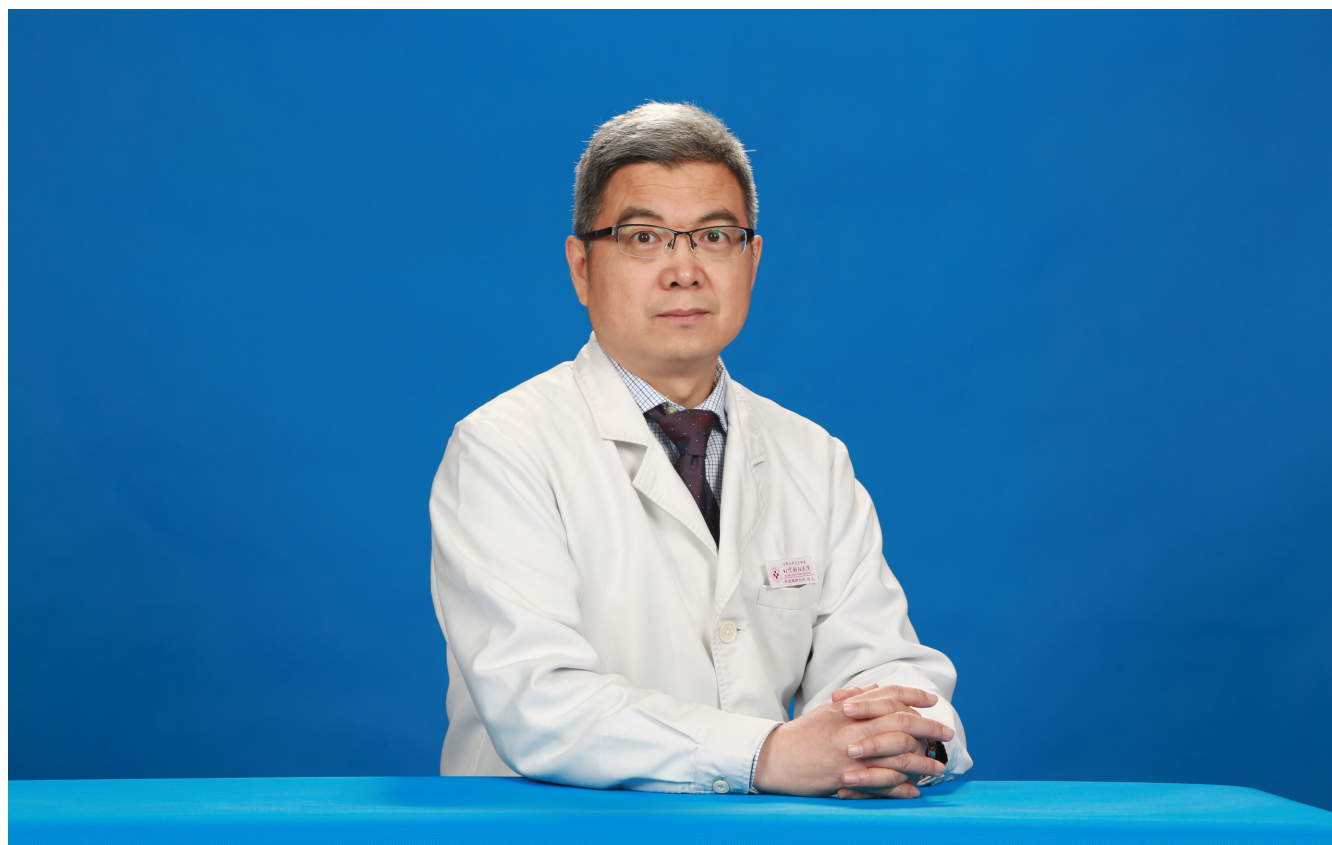


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024 年 10 月 28 日 第 32 卷 第 10 期 (Volume 32 Number 10)



10 / 2024

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 699 铁下垂与胃肠肿瘤研究进展与现状
池肇春
- 716 消化系统肿瘤标志物相关蛋白组学的研究进展
蔡晓晗, 赵思琦, 张锴, 刘文天
- 727 核医学多模态分子影像助力胃肠道肿瘤精准医疗
赵靖, 王飞, 王荣福
- 735 肝癌背后的血小板
张萌, 李亚萍, 贺娜, 党双锁

文献综述

- 742 CRHR2在炎症性肠病中的研究进展
刘浏, 金怡丹, 范一宏

临床实践

- 750 无创血清学模型对急性上消化道出血患者疾病转归的预测价值
徐艺宸, 陈慧兰, 毛云
- 758 应用分类树构建农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的预测模型
俞珊, 邢玲, 任于晗
- 767 口服血凝酶及康复新液对急性非静脉曲张性上消化道出血患者止血效果的研究
王苗, 洪嫣兰, 傅志成, 金志清, 黎红光, 王海英
- 774 基于YKL-40、CA50、SF的胃癌淋巴结转移列线图诊断模型构建
胡秀珍, 黄东标, 倪伟平, 潜晓霞

病例报告

- 782 内镜诊治胰肠吻合术后复发性急性胰腺炎1例
陈佳琦, 陆磊, 章宵晨, 张筱凤

消 息

- 726 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
757 《世界华人消化杂志》修回稿须知
766 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
781 《世界华人消化杂志》正文要求
786 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委柯山, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 北京朝阳医院石景山院区外科教研室副主任. 2007年毕业于上海交通大学医学院附属瑞金医院(医学博士, 普外科专业). 从事肝脏、胆道、胰腺、脾脏疾病的临床救治和基础研究工作20余年. 研究方向为肝脏良恶性肿瘤的基础与临床研究. 在肝脏恶性肿瘤(包括原发性肝癌和转移性肝癌)的外科综合治疗、肝脏良性肿瘤(包括肝血管瘤、肝腺瘤等)的早期诊断和微创治疗方面具有丰富的临床经验. 先后参与国家自然科学基金面上项目, 主持北京市医管局培育计划项目、吴阶平临床科研基金项目、首都医科大学基础与临床合作基金项目以及北京朝阳医院院内基金项目. 在国内外期刊发表论文50余篇, 以第一作者或通讯作者的身份发表论文27篇, 其中, SCI收录期刊11篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2024-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 32 Number 10 October 28, 2024

EDITORIAL

- 699 Progress in research of ferroptosis in gastrointestinal tumors
Chi ZC
- 716 Progress in research of proteomics related to digestive system tumor markers
Cai XH, Zhao SQ, Zhang K, Liu WT
- 727 Nuclear medicine based multimodal molecular imaging facilitates precision medicine for gastrointestinal tumors
Zhao J, Wang F, Wang RF
- 735 Platelets in liver cancer
Zhang M, Li YP, He N, Dang SS

