病理类型食管癌之间的特异性循环ncRNA也值得进一步探索.

2 非编码RNA在食管癌发生发展中的作用特点

不仅食管癌、食管癌癌前病变、食管良性病变的患者

组织及循环血中的ncRNAs水平存在差异性表达, 不同发展阶段的食管癌之间同样存在ncRNAs表达差异. 不同的ncRNAs在食管发生发展中发挥着癌基因或抑癌基因的功能, 具有促进肿瘤增殖、迁移、侵袭等恶性表型转化功能, 可能提供潜在的食管癌治疗靶点.

2.1 miRNAs 晚期EAC患者血清中的miR-130a和-223-5p明显高于早期患者[9,17]. ESCC患者血浆中低水平的miR-655、肿瘤组织中miR-92a、-429、-451上调及miR-143、-145表达下调与淋巴转移、TNM分期及预后不良有关[12,36-38]. 血清miR-331-3p表达下降、miR-652-5p联合-7-2-3p高表达是用于识别高复发风险的EAC患者的有效生物标志物[39,40]. 机制研究揭示许多miRNAs与靶基因的3'UTR结合, 在mRNA水平上阻断靶基因翻译导致其失活, 从而促进或抑制食管癌细胞的发生和发展[36,41-47].

2.2 lncRNAs lncRNAs在食管癌中的异常表达预示着肿瘤进展如淋巴结转移、远处转移、更晚的临床分期及更短的生存期[48-52]. 如食管癌组织中HOTAIR、LINC00152表达与TNM分期, 淋巴结转移和组织分化程度显著相关[49,53]. lncRNA TP73-AS1水平上调与食管癌的肿瘤位置及TNM分期均相关[54]. 组织中NONHSAT104436、LncH19的过表达与肿瘤大小、远处转移和不良生存预后密切相关[48,55]. lncRNA Epist在食管组织中高表达, 发挥抑癌基因功能抑制肿瘤转移, 但在食管癌发展过程中表达下调[56]. 体外实验证实多种lncRNAs促进ESCC细胞的增殖, 迁移和侵袭[23,25,49,53,57-60].

2.3 circRNAs 食管癌中表达异常的circRNAs通过海绵作用抑制miRNAs表达从而激活miRNAs下游靶基因或信号通路发挥癌基因或抑癌基因的功能, 调控食管癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 如circUBAP2、circ_0000654、circ_0006168、circ_0006948、circGSK3β、cZNF292、circPVT1、circRAD23B、circ_0004370、circ_0000337、 circ-TTC17、circRNA_100876、ciRS-7等通过circRNA/miRNA/mRNA轴发挥促进食管癌细胞恶性表型进展[30-35,61-68]. circLARP4、circ-Foxo3、cZNF292作为抑癌基因竞争性结合相应miRNAs发挥抑制食管癌细胞发展为强侵袭、易迁移的细胞[69-71]. 此外, 研究证实人工合成的circRNA也可以作为治疗性分子海绵, 有效抑制类似癌基因的miRNAs, 从而阻遏食管癌细胞增殖、迁移[72]. 血浆高circ-SLC7A5、高circGSK3β的ESCC患者与较晚的肿瘤分期及较短的生存期有关[62,73]. ESCC患者肿瘤组织中circ_0006168表达水平增加与淋巴结转移和TNM分期呈正相关[63]. 冰冻及石蜡包埋的ESCC组织中的circ_0001946被证实可预测肿瘤复发、总生存期和无病生存期[74]. ESCC患者血浆中circ-SMAD7表达下调与TNM分期和淋巴结转移呈高度负相关[75].

临床中关于食管癌的N分期, 因为诊断性纵隔镜或胸腔镜并非常规开展, 而影像学依据并不是诊断阳性淋巴结的金标准. 综上文献回顾, 关于部分ncRNAs的异常表达对食管癌淋巴转移及TNM分期的预测可能性已被证实, 那么进一步构建有效的分期、预后诊断模型并作训练验证有助于无法接受手术的食管癌患者准确分期, 有效指导后续治疗.

3 非编码RNA在食管癌抗肿瘤治疗中的作用特点

近年来的研究结果提示ncRNAs在食管癌抗肿瘤治疗疗效及生存预后的预测中也具有很好的临床应用前景. 在接受术前新辅助放化疗或化疗的Ⅱ期食管癌患者组织中, miR-21水平上调预示着术后预后不良[76]. 血清miR-339-5p水平与ESCC患者放疗敏感性呈正相关, 且通过miRNAs-mRNA途径调控ESCC细胞的放射敏感性[77]. miR-125a-5p、miR-455-3p、miR-221、miR-338-5p在ESCC细胞化疗敏感性调控中发挥重要作用[78-81]. miR-34b/c启动子区域的多态性与局部晚期ESCC患者放化疗疗效密切相关[82]. 血液中lncRNAs(Linc00152、CFLAR-AS1和POU3F3)表达升高是ESCC患者术后生存期短的预测指标[26]. 敲除lncRNA TP73-AS1可增强食管癌细胞对5-FU和顺铂的化学敏感性[54]. lncRNA TUG1通过上调Nrf2促进ESCC细胞对顺铂的耐药性[83]. 食管癌组织中高表达的lncRNA CCAT2被证实与食管癌患者临床放疗预后负相关, 进一步机制研究发现其异常表达通过对miR-145/p70S6K1的负调控来促进食管癌细胞的放射抵抗性[84]. circRNA_100367、circRNA_001059、circRNA_000167、circVRK1通过circRNA-miRNA-mRNA途径增强ESCC的放射抵抗性[77,85,86].

目前关于ncRNAs在食管癌临床抗肿瘤治疗敏感性及预后预测中的意义处于研究起始阶段, 虽然越来越多的研究发现了与食管癌放化疗敏感性调控相关的各种ncRNAs, 并且对可能涉及的分子调控机制做了初步探索, 但最终如何转化应用于临床诊疗还有漫漫长路需要摸索. 此外, 食管癌患者复查随访过程中尚缺乏敏感性、特异性高的微创肿瘤标记物, 因此发掘能在食管癌抗肿瘤治疗不同阶段进行疗效追踪的循环ncRNAs动态表达谱也是值得探索的方向.

4 食管癌相关非编码RNA的研究难点

ncRNAs在食管癌筛查、早期诊断、监测病情、手术及放化疗疗效评估、预后判断等方面已展示了巨大潜力, 引起广泛关注. 尤其是循环ncRNAs的异常表达不仅存在于组织、细胞中, 还稳定存在于包括血液成分、尿液、唾液等各种体液中, 具有取材方便、微创

等优势. 随着分子生物学技术的发展, 新的检测技术如基因芯片、实时定量逆转录PCR、深度测序等日益更新, 为检测各种组织、体液中的ncRNA提供了技术支持. 目前的研究数据显示有应用潜力的循环ncRNAs成百上千, 但是因为不同研究选择的样本保存条件、质量控制、检测方法等问题,我们还需要进一步确定统一的样本质检标准及诊断量化标准等. 目前, 现有的食管癌诊断或预测实验模型, 虽然大部分显示了良好的敏感性和特异性, 但是缺少大样本量的验证和训练, 而且缺乏miRNAs、lncRNAs、circRNAs三者的联合诊断模型. 此外, 深入的机制挖掘显示不同ncRNAs在食管癌发生发展中可能通过lncRNA-miRNA-mRNA或circRNA-miRNA-mRNA或circRNAs-lncRNAs的模式参与调控[31,32,34,52,53,60,61,67-71,84,87-94]. 已有数据显示多种miRNAs、lncRNAs、circRNAs在食管癌的增殖、侵袭、迁移中发挥重要作用, 但是肿瘤进展过程不仅受一个或一种基因的调控, 我们需要进一步探索三者之间的串扰, 明确lncRNA-miRNA-circRNA-mRNA模式在食管癌中的调控机理, 有助于发现决定性的调控基因, 为开发有效的治疗靶点提供重要依据.

5 结论

食管正常上皮经历癌前病变、早期癌及进展期癌的过程中涉及成百上千的非编码RNA表达及功能异常. 非编码RNA相关诊断模型、预测模型的构建及作为治疗靶点应用于食管癌研究中已经有许多的数据结果. 非编码RNA在食管癌中的调节作用涉及复杂精密的机理, 值得进一步深入研究, 有助于为食管癌的防治提供新的机遇.

6 参考文献

1 ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489: 57-74 [PMID: 22955616 DOI: 10.1038/nature11247]
2 Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 509-524 [PMID: 25027649 DOI: 10.1038/nrm3838]
3 Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression. *Front Genet* 2012; 3: 219 [PMID: 23109937 DOI: 10.3389/fgene.2012.00219]
4 Li J, Sun D, Pu W, Wang J, Peng Y. Circular RNAs in Cancer: Biogenesis, Function, and Clinical Significance. *Trends Cancer* 2020; 6: 319-336 [PMID: 32209446 DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.012]
5 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]
6 Chiam K, Wang T, Watson DI, Mayne GC, Irvine TS, Bright T, Smith L, White IA, Bowen JM, Keefe D, Thompson SK, Jones ME, Hussey DJ. Circulating Serum Exosomal miRNAs As Potential Biomarkers for Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1208-1215 [PMID: 25943911 DOI: 10.1007/s11605-015-2829-9]
7 Pavlov K, Kluiver J, Meijer C, Boersma-van Ek W, Kruyt FAE, Karrenbeld A, Kleibeuker JH, Peters FTM, van den Berg A. Circulating miRNAs in patients with Barrett's esophagus, high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9: 1150-1156 [PMID: 30603135 DOI: 10.21037/jgo.2018.08.01]
8 Bus P, Kestens C, Ten Kate FJ, Peters W, Drenth JP, Roodhart JM, Siersema PD, van Baal JW. Profiling of circulating microRNAs in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2016; 51: 560-570 [PMID: 26585599 DOI: 10.1007/s00535-015-1133-5]
9 Wang L, Ji F, Liu G, Wang W, Li Z, Yue Y, Wang Z. Upregulation of circulating miR130a is correlated with development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 1-7 [PMID: 30588024 DOI: 10.2147/OTT.S162603]
10 Bus P, Kestens C, Ten Kate FJ, Peters W, Drenth JP, Roodhart JM, Siersema PD, van Baal JW. Profiling of circulating microRNAs in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2016; 51: 560-570 [PMID: 26585599 DOI: 10.1007/s00535-015-1133-5]
11 Zhang C, Wang C, Chen X, Yang C, Li K, Wang J, Dai J, Hu Z, Zhou X, Chen L, Zhang Y, Li Y, Qiu H, Xing J, Liang Z, Ren B, Yang C, Zen K, Zhang CY. Expression profile of microRNAs in serum: a fingerprint for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Chem* 2010; 56: 1871-1879 [PMID: 20943850 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147553]
12 Wu BL, Xu LY, Du ZP, Liao LD, Zhang HF, Huang Q, Fang GQ, Li EM. MiRNA profile in esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of miR-143 and miR-145. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 79-88 [PMID: 21218087 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.79]
13 Takeshita N, Hoshino I, Mori M, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Komatsu A, Jitsukawa M, Matsubara H. Serum microRNA expression profile: miR-1246 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 644-652 [PMID: 23361059 DOI: 10.1038/bjc.2013.8]
14 Chen Z, Li J, Tian L, Zhou C, Gao Y, Zhou F, Shi S, Feng X, Sun N, Yao R, Shao K, Li N, Qiu B, Tan F, He J. MiRNA expression profile reveals a prognostic signature for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 350: 34-42 [PMID: 24769072 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.04.013]
15 Jia Y, Lu H, Wang C, Wang J, Zhang C, Wang F, Zhang C. miR-25 is upregulated before the occurrence of esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Transl Res* 2017; 9: 4458-4469 [PMID: 29118908]
16 Fassan M, Realdon S, Cascione L, Hahne JC, Munari G, Guzzardo V, Arcidiacono D, Lampis A, Brignola S, Dal Santo L, Agostini M, Bracon C, Maddalo G, Scarpa M, Farinati F, Zaninotto G, Valeri N, Rugge M. Circulating microRNA expression profiling revealed miR-92a-3p as a novel biomarker of Barrett's carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 152907 [PMID: 32131978 DOI: 10.1016/j.prp.2020.152907]
17 Warnecke-Eberz U, Chon SH, Hölscher AH, Drebber U, Bollschweiler E. Exosomal onco-miRs from serum of patients with adenocarcinoma of the esophagus: comparison of miRNA profiles of exosomes and matching tumor. *Tumour Biol* 2015; 36: 4643-4653 [PMID: 25631748 DOI: 10.1007/s13277-015-3112-0]
18 Wang HB, Jiang ZB, Li M. Research on the typical miRNA and target genes in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus cancer with DNA microarray. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 245-52 [PMID: 24519530 DOI: 10.1007/s12253-013-9688-z]

19 Liu W, Zhang Y, Chen M, Shi L, Xu L, Zou X. A genome-wide analysis of long noncoding RNA profile identifies differentially expressed lncRNAs associated with Esophageal cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 4181-4189 [PMID: 29926523 DOI: 10.1002/cam4.1536]

20 Liu H, Zhang Q, Lou Q, Zhang X, Cui Y, Wang P, Yang F, Wu F, Wang J, Fan T, Li S. Differential Analysis of lncRNA, miRNA and mRNA Expression Profiles and the Prognostic Value of lncRNA in Esophageal Cancer. *Pathol Oncol Res* 2019; 26: 1029-1039 [PMID: 30972633 DOI: 10.1007/s12253-019-00655-8]

21 Khadirnaikar S, Narayanan SP, Shukla SK. Decoding the lncRNA transcriptome of esophageal cancer: identification of clinically relevant lncRNAs. *Biomark Med* 2018; 12: 1083-1093 [PMID: 30191740 DOI: 10.2217/bmm-2018-0032]

22 Li S, Xu Y, Sun Z, Feng L, Shang D, Zhang C, Shi X, Han J, Su F, Yang H, Zhao J, Song C, Zhang Y, Li C, Li X. Identification of a lncRNA involved functional module for esophageal cancer subtypes. *Mol Biosyst* 2016; 12: 3312-3323 [PMID: 27539139 DOI: 10.1039/c6mb00101g]

23 Xu Y, Qiu M, Chen Y, Wang J, Xia W, Mao Q, Yang L, Li M, Jiang F, Xu L, Yin R. Long noncoding RNA, tissue differentiation-inducing nonprotein coding RNA is upregulated and promotes development of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2016; 29: 950-958 [PMID: 26833746 DOI: 10.1111/dote.12436]

24 Li J, Chen Z, Tian L, Zhou C, He MY, Gao Y, Wang S, Zhou F, Shi S, Feng X, Sun N, Liu Z, Skogerboe G, Dong J, Yao R, Zhao Y, Sun J, Zhang B, Yu Y, Shi X, Luo M, Shao K, Li N, Qiu B, Tan F, Chen R, He J. lncRNA profile study reveals a three-lncRNA signature associated with the survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Gut* 2014; 63: 1700-1710 [PMID: 24522499 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305806]

25 Tian L, Yang L, Zheng W, Hu Y, Ding P, Wang Z, Zheng D, Fu L, Chen B, Xiao T, Wang Y, Chen F, Liu J, Gao K, Shen S, Zhai R. RNA sequencing of exosomes revealed differentially expressed long noncoding RNAs in early-stage esophageal squamous cell carcinoma and benign esophagitis. *Epigenomics* 2020; 12: 525-541 [PMID: 32043367 DOI: 10.2217/epi-2019-0371]

26 Hu HB, Jie HY, Zheng XX. Three Circulating LncRNA Predict Early Progress of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 117-125 [PMID: 27855375 DOI: 10.1159/000452529]

27 Weng NQ, Chi J, Wen J, Mai SJ, Zhang MY, Huang L, Liu J, Yang XZ, Xu GL, Fu JH, Wang HY. The prognostic value of a seven-lncRNA signature in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a lncRNA expression analysis. *J Transl Med* 2020; 18: 47 [PMID: 32005248 DOI: 10.1186/s12967-020-02224-z]

28 Yu J, Wu X, Huang K, Zhu M, Zhang X, Zhang Y, Chen S, Xu X, Zhang Q. Bioinformatics identification of lncRNA biomarkers associated with the progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2019; 19: 5309-5320 [PMID: 31059058 DOI: 10.3892/mmr.2019.10213]

29 Wang J, Qiu M, Xu Y, Li M, Dong G, Mao Q, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA CCAT2 correlates with smoking in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 5523-5528 [PMID: 25677908 DOI: 10.1007/s13277-015-3220-x]

30 Wu Y, Zhi L, Zhao Y, Yang L, Cai F. Knockdown of circular RNA UBAP2 inhibits the malignant behaviours of esophageal squamous cell carcinoma by microRNA-422a/Rab10 axis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32012318 DOI: 10.1111/1440-1681.13269]

31 Xu Z, Tie X, Li N, Yi Z, Shen F, Zhang Y. Circular RNA hsa_circ_0000654 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-149-5p/IL-6/STAT3 pathway. *IUBMB Life* 2020; 72: 426-439 [PMID: 31778020 DOI: 10.1002/iub.2202]

32 Pan Z, Lin J, Wu D, He X, Wang W, Hu X, Zhang L, Wang M. Hsa_circ_0006948 enhances cancer progression and epithelial-mesenchymal transition through the miR-490-3p/HMGA2 axis in esophageal squamous cell carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 11937-11954 [PMID: 31881015 DOI: 10.18632/aging.102519]

33 Zhong R, Chen Z, Mo T, Li Z, Zhang P. Potential Role of circPVT1 as a proliferative factor and treatment target in esophageal carcinoma. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 267 [PMID: 31636510 DOI: 10.1186/s12935-019-0985-9]

34 Lan X, Liu X, Sun J, Yuan Q, Li J. CircRAD23B facilitates proliferation and invasion of esophageal cancer cells by sponging miR-5095. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 516: 357-364 [PMID: 31208717 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.044]

35 Wang Q, Zhang Q, Sun H, Tang W, Yang L, Xu Z, Liu Z, Jin H, Cao X. Circ-TTC17 Promotes Proliferation and Migration of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 751-758 [PMID: 30519852 DOI: 10.1007/s10620-018-5382-z]

36 Kiuchi J, Komatsu S, Imamura T, Nishibeppu K, Shoda K, Arita T, Kosuga T, Konishi H, Shiozaki A, Okamoto K, Fujiwara H, Ichikawa D, Otsuji E. Low levels of tumour suppressor miR-655 in plasma contribute to lymphatic progression and poor outcomes in oesophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18: 2 [PMID: 30609933 DOI: 10.1186/s12943-018-0929-3]

37 Chen ZL, Zhao XH, Wang JW, Li BZ, Wang Z, Sun J, Tan FW, Ding DP, Xu XH, Zhou F, Tan XG, Hang J, Shi SS, Feng XL, He J. microRNA-92a promotes lymph node metastasis of human esophageal squamous cell carcinoma via E-cadherin. *J Biol Chem* 2011; 286: 10725-10734 [PMID: 21148309 DOI: 10.1074/jbc.M110.165654]

38 Zang W, Wang Y, Du Y, Xuan X, Wang T, Li M, Ma Y, Li P, Chen X, Dong Z, Zhao G. Differential expression profiling of microRNAs and their potential involvement in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 3295-3304 [PMID: 24272087 DOI: 10.1007/s13277-013-1432-5]

39 Gu J, Zhang J, Zheng L, Ajani JA, Wu X, Ye Y. Serum miR-331-3p predicts tumor recurrence in esophageal adenocarcinoma. *Sci Rep* 2018; 8: 14006 [PMID: 30228315 DOI: 10.1038/s41598-018-32282-9]

40 Matsui D, Zaidi AH, Martin SA, Omstead AN, Kosovec JE, Huleihel L, Saldin LT, DiCarlo C, Silverman JF, Hoppo T, Finley GG, Badylak SF, Kelly RJ, Jobe BA. Primary tumor microRNA signature predicts recurrence and survival in patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 81281-81291 [PMID: 27793030 DOI: 10.18632/oncotarget.12832]

41 Lu HB. MicroRNA-556-3p promotes the progression of esophageal cancer via targeting DAB2IP. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 6816-6823 [PMID: 30402845 DOI: 10.26355/eurrev_201810_16149]

42 Xu C, Li B, Zhao S, Jin B, Jia R, Ge J, Xu H. MicroRNA-186-5p Inhibits Proliferation And Metastasis Of Esophageal Cancer By Mediating HOXA9. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 8905-8914 [PMID: 31802902 DOI: 10.2147/OTT.S227920]

43 Zhang Q, Zhang J, Fu Z, Dong L, Tang Y, Xu C, Wang H, Zhang T, Wu Y, Dong C, Shao S, Wang G. Hypoxia-induced microRNA-10b-3p promotes esophageal squamous cell carcinoma growth and metastasis by targeting TSGA10. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 10374-10384 [PMID: 31772141 DOI: 10.18632/aging.102462]

44 Wang L, Zhang Z, Yu X, Li Q, Wang Q, Chang A, Huang X, Han X, Song Y, Hu J, Pang L, Hou J, Li F. SOX9/miR-203a axis drives PI3K/AKT signaling to promote esophageal cancer progression. *Cancer Lett* 2020; 468: 14-26 [PMID:

31600529 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.004]
45 Ma Q. MiR-219-5p suppresses cell proliferation and cell cycle progression in esophageal squamous cell carcinoma by targeting CCNA2. *Cell Mol Biol Lett* 2019; 24: 4 [PMID: 30766610 DOI: 10.1186/s11658-018-0129-6]
46 Yu HX, Wang XL, Zhang LN, Zhang J, Zhao W. MicroRNA-384 inhibits the progression of esophageal squamous cell carcinoma through blockade of the LIMK1/cofilin signaling pathway by binding to LIMK1. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 751-761 [PMID: 30551528 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.110]
47 Zhu Y, Ma Y, Peng H, Gong L, Xiao M, Xiang L, He D, Cao K. MiR-130b promotes the progression of oesophageal squamous cell carcinoma by targeting SASH1. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 93-103 [PMID: 30443973 DOI: 10.1111/jcmm.13887]
48 Yao J, Huang JX, Lin M, Wu ZD, Yu H, Wang PC, Ye J, Chen P, Wu J, Zhao GJ. Microarray expression profile analysis of aberrant long non-coding RNAs in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2016; 48: 2543-2557 [PMID: 27035335 DOI: 10.3892/ijo.2016.3457]
49 Li X, Wu Z, Mei Q, Li X, Guo M, Fu X, Han W. Long non-coding RNA HOTAIR, a driver of malignancy, predicts negative prognosis and exhibits oncogenic activity in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 109: 2266-2278 [PMID: 24022190 DOI: 10.1038/bjc.2013.548]
50 Li CY, Zhang WW, Xiang JL, Wang XH, Wang JL, Li J. Integrated analysis highlights multiple long non-coding RNAs and their potential roles in the progression of human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2019; 42: 2583-2599 [PMID: 31638253 DOI: 10.3892/or.2019.7377]
51 Li J, He D. Long noncoding RNA Xist predicts the presence of lymph node metastases in human oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Biomed Sci* 2019; 76: 147-149 [PMID: 30883269 DOI: 10.1080/09674845.2019.1594489]
52 Cao T, Shen J, Pan W, Li C, Qiao Z. Upregulation of long noncoding RNA ANRIL correlates with tumor progression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J BUON* 2018; 23: 1862-1866 [PMID: 30610814]
53 Liu D, Gao M, Wu K, Zhu D, Yang Y, Zhao S. LINC00152 facilitates tumorigenesis in esophageal squamous cell carcinoma via miR-153-3p/FYN axis. *Biomed Pharmacother* 2019; 112: 108654 [PMID: 30784933 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108654]
54 Zang W, Wang T, Wang Y, Chen X, Du Y, Sun Q, Li M, Dong Z, Zhao G. Knockdown of long non-coding RNA TP73-AS1 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 19960-19974 [PMID: 26799587 DOI: 10.18632/oncotarget.6963]
55 Li X, Yang H, Wang J, Li X, Fan Z, Zhao J, Liu L, Zhang M, Goscinski MA, Wang J, Xu R, Fan H, Li H, Suo Z. High level of lncRNA H19 expression is associated with shorter survival in esophageal squamous cell cancer patients. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 152638 [PMID: 31551175 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152638]
56 Wei G, Luo H, Sun Y, Li J, Tian L, Liu W, Liu L, Luo J, He J, Chen R. Transcriptome profiling of esophageal squamous cell carcinoma reveals a long noncoding RNA acting as a tumor suppressor. *Oncotarget* 2015; 6: 17065-17080 [PMID: 26158411 DOI: 10.18632/oncotarget.4185]
57 Xu Y, Wang J, Qiu M, Xu L, Li M, Jiang F, Yin R, Xu L. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 1643-1651 [PMID: 25366138 DOI: 10.1007/s13277-014-2763-6]
58 Wu SB, Wang HQ. Upregulation of long noncoding RNA DLX6-AS1 promotes cell growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma via targeting miR-577. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 1195-1201 [PMID: 32096208 DOI: 10.26355/eurrev_202002_20171]
59 Lu T, Wang R, Cai H, Cui Y. Long non-coding RNA DLEU2 promotes the progression of esophageal cancer through miR-30e-5p/E2F7 axis. *Biomed Pharmacother* 2020; 123: 109650 [PMID: 31884338 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109650]
60 Chu J, Li H, Xing Y, Jia J, Sheng J, Yang L, Sun K, Qu Y, Zhang Y, Yin H, Wan J, He F. lncRNA MNX1-AS1 promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-34a/SIRT1 axis. *Biomed Pharmacother* 2019; 116: 109029 [PMID: 31170665 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109029]
61 Xie ZF, Li HT, Xie SH, Ma M. Circular RNA hsa_circ_0006168 contributes to cell proliferation, migration and invasion in esophageal cancer by regulating miR-384/RBBP7 axis via activation of S6K/S6 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 151-163 [PMID: 31957828 DOI: 10.26355/eurrev_202001_19906]
62 Hu X, Wu D, He X, Zhao H, He Z, Lin J, Wang K, Wang W, Pan Z, Lin H, Wang M. circGSK3β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β-catenin signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 160 [PMID: 31722716 DOI: 10.1186/s12943-019-1095-y]
63 Shi Y, Guo Z, Fang N, Jiang W, Fan Y, He Y, Ma Z, Chen Y. hsa_circ_0006168 sponges miR-100 and regulates mTOR to promote the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109151 [PMID: 31229921 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109151]
64 Zhang Z, Lin W, Gao L, Chen K, Yang C, Zhuang L, Peng S, Kang M, Lin J. Hsa_circ_0004370 promotes esophageal cancer progression through miR-1294/LASP1 pathway. *Biosci Rep* 2019; 39: BSR20182377 [PMID: 30988074 DOI: 10.1042/BSR20182377]
65 Song H, Xu D, Shi P, He B, Li Z, Ji Y, Agbeko CK, Wang J. Upregulated circ RNA hsa_circ_0000337 promotes cell proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 1997-2006 [PMID: 30881124 DOI: 10.2147/CMAR.S195546]
66 Cao S, Chen G, Yan L, Li L, Huang X. Contribution of dysregulated circRNA_100876 to proliferation and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 7385-7394 [PMID: 30425526 DOI: 10.2147/OTT.S177524]
67 Huang H, Wei L, Qin T, Yang N, Li Z, Xu Z. Circular RNA ciRS-7 triggers the migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma via miR-7/KLF4 and NF-κB signals. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 73-80 [PMID: 30207835 DOI: 10.1080/15384047.2018.1507254]
68 Sang M, Meng L, Sang Y, Liu S, Ding P, Ju Y, Liu F, Gu L, Lian Y, Li J, Wu Y, Zhang X, Shan B. Circular RNA ciRS-7 accelerates ESCC progression through acting as a miR-876-5p sponge to enhance MAGE-A family expression. *Cancer Lett* 2018; 426: 37-46 [PMID: 29635069 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.03.049]
69 Chen Z, Yao N, Gu H, Song Y, Ye Z, Li L, Lu P, Shao Q. Circular RNA_LARP4 Sponges miR-1323 and Hampers Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Through Modulating PTEN/PI3K/AKT Pathway. *Dig Dis Sci* 2020; Epub ahead of print [PMID: 31897898 DOI: 10.1007/s10620-019-05973-0]
70 Xing Y, Zha WJ, Li XM, Li H, Gao F, Ye T, Du WQ, Liu YC. Circular RNA circ-Foxo3 inhibits esophageal squamous cell cancer progression via the miR-23a/PTEN axis. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2595-2605 [PMID: 31680314 DOI: 10.1002/jcb.29481]
71 Liu Z, Hu G, Zhao Y, Xiao Z, Yan M, Ren M. Silence of cZNF292 suppresses the growth, migration, and invasion of human esophageal cancer Eca-109 cells via upregulating miR-206. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2354-2362 [PMID: 31680303 DOI: 10.1002/jcb.29458]
72 Wang Z, Ma K, Cheng Y, Abraham JM, Liu X, Ke X,

Wang Z, Meltzer SJ. Synthetic circular multi-miR sponge simultaneously inhibits miR-21 and miR-93 in esophageal carcinoma. *Lab Invest* 2019; 99: 1442-1453 [PMID: 31217510 DOI: 10.1038/s41374-019-0273-2]
73 Wang Q, Liu H, Liu Z, Yang L, Zhou J, Cao X, Sun H. Circ-SLC7A5, a potential prognostic circulating biomarker for detection of ESCC. *Cancer Genet* 2020; 240: 33-39 [PMID: 31726270 DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.11.001]
74 Fan L, Cao Q, Liu J, Zhang J, Li B. Circular RNA profiling and its potential for esophageal squamous cell cancer diagnosis and prognosis. *Mol Cancer* 2019; 18: 16 [PMID: 30674324 DOI: 10.1186/s12943-018-0936-4]
75 Zhang Y, Wang Q, Zhu D, Rong J, Shi W, Cao X. Up-regulation of circ-SMAD7 inhibits tumor proliferation and migration in esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 596-601 [PMID: 30611100 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.116]
76 Zhang J, Ma L, Shi D, Zhang Z, Yao C, Zhao X, Xu Q, Wen P, He L. Prognostic significance of miR-21 and PDCD4 in patients with stage II esophageal carcinoma after surgical resection. *J Cell Biochem* 2018; 119: 4783-4791 [PMID: 29331036 DOI: 10.1002/jcb.26672]
77 He Y, Mingyan E, Wang C, Liu G, Shi M, Liu S. CircVRK1 regulates tumor progression and radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-624-3p/PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *Int J Biol Macromol* 2019; 125: 116-123 [PMID: 30508543 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.273]
78 Zhao Y, Ma K, Yang S, Zhang X, Wang F, Zhang X, Liu H, Fan Q. MicroRNA-125a-5p enhances the sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma cells to cisplatin by suppressing the activation of the STAT3 signaling pathway. *Int J Oncol* 2018; 53: 644-658 [PMID: 29767234 DOI: 10.3892/ijo.2018.4409]
79 Liu A, Zhu J, Wu G, Cao L, Tan Z, Zhang S, Jiang L, Wu J, Li M, Song L, Li J. Antagonizing miR-455-3p inhibits chemoresistance and aggressiveness in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2017; 16: 106 [PMID: 28633632 DOI: 10.1186/s12943-017-0669-9]
80 Wang Y, Zhao Y, Herbst A, Kalinski T, Qin J, Wang X, Jiang Z, Benedix F, Franke S, Wartman T, Camaj P, Halangk W, Kolligs FT, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns CJ. miR-221 Mediates Chemoresistance of Esophageal Adenocarcinoma by Direct Targeting of DKK2 Expression. *Ann Surg* 2016; 264: 804-814 [PMID: 27501171 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001928]
81 Han L, Cui D, Li B, Xu WW, Lam AKY, Chan KT, Zhu Y, Lee NPY, Law SYK, Guan XY, Qin YR, Chan KW, Ma S, Tsao SW, Cheung ALM. MicroRNA-338-5p reverses chemoresistance and inhibits invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells by targeting Id-1. *Cancer Sci* 2019; 110: 3677-3688 [PMID: 31646712 DOI: 10.1111/cas.14220]
82 Bulibu J, Wang W, Tang Y, Li N, Saifuding K. Association Between Polymorphisms in the Promoter Region of microRNA-34b/c and the Chemoradiotherapy Efficacy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Chinese Han Population. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 421-427 [PMID: 29270777 DOI: 10.1007/s12253-017-0366-4]
83 Zhang Z, Xiong R, Li C, Xu M, Guo M. lncRNA TUG1 promotes cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma cells by regulating Nrf2. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2019; 51: 826-833 [PMID: 31287493 DOI: 10.1093/abbs/gmz069]
84 Wang M, Wang L, He X, Zhang J, Zhu Z, Zhang M, Li X. lncRNA CCAT2 promotes radiotherapy resistance for human esophageal carcinoma cells via the miR-145/p70S6K1 and p53 pathway. *Int J Oncol* 2020; 56: 327-336 [PMID: 31789385 DOI: 10.3892/ijo.2019.4929]
85 Liu J, Xue N, Guo Y, Niu K, Gao L, Zhang S, Gu H, Wang X, Zhao D, Fan R. CircRNA_100367 regulated the radiation sensitivity of esophageal squamous cell carcinomas through miR-217/Wnt3 pathway. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12412-12427 [PMID: 31851619 DOI: 10.18632/aging.102580]
86 Su H, Lin F, Deng X, Shen L, Fang Y, Fei Z, Zhao L, Zhang X, Pan H, Xie D, Jin X, Xie C. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in radioresistant esophageal cancer cells. *J Transl Med* 2016; 14: 225 [PMID: 27465405 DOI: 10.1186/s12967-016-0977-7]
87 Ren K, Li Y, Lu H, Li Z, Li Z, Wu K, Li Z, Han X. Long Noncoding RNA HOTAIR Controls Cell Cycle by Functioning as a Competing Endogenous RNA in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Transl Oncol* 2016; 9: 489-497 [PMID: 27816685 DOI: 10.1016/j.tranon.2016.09.005]
88 Luo D, Huang Z, Lv H, Wang Y, Sun W, Sun X. Up-Regulation of MicroRNA-21 Indicates Poor Prognosis and Promotes Cell Proliferation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Upregulation of lncRNA SNHG1. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 1-14 [PMID: 32021418 DOI: 10.2147/CMAR.S221731]
89 Song H, Song J, Lu L, Li S. SNHG8 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and directly sponges microRNA-411 to increase oncogenicity by upregulating KPNA2. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 6991-7004 [PMID: 31695414 DOI: 10.2147/OTT.S214881]
90 Zhang C, Wang L, Yang J, Fu Y, Li H, Xie L, Cui Y. MicroRNA-33a-5p suppresses esophageal squamous cell carcinoma progression via regulation of lncRNA DANCR and ZEB1. *Eur J Pharmacol* 2019; 861: 172590 [PMID: 31401160 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172590]
91 Ma J, Li TF, Han XW, Yuan HF. Downregulated MEG3 contributes to tumour progression and poor prognosis in oesophagal squamous cell carcinoma by interacting with miR-4261, downregulating DKK2 and activating the Wnt/β-catenin signalling. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 1513-1523 [PMID: 30990378 DOI: 10.1080/21691401.2019.1602538]
92 Shen S, Li K, Liu Y, Liu X, Liu B, Ba Y, Xing W. Silencing lncRNA AGAP2-AS1 Upregulates miR-195-5p to Repress Migration and Invasion of EC Cells via the Decrease of FOSL1 Expression. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 20: 331-344 [PMID: 32199129 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.036]
93 Zhang C, Lian H, Xie L, Yin N, Cui Y. lncRNA ELFN1-AS1 promotes esophageal cancer progression by up-regulating GFPT1 via sponging miR-183-3p. *Biol Chem* 2019; Epub ahead of print [PMID: 32229685 DOI: 10.1515/hsz-2019-0430]
94 Huang E, Fu J, Yu Q, Xie P, Yang Z, Ji H, Wang L, Luo G, Zhang Y, Li K. CircRNA hsa_circ_0004771 promotes esophageal squamous cell cancer progression via miR-339-5p/CDC25A axis. *Epigenomics* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32050790 DOI: 10.2217/epi-2019-0404]

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6月28日; 28(12): 460-466

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.460

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

述评 EDITORIAL

超声影像组学在肝脏病变的诊断应用进展

梁梓南, 杨 薇

梁梓南, 杨薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

梁梓南, 北京大学肿瘤医院研究生, 主要从事肿瘤等疾病的早期诊疗工作.

作者贡献分布: 论文的查询及述评的撰写由梁梓南完成; 课题的设计与述评的修改由杨薇完成.

基金项目: 首都卫生发展科研专项, No. 2018-2-2154; 国家自然科学基金, No. 81773286.

通讯作者: 杨薇, 博士, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com

收稿日期: 2020-04-26
修回日期: 2020-05-21
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-28

Advances in diagnostic application of ultrasomics in liver lesions

Zi-Nan Liang, Wei Yang

Zi-Nan Liang, Wei Yang, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Beijing 100142, China

Supported by: Capital Health Development Research Project, No. 2018-2-2154; National Natural Science Foundation of China, No. 81773286.

Corresponding author: Wei Yang, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), No. 52, Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com

Received: 2020-04-26
Revised: 2020-05-21
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-28

Abstract

With the progress of medical technology in recent years, radiomics has been rapidly developed and widely used. Ultrasomics, as a branch of radiomics, is gradually applied to liver cancer, breast cancer, and other fields, and some research results have been acknowledged by clinicians. In the study of liver lesions, ultrasound is a vital diagnostic imaging method, but it also has limitations. For example, its performance is inferior to computed tomography or magnetic resonance imaging with regard to the diagnostic specificity for benignity and malignancy. The introduction and progress of ultrasomics provide new methods and ideas that could improve the ability to identify benignity or malignancy of liver lesions, tumor stage, and prognosis of the disease.

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

Key Words: Radiomics; Ultrasomics; Liver lesions; Diffuse hepatocellular disease

Citation: Liang ZN, Yang W. Advances in diagnostic application of ultrasomics in liver lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 460-466
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/460.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.460

摘要

近年来, 随着医学技术的成熟, 影像组学得到快速的发展和广泛的应用, 超声影像组学作为影像组学的一个分支, 逐渐应用到肝癌、乳腺癌等领域, 一些研究成果得到了临床医生的认可. 在肝脏病变的研究中, 超声诊断是一种重要的影像诊断方法, 但存在一定的局限性, 对良恶性的诊断特异性不如增强电子计算机断层扫描或磁共振成像. 随着超声影像组学

的引入及进展, 为提高肝脏病变良恶性鉴别能力, 肿瘤分期分级以及疾病的预后研究提供了新的方法和思路.

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

关键词: 影像组学; 超声影像组学; 肝局灶性病变; 肝弥漫性病变

核心提要: 超声影像组学为提高肝脏病变良恶性鉴别能力, 肿瘤分期分级以及疾病的预后研究提供了新的方法和思路.

文献来源: 梁梓南, 杨薇. 超声影像组学在肝脏病变的诊断应用进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 460-466

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/460.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.460

0 引言

肝脏病变分为局灶性病变和弥漫性病变, 临床上常见的肝局灶性病变(focal liver lesions, FLL)有囊肿或脓肿、局灶性结节性增生, 血管瘤、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、转移瘤等. FLL在发病的早期, 患者一般不会出现典型的临床症状, 诊断难度较大, 多数患者确诊时已经发展到中晚期, FLL良恶性病变在治疗中存在较大差异, 且预后效果不同[1-3]. 因此, FLL尽早进行诊断, 对治疗及预后有重要意义. 超声是诊断FLL最常用的成像方式之一, 与增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)方式相比, 具有实时、无辐射、无肾毒性的优点. 但是, 二维超声在FLL和复杂的复发性病变的临床诊断中作用有限[4]. 近年来, 随着计算机分析技术和影像图像处理技术相结合的发展, Lambin等[5]人首先提出影像组学的概念, 其内容是将图像转换为客观的高通量特征, 挖掘患者图像中丰富的纹理信息, 以便对图像进行分类. 影像组学随后拓展到超声领域, 建立超声影像组学. 表明, 超声组学建立的检测模型, 在FLL良恶性分辨、恶性肿瘤分级诊断及预后预测有良好的应用前景. 另外, 二维超声图像对于慢性肝病、肝纤维化及肝硬化的鉴别诊断能力有限, 超声组学的应用也改善了肝弥漫性病变的诊断准确性[6].

1 影像组学

影像组学的概念最早由荷兰学者在2012年提出, 是指从影像(CT、MRI、正电子发射计算机断层显像等)中高通量地提取大量影像信息, 实现病灶分割、特征提取与模型建立, 对大量影像数据信息进行更深层次的挖掘、预测和分析, 辅助医师做出最准确的诊断[5]. 随后在超声诊断领域引入, 成为影像组学的一个分支. 影像组学研究流程包括图像的获取和重建、图像的分割、图像的特征提取及量化、特征降维、分类与预测[7,8]. 影像组学作为一种新兴的医学图像处理方法, 用于将医学图像转换为反映潜在病理生理信息的高维可挖掘特征[8], 并且利用各种最先进的机器学习或深度学习技术来完成各种临床任务, 极大地推动了精密医学的发展[9]. 影像组学的应用可以鉴别疾病良恶性, 评估病变分级, 分析预后. 由于影像组学反映的是肿瘤的纹理特征信息, 是肿瘤内异质性和基因组异质性的重要标志. 与基因组异质性相关的肿瘤更可能发生转移, 与预后相关[5,10], 提示基因组异质性可以被影像图像识别[11,12]. 近期报道, 影像基因组学、影像组学、超声组学已经应用到肝良性病变、HCC, 肝内胆管癌, 肝转移癌以及肝弥漫性病变中[4,13,14].

2 超声组学在肝局灶性病变中的应用

2.1 肝局灶性病变良恶性鉴别的应用 基于超声影像资料的影像组学分析技术有助于提取大量客观的高通量特征, 在早期诊断、预后评估和疾病预测方面取得较好的结果[4,15,16]. Yao等[4]人的研究共纳入111例FLL患者, 其中46例良性病变, 47例HCC和18例其他恶性肿瘤病例(11例腺癌和7例胆管癌), 均接受了多模式超声检查, 包括B型超声, 剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)和剪切波粘度成像. 在稀疏表示理论和不对称数据的支持向量机(support vector machine, SVM)的基础上建立放射学分析系统, 使用留一法交叉验证(leave-one-out cross-validation, LOOCV)来评估模型. 在该研究中, 发现恶性肿瘤图像具有更复杂的纹理和更多的结构信息, 良性和恶性分类的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under curve, AUC)为0.94、恶性分型的AUC为0.97、PD-1预测为0.97、Ki-67预测为0.94以及MVI预测为0.98. 该模型对良恶性肝肿瘤的分类、恶性肿瘤亚型的区分以及恶性肿瘤预后预测取得良好的效果. Ta等[17]人利用计算机辅助诊断系统分析了105个病例中95个(90.5%)二维和超声造影视频(双重显示), 恶性50个, 良性45个, 使用人工神经网络和SVM进行分析, 将这些特征与已知诊断相关联, 将11种不同的局灶性肝病灶准确分类为良性或恶性, 准确性为81.1% (77/95), AUC为0.883, 由于研究样本量受限, 所以准确性稍低于其他研究. Peng等[18]人建立了基于Savitzky-Golay滤波器的超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)定量方法分析肝肿瘤

及肿瘤血流动力学, 97例肝肿瘤患者在术前接受CEUS检查, 其中HCC (n = 52), 结直肠癌肝转移瘤(n = 45), 应用S-G滤波理论的CEUS定量分析软件分析CEUS数据, 拟合时间-强度曲线, 得到下降斜率a2、上升斜率a3、AUC、平均渡越时间(mean transit time, MTT)、灌注时间(perfusion time, PT)和增强强度(enhanced intensity, EI)等参数及拟合度指数. 肿瘤与周围正常肝实质a2、a3、PT、AUC均有显著差异, 另外转移癌与周围肝实质的EI有显著差异. HCC和转移癌之间的AUC, a2, a3有统计学差异; a2, AUC和EI与肝内大血管癌栓相关, 所以SGCQ的参数可以显示HCC和转移癌的血液动力学差异. 该团队的另一项研究[19]得到了相似的结论, PT对于分析HCC的血流动力学, a2及AUC对于分析转移癌的血流动力学有较大的价值. Guo等[20]人分析了93个肝肿瘤(47个恶性, 46个良性)的CEUS的图像, 分为两个阶段, 第一阶段: 对动脉和门静脉相, 动脉和延迟相以及门静脉和延迟相之间的三组图像分别进行了深度规范相关分析(deep canonical correlation analysis, DCCA); 第二阶段: 将这些图像送到基于多核学习(multiple kernel learning, MKL)的分类器. 从而建立基于计算机辅助系统(computer-aided diagnosis, CAD)的两阶段多视图学习框架(DCCA-MKL框架), 其鉴别肝肿瘤良、恶性的准确性、敏感性、特异性分为为90.41%±5.80%, 93.56%±5.90%, 86.89%±9.38%, 证明基于CEUS三相图像的CAD对于研究肝肿瘤是可行的. Wu等[21]人评估了CEUS的彩色编码成像(color parametric imaging, CPI)在22例结直肠癌肝转移和20例非典型血管瘤鉴别诊断中的作用, CPI是CEUS的分析软件, 可用任意颜色表示造影剂在病变中到达时间的差异, 从而分析病灶的血流灌注特征. 结果显示两种病灶的CPI模(图1)具有统计学差异. 加入CPI成像可以显着提高两种病变的诊断效能, 其中住院医师的诊断准确性得到提高(81.0% *vs* 54.8%), 甚至高年资医生诊断的特异性和准确性也得到显著提高(77.3% *vs* 45.5%; 78.6% *vs* 50.0%). 吴剑等[22]人研究了42例肝血管瘤患者的CEUS定量特征, 结果显示, 肝脏大、小血管瘤的造影剂峰值强度Imax、灌注指数高于病灶周围正常肝实质, 上升时间(rise time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)、平均渡越时间(mean transit time, MTT)均短于病灶周围正常肝实质; 肝脏大血管瘤Imax高于小血管瘤, 肝血管瘤中央部Imax、RT、TTP均大于边缘部. 利用病灶与其周围正常肝实质的增强程度的差值作为参数进行动态血管模型参数成像, 可直观显示肝血管瘤与病灶周围肝实质血流灌注的差异.

2.2 肝细胞癌病理分级的应用 对于肝癌病理分化程度的鉴别有助于治疗方法的选择. 周榴等[23]人提出一种基于二维灰阶超声图像预测HCC分级影像组学预测模型, 通过对43例HCC患者的二维超声图像肿瘤区域影像特征的提取, 采用影像组学建模, LOOCV验证, HCC分级的AUC为0.757. 但由于入组病例数较少, 该模型预测的准确性待进一步验证. CEUS是诊断肝肿瘤常用的手段, 其中Sonazoid造影剂的优势在于, 在血管后期(即注射造影剂后10 min)可以进行Kupffer相成像. Sonazoid微泡可以被肝Kupffer细胞吞噬, 而肝恶性肿瘤几乎没有Kupffer细胞, 导致Kupffer期明显存在造影剂缺失[24]. 因此肝肿瘤恶性程度可以通过观察Kupffer相进行鉴别. 造影剂微泡的最大投影强度和微血流成像可以描绘肿瘤组织中的血管结构, 肿瘤中的血管结构与肿瘤组织分化程度有相关性[25]. Sugimoto等[26]人认为Kupffer相和微血流成像的结合可能为评估肝癌的恶性程度提供更精确的信息, 对232例经病理证实的HCC进行研究, 包括76例高分化, 133例中分化和23例低分化, 第一次注射造影剂连续观察1 min, 记录血流和增强情况, 第二次注射造影剂进行微血流成像, 将微血流图像、二维超声和Kupffer相图像一起显示, 放入CAD系统鉴别HCC的恶性程度, 结果验证该系统在对HCC的高、中、低分化鉴别方面具有很高的性能, 尤其对于分化较差的肝癌, CAD系统的分类准确性为100.0%.

2.3 肝细胞癌预后的应用 研究证明, 微血管侵犯(microvascular invasion, MVI), 不仅是预测HCC早期复发的重要因素, 而且也是评估患者长期生存的重要因素, 有研究表明, HCC合并MVI的患者5年无复发生存率仅为20.8%[27]. MVI主要是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团[28]. 刘桐桐等[29]人分析常规超声图像, 利用SVM和LOOCV方法对87例HCC的MVI指标以及肿瘤分化等级进行评估, MVI的AUC为0.76, 肿瘤分化等级的AUC为0.89, 且MVI和分化等级之间存在相关性. Hu等[30]人回顾性分析了482例接受CEUS的HCC患者, 分为训练组(n = 341)和验证组(n = 141), 使用LASSO回归模型建立基于超声的放射学评分模型, 多因素logistic回归分析: 放射学评分、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和肿瘤大小是与MVI相关的独立因素. 应用这些因素构成影像诺模图, 在训练组中, 影像诺模图将临床诺模图的AUC从0.674提高到0.758, 验证组证明了这一结果, 表明加入临床因素的影像诺模图模型可用于肝癌的个体化MVI预测. 与常规超声图像相比, 超声原始射频(original radio frequency, ORF)信号不受诸如亮度补偿, 深度补偿或动态范围调整等影响, 并包含所有声学信息, 如衰减, 散射, 声速, 相位等, 这些信息可以比常规超声图像提供更多的组织信息[31,32]. Dong等[33]人研究了42例HCC患者, 其中21例存在MVI病

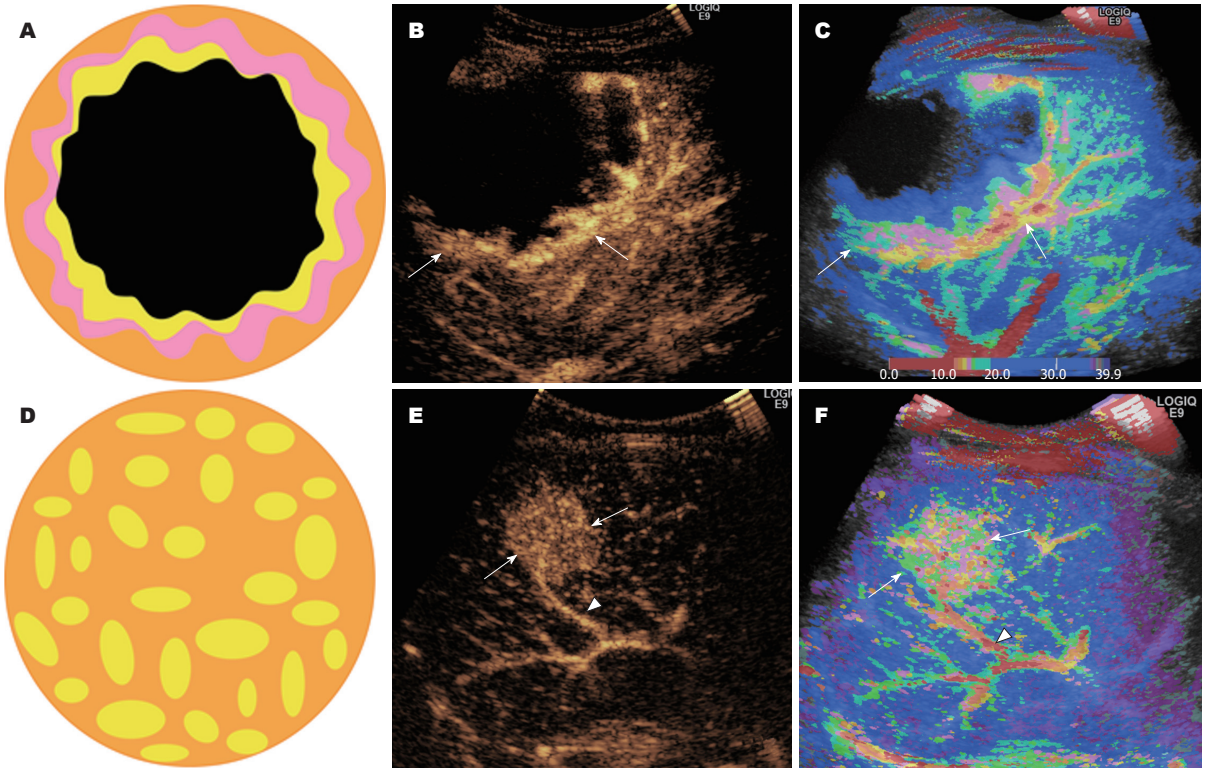


图 1　应用彩色编码的超声造影参数成像模式鉴别诊断肝转移癌及不典型血管瘤. A-C: 肝血管瘤周围结节增强模型, 常规超声造影图像及彩色编码的参数图像; D-F: 肝转移癌镶嵌混乱增强模型, 常规超声造影图像及彩色编码的参数图像.

变, 术前收集肝癌病变的ORF数据和二维超声图像, 利用组学的方法共获得四种模型, 分别是基于时域、频域和统计特征图的MVI预测模型(MVI prediction model based on direct energy attenuation, omega of Nakagami distribution and standard deviation of spectrum difference, DOSM)、基于时域和统计特征图的MVI预测模型(MVI prediction model based on direct energy attenuation and omega of Nakagami distribution, DOM)、基于时域特征图的MVI预测模型(MVI prediction model based on direct energy attenuation, DM)和基于二维超声图像的MVI预测模型(MVI prediction model based on ultrasound grayscale image, GM)模型, 研究结果证明, DOSM模型预测的灵敏度为85.7%, 特异性为100%, AUC为95.01%, 预测效果优于DOM, DM和GM模型, 对于术前无创性预测HCC患者是否存在MVI具有潜在的临床应用价值. Dong等[34]人报道了322例经组织病理学证实的HCC病例的回顾性研究, 建立基于超声图像的放射学算法, 术前分析二维声像图分为两个阶段: 第一阶段, 诊断MVI阴性和MVI阳性病例; 第二阶段将MVI阳性病例进一步分类为M1或M2病例. 使用随机森林选取放射特征, 在两个阶段生成了总肿瘤区域(gross-tumoral region, GTR), 肿瘤周围区域(peri-tumoral region, PTR), 总肿瘤结合肿瘤周围区域(gross- and peri-tumoral region, GPTR)的放射学标记, AUC值分别为0.708、0.710和0.726. 第一阶段, 加入临床因素将GPTR和AFP值组合后的AUC由0.726改进为0.744. 但是, 第二阶段, 没有任何临床因素与MVI状态独立相关. 提示该算法对HCC患者术前MVI的预测具有潜在价值, GTR放射学标记可能有助于进一步区分MVI阳性患者的M1和M2分级(表1).

3 超声组学在肝脏弥漫性病变中的应用

肝纤维化是慢性肝病的可逆性病理改变. 早期准确的诊断对于及时治疗和预后具有重要的临床意义. 《慢性乙型肝炎病毒感染预防、护理和治疗指南》(2015年)提出, 建议使用简单的非侵入性诊断方法评估肝炎肝硬化的发展阶段, 并对治疗的给出恰当建议[35]. 超声成像是最常用筛查和诊断慢性肝病的影像学方法, 然而, 难以在慢性肝病和肝硬化之间进行视觉区分, 而且主观性强, 缺乏统一的量化标准. 利用超声组学设计计算机模型有助于更客观对肝纤维化进程进行评估. 付甜甜等[36]人设计了99只肝纤维化大鼠实验模型, 在不同阶段对大鼠进行二维超声和弹性成像检查, 构建两种检测模型: (1)基于影像组学的机器学习方法模型; (2)机器学习法与超声弹性成像相结合的预测模型. 机器学习法在评估各阶段肝纤维化的准确性达80%以上, 联合方法诊断效能较机器学习方法有效, 且诊断肝硬化的灵敏度最

表 1 评估各类肝局灶性病变的超声组学模型及效果

Ref.	年份	病例数	模型	模型效果
Yao等[4]	2018	111	GEVM	良恶性AUC 0.94; 恶性分型AUC 0.97; PD-1 AUC 0.97; Ki-67 AUC 0.94; MVI AUC 0.98
Ta等[17]	2018	105	FLLCAD	FLL分类AUC 0.883, 准确性81.1%
Peng等[18]	2019	97	基于S-G滤波器的CEUS定量分析方法	HCC与MLT比较: a2: HCC 0.70 vs MLT 0.88, a3: HCC 0.76 *vs* MLT 0.82, AUC: HCC 0.65 *vs* MLT 0.88, PT: HCC 0.84 *vs* MLT 0.82
彭诗云等[19]	2017	80	基于S-G滤波器的CEUS定量分析方法	HCC与MLT比较: a2: HCC 0.70 *vs* MLT 0.88, a3: HCC 0.74 *vs* MLT 0.80, AUC: HCC 0.65 *vs* MLT 0.88
Guo等[20]	2018	93	DCCA-MKL框架	鉴别肝肿瘤良、恶性: 准确性: 90.41% ± 5.80%; 灵敏度: 93.56% ± 5.90%; 特异度: 86.89% ± 9.38%
Wu等[21]	2020	42	CPI鉴别CRC肝转移和非典型血管瘤	CEUS+CPI准确性 78.6%-81.0%
吴剑等[22]	2016	42	DVP参数成像	DVP 曲线3种类型: Ⅰ型(16/42, 38.1%), Ⅱ型(20/42, 47.6%), Ⅲ型(6/42, 14.3%)
周榴等[23]	2020	43	LASSO HCC分级预测	预测AUC 0.76
Sugimoto等[26]	2016	232	CAD辅助HCC分级预测	总敏感性为87.5%, 高和中低分化AUC 0.872 ± 0.090中和低分化AUC 0.863 ± 0.101
刘桐桐等[29]	2018	87	超声组学预测HCC中的MVI及肿瘤分化等级	MVI AUC 0.76; 灵敏度 0.55; 特异度 0.86; 肿瘤分化 AUC 0.89; 灵敏度 0.75; 特异度 0.90;
Hu等[30]	2019	482	放射学评分模型预测HCC中MVI	训练队列 AUC 0.758; 验证队列AUC 0.731
Dong等[33]	2019	42	ORF的DOSM模型预测HCC中的MVI	AUC 95.01%; 准确性92.86%; 灵敏度85.71%; 特异度100%
Dong等[34]	2020	322	超声组学算法预测HCC中的MVI及MVI分级	是否存在MVI: GTR AUC 0.708; PTR AUC 0.710; GPTR AUC 0.726; GPTR+AFP AUC 0.744; M1和M2分级GTR AUC 0.806

GEVM: 多模式超声; AUC: 受试者工作特征曲线下面积; MVI: 微血管浸润; FLLCAD: 肝局灶性病变计算机辅助诊断系统; FLL: 肝局灶性病变; CEUS: 超声造影; HCC: 肝细胞癌; MLT: 直肠癌肝转移; a2: 拟合时间-强度曲线下降斜率; a3: 拟合时间-强度曲线上升斜率; PT: 灌注时间; DCCA-MKL: 基于计算机辅助系统的两阶段多视图学习框架; CPI: 彩色编码成像; CRC: 直肠癌; DVP: 动态血管模型参数成像; CAD: 计算机辅助系统; ORF: 超声原始射频; DOSM: 基于时域、频域和统计特征图的微血管浸润预测模型; GTR: 总肿瘤区域; PTR: 肿瘤周围区域; GPTR: 总肿瘤结合肿瘤周围区域; AFP: 甲胎蛋白.

高, 两种方法均在诊断显著肝纤维化中效果最佳, 为诊断肝纤维化进程提供新的方法. 王伟等[37]人将超声组学诊断肝纤维化分级运用到临床实验中, 对144名慢性乙型肝炎患者进行前瞻性研究, 将放射组学参数、原始射频参数(original radio frequency, ORF)和动态微血管成像参数构建超声组学模型, 结果证明基于机器学习的多参数超声组学分析可以优化中重度纤维化的诊断效能. Wang等[14]人开发了弹性成像的深度学习模型以评估肝纤维化阶段, 采用影像组学的方法对二维剪切波弹性成像图像中的异质性进行定量分析, 是一项前瞻性多中心研究, 共纳入来自12家医院398名患者的图像, 同时加入天冬氨酸转氨酶、血小板比率指数和纤维化指数血清指标, 对慢性乙型肝炎患者进行了评估, 肝硬化(F4)、晚期纤维化(≥F3)和显着性纤维化(≥F2)的AUC分别为0.97、0.98、0.85. 与生物标志物相比, 弹性成像的深度学习在预测肝纤维化分期方面表现出最好的效果, 且随着从每个人获取图像的增多(尤其是≥3张图像), 其诊断准确性进一步提高. 宋家琳等[38]人根据超声组学评估肝硬化分级, 选取了95例肝硬化患者和21名健康志愿者(对照组), 分析了实验者的高频超声图像. 当出现肝硬化时, 肝组织纹理特点为不随机、不规则的“缺陷”区域, 利用计算机算法定位“缺陷”, 检测的参数可以评估早期肝功能, 对肝硬化分级诊断有一定价值. Virmani等[6]人探索了一种区分正常肝, 肝硬化肝和肝硬化HCC的系统, 共分析了56例超声影像, 包括15例正常肝, 16例肝硬化和25例HCC肝图像, 利用遗传算法结合SVM的特征选择方法, 将分类准确率提高到88.8%, 诊断正常和肝硬化的敏感性为90%, 对HCC病例的敏感性为86.6%, 证明该系统可以提高诊断准确性.

4 不足及展望

虽然超声组学在肝局灶性或弥漫性病变诊断、分级以及预后有一定的进展, 但是现有的实验大多是单一机构的小样本探索, 而且受到某些良性疾病发病率低, 早期无症状的影响, 所得结论缺乏广泛验证. 研究结果仍需经过多中心、大样本、随机对照临床试验反复检验和

提炼, 才能准确、可靠、有效地指导临床医疗策略. 虽然影像组学融合计算机算法, 通过海量数据可使结果更加客观, 但是同一病灶通过不同设备采集获得的图像差别较大, 给基于灰度值特征的分析如直方图、纹理分析等带来一定影响. 对于边界模糊不清的肿瘤感兴趣区域提取, 手动分割、计算机半自动分割和计算机全自动分割的结果存在明显差异, 会降低特征的稳定性. 随着超声仪器的智能化发展, 超声检查方法的规范化培训以及计算机处理水平的改善, 相信超声组学也将提升至新的阶段, 今后会在安全, 无辐射的基础上, 为临床应用提供精准的诊断信息.

5 参考文献

1 邱朝冬. 常规超声检查及超声弹性成像对肝脏局灶性病变的诊断价值分析. 医学理论与实践 2020; 33: 289-290 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2020.02.062]
2 张岱, 叶兆祥, 魏玺, 王莹. 超声造影在肝脏局灶性病变中的应用价值. 中国中西医结合急救杂志 2017; 24: 523-526
3 张跃鹏, 田月丽, 郑齐超. 增强CT、MRI与超声造影对肝脏局灶性病变诊断价值比较. 解放军预防医学杂志 2016; 34: 254-255 [DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2016.s2.230]
4 Yao Z, Dong Y, Wu G, Zhang Q, Yang D, Yu JH, Wang WP. Preoperative diagnosis and prediction of hepatocellular carcinoma: Radiomics analysis based on multi-modal ultrasound images. *BMC Cancer* 2018; 18: 1089 [PMID: 30419849 DOI: 10.1186/s12885-018-5003-4]
5 Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, Zegers CM, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJ. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 441-446 [PMID: 22257792 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036]
6 Virmani J, Kumar V, Kalra N, Khandelwal N. SVM-based characterization of liver ultrasound images using wavelet packet texture descriptors. *J Digit Imaging* 2013; 26: 530-543 [PMID: 23065124 DOI: 10.1007/s10278-012-9537-8]
7 Levy MA, Freymann JB, Kirby JS, Fedorov A, Fennessy FM, Eschrich SA, Berglund AE, Fenstermacher DA, Tan Y, Guo X, Casavant TL, Brown BJ, Braun TA, Dekker A, Roelofs E, Mountz JM, Boada F, Laymon C, Oborski M, Rubin DL. Informatics methods to enable sharing of quantitative imaging research data. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1249-1256 [PMID: 22770688 DOI: 10.1016/j.mri.2012.04.007]
8 Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278: 563-577 [PMID: 26579733 DOI: 10.1148/radiol.2015151169]
9 Acharya UR, Hagiwara Y, Sudarshan VK, Chan WY, Ng KH. Towards precision medicine: from quantitative imaging to radiomics. *J Zhejiang Univ Sci B* 2018; 19: 6-24 [PMID: 29308604 DOI: 10.1631/jzus.B1700260]
10 Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, Morsberger LA, Latimer C, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Griffin CA, Burton J, Swerdlow H, Quail MA, Stratton MR, Iacobuzio-Donahue C, Futreal PA. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1109-1113 [PMID: 20981101 DOI: 10.1038/nature09460]
11 Kuo MD, Gollub J, Sirlin CB, Ooi C, Chen X. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 821-831 [PMID: 17609439 DOI: 10.1016/j.jvir.2007.04.031]
12 Rutman AM, Kuo MD. Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging. *Eur J Radiol* 2009; 70: 232-241 [PMID: 19303233 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.01.050]
13 Saini A, Breen I, Pershad Y, Naidu S, Knuttinen MG, Alzubaidi S, Sheth R, Albadawi H, Kuo M, Oklu R. Radiogenomics and Radiomics in Liver Cancers. *Diagnostics (Basel)* 2018; 9: 4 [PMID: 30591628 DOI: 10.3390/diagnostics9010004]
14 Wang K, Lu X, Zhou H, Gao Y, Zheng J, Tong M, Wu C, Liu C, Huang L, Jiang T, Meng F, Lu Y, Ai H, Xie XY, Yin LP, Liang P, Tian J, Zheng R. Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study. *Gut* 2019; 68: 729-741 [PMID: 29730602 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316204]
15 Qiao M, Hu Y, Guo Y, Wang Y, Yu J. Breast Tumor Classification Based on a Computerized Breast Imaging Reporting and Data System Feature System. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 403-415 [PMID: 28804937 DOI: 10.1002/jum.14350]
16 Zhang Q, Xiao Y, Suo J, Shi J, Yu J, Guo Y, Wang Y, Zheng H. Sonoelastomics for Breast Tumor Classification: A Radiomics Approach with Clustering-Based Feature Selection on Sonoelastography. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 1058-1069 [PMID: 28233619 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.12.016]
17 Ta CN, Kono Y, Eghtedari M, Oh YT, Robbin ML, Barr RG, Kummel AC, Mattrey RF. Focal Liver Lesions: Computer-aided Diagnosis by Using Contrast-enhanced US Cine Recordings. *Radiology* 2018; 286: 1062-1071 [PMID: 29072980 DOI: 10.1148/radiol.2017170365]
18 Peng S, Ding H, Fu T, Wang B, Wang W, Zhou J. Savitzky-Golay filter based contrast-enhanced ultrasound quantification in hepatic tumors: Methodology and its correlation with tumor angiogenesis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; 73: 271-282 [PMID: 30103307 DOI: 10.3233/CH-180432]
19 彭诗云, 丁红, 付甜甜, 王本刚, 王文平. 基于S-G滤波理论的超声造影定量分析技术评估肝肿瘤血流动力学的方法学研究. 中国超声医学杂志 2017; 33: 904-906
20 Guo LH, Wang D, Qian YY, Zheng X, Zhao CK, Li XL, Bo XW, Yue WW, Zhang Q, Shi J, Xu HX. A two-stage multi-view learning framework based computer-aided diagnosis of liver tumors with contrast enhanced ultrasound images. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 69: 343-354 [PMID: 29630528 DOI: 10.3233/CH-170275]
21 Wu XF, Bai XM, Yang W, Sun Y, Wang H, Wu W, Chen MH, Yan K. Differentiation of atypical hepatic hemangioma from liver metastases: Diagnostic performance of a novel type of color contrast enhanced ultrasound. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 960-972 [PMID: 32206006 DOI: 10.3748/wjg.v26.i9.960]
22 吴剑, 徐辉雄, 郭乐杭, 张一峰, 孙丽萍, 徐军妹, 刘琳娜, 刘畅. 肝血管瘤超声造影定量特征. 中华医学超声杂志(电子版) 2016; 13: 371-377
23 周榴, 董怡, 夏威, 赵星羽, 张琪, 王文平, 高欣, 杨军. 基于超声影像组学的原发性肝细胞癌分级预测. 中国医学物理学杂志 2020; 37: 59-64
24 Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 86-95 [PMID: 19542399 DOI: 10.2214/AJR.08.1618]
25 Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, Metoki R, Yamada M, Imai Y, Iijima H. Analysis of morphological vascular changes of hepatocellular carcinoma by microflow imaging using contrast-enhanced sonography. *Hepatol Res* 2008; 38: 790-799

[PMID: 18507694 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00331.x]
26 Sugimoto K, Shiraishi J, Tanaka H, Tsuchiya K, Aso K, Kobayashi Y, Iijima H, Moriyasu F. Computer-aided diagnosis for estimating the malignancy grade of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced ultrasound: an ROC observer study. *Liver Int* 2016; 36: 1026-1032 [PMID: 26681659 DOI: 10.1111/liv.13043]
27 Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, Watanabe Y, Kojiro M, Sata M. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1375-1382 [PMID: 18324443 DOI: 10.1245/s10434-008-9846-9]
28 丛文铭, 步宏, 陈杰, 董辉, 朱玉瑶, 冯龙海, 陈骏. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 833-839 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.03.001]
29 刘桐桐, 董怡, 韩红, 戴猛, 姚钊, 郭威, 张炜彬, 曹佳颖, 罗惠高, 余锦华, 王文平. 基于影像组学方法的原发性肝细胞癌微血管侵犯和肿瘤分化等级预测. 中国医学计算机成像杂志 2018; 24: 83-87
30 Hu HT, Wang Z, Huang XW, Chen SL, Zheng X, Ruan SM, Xie XY, Lu MD, Yu J, Tian J, Liang P, Wang W, Kuang M. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2019; 29: 2890-2901 [PMID: 30421015 DOI: 10.1007/s00330-018-5797-0]
31 Xia C, Zhao A, Liu DC. Optimized GPU Framework for Ultrasound B-Mode Imaging. *2010 4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering* 2010; 1-4 [DOI: 10.1109/ICBBE.2010.5514778]
32 Abbey CK, Nguyen NQ, Insana MF. Effects of frequency and bandwidth on diagnostic information transfer in ultrasonic B-mode imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2012; 59: 1115-1126 [PMID: 22711407 DOI: 10.1109]
33 Dong Y, Wang QM, Li Q, Li LY, Zhang Q, Yao Z, Dai M, Yu J, Wang WP. Preoperative Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma: Radiomics Algorithm Based on Ultrasound Original Radio Frequency Signals. *Front Oncol* 2019; 9: 1203 [PMID: 31799183 DOI: 10.3389/fonc.2019.01203]
34 Dong Y, Zhou L, Xia W, Zhao XY, Zhang Q, Jian JM, Gao X, Wang WP. Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Initial Application of a Radiomic Algorithm Based on Grayscale Ultrasound Images. *Front Oncol* 2020; 10: 353 [PMID: 32266138 DOI: 10.3389/fonc.2020.00353]
35 张影, 张福奎. WHO慢性乙型肝炎感染预防、关护和治疗指南简介. 中国临床医生杂志 2015; 43: 88-92 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.10.036]
36 付甜甜, 蒋卓韵, 丁红, 朱宇莉, 陈伶俐, 王文平, 余锦华. 计算机辅助超声影像组学预测肝纤维化进程的实验研究. 中国超声医学杂志 2019; 3: 1131-1133
37 王伟. 基于机器学习的多模态超声组学在肝纤维化中的诊断价值. 中国超声医学工程学会(Chinese Association of Ultrasound in Medicine and Engineering). 中国超声医学工程学会第十二届全国腹部超声医学学术大会论文汇编 2018; 36
38 宋家琳, 刘翔, 章建全, 刘士远, 王硕鸿, 付静, 赵佳琦, 刁宗平, 盛建国. 高频超声肝实质纹理特征定量评价肝硬化患者肝功能. 中国医学影像技术 2019; 35: 1875-187 [DOI: 10.3233/EFI-199005]

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6月28日; 28(12): 467-474

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.467

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

基础研究 BASIC RESEARCH

白花丹醌对大鼠肝细胞肝癌自噬活性的影响并机制初探

陈 懿, 李 雪, 陈金霞, 林文雅, 张友才

陈懿, 李雪, 陈金霞, 林文雅, 张友才, 温州医科大学附属第一医院感染内科 浙江省温州市 325000

陈懿, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病方面研究.