REVIEW

- 742 Progress in research of corticotropin-releasing hormone receptor 2 in inflammatory bowel disease
Liu L, Jin YD, Fan YH

CLINICAL PRACTICE

- 750 Predictive value of a noninvasive serological model for disease outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding
Xu YC, Chen HL, Mao Y
- 758 Application of classification tree to construct a predictive model for screening compliance among populations at high risk for early cancer in the upper digestive tract
Yu S, Xing L, Ren YH
- 767 Hemostatic effect of oral hemocoagulase and Kangfuxin solution in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal hemorrhage
Wang M, Hong YL, Fu ZC, Jin ZQ, Li HG, Wang HY
- 774 Construction of a diagnostic nomogram model for lymph node metastasis in gastric cancer based on human cartilage glycoprotein-39, carbohydrate antigen 50, and serum ferritin
Hu XZ, Huang DB, Ni WP, Qian XX

CASE REPORT

- 782 Endoscopic diagnosis and treatment of recurrent acute pancreatitis after pancreaticojejunostomy: A case report
Chen JQ, Lu L, Zhang XC, Zhang XF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 32 Number 10 October 28, 2024

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shan Ke, Chief Physician, Associate Professor, Master Tutor, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 5 Jingyuan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. 15801294015@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2024

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2024 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.

铁下垂与胃肠肿瘤研究进展与现状

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, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2024-08-02

修回日期: 2024-09-04

接受日期: 2024-09-19

在线出版日期: 2024-10-28

Progress in research of ferroptosis in gastrointestinal tumors

Zhao-Chun Chi

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

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2024-08-02

Revised: 2024-09-04

Accepted: 2024-09-19

Published online: 2024-10-28

Abstract

Ferroptosis is a non-apoptotic and oxidation-damaged regulated cell death caused by iron accumulation, lipid peroxidation, and subsequent plasma membrane rupture. Ferroptosis is the main cause of tissue damage caused by iron overload and lipid peroxidation. With the deepening of the research in recent years, the understanding of the occurrence and treatment of tumors has made a major breakthrough, which brings new strategies for anti-cancer treatment. This paper reviews the relationship between ferroptosis and

gastrointestinal tumors, the research of ferroptosis in cancer prevention and treatment, and the role of ferroptosis in the prevention and treatment of gastrointestinal tumors.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ferroptosis; Cell death; Gastrointestinal tumor; Hepatocellular carcinoma; Pathogenesis; Cancer prevention and treatment

Citation: Chi ZC. Progress in research of ferroptosis in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 699-715
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/699.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i10.699>

摘要

铁下垂(Ferroptosis)是一种非凋亡和氧化损伤相关的调节性细胞死亡, 主要由铁积累、脂质过氧化和随后的质膜破裂驱动引起, 铁下垂是铁过载和脂质过氧化导致组织损伤的主要原因. 随着研究的深入, 近年来铁下垂在肿瘤的发生与治疗上的认识取得了重大的突破, 为抗癌治疗带来新策略. 本文就铁下垂与胃肠肿瘤的相关性, 并其在抗癌防治上的研究与现状做一综述, 展望铁下垂在胃肠肿瘤的防治上取得新的进步与成就.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁下垂; 细胞死亡; 胃肠肿瘤; 肝细胞癌; 发病机制; 抗癌防治

核心提要: 铁下垂是一种新型的非凋亡细胞死亡模式, 由有毒脂质过氧化物以铁依赖的方式积聚引起. 初步研究显示铁下垂与胃肠肿瘤的发生、进展和抗癌治疗具有密切相关性, 本文综述胃肠肿瘤中铁下垂的发病机制、铁下垂与胃肠肿瘤防治研究现状和进展.

文献来源: 池肇春. 铁下垂与胃肠肿瘤研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2024; 32(10): 699–715

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/699.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.699>

0 引言

2012年, Dixon首次提出了一种铁依赖性细胞死亡形式, 并将其命名为铁下垂(Ferroptosis). 目前的研究表明, 铁下垂主要是由细胞内脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成与解毒之间的不平衡引起的. 当细胞抗氧化能力降低时, 脂质ROS的积累可导致氧化应激诱导的细胞死亡, 即铁下垂^[1]. 重要的是, 铁下垂与许多疾病密切相关. 它参与了各种癌症的形成和发展, 如肝细胞癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌和乳腺癌. 诱导铁下垂是一种潜在的抗肿瘤途径. 下调黏蛋白1-c/胱氨酸/谷氨酸反向转运体(MUC1-C/System XC)信号通路可诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡, 杀死癌细胞或降低癌细胞的自我更新能力和致瘤性^[2]. 铁下垂是一种先天的、内在发生的抗癌机制. 一些最重要的抗肿瘤抑制因子, 即p53和抑癌基因乳腺癌1号基因(BRCA1)关联蛋白1(泛素羧基末端水解酶)[BRCA1 associated protein-1(ubiquitin carboxy-terminal hydrolase), BAP-1], 下调膜蛋白溶质载体家族7成员11(SLC7A11, XC的一个亚基), 从而间接损害谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的功能^[3]. 此外, 免疫系统使肿瘤细胞对铁下垂敏感, 作为调节身体对癌症反应的一种手段.

新出现的证据表明^[4], 铁下垂在细胞代谢、氧化还原状态和各种疾病(如癌症、神经系统疾病和缺血-再灌注损伤)中与铁下垂相关的蛋白具有关键作用. 铁下垂在多种癌症类型中均受到抑制, 并在癌症发展过程中作为一种动态肿瘤抑制因子发挥作用, 表明调节铁下垂可作为肿瘤治疗的介入靶点. 小分子和纳米材料重编程癌细胞进行铁下垂被认为是癌症治疗的有效药物.

1 癌症中的铁下垂

1.1 铁下垂的肿瘤微环境 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个由恶性细胞、非癌细胞(基质细胞、成纤维细胞、免疫细胞、炎症细胞、内皮细胞等)和细胞外基质组成的动态网络, 影响癌症的进展和治疗反应^[5]. 最近的研究揭示了铁下垂与TME之间的相互作用^[6]. 因此, 对铁下垂与TME之间相互作用的适当理解可能会提供新的抗肿瘤策略.