基金项目: 温州市科技计划项目, No. Y20150016.

作者贡献分布: 此课题由陈懿、李雪、陈金霞、林文雅及张友才设计; 研究过程由陈懿、李雪及林文雅操作完成; 实验研究所用器械及实验步骤由张友才、陈金霞指导; 数据分析由李雪与林文雅完成; 本论文写作由陈懿完成.

通讯作者: 张友才, 博士, 主任医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区, 温州医科大学附属第一医院感染内科. zhangyc0815@163.com

收稿日期: 2020-04-28
修回日期: 2020-05-22
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-28

Effect of plumbagin on autophagy activity in rat hepatocellular carcinoma and underlying mechanism

Yi Chen, Xue Li, Jin-Xia Chen, Wen-Ya Lin, You-Cai Zhang

Yi Chen, Xue Li, Jin-Xia Chen, Wen-Ya Lin, You-Cai Zhang, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325005, Zhejiang Province, China

Supported by: Wenzhou Science and Technology Project, No. Y20150016

Corresponding author: You-Cai Zhang, PhD, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhangyc0815@163.com

Received: 2020-04-28
Revised: 2020-05-22
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-28

Abstract

BACKGROUND

Autophagy is a multi-step lysosomal degradation pathway supporting nutritional cycle and metabolic adaptation, which is considered to be a process of regulating cancer progression. In this study, rats with hepatocellular carcinoma (HCC) were treated with plumbagin to explore its effect on the autophagy activityin HCC, in order to provide a new idea for the treatment of this malignancy.

AIM

To investigate the effect of plumbagin on autophagy activity in aflatoxin B1 (AFB1)-induced rat hepatocellular carcinoma and to explore the possible mechanism involved.

METHODS

AFB1 was used to develop a rat hepatocellular carcinoma model. The rats were then treated with plumbagin. The ultrastructure of liver tissues and autophagic cells was observed by electron microscopy. The expression of AKT1 mRNA and protein was measured by RT-PCR and immunohistochemical staining, respectively. Western blot was used to detect the expression of LC3B I and LC3B II protein in liver tissue.

RESULTS

Autophagy was common in liver tissues of the AFB1-induced cancer model group and plumbagin treated group. Compared with the control group, the expression levels of AKT1 mRNA and protein in the liver tissues of the AFB1-induced cancer model group were significantly increased (t = 17.013 and 9.986, respectively, P < 0.001).The expression of AKT1 mRNA in liver tissue of rats treated with 2 mg/kg and 3 mg/kg plumbagin was significantly lower than that of

the AFB1-induced cancer model group (t = -2.378, P = 0.030; t = -17.980, P < 0.001). Compsared with the AFB1-induced cancer model group, the LC3B-II/I ratio in the liver tissue of rats treated with 2 mg/kg and 3 mg/kg plumbagin was significantly increased (t = 2.420, P = 0.028; t = 35.136, P < 0.001). The LC3B-II/I ratio in rat liver tissue was significantly different between the 2 mg/kg and 3 mg/kg plumbagin treatment groups (t = 21.316, P < 0.001). There was a significant correlation between the expression of AKT1 mRNA and the LC3B-II/I ratio in the liver tissue of rats treated with 3 mg/kg plumbagin (r = -0.611, P = 0.035).

CONCLUSION

Plumbagin may enhance the autophagy activity of rat HCC cells by inhibiting the expression of ATK1.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Plumbago zeylanica; Quinones; AKT1; Autophagy

Citation: Chen Y, Li X, Chen JX, Lin WY, Zhang YC. Effect of plumbagin on autophagy activity in rat hepatocellular carcinoma and underlying mechanism. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 467-474
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/467.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.467

摘要

背景

自噬是一个支持营养循环和代谢适应的多步骤溶酶体降解途径, 被认为是一个调节癌症进展的过程. 本研究使用白花丹醌处理大鼠肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞, 探究其对HCC自噬活性影响, 为HCC治疗提供新的思路.

目的

探讨白花丹醌对黄曲霉毒素B1 (aflatoxin B1, AFB1)诱导型大鼠HCC细胞自噬活性的影响, 分析其发生的可能机制.

方法

AFB1制作大鼠HCC模型并用白花丹醌干预, 透射电镜观察肝组织和自噬细胞的超微结构. RT-PCR和免疫组织化学染色技术测AKT1 mRNA和蛋白的表达. Western Blot测肝组织中LC3BⅠ、LC3BⅡ蛋白表达.

结果

AFB1诱癌模型组和白花丹醌处理组大鼠肝组织中多见细胞自噬现象. 与对照组相比, AFB1诱癌模型组大鼠肝组织中AKT1 mRNA和蛋白表达水平明显增加(t值分别为17.013、9.986, 均P<0.001); 2 mg/kg、3 mg/kg白花丹醌处理组大鼠肝组织中AKT1 mRNA表达明显低于AFB1诱癌模型组(前者t = -2.378、P = 0.030; 后者t = -17.980, P<0.001). 与AFB1诱癌模型组相比, 2 mg/kg白花丹醌、3 mg/kg白花丹醌处理组大鼠肝组织中LC3B-II/I比值均明显升高(前者t = 2.420, P = 0.028; 后者t = 35.136, P<0.001), 大鼠肝组织中LC3B-II/I比值在2 mg/kg白花丹醌和3 mg/kg白花丹醌处理组间的差异有统计学意义(t = 21.316, P<0.001). 3 mg/kg白花丹醌处理组大鼠肝组织中AKT1 mRNA表达与LC3B-II/I比值间存在明显相关性(r = -0.611, P = 0.035).

结论

白花丹醌可能通过抑制ATK1表达, 增强大鼠HCC细胞自噬活性.

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

关键词: 肝细胞癌; 白花丹; 醌类; AKT1; 自噬

核心提要: 白花丹醌具抗菌、抗氧化、抗肝损伤、逆转肝纤维化以及抗肿瘤作用, 我们的研究显示白花丹醌能有效抑制AFB1诱导性大鼠肝细胞癌组织AKT 1表达, 进而推测白花丹醌可能通过抑制AFB1诱导性大鼠肝细胞癌组织AKT1表达, 诱导肝细胞癌细胞自噬活性.

文献来源: 陈懿, 李雪, 陈金霞, 林文雅, 张友才. 白花丹醌对大鼠肝细胞肝癌自噬活性的影响并机制初探. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 467–474
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/467.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.467

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶性程度高, 发展迅速, 且易于复发. 手术难以切除或失去根治机会, 对化疗药物不敏感, 经导管动脉化疗栓塞术等可能会加重癌肿组织缺血、缺氧, 改变肿瘤细胞内基因转录活性, 启动应激反应, 诱导肿瘤细胞逃逸凋亡, 是严重危害人类生命健康的重大疾病之一.

PI3K/AKT/mTOR信号通路在细胞适应生理条件和环境压力过程中, 发挥极其重要的负向调节作用, 是自噬启动阶段的关键分子之一, 同时参与肿瘤细胞迁移、黏附、细胞基质的降解[1,2]. 白花丹醌是天然的植物化学物质, 具有抗菌、抗氧化、抗肝损伤以及逆转肝纤维化的作用[3-5]. 有报道称白花丹醌可能通过PI3K/AKT信号传导途径, 影响肿瘤细胞自噬活性, 具有抗肿瘤作用[6,7]. 但其对肝细胞癌的发生和进展的影响目前仍未见报道. 本研究拟借助黄曲霉毒素B1 (aflatoxin B1, AFB1)诱导型大鼠HCC模型, 研究中药白花丹醌对大鼠早期HCC

细胞自噬活性的影响, 并探讨其抗肝细胞癌机制是否与PI3K/AKT信号通路相关.

1 材料和方法

1.1 材料 4周龄清洁级近交系雄性Wistar大鼠, 体重60-80 g, 由中国科学院上海实验动物中心提供. AFB1为美国Sigma公司产品(批号A6636), 白花丹醌购自美国Sigma公司, 二甲基亚砜(DMSO)和2-乙酰氨基芴(2-AAF)购于广州伟伯化工有限公司(编号226388、304-28-9), 2-AFF饲料为将基本饲料粉碎后, 按150 g/1000 g比例充分混合而成. 总RNA提取(TaKaRa RNAiso Plus)、cDNA合成及RT-PCR扩增试剂盒(TaKaRa RNA PCR Kit 3.0)均为大连宝生物工程有限公司产品. Akt抗体购自上海雷浩信息科技有限公司; 磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)一抗购自武汉博士德生物工程有限公司; 二抗、二氨基联苯胺(DAB)购自北京中衫金桥生物技术有限公司. 兔抗LC3B抗体(北京华夏远洋科技有限公司, 产品编号: AL221). 二喹啉甲酸(BCA)购自上海润成生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立: 55只雄性Wistar大鼠按清洁级动物要求养在温州医科大学实验动物中心, 温度控制在24 ℃±1 ℃, 相对湿度45%-70%. 基本饲料安静饲养1 wk后分成对照组, AFB1诱癌模型组、2 mg/kg白花丹醌处理组和3 mg/kg白花丹醌处理组; 对照组10只, 其他每组15只. 对照组给予0.9%氯化纳溶液 2 mL/Kg腹腔注射, 其他组大鼠腹腔注射AFB1 (400 μg/kg, AFB1用15 mL DMSO溶剂混匀), 每周6次, 持续2 wk; 2-AFF饲料喂养2 wk后, 重复上述制作过程(13 wk后用基本饲料喂养), 于37周时停药[8]. 白花丹醌处理组大鼠在应用AFB1基础上, 于第6周起腹腔注射白花丹醌, 每周2次. 于实验第37周断颈处死所有大鼠. 模型制作过程中任大鼠自由饮水、进食.

1.2.2 透射电镜组织超微病理观察: 将所取新鲜肝组织切成1 mm^3大小, 用2.5%戊二醛固定, PBS 漂洗后, 1%锇酸固定, 制成2 μm超薄切片, 用醋酸双氧铀、枸橼酸铅双重染色, HITACHI日本H-7500型透射电镜观察.

1.2.3 AKT1mRNA表达(RT-PCR): 用RNAiso Plus试剂提取总RNA, 紫外分光光度计测吸光度(A)值, 以A260/A280 = 1.8-2.0为RNA质量判断标准. 按试剂盒说明书要求合成cDNA. AKT1上游引物: 5'-CCACAGGTCGCTACTATGCC-3', 下游引物: 5'-GTCCAGGGCGGACACAATCT-3'; GAPDH上游引物5'-TTCAACGGCACAGTCAAGG-3', 下游引物5'-CACCAGTGGATGCAGGGAT-3'; 产物长度分别为275 bp、477 bp. 反应条件: 94 ℃预变性5 min后, 95 ℃ 30 s, 52 ℃ 30 s, 72 ℃ 45 s, 循环30次后, 72 ℃延伸5 min. 取PCR反应产物5 μL, 用2%琼脂糖凝胶电泳分离后, 在凝胶成像系统(Biosens Sc 810)分析结果.

1.2.4 AKT1免疫组织化学染色: 按过氧化物酶标记链霉亲和素法试剂盒说明书操作. 60 ℃烤片1 h, 二甲苯、乙醇脱蜡至水, 3%过氧化氢溶液 37 ℃温育阻断内源性过氧化物酶, 0.01%枸橼酸缓冲液高压修复, 自然冷却后滴加AKT1一抗(1:50稀释), 4 ℃温育过夜; 滴加二抗及链霉亲和素-过氧化物酶, DAB显色, 苏木精复染, 脱水、封片. 用PBS代替一抗作阴性对照.

1.2.5 Western Blot检测肝组织中LC3BⅠ、LC3BⅡ蛋白: 自噬形成时, 胞浆型LC3(即LC3-I)会酶解掉一小段多肽, 转变为(自噬体)膜型(即LC3-II), 因此, LC3-II/I比值的大小可估计自噬水平的高低. 取-80 ℃保存的肝组织, 各组大鼠肝组织均取0.1 g, 冰浴, 加500 μL组织裂解液和5 μL 磷酸酶抑制剂, 冰浴匀浆, 4 ℃, 以13800Íg离心10 min, 收集上清液置-80 ℃冰箱保存. 使用前用BCA蛋白浓度检测法检测蛋白水平, 蛋白稀释至50 ng/μL 后取15 μL上样, 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜至二氟化树脂膜, 5%脱脂奶粉封闭, 一抗封闭4 ℃过夜, 二抗(羊抗兔) 37 ℃温育1 h, 增强化学发光法检测蛋白表达, Gel-Pro 3.1软件测定各条带的灰度值, 经内参照GAPDH校正后得到蛋白相对表达量.

统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计学处理, 计量数据用mean±SD表示, 各组样本均数比较采用单因素方差分析, Levene法检验方差齐性, 方差齐时采用LSD-*t*检验, 方差不齐时采用Dunnett T3检验, $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠肝组织超微病理改变 实验大鼠中, 对照组大鼠无死亡, AFB1诱癌模型组7只大鼠死亡, 死亡率为46.67% (7/15), 2 mg/kg白花丹醌处理组5只大鼠死亡, 死亡率为33.33% (5/15), 3 mg/kg白花丹醌处理组3只大鼠死亡, 死亡率为 20.00% (3/15). 对照组大鼠肝组织质地柔软, 表面光滑, 边缘整齐, 肝小叶结构正常, 肝细胞索排列规则有序, 未见炎性反应、变性和坏死. 模型组和处理组大鼠, 肝表面可见微小颗粒, 或大小不一结节, 或肿块, 肝细胞核异型性明显, 病理检查证实有肝癌发生.

电镜下肝细胞肿胀明显, 核体积增大, 核膜固缩, 异染色质在核膜下聚集, 核仁深染(图1A). 细胞浆内线粒体数目增多、肿胀, 嵴变短、减少, 基质密度增加, 呈粗颗粒状. 粗面内质网增生, 呈囊性扩张或成泡状. 部分肝细胞内可见线管状滑面内质网增生. 糖原颗粒可见. 瘤

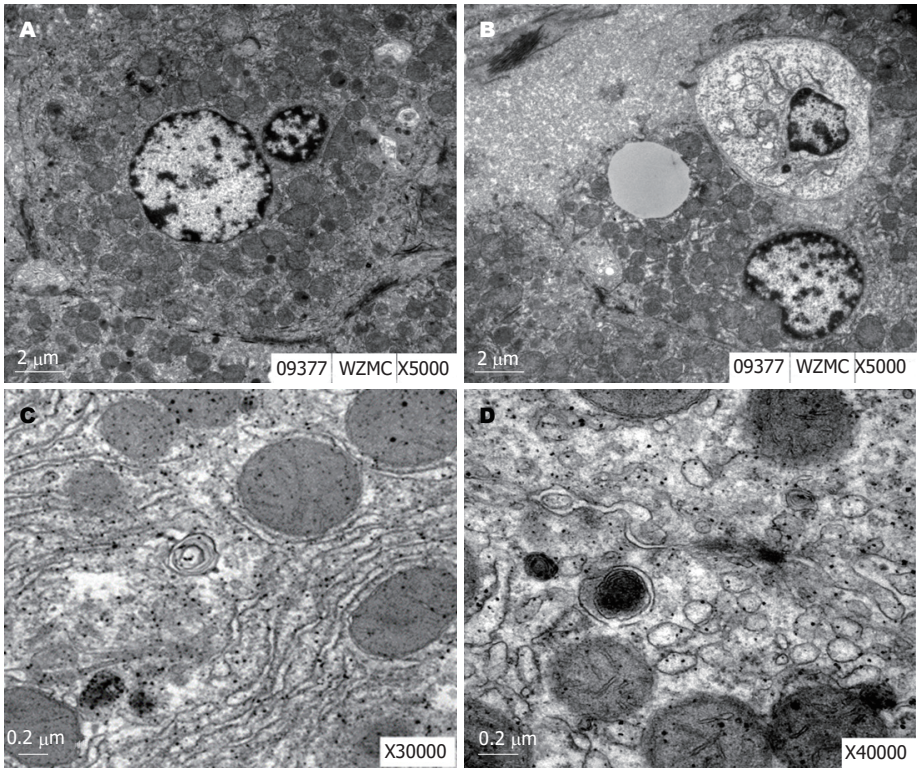


图 1　大鼠肝组织超微病理. A: 肿瘤组织; B肿瘤组织; C: 自噬细胞; D: 自噬细胞.

细胞大小不一致, 胞核深染、大小不均. 核膜曲折内陷或外凸, 异染色质丰富, 呈粗颗粒状弥漫分布或凝集成块堆集在核膜下. 可见巨核、双核, 甚至多核, 胞核形态不规整, 可见怪异核, 核仁体积增大, 数目增多, 形态不规则, 靠边(图1B).

3 mg/kg白花丹醌处理组大鼠肝癌组织中多见细胞自噬现象(8例), AFB1诱癌模型2例, 2 mg/kg白花丹醌处理组4例. 电镜下细胞内大块致密物沉积 , 核固缩、浓集, 细胞器少见(图1B), 新月状或杯状, 双层或多层膜, 有包绕胞浆成分的趋势(图1C). 双层或多层膜的液泡状结构, 内含胞浆成分, 如线粒体(图1D).

2.2 肝组织中AKT1表达 AKT1 mRNA表达(RT-PCR)结果(图2), AFB1诱癌模型组与对照组比较, 大鼠肝组织中AKT1 mRNA 和蛋白表达水平均明显增加, 差异有统计学意义(t值分别为17.013、9.986, 均P<0.001); 2 mg/kg白花丹醌处理组与AFB1诱癌模型组, 大鼠肝组织中AKT1 mRNA表达明显下降, 差异有统计学意义(t = -2.378, P = 0.030), 蛋白表达水平稍有减少, 但差异无统计学意义(t = -1.811, P = 0.089); 3 mg/kg白花丹醌处理组与AFB1诱癌模型组, 大鼠肝组织中AKT1 mRNA和蛋白表达明显下降, 差异有统计学意义(t值分别为-17.980、-4.247, 均P<0.001)(见表1). 免疫组织化学结果显示(图3), AKT1阳性为细胞核染成棕黄色, 阴性为细胞核淡蓝色. 对照组大鼠肝组织AKT1蛋白在汇管周围少量表达, 肝细胞内几乎无表达; AFB1诱癌模型组大鼠肝组织AKT1蛋白在汇管区和部分肝细胞核表达, 表达量较对照组明显增加, 经白花丹醌处理后, 肝组织AKT1蛋白表达量稍有减少, 而3 mg/kg白花丹醌处理组表达显著减少.

2.3 肝组织中LC3B-Ⅰ、LC3B-Ⅱ蛋白表达 Western印迹检测肝组织中LC3BⅠ、LC3BⅡ蛋白结果(图4), 与对照组比较, AFB1诱癌模型组大鼠肝组织中LC3B-II/I比值稍有上升, 差异无显著性(t = 2.053, P = 0.057). 与AFB1诱癌模型组比较, 2 mg/kg白花丹醌和3 mg/kg白花丹醌处理组大鼠肝组织中LC3B-II/I比值均明显升高, 差异有统计学意义(t = 2.420, P = 0.028; t = 35.136, P<0.001), 大鼠肝组织中LC3B-II/I比值在2 mg/kg白花丹醌和3 mg/kg白花丹醌处理组之间的差异有统计学意义(t = 21.316, P<0.001)(表2).

2.4 肝组织中AKT1 mRNA表达与LC3B-II/I比值的相关性 在3 mg/kg白花丹醌处理组大鼠肝细胞癌组织中, 其AKT1 mRNA表达与LC3B-II/I比值间存显著负相关(r = -0.611, P = 0.035), 见图5.

3 讨论

PI3K/AKT/mTOR信号通路在细胞适应生理条件和环境压力过程中, 发挥极其重要的负向调节作用, 是自噬启动阶段的关键分子, 参与肿瘤细胞迁移、黏附、细胞基质的降解[9]. 活化的AKT可直接磷酸化mTOR的Ser2448

表 1　AFB1诱导肝细胞癌模型大鼠肝组织中AKT1 mRNA、蛋白表达(mean ± SD)

组别	鼠数(只)	AKT 1 mRNA	AKT 1蛋白
对照组	10	0.9771 ± 0.0289	1.143 ± 0.084
AFB1诱癌模型组	8	1.3336 ± 0.0582[a]	1.357 ± 0.097[d]
2 mg/kg白花丹醌处理组	10	1.2763 ± 0.0441[b]	1.277 ± 0.089[e]
3 mg/kg白花丹醌处理组	12	1.0173 ± 0.0166[c]	1.212 ± 0.056[f]

与对照组比较, [a]t = 17.013, P<0.001; 与AFB1诱癌模型组比较, [b]t = −2.378, P = 0.030; 与AFB1诱癌模型组比较, [c]t = −17.980, P<0.001; 与对照组比较, [d]t = 9.986, P<0.001; 与AFB1诱癌模型组比较, [e]t = −1.811, P = 0.089; 与AFB1诱癌模型组比较, [f]t = −4.247, P<0.001.

表 2　AFB1诱导肝细胞癌模型大鼠肝组织中LC3-II/I比值的变化(mean ± SD)

组别	鼠数(只)	LC3-II/I比值
对照组	10	0.9293 ± 0.3179
AFB1诱癌模型组	8	1.1978 ± 0.2095[a]
2 mg/kg白花丹醌处理组	10	1.4982 ± 0.2961[b]
3 mg/kg白花丹醌处理组	12	3.3202 ± 0.0272[cd]

与对照组比较, [a]t = 2.053, P = 0.057; 与AFB1诱癌模型组比较, [b]t = 2.420, P = 0.028; 与AFB1诱癌模型组比较, [c]t = 35.136, P<0.001; 与2 mg/kg白花丹醌处理组比较, [d]t = 21.316, P<0.001.

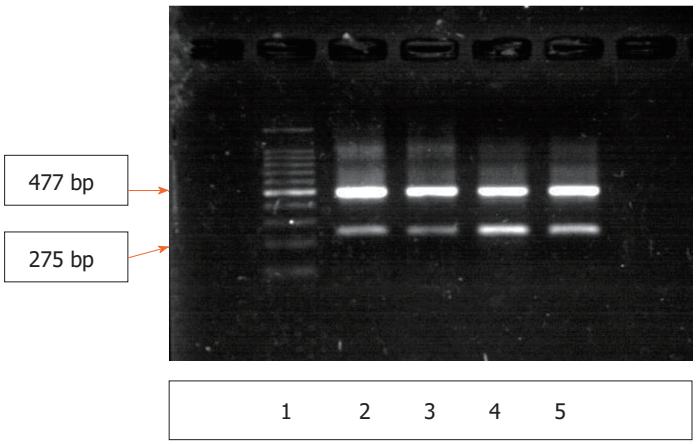


图 2　RT-PCR法测AKT mRNA表达. 1: 分子量marker; 2: 3 mg/kg白花丹醌处理组; 3: 对照组; 4: AFB1诱癌模型组; 5: 2 mg/kg白花丹醌处理组.

位点, 激活下游分子mTOR, 后者引起自噬蛋白Atg13过磷酸化, 使Atg13与Atg1相互作用的亲和力降低, 调控与细胞自噬发生相关的多种效应分子的磷酸化, 调控自噬蛋白的转录和转位过程. mTOR激酶活性受抑制时, Atg13部分脱磷酸化, 诱导自噬的发生[10]. 自噬是细胞质蛋白和细胞器降解的主要途径, 与肿瘤抑制相关, 特别是在肝脏[11].

白花丹醌, 为一种具有潜在的抗癌活性的萘醌化合物. 有研究报道, 白花丹醌的提纯物可能通过ERK和PI3K抑制剂, 快速诱导自噬活性, 显著抑制裸鼠MDA-MB-231乳腺癌细胞的生长, 具有强有力的广谱抗肿瘤活性[6]. Ma等[12]报道, 白花丹醌通过活化细胞自噬途径和线粒体介导的凋亡途径, 显著抑制AGS胃癌细胞增殖、抑制细胞浸润和迁移. Lin等[13]报道, 白花丹醌以剂量和时间依赖方式, 抑制人肝癌SMMC-7721细胞株的细胞增殖, SMMC-7721 细胞内有自噬体形成和LC3 蛋白表达, 有效抑制裸鼠移植瘤的生长, 诱导细胞凋亡、自噬. 我们的实验电镜结果显示, 白花丹醌处理组大鼠肝癌组织中多见细胞自噬现象. 与AFB1诱癌模型组比较, 2 mg/kg白花丹醌和3 mg/kg白花丹醌处理组大鼠肝组织中LC3B-II/I比值均明显升高, 以3 mg/kg白花丹醌处理组更显著. 结合电镜结果, 我们发现, 白花丹醌可显

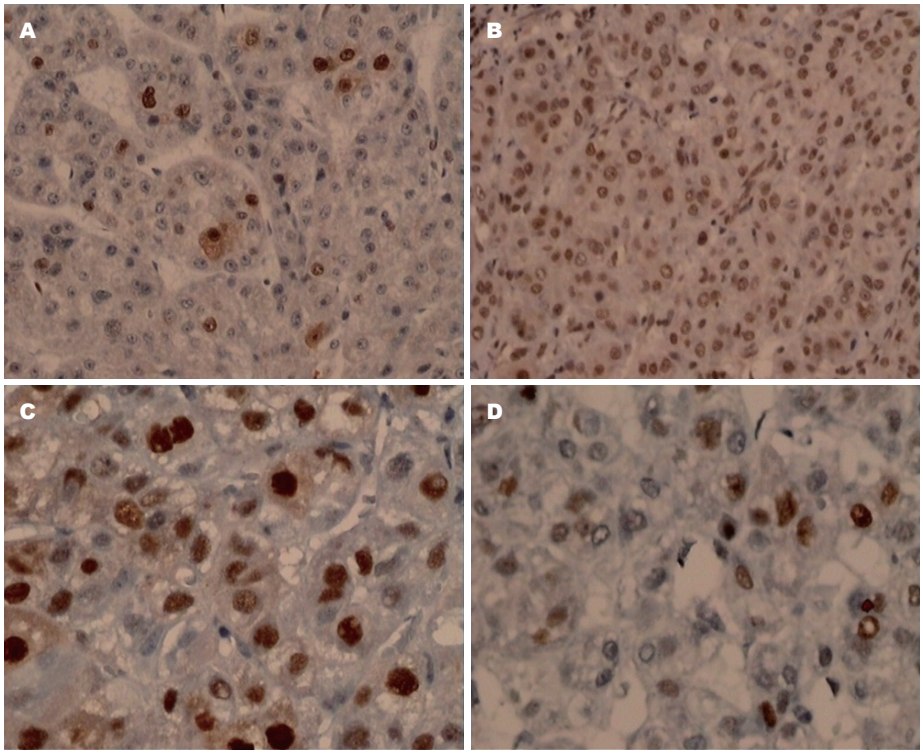


图 3　各组实验大鼠肝组织AKT 1免疫组织化学染色(DAB显色). A: 对照组; B: AFB1诱癌模型组; C: 2 mg/kg白花丹醌处理组; D: 3 mg/kg白花丹醌处理组(A、B放大100倍, C、D放大200倍). DAB: 二氨基联苯胺.

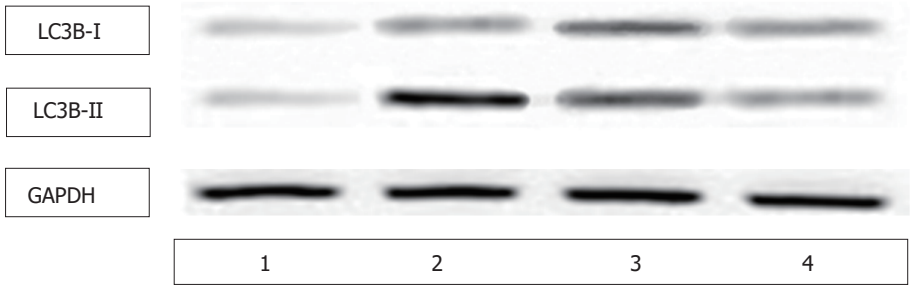


图 4　Western blot法测肝组织中LC3B Ⅰ、LC3B Ⅱ蛋白表达. 1: 对照组; 2: 3 mg/kg白花丹醌处理组; 3: 2 mg/kg白花丹醌处理组; 4: AFB1诱癌模型组.

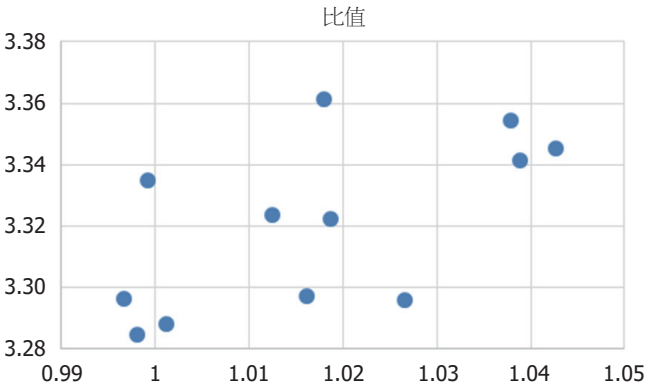


图 5　3 mg/kg白花丹醌处理组肝细胞癌组织中AKT1 mRNA表达与LC3B-Ⅱ/Ⅰ比值间相关性分析.

著增加AFB1诱导型大鼠肝癌细胞自噬活性.

白花丹醌具有抗肿瘤作用, 但其抗癌机制尚未阐明. Xue等[14]报道, 白花丹醌可能通过抑制AKT/mTOR信号通路, 增加细胞内活性氧物质的含量, 提高顺铂对

CAL27细胞、顺铂耐受的CAL27/CDDP细胞的细胞毒性、凋亡和自噬作用, 抑制舌鳞状细胞癌发生和进展. 我们的实验结果显示, AFB1诱癌模型组大鼠肝组织中AKT1 mRNA和蛋白表达水平均明显增加, 应用3 mg/kg白花丹醌预处理后, 大鼠肝组织中AKT1 mRNA和蛋白表达明显下降. 这些证据表明, 白花丹醌能有效抑制AFB1诱导性大鼠肝细胞癌组织中AKT1表达, 这证实了白花丹醌可能通过抑制AKT/mTOR信号通路, 发挥抗肝脏肿瘤作用.

有部分研究报道了自噬与肿瘤进展的关系, 但HCC肿瘤组织中AKT表达与自噬活性之间相关性的研究, 目前少有报道. 我们的研究结果显示, AFB1诱导型大鼠肝细胞癌组织中, AKT1 mRNA表达与LC3B-II/I比值存在显著负相关(P = 0.035). 我们推测HCC组织中自噬活性的增加, 可能抑制AKT的表达.

综上所述, 我们发现AFB1诱导HCC模型大鼠肝组织中, AKT1表达明显升高, 应用白花丹醌可显著抑制AKT1表达, 使肝肿瘤组织中自噬活性增加, 且AKT1表达与自噬活性之间存在显著负相关. 因此, 我们推测白花丹醌可能通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路, 抑制AFB1诱导型大鼠肝细胞癌组织中AKT1的表达, 增加肝癌细胞自噬活性, 从而发挥抗肝脏肿瘤的作用. 然而, 白花丹醌药理活性广泛, 对组织氧环境、细胞内氧压力的改变, 也有可能改变细胞自噬活性, 除PI3K/AKT/mTOR信号通路外, 且存在多种影响细胞自噬活性的信号传导途径. 因此, 白花丹醌抗肿瘤的机制有待进一步研究.

文章亮点

实验背景

自噬在调节肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的进展中起重要作用. 白花丹醌具有抗肿瘤作用, 但抗癌机制未明确. 本研究采用白花丹醌干预黄曲霉毒素B1 (aflatoxin B1, AFB1)诱导型大鼠HCC细胞, 探究其对HCC自噬活性影响及潜在机制.

实验动机

白花丹醌是天然的植物化学物质, 探究其对HCC自噬活性的影响及潜在机制, 对药物的临床应用具有积极意义.

实验目标

探究白花丹醌对大鼠HCC自噬活性影响, 并初步探究其潜在机制.

实验方法

制作大鼠HCC模型并用白花丹醌干预, 透射电镜观察肝组织和自噬细胞的超微结构. RT-PCR和免疫组织化学染色技术测AKT1 mRNA和蛋白的表达. Western Blot测肝组织中LC3BⅠ、LC3BⅡ蛋白表达.比较各组间AKT1 mRNA和蛋白表达差异, 及LC3B-Ⅱ/Ⅰ比值差异.

实验结果

白花丹醌可显著增加AFB1诱导型大鼠HCC细胞自噬活性. AFB1诱癌模型组大鼠肝组织中AKT1 mRNA 和蛋白表达水平均明显增加, 应用3 mg/kg白花丹醌预处理后, 大鼠肝组织中AKT1 mRNA和蛋白表达明显下降.

实验结论

白花丹醌可能通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路, 抑制AFB1诱导型大鼠HCC组织中AKT1的表达, 增加HCC细胞自噬活性, 从而发挥抗HCC的作用.

展望前景

白花丹醌可以增加HCC自噬活性, 抑制早期HCC进展, 为药物的临床应用提供一定的理论基础.

4 参考文献

1 Liu H, Gong X, Yang K. Overexpression of the clock gene Per2 suppresses oral squamous cell carcinoma progression by activating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Cancer* 2020; 11: 3655-3666 [PMID: 32284762 DOI: 10.7150/jca.42771]

2 Helmy MW, Ghoneim AI, Katary MA, Elmahdy RK. The synergistic anti-proliferative effect of the combination of diosmin and BEZ-235 (dactolisib) on the HCT-116 colorectal cancer cell line occurs through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR/NF-κB axis. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 2217-2230 [PMID: 32088816 DOI: 10.1007/s11033-020-05327-4]

3 Zaki AM, El-Tanbouly DM, Abdelsalam RM, Zaki HF. Plumbagin ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats: Role of high mobility group box 1 in inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 785-793 [PMID: 29990872 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.004]

4 Giménez-Garzó C, Urios A, Agustí A, Mangas-Losada A, García-García R, Escudero-García D, Kosenko E, Ordoño JF, Tosca J, Giner-Durán R, Serra MA, Felipo V, Montoliu C. Cirrhotic patients withminimal hepatic encephalopathy have increased capacity to eliminate superoxide and peroxynitrite in lymphocytes, associated with cognitive impairment. *Free Radic Res* 2018; 52: 118-133 [PMID: 29262736 DOI: 10.1080/10715762.2017.1420183]

5 陈小维, 张伟伟, 陈金霞, 张友才, 陈永平, 李骥. 白花丹醌对肝纤维化大鼠磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号转导通路的影响. 中华传染病杂志 2013; 31: 519-523 [DOI: 10.1353/shb.2013.0048]

6 Tripathi SK, Rengasamy KRR, Biswal BK. Plumbagin engenders apoptosis in lung cancer cells via caspase-9 activation and targeting mitochondrial-mediated ROS induction. *Arch Pharm Res* 2020; 43: 242-256 [PMID: 32034669 DOI: 10.1007/s12272-020-01221-6]

7 Ghosh SK, Ganta A, Spanjaard RA. Discovery and cellular stress pathway analysis of 1,4-naphthoquinone derivatives with novel, highly potent broad-spectrum anticancer activity.

J Biomed Sci 2018; 25: 12 [PMID: 29422060 DOI: 10.1186/s12929-018-0408-6]
8 李果, 朱柱, 戴小明, 余子建. 肝癌动物模型建立的研究进展. 医学综述 2018; 24: 285-289
9 Zhang M, Liu S, Chua MS, Li H, Luo D, Wang S, Zhang S, Sun C, Han B. Correction: SOCS5 inhibition induces autophagy to impair metastasis in hepatocellular carcinoma cells via the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Cell Death Dis* 2019; 10: 799 [PMID: 31641102 DOI: 10.1038/s41419-019-2009-z]
10 Li F, Vierstra RD. Arabidopsis ATG11, a scaffold that links the ATG1-ATG13 kinase complex to general autophagy and selective mitophagy. *Autophagy* 2014; 10: 1466-1467 [PMID: 24991832 DOI: 10.4161/auto.29320]
11 Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, Eishi Y, Hino O, Tanaka K, Mizushima N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev* 2011; 25: 795-800 [PMID: 21498569 DOI: 10.1101/gad.2016211]
12 Ma X, Yin X, Liu H, Chen Q, Feng Y, Ma X, Liu W. Antiproliferative activity of plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) in human gastric carcinoma cells is facilitated via activation of autophagic pathway, mitochondrial-mediated programmed cell death and inhibition of cell migration and invasion. *J BUON* 2019; 24: 2000-2005 [PMID: 31786867]
13 Lin Y, Chen Y, Wang S, Ma J, Peng Y, Yuan X, Lv B, Chen W, Wei Y. Plumbagin induces autophagy and apoptosis of SMMC-7721 cells in vitro and in vivo. *J Cell Biochem* 2019; 120: 9820-9830 [PMID: 30536473 DOI: 10.1002/jcb.28262]
14 Xue D, Pan ST, Zhou X, Ye F, Zhou Q, Shi F, He F, Yu H, Qiu J. Plumbagin Enhances the Anticancer Efficacy of Cisplatin by Increasing Intracellular ROS in Human Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 5649174 [PMID: 32308804 DOI: 10.1155/2020/5649174]

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6月28日; 28(12): 475-485

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.475

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

基础研究 BASIC RESEARCH

真核起始因子3e亚基与原发性肝细胞癌的发生与发展正相关

张 珊, 陈忠伟, 孟诗敏, 丁庆林, 钟自彪, 魏艳红, 叶啟发, 胡康洪

张珊, 陈忠伟, 孟诗敏, 丁庆林, 魏艳红, 胡康洪, 湖北工业大学生物工程与食品学院湖北省工业微生物重点实验室中德生物医学中心 教育部及国家外专局“细胞调控与分子药物学科111创新引智基地” 湖北省武汉市 430068

钟自彪, 叶啟发, 武汉大学肝胆疾病研究院 武汉大学中南医院 湖北省武汉市 430071

张珊, 硕士研究生, 研究方向为分子病毒学.

基金项目: 湖北工业大学高层次人才启动基金, No. 337203; 武汉大学医学腾飞计划, No. TFLC 2018003.

作者贡献分布: 此课题由胡康洪和叶啟发设计; 研究过程由张珊、陈忠伟、孟诗敏及丁庆林操作完成; 数据分析由张珊、钟自彪、魏艳红完成; 论文写作由胡康洪和张珊完成.

通讯作者: 胡康洪, 博士, 教授, 430068, 湖北省武汉市南李路28号, 湖北工业大学中德生物医学中心 教育部及国家外专局“细胞调控与分子药物学科111创新引智基地”. hukh@hbut.edu.cn

收稿日期: 2020-05-07
修回日期: 2020-05-16
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-28

Eukaryotic initiation factor 3e subunit is positively associated with tumorigenesis and development of hepatocellular carcinoma

Shan Zhang, Zhong-Wei Chen, Shi-Min Meng, Qing-Lin Ding, Zhi-Biao Zhong, Yan-Hong Wei, Qi-Fa Ye, Kang-Hong Hu

Shan Zhang, Zhong-Wei Chen, Shi-Min Meng, Qing-Lin Ding, Yan-Hong Wei, Kang-Hong Hu, School of Bioengineering and Food Science, Hubei Provincial Key Laboratory of Industrial Microbiology, Sino-German Biomedical Center, National “111” Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, Hubei Province, China

Zhi-Biao Zhong, Qi-Fa Ye, Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Supported by: the Initial Project for High Level Talents of Hubei University of Technology, No. 337203; the Medical Development Project of Wuhan University, No. TFLC 2018003.

Corresponding author: Kang-Hong Hu, PhD, Professor, Hubei Provincial Key Laboratory of Industrial Microbiology, Sino-German Biomedical Center, National “111” Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics, Hubei University of Technology, 28 Nanli Road, Wuhan 430068, Hubei Province, China hukh@hbut.edu.cn

Received: 2020-05-07
Revised: 2020-05-16
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-28

Abstract

BACKGROUND

Eukaryotic initiation factor 3 (eIF3) is one of the most complex translation initiation factors in mammalian cells. Eukaryotic initiation factor 3e subunit (eIF3e) is a member of the 13 subunits of eIF3, and its dysregulated expression is closely related to the occurrence and development of cancer. However, the role of eIF3e in different types of malignant tumor is contradictory. So far, the role of eIF3e in primary hepatocellular carcinoma (HCC) has been unknown.

AIM

To study the role of eIF3e during tumorigenesis and development of HCC.

METHODS

Freshly isolated liver cancer tissues and adjacent tissues from five randomly selected patients with HCC were collected during operation of liver transplantation. The levels of mRNA and protein expression of eIF3e in liver cancer tissues and adjacent tissues were detected by qRT-PCR and Western blot, respectively. An eIF3e-

containing plasmid, pcDNA3.1-eIF3e, or an eIF3e-silencing short hairpin RNA plasmid, pSuper-sheIF3e, was transiently transfected into HepG2 cells, and the levels of mRNA and protein expression of eIF3e were analyzed by qRT-PCR and Western Blot, respectively, to confirm that eIF3e expression was up-regulated by pcDNA3.1-eIF3e or down-regulated by pSuper-sheIF3e. To study the effect of altered eIF3e expression on cellular behavior, Cell Counting Kit-8 approach was used to evaluate cell proliferation, scratch test was used to observe cell migration, and flow cytometric analysis was performed to assess cell apoptosis. Finally, the effect of eIF3e on tumor growth was evaluated by tumor-forming experiment in nude mice.

RESULTS

Compared with the adjacent tissues, eIF3e was up-regulated in HCC tissues. Cellular experiments showed that the transcription levels of eIF3e mRNA in HepG2 and Huh7 cells were higher than those in HL7702 cells. After HepG2 cells were transiently transfected by pcDNA3.1-eIF3e or pSuper-sheIF3e, it was found that up-regulated eIF3e increased proliferation and migration of HepG2 cells, but had no effect on cellular apoptosis, while down-regulated eIF3e decreased proliferation and migration, and accelerated apoptosis. The results in nude mice showed that eIF3e promoted tumor growth *in vivo*.

CONCLUSION

Overexpression of eIF3e is positively associated with tumorigenesis and development of HCC. Therefore, eIF3e has the potential to become a novel target for clinical treatment of HCC.

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

Key Words: Eukaryotic initiation factor 3e subunit; Primary hepatocellular carcinoma; Proliferation; Migration; Apoptosis; Tumorigenesis

Citation: Zhang S, Chen ZW, Meng SM, Ding QL, Zhong ZB, Wei YH, Ye QF, Hu KH. Eukaryotic initiation factor 3e subunit is positively associated with tumorigenesis and development of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 475-485
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/475.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.475

摘要

背景

真核起始因子3 (eukaryotic initiation factor 3, eIF3)是哺乳动物细胞中最复杂的翻译起始因子, 真核起始因子3e亚基(eukaryotic initiation factor 3e subunit, eIF3e)是eIF3 13个亚基中的一个, 其表达水平的失调与癌症的发生和发展密切相关. 然而, eIF3e在不同类型的恶性肿瘤中的报道相互矛盾. 迄今为止, eIF3e在原发性肝细胞癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用不明.

目的

研究eIF3e在HCC发生和发展中的作用.

方法

从临床上随机获取5例HCC病人手术后的新鲜肝癌组织及癌旁组织标本, 用qRT-PCR和Western Blot分别定量检测肝癌组织和癌旁组织内eIF3e的mRNA转录水平和蛋白表达水平. 通过转染eIF3e过表达质粒或eIF3e干扰质粒进入HepG2, 用qRT-PCR及Western Blot分别定量检测细胞内eIF3e转录和翻译表达水平, 证实eIF3E过表达上调和干扰后的下调. 用Kit-8细胞计数法(Cell Counting Kit-8, CCK-8)评价细胞增殖行为; 用划痕实验观察细胞迁移行为; 用流氏分析法调查细胞凋亡行为; 运用裸鼠成瘤实验评价eIF3e对肿瘤生长的影响.

结果

和癌旁组织比较, 发现肝癌组织中eIF3e上调. 细胞实验证实, 肝癌细胞系HepG2及Huh7中eIF3e mRNA转录水平均高于正常肝细胞系HL7702. 过表达质粒和干扰质粒分别瞬时转染HepG2, 发现eIF3e上调后增强了HepG2增殖和迁移行为, 但对细胞凋亡无影响; 而eIF3e下调后, 减弱了HepG2增殖和迁移行为, 促进凋亡; 裸鼠实验结果证实eIF3e促进肿瘤生长.

结论

eIF3e的过表达与原发性肝细胞癌的发生和发展正相关, 有潜力成为HCC治疗新靶点.

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

关键词: 真核起始因子3e亚基; 原发性肝细胞癌; 增殖; 迁移; 凋亡; 肿瘤发生

核心提要: 已陆续有报道真核起始因子3e亚基(eukaryotic initiation factor 3e subunit, eIF3e)在不同类型的恶性肿瘤中发挥作用, 但其究竟是致癌基因还是抑癌因子仍有争议. 迄今为止, eIF3e在原发性肝细胞癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用尚不清楚. 本论文通过组织水平、细胞模型和动物实验系统地调查了eIF3e在HCC发生和发展中的作用, 发现该基因的表达与肝癌细胞增殖、迁移、凋亡等行为正相关, 裸鼠实验结果证实eIF3e促进肿瘤生长. 该研究提示eIF3e有潜力成为HCC治疗新靶点或与诊断预后相关的生物标志物.

文献来源: 张珊, 陈忠伟, 孟诗敏, 丁庆林, 钟自彪, 魏艳红, 叶啟发, 胡康洪. 真核起始因子3e亚基与原发性肝细胞癌的发生与发展正相关. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 475-485

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/475.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.475

0 引言

据国际癌症研究机构统计, 原发性肝细胞癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界致死率高居第二位的恶性肿瘤, 在我国发病率仅次于肺癌和胃癌[1]. HCC恶性程度高, 浸润和转移性强, 发病时症状隐匿. 在多数情况下, HCC在中晚期才被诊断出来, 并且HCC患者的预后较差, 其5年生存率不到5%. 传统治疗手段包括手术切除、肝移植、经导管动脉化学栓塞、放化疗等, 治疗效果和预后欠佳. 因此, 急切需要寻找药物干预新靶点, 用于肝癌治疗, 从而降低死亡率和医疗费用. 目前, 虽然以索拉非尼为代表的一批分子靶向药物的面世改善了肝癌高死亡率的严峻形势[2], 但随着患者对药物耐受力的降低及耐药问题的出现, 迫切需要疗效更好、副作用小的新药出现. 总之, 发现药物干预新靶点, 一直以来都是一个极为重要的临床关切.

真核起始因子3 (eukaryotic initiation factor 3, eIF3)是一个800 kDa的分子, 是真核起始因子家族中最大的调节蛋白复合物, 由13个亚基组成, 从eIF3a到eIF3m命名, 是哺乳动物细胞中最复杂的翻译起始因子. 通过控制细胞内蛋白质的合成, eIF3发挥调节细胞生长、增殖等重要功能. 在eIF3的13个亚基中, 真核起始因子3e亚基(eukaryotic initiation factor 3e subunit, eIF3e)是p48亚基, 为细胞内mRNA 5'帽子依赖的翻译起始所必需. 有报道eIF3e失调虽然不直接引发癌症, 但却与癌症的发生和发展密切相关[3]. 在体内, eIF3e与eIF4G相互作用, 且这种相互作用依赖于eIF3e的正常表达; 一旦eIF3e异常表达, 会改变eIF3e-eIF4G互作, 进一步损伤细胞内解旋的mRNA募集43S翻译前启动复合物, 从而刺激mRNA的翻译模式从5'帽子依赖的方式向5'帽子不依赖的方式转换, 最终使蛋白质合成和细胞生长发生紊乱[3]. 然而, eIF3e在恶性肿瘤中的作用在不同类型的肿瘤中的报道相互矛盾. 在乳腺癌和肺癌中, eIF3e作为肿瘤抑制因子其表达水平降低, 推测下调后的eIF3e通过TGF-β信号通路导致上皮细胞向间充质细胞转化(epithelial–mesenchymal transition, EMT)[4,5]. 相反, 在胶质母细胞瘤和结肠癌以及食道癌中, eIF3e被证明过度表达, 其通过缺氧诱导因子促进肿瘤进展, 且持续高表达的eIF3e与不良预后相关[6-8]. 迄今为止, eIF3e在HCC中的作用尚未公布.

因此, 为了验证eIF3e是否与HCC发生发展相关, 我们先通过手术切除的肝脏组织水平验证, 再运用细胞模型改变eIF3e的表达水平, 对细胞的增殖、迁移、凋亡等行为以及动物中致瘤的影响进行系统地调查. 所取得的结果显示, eIF3e与肝癌发生和发展密切正相关, 可能是HCC干预新靶点, 该工作对于癌症的治疗或诊断及预后具有潜在的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 组织标本来源: 5例HCC病人施肝移植手术后的新鲜肝癌组织及癌旁组织标本由武汉大学中南医院肝胆疾病研究院提供, 并经过当事人签署知情同意书. 癌旁组织预先通过免疫组化分析检测, 显示为不含肿瘤细胞的正常肝组织.

1.2 方法

1.2.1 过表达质粒和干扰质粒的构建: 载体pcDNA3.1经Xho Ⅰ和Hind Ⅲ双酶切后, 与预先PCR扩增的目的基因eIF3e (NM_001568.3)连接, 构建成重组质粒pcDNA3.1-eIF3e, 用于eIF3e在细胞中的过表达.

设计一对干扰eIF3e的序列, 以及一对无关序列作为干扰的阴性对照, 见表1. 所设计的一对寡核苷酸链, 每条均为60 nt, 5'端和3'端分别含Bgl Ⅱ和Hind Ⅲ酶切位点, 便于与pSuper载体连接. 5'端19 nt的编码序列与靶基因同源, 是干扰正义序列; 另一段19 nt的序列与其反向互补, 是干扰反向序列, 正义序列和反向序列在表1中以加粗标示, 其间有9 nt的TTCAAGAGA间隔序列形成环状结构, 末端加有转录终止信号TTTTT. 具有上述结构特征的二条互补的寡核苷酸链经退火、磷酸化后形成双链DNA, 然后定向插入预先经Bgl Ⅱ和Hind Ⅲ双酶切的含H1启动子的pSuper载体中, 构建成pSuper-sheIF3e, 该质粒在细胞内经转录后形成RNA自身发卡环, 经Dicer酶切为siRNA发挥干扰作用. 无关干扰序列构建的质粒为pSuper-Sn (pSuper-scramble), 作为干扰的阴性对照组.

1.2.2 细胞培养和转染: 正常肝细胞系HL7702和二种肝癌细胞系HepG2及Huh7购自美国模式培养物集存库, 并在含10%胎牛血清(Gibco, 美国)的DMEM培养液(Gibco, 美国)中生长, 37 ℃, 5%CO_2细胞培养箱中培养.

用Lipofectamine 2000 (Invitrogen, 美国)试剂盒将质粒瞬时转染导入细胞.转染pcDNA3.1-eIF3e 24 h、48 h、72 h后检测细胞内eIF3e蛋白表达的上调情况, 转染pSuper-sheIF3e 24 h、48 h、72 h后检测细胞内其表达水平的下调情况.

为了获得稳定转染eIF3e的HepG2即eIF3e-HepG2, 用含G418培养液筛选阳性细胞克隆子. 按以上瞬时转染方法, 先将含neo标记的pcDNA3.1-eIF3e加入培养24 h以上75%汇合度的HepG2中后, 以500 μg/mL G418筛选2 wk, 待对照组细胞全部死亡后, 将G418浓度降至200 μg/

表 1 引物序列表

分引物名称	序列(5'→3')
shelF3e-F	GATCCCC**GGAAGACCTTACACGGTTA**TTCAAGAGA**TAACCGTGTAAGGTCTTCC**TTTTTA
shelF3e-R	AGCTTAAAAA**GGAAGACCTTACACGGTTA**TCTCTTGAA**TAACCGTGTAAGGTCTTCC**GGG
sh-n-F	GATCCCC**TCCGAACGTGTCACGTTTC**TTCAAGAGA**GAAACGTGACACGTTCGGA**TTTTTA
sh-n-R	AGCTTAAAAA**TCCGAACGTGTCACGTTTC**TCTCTTGAA**GAAACGTGACACGTTCGGA**GGG
eIF3e-F	ACA AGG CAA ATG CAG TCA ACC AGG
eIF3e-R	TGC TGC TCC TGA GTA ATT CCC ACA
β-actin-F	CAT GTA CGT TGC TAT CCA GGC
β-actin-R	CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT

mL维持筛选. 挑选阳性克隆子扩大培养, 抽提细胞RNA进行qRT-PCR, 鉴定eIF3e的表达情况. 该稳转细胞克隆子用于后续的裸鼠成瘤实验.

1.2.3 RNA提取和qRT-PCR分析: RNA的提取: 根据供应商(Invitrogen, 美国)提供的方法, 使用Trizol试剂从病人手术切除的新鲜组织或细胞中提取总RNA. qRT-PCR分析: 使用Primescript RT试剂盒(Takara, 日本)制备cDNA, 进行PCR扩增. 根据LightCycler®96实时PCR系统(Roche, 瑞士)的标准协议, 使用SYBR premix ex TAQ Ⅱ (Takara, 日本)进行实时定量分析. 以β-actin作为内部参比, 将$2^{-\triangle\triangle CT}$值归一化为β-actin. eIF3e的引物序列和β-actin的引物序列见表1, 所有引物均由武汉Quintarabio公司化学合成.

1.2.4 Western Blot: 细胞裂解获取总蛋白质, 采用分离胶为10%, 浓缩胶为5%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳. 用半干转移法将蛋白质样品转移至聚二氟乙烯膜上, 使用1:300倍稀释的山羊抗兔eIF3e一抗(Abcam, 英国) 4 ℃过夜孵育, 随后用1:3000倍稀释的山羊抗兔IgG (H+L)二抗继续室温孵育1 h, 最后用ECL免疫印迹试剂盒(Biorad, 美国)成像曝光, 用条带密度分析软件Image J对信号进行半定量分析.

1.2.5 细胞增殖、迁移和凋亡: 细胞增殖采用CCK-8法检测瞬时转染质粒24 h、48 h、72 h后在450 nm的OD值; 细胞迁移在转染质粒0 h、24 h、48 h、72 h后, 采用划痕试验法, 用软件自动测量划痕区域细胞迁移的距离, 计算迁移率. 划痕距离测量为等效测量, 划痕宽度平均值 = 划痕空隙面积/长度. 细胞迁移率 = (0 h划痕宽度-N h培养后划痕宽度)/0 h划痕宽度×100%, N在本实验中分别代表24 h、48 h、72 h; 细胞凋亡选用Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒 (凯基生物, 产品编号KGA106, 中国江苏), 使用流式细胞仪(BD Accuri C6, BD Biosciences, 美国)进行凋亡检测.

1.2.6 裸鼠皮下成瘤实验: BALB-c/c裸小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物实验方案预先经湖北工业大学动物伦理委员会批准. 以eIF3e-HepG2为实验组, 普通HepG2为对照组, 皮下成瘤实验评价eIF3e对裸鼠肿瘤生长的影响. 将5周龄、体重18-20 g的雄性BALB/c裸鼠按以上二种不同细胞分为二个处理组, 每组14只小鼠, 每只动物腹股沟部位接种0.1 mL 1×10^6-5×10^6处于对数生长期80%-90%汇合度的细胞. 从第6天起从每组随机挑取3只小鼠, 颈椎离断处死, 分别测量和比较新生肿瘤的重量和体积; 每间隔6 d取一次样, 至第24天结束, 共计4次. 24 d内, 每组均有2只小鼠在不同时间死亡, 统计数据时将其排除, 每组实际统计12只小鼠数据, 共24只.

统计学处理 采用Prism 7图形软件(GraphPad软件公司, 美国)整理实验数据, 使用SPSS 19.0 (IBM, 美国)进行统计分析, 所有结果均为三次独立实验的平均值, 结果为mean±SD, 所有组之间的比较采用未配对学生*t*检验或单因素方差分析, $P<0.05$差异具有统计学意义, $P<0.01$差异显著.

2 结果

2.1 肝癌组织及肝癌细胞系中均发现内源性eIF3e表达上调 表2总结了5例施行肝移植手术的HCC病人的基本临床特征. 用qRT-PCR检测肝癌组织和癌旁组织内eIF3e的mRNA水平, 以及正常肝细胞系HL7702和二种肝癌细胞系HepG2及Huh7内eIF3e的mRNA水平, 见图1A和图1B. 从图1A结果看, 5例病人肝癌组织内elF3e的mRNA量均高于癌旁组织内elF3e的mRNA量, 最低者高出约30% (第3例病人), 最高者是癌旁组织的3.1倍(第4例病人). 5例肝癌组织中elF3e的mRNA量比癌旁组织内elF3e的mRNA量平均高出约2倍(第1例至第5例病人肝癌组织内elF3e的相对mRNA量(2.3+1.5+1.3+3.1+1.7)/5 = 1.98). 图1B结果与图1A组织中的结果一致, 二种肝癌细胞系HepG2及Huh7内elF3e的mRNA量均高于正常肝细胞系HL7702内elF3e的mRNA量, 其中HepG2最高. HepG2中elF3e的mRNA量约为HL7702中elF3e mRNA量

表 2　5例施行肝移植手术的原发性肝细胞癌病人的基本临床特征

临床特征	性别		年龄(岁)		肝硬化		杭州标准[9]		肝内转移		HBV-DNA		TNM分期	
	男	女	≥65	<65	有	无	符合	超过	是	否	阳性	阴性	I + II	III+IV
n	4	1	1	4	4	1	4	1	3	2	4	1	3	2

HBV: 乙型肝炎病毒; TNM: 肿瘤分期, T指肿瘤原发灶, N指淋巴结, M指远端转移. 杭州标准[9]: (1)无门静脉癌栓; (2)肿瘤累计直径≤8 cm, 或肿瘤累计直径>8 cm、术前AFP≤400 ng/mL且组织学分级为高/中分化.

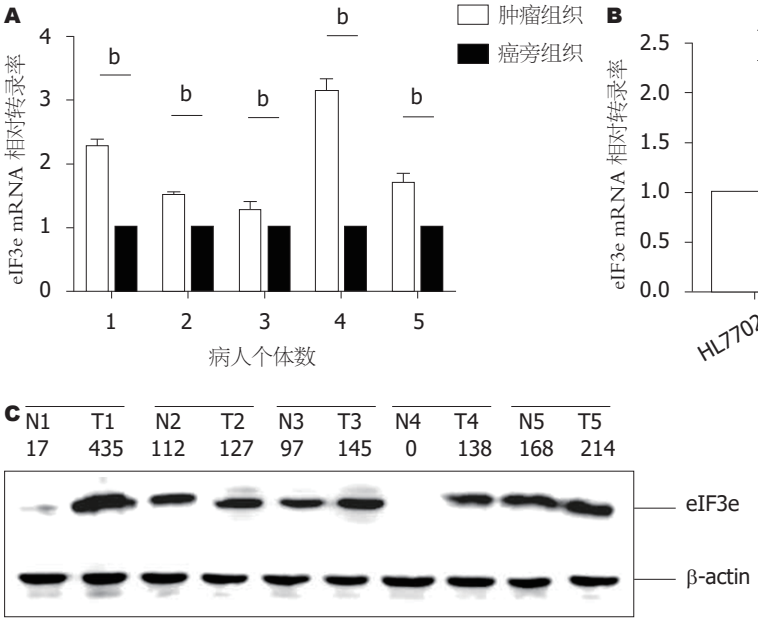


图 1　肝癌组织和癌旁组织以及肝癌细胞系和正常肝细胞系中内源性eIF3e mRNA相对转录率及其表达水平的比较. A: qRT-PCR分析和比较5例病人新鲜肝癌组织(左)及癌旁组织(右)内eIF3e mRNA相对转录水平. 将每个病人自身的肝癌组织和癌旁组织分为一组, 每组中癌旁组织内mRNA定量数据设置为1; B: qRT-PCR分析和比较正常肝细胞系HL7702和二种肝癌细胞系HepG2及Huh7内源性eIF3e mRNA相对转录水平. 将HL7702的mRNA定量数据设置为1. A和B的结果均以β-actin作为内部参比进行了校正, 结果是三次独立实验的平均值(^bP<0.05, ^bP<0.01); C: Western Blot分析和比较5例HCC组织(T)及癌旁组织(N)内eIF3e蛋白表达水平. N和T后面的数字相同则表示同一位病人, N与T之间的短线表示总是以相同病人的N和T二者的数据进行比较. N和T下面所列数字为对应Western Blot条带强度的量化值, 分别以β-actin作为内部参比进行了校正.

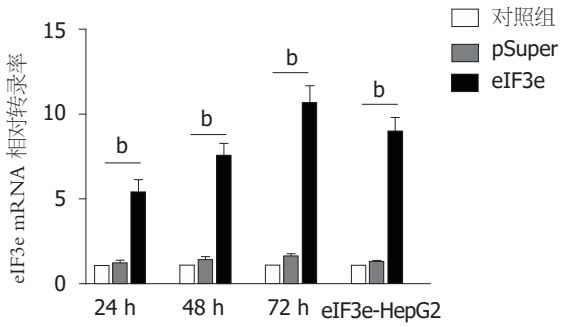


图 2　qRT-PCR分析和比较瞬时转染pcDNA3.1-eIF3e不同时间后HepG2以及稳转细胞eIF3e-HepG2内eIF3e mRNA相对转录水平. 加入等量脂质体转染试剂但未转染任何质粒的HepG2为对照组, 其mRNA定量数据设置为1; 转染空载体pSuper的处理组为零对照组. 以上结果以β-actin作为内部参比进行了校正, 结果是3次独立实验的平均值(^bP<0.01).

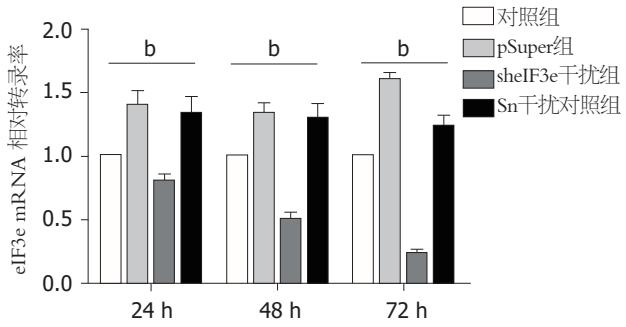


图 3　qRT-PCR分析和比较瞬时转染pSuper-sheIF3e不同时间后HepG2细胞内eIF3e mRNA相对转录水平. 加入等量脂质体转染试剂但未转染任何质粒的HepG2为空白对照组(Mock), 其mRNA定量数据设置为1; 转染空载体pSuper的处理组为零对照组; Sn为无关干扰的阴性对照组. 以上结果以β-actin作为内部参比进行了校正, 结果是三次独立实验的平均值(^bP<0.01).

的1.8倍, Huh7中其mRNA量约为HL7702中的1.2倍. 由于HepG2中eIF3e内源性表达水平稍高, 在随后的实验中, 我们以HepG2作为细胞模型进一步开展调查.

对上述5例HCC病人手术后的HCC组织及癌旁组

织同样开展Western Blot分析, 比较HCC组织和癌旁组织eIF3e蛋白表达水平的差异, 结果见图1C. 观察到此5例病人HCC组织T中的eIF3e表达量均高于癌旁组织N中相应表达量. 其中第1例病人和第4例病人最为明显, HCC组织中该蛋白表达量比癌旁组织中分别高出25倍(T1:N1 = 435:17)及138倍(T4:N4 = 138:0); 第2例病人二者差异为1.1 (T2:N2 = 127:112), 第3例差异为1.5 (T3:N3 = 145:97), 第5例1.3 (T5:N5 = 214:168).

2.2 eIF3e表达水平与HepG2增殖和迁移正相关 用qRT-PCR及Western Blot定量检测转染质粒的细胞内elF3e转录水平和表达水平的变化. 瞬时/稳定转染含eIF3e的过表达质粒pcDNA3.1-eIF3e或能特异性沉默eIF3e的干扰质粒pSuper-sheIF3e进入HepG2, 验证细胞内eIF3e表达水平是否改变.

实验结果如图2所示. 瞬时转染24 h、48 h、72 h后, 或对于稳定转染eIF3e的细胞eIF3e-HepG2, 用qRT-PCR检测各组细胞内eIF3e mRNA的转录水平. 从图2中可以看出, 在转染24 h后, 含eIF3e质粒的过表达组该基因mRNA相对表达量为空白对照组的5倍; 转染48 h后eIF3e过表达组上调了7.5倍; 72 h后eIF3e过表达组上调超过10倍; 稳转细胞eIF3e-HepG2内eIF3e mRNA的转录水平略低于10倍, 结果高于瞬时转染48 h的但略低于72 h的. 该结果说明, 无论瞬时转染或是稳定转染pcDNA3.1-eIF3e后, 细胞内eIF3e转录水平均明显上调, 而且瞬时转染72 h后eIF3e的mRNA量与对照组差别达到最大, 转录水平上升最多.

从图3可以看出, 转染24 h后, eIF3e干扰组mRNA水平略低于细胞空白对照组; 转染48 h后, eIF3e干扰组mRNA水平与细胞空白对照组相比下降了一半; 转染72 h后, eIF3e干扰组mRNA与对照组相比仅剩余0.3, 下降了70%, 同时, 空载体pSuper组和无关干扰Sn组mRNA表达量和细胞空白对照组相比在这三个时间段变化不大. 综合实验结果, 说明干扰质粒转染后, 沉默eIF3e效果是明显的, 且随着时间的推移下调程度越来越大, 至72 h抑制程度最大.

由于72 h后的检测结果最好, 接下来用Western Blot检测不同质粒瞬时转染72 h后HepG2细胞内的eIF3e蛋白表达水平, 结果见图4. 以加入等量脂质体转染试剂但未转染任何质粒的HepG2为空白对照组, 将其Western Blot结果设置为100, 发现pcDNA3.1及pSuper二组空载体组、以及Sn无关干扰组与空白对照组中的eIF3e条带相当(102:103:98:100); pcDNA3.1-eIF3e过表达组中eIF3e条带是空白对照组中相应条带的3倍(298:100), 而sh eIF3e干扰组中该条带仅是空白对照组中相应条带的68%, 下降了32%. 以上结果证明对eIF3e的过表达和干扰均成功.

分别用pcDNA3.1-eIF3e或pcDNA3.1-sheIF3e瞬时转染肝癌细胞系HepG2, 以空载体pcDNA或pSuper以及无关干扰载体pSuper-Sn作对照, 用CCK-8法检测HepG2中eIF3e表达的变化对细胞增殖的影响. 实验结果见图5. 实验设置分组, 分别在转染24 h、48 h和72 h后检测HepG2的增殖情况, 结果用$OD_{450\ nm}$值表示. 图5A为转染pcDNA3.1-eIF3e质粒和空载质粒pcDNA3.1后24 h至72 h的HepG2增殖情况. 从图中可以看出, eIF3e过表达组相较于空载体对照组, 在第48 h和72 h, 对HepG2增殖有一定的促进作用. 图5B为转染pSuper-sheIF3e干扰质粒, pSuper空载体和Sn质粒后24 h至72 h的HepG2增殖情况, 从中可以看出, 干扰eIF3e的表达组相比较于空载体组和无关干扰对照组, 48 h和72 h后, 对HepG2细胞的增殖有一定的抑制作用. 因此可以得出结论, 在HepG2细胞中, 过表达eIF3e可以促进HepG2细胞增殖, 干扰eIF3e的表达则起到抑制增殖的相反作用.

分别用pcDNA3.1-eIF3e或pSuper-sheIF3e瞬时转染HepG2, 以空载体pcDNA或pSuper为零对照, 以无关干扰载体pSuper-Sn作阴性对照, 用划痕法检测在HepG2中eIF3e表达的变化对细胞迁移的影响. 实验结果如图6, 7. 图6为瞬时转染eIF3e过表达质粒pcDNA3.1-eIF3e与空载质粒pcDNA3.1后进行细胞划痕实验, 分别在0 h、24 h、48 h和72 h用倒置显微镜下观察并拍照记录细胞的迁移情况, 从图6A细胞原始迁移图以及图6B细胞迁移率统计结果图中, 均观察到从24 h起过表达eIF3e促进HepG2细胞迁移, 且这种差距在48 h和72 h一直维持. eIF3e组:pcDNA3.1对照组迁移率分别为: 24 h后8.1%:5.4%, 48 h后14.3%:8.7%, 72 h后22.3%:11.8%. 图7为转染空载质粒pSuper、干扰质粒pSuper-sheIF3e, 以及无关干扰质粒Sn的结果. 同样在0 h、24 h、48 h和72 h后用倒置显微镜下观察并拍照记录细胞的迁移情况. 从图7A细胞原始迁移图以及图7B细胞迁移率统计结果图中, 均观察到从24 h起干扰质粒sheIF3e组细胞迁移率与空载体组和无关干扰组相比较变慢, 且这种差距自48 h和72 h变得明显. sheIF3e组:Sn组:pSuper组迁移率分别为: 24 h后9.4%:11.0%:11.3%, 48 h后13.7%:18.7%:15.6%, 72 h后17.3%:22.4%:21.3%. 结果说明干扰eIF3e的表达能抑制HepG2细胞的迁移.

综合以上实验结果可以发现: eIF3e表达水平与HepG2增殖和迁移正相关, 上调eIF3e促进HepG2增殖和迁移, 下调eIF3e则抑制其增殖和迁移.

2.3 敲低eIF3e表达水平后促进HepG2凋亡 实验设置为过表达组(图8A)和干扰敲低组(图8B)共二个组. 对于A组, 以加入等量脂质体转染试剂但未转染任何质粒的

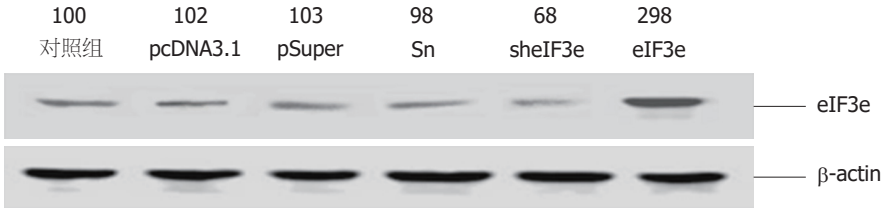


图 4　Western Blot分析瞬时转染不同质粒72 h后HepG2细胞内eIF3e蛋白的表达水平. 对照组: 加入等量脂质体转染试剂但未转染任何质粒的HepG2为空白对照组; 空载体pcDNA3.1和pSuper: 零对照组; eIF3e: 过表达组; sheIF3e: 干扰组; Sn: 无关干扰组. 所列数字为对应条带强度的量化值, 将空白对照组设置为100, 分别以β-actin作为内部参比进行了校正.