首先, TME中的乳酸盐激活细胞细胞质膜上的羟基羧酸受体1(hydroxy-carboxylic acid receptor 1, HCAR1), 并促进单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1,

MCT1)在细胞中负责介导短链单羧酸的跨膜H⁺耦合转运, 主要参与L-乳MCT1介导的乳酸盐摄取, 以进一步使腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase, AMPK)失活并下调胆固醇调节元件结合蛋白1(sterol-regulatory element binding proteins 1, SREBP1)及其靶硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)的表达, 从而抑制脂质过氧化; 第二, 活性CD8⁺ T细胞释放IFN γ , 通过激活癌细胞中的信号传导转录激活因子1(signal transduction transcriptional activator 1, STAT1)通路来抑制SLC7A11的表达, 从而诱导肿瘤细胞铁下垂; 第三, 嗜铁细胞死亡通过不同的细胞内信号转导途径从免疫细胞中释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)[如高迁移率族蛋白(high-mobility group protein B 1, GHMB1)或脂质氧化产物[如4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4HNE)]导致肿瘤细胞铁下垂^[7].

乳酸作为TME的调节因子, 在抗氧化应激和脂质生物合成方面表现出特殊的相关性, 一方面, 细胞外乳酸是脂质生物合成的关键碳源^[7]. 另一方面, 它通过AMPK或STAT3信号控制脂质物质的产生. HCAR1是一种在细胞质膜上表达的乳酸蛋白偶联受体, 与外周健康组织相比, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中HCAR1的表达明显上调. 研究表明, 乳酸在细胞内引起的AMP/ATP平衡的破坏使AMPK失活, 通过抑制SREBP1来下调SCD1的表达, 从而导致单不饱和脂肪酸的产生增加和脂质过氧化的抑制. 细胞外乳酸水平升高有助于肿瘤细胞中由铁下垂诱导剂如铁死亡诱导剂RSL3和索拉非尼诱导的铁下垂抵抗^[8].

近年来的研究表明, 铁下垂与T细胞介导的肿瘤免疫有关. 免疫疗法激活小鼠CD8⁺ T细胞的上清液在B16、ID8和HT-1080细胞中表现出脂质ROS水平升高和RSL3-或埃拉斯汀(Erastin)诱导的细胞死亡, 而这些影响被铁死亡-1消除. 效应CD8⁺ T细胞释放的IFN γ (干扰素 γ)通过下调SLC7A11和SLC3A2的表达来减轻胱氨酸摄取, 从而引发癌细胞的脂质过氧化和铁死亡. 此外, Erastin和IFN γ 的联合协同作用导致细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的耗损. 此外, 钙网蛋白在嗜铁癌细胞表面上调, 促进树突状细胞成熟, 从而激活T细胞, 促进细胞毒性T淋巴细胞的浸润^[9].

铁下垂, 炎症细胞死亡的一种形式, 诱导损伤DAMPs或脂质氧化产物的释放. KRAS G12D是最常见的KRAS突变亚型, 尤其在胰腺导管腺癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)和肺癌中频发. 然而目前, 特异性靶向KRAS G12D突变蛋白的抑制剂均处于临床前/早期临床研究阶段, 临床上仍缺乏有效的靶向策略.

KRASG12D蛋白是KRAS癌基因最常见的突变体,它通过肿瘤源性外泌体从铁系癌细胞释放到TME中,并通过糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, AGER)介导的过程被巨噬细胞吸收. KRASG12D通过STAT3触发巨噬细胞极化,加速肿瘤生长. 一氧化氮可能通过与脂质自由基或自由基中间体反应,促进M1型巨噬细胞和小胶质细胞对铁死亡的抵抗. HMGB1是参与肿瘤免疫的关键因子, HMGB1的释放与嗜铁细胞死亡有关^[10]. HMGB1敲低可通过RAS-JNK/p38途径减少Erastin诱导的铁凋亡. 此外,嗜铁癌细胞释放的HMGB1通过激活HMGB1-AGER信号通路触发M1极化^[11]. 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)是一种脂质过氧化产物,被认为是一种促炎介质,在衰老和慢性疾病中激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路.

TME中铁下垂、炎症和免疫之间的相互作用可能以阶段依赖的方式影响癌症的发展. 因此,有前途的治疗化合物的设计应考虑铁下垂和TME的相互作用.

1.2 有缺陷的铁下垂有助于肿瘤的发生 脂肪氧化酶(lipoxygenase, LOX)和环氧合酶(cyclooxygenase, COX)调节类二十烷合成,促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和转移. GPX4可抑制LOX和COX的活性. GPX4过表达可显著抑制L929细胞肿瘤生长,表现为高表达类二十烷酸产生酶,GPX4过表达可抑制小鼠黑色素瘤细胞B16BL6细胞转移性肺定植. 过表达GPX4可拮抗氧化应激,降低细胞自由基水平. GPX4通过增加肝癌内源性血管生成抑制剂重组人血栓反应蛋白1的表达,抑制细胞增殖,减少血管生成^[12]. GPX4过表达抑制血管细胞间细胞粘附分子-1, GPX4过表达下调长波紫外线(UVA)照射诱导的基质金属蛋白酶MMP-1211的表达,表明GPX4抑制肿瘤的增殖和转移. 膜铁转运蛋白(recombinant ferroportin, FPN)过表达通过减小肿瘤大小和肿瘤重量,显著抑制MDA-MB-231乳腺癌细胞的生长. 过表达FPN可显著抑制转移倾向,减少5-乙炔基-2'脱氧尿嘧啶核苷阳性细胞数量和乳腺癌细胞集落数量. 这些结果表明FPN抑制肿瘤发生^[13]. 由于淋巴环境中GSH和油酸水平较高,而游离铁水平较低,从而减轻氧化应激和抑制铁下垂,最近的研究显示黑色素瘤细胞比血液中的黑色素瘤细胞更容易形成转移瘤^[14]. 这些发现表明,铁下垂是一种有效的抑制肿瘤增殖和转移的治疗策略.

2 铁下垂与胃癌

在过去的几年中,对铁下垂的广泛研究强调了其在胃癌(gastric cancer, GC)治疗中的巨大潜力,为解决与标准癌症治疗相关的耐药提供了一种有希望的策略. GC是胃肠道肿瘤中的一种异质性疾病,全球有超过100万新

发病例,手术是预防进展的主要治疗方法^[15]. 参与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)生物合成的因子在GC的铁下垂敏感性诱导中起重要作用. 抗肿瘤药物阿帕替尼可降低GPX4的表达,导致阿帕替尼诱导的GC细胞嗜铁性死亡^[16]. 通过沉默调节蛋白6(sirtuin, SIRT6),在代谢、DNA修复和癌症发展的调节中起着至关重要的作用,主要位于细胞核中,GC细胞对索拉非尼(sorafenib)诱导的铁凋亡治疗产生抗性. SIRT6通过Keap1/Nrf2/GPX4信号通路使GC细胞对索拉非尼诱导的铁下垂增敏^[17]. 从丹参根茎中提取的中药丹参酮II A(Tanshinone II A)通过诱导铁下垂和下调p53介导的SLC7A11对胃癌细胞具有抗癌作用^[18].