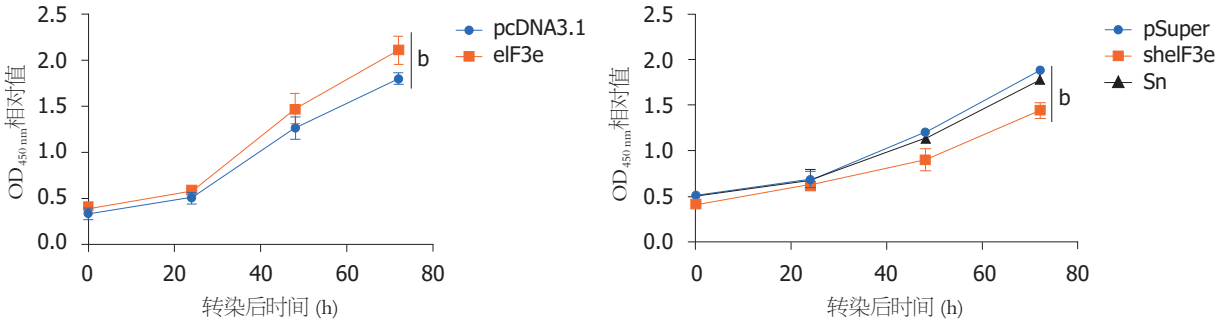


图 5　CCK-8法分析eIF3e表达的变化对细胞增殖的影响. A: 过表达质粒eIF3e瞬时转染HepG2细胞后, eIF3e表达的变化对细胞增殖的影响; B: 干扰质粒sheIF3e瞬时转染HepG2细胞后, eIF3e表达的变化对细胞增殖的影响. 空载体pcDNA3.1(A)或pSuper(B): 对照组; Sn: 无关干扰组. 图中显示瞬时转染质粒24 h、48 h、72 h后的各组细胞$OD_{450\ nm}$吸收值的变化趋势, 每个处理组设置3个重复样品, 结果是三次独立实验的平均值($^bP<0.01$).

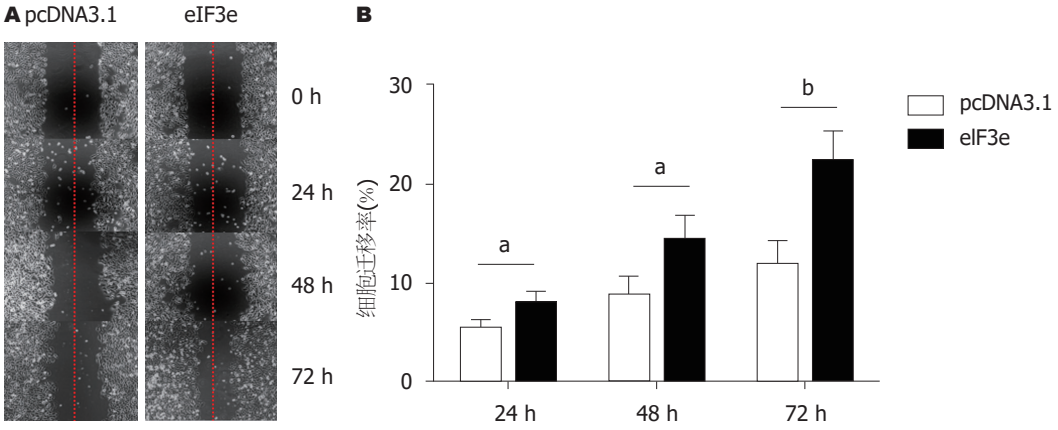


图 6　划痕法分析过表达质粒eIF3e瞬时转染HepG2不同时间后, eIF3e表达上调对细胞迁移的影响. A: pcDNA3.1空载体转染的对照组(左)与eIF3e过表达转染组(右)的细胞原始迁移图; B: 是将A的原始迁移数据转换为细胞迁移率后的比较图. 每个处理组设置3个重复样品, 结果是三次独立实验的平均值($^aP<0.05$, $^bP<0.01$).

HepG2为空白对照组, 以转染空载体pcDNA的为零对照组. 对于B组, 以pSuper作零对照组, Sn干扰的阴性对照组. 用流式分选法检测不同质粒转染72 h后HepG2中eIF3e表达的变化对细胞凋亡的影响. 用Annexin V-FITC/PI染色细胞48 h后观察凋亡结果, 二组结果见图8A和8B.

从图8A中发现, eIF3e过表达组的细胞凋亡情况, 与不加质粒的HepG2及空载体pcDNA3.1二个对照组相比较, 基本没有差别. 右上角Q1-UR第二象限方框中代表双染色阳性死细胞比例, eIF3e:HepG2:pcDNA3.1三组分别为1.4%:1.0%:2.8%, 数据差别无统计学意义, 说明上调eIF3e表达水平后对HepG2细胞凋亡没有影响.

与此相对照, 图8B却显示, sheIF3e实验组与pSuper和Sn二个对照组相比较, 细胞凋亡明显增多: 观察右上角Q1-UR方框内死细胞比例, pSuper组1.8%, Sn组2.3%, sh eIF3e组上升至13.2%, 是二种对照组的6-7倍, 数据差别有统计学意义, 说明下调eIF3e表达水平后促进HepG2细胞凋亡.

2.4 动物实验证实eIF3e促进肿瘤生长　运用裸鼠皮下成瘤实验评价eIF3e对肿瘤生长的影响, 二组动物分别接种HepG2 (对照组)和eIF3e-HepG2 (实验组).

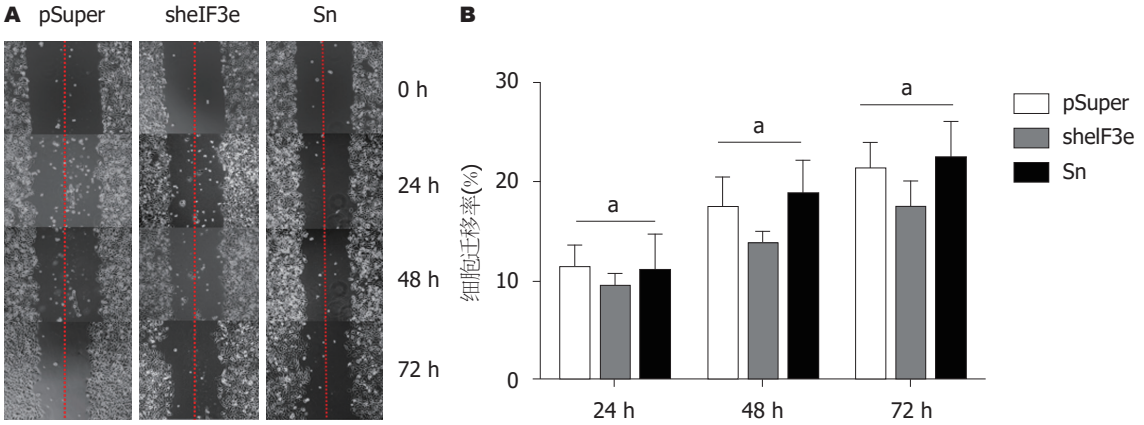


图 7　划痕法分析干扰质粒sheIF3e转染HepG2不同时间后, eIF3e表达下调对细胞迁移的影响. A: pSuper空载体组(左)、eIF3e干扰组(中)及无关干扰组(右)的细胞原始迁移图; B: 将A的原始迁移数据转换为细胞迁移率后的比较图. 每个处理组设置3个重复样品, 结果是三次独立实验的平均值(*P*<0.05).

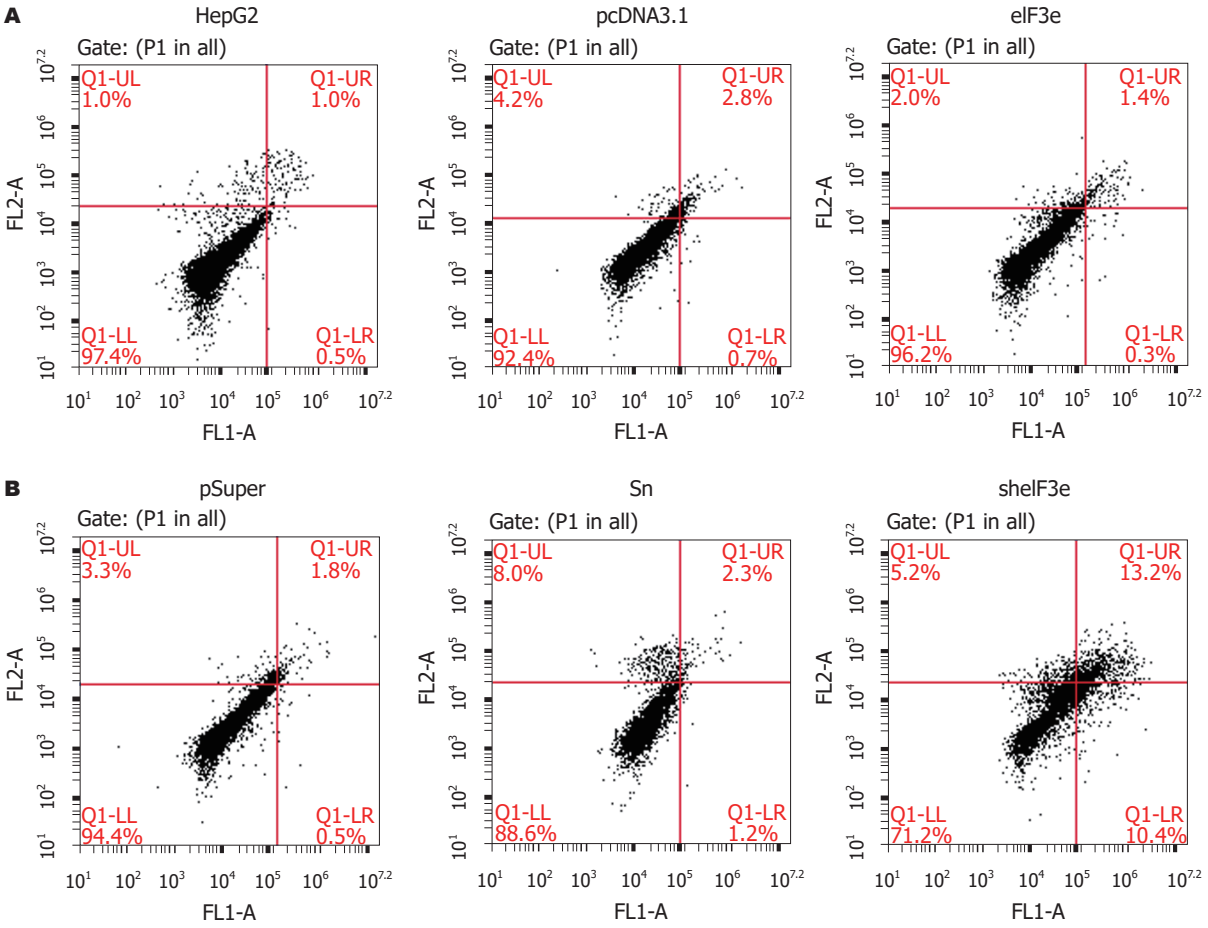


图 8　Annexin V-FITC/PI法评价eIF3e表达水平的变化对HepG2细胞凋亡的影响. A: eIF3e过表达组中eIF3e表达水平的变化对HepG2细胞凋亡的影响; B: eIF3e干扰组中eIF3e表达水平的变化对HepG2细胞凋亡的影响. 横坐标代表FITC染色细胞数, 纵坐标代表PI染色细胞数. 每个处理组设置3个重复样品, 以上结果是三次独立实验的代表性数据.

图9结果显示, 从第6天起, eIF3e-HepG2组的平均肿瘤体积和重量就大于对照组, 且这种差距随后进一步拉大, 第24天eIF3e-HepG2组平均肿瘤达到2000 mm^3和2300 mg, 而对照组平均值仅为700 mm^3和770 mg, 二者相差近3倍, 显示eIF3e过表达后促进肿瘤生长.

3　讨论

HCC是最常见的癌症类型, 在与癌症相关的死亡率中,

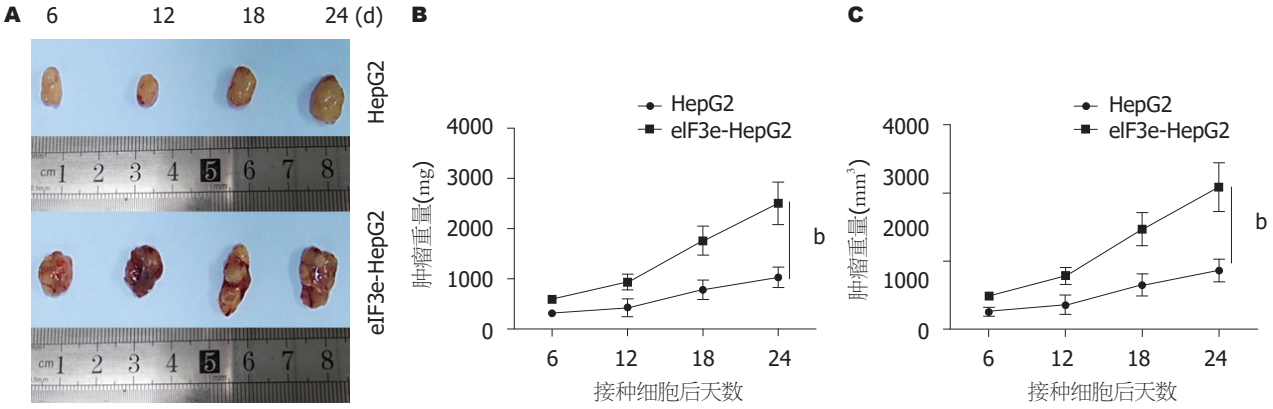


图 9　裸鼠皮下成瘤实验结果. A: 5周龄、体重18−20 g的雄性BALB/c裸小鼠分为二组, 分别皮下接种HepG2及eIF3e−HepG2二组细胞, 每只小鼠接种1×10^6−5×10^6细胞, 从第6天起, 每隔6 d从每组中随机颈椎离断处死3只小鼠摘瘤, 24 d后汇集4次摘除的肿瘤, 按组别分类, 取代表性样本按时间顺序由左至右摆放, 下置游标卡尺直观地显示肿瘤体积大小; B, C: 接种细胞第6、12、18、24天后测量肿瘤的重量和体积, 绘制肿瘤生长趋势图. 每次结果是同组3个肿瘤数据的平均值($^bP<0.01$).

HCC排名第二位[10-13], 2012年全球估计有746000例死亡[14]. 据估计, 每年HCC发病率在60万至80万之间, 占所有人类癌症的5.6%, 预计到2030年将达到约一百万例[15]. 在发展中国家, HCC的地域差异很大, 超过80%的HCC发生在亚洲和撒哈拉以南非洲[16]. 尽管如此, 在美国和其他发达国家, HCC的发病率仍在上升[10]. 与HCC相关的危险因素包括慢性HBV和HCV感染、酒精性肝病和非酒精性脂肪肝[16]. 据2015年中国各类肿瘤发病率和死亡率统计, 我国肝癌的年死亡率为466.1/100000人, 在恶性肿瘤死亡顺位中占第3位, 在城市中仅次于肺癌, 农村中仅次于胃癌和食管癌[17]. 早期肝癌的治疗选择包括: 手术切除, 射频/微波消融, 经动脉化学栓塞, 肝移植以及化疗[14]. 然而, 治愈性治疗的主要挑战是肝癌的复发, 导致其在5年内的发生率超过70%[13], 并且无法获得适当匹配的供体进行肝移植[14]. 此外, 在无法切除的复发性基础肝功能不全患者中, 全身化疗无效, 生存率低[13]. 由于目前临床上越来越多的患者对以索拉非尼为代表的一批常见药物的耐受力降低并出现耐药问题, 迫切需要探索治疗干预新靶点从而发现新药, 该工作具有重要的科学意义和临床价值.

eIF3e是eIF3复合物的组分, 为调节蛋白质合成的翻译起始所必需, 它在蛋白质合成机制和翻译控制中的改变可导致特异性mRNA的选择性翻译, 其促进肿瘤细胞存活、血管生成、转化、侵袭和转移[18]. 翻译起始因子在功能上也与癌基因相互作用, 并且通常是构成大多数人类癌症的信号转导途径的主要目标[18]. 因此, 翻译控制在癌症发展的复杂机制中起着关键作用.

近年陆续有报道eIF3e在不同类型的恶性肿瘤中发挥作用, 但其究竟是致癌基因还是抑癌因子仍有争议[4-8]. 迄今为止, eIF3e在HCC中的作用尚不清楚. 本论文通过组织水平、细胞模型和动物实验首次系统地调查了eIF3e在HCC发生和发展中的作用, 发现该基因的表达与HepG2增殖、迁移等行为正相关. 值得注意的是, 我们发现下调eIF3e表达后促进凋亡, 但上调其表达后视乎对HepG2凋亡无影响. 这种情况在真实的体内是可能存在的, 既某种原癌基因的表达对细胞凋亡的影响并不是双向调节的. HCC的发生和发展涉及多种基因、转录本和蛋白质的相互作用及调控. 从单个基因的角度来看, 某个基因的表达量的改变只能对肝癌发生发展的局部作出解释, 而无法从整体行为进行因果关系的推理, 必须看到疾病进展过程中多种基因协调作用而产生的高度复杂的网络调控. 另外, 由于本研究仅运用了Annexin V法评价细胞凋亡行为, 方法学上显得比较单一, 尚不能确切地定论eIF3e过表达后不影响细胞凋亡, 如今后结合TUNEL法、Caspase-3活性检测法或荧光显微镜观察细胞核中DNA形态是否形成凋亡小体, 则可以对该基因是否影响细胞凋亡行为作一客观评价. 同时, 毕竟要看到本研究采用的HepG2是一个过分简化的体外细胞模型, 其与人体内HCC在病理生理学方面仍存在较大差距, 这也是本工作的局限性. 通过小鼠或土拨鼠等动物模型进一步研究eIF3e在HCC中的作用, 并揭示相关机理, 代表了未来研究的方向.

肿瘤细胞的增殖受多种信号通路影响, 目前我们的研究还无法确定eIF3e引起的细胞增殖、迁移、凋亡等行为的改变与信号通路的详细关系. eIF3复合物在肿瘤上的功能已被广泛研究, 其中eIF3e亚基是影响癌症发生和发展的重要因素[19]. Desnoyers等[4]人进一步证明, 肺和乳腺上皮细胞中eIF3e表达水平降低后能激活TGF-β信号通路而导致EMT. 以斑马鱼为模式生物, 通过遗传学和化学遗传学方法, eIF3e被确定为MEK-ERK信号通路的组织特异性调节剂[20]. 用siRNA沉默eIF3e表达后, 细胞中MEK蛋白水平降低. MEK是一种双重特异

性激酶, 位于Ras和Raf的下游, 通过关键的酪氨酸和苏氨酸残基的磷酸化进一步激活ERK1/2[21]. MEK-ERK途径的异常调节可导致不受控制的细胞生长并导致恶性转化[22], 靶向MEK-ERK途径的小分子是治疗癌症的潜在方法[23,24]. 在今后研究中, 我们将着重研究在动物模型和人体组织内, eIF3e通过哪些信号通路推动HCC发生和发展, 这对于了解HCC致病机理, 寻找HCC治疗干预新靶点, 均具有十分积极的意义.

文章亮点

实验背景

原发性肝细胞癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)恶性程度高, 浸润和转移性强, 发病时症状隐匿. 在多数情况下, HCC在中晚期才被诊断出来, 预后较差, 现有治疗手段效果欠佳. 因此, 急切需要寻找药物干预新靶点. 真核起始因子3e亚基(eukaryotic initiation factor 3e subunit, eIF3e)是eIF3的13个亚基中的一个, 为细胞内mRNA 5'帽子依赖的翻译起始所必需. 有报道eIF3e表达失调与癌症的发生和发展密切相关, 但在不同类型的恶性肿瘤中eIF3e所发挥的作用相互矛盾. 迄今eIF3e在HCC中的作用尚不清楚.

实验动机

本工作首次运用组织标本、肝癌细胞系模型以及裸鼠实验, 系统地调查eIF3e在HCC发生和发展中的作用.

实验目标

先通过手术切除的肝癌组织水平验证, 再运用HepG2细胞模型改变eIF3e的表达水平, 对细胞的增殖、迁移、凋亡等行为进行系统评估. 最后, 开展裸鼠致瘤实验观察eIF3e对肿瘤生长的影响.

实验方法

随机采集5例实施肝移植手术的HCC病人的新鲜肝癌组织及癌旁组织, 用qRT-PCR和Western Blot分析和比较组织内eIF3e的mRNA转录水平和蛋白表达水平. 瞬时转染pcDNA3.1-eIF3e或pSuper-eIF3e进入HepG2, 用qRT-PCR及Western Blot分别验证细胞内eIF3e mRNA转录和蛋白表达水平的变化, 证实其过表达上调和干扰后的下调. 分别采用Kit-8细胞计数法、划痕法和Annexin V-FITC/PI双染细胞流式分析评价eIF3e表达水平的变化对HepG2增殖、迁移、凋亡的影响; 运用裸鼠成瘤实验评价eIF3e对肿瘤生长的影响.

实验结果

发现肝癌组织及肝癌细胞系HepG2和Huh7中eIF3e表达水平均明显上升. 过表达质粒和干扰质粒分别瞬时转染HepG2后, 发现eIF3e表达升高后增强HepG2增殖和迁移, 但不影响凋亡; 而eIF3e表达降低后抑制HepG2增殖和迁移, 促进凋亡. 体内某种原癌基因的表达对细胞凋亡的影响可能并不是双向调节的, HCC的发生和发展涉及多种基因、转录本和蛋白质的相互作用及调控, 单个基因的表达量改变只能对肝癌发生和发展的局部作出解释, 而无法从整体行为进行因果关系的推理, 必须看到疾病进展过程中多种基因协调作用而产生高度复杂的网络调控. 另外, 本研究仅运用了Annexin V-FITC/PI法评价细胞凋亡, 方法学上显得比较单一, 尚不能确切地定论eIF3e过表达后不影响细胞凋亡. 最后, 裸鼠实验证实, 和HepG2对照组比较, 持续表达eIF3e的稳转细胞系eIF3e-HepG2促进肿瘤生长.

实验结论

本研究初步发现过表达eIF3e与HCC的发生和发展正相关, 这将对HCC诊断、预后及寻找药物治疗的新靶点提供线索.

展望前景

本研究仅采集5例HCC病人肝癌组织标本分析, 样本量有限; 另外, 采用的HepG2毕竟是一个过分简化的体外细胞模型, 其与人体内HCC在病理生理学方面仍存在差距. 未来需要通过大规模HCC组织标本分析及动物实验, 进一步验证eIF3e在HCC发生和发展中的作用, 并揭示相关分子机理, 以探究该基因是否能提示诊断和预后, 或作为药物干预的新靶点.

4 参考文献

1 安澜, 曾红梅, 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 邹小农, 陈茹, 王少明, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国肝癌流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 721-727

2 Zhou K, Fountzilas C. Outcomes and Quality of Life of Systemic Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 861 [PMID: 31234316 DOI: 10.3390/cancers11060861]

3 Gomes-Duarte A, Lacerda R, Menezes J, Romão L. eIF3: A Factor for Human Health and Disease. *RNA Biol* 2018; 15: 26-34 [PMID: 29099306 DOI: 10.1080/15476286.2017.1391437]

4 Desnoyers G, Frost LD, Courteau L, Wall ML, Lewis SM. Decreased eIF3e Expression Can Mediate Epithelial-to-Mesenchymal Transition through Activation of the TGFβ Signaling Pathway. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 1421-1430 [PMID: 26056130 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0645]

5 Gillis LD, Lewis SM. Decreased eIF3e/Int6 Expression Causes Epithelial-To-Mesenchymal Transition in Breast Epithelial Cells. *Oncogene* 2013; 32: 3598-3605 [PMID: 22907435 DOI: 10.1038/onc.2012.371]

6 Sesen J, Cammas A, Scotland SJ, Elefterion B, Lemarié A, Millevoi S, Mathew LK, Seva C, Toulas C, Moyal EC, Skuli N. Int6/eIF3e Is Essential for Proliferation and Survival of Human Glioblastoma Cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 2172-2190

[PMID: 24481065 DOI: 10.3390/ijms15022172]
7 Li Z, Lin S, Jiang T, Wang J, Lu H, Tang H, Teng M, Fan J. Overexpression of eIF3e Is Correlated With Colon Tumor Development and Poor Prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6462-6474 [PMID: 25400724]
8 Xu F, Gu J, Wang L, Liu R, Yuan Y, Wang H, Jiang J, Mao W, Lu C, Ge D. Up-regulation Of EIF3e Is Associated with The Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Poor Prognosis in Patients. *J Cancer* 2018; 9: 1135-1144 [PMID: 29675094 DOI: 10.7150/jca.22546]
9 Xu X, Lu D, Ling Q, Wei X, Wu J, Zhou L, Yan S, Wu L, Geng L, Ke Q, Gao F, Tu Z, Wang W, Zhang M, Shen Y, Xie H, Jiang W, Wang H, Zheng S. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Gut* 2016; 65: 1035-1041 [PMID: 25804634 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308513]
10 Xue LC, Dobbs D, Honavar V. HomPPI: A Class of Sequence Homology Based Protein-Protein Interface Prediction Methods. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 244 [PMID: 21682895 DOI: 10.1186/1471-2105-12-244]
11 Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology* 2017; 152: 745-761 [PMID: 28043904 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048]
12 Santopaolo F, Lenci I, Milana M, Manzia TM, Baiocchi L. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Where Do We Stand? *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2591-2602 [PMID: 31210712 DOI: 10.3748/wjg.v25.i21.2591]
13 Brown ZJ, Greten TF, Heinrich B. Adjuvant Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Prospect of Immunotherapy. *Hepatology* 2019; 70: 1437-1442 [PMID: 30927283 DOI: 10.1002/hep.30633]
14 Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality Assessment of Patients With Hepatocellular Carcinoma According to Underlying Disease and Treatment Modalities. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5904 [PMID: 28248853 DOI: 10.1097/MD.0000000000005904]
15 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]
16 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]
17 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]
18 Yin Y, Long J, Sun Y, Li H, Jiang E, Zeng C, Zhu W. The Function and Clinical Significance of eIF3 in Cancer. *Gene* 2018; 673: 130-133 [PMID: 29908282 DOI: 10.1016/j.gene.2018.06.034]
19 Sesen J, Casaos J, Scotland SJ, Seva C, Eisinger-Mathason TS, Skuli N. The Bad, the Good and eIF3e/INT6. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2017; 22: 1-20 [PMID: 27814599 DOI: 10.2741/4469]
20 Grzmil M, Whiting D, Maule J, Anastasaki C, Amatruda JF, Kelsh RN, Norbury CJ, Patton EE. The INT6 Cancer Gene and MEK Signaling Pathways Converge During Zebrafish Development. *PLoS One* 2007; 2: e959 [PMID: 17895999 DOI: 10.1371/journal.pone.0000959]
21 Wallace EM, Lyssikatos JP, Yeh T, Winkler JD, Koch K. Progress Towards Therapeutic Small Molecule MEK Inhibitors for Use in Cancer Therapy. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 215-229 [PMID: 15853648 DOI: 10.2174/1568026053507723]
22 McCubrey JA, Milella M, Tafuri A, Martelli AM, Lunghi P, Bonati A, Cervello M, Lee JT, Steelman LS. Targeting the Raf/MEK/ERK Pathway With Small-Molecule Inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 614-630 [PMID: 18516761 DOI: 10.1016/S0387-7604(99)00073-X]
23 Friday BB, Adjei AA. Advances in Targeting the Ras/Raf/MEK/Erk Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade With MEK Inhibitors for Cancer Therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 342-346 [PMID: 18223206 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4790]
24 Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. *Cells* 2020; 9: 198 [PMID: 31941155 DOI: 10.3390/cells9010198]

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6月28日; 28(12): 486-492

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.486

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

文献综述 REVIEW

调节性B淋巴细胞在消化系统自身免疫性疾病中的作用

霍佳慧, 王小云, 龚 镭, 顾 馨

霍佳慧, 王小云, 龚镭, 顾馨, 南京医科大学附属无锡市第二人民医院消化内科 江苏省无锡市 214000

霍佳慧, 研究生, 主要研究方向为消化系统疾病.

基金项目: 江苏省青年医学重点人才, No. QNRC2016151; 江苏省六大人才高峰项目, No. WSN-220; 江苏省六个一工程拔尖人才项目, No. LGY201701.

作者贡献分布: 本文综述由霍佳慧完成; 王小云与龚镭审校; 顾馨检索文献.

通讯作者: 王小云, 主任医师, 214000, 江苏省无锡市梁溪区中山路68号, 南京医科大学附属无锡市第二人民医院消化内科. xiaoyunwang68@aliyun.com

收稿日期: 2020-03-31
修回日期: 2020-05-06
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-28

Abstract

Recently, regulatory B cells (Breg), a subset of functional B cells, have been reported to participate in the negative regulation of immunity in autoimmune diseases by producing interleukin (IL)-10, IL-35, and transforming growth factor-β. However, a specific surface marker for Breg has not been identified and their potential therapeutic role requires further study. This review discusses the function of Breg in autoimmune diseases of the digestive system, with the purpose of highlighting their regulation of immune responses and their potential as a therapeutic target for the treatment of these diseases.

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

Key Words: Regulatory B cells; Digestive system; Autoimmune disease

Citation: Huo JH, Wang XY, Gong L, Gu X. Role of regulatory B cells in autoimmune diseases of the digestive system. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 486-492
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/486.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.486

Role of regulatory B cells in autoimmune diseases of the digestive system

Jia-Hui Huo, Xiao-Yun Wang, Lei Gong, Xin Gu

Jia-Hui Huo, Xiao-Yun Wang, Lei Gong, Xin Gu, Department of Gastroenterology, The Affiliated Wuxi No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Supported by: the Foundation for Key Medical Talents in Jiangsu Province, No. QNRC2016151; Six Talent Peaks Project of Jiangsu Province, No. WSN-220; Six One Top-notch Talent Project of Jiangsu Province, No. LGY201701.

Corresponding author: Xiao-Yun Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Wuxi No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, No. 68, Zhongshan Road, Liangxi District, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China. xiaoyunwang68@aliyun.com

Received: 2020-03-31
Revised: 2020-05-06
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-28

摘要

调节性B细胞(regulatory B cells, Breg)作为B淋巴细胞中一种特殊的亚群, 通过产生白介素(interleukin, IL)-10、IL-35、转化生长因子-β等细胞因子, 参与消化系统自身免疫性疾病的免疫调节的作用, 然而, Breg的表型和表面特异性抗原尚未确定, 其潜在的治疗功能需要进一步研究. 本文将就Breg在消化系统自身免疫性疾病中的作用进行综述.

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

关键词: 调节性B细胞; 消化系统; 自身免疫性疾病

核心提要: 调节性B细胞(regulatory B cells, Breg)通过产生细胞因子, 与T细胞相互作用, 参与多种消化系统自身免疫性疾病的发生发展, 明确Breg在疾病中的免疫调节作用可为临床治疗提供新的思路.

文献来源: 霍佳慧, 王小云, 龚镭, 顾馨. 调节性B淋巴细胞在消化系统自身免疫性疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 486-492
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/486.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.486

0 引言

B淋巴细胞来源于造血干细胞, 在骨髓中成熟, 能够分化成浆细胞, 合成并且分泌抗体, 介导体液免疫[1-3]. B细胞能够产生细胞因子、参与抗原呈递从而参与疾病的调节[4-6]. 调节性B细胞(regulatory B cells, Breg)作为一类较为特别的B细胞亚群在许多免疫炎症反应中起到负性调节作用[7,8]. 大多研究提示, 调节性B细胞的调节作用是依靠分泌白介素(interleukin, IL) -10参与免疫调节, 所以分泌IL-10的调节性B细胞也被称为B10细胞[9]. 调节性B细胞不仅仅分泌IL-10, 它也能够分泌IL-35、腺苷酸、转化生长因子-β (Transforming growth factor-β, TGF-β)等细胞因子[10]. 然而调节性B细胞, 并不像调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)为大家所熟知, 调节性T细胞的分型包括了天然生成的, 为抗原非特异性的自然调节性T细胞, 以及需要特定的免疫环境抗原刺激才能分化, 为抗原特异性适应性调节T细胞. Foxp3作为转录因子是调节性T细胞特异性标志性分子, 目前调节性B细胞的表型没有明显的特异性, 于是将这组具有免疫抑制作用的B细胞都归为Breg[11]. Breg在鼠和人类中有多种亚型, 比如在鼠中较为常见的有$CD19^+CD21^{hi}CD23^+CD24^{hi}$T2-MZPB细胞、$CD19^+CD21^{hi}CD23^-CD24^{hi}$MZB细胞、$Tim\text{-}1^+$B细胞、$CD5^+CD1d^{hi}$B细胞、$CD138^+$浆细胞、浆母细胞等. 人类Breg表型有$CD19^+CD24^{hi}CD28^{hi}$未成熟B细胞、$CD19^+CD24^{hi}CD27^+$B细胞等[12,13]. 到目前为止, Breg的来源被认为有两种, 一种类似于胸腺来源的Treg, 是B细胞的一个专门谱系, 有特定的基因负责其抑制免疫的性质; 另一种是B细胞在受到一定的刺激后, 表现出调控表型, 从而抑制局部炎症反应. Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和/或CD40的激活是诱导B细胞分化成Breg的最典型的信号[13]. 尽管Breg数量不多, 但在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)等自身免疫性疾病中都起到了免疫调节的作用[14-17]. 在EAE中, Wolf等[7]人发现B细胞缺乏的小鼠无法从EAE中恢复. Matsumoto等[18]人发现在引流淋巴结中的CD138+浆母细胞作为Breg在EAE中主要产生IL-10, 抑制自身免疫反应. 研究发现在长期中度活动或活动性的RA患者血液样本中$CD19^+CD27^+$B细胞的数量明显低于健康对照组, 与健康对照组相比, RA中Breg抑制$CD4^+$T细胞产生干扰素γ的能力显著降低, 提示Breg的功能缺陷与RA的发病机制有关[19-21]. Breg在以上自身免疫性疾病的发生及发展过程中均有参与, 本文将就Breg在消化系统自身免疫性疾病中的作用进行综述.

1 Breg与炎症性肠病

1.1 Breg与克罗恩病 克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性胃肠道炎症性疾病, 多见于回肠末端及结肠, 可累及全消化道, 表现为反复发作的非特异性的节段性、非对称性、透壁性炎症, 大多数患者在诊断时表现为肠道炎症, 随着时间推移, 半数的患者出现狭窄、瘘管形成、脓肿等并发症, 了解CD的发病机制对于缓解疾病进展、预防和阻止并发症的发生至关重要[22]. 目前认为遗传易感性、环境因素、肠道微生态等多因素导致的黏膜免疫应答异常和上皮屏障功能受损是CD主要发病机制[22]. 肠道黏膜上皮细胞作为黏膜免疫的第一道防线, 在CD中, 上皮细胞间紧密连接松散, 黏膜通透性增加, 肠黏膜屏障受损, 使肠腔内抗原进入固有层[23]. 潘氏细胞作为高度特化的上皮细胞, 分泌抗微生物肽、α-防御素等保护肠黏膜屏障, 潘氏细胞正常的自噬功能能维持肠道内环境的稳定, CD患者自噬基因位点突变, 导致其自噬功能受损, 诱发进一步炎症反应[24]. 当微生物进入上皮内及固有层后, 由不同的模式识别受体如TLR、NOD样受体识别, 启动信号传导途径, 与抗原接触后的树突状细胞成熟, 将抗原提呈给T细胞及B细胞, 导致一系列免疫应答. 辅助性T细胞1 (T helper 1 cell, Th1)、辅助性T细胞17 (T helper 17 cell, Th17)、Treg在CD适应性免疫中发挥重要的免疫调节功能, Th1、Th17作为效应T细胞, 分泌IL-17、IL-22、干扰素(interferons-γ, IFN-γ), 肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor α, TNF-α)等促炎细胞因子, Treg分泌IL-10、TGF-β、IL-35等调节免疫, 抑制炎症反应[25].

Th1、Th17、Treg的免疫失衡是CD发病机制中的重要环节, 研究表明, Breg能负向调节T细胞免疫反应, 通过产生IL-10抑制Th1和Th17细胞, 减少炎症因子的产生[26]. SAMP1/Yit小鼠作为CD的小鼠模型可自发形成回肠和盲肠肠道炎症, Olson等[27]人提出SAMP1/Yit小鼠中

B细胞稳态和功能可能存在异常. Mishima等[28]进一步研究发现SAMP1/Yit小鼠的肠系膜淋巴结B细胞的产生的IL-10和TGF-β明显减少, 并且实验还表明产生IL-10以及TGF-β的B细胞的表面抗原以CD1d为主. IL-10可以通过调节Th1/Th2平衡及Th17, 以及抑制包括IL-1和TNF-α在内的促炎细胞因子的产生来抑制免疫反应, TGF-β则通过诱导效应T细胞的凋亡抑制疾病严重程度[29,30]. SAMP1/Yit小鼠的肠系膜淋巴结B细胞分别与巨噬细胞、T细胞共同培养, 与对照组相比IL-1β、IFN-γ明显增加, 该实验结果是第一次提示Breg功能缺陷参与CD的小鼠模型的发病机制.

Oka等[31]的实验检测了18位CD人、24位溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病人以及26名健康人外周血中IL-10及Breg的表达, 患者外周血B细胞产生的IL-10、外周血中的$CD19^{hi}CD1d^{hi}$Breg及$CD24^{hi}CD38^{hi}$Breg较健康对照组明显减少. 通过分别将SAMP1小鼠肠系膜淋巴结中的整体$CD4^+$T细胞和去除Treg的T细胞转移到严重免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)小鼠中, 构建两种结肠炎模型, 缺少Treg的SCID小鼠肠道炎症更为严重. 然后分别将整体B细胞和去除$CD19^{hi}CD1d^{hi}$Breg的B细胞再注入两种结肠炎小鼠中, 缺少$CD19^{hi}CD1d^{hi}$Breg的小鼠炎症指标明显高于对照组及注入整体B细胞的小鼠. 肠道炎症的加重可能依赖于$CD19^{hi}CD1d^{hi}$Breg的减少, 且无论是否存在Treg, Breg都能够缓解肠道炎症. 因此, Breg的减少和缺乏从而加重肠道炎症可能与CD的发病机制有关.

另一项自发性结肠炎的小鼠模型的研究中发现, 通过过继转移腹膜腔B10细胞, 结肠炎的病理特征减弱, 杯状细胞数量保留, 隐窝扭曲变形减轻, 显著减少外周及淋巴结中$CD4^+$T细胞的数量, 并调节中性粒细胞浸润, 并且发现腹膜腔B10细胞是脾脏、肠道或肠系膜淋巴结中的10倍, 腹膜腔B10细胞能够下调肠道组织内T细胞的活化, 并可能抑制T细胞的募集进入肠道[32]. 将正常人外周血$CD19^+CD25^{hi}$Breg与$CD4^+$T细胞在体外共同培养, 发现Breg通过细胞间接触及分泌细胞因子, 主要通过分泌TGF-β促进Treg增加, 减少Th17细胞的数量[33]. 上述实验表明Breg与CD4+T细胞的相互作用, 能够参与到Th1、Th17、Treg间的平衡, 可能与CD的发病机制有关, 但仍需进一步研究.

进一步研究Breg在CD功能障碍研究中的作用机制, Oka等[34]人构建磷酸肌醇-3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K) δ突变小鼠模型, 探究PI3Kδ信号在Breg参与肠道炎症免疫调节中的作用. PI3Kδ基因定位于人炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)易感位点, PI3Kδ信号的基因缺失可导致小鼠自发性结肠炎, PI3K-Akt信号通路是B细胞产生IL-10的重要途径, 来自PI3Kδ突变小鼠的B细胞或用PI3K特异性抑制剂处理的野生型B细胞在细菌刺激下分泌的IL-10明显减少, IL-12p40增加, 这些B细胞与巨噬细胞或$CD4^+$T细胞共培养未能抑制其产生细胞因子从而抑制炎症. 在体内, 过继转移的野生型B细胞改善了T细胞介导的结肠炎, PI3Kδ突变B细胞则没有对黏膜炎症提供保护. 这些结果表明, PI3Kδ信号介导Breg免疫分化, 对产生Breg在肠道稳态和炎症中的诱导和调节功能至关重要(图1).

1.2 Breg与UC UC作为IBD的一种, 病变常累及直肠及结肠, 主要局限于黏膜及黏膜下层. 其发病机制与遗传、免疫、感染等因素相关, 固有免疫及适应性免疫同样也是疾病发病环节中的重要环节, CD主要由Th1介导, 而UC主要由辅助性T细胞2 (T helper 2 cell, Th2)介导, Th2主要分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-13等引起免疫应答[35]. 在Breg与$CD4^+$T细胞的共同培养后, IL-4、IL-6和IL-10的显著增加, 但IL-2、IFN-γ和TNF的变化不明显, 提示Th1与Th2中, Th2分泌细胞因子增多[33]. 通过检测UC患者外周血及肠组织中的$CD24^{hi}CD38^{hi}$Breg以及$CD5^+$ Breg较正常对照组显著下降, Mayo评分、C反应蛋白、血沉等均与Breg及IL-10呈反比, 提示Breg可能参与UC的发病机制[36].

Yanaba等[37]通过葡聚糖硫酸钠溶液(dextran sulfate sodium, DSS)诱发小鼠肠道损伤, 构建UC模型. 使用$CD19^{-/-}$小鼠和野生型小鼠分别给予3% DSS 7 d, 同时记录体重和疾病活动指数来评估肠道损伤的严重程度. 相比野生型小鼠, 使用DSS诱导的$CD19^{-/-}$小鼠出现了更明显的体重降低以及更高的疾病活动指数. 将野生型小鼠脾脏中的$CD1d^+CD5^+$B细胞传输后, 可以显著的发现DSS诱导肠道损伤的缓解, 然而$IL\text{-}10^{-/-}$小鼠脾脏中$CD1d^+CD5^+$B细胞或者是野生型小鼠的非$CD1d^+CD5^+$B细胞都不能起到缓解肠道炎症的效果. 实验结果表明Breg产生的IL-10能够调节DSS诱导的肠道损伤. TCR基因敲除小鼠产生由Th2途径介导的肠道炎症反应, 与UC相似, 在该小鼠模型中肠道相关淋巴组织的Breg中CD1d上调, 产生IL-10, 通过下调与IL-1上调和STAT3激活相关的炎症级联反应来抑制肠道炎症的进展[38].

IL-35能够诱导产生Breg, 并且促进Breg分泌IL-35及IL-10, IL-35具有抗炎和对自身免疫性炎症疾病的保护作用[39,40]. 在UC患者中, 通过IL-35预处理的外周单个核细胞提高了Breg分泌IL-10, IL-35抑制了$CD4^+CD25^-$ T细胞、$CD8^+$T细胞的增生, 但是不影响B细胞增生. 通过IL-35处理后的B细胞表现出明显的调节功能, 其特征是抑制细胞增殖和$CD4^+$T细胞及$CD8^+$ T分泌的IFN-γ、IL-17、TNF-α. 在UC患者炎症及非炎症组织中, IL-35均明

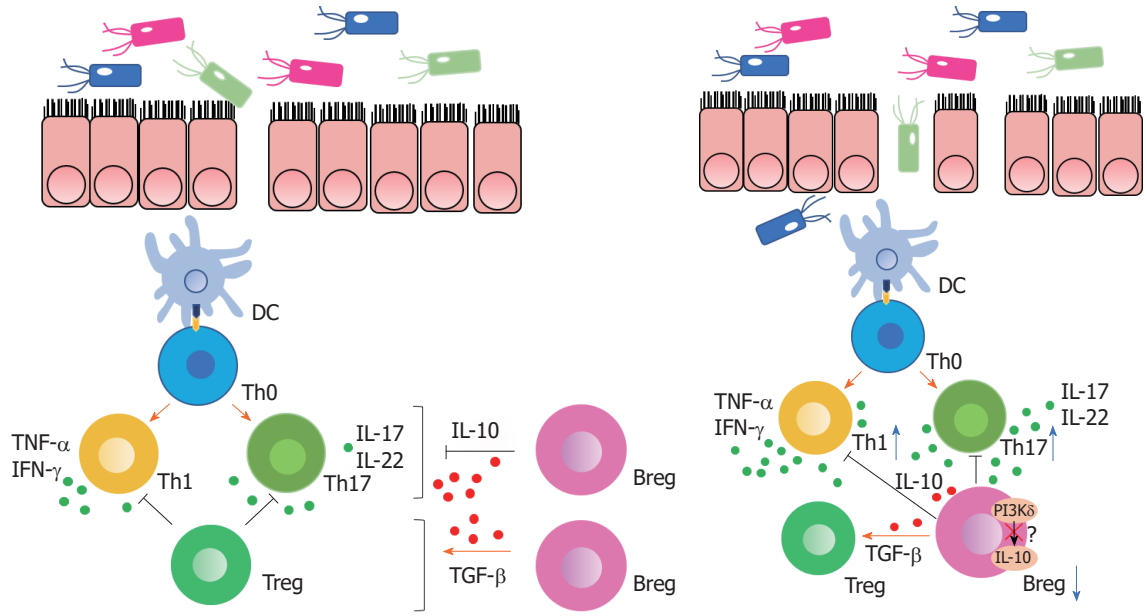


图 1　调节性B细胞在肠道稳态和炎症中的诱导和调节功能. 微生物进入上皮内及固有层, 树突状细胞成熟将抗原提呈给T细胞, Breg负调节T细胞免疫反应, 通过产生IL-10抑制Th1和Th17细胞, 减少炎症因子TNF-α、IFN-γ、IL-17、IL-22的产生, 通过产生TGF-β促进Treg增加, 缓解肠道炎症. 在CD中, 免疫平衡失调, PI3Kδ缺陷使分泌的IL-10减少, Breg功能缺陷, Breg的数量减少和功能缺乏进一步加重肠道炎症反应, 炎症因子增加. DC: 树突状细胞; Th0: 辅助性T细胞前体细胞; Th1: 辅助性T细胞1; Th17: 辅助性T细胞17; Treg: 调节性T细胞; Breg: 调节性B细胞; IL: 白介素; IFN-γ: 干扰素-γ; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; TGF-β: 转化生长因子-β; PI3Kδ: 磷酸肌醇-3激酶δ.

显减少, 考虑与抑制p35转录有关, 在IL-35分泌较高的组织中IL-10分泌也较多[41]. 也有实验表明Breg分泌的IL-35在UC活动期较非活动及健康对照组均有显著增加, 增加分泌IL-35的Breg的表达能够下调炎症反应[42]. 然而, 要将这些发现应用于UC的治疗策略, 还需要进一步研究.

2 Breg与自身免疫性肝病

自身免疫性肝病包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等, AIH中自身免疫损伤影响肝细胞, 导致界面性肝炎, PBC损伤小叶间胆管, 导致非化脓性胆管炎, PSC损伤肝内及肝外胆管, 导致同心圆形纤维化, 进行性闭塞, 导致多灶性胆管狭窄[43,44]. 目前认为发病机制与遗传易感性、环境因素等相关.

AIH免疫反应由抗原提呈细胞提呈自身抗原后启动, 幼稚$CD4^+$ Th细胞被激活, 分化成Th1和Th2, Th1细胞产生IL-2和IFN-γ, 并同时激活细胞毒性$CD8^+$ T细胞, 产生IFN-γ和TNF, 肝细胞暴露于干扰素γ导致MHC类分子上调, MHC Ⅱ类分子异常表达, 从而导致进一步的T细胞活化和肝损伤. 分化为TH2细胞导致分泌IL-4、IL-10和IL-13, 使B细胞成为分泌自身抗体的浆细胞, 通过抗体介导的细胞毒性和补体激活诱导损伤[45]. 研究显示在新发AIH患者中, $CD19^+$ $CD5^+$ Breg、$CD19^+$ $CD5^+$ $CD1d^+$ Breg和$CD19^+$ $CD5^+$ $CD1d^+$ $IL\text{-}10^+$Breg较正常对照组均明显减少, IL-10也同样下降, 提示Breg与IL-10的减少可能与早期AIH有关[46]. 通过建立小鼠实验性自身免疫性肝炎(experimental autoimmune hepatitis, EAH)模型模拟人AIH, B细胞缺陷导致$CD4^+$T细胞增殖和IFN-γ的增加, 增加了EAH严重性, 过继转移B细胞后通过影响TCR信号转导和下调TCR表达改善EAH, CD11b在所有B细胞中的表达和$CD19^+CD1d^{hi}CD5^+$B细胞数量也显著增加, IL-10可能通过上调CD11b的表达而影响B细胞的调节功能[47].

PBC的胆道损伤是免疫循环失调和肝内免疫反应的结果, 促炎效应T细胞包括$CD4^+$、$CD8^+$T细胞等被上调并促进胆道损伤, 自然杀伤细胞(natural killer, NK)介导自身抗原释放和T细胞自身反应, Treg和滤泡调节细胞的调节作用未能充分抑制损伤反应, 最终导致进行性炎症、胆汁淤积和胆道纤维化[48]. 以dnTGF-βRⅡ鼠为PBC模型,并与缺乏B细胞小鼠杂交生成$Ig^{-/-}$dnTGF-βRⅡ小鼠, $Ig^{-/-}$dnTGF-βRⅡ小鼠较dnTGF-βRⅡ鼠发生了更严重的胆管炎, 并且激活$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞更多, 降低了肝脏$CD4^+$T细胞中$Foxp3^+$Treg和NK细胞, 促炎细胞因子包括TNF-α和IL-6水平升高, 并导致了比对照组更严重的结肠炎, 提示了B细胞在PBC中的抑制作用[49].

3 Breg与自身免疫性胰腺炎

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)包含

有两种亚型, 其临床特征是梗阻性黄疸, 组织学特征为淋巴浆细胞浸润和纤维化[50]. 1型AIP又称IgG4相关胰腺炎, 可以同时或先后出现其他器官受累的表现, 2型AIP较为少见, 与小叶内中性粒细胞浸润和粒细胞上皮病变有关[51-53]. 既往研究报道$CD24^{+}CD25^{hi}$Treg增加与IgG4的产生有关, 而幼稚Treg的减少可能参与了1型AIP的发病机制[54]. Sumimoto等[55]人招募了21例未接受皮质类固醇治疗的1型AIP患者、14例慢性胰腺炎患者、20例胰腺癌患者和25名健康受试者作为对照, 以阐明Breg在1型AIP中的作用. 1型AIP患者外周血中$CD19^{+}CD24^{hi}CD38^{hi}$Breg较其他组明显升高, 而$CD19^{+}CD24^{hi}CD27^{+}$Breg有降低的趋势, 但不显著, 通过增加$CD19^{+}CD24^{hi}CD38^{hi}$Breg可能抑制疾病活动, 从而参与1型AIP的发病机制.

4 结论

本文综述了Breg在消化系统自身免疫性疾病中的研究进展, 包括IBD、自身免疫性肝病、AIP. Breg在自身免疫疾病中有抑制炎症反应、缓解疾病活动等作用, 然而具体机制尚未明确, 既往的大多数研究是基于小鼠模型或在体外进行的, 因此可能不能代表Breg在人体内的真正作用. 由于Breg数量较少、功能尚不明确, Breg作为免疫网络中的一个角色, 仍需要进一步的研究. 通过识别出Breg的特异性表面标记, 并确定其调控作用的机制, Breg在自身免疫疾病中的作用会更明确.

5 参考文献

1 Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 959-971 [PMID: 23465663 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.046]
2 Cooper MD. The early history of B cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 191-197 [PMID: 25656707 DOI: 10.1038/nri3801]
3 LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood* 2008; 112: 1570-1580 [PMID: 18725575 DOI: 10.1182/blood-2008-02-078071]
4 Heesters BA, van der Poel CE, Das A, Carroll MC. Antigen Presentation to B Cells. *Trends Immunol* 2016; 37: 844-854 [PMID: 27793570 DOI: 10.1016/j.it.2016.10.003]
5 Bao Y, Cao X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2014; 55: 10-23 [PMID: 24794622 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.04.001]
6 Bao Y, Cao X. Epigenetic Control of B Cell Development and B-Cell-Related Immune Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50: 301-311 [PMID: 26066671 DOI: 10.1007/s12016-015-8494-7]
7 Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, Janeway CA Jr. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. *J Exp Med* 1996; 184: 2271-2278 [PMID: 8976182 DOI: 10.1084/jem.184.6.2271]
8 Mizoguchi A, Mizoguchi E, Smith RN, Preffer FI, Bhan AK. Suppressive role of B cells in chronic colitis of T cell receptor alpha mutant mice. *J Exp Med* 1997; 186: 1749-1756 [PMID: 9362534 DOI: 10.1084/jem.186.10.1749]
9 Tedder TF. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset. *J Immunol* 2015; 194: 1395-1401 [PMID: 25663677 DOI: 10.4049/jimmunol.1401329]
10 Ray A, Wang L, Dittel BN. IL-10-independent regulatory B-cell subsets and mechanisms of action. *Int Immunol* 2015; 27: 531-536 [PMID: 25999596 DOI: 10.1093/intimm/dxv033]
11 Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 221-241 [PMID: 22224776 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074934]
12 Menon M, Rosser EC, Mauri C. Identification and Isolation of Regulatory B Cells in Mouse and Human. *Methods Mol Biol* 2019; 1899: 55-66 [PMID: 30649765 DOI: 10.1007/978-1-4939-8938-6_5]
13 Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity* 2015; 42: 607-612 [PMID: 25902480 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.005]
14 Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, Tedder TF. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest* 2008; 118: 3420-3430 [PMID: 18802481 DOI: 10.1172/JCI36030]
15 Kim J, Lee HJ, Yoo IS, Kang SW, Lee JH. Regulatory B cells are inversely associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Yonsei Med J* 2014; 55: 1354-1358 [PMID: 25048496 DOI: 10.3349/ymj.2014.55.5.1354]
16 Matsushita T. Regulatory B cells in mouse models of systemic lupus erythematosus (SLE). *Methods Mol Biol* 2014; 1190: 195-205 [PMID: 25015282 DOI: 10.1007/978-1-4939-1161-5_14]
17 Kristensen B, Hegedüs L, Lundy SK, Brimnes MK, Smith TJ, Nielsen CH. Characterization of Regulatory B Cells in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *PLoS One* 2015; 10: e0127949 [PMID: 26016954 DOI: 10.1371/journal.pone.0127949]
18 Matsumoto M, Baba A, Yokota T, Nishikawa H, Ohkawa Y, Kayama H, Kallies A, Nutt SL, Sakaguchi S, Takeda K, Kurosaki T, Baba Y. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity* 2014; 41: 1040-1051 [PMID: 25484301 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.016]
19 Daien CI, Gailhac S, Mura T, Audo R, Combe B, Hahne M, Morel J. Regulatory B10 cells are decreased in patients with rheumatoid arthritis and are inversely correlated with disease activity. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2037-2046 [PMID: 24729478 DOI: 10.1002/art.38666]
20 Ummarino D. Rheumatoid arthritis: Defective IL-10-producing B_{reg} cells. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 132 [PMID: 28148914 DOI: 10.1038/nrrheum.2017.10]
21 Bankó Z, Pozsgay J, Szili D, Tóth M, Gáti T, Nagy G, Rojkovich B, Sármay G. Induction and Differentiation of IL-10-Producing Regulatory B Cells from Healthy Blood Donors and Rheumatoid Arthritis Patients. *J Immunol* 2017; 198: 1512-1520 [PMID: 28087671 DOI: 10.4049/jimmunol.1600218]
22 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]
23 Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, Tagesson C, Sjödahl R. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 307-313 [PMID: 11839706 DOI: 10.1136/gut.50.3.307]
24 Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, Teggatz P, Barman M, Hayward M, Eastwood D, Stoel M, Zhou Y, Sodergren E, Weinstock GM, Bevins CL, Williams CB, Bos NA. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-83 [PMID: 19855381 DOI: 10.1038/ni.1825]
25 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;

380: 1590-1605 [PMID: 22914295 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9]
26 Sokolov AV, Shmidt AA, Lomakin YA. B Cell Regulation in Autoimmune Diseases. *Acta Naturae* 2018; 10: 11-22 [PMID: 30397522]
27 Olson TS, Bamias G, Naganuma M, Rivera-Nieves J, Burcin TL, Ross W, Morris MA, Pizarro TT, Ernst PB, Cominelli F, Ley K. Expanded B cell population blocks regulatory T cells and exacerbates ileitis in a murine model of Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 114: 389-398 [PMID: 15286805 DOI: 10.1172/JCI20855]
28 Mishima Y, Ishihara S, Aziz MM, Oka A, Kusunoki R, Otani A, Tada Y, Li YY, Moriyama I, Oshima N, Yuki T, Amano Y, Matsumoto S, Kinoshita Y. Decreased production of interleukin-10 and transforming growth factor-β in Toll-like receptor-activated intestinal B cells in SAMP1/Yit mice. *Immunology* 2010; 131: 473-487 [PMID: 20561083 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03318.x]
29 Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002; 3: 944-950 [PMID: 12244307 DOI: 10.1038/ni833]
30 Tian J, Zekzer D, Hanssen L, Lu Y, Olcott A, Kaufman DL. Lipopolysaccharide-activated B cells down-regulate Th1 immunity and prevent autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol* 2001; 167: 1081-1089 [PMID: 11441119 DOI: 10.4049/jimmunol.167.2.1081]
31 Oka A, Ishihara S, Mishima Y, Tada Y, Kusunoki R, Fukuba N, Yuki T, Kawashima K, Matsumoto S, Kinoshita Y. Role of regulatory B cells in chronic intestinal inflammation: association with pathogenesis of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 315-328 [PMID: 24390063 DOI: 10.1097/01.MIB.0000437983.14544.d5]
32 Maseda D, Candando KM, Smith SH, Kalampokis I, Weaver CT, Plevy SE, Poe JC, Tedder TF. Peritoneal cavity regulatory B cells (B10 cells) modulate IFN-γ+CD4+ T cell numbers during colitis development in mice. *J Immunol* 2013; 191: 2780-2795 [PMID: 23918988 DOI: 10.4049/jimmunol.1300649]
33 Hong M, Liao Y, Liang J, Chen X, Li S, Liu W, Gao C, Zhong Z, Kong D, Deng J, Zhang J, Pan G. Immunomodulation of human $CD19^{+}CD25^{high}$ regulatory B cells via Th17/Foxp3 regulatory T cells and Th1/Th2 cytokines. *Hum Immunol* 2019; 80: 863-870 [PMID: 31262519 DOI: 10.1016/j.humimm.2019.05.011]
34 Oka A, Mishima Y, Liu B, Herzog JW, Steinbach EC, Kobayashi T, Plevy SE, Sartor RB. Phosphoinositide 3-Kinase P110δ-Signaling Is Critical for Microbiota-Activated IL-10 Production by B Cells that Regulate Intestinal Inflammation. *Cells* 2019; 8: 1121 [PMID: 31546615 DOI: 10.3390/cells8101121]
35 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]
36 Wang X, Zhu Y, Zhang M, Wang H, Jiang Y, Gao P. Ulcerative Colitis Is Characterized by a Decrease in Regulatory B Cells. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1212-1223 [PMID: 26980839 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw074]
37 Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, Kadono T, Tedder TF, Sato S. IL-10-producing regulatory B10 cells inhibit intestinal injury in a mouse model. *Am J Pathol* 2011; 178: 735-743 [PMID: 21281806 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.10.022]
38 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]
39 Wang RX, Yu CR, Dambuza IM, Mahdi RM, Dolinska MB, Sergeev YV, Wingfield PT, Kim SH, Egwuagu CE. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nat Med* 2014; 20: 633-641 [PMID: 24743305 DOI: 10.1038/nm.3554]
40 Sakkas LI, Mavropoulos A, Perricone C, Bogdanos DP. IL-35: a new immunomodulator in autoimmune rheumatic diseases. *Immunol Res* 2018; 66: 305-312 [PMID: 29749583 DOI: 10.1007/s12026-018-8998-3]
41 Wang S, Qin C. Interleukin 35 Rescues Regulatory B Cell Function, but the Effect Is Dysregulated in Ulcerative Colitis. *DNA Cell Biol* 2017; 36: 413-421 [PMID: 28398870 DOI: 10.1089/dna.2016.3570]
42 Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: Intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Cytokine* 2015; 75: 389-402 [PMID: 26141420 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.04.009]
43 Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 210-223 [PMID: 24084655 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.020]
44 Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018; 391: 2547-2559 [PMID: 29452711 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3]
45 Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18017 [PMID: 29644994 DOI: 10.1038/nrdp.2018.17]
46 Ma L, Qin J, Ji H, Zhao P, Jiang Y. Tfh and plasma cells are correlated with hypergammaglobulinaemia in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2014; 34: 405-415 [PMID: 23826746 DOI: 10.1111/liv.12245]
47 Liu X, Jiang X, Liu R, Wang L, Qian T, Zheng Y, Deng Y, Huang E, Xu F, Wang JY, Chu Y. B cells expressing CD11b effectively inhibit CD4+ T-cell responses and ameliorate experimental autoimmune hepatitis in mice. *Hepatology* 2015; 62: 1563-1575 [PMID: 26207521 DOI: 10.1002/hep.28001]
48 Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 93-110 [PMID: 31819247 DOI: 10.1038/s41575-019-0226-7]
49 Moritoki Y, Zhang W, Tsuneyama K, Yoshida K, Wakabayashi K, Yang GX, Bowlus C, Ridgway WM, Ueno Y, Ansari AA, Coppel RL, Mackay IR, Flavell RA, Gershwin ME, Lian ZX. B cells suppress the inflammatory response in a mouse model of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 136: 1037-1047 [PMID: 19118554 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.11.035]
50 Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 39-51 [PMID: 25770706 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010]
51 Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut* 2013; 62: 1373-1380 [PMID: 23749606 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304224]
52 Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas* 2015; 44: 1072-1077 [PMID: 26335013 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000438]
53 Okazaki K, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 451-458 [PMID: 24424184 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.010]
54 Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis.

Pancreas 2008; 36: 133-140 [PMID: 18376303 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181577553]
55 Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 193-200 [PMID: 24854615 DOI: 10.1016/j.pan.2014.02.004]

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6月28日; 28(12): 493-500

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.493

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

文献综述 REVIEW

肿瘤微环境对肝细胞癌血管生成的影响

覃小珊, 张彩灵, 黄赞松

覃小珊, 黄赞松, 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

覃小珊, 张彩灵, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

覃小珊, 主治医师, 在职研究生, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地和人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. 桂科AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224; 广西研究生教育创新计划项目, No. YCSW2020235.

作者贡献分布: 文献综述由覃小珊完成; 部分文献查阅由张彩灵完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审校.

通讯作者: 黄赞松, 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, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com

收稿日期: 2020-03-05
修回日期: 2020-05-19
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-28

Influence of tumor microenvironment on angiogenesis in hepatocellular carcinoma

Xiao-Shan Qin, Cai-Ling Zhang, Zan-Song Huang

Xiao-Shan Qin, Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Shan Qin, Cai-Ling Zhang, Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases), No. Guike AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224; Innovation Project of Guangxi Graduate Education, No. YCSW2020235.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, No. 18, Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2020-03-05
Revised: 2020-05-19
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-28

Abstract

Liver cancer is one of the main malignant tumors that endanger human health, and hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common histological type of this heterogeneous cancer. The tumor microenvironment (TME) is a dynamic system composed of tumor cells and tumor-related stroma. HCC can form tumor-related blood vessels through a variety of angiogenesis modes. Previous studies have shown that various components of TME mediate HCC angiogenesis in multiple ways, which brings big challenges to clinical anti-angiogenesis therapy. This article reviews the research progress of HCC angiogenesis model and the role of TME in the regulation of HCC angiogenesis, with an aim to provide a reference for basic and clinical research of liver cancer.

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

Key Words: Tumor microenvironment; Hepatocellular carcinoma; Angiogenesis; Influencing factors

Citation: Qin XS, Zhang CL, Huang ZS. Influence of tumor

microenvironment on angiogenesis in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 493-500
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/493.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.493

摘要

肝癌是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一, 而肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌这种异质性恶性疾病中最常见的组织学分型. 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个由肿瘤细胞及肿瘤相关基质共同构成的动态系统. HCC可以通过多种血管生成模式形成肿瘤相关血管, 已有研究表明TME各组分通过多种方式介导HCC的血管生成, 使其临床抗血管生成治疗面临严峻挑战. 本文就HCC的血管生成模式、TME对HCC血管形成调控的研究进展予以综述, 供肝癌基础与临床研究参考.

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

关键词: 肿瘤微环境; 肝细胞癌; 血管生成; 影响因素

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种高度血管化的异质性恶性肿瘤, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)各成分通过多种方式介导HCC血管生成, 迄今TME与HCC研究取得许多新进展. 本文综述TME对HCC血管形成调控新进展, 对肝癌基础与临床研究具有重要参考价值.

文献来源: 覃小珊, 张彩灵, 黄赞松. 肿瘤微环境对肝细胞癌血管生成的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 493-500
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/493.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.493

0 引言

原发性肝癌素有“癌中之王”的称号, 病程短、手术率低、治疗棘手[1], 是我国主要的常见恶性肿瘤[2]. 2018年全球癌症统计数据显示, 肝癌在恶性肿瘤致死病因中位居第3位, 这其中75%-85%的病例来源于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 严重威胁着人类的生命健康[3]. HCC是一种高度血管化且血管高度异质性的肿瘤, 其中增殖性HCC通常分化差, 而新发现的增殖性HCC亚型(巨梁团块型HCC)更与血管生成激活有关[4]. 肿瘤血管的形成不仅为肿瘤生长提供必须的氧气和营养, 还为远处转移提供途径. 大量研究[5-10]发现HCC的血管生成是一种模式多样, 并受到多种因素调节的复杂过程. 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由肿瘤细胞、多种基质细胞和非细胞成分构成, 这些成分通过不同机制所形成的复杂理化网络促进肿瘤发生发展[11]. 研究表明, TME中的各个成分可通过多种方式促进HCC血管形成. 本文就HCC的血管生成模式、TME对HCC血管形成调控的研究进展予以综述.

1 HCC的血管生成模式

在正常组织中, 大多数血管常处于静止状态. 血管生成模式主要包括: 出芽式血管生成、分裂式血管生成和循环血管生成. 肿瘤的血管生成过程主要是肿瘤本身引发的复杂过程(图1), 这其中还包含血管共选择、套叠式微血管生长、血管生成拟态、成血管细胞募集、肾小球样血管生长等模式[12]. HCC的血管生成也涉及多种血管生成模式.

1.1 出芽式血管生成 出芽式血管生成(sprouting angiogenesis, SA)是指先前存在的宿主毛细血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)以出芽的方式形成新的肿瘤毛细血管. 它是由多种因素共同参与的有序复杂过程, 在促血管生成信号刺激下血管ECs历经增殖、分化、迁移及管状血管结构形成[13]. 当然这种模式也在HCC血管生成中广泛存在, 参与其中的肿瘤相关血管ECs因其独特的细胞表型而促进肿瘤进展. 例如趋化因子受体CXCR4可以在多种细胞中表达, 而CXCR4$^+$的肿瘤相关血管ECs具有尖端细胞特征并有助于血管发芽[5].

1.2 血管共选择 血管共选择是肿瘤细胞利用周围非恶性组织现存的脉管系统来支持肿瘤存活、生长及转移的非血管新生模式. 这一模式普遍存在黑色素瘤、神经胶质瘤、乳腺癌等多种体内外肿瘤模型中[14]. Kuczynski等[6]研究发现, 在原位人类HCC模型经过索拉非尼治疗出现耐药迹象后, 肿瘤细胞表现出高度侵袭性, 却未见新血管生成, 耐药组中血管共选择达到肿瘤所有血管的75%±10.9%, 远高于未经治疗的对照组. 但在停止治疗后肿瘤细胞侵袭表现减少转而依赖血管生成. HCC中血管共选择的存在也说明了HCC抗血管治疗的复杂性. 临床抗血管生成治疗主要针对的是肿瘤新生血管, 而血管共选择有可能是部分HCC患者临床治疗耐药的原因.

1.3 套叠式微血管形成 套叠式微血管形成(intussusceptive microvascular growth, IMG)是依靠ECs重塑形成的间质柱状结构分裂原有存在的血管腔, 同时募集周细胞、成纤维细胞等覆盖间隙壁, 最终形成两个独立血管的过程. 这种模式最初在肺血管的研究中被发现, 但随后的多项研究表明IMG支持肿瘤血管形成[15]. 蔡靓羽等[7]应用mTOR抑制剂西罗莫司处理荷肝癌大鼠后发现其肿瘤组织的血管主要以IMG的方式生长, 而血管出芽生长被抑制. 由此, 我们可以认为HCC的血管生成模式可以多种形式同时存在, 肿瘤能选择有利模式促进血管生成以适应环境变化.

1.4 血管生成拟态 血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一种有别于传统血管生成的新模式, 极具侵袭性

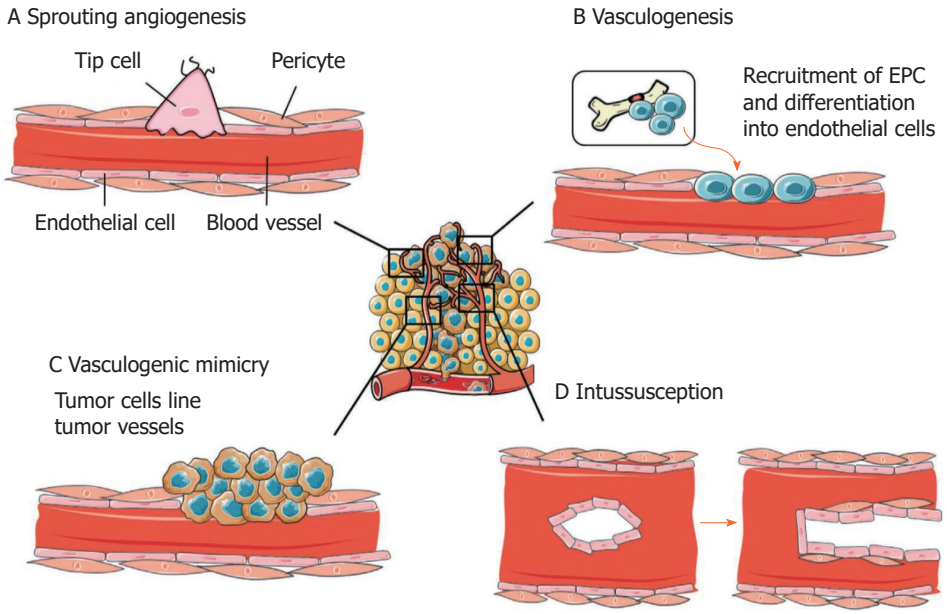


图 1　与肿瘤血管生成有关的机制[13]. A: 出芽式血管生成; B: 成血管细胞募集; C: 血管生成拟态; D: 套叠式微血管形成. 图片由Zuazo-Gaztelu I和Casanovas O根据Creative Commons Attribution 3.0 Unported License guidelines 3.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)使用Servier Medical Art创建. 对原始图片进行了简化和颜色编辑.

的肿瘤细胞可以模拟ECs形成功能性血管通道为肿瘤提供血液供给. 主要分为管状型VM和基质型VM 2种类型, 前者是由模拟正常ECs形成血供通道的肿瘤细胞组成, 后者是由富含纤维连接蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白的基底膜包绕肿瘤细胞构成[16]. 越来越多的证据表明HCC组织中有VM的存在, 而且以上2种类型都可以在HCC中出现[8,17]. 不同的VM类型可能促使HCC获得不同的生物学行为, 这就需要更深的研究来论证.

1.5 成血管细胞募集 肿瘤血管的ECs主要有3个来源: 邻近已有血管的ECs; VM中的肿瘤细胞; 骨髓源性的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)[18]. 肿瘤组织分泌相关促血管生成因子诱导骨髓源性的EPCs迁移至肿瘤组织分化为ECs参与血管形成的过程即为成血管细胞募集[19]. Wang等[9]和Sun等[20]在不同的肝癌模型中证实EPCs可以迁移到HCC组织中促进血管生成.

1.6 包裹肿瘤簇的血管 包裹肿瘤簇的血管(vessels encapsulating tumor clusters, VETC)是在HCC细胞来源的血管生成素2诱导下由$CD34^+$ECs、壁细胞、基底膜所形成的血管, 血管内皮可以完全包裹肿瘤簇并形成蜘蛛网状网络. 它是由Fang等[10]在HCC临床样品和小鼠异种移植模型的研究中首次发现. 他们的研究也明确了VETC模式是HCC血源性转移的新机制, 而且这个机制是不依赖上皮-间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进行的. 同时, Renne等[21]进行的一项多机构队列研究发现VETC不但与HCC多种临床及病理学表征相关, 而且影响着HCC的生物学行为.