2.1 STAT3抑制剂与GC W1131是一种新的、有效的、选择性的STAT3抑制剂,可引发铁下垂. W1131具有较强的抗肿瘤作用, Ouyang等^[19]研究结果表明W1131抑制STAT3酪氨酸磷酸化、二聚化、核pY705-STAT3的积累和STAT3的转录活性, W1131在GC中引发铁下垂并具有明显的抗肿瘤作用. W1131降低肿瘤组织中STAT3(pY705)、SLC7A11、GPX4和调铁蛋白重链多肽1(ferritin heavy chain 1, FTH1)的水平. 此外,在类器官模型和皮下移植小鼠模型中, 5-FU和W1131联合使用可显著协同抑制肿瘤生长,减轻5-FU耐药性. 细胞模型、类器官模型和动物模型结果表明, W1131通过诱导铁下垂减轻胃癌化疗耐药. W1131联合化疗药物可能是治疗化疗耐药GC的新策略. 研究表明STAT3是铁下垂的关键.

2.2 CST1促进胃癌细胞在体外的迁移和侵袭 全转录组测序结果显示半胱氨酸蛋白酶抑制剂1(cystatin 1, CST1)在转移性肿瘤中的表达显著升高,且CST1高表达与预后较差相关. Li等^[20]研究数据进一步证实, CST1过表达可显著促进GC细胞在体外的迁移和侵袭,促进裸鼠胃癌的肝、肺和腹膜转移,同时, CST1的高表达促进GC细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT). 机制上,免疫共沉淀实验结合质谱分析证实CST1可以与调控铁凋亡的关键蛋白GPX4相互作用. CST1通过募集卵巢肿瘤蛋白1,改善GPX4蛋白稳定性,降低细胞内ROS,从而抑制铁下垂,促进GC转移,以至缓解GPX4泛素化修饰. 研究进一步表明, CST1通过稳定GPX4蛋白减少细胞内ROS,从而维持GC细胞处于EMT状态的ROS稳态,抑制铁下垂,进而促进GC转移.

2.3 SCD1促进肿瘤生长 化疗虽然是GC主要的治疗方法,但对大多数患者有明显的副作用,并且往往不能治愈晚期GC患者. Lee等^[21]发现GC细胞对铁下垂的敏感性取决于PUFA的生物合成. SCD1促进肿瘤生长并使GC细胞抵抗铁下垂^[22]. 值得注意的是, SCD1高表达的胃癌患者可能预后不乐观. Yang等^[23]研究为SCD1作为GC的生

物标志物和治疗靶点的潜力提供了新的见解. 抑制半胱氨酸双加氧酶1表达可通过上调GPX4表达, 阻止ROS生成, 从而抑制GC中的铁凋亡. Sun等^[24]表明脂肪分化相关蛋白抗体(perilipin2)通过调节酰基辅酶A合成酶长链家族成员3(acyl coenzyme A synthetase long chain family, member 3, ACSL3)和15-脂肪氧化酶抑制GC中的铁下垂.

2.4 CAFs与GC 作为肿瘤微环境中主要的免疫抑制成分, 癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)抑制自然杀伤细胞(NK细胞)活性, 促进肿瘤进展和免疫逃逸. 研究结果定义了一种新的NK细胞调节模式, 即CAF通过诱导铁下垂来调节NK细胞毒性和抗GC细胞的肿瘤免疫反应. CAFs可显著降低NK细胞上NKG2D的表达^[25]. NK细胞的表型和功能受到细胞直接接触和可溶性免疫调节剂的影响. 因此, 阻断CAF分泌FSTL1为改善GC中NK细胞的细胞毒性提供了另一种可行的策略.

2.5 三方基序蛋白7抑制GC细胞增殖和侵袭 糖原生成素相互作用蛋白抗体(三方基序蛋白7)(tripartite motif-containing protein 7, TRIM7): 是一个E3泛素连接酶家族, 通过泛素-蛋白酶体系统介导内源性蛋白质的降解^[26]. TRIMs已被报道与包括胃癌在内的多种人类恶性肿瘤的发病机制有关.

TRIM7能显著抑制GC的恶性进展. 进一步研究发现TRIM7介导的主要死亡类型为铁下垂. 机制上, TRIM7通过其B30.2/SPRY结构域与SLC7A11相互作用, 促进泛素(乙酰化Lys48)链连接的SLC7A11多泛素化, 有效抑制SLC7A11/GPX4轴, 诱导GC细胞铁凋亡. 体内实验和基于临床标本的相关性分析进一步证实了TRIM7通过抑制SLC7A11/GPX4轴激活铁下垂抑制肿瘤生长^[27]. TRIM69通过泛素蛋白酶体介导的蛋白激酶C δ 降解抑制胃癌的铁下垂耐药和转移. TRIM32通过激活 β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖和侵袭.

越来越多的证据表明^[28]SLC7A11是一种在许多人类癌症中过度表达的铁下垂抑制基因. GPX4介导有毒脂质过氧化物在GSH存在下转化为无毒脂质醇. 抑制SLC7A11可能导致GSH耗竭和GPX4表达降低, 最终导致脂质过氧化物铁依赖性积累引起的细胞/亚细胞膜损伤^[29]. 基于这些研究, 推测TRIM7可能通过调节SLC7A11/GPX4轴激活铁下垂, 从而抑制肿瘤进展.

2.6 人源重组蛋白抑制GC进展 转录因子人源重组蛋白(POU6F1重组蛋白)直接结合长链非编码RNA-癌易感性候选基因2(long non-coding RNA-cancer susceptibility candidate 2, lncRNA-CASC)启动子促进其表达, 而lncRNA-CASC2上调后通过靶向位于X号染色体的基因脆性X智力迟钝(fragile X mental retardation 1, FMR1)增

加细胞因子信号传导抑制因子2(suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2)的稳定性和表达, 从而抑制SLC7A11信号通路, 促进GC细胞铁凋亡, 抑制GC进展^[30].

最近发现, lncRNA-CASC2上调会阻碍CRC细胞的增殖、迁移和侵袭行为^[31]. 此外, lncRNA-CASC2的肿瘤抑制作用已在体内和体外得到确认. lncRNA-CASC2可抑制两种GC细胞SGC7901和MGC803的侵袭和血管生成能力, 同时增强其凋亡能力. 另一项研究发现人GC细胞SGC-7901和BGC-823中的lncRNA-CASC2具有抑制细胞活力和促进细胞凋亡的能力^[32].

新近提出了一种CASC2介导的影响铁下垂的新机制. 6级POU结构域转录因子1(POU6F1)上调lncRNA-CASC2的转录, 反过来, lncRNA-CASC2通过FMR1(是位于X号染色体的基因), FMR1是一种与遗传性疾病发生相关的基因. 近年FMR1基因检测, 用于检测癌症的风险, 但不能作为诊断癌症的标准, 增加SOCS2的稳定性, 促进SLC7A11泛素化依赖性降解. 因此, 促进铁下垂以延缓胃癌的生长. 这些发现提示lncRNA-CASC2可能是治疗胃癌的潜在靶点^[30].

3 铁下垂与结直肠癌

CRC每年约有180万新发病例和90万死亡病例, 是全球第三大最常见的恶性肿瘤, 也是全球癌症相关死亡的第二大原因^[33]. 近年来越来越多的研究表明, 通过增加CRC细胞内Fe²⁺、ROS水平、降低抗氧化剂GSH水平或使GPX4失活来诱导铁下垂有助于CRC的临床治疗^[34], 而抑制铁下垂可能导致CRC的肿瘤进展和治疗抵抗^[35]. 因此, 调节铁下垂可能是治疗CRC的一个有希望的策略.

3.1 促进铁下垂基因与CRC 铁下垂受许多癌蛋白、肿瘤抑制基因和致癌信号转导途径的调控. 一些基因促进铁下垂, 而另一些基因通过不同的途径抑制CRC中的铁下垂. 一些基因促进结直肠癌的铁下垂. 例如, IMCA在体外降低CRC细胞的活力, 在体内抑制肿瘤生长. IMCA还显著诱导CRC细胞铁下垂, 下调SLC7A11表达, 降低半胱氨酸和谷胱甘肽水平. AMPK/mTOR/p70S6k通路的激活也被发现与SLC7A11活性和铁下垂有关^[36]. ACADSB在CRC组织中弱表达, 而在CRC细胞中负向调节GPX4的表达. 然而, ACADSB过表达抑制结直肠癌细胞的迁移、侵袭和增殖. 此外, ACADSB过表达增加CRC细胞中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、Fe⁺、超氧化物歧化酶和脂质过氧化水平, 但降低GSH和GPX4水平^[37]. HIF-2 α 上调CRC细胞和小鼠的脂质和铁调节基因. HIF-2 α 的激活通过不可逆的半胱氨酸氧化增强ROS的产生, 并促进细胞死亡. 抑制或敲低HIF-2 α 可在体外和体内降低ROS的生成和对氧化细胞死亡的抵抗^[38].

3.2 铁下垂在CRC中的作用 CRC是一种非常常见的消化系统恶性肿瘤。虽然奥沙利铂、氟尿嘧啶等多种化疗药物已被应用于CRC的治疗,但其死亡率仍然很高。近年来,肿瘤领域对铁下垂的研究相当密集,也有许多科学成果揭示了CRC与铁下垂的关系^[39]。

研究发现,阿帕替尼可靶向延伸因子极长链脂肪酸样蛋白6/长链酰基辅酶A合成酶4(elongation of very long chain fatty acids like protein6/long chain acyl-CoA synthetase, ELOVL6/ACSL4)信号通路,诱导CRC的铁下垂。另一项研究也发现溶血卵磷脂酰基转移酶3下调并与CRC患者预后不良密切相关,提示铁下垂的某些途径具有CRC治疗的分子靶点。研究发现铜螯合剂艾赛酚具有抗癌作用,其诱导的铜螯合作用通过铁下垂抑制CRC^[40]。脂钙蛋白2是一种调节铁稳态的铁载体蛋白,在多种肿瘤类型中上调。过表达时,可通过降低细胞内铁水平,刺激GPX4和xCT的表达,减少铁下垂,导致体外和体内结肠癌细胞对5-氟尿嘧啶产生^[41]。因此,它可以被认为是一个潜在的治疗靶点,其对应的单克隆抗体可能成为化疗无反应结肠癌患者潜在治疗的基础。此外,已经证明miRNA-15a-3p通过直接靶向CRC中的GPX4正向调节铁下垂^[42]。CRC干细胞(cancer stem cells, CSCs)一直被认为是CRC进展的起源。此外,我们还证实了二氯乙酸可以依赖于剂量降低CRC细胞的干性,这可以通过降低干性标志物的表达、肿瘤球体的形成和细胞迁移能力来证明。此外,二氯乙酸盐可以螯合溶酶体中的铁,促进铁下垂,从而降低CRC细胞的干细胞性^[43]。Erastin是SLC7A11的抑制剂,通过体外和体内实验证明其对CSCs具有明显更强的细胞毒作用,可减轻CSCs的化疗耐药^[44]。研究提示CSCs对铁下垂更敏感,铁下垂可作为抑制CRC进展和化疗耐药的潜在靶点。另一项研究表明,富丝氨酸和精氨酸的剪接因子9(SFRS9)对GPX4的调控是CRC肿瘤发生的关键机制,并对Erastin诱导的铁下垂产生抗性,这可能为增强CRC细胞对Erastin的敏感性提供了新的思路^[45]。具体来说, SFRS9通过上调GPX4蛋白的表达成为铁下垂的抑制剂,而下调SFRS9可能是治疗CRC的有效方法。Tp53诱导TIGAR是一个p53诱导基因,可以控制代谢和保护细胞免于凋亡。TIGAR通过ROS/AMPK/SCD1信号通路被鉴定为CRC铁下垂耐药的潜在调节因子,其敲低显著增加脂质过氧化产物的产生,使CRC细胞对Erastin诱导的铁下垂更敏感。TIGAR的阻断也抑制依赖于氧化还原反应和AMPK的SCD1表达。此外,有研究证实GTP环化水解酶1/四氢生物蝶呤(GCH1/BH4)代谢是CRC中出现铁下垂的耐药机制。更具体地说,阻断GCH1/BH4通过铁蛋白自噬促进Erastin诱导的铁下垂,这表明GCH1抑制剂联合Erastin可能是一种新的治疗CRC的策略^[46]。出乎意料的