2 影响HCC血管生成的因素

肿瘤血管生成始终贯穿肿瘤发生发展整个过程. 大量证据表明肿瘤血管生成是一个由肿瘤细胞与多种肿瘤相关基质细胞及其生物活性产物共同参与的过程(图2)[22]. 肿瘤血管生成有赖于肿瘤血管生成促进因子与抑制因子之间的不平衡, 而且HCC的血管生成不是以单一的特定模式进行, 由此, 许多学者从各个角度研究TME对HCC血管生成的影响.

2.1 理化因素

2.1.1 缺氧: 缺氧不仅是TME的一个特征, 也是肿瘤发生发展的一个适应性机制, 缺氧会促使不同癌细胞和各种基质成分之间出现复杂反应[23]. 肿瘤组织的生长会导致微环境越来越缺氧, 那么就更依赖血管生成来增强血供, 所以, 它也是影响血管生成的关键因素之一. 缺氧可直接调节各种非编码RNA的表达、外泌体的释放等来影响血管形成. 在缺氧条件下, 源自HCC细胞内含高水平miR-155的外泌体增强人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的血管形成能力[24]. 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是由HIF-1α或HIF-2α和HIF-1β/ARNT亚基组成的异二聚体转录因子, HIF激活是肿瘤细胞在缺氧条件下调控肿瘤生物学行为的关键步骤[25,26]. Wang等[27]发现HIF-1α上调HCC细胞中LOXL2的表达, 并诱导EMT和管型VM出现. 在缺氧条件下, HIF调控的下游基因大多参与肿瘤细胞迁移及侵袭、组织血管生成等过程. Wen等[28]研究表明HIF-1α活化能激活VEGFA、TGF-β、EPO等下游血管生成相关基因表达上调, 促进HCC细胞

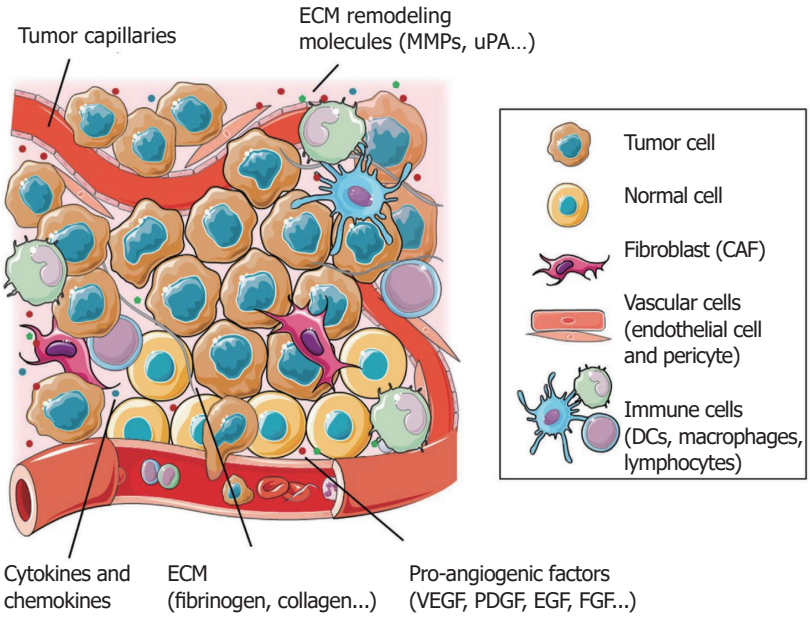


图 2　肿瘤微环境中构成肿瘤血管生成景观的细胞和分子成分[13]. 图片由 Zuazo-Gaztelu I和Casanovas O根据Creative Commons Attribution 3.0 Unported License guidelines 3.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)使用Servier Medical Art创建. 对原始图片进行了简化和颜色编辑.

条件培养基所培养的HUVEC形成毛细血管. 但在裸鼠原位植入的HCC模型中, 肿瘤组织中HIF-1α、SDF-1和VEGF表达上调可能导致EPCs向HCC的定向归巢, 进而增强肿瘤血管生成[29].

2.1.2 低pH: 低pH是TME的另一个显著特征. 肿瘤生长可以伴随产生大量酸性代谢产物, 通过瓦伯格效应或有氧糖酵解的新陈代谢程序而形成典型的酸性微环境, 同时酸性微环境也更有助于肿瘤细胞生长[30,31]. 许多体内实验发现肿瘤酸性微环境碱化可以缓解细胞缺氧进而遏制肿瘤血运. 在兔肝癌模型中给予经动脉化学栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的区域HIF-1α、糖酵解的组织病理学标志物GLUT-1、慢性酸中毒指标LAMP-2表达降低[32]. 另外, 在临床一项非随机对照研究中, Chao等[33]发现碳酸氢盐可显著增强TACE的抗癌活性.

2.1.3 细胞外基质重塑: 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是TME主要的结构成分, 由纤维蛋白、糖蛋白、蛋白多糖、多糖等不同要素组成. 失衡的ECM重塑促进不可逆的蛋白水解和交联使肿瘤组织变得更坚硬. ECM降解诱发大量细胞因子及生长因子的释放导致细胞信号传导异常、微环境特征改变、血管生成紊乱等[34]. 胶原蛋白是ECM中最丰富的成分, LOXL2作为赖氨酰氧化酶(LOX)家族的一员, 主要作用是催化ECM中胶原蛋白和弹性蛋白的共价交联, HCC中的LOXL2过表达可促进VM的形成[27]. 另外, Shuai等[35]研究发现高密度的ECM能够诱导HCC细胞(Bel7402细胞)的VM形成. 透明质酸(hyaluronan, HA)作为ECM中一种重要多糖, 主要是提供松散基质而利于癌细胞迁移及粘附. Ghose等[36]研究证实HA介导细胞骨架重组, 经HA处理的小鼠肝脏ECs中促血管生成因子表达升高, 并出现更多数量的血管芽. 综上, HCC进展过程中不同刚性的基质变化、细胞信号的传导异常可以促使不同的血管生成方式出现.

2.2 非免疫细胞及其衍生分子因素

2.2.1 肿瘤相关成纤维细胞: 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是TME中比重最大的基质细胞, 可能来源于正常成纤维细胞、ECs、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)、骨髓来源的间充质干细胞等, 有着独特的细胞表型, 不仅分泌TGF-β、FGF、VEGF、PDGF、IL等多种因子, 还能衍生ECM相关蛋白质、ECM相关酶等[37]. 但是, 目前CAFs参与血管生成的确切机制仍不完全清楚. Zhou等[38]研究发现来源HCC细胞外泌体的miRNA-21通过激活PDK1/AKT信号通路将HSCs转化为CAFs, CAFs分泌VEGF、MMP2、MMP9、bFGF、TGF-β增加促进血管生成. VASH 1介导血管内皮的负反馈, 而CAFs可以通过分泌VEGF调节EZH2/VASH1途径促进HCC的血管生成[39]. 另外, 有临床数据[40]表明CAFs的富集度与人HCC样品中的肿瘤大小呈正相关. 那么, 在HCC的发展进程中, CAFs对肿瘤血管生成的作用可能会随着肿瘤体积的增大而增强.

2.2.2 ECs: ECs是血管生成的核心参与者, 可在血管发芽期间从静止状态快速转变为高度迁移和增殖状态. 在肿瘤组织中, ECs通常处于激活状态, 细胞表型会随细胞的不同分子水平而改变, 其分泌的多种因子不仅利于血管形成, 而且也促进肿瘤生长[41]. VEGF是参与ECs依赖

性肿瘤血管生成的主要活化因子, 但当以ECs为导向的SA方式减弱时, HCC则利用更少依赖ECs的血管套叠生长模式[7]. 另一方面, 应用抑制肿瘤血管形成和破坏现存肿瘤相关血管的抗血管生成疗法能够促进肿瘤相关ECs的自噬, 但其释放富含VEGF的外泌体反而促进肿瘤组织VM形成[42]. Géraud等[43]在分析小鼠肝癌AST模型和人类HCC样品的肝窦内皮细胞特异标记物中发现, HCC在不同发展时期会由于ECs的转分化而选择不同血管生成方式, 早期倾向于血管共选择和IMG, 而后期似乎以SA为主. 由此可见, HCC在不同时期不同阶段可以转换相对利于自身生长的血管生成方式来改善肿瘤供血, 那么临床上抗肝癌血管生成治疗方案应该动态改变, 但具体治疗时机的调整仍需进一步深究.

2.2.3 HSCs: HSCs是位于肝窦和门脉区域的肝特异性间充质细胞, HSCs参与多种细胞因子、生长因子、MMP等的产生, 活化的HSC (aHSC)是ECM中胶原蛋白和蛋白多糖的主要来源. 通过与HCC细胞、其他基质细胞之间相互串扰影响HCC的发展[44]. 血管生成素Ang-1是除VEGF及其受体外重要的血管生成因子. Lin等[45]研究表明aHSC通过分泌Ang-1促进HCC血管生成. 而且在小鼠原位肝癌模型(小鼠肝癌细胞H22与BALB/c小鼠肝脏中分离得到的HSC共移植)中能检测出密度更高的$CD31^+$血管[46]. 当然, HSCs在许多信号通路中也有着重要作用. Hh-Gli信号通路是关键的致癌路径, Li等[47]研究发现旁分泌Hh信号诱导的HSC激活分泌VEGF、Ang-1不仅促进血管生成, 还有助于VM增强.

2.3 免疫细胞及其衍生分子因素

2.3.1 肝巨噬细胞: 肝脏是人体最大的免疫器官, 肝巨噬细胞是由常驻肝脏的库普弗细胞(kupffer cells, KCs)和不同部位募集到肝脏的巨噬细胞构成. 起源于骨髓循环单核细胞的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)也属于肝巨噬细胞范畴. 肝巨噬细胞虽有不同的细胞标记, 但大量研究发现它们除了可以分泌VEGF、PDGF、肿瘤坏死因子TNF-α、IL等因子, 还通过细胞间接接触及修剪原始血管等方式参与HCC血管生成[48]. 目前研究发现, 不同的巨噬细胞子集通过不同机制参与HCC的血管形成, 并且导致不同子集间的细胞表型改变. Miura等[49]研究发现高脂饮食增加肝细胞特异性磷酸酶和张力蛋白同源(Pten)缺陷[hepatocyte-specific phosphatase and tensin homolog (Pten)-deficient, $Pten^{\triangle hep}$]小鼠HCC发生, $Pten^{\triangle hep}$小鼠肿瘤区域$CD31^+$ECs增多, 双重免疫荧光染色结果显示KCs是高脂饮食下VEGF的主要来源. Notch和Wnt信号通路的相互调节参与血细胞生长等多个发育过程, 有研究结果[50]表明Notch-Wnt信号支配着表现KCs样特性的TAMs在HCC中增殖.

2.3.2 骨髓来源抑制细胞: 骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是未成熟髓样细胞的异质群体, 在不同的条件下分化为巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞等, 目前MDSCs的细胞表型仍难确定. 它们参与肿瘤血管新生的方式有直接分泌生长因子(如VEGF、bFGF、Bv8、PDGF)来促进新血管生成, 分泌MMPs重塑细胞外环境, 激活其他末端分化细胞为肿瘤促进表型(如Tregs、$Tie2^+$TAMs、TANs)进而分泌能够促进血管生成的细胞生长因子等[51]. 有研究[52]证实$CD11b^+Ly6G^+$MDSCs亚群[粒细胞-MDSC(granulocyte-MDSC, G-MDSCs)]在肝损伤后的再生肝脏中富集, G-MDSCs主要通过VEGF、IL-6、IL-10等信号传导参与血管生成和肝细胞增殖. 同时, MDSCs通过不同机制募集到肿瘤组织促进血管生成, 使得HCC治疗变得更加棘手. Lin等[53]发现在小鼠原位HCC模型中, 肿瘤细胞分泌的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和肿瘤相关ECs分泌的IL-6诱导MDSCs和TAMs在肿瘤中的浸润来促进肿瘤血管生成. 组织缺氧是基质细胞募集的关键因素, Chiu等[54]研究表明缺氧通过HIF/趋化因子(CC基序)配体26诱导表达趋化因子(C-X3-C基序)受体1的MDSC募集到HCC中.

2.3.3 肿瘤相关中性粒细胞: 肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)主要通过细胞因子和趋化因子作用而进入TME影响肿瘤发生发展. 根据功能不同可将TANs分为抗肿瘤型(N1型)和促肿瘤型(N2型), 在TGF-β等作用下出现细胞表型极化[55]. MYC原癌基因是一种重要的转录因子, 在多种人类癌症中过表达, 有研究[56]表明Myc诱导肿瘤发生过程中增强中性粒细胞在肝脏中浸润, 表现为肿瘤中炎症相关基因(如TNF-α、IL-1b、MMP9等)的表达上调, 但应用血管生成抑制剂后中性粒细胞浸润被抑制. Huo等[57]在Kras诱导的斑马鱼肝癌发生模型中分离出TANs, 并对不同组别的TANs进行转录组学分析, 发现所有组别的VEGFA、IL-1b、MMP14、MMP9等促血管生成基因都明显上调. 在多种HCC动物模型中, TANs表现强烈的促血管生成作用, 这也和一些临床HCC样本的研究结果基本一致. Gao等[58]研究发现240例临床HCC组织中微血管密度(microvessel density, MVD)与肿瘤浸润的$CD66b^+$中性粒细胞数呈正相关, 而$CD66b^+$中性粒细胞与CXCR6相关. 当CXCR6在小鼠HCC模型中表达下调时, 肿瘤炎性浸润及血管生成均被抑制. MVD被认为是评估肿瘤血管生成的金标准, 这表明肿瘤中的TANs数量有可能成为衡量HCC血管生成程度的指标之一.

2.3.4 肿瘤浸润淋巴细胞: 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-

infiltrating lymphocytes, TILs)主要包括T细胞(如细胞毒性T细胞、Tregs、Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞、γδ T细胞等)、B细胞、NK细胞、NKT细胞等. 在TME中除了发挥调节免疫应答的作用, 部分TILs还能够通过各种途径介导肿瘤血管生成[59]. 有研究[60]表明IL-17A可以刺激肝癌细胞分泌血管生成的CXC趋化因子, 可能将CXCR2依赖性的ECs募集到肿瘤中. Th17细胞、γδ T细胞、NK细胞、$CD8^+$T细胞等TILs都可以分泌IL-17A[61], 那么当这些细胞分泌IL-17A增多时, HCC可能更多选择依赖ECs的血管生成模式形成肿瘤相关血管. 而组织缺氧可以诱导基质细胞趋化, Ren等[62]研究发现HCC通过上调趋化因子(CC基序)配体28表达来募集Tregs以在缺氧条件下促进血管生成.

3 结论

随着研究的深入, 已发现TME的各种成分涉及多种肿瘤血管生成机制. 肿瘤生长依赖血管新生, HCC作为一种高度血管化的异质性恶性疾病, 各种微环境组分通过广泛串扰介导肿瘤血管生成促进肝癌发生发展. 每一个肿瘤基质细胞及其衍生物都有可能成为潜在的肝癌分子治疗的靶标, 虽然一些靶向药物已经应用于临床, 但由于HCC血管形成模式及机制复杂多样, 针对性的拮抗血管生成分子靶向治疗仍是一个棘手问题[63,64]. 虽然在某些具体作用及作用机制上仍存在争议, 但抗HCC血管形成仍是一个新的、重要的研究领域.

4 参考文献

1 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. 医学综述 2012; 18: 4169-4172
2 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 赫捷. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2018; 27: 1-14 [DOI: 10.21557/MTH.51617796]
3 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]
4 Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol* 2019; 71: 616-630 [PMID: 31195064 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.001]
5 Xu J, Liang J, Meng YM, Yan J, Yu XJ, Liu CQ, Xu L, Zhuang SM, Zheng L. Vascular CXCR4 Expression Promotes Vessel Sprouting and Sensitivity to Sorafenib Treatment in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4482-4492 [PMID: 28223275 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2131]
6 Kuczynski EA, Yin M, Bar-Zion A, Lee CR, Butz H, Man S, Daley F, Vermeulen PB, Yousef GM, Foster FS, Reynolds AR, Kerbel RS. Co-option of Liver Vessels and Not Sprouting Angiogenesis Drives Acquired Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djw030 [PMID: 27059374 DOI: 10.1093/jnci/djw030]
7 蔡靓羽, 张建楠, 尹卫娟, 徐敏逸, 赵劲风. mTOR抑制剂对大鼠肝癌生长抑制作用的研究. 中国现代医学杂志 2017; 27: 36-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.02.006]
8 陶明珠, 胡书娅, 郭庆喜, 刘祖平, 杨成万. 肝细胞癌组织中肿瘤相关成纤维细胞与血管生成拟态的相关性及临床意义. 现代肿瘤医学 2019; 27: 4234-4237
9 Wang Y, Yu H, Shan Y, Tao C, Wu F, Yu Z, Guo P, Huang J, Li J, Zhu Q, Yu F, Song Q, Shi H, Zhou M, Chen G. EphA1 activation promotes the homing of endothelial progenitor cells to hepatocellular carcinoma for tumor neovascularization through the SDF-1/CXCR4 signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 65 [PMID: 27066828 DOI: 10.1186/s13046-016-0339-6]
10 Fang JH, Zhou HC, Zhang C, Shang LR, Zhang L, Xu J, Zheng L, Yuan Y, Guo RP, Jia WH, Yun JP, Chen MS, Zhang Y, Zhuang SM. A novel vascular pattern promotes metastasis of hepatocellular carcinoma in an epithelial-mesenchymal transition-independent manner. *Hepatology* 2015; 62: 452-465 [PMID: 25711742 DOI: 10.1002/hep.27760]
11 Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* 2012; 125: 5591-5596 [PMID: 23420197 DOI: 10.1242/jcs.116392]
12 Teleanu RI, Chircov C, Grumezescu AM, Teleanu DM. Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment. *J Clin Med* 2019; 9: 84 [PMID: 31905724 DOI: 10.3390/jcm9010084]
13 Zuazo-Gaztelu I, Casanovas O. Unraveling the Role of Angiogenesis in Cancer Ecosystems. *Front Oncol* 2018; 8: 248 [PMID: 30013950 DOI: 10.3389/fonc.2018.00248]
14 Zhang Y, Wang S, Dudley AC. Models and molecular mechanisms of blood vessel co-option by cancer cells. *Angiogenesis* 2020; 23: 17-25 [PMID: 31628560 DOI: 10.1007/s10456-019-09684-y]
15 Ribatti D, Djonov V. Intussusceptive microvascular growth in tumors. *Cancer Lett* 2012; 316: 126-131 [PMID: 22197620 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.10.040]
16 Zhang X, Zhang J, Zhou H, Fan G, Li Q. Molecular Mechanisms and Anticancer Therapeutic Strategies in Vasculogenic Mimicry. *J Cancer* 2019; 10: 6327-6340 [PMID: 31772665 DOI: 10.7150/jca.34171]
17 Guzman G, Cotler SJ, Lin AY, Maniotis AJ, Folberg R. A pilot study of vasculogenic mimicry immunohistochemical expression in hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1776-1781 [PMID: 18081435 DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1776:APSOVM]2.0.CO;2]
18 Krishna Priya S, Nagare RP, Sneha VS, Sidhanth C, Bindhya S, Manasa P, Ganesan TS. Tumour angiogenesis-Origin of blood vessels. *Int J Cancer* 2016; 139: 729-735 [PMID: 26934471 DOI: 10.1002/ijc.30067]
19 Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 489-502 [PMID: 17717633 DOI: 10.1007/s10555-007-9094-7]
20 Sun XT, Yuan XW, Zhu HT, Deng ZM, Yu DC, Zhou X, Ding YT. Endothelial precursor cells promote angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4925-4933 [PMID: 23002366 DOI: 10.3748/wjg.v18.i35.4925]
21 Renne SL, Woo HY, Allegra S, Rudini N, Yano H, Donadon M, Viganò L, Akiba J, Lee HS, Rhee H, Park YN, Roncalli M, Di Tommaso L. Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC) Is a Powerful Predictor of Aggressive Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2020; 71: 183-195 [PMID: 31206715 DOI: 10.1002/hep.30814]
22 De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 457-474 [PMID: 28706266 DOI: 10.1038/nrc.2017.51]
23 Casazza A, Di Conza G, Wenes M, Finisguerra V, Deschoemaeker S, Mazzone M. Tumor stroma: a complexity dictated by the hypoxic tumor microenvironment. *Oncogene* 2014; 33: 1743-1754 [PMID: 23604130 DOI: 10.1038/

onc.2013.121]
24 Matsuura Y, Wada H, Eguchi H, Gotoh K, Kobayashi S, Kinoshita M, Kubo M, Hayashi K, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, Noda T, Kawamoto K, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Exosomal miR-155 Derived from Hepatocellular Carcinoma Cells Under Hypoxia Promotes Angiogenesis in Endothelial Cells. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 792-802 [PMID: 30465177 DOI: 10.1007/s10620-018-5380-1]
25 Choudhry H, Harris AL. Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. *Cell Metab* 2018; 27: 281-298 [PMID: 29129785 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.10.005]
26 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399-408 [PMID: 22304911 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021]
27 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]
28 Wen Y, Zhou X, Lu M, He M, Tian Y, Liu L, Wang M, Tan W, Deng Y, Yang X, Mayer MP, Zou F, Chen X. Bclaf1 promotes angiogenesis by regulating HIF-1α transcription in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2019; 38: 1845-1859 [PMID: 30367150 DOI: 10.1038/s41388-018-0552-1]
29 Zhu Z, Chen G, Li X, Yin Q, Yang Z, Yi J. Endothelial progenitor cells homing to the orthotopic implanted liver tumor of nude mice. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2012; 32: 675-679 [PMID: 23073795 DOI: 10.1007/s11596-012-1016-4]
30 Webb BA, Chimenti M, Jacobson MP, Barber DL. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 671-677 [PMID: 21833026 DOI: 10.1038/nrc3110]
31 Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* 2016; 23: 27-47 [PMID: 26771115 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006]
32 Savic LJ, Schobert IT, Peters D, Walsh JJ, Laage-Gaupp FM, Hamm CA, Tritz N, Doemel LA, Lin M, Sinusas A, Schlachter T, Duncan JS, Hyder F, Coman D, Chapiro J. Molecular Imaging of Extracellular Tumor pH to Reveal Effects of Locoregional Therapy on Liver Cancer Microenvironment. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 428-438 [PMID: 31582517 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1702]
33 Chao M, Wu H, Jin K, Li B, Wu J, Zhang G, Yang G, Hu X. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. *Elife* 2016; 5: e15691 [PMID: 27481188 DOI: 10.7554/eLife.15691]
34 Mohan V, Das A, Sagi I. Emerging roles of ECM remodeling processes in cancer. *Semin Cancer Biol* 2020; 62: 192-200 [PMID: 31518697 DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.004]
35 Shuai Q, Cao L, Qin Z, Zhang Y, Gu Z, Yang J. VE-cadherin fusion protein substrate enhanced the vasculogenic mimicry capability of hepatocellular carcinoma cells. *J Mater Chem B* 2020; 8: 1699-1712 [PMID: 32016269 DOI: 10.1039/c9tb02790d]
36 Ghose S, Biswas S, Datta K, Tyagi RK. Dynamic Hyaluronan drives liver endothelial cells towards angiogenesis. *BMC Cancer* 2018; 18: 648 [PMID: 29890947 DOI: 10.1186/s12885-018-4532-1]
37 Liu T, Zhou L, Li D, Andl T, Zhang Y. Cancer-Associated Fibroblasts Build and Secure the Tumor Microenvironment. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 60 [PMID: 31106200 DOI: 10.3389/fcell.2019.00060]
38 Zhou Y, Ren H, Dai B, Li J, Shang L, Huang J, Shi X. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 324 [PMID: 30591064 DOI: 10.1186/s13046-018-0965-2]
39 Huang B, Huang M, Li Q. Cancer-Associated Fibroblasts Promote Angiogenesis of Hepatocellular Carcinoma by *VEGF*-Mediated *EZH2/VASH1* Pathway. *Technol Cancer Res Treat* 2019; 18: 1533033819879905 [PMID: 31757187 DOI: 10.1177/1533033819879905]
40 Jia CC, Wang TT, Liu W, Fu BS, Hua X, Wang GY, Li TJ, Li X, Wu XY, Tai Y, Zhou J, Chen GH, Zhang Q. Cancer-associated fibroblasts from hepatocellular carcinoma promote malignant cell proliferation by HGF secretion. *PLoS One* 2013; 8: e63243 [PMID: 23667593 DOI: 10.1371/journal.pone.0063243]
41 Pasquier J, Ghiabi P, Chouchane L, Razzouk K, Rafii S, Rafii A. Angiocrine endothelium: from physiology to cancer. *J Transl Med* 2020; 18: 52 [PMID: 32014047 DOI: 10.1186/s12967-020-02244-9]
42 Zeng Y, Yao X, Liu X, He X, Li L, Liu X, Yan Z, Wu J, Fu BM. Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis. *J Extracell Vesicles* 2019; 8: 1629865 [PMID: 31258881 DOI: 10.1080/20013078.2019.1629865]
43 Géraud C, Mogler C, Runge A, Evdokimov K, Lu S, Schledzewski K, Arnold B, Hämmerling G, Koch PS, Breuhahn K, Longerich T, Marx A, Weiss C, Damm F, Schmieder A, Schirmacher P, Augustin HG, Goerdt S. Endothelial transdifferentiation in hepatocellular carcinoma: loss of Stabilin-2 expression in peri-tumourous liver correlates with increased survival. *Liver Int* 2013; 33: 1428-1440 [PMID: 23870052 DOI: 10.1111/liv.12262]
44 Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 397-411 [PMID: 28487545 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38]
45 Lin N, Meng L, Lin J, Chen S, Zhang P, Chen Q, Lin Y. Activated hepatic stellate cells promote angiogenesis in hepatocellular carcinoma by secreting angiopoietin-1. *J Cell Biochem* 2020; 121: 1441-1451 [PMID: 31609020 DOI: 10.1002/jcb.29380]
46 Zhao W, Zhang L, Xu Y, Zhang Z, Ren G, Tang K, Kuang P, Zhao B, Yin Z, Wang X. Hepatic stellate cells promote tumor progression by enhancement of immunosuppressive cells in an orthotopic liver tumor mouse model. *Lab Invest* 2014; 94: 182-191 [PMID: 24296878 DOI: 10.1038/labinvest.2013.139]
47 Li W, Miao S, Miao M, Li R, Cao X, Zhang K, Huang G, Fu B. Hedgehog Signaling Activation in Hepatic Stellate Cells Promotes Angiogenesis and Vascular Mimicry in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Invest* 2016; 34: 424-430 [PMID: 27657189 DOI: 10.1080/07357907.2016.1227442]
48 Dou L, Shi X, He X, Gao Y. Macrophage Phenotype and Function in Liver Disorder. *Front Immunol* 2019; 10: 3112 [PMID: 32047496 DOI: 10.3389/fimmu.2019.03112]
49 Miura K, Ohnishi H, Morimoto N, Minami S, Ishioka M, Watanabe S, Tsukui M, Takaoka Y, Nomoto H, Isoda N, Yamamoto H. Ezetimibe suppresses development of liver tumors by inhibiting angiogenesis in mice fed a high-fat diet. *Cancer Sci* 2019; 110: 771-783 [PMID: 30520543 DOI: 10.1111/cas.13902]
50 Ye YC, Zhao JL, Lu YT, Gao CC, Yang Y, Liang SQ, Lu YY, Wang L, Yue SQ, Dou KF, Qin HY, Han H. NOTCH Signaling via WNT Regulates the Proliferation of Alternative, CCR2-Independent Tumor-Associated Macrophages in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res* 2019; 79: 4160-4172 [PMID: 31266773 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1691]
51 Vetsika EK, Koukos A, Kotsakis A. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Major Figures that Shape the Immunosuppressive and Angiogenic Network in Cancer. *Cells* 2019; 8: 1647 [PMID: 31847487 DOI: 10.3390/cells8121647]
52 Nachmany I, Bogoch Y, Sivan A, Amar O, Bondar E, Zohar N, Yakubovsky O, Fainaru O, Klausner JM, Pencovich N.

CD11b^{+}Ly6G^{+} myeloid-derived suppressor cells promote liver regeneration in a murine model of major hepatectomy. *FASEB J* 2019; 33: 5967-5978 [PMID: 30730772 DOI: 10.1096/fj.201801733R]

53 Lin Y, Yang X, Liu W, Li B, Yin W, Shi Y, He R. Chemerin has a protective role in hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of IL-6 and GM-CSF and MDSC accumulation. *Oncogene* 2017; 36: 3599-3608 [PMID: 28166197 DOI: 10.1038/onc.2016.516]

54 Chiu DK, Xu IM, Lai RK, Tse AP, Wei LL, Koh HY, Li LL, Lee D, Lo RC, Wong CM, Ng IO, Wong CC. Hypoxia induces myeloid-derived suppressor cell recruitment to hepatocellular carcinoma through chemokine (C-C motif) ligand 26. *Hepatology* 2016; 64: 797-813 [PMID: 27228567 DOI: 10.1002/hep.28655]

55 Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Front Oncol* 2019; 9: 1146 [PMID: 31799175 DOI: 10.3389/fonc.2019.01146]

56 Zhao Y, Huang X, Ding TW, Gong Z. Enhanced angiogenesis, hypoxia and neutrophil recruitment during Myc-induced liver tumorigenesis in zebrafish. *Sci Rep* 2016; 6: 31952 [PMID: 27549025 DOI: 10.1038/srep31952]

57 Huo X, Li H, Li Z, Yan C, Agrawal I, Mathavan S, Liu J, Gong Z. Transcriptomic profiles of tumor-associated neutrophils reveal prominent roles in enhancing angiogenesis in liver tumorigenesis in zebrafish. *Sci Rep* 2019; 9: 1509 [PMID: 30728369 DOI: 10.1038/s41598-018-36605-8]

58 Gao Q, Zhao YJ, Wang XY, Qiu SJ, Shi YH, Sun J, Yi Y, Shi JY, Shi GM, Ding ZB, Xiao YS, Zhao ZH, Zhou J, He XH, Fan J. CXCR6 upregulation contributes to a proinflammatory tumor microenvironment that drives metastasis and poor patient outcomes in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 3546-3556 [PMID: 22710437 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4032]

59 Sasada T, Suekane S. Variation of tumor-infiltrating lymphocytes in human cancers: controversy on clinical significance. *Immunotherapy* 2011; 3: 1235-1251 [PMID: 21995574 DOI: 10.2217/imt.11.106]

60 Liu L, Sun H, Wu S, Tan H, Sun Y, Liu X, Si S, Xu L, Huang J, Zhou W, Yang Z, Wang Z. IL-17A promotes CXCR2-dependent angiogenesis in a mouse model of liver cancer. *Mol Med Rep* 2019; 20: 1065-1074 [PMID: 31173199 DOI: 10.3892/mmr.2019.10310]

61 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-467 [PMID: 18400188 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004]

62 Ren L, Yu Y, Wang L, Zhu Z, Lu R, Yao Z. Hypoxia-induced CCL28 promotes recruitment of regulatory T cells and tumor growth in liver cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 75763-75773 [PMID: 27716621 DOI: 10.18632/oncotarget.12409]

63 杨哲, 李建基, 黄赞松. 原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 450-458[DOI: 10.11569/wcjd.v27.i7.450]

64 李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 643-650 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i10.643]

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6月28日; 28(12): 501-505

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.501

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中的中介作用

楼燕芳

楼燕芳, 浙江省义乌市中心医院新生儿科 浙江省义乌市 322000

楼燕芳, 主管护师, 从事新生儿护理工作.

作者贡献分布: 此课题设计, 研究过程及论文写作均由楼燕芳完成.

通讯作者: 楼燕芳, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院新生儿科. louyanfangff@126.com

收稿日期: 2020-02-21
修回日期: 2020-05-21
接受日期: 2020-06-09
在线出版日期: 2020-06-28

Mediating role of healthy behavioral ability in maternal mental resilience and breastfeeding self-efficacy in primiparae

Yan-Fang Lou

Yan-Fang Lou, Division of Neonatology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Fang Lou, Supervisor Nurse, Division of Neonatology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. louyanfangff@126.com

Received: 2020-02-21
Revised: 2020-05-21
Accepted: 2020-06-09
Published online: 2020-06-28

Abstract

BACKGROUND

Due to the lack of psychological preparation for the newborn baby, primiparae are prone to anxiety and tension, which leads to a low rate of breastfeeding. Therefore, how to improve the rate of breastfeeding by identifying the relevant factors is an important research topic.

AIM

To explore the mediating role of healthy behavioral ability in maternal mental resilience and breastfeeding self-efficacy in primiparae.

METHODS

A total of 80 primiparae at Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province from January 2019 to December 2019 were selected by convenience sampling method. The Self-rated Abilities for Health Practices Scale (SRAHP), Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC), and Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form (BSES-SF) were used for the questionnaire survey.

RESULTS

The total SRAHP score of the 76 primiparae was 67.23 ± 9.15, total CD-RISC score was 56.48 ± 5.49, and total BSES-SF total score was 48.52 ± 8.79. Pearson correlation analysis showed that all dimensions of maternal health behavior ability, mental resilience, and breastfeeding self-efficacy were positively correlated ($P < 0.05$). The test procedure of mediating effect was adopted. Step 1 suggested that psychological resilience had a positive predictive effect on breastfeeding self-efficacy ($\beta = 0.482$, $P < 0.05$). Step 2 suggested that mental resilience had a positive predictive effect on healthy behavioral capacity ($\beta = 0.497$, $P < 0.05$). In step 3, healthy behavioral ability was added as the third level variable, and it was found that healthy behavioral ability had an impact on breastfeeding self-efficacy ($\beta = 0.726$, $P < 0.05$), suggesting that healthy behavioral ability plays a mediating role in the relationship between mental resilience and breastfeeding

self-efficacy. The mediating effect was 0.349 (0.726 × 0.482), accounting for 39.67% of the total effect (0.733 × 0.412/0.882 × 100%).

CONCLUSION

Healthy behavioral ability plays a mediating role in maternal psychological resilience and breastfeeding self-efficacy in primiparae. Improving maternal health behavioral ability in clinical work can improve mental resilience and breastfeeding self-efficacy, which is of great significance for promoting breastfeeding.

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

Key Words: Healthy behavior; Primiparae; Mental resilience; Breastfeeding; Self-efficacy; Intermediary role

Citation: Lou YF. Mediating role of healthy behavioral ability in maternal mental resilience and breastfeeding self-efficacy in primiparae. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 501-505
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/501.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.501

摘要

背景

由于初产妇对新生婴儿缺乏心理准备, 易产生焦虑紧张, 导致母乳喂养率较低,因此如何提升母乳喂养率, 并通过寻找相关因素来提升初产妇的母乳喂养率是值得研究的重要课题.

目的

探讨健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中的中介作用.

方法

采用便利抽样法, 选取2019-01/2019-12在浙江省义乌市中心医院的80例初产妇为研究对象, 采用健康行为能力自评量表(Self-rated Abilities for Health Practices Scale, SRAHP)、心理弹性量表(The Connor-Davidson Resilience Scale, CD-RISC)以及母乳喂养自我效能量表短表(Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form, BSES-SF)进行问卷调查.

结果

76例初产妇SRAHP总分为67.23分±9.15分, CD-RISC总分为56.48分±5.49分, BSES-SF总分为48.52分±8.79分. 通过Pearson相关性分析表明, 初产妇健康行为能力各维度、心理弹性各维度与母乳喂养自我效能各维度之间均呈显著正相关(P<0.05). 采用中介效应检验程序, 步骤1提示心理弹性对母乳喂养自我效能有正向预测作用(β = 0.482, P<0.05); 步骤2提示心理弹性对健康行为能力有正向预测作用(β = 0.497, P<0.05); 步骤3加入健康行为能力为第3层变量, 提示健康行为能力对母乳喂养自我效能有影响(β = 0.726, P<0.05), 提示健康行为能力在心理弹性与母乳喂养自我效能关系中起部分中介作用, 中介效应为0.349 (0.726×0.482), 占总效应比例为39.67% (0.733×0.412/0.882×100%).