是, GCH1的敲低并不能增强RSL3[(GPX4)的抑制剂]诱导的CRC中的铁下垂。此外,自噬抑制剂可以逆转GCH1敲低细胞对Erastin的抗性。此外,靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的单克隆抗体西妥昔单抗在KRAS突变型CRC细胞中通过抑制Nrf2/HO-1信号通路,促进RSL3诱导的铁下垂,最近在裸鼠模型中得到证实^[47]。研究解释了西妥昔单抗通过激活p38 MAPK和抑制Nrf2/HO-1通路,增强RSL3对KRAS突变型CRC细胞的细胞毒作用以及RSL3诱导的铁下垂。此外,已经证明西妥昔单抗不是缓慢但渐进地增加ROS积累,而是通过抑制葡萄糖摄取和糖酵解来削弱碳水化合物代谢,维生素C(VitC)通过阻断铁稳态而导致铁中毒。维生素C联合西妥昔单抗协调了一种由ATP耗竭和氧化应激引发的致命性代谢细胞死亡,从而降低了对抗EGFR抗体的获得性抵抗。由于大剂量维生素C在肿瘤患者中是安全的,值得进一步研究^[48]。

3.3 靶向铁下垂治疗CRC Wang等^[49]最近的研究表明,嗜铁性凋亡在靶向杀伤耐药结肠癌细胞中具有潜在的调节作用,嗜铁性凋亡相关基因也可作为CRC治疗的生物标志物。与CRC肿瘤微环境相关的基因与铁死亡有着复杂的联系,其中一些基因与脂质过氧化物酶和GPX/GSH酶系统有关。铁代谢基因也是CRC强有力的预后指标;例如,硫氧还蛋白肿瘤抑制蛋白的表达升高与线粒体中的铁积累密切相关^[50]。结果表明,靶向铁致凋亡诱导基因可能为治疗CRC提供新的途径。肿瘤抑制蛋白P53和血红素加氧酶被认为是调节CRC铁下垂的关键因素。

大约60%的新诊断癌症患者和持续或复发癌症患者选择放射治疗(radiotherapy, RT),但不同癌症类型的放射敏感性存在显著差异,因此寻找新的放射治疗靶点可以改善癌症患者的预后。许多研究发现,铁下垂可能是治疗的新靶点。辐射通过抑制SLC7A11,降低GSH,促进脂质过氧化,增加体内和体外对辐射的敏感性,导致肿瘤细胞铁下垂。新型抗癌药物RRx-001是一种二硝基氮嘧啶衍生物,它通过在CRC细胞中释放ROS激活Nrf2,诱导铁凋亡,可作为放射增敏剂抑制HCT116的生长^[51]。因此,将铁下垂作为RT的新靶点,可有效提高RT的敏感性,提高放疗的疗效。

高EMT细胞状态与癌症治疗的耐药性有关。这种状态取决于可用药的脂质-过氧化物酶途径,该途径可防止铁下垂;也就是说,诱导肿瘤细胞铁下垂可能是提高细胞治疗耐药性的一种途径。根据这一特点, Sang等^[52]构建了EMT特异性纳米器件,通过消耗GSH、刺激ROS、增加铁浓度诱导铁凋亡来抵抗癌细胞的抵抗。此外,更多的纳米药物被发现以铁下垂为靶点治疗结直肠癌。

铁浓度增强是细胞发生铁下垂的一个关键特征。而

铁与多种肿瘤的发生密切相关, 其中最重要的是CRC. 约60%的结直肠癌患者缺铁, 缺铁患者预后较差, 对治疗反应较差^[53].

口服和静脉注射是两种常见的补铁方法. 由于口服补铁存在腹泻、消化不良、便秘等不良反应, 静脉补铁已成为结直肠癌较好的补铁方式. 用柠檬酸铁铵处理不同的CRC细胞系, 发现暴露于高外源铁的CRC细胞表现出细胞内不稳定铁水平升高, 最终抑制CRC细胞的生长.

众所周知, 癌变的标志是细胞能量失衡. 肿瘤细胞通常表现为代谢率提高, 从而产生ROS水平升高, 导致氧化应激, 促进肿瘤进展. 因此, 使用抗氧化剂减少ROS的产生被认为是抑制包括CRC在内的许多癌症进展的一种有希望的方法. 事实上, 许多具有抗氧化特性的化合物和植物具有抗癌活性, 从而使CRC患者受益^[54]. 然而, 许多诱导ROS的刺激也会诱导癌细胞铁下垂和自噬^[55]. 在这方面, 氧化应激的诱导也可能有助于CRC的治疗. 几种药物的作用支持了这种可能性, 这些药物通过增加ROS水平诱导癌细胞铁下垂和CRC下降. 研究证实^[56]ROS的适度产生参与了许多细胞信号通路的调节, 并有助于肿瘤的发生和发展. 然而, 过量的ROS能够触发程序性细胞死亡, 包括铁下垂.

作为一种新兴的程序性细胞死亡类型, 铁凋亡为包括CRC在内的多种癌症的治疗提供了多种潜在的治疗靶点, 正成为肿瘤学和抗癌研究的研究热点. 它在肿瘤治疗中具有很大的优势和潜力, 因为诱导铁凋亡可以杀死对其他类型的程序性细胞死亡具有抗性的癌细胞. 对铁下垂的研究提供了多种可能作为治疗CRC的治疗靶点的分子. 一些诱导铁下垂的化合物为进一步开发新的CRC常规治疗策略提供了新的潜在药物.

3.4 系统性铁是CRC的双刃剑 目前的饮食习惯与铁和血红素水平的增加有关, 这两者都增加了患CRC的风险. 铁超载的有害影响与铁介导的促肿瘤途径的诱导有关, 包括致癌和过度增殖. 另一方面, 缺铁也可能通过促进基因组不稳定、治疗耐药性和免疫反应减弱来促进CRC的发生和进展^[57].

人体内铁的平均总量约为3 g, 每天通过十二指肠细胞从饮食中摄取1-4 mg铁. 膳食铁随后被释放到血浆中, 以补偿机体的损失, 主要通过上皮和粘膜表面脱落、出血、出汗和尿排泄等方式. 饮食习惯, 特别是过量食用富含血红素铁(红肉和加工肉)和不含血红素铁的食物(种子、坚果、谷物和深绿色叶蔬菜)可能会增加全身铁水平. 据国际癌症研究机构报道, 大量摄入富含铁的食物, 特别是含血红素的食物, 如红肉和加工肉类, 与CRC风险有关^[58,59]. 一个妇女健康研究包括34708名年龄在55岁-69岁的绝经后妇女, 该研究证明, 饮食中血红素

含量的增加与饮酒女性患结肠癌的风险增加有关, 而美国国立卫生研究院-美国退休人员协会(AARP)饮食与健康研究(NIH-AARP Diet and Health Study, USA)对2719例CRC病例的分析得出的结论是, 无节制地摄入加工肉类与患直肠癌的风险高于结肠癌的风险, 这很可能是由于血红素铁、硝酸盐/亚硝酸盐和杂环胺有关. 除了流行病学研究外, 许多荟萃分析旨在阐明饮食血红素和铁对结直肠癌风险的影响. 所有这些研究报告都得出结论, 过量的铁和血红素摄入(主要来自红肉)与癌症风险呈正相关, 与CRC的高发病率相关. 值得注意的是, Aglago及其同事^[60]最近的一项研究探讨了膳食中总铁、血红素铁和非血红素铁的摄入量与男性和女性CRC风险之间的关系, 该研究通过对6000多例CRC病例进行欧洲前瞻性队列研究. 作者认为, 在男性中, 总铁摄入量与结直肠癌风险无关, 血红素铁摄入量与结直肠癌风险无统计学意义, 而非血红素铁摄入量与结直肠癌发病率呈负相关. 然而, 在女性中, 总膳食铁、血红素铁或非血红素铁的摄入量与CRC风险增加无关. 铁过量也可能通过促进携带APC突变的CRC细胞上的Wnt信号传导而加剧CRC的发生.

此外, 血红素铁是一种潜在的促氧化剂, 能够产生ROS, 作为亚硝化剂, 从而增加脂质过氧化和致癌的n-亚硝基化合物. 根据上述证据, 铁螯合剂调节铁/血红素水平升高可能是治疗CRC的一种潜在方法. 事实上, 一种高选择性的肿瘤靶向铁螯合分子Quilamine HQ1-44, 抑制DNA合成和细胞增殖, 在体外和体内分别降低了HCT116细胞和肿瘤的生长. 最近, 临床批准的铁螯合剂去铁胺被证明可以降低HCT116的增殖, 但对LoVo细胞没有作用, 并可以调节两种CRC细胞系的整体组蛋白甲基化状态. 姜黄素是一种具有铁螯合特性的黄色香料, 可抑制HCT-15、HT-29和LoVo细胞增殖, 提高ROS水平, 降低线粒体膜电位, 激活caspase-3和-9, 促进DNA片段化、染色质凝聚和细胞核收缩, 以剂量依赖的方式导致细胞凋亡^[61]. 此外, 从小鼠模型中获得的实验数据表明姜黄素是一种放射性致敏介质. 总之, 铁螯合剂单独使用或与化疗药物联合使用, 以及纳米技术、靶向和细胞治疗以及生物工程等创新技术, 作为治疗CRC的潜在应用仍有待探索.

CRC患者中最常见的血液学疾病是缺铁, 约60%的确诊患者缺铁. 缺铁与结直肠癌风险相关, 缺铁可能有利于疾病进展, 因为它阻碍免疫细胞功能, 从而影响肿瘤监测、细胞因子产生、氧化防御、对治疗的反应以及癌症相关基因(如HIF、VEGF、NRF2)的表达/激活^[62]. 也有报道称缺铁与较低的无病生存率相关. 另一项研究发现, CRC患者肿瘤组织中铁调素(hepcidin) mRNA水平

下降2.9倍, 而血清hepcidin水平在对照组范围内。尽管如此, 推测CRC患者的血清hepcidin水平可能过高, 因为他们的铁限制程度可能会减少十二指肠铁的吸收, 增加结肠腺癌对铁的暴露。hepcidin升高可能与CRC患者的轻度炎症有关, 肿瘤IL-6 mRNA和血清C反应蛋白水平显著升高证明了这一点。在未来, 通过比较健康个体与CRC患者和肿瘤与邻近正常粘膜配对的样本, 阐明全身和局部产生的hepcidin在CRC中的作用至关重要。

4 铁下垂与食管癌

根据国际癌症研究机构发布的最新全球癌症统计数据, 食管癌(esophageal cancer, EC)在全球癌症总患病率方面排名第七, 在癌症相关死亡率方面排名第六。2020年, 估计报告了60.4万例EC新病例, 导致约54.4万人死亡。食管癌可分为两大类组织病理学亚型: 食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)。在全球范围内, ESCC是EC的主要亚型, 约占所有EC病例的90%。

尽管在过去的几十年里, 医学和癌症生物学取得了重大进展, 但由于其有限的疗效和严重的副作用, EC的5年生存率仍低于20%。此外, EC细胞放疗敏感性下降、化疗耐药增加等问题日益突出, 亟待解决^[63]。

最近, 对调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)的子程序(预先编好的短小程序)和分子机制的了解进展迅速, 增强了对包括EC在内的许多类型肿瘤发生、进展和治疗相关关键途径的理解。在这种情况下, 使用小分子化合物靶向这种RCD子程序已成为EC患者的一种有希望的治疗策略。

4.1 同时调节铁下垂抑制蛋白1和谷胱GPX4作为ESCC铁下垂治疗新策略 Miyauchi等^[64]对97例ESCC手术标本进行铁下垂抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)和GPX4表达的免疫组化分析。为了确定ESCC细胞活力的变化, FSP1和GPX4抑制剂被施用于三种细胞系。结果首次研究表明, FSP1和GPX4的表达与ESCC患者的预后相关, 它们被认为是铁下垂的抑制剂。此外, 这些因素的调节显著诱导ESCC细胞系铁下垂。

ESCC的免疫染色和临床数据分析表明, FSP1和GPX4的高表达是预后不良的显著因素。FSP1和GPX4都能够抑制铁依赖性脂质过氧化反应^[65]。

食管癌的化疗主要使用细胞凋亡诱导剂^[66]。据报道, 抑制GPX4可诱导持久性肿瘤细胞铁下垂, 这是耐药肿瘤细胞的来源。因此, 如果开发出一种诱导铁下垂的新疗法, 癌症治疗可能会得到改善。在上述关于ESCC预后与FSP1和GPX4表达关系的报道中, iFSP1和rs13联合可诱导显著的铁下垂, 而CRISPR-Cas9(CRISPR/Cas9)

系统一般有质粒DNA(pDNA), RNA或Cas9核糖核蛋白(RNP)三种不同生物形式, 其中pDNA CRISPR/Cas9系统是最常用一种形式)敲除FSP1和GPX4后亦如此^[67]。此外, 在体内研究中, 天然氨基酸5-氨基乙酰丙酸抑制GPX4并导致肿瘤缩小^[68]。考虑到目前的研究结果, FSP1和GPX4同时调控可能是通过诱导铁下垂治疗癌症的新靶点。虽然这些结果仅在体外实验中获得, 但由于FSP1和GPX4抑制剂只是简单地使用而不是基因组编辑技术, 并且体内给药在技术上也很简单, 因此需要进一步的动物实验验证。