结论

健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中具有中介作用, 在临床工作中提升初产妇健康行为能力可改善心理弹性和母乳喂养自我效能, 对促进母乳喂养具有重要意义.

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

关键词: 健康行为能力; 初产妇; 心理弹性; 母乳喂养; 自我效能; 中介作用

核心提要: 由于初产妇妊娠后其生理和心理上均可发生变化, 使其健康行为、心理弹性和自我效能均相应发生变化, 从而缺乏对母乳喂养知识的正确认识, 导致母乳喂养率降低. 本研究旨在探讨健康行为能力对初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能是否具有中介作用, 从而为提升初产妇母乳喂养提供重要参考依据.

文献来源: 楼燕芳. 健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中的中介作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 501-505
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/501.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.501

0 引言

母乳喂养方式最为安全, 且营养价值高, 不但能促进神经系统发育和提升婴儿免疫力, 而且还能降低婴儿发生感染、坏死性结肠炎等疾病风险[1,2]. 由于初产妇对新生婴儿缺乏心理准备, 易产生焦虑紧张, 导致母乳喂养率较低, 因此如何提升母乳喂养率, 并通过寻找相关因素来提升初产妇的母乳喂养率是值得研究的重要课题. 母乳喂养自我效能是指产妇对采用母乳喂养的信心程度, 对选择母乳喂养是重要因素之一[3]. 心理弹性是指产妇对内外环境改变所产生的心理状态[4]. 健康行为能力是指产妇在维持自身健康方面所采取的行为能力[5]. 由于初产妇妊娠后其生理和心理上均可发生变化, 使其健康行为、心理弹性和自我效能均相应发生变化, 从而缺乏对母乳喂养知识的正确认识, 导致母乳喂养率降低. 本研究旨在探讨健康行为能力对初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能是否具有中介作用, 从而为提升初产妇母乳喂养提供重要参考依据.

1 材料和方法

1.1材料

1.1.1 一般资料: 采用便利抽样法, 选取2019-01/2019-12在浙江省义乌市中心医院的80例初产妇为研究对象, 年龄26-34岁, 平均29.3岁±4.5岁; 文化程度: 初中及以下12例, 高中15例, 大专及本科42例, 研究生11例; 分娩方式: 自然分娩45例, 剖宫产35例; 新生儿男孩52名, 女孩28名.

1.1.2 纳入标准: (1)均为首次妊娠妇女; (2)均在我院分娩; (3)均为产后母乳喂养; (4)产妇及家属均知情同意, 并愿意参加者; (5)经过医院伦理委员会批准同意.

1.1.3 排除标准: (1)有妊娠并发症者; (2)有产后焦虑、抑郁者; (3)有流产史者; (4)未婚先孕者.

1.2 方法 产后30 d发放调查问卷, 并指导产妇填写, 告知产妇注意事项, 问卷填写后当场回收. 具体问卷如下: (1)健康行为能力自评量表(Self-rated Abilities for Health Practices Scale, SRAHP)[6], 包括营养、心理安适、运动和健康责任4个维度, 28个条目, 采用Likert 5级计分法, 量表总分112分, 分数越高健康行为能力越高, 量表Cronbach's α系数 = 0.922; (2)心理弹性量表(The Connor-Davidson Resilience Scale, CD-RISC)[7], 包括坚韧、力量、乐观3个维度25个条目, 采用Likert 5级计分法, 量表总分100分, 分数越高产妇心理弹性越强, 量表Cronbach's α系数 = 0.910; (3)母乳喂养自我效能量表短表(Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form, BSES-SF)[8,9], 包括技能维度和内心维度, 共14个条目, 采用Likert 5级计分法, 量表总分70分, 分数越高产妇母乳喂养自我效能越高, 量表Cronbach's α系数 = 0.916. 本研究发放问卷80份, 回收有效问卷77份, 有效回收率为96.25%.

统计学处理 采用SPSS 23.0处理数据, 计量资料采用mean±SD表示, 分别采用Pearson相关和逐步回归分析法分析初产妇健康行为能力、心理弹性以及母乳喂养自我效能之间的相关性和中介作用. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 初产妇SRAHP、CD-RISC及BSES-SF评分情况 76例初产妇SRAHP总分为67.23分±9.15分, CD-RISC总分为56.48分±5.49分, BSES-SF总分为48.52分±8.79分, 见表1.

2.2 初产妇SRAHP、CD-RISC及BSES-SF相关性分析 通过Pearson相关性分析表明, 初产妇健康行为能力各维度、心理弹性各维度与母乳喂养自我效能各维度之间均呈显著正相关($P<0.05$, 表2).

2.3 健康行为能力在初产妇心理弹性与母乳喂养自我效能间的中介效应 采用中介效应检验程序, 步骤1提示心理弹性对母乳喂养自我效能有正向预测作用(β = 0.482, $P<0.05$); 步骤2提示心理弹性对健康行为能力有正向预测作用(β = 0.497, $P<0.05$); 步骤3加入健康行为能力为第3层变量, 提示健康行为能力对母乳喂养自我效能有影响(β = 0.726, $P<0.05$), 提示健康行为能力在心理弹性与母乳喂养自我效能关系中起部分中介作用, 中介效应为0.349 (0.726×0.482), 占总效应比例为39.67% (0.733×0.412/0.882×100%, 表3).

3 讨论

本研究76例初产妇SRAHP总分处于中等水平, 说明初产妇在维持自身健康方面缺乏健康意识, 这可能与初产妇产前健康宣教不足, 以及尚未充分做好准备去面对分娩的心理状态有关[10]. 在该量表中, 责任和营养条目得分相对较高, 这可能与初产妇对新生儿有高度的责任, 而且大多数初产妇均为家中独女, 经济条件较好, 所以对新生儿的营养关注度较高[11,12]. 本研究CD-RISC总分相对降低, 这可能与初产妇缺乏经验以及紧张等心理有关, 所以在临床工作中, 医护人员要早期对初产妇采取心理干预, 通过多种方式进行心理疏导, 以更好的提升初产妇的心理弹性水平. 本研究BSES-SF总分处于中等偏高水平, 其中内心维度要高于技能维度评分, 这可能与初产妇缺乏母乳喂养经验有关[13], 所以在临床工作中, 医护人员要对初产妇进行相关的母乳喂养知识培训, 以提升其母乳喂养的技能.

本研究通过Pearson相关性分析表明, 初产妇健康行为能力、心理弹性与母乳喂养自我效能间均呈显著正相关($P<0.05$), 由此说明初产妇的健康行为能力、心理弹性与母乳喂养自我效能均可提高初产妇选择母乳喂养[14]. 所以, 在临床工作中, 医护人员要加强对初产妇的健康宣教, 母乳喂养益处的知识培训, 围产期的心理疏导以提高初产妇的母乳喂养自我效能和心理弹性, 从而有利于提高母乳喂养率.

本研究采用中介效应检验程序分析, 心理弹性对母乳喂养自我效能和健康行为能力有正向预测作用($P<0.05$), 当加入健康行为能力后, 提示健康行为能力在心理弹性与母乳喂养自我效能关系中起部分中介作用. 所以在临床工作中要对初产妇加强培训来改善其健康行为能力, 培训方式可以通过微信平台, 集中培训, 聆听音乐和推荐相关书籍等方式进行, 为积极改善母婴生活质量创造更好的环境[15].

本研究不足之处: (1)样本量较少, 且为单中心研究, 在今后的研究中将进一步增加样本量和多中心研究;

表 1　76例初产妇健康行为能力自评量表、心理弹性量表及母乳喂养自我效能量表短表评分情况(mean ± SD, 分)

维度	条目数	得分	条目均分
SRAHP			
营养	7	18.76 ± 5.43	2.71 ± 0.82
运动	7	12.98 ± 5.01	1.94 ± 0.63
心理安适	7	15.24 ± 4.97	2.36 ± 0.71
健康责任	7	19.25 ± 5.28	2.89 ± 0.84
总分	28	67.23 ± 9.15	2.52 ± 0.76
CD-RISC			
坚韧	13	28.12 ± 8.24	2.17 ± 0.45
力量	8	19.36 ± 7.35	2.39 ± 0.72
乐观	4	9.42 ± 2.87	2.34 ± 0.81
总分	25	56.48 ± 5.49	2.30 ± 1.02
BSES-SF			
技能维度	9	27.38 ± 6.35	3.12 ± 0.76
内心维度	5	21.03 ± 5.46	3.96 ± 0.89
总分	14	48.52 ± 8.79	3.86 ± 0.83

SRAHP: 健康行为能力自评量表; CD-RISC: 心理弹性量表; BSES-SF:母乳喂养自我效能量表短表.

表 2　初产妇健康行为能力自评量表、心理弹性量表及母乳喂养自我效能量表短表相关性分析(r值)

维度	营养	运动	心理安适	健康责任	坚韧	力量	乐观	技能维度	内心维度
SRAHP									
营养	1								
运动	0.492	1							
心理安适	0.445	0.403	1						
健康责任	0.502	0.449	0.385	1					
CD-RISC									
坚韧	0.268	0.312	0.281	0.324	1				
力量	0.249	0.265	0.259	0.269	0.436	1			
乐观	0.257	0.284	0.301	0.263	0.452	0.467	1		
BSES-SF									
技能维度	0.243	0.293	0.258	0.249	0.302	0.261	0.254	1	
内心维度	0.257	0.266	0.263	0.242	0.317	0.235	0.232	0.522	1

[a]P<0.05. SRAHP: 健康行为能力自评量表; CD-RISC: 心理弹性量表; BSES-SF: 母乳喂养自我效能量表短表.

表 3　健康行为能力在初产妇心理弹性与母乳喂养自我效能之间中介效应的依次检验

分析过程	因变量		标准化方程	R^2值	△R^2值	P值
步骤1	母乳喂养自我效能	心理弹性	Y = 2.872+0.812X	0.482	0.473	<0.05
步骤2	健康行为能力	心理弹性	Y = 7.121+0.733X	0.497	0.501	<0.05
步骤3	母乳喂养自我效能	心理弹性 健康行为能力	Y = 10.84+0.563X+0.412	0.726	0.725	<0.05

(2)本研究仅对初产妇进行调查分析, 在今后的研究中可增加对经产妇的调查研究, 以为产妇选择母乳喂养提供客观依据. 综上所述, 健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中具有中介作用, 在临床工作中提升初产妇健康行为能力可改善心理弹性和母乳喂养自我效能, 对促进母乳喂养具有重要意义.

文章亮点

实验背景

母乳喂养方式最为安全, 且营养价值高, 不但能促进神经系统发育和提升婴儿免疫力, 而且还能降低婴儿发生感染、坏死性结肠炎等疾病风险. 由于初产妇对新生婴儿缺乏心理准备, 易产生焦虑紧张, 导致母乳喂养率较低, 因此如何提升母乳喂养率, 并通过寻找相关因素来提升初产妇的母乳喂养率是值得研究的重要课题.

实验动机

为初产妇临床护理提供新的思路.

实验目标

探讨健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中的中介作用.

实验方法

采用抽样便利法, 对初产妇采用健康行为能力自评量表、心理弹性量表以及母乳喂养自我效能量表短表进行问卷调查.

实验结果

通过Pearson相关性分析表明, 初产妇健康行为能力各维度、心理弹性各维度与母乳喂养自我效能各维度之间均呈显著正相关(P<0.05).

实验结论

健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中具有中介作用.

展望前景

在临床工作中提升初产妇健康行为能力可改善心理弹性和母乳喂养自我效能, 对促进母乳喂养具有重要意义.

4 参考文献

1 Merdasi F, Araban M, Saki MA. The Effect of Message-Framing on Breastfeeding Self-Efficacy Among Nulliparous Women in Shushtar, Iran. *Electron Physician* 2017; 9: 3554-3560 [PMID: 28243406 DOI: 10.19082/3554]

2 李怡冰, 李真, 马文娟, 贾寒, 杨晓. 产妇母乳喂养自我效能感的现状及其影响因素分析. 中国实用护理杂志 2017; 23: 1781-1784 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.23.006]

3 Atitsogbe KA, Mama NP, Sovet L, Pari P, Rossier J. Perceived Employability and Entrepreneurial Intentions Across University Students and Job Seekers in Togo: The Effect of Career Adaptability and Self-Efficacy. *Front Psychol* 2019; 10: 180 [PMID: 30800087 DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00180]

4 Izadirad H, Niknami S, Zareban I, Hidarnia A. Effects of Social Support and Self-Efficacy on Maternal Prenatal Cares Among the First-Time Pregnant Women, Iranshahr, Iran. *J Family Reprod Health* 2017; 11: 67-73 [PMID: 29282413]

5 Kim YJ, Boyas JF, Lee KH. Suicidality among homeless people: Testing the mediating effects of self-efficacy and depression. *J Hum Behav Soc Environ* 2019; 1: 1-15 [DOI: 10.1080/10911359.2019.1639579]

6 Boateng GO, Martin SL, Tuthill EL, Collins SM, Dennis CL, Natamba BK, Young SL. Adaptation and psychometric evaluation of the breastfeeding self-efficacy scale to assess exclusive breastfeeding. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 73 [PMID: 30777020 DOI: 10.1186/s12884-019-2217-7]

7 Yu XN, Zhang JX. Factor analysis and psychometric evaluation of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) with Chinese people. *SBP Journal* 2007; 35: 19-30 [DOI: 10.2224/sbp.2007.35.1.19]

8 Dai X, Dennis CL. Translation and Validation of the breastfeeding self-efficacy scale into Chinese. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48: 350-356 [DOI: 10.1016/S1526-9523(03)00283-6]

9 刘延锦, 王敏, 董小方. 中文版母乳喂养自我效能简式量表的信效度研究. 中国实用护理杂志 2016; 32: 1361-1364 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2016.18.001]

10 Oliver-Roig A, d'Anglade-González ML, García-García B, Silva-Tubio JR, Richart-Martínez M, Dennis CL. The Spanish version of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form: reliability and validity assessment. *Int J Nurs Stud* 2012; 49: 169-173 [PMID: 21930270 DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2011.08.005]

11 Maleki-Saghooni N, Amel Barez M, Karimi FZ. Investigation of the relationship between social support and breastfeeding self-efficacy in primiparous breastfeeding mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 1-6 [PMID: 30632820 DOI: 10.1080/14767058.2019.1568986]

12 Lucas R, Zhang Y, Walsh SJ, Evans H, Young E, Starkweather A. Efficacy of a Breastfeeding Pain Self-Management Intervention: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nurs Res* 2019; 68: E1-E10 [PMID: 30829925 DOI: 10.1097/NNR.0000000000000336]

13 Osborne AL, Solowij N, Babic I, Huang XF, Weston-Green K. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 1447-1457 [PMID: 28230072 DOI: 10.1038/npp.2017.40]

14 Lee D, Young SJ. Investigating the effects of behavioral change, social support, and self-efficacy in physical activity in a collectivistic culture: Application of Stages of Motivational Readiness for Change in Korean young adults. *Prev Med Rep* 2018; 10: 204-209 [PMID: 29868369 DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.03.001]

15 Runjati, Hardhono S, Sawitri DR, Thaufik S. The effect of antenatal class plus coping skill training on the level of stress and childbirth self-efficacy. *Advanced Science Letters* 2017; 23: 3329-3333 [DOI: 10.1166/asl.2017.9125]

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6月28日; 28(12): 506-510

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i12.506

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

心理弹性在老年脑卒中合并功能性便秘患者家庭功能与出院准备度的中介作用

蒋元华, 付 佳, 方玉华

蒋元华, 付佳, 方玉华, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

蒋元华, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本研究数据分析由蒋元华、付佳及方玉华完成; 本论文写作由蒋元华完成.

通讯作者: 蒋元华, 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. jiangyuanhuajh@126.com

收稿日期: 2020-02-25
修回日期: 2020-05-18
接受日期: 2020-05-28
在线出版日期: 2020-06-28

Mediating effect of mental resilience on family function and discharge readiness in elderly stroke patients with functional constipation

Yuan-Hua Jiang, Jia Fu, Yu-Hua Fang

Yuan-Hua Jiang, Jia Fu, Yu-Hua Fang, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yuan-Hua Jiang, Supervisor Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. jiangyuanhuajh@126.com

Received: 2020-02-25
Revised: 2020-05-18
Accepted: 2020-05-28
Published online: 2020-06-28

Abstract

BACKGROUND

Constipation is one of the common complications of stroke. Mental resilience refers to the positive measures taken by individuals to deal with problems in the face of various pressures. Family function refers to the ability of family members to meet the needs of patients, fully reflecting the family's mutual assistance and mutual love, and jointly bear the stressful events of disease. Discharge readiness refers to the ability of the medical staff to evaluate whether the patient is capable of leaving the hospital, returning to the family, and living on his own according to the overall physical condition of the patient. In order to provide an objective basis for clinical diagnosis and treatment, this study explored the relationship among mental resilience, family function, and discharge readiness in elderly patients with stroke and functional constipation.

AIM

To investigate the mediating effect of mental resilience on family function and discharge readiness in elderly stroke patients with chronic functional constipation.

METHODS

A total of 120 elderly patients with stroke and functional constipation admitted to the Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province from October 2018 to October 2019 were selected by convenient sampling. Family care index questionnaire, mental resilience scale, and discharge readiness scale were used for investigations.

RESULTS

The total scores of family function, mental resilience, and discharge readiness were 7.25 ± 1.85, 54.56 ± 5.39, and 88.72 ± 5.61, respectively. Pearson correlation analysis showed that family function was positively correlated with the total score of mental resilience and the scores of all its dimensions ($P < 0.05$). The test procedure of mediating effect was adopted. Step 1 suggested that family function had a positive predictive effect on patients' discharge readiness ($\beta = 0.481$, $P < 0.05$). Step 2 suggested that mental resilience had a positive predictive effect on discharge readiness ($\beta = 0.494$, $P < 0.05$). In step 3, psychological

resilience was added as the third level variable, and it was found that psychological resilience had an effect on discharge readiness (β = 0.715, $P < 0.05$), suggesting that psychological resilience played an intermediary role in the relationship between family function and discharge readiness. The intermediary effect was 0.344 (0.715 × 0.481), accounting for 39.03% (0.715 × 0.481/0.881 × 100%).

CONCLUSION
Mental resilience plays a mediating role in family function and discharge readiness in elderly stroke patients with chronic functional constipation. In clinical work, the medical staff can improve the patient's family function and mental resilience, so as to improve the patient's readiness for discharge.

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

Key Words: Mental resilience; Old age; Stroke; Chronic constipation; Family functions; Discharge readiness; Intermediary role

Citation: Jiang YH, Fu J, Fang YH. Mediating effect of mental resilience on family function and discharge readiness in elderly stroke patients with functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(12): 506-510
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/506.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.506

摘要
背景
便秘是脑卒中常见并发症之一. 心理弹性是个体在面对各种压力时所采取的积极措施去处理问题. 家庭功能指家庭成员对患者需要的满足, 以充分体现家庭的互助互爱, 共同承担疾病压力事件的能力. 出院准备度是指医务人员根据患者的身体情况整体评估患者是否具备离开医院、回归家庭和自我生活的能力. 本研究探讨老年脑卒中便秘患者心理弹性、家庭功能和准备出院度三者的关系, 以为临床诊疗提供客观依据.

目的
旨在探讨心理弹性在老年脑卒中合并慢性功能性便秘患者家庭功能与出院准备度中的中介作用.

方法
采取便利抽样法, 选取2018-10/2019-10在浙江省金华二院收治的老年脑卒中便秘患者120例为调查对象. 分别采用家庭关怀指数问卷、心理弹性量表、出院准备度量表调查.

结果
患者家庭功能总分为7.25分±1.85分, 心理弹性总分为54.56分±5.39分, 出院准备度总分为88.72分±5.61分. 通过Pearson相关性分析表明, 患者家庭功能、心理弹性总分及各维度均呈正相关(P<0.05). 采用中介效应检验程序, 步骤1提示家庭功能对患者出院准备度有正向预测作用(β = 0.481, P<0.05); 步骤2提示心理弹性对出院准备度有正向预测作用(β = 0.494, P<0.05); 步骤3加入心理弹性为第3层变量, 提示心理弹性对出院准备度有影响(β = 0.715, P<0.05), 提示心理弹性在家庭功能与出院准备度关系中起部分中介作用, 中介效应为0.344 (0.715×0.481), 占总效应比例为39.03% (0.715×0.481/0.881×100%).

结论
心理弹性在老年脑卒中合并慢性功能性便秘患者家庭功能与出院准备度中具有中介作用. 在临床工作中, 医护人员通过提高患者家庭功能和心理弹性, 进而提高患者出院准备度.

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

关键词: 心理弹性; 老年; 脑卒中; 慢性便秘; 家庭功能; 出院准备度中; 中介作用

核心提要: 脑卒中便秘是临床常见疾病之一, 发生便秘后, 肠道内大量毒素停留, 毒素被吸收入血后可毒害中枢神经系统, 不利于脑功能的恢复. 本研究探讨老年脑卒中便秘患者心理弹性、家庭功能和准备出院度三者的关系, 以为临床诊疗提供客观依据.

文献来源: 蒋元华, 付佳, 方玉华. 心理弹性在老年脑卒中合并功能性便秘患者家庭功能与出院准备度的中介作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(12): 506-510
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/506.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i12.506

0 引言
脑卒中是临床常见疾病之一, 致残率较高, 并发症较多, 便秘是常见并发症之一[1,2]. 发生便秘后, 肠道内大量毒素停留, 毒素被吸收入血后可毒害中枢神经系统, 不利于脑功能的恢复[3]. 除此, 便秘后用力排便时, 颅内压增高, 有可能增加再出血及再梗死的危险, 使患者出院率较低[4]. 近年来, 随着快速康复理念的不断应用, 患者住院平均时间随之缩短. 出院准备度是指医务人员根据患者的身体情况整体评估患者是否具备离开医院、回归家庭和自我生活的能力[5]. 家庭功能指家庭成员对患者需要的满足, 以充分体现家庭的互助互爱, 共同承担疾病压力事件的能力[6]. 心理弹性是个体在面对各种压力时所采取的积极措施去处理问题, 属于个体的内在资源. 既往研究更多的关注是脑卒中病死率和肢体功能恢复, 往往忽略了便秘对身体的危害. 因此本研究探讨老

年脑卒中便秘患者心理弹性、家庭功能和准备出院三者的关系, 以为临床诊疗提供客观依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 采取便利抽样法, 选取2018-10/2019-10在浙江省金华二院收治的老年脑卒中合并功能性便秘患者120例为调查对象. 其中男72例, 女48例; 年龄60-78岁, 平均67.5岁±8.24岁; 脑卒中病程2-13年, 平均6.47年±3.16年; 便秘病程1-8年, 平均5.12年±2.25年; 文化程度: 初中及以下12例, 高中及大专34例, 本科及研究生74例; 婚姻状况: 已婚98例, 离异12例, 丧偶10例; 家庭人均收入<5000元65例, >5000元55例.

1.1.2 纳入标准: (1)符合脑卒中诊断标准, 且经CT或MRI检查证实; (2)功能性便秘诊断符合罗马IV标准; (3)意识清楚, 能正常沟通交流; (4)经患者知情同意, 并签署知情同意书; (5)经医院伦理委员会批准同意.

1.1.3 排除标准: (1)有严重心、肝、肾等严重器质性疾病者; (2)有严重精神障碍者; (3)有恶性肿瘤病史, 或血液系统疾病者; (4)近期遭受重大生活应激事件; (5)肠道有器质性病变者; (6)家庭有重大变故者.

1.2 方法 在患者出院前4 h发放调查问卷, 并指导患者填写, 告知本研究的目的、意义和填写注意事项, 有不理解的地方可以帮助解释, 问卷填写后当场回收. 调查问卷如下. (1)心理弹性量表[7]: 包括坚韧、自强、乐观3个维度, 共25个条目, 采用Likert 5级计分, 总分100分, 得分越高心理弹性水平越高. Cronbach'sα系数 = 0.932; (2)家庭关怀指数问卷[8]: 包括家庭适应度、合作度、成长度、情感度和亲密度5个维度, 总分10分. 得分越高家庭功能越好. Cronbach'sα系数 = 0.759; (3)出院准备度量表[9]: 包括个人状态、适应能力和预期性支持3个维度, 共12个条目. 量表采用0-10分评分法, 总分0-120分, 得分越高患者出院准备得越好. Cronbach'sα系数 = 0.835. 本研究发放问卷96份, 回收有效问卷90份, 有效问卷93.75%.

统计学处理 采用SPSS 23.0统计分析. 计量资料采用(mean±SD)表示, 分别采用Pearson相关和逐步回归分析法分析患者家庭功能、心理弹性和出院准备度的相关性和中介作用. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年脑卒中便秘患者家庭功能、心理弹性和出院准备度得分情况 患者家庭功能总分为7.25分±1.85分, 心理弹性总分为54.56分±5.39分, 出院准备度总分为88.72分±5.61分(表1).

2.2 老年脑卒中便秘患者家庭功能、心理弹性和出院准备度的相关性分析 通过Pearson相关性分析表明, 患者家庭功能、心理弹性总分及各维度均呈正相关(P<0.05)(表2).

2.3 心理弹性在老年脑卒中便秘患者家庭功能与出院准备度之间的中介效应 采用中介效应检验程序, 步骤1提示家庭功能对患者出院准备度有正向预测作用(β = 0.481, P<0.05); 步骤2提示心理弹性对出院准备度有正向预测作用(β = 0.494, P<0.05); 步骤3加入心理弹性为第3层变量, 提示心理弹性对出院准备度有影响(β = 0.715, P<0.05), 提示心理弹性在家庭功能与出院准备度关系中起部分中介作用, 中介效应为0.344 (0.715×0.481), 占总效应比例为39.03% (0.715×0.481/0.881×100%)(表3).

3 讨论

本研究老年脑卒中变化患者家庭功能总分处于中高等水平, 表明家庭功能良好, 家庭成员能互助互爱, 积极沟通交流, 亲密度较高, 家庭资源丰富, 家庭支持较多, 能树立患者信心, 积极处理问题, 提高应对能力[10]. 本研究患者心理弹性处于中等偏低水平, 说明脑卒中便秘患者需要心理疏导, 医务人员要采取合理的心理干预, 以提高患者心理弹性. 本研究出院准备度总分处于中等偏高水平, 这可能与患者家庭功能良好, 家庭成员在生理层面上的照顾和精神层面上的支持与鼓励给予较多有关[11], 有利于增加患者在出院后长期康复过程中的自信和安全感, 还利于减少患者消极情绪产生, 提高患者出院准备度.

本研究通过Pearson相关性分析表明, 患者家庭功能、心理弹性总分及各维度均呈正相关(P<0.05). 由此说明老年脑卒中便秘患者良好的家庭功能和心理弹性均可提高患者出院准备度. 所以, 在临床工作中, 医护人员要加强对患者家庭功能的关注, 实时采取合适的心理干预提高患者心理弹性, 有利于提高患者出院准备度, 加速疾病的康复.

本研究中介效应分析表明, 心理弹性和家庭功能对患者出院准备度有正向预测作用(P<0.05), 当加入心理弹性时, 提示心理弹性对出院准备度有影响(P<0.05), 表明心理弹性在家庭功能与出院准备度关系中起部分中介作用, 中介效应为0.344, 占总效应比例为39.03%. 即家庭功能不仅直接影响患者出院准备度, 而且还可通过心理弹性间接影响出院准备度. 分析原因: 脑卒中后患者心理创伤较大, 会伴有不同程度的肢体偏瘫和并发症[12], 再加上年龄因素不利于患者身心恢复, 从而出现焦虑、抑郁等负面心理情绪, 影响患者出院准备度[13]; 脑卒中后的肢体偏瘫影响患者生活质量, 需要较高的心理弹性水平, 以有效缓冲疾病对其产生的负面影响, 增强患者对疾病的自控能力, 使患者积极面对并逐步克服困难,

表 1　患者家庭功能、心理弹性和出院准备度得分情况(mean ± SD, 分)

	维度	条目数	得分	条目均分
家庭关怀指数	适应度	—	1.76 ± 0.43	—
	合作度	—	1.48 ± 0.51	—
	成长度	—	1.04 ± 0.67	—
	情感度	—	1.45 ± 0.48	—
	亲密度	—	1.40 ± 0.47	—
	总分	—	7.25 ± 1.85	—
心理弹性量表	坚韧	13	27.52 ± 6.34	2.15 ± 0.46
	自强	8	18.76 ± 5.45	2.35 ± 0.65
	乐观	4	9.42 ± 2.87	2.02 ± 0.37
	总分	25	54.56 ± 5.39	2.25 ± 1.13
出院准备度	个人状态	3	22.43 ± 3.35	3.12 ± 0.76
	适应能力	5	32.56 ± 4.36	3.96 ± 0.89
	预期性支持	4	33.84 ± 3.72	7.93 ± 0.94
	总分	12	88.72 ± 5.61	7.86 ± 0.92

表 2　患者家庭功能、心理弹性和出院准备度的相关性分析(*r*值)

维度	家庭关怀指数	适应度	合作度	成长度	情感度	亲密度	心理弹性总分	坚韧	自强	乐观	出院准备度	个人状态	适应能力
适应度	0.653	1											
合作度	0.765	0.524	1	—	—	—	—	—	—				
成长度	0.687	0.326	0.381	1	—	—	—	—	—				
情感度	0.589	0.298	0.453	0.285	1	—	—	—	—				
亲密度	0.648	0.385	0.341	0.203	0.489	1	—	—	—				
心理弹性总分	0.412	0.284	0.293	0.332	0.230	0.253	1	—	—				
坚韧	0.385	0.312	0.311	0.306	0.224	0.245	0.968	1	—				
自强	0.268	0.125	0.245	0.289	0.138	0.165	0.784	0.662	1				
乐观	0.269	0.252	0.267	0.183	0.228	0.224	0.556	0.489	0.389	1			
出院准备度	0.465	0.345	0.298	0.390	0.248	0.265	0.456	0.567	0.452	0.385	1		
个人状态	0.422	0.358	0.372	0.268	0.230	0.187	0.463	0.398	0.312	0.417	0.863	1	
适应能力	0.378	0.247	0.215	0.213	0.146	0.169	0.521	0.474	0.427	0.286	0.789	0.526	1
预期性支持	0.382	0.216	0.263	0.259	0.256	0.256	0.435	0.427	0.322	0.236	0.873	0.543	0.546

表 3　老年脑卒中便秘患者心理弹性在家庭功能与出院准备度之间的中介效应

分析过程	因变量		标准化方程	R^2值	$\triangle R^2$值	*P*值
组步骤1	家庭功能	出院准备度	Y = 2.871+0.816X	0.481	0.468	<0.05
步骤2	心理弹性	出院准备度	Y = 7.120+0.729X	0.494	0.523	<0.05
步骤3	家庭功能	出院准备度 心理弹性	Y = 10.76+0.562X+0.411	0.715	0.704	<0.05

从而促进患者康复[14,15]. 良好的家庭功能让患者感受到家庭的关怀和支持, 是心理弹性的潜在资源, 有利于建构个人稳定有效的心理资源, 促进个人成长及坚韧自强品格形成. 所以在临床工作中要对老年脑卒中便秘患者注重心理干预和家庭功能的关注, 心理弹性可以通过微信平台, 集中培训, 聆听音乐和推荐相关书籍等方式进行, 为提高心理弹性创造更好的环境, 从而进一步提高患者出院准备度水平.

本研究不足之处: (1)样本量较少, 且为单中心研究, 在今后的研究中将进一步增加样本量和多中心研究; (2)本研究仅主要以老年患者为研究对象, 在今后的研究中可增加中青年患者的调查研究. 综上所述, 心理弹

性在老年脑卒中合并慢性功能性便秘患者家庭功能与出院准备度中具有中介作用. 在临床工作中, 医护人员通过提高患者家庭功能和心理弹性, 进而提高患者出院准备度.

文章亮点

实验背景

便秘是脑卒中常见并发症之一. 出院准备度是指医务人员根据患者的身体情况整体评估患者是否具备离开医院、回归家庭和自我生活的能力. 家庭功能指家庭成员对患者需要的满足, 以充分体现家庭的互助互爱, 共同承担疾病压力事件的能力. 心理弹性是个体在面对各种压力时所采取的积极措施去处理问题, 属于个体的内在资源. 因此本研究探讨老年脑卒中便秘患者心理弹性、家庭功能和准备出院度三者的关系, 以为临床诊疗提供客观依据.

实验动机

旨在探讨心理弹性在老年脑卒中合并慢性功能性便秘患者家庭功能与出院准备度中的中介作用.

实验目标

旨在探讨心理弹性在老年脑卒中合并慢性功能性便秘患者家庭功能与出院准备度中是否具有中介作用.

实验方法

采取便利抽样法对老年脑卒中便秘患者分别采用家庭关怀指数问卷、心理弹性量表、出院准备度量表调查.

实验结果

通过Pearson相关性分析表明, 患者家庭功能、心理弹性总分及各维度均呈正相关(P<0.05).

实验结论

心理弹性在老年脑卒中合并慢性功能性便秘患者家庭功能与出院准备度中具有中介作用. 在临床工作中, 医护人员通过提高患者家庭功能和心理弹性, 进而提高患者出院准备度.

展望前景

心理弹性对老年脑卒中合并慢性功能性便秘患者家庭功能与出院准备度中具有中介作用, 对推广老龄化的健康问题提供重要价值.

4 参考文献

1 黄萍, 张彩艳. 缺血性脑卒中后便秘相关因素的分析评价及护理. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3365-3368 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i22.3365]
2 贾苹苹. 基于Wexner评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1402-1406 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i22.1402]
3 唐江岳, 向桃, 杜辕滨, 罗伦. 基于“脑–肠–菌轴”的“针–膏–摩”疗法治疗脑卒中后便秘的临床研究. 中医药学报 2019; 47: 108-111 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.190062]
4 姚娟, 徐彩梅, 祝秋萍, 周佳琦. 脑卒中患者便秘的中西医防治进展. 中西医结合护理 2019; 5: 67-70 [DOI: 10.1002/nadc.20194083913]
5 叶慧芳, 陈秀丽. 家庭亲密度和适应性对脑外伤患者韧性的影响. 中华护理杂志 2015; 50: 1231-1235
6 林志云, 熊丽荣, 朱丽红. 急性脑卒中继发便秘患者对便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26: 2077-2082 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i35.2077]
7 杨小娇, 朱亮, 汪凤兰, 张小丽, 邢凤梅. 卧床患者出院准备度现状及影响因素的研究. 中国卫生事业管理 2019; 36: 172-175
8 Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *J Fam Pract* 1978; 6: 1231-1239 [PMID: 660126]
9 Weiss ME, Piacentine LB. Psychometric properties of the Readiness for Hospital Discharge Scale. *J Nurs Meas* 2006; 14: 163-180 [PMID: 17278337 DOI: 10.1891/jnm-v14i3a002]
10 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]
11 Cho GJ, Kang J. Type D personality and post-traumatic stress disorder symptoms among intensive care unit nurses: The mediating effect of resilience. *PLoS One* 2017; 12: e0175067 [PMID: 28380063 DOI: 10.1371/journal.pone.0175067]
12 Mętel D, Arciszewska A, Daren A, Pionke R, Cechnicki A, Frydecka D, Gawęda Ł. Mediating role of cognitive biases, resilience and depressive symptoms in the relationship between childhood trauma and psychotic-like experiences in young adults. *Early Interv Psychiatry* 2020; 14: 87-96 [PMID: 31099186 DOI: 10.1111/eip.12829]
13 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]
14 Matel-Anderson DM, Bekhet AK, Garnier-Villarreal M. Mediating Effects of Positive Thinking and Social Support on Suicide Resilience. *West J Nurs Res* 2019; 41: 25-41 [PMID: 29460692 DOI: 10.1177/0193945918757988]
15 Ong HL, Vaingankar JA, Abdin E, Sambasivam R, Fauziana R, Tan ME, Chong SA, Goveas RR, Chiam PC, Subramaniam M. Resilience and burden in caregivers of older adults: moderating and mediating effects of perceived social support. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 27 [PMID: 29385985 DOI: 10.1186/s12888-018-1616-z]

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6月28日; 28(12): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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
12
9 771009 307056

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.