FSP1和GPX4的过表达, 特别是在同时过表达的情况下, 是ESCC肿瘤中一个重要的不良预后因素。在ESCC细胞系中, 同时抑制FSP1和GPX4可导致细胞死亡, 而铁下垂抑制剂可明显消除这种作用。这些结果表明, 同时调节FSP1和GPX4可能是ESCC患者治疗的新靶点。

4.2 放化疗在EC铁下垂中的作用 对于不能进行手术治疗的晚期EC患者, 通常推荐放疗联合化疗。然而, 对放疗的抵抗往往限制了EC患者的预后。近年来发现放疗或化疗可诱发癌症患者的铁下垂, 而铁下垂的增加可增强患者对放疗的敏感性^[69]。Lei等^[70]发现, 电离辐射(IR)诱导EC细胞中铁下垂标记基因环加氧酶2的表达, 辐照后EC细胞系小B细胞中4-HNE水平升高。因此, IR诱导脂质过氧化, 使EC细胞系对铁下垂的抵抗力减弱。Luo等^[71]发现硬脂酰辅酶A去饱和酶1抑制剂(MF-438)通过靶向硬脂酰辅酶A去饱和酶提高放射敏感性, 显著提高ESCC放疗的有效性。从冬凌草中提取的二萜类化合物奥里(Ori)已被证明具有抗癌活性, 在治疗EC方面具有疗效。研究表明, 冬凌草甲素(Oridoni, Ori)可以通过抑制γ-谷氨酰转肽酶1活性来阻断EC细胞TE1中的γ-谷氨酰循环, 并与半胱氨酸共价结合形成共轭的γ-半胱氨酸。因此, Ori抑制胱氨酸/GSH/GPX4轴, 从而诱导铁下垂并发挥抗肿瘤活性^[72]。鸦胆子苦醇(Brusatol), 也是一种二萜, 通过靶向NRF2抑制EAC细胞的生长。Brusatol单用或联合顺铂(CDDP)可诱导显著的脂质过氧化和铁下垂^[73]。显然, Brusatol单独或联合化疗主要通过铁下垂起作用。突变型p53复活剂Eprexapopt是第一个TP53抑制剂, 与常规抗癌药物阿扎胞苷联合治疗效果更好。通过触发谷胱甘肽耗竭诱导铁下垂, 从而限制肿瘤增殖。此外, 甘氨酸限制联合依普那他普可显著抑制食管肿瘤生长, 延缓疾病发作, 从而延长总生存期^[74]。

4.3 非编码RNA调控食管癌细胞中的铁下垂差异表达基因 环状RNA浆细胞瘤转化迁移基因1(cyclic RNA plasmacytoma variant translocation 1, CircPVT1), 也被称为circ6, 由浆细胞瘤多样异位基因1(PVT1基因)的外显子2产生, 位于染色体8q24上, 这是一个癌症易感位

点. 该circRNA作为长链非编码RNA PVT1(人类基因组 GRCh38/hg38)的同源基因, 在调节人体生理病理功能中起着关键作用. CircPVT1的生理功能包括细胞增殖、细胞凋亡和干细胞自我更新. 然而, CircRNAs的紊乱表达导致包括肿瘤在内的多种疾病^[75].

在当前的研究中, 我们旨在确定CircPVT1与EC之间的关系. 我们发现CircPVT1在EC组织和细胞系中显著上调. 此外, 我们还证实Circ-PVT1过表达可增强体外EC细胞的侵袭能力, siRNA下调CircPVT1可导致EC细胞凋亡. 因此, CircPVT1可能是EC的潜在治疗靶点. 亚硒酸亚甲基是一种环状非编码RNA, 是ESCC发病机制中的关键调控因子. 例如, 它可以通过调节miR-4663/Pax和PPAR轴增强ESCC的恶性表型, 包括ESCC细胞的增殖和侵袭^[76]. 最近一项研究表明, CircPVT1在5-氟尿嘧啶耐药ESCC中显著上调, 敲低CircPVT1可显著降低GPX4和SLC7A11的表达水平, 提示过表达CircPVT1可上调GPX4和SLC7A11的表达, 从而增强癌细胞对铁下垂的耐药和化疗耐药. 此外, 他们的研究结果还表明, circPVT1通过miR-30a-5p/FZD3轴调控ESCC的化学敏感性. 此外, miR-432-3p在原发性ESCC中过表达, 这与顺铂(CDDP)等化疗药物敏感性降低密切相关.

非编码RNA作为基因表达的重要调控分子, 调控着疾病的发生、发展和转归. 随着铁下垂途径的分子机制越来越清晰, 越来越多的相关基因被证实. 这些基因的上游调控机制的发现和已成为热点, 其中非编码RNA被广泛研究. 上述非编码RNA通过调控EC发生发展过程中的铁下垂通路, 影响食管癌细胞的增殖、侵袭和转移. 基于此, 可以开发相应的检测手段, 检测不同阶段EC患者中具有生物标志物价值的非编码RNA, 应用于临床诊断和分期. 通过其调控铁下垂通路的作用, 可以开发出促进或阻止非编码RNA与靶基因结合的小分子化合物来干预EC细胞的铁下垂过程^[77].

5 铁下垂与HCC

《全球癌症统计报告》于2020年发布的最新癌症统计数据, 原发性肝癌是全球第六大常见癌症和第三大致命癌症^[78]. HCC在全球发病率中排名第五, 对世界公共卫生系统造成了重大的经济负担. 由于HCC的快速生长和迁移, 现有的治疗方式往往难以控制其发展, 最终导致生存率较低^[79]. HCC主要起源于肝细胞, 是原发性肝癌中最常见的组织学类型, 约占原发性肝癌的90%. HCC具有恶性程度高、进展快、转移力大、易复发、临床预后差、不易检测等特点. 尽管主要的临床干预措施, 包括手术、移植、化疗、放疗、药物靶向治疗和免疫治疗的发展. 晚期HCC仍是一个治疗挑战, HCC患者

总体5年生存率不足20%^[80]. 因此, 迫切需要寻找新的分子标记物, 开发有效的治疗方法. 近年来, 通过选择性诱导细胞死亡抑制肝癌生长的研究取得了重大突破.

5.1 铁下垂与HCC研究现状 肝脏是铁储存和代谢的主要部位, 也是脂质和氨基酸代谢的重要器官^[81]. 在肝脏中, 过量的铁储存或代谢紊乱可导致细胞内铁水平异常高, 并增加ROS的产生. 脂质代谢异常可能导致细胞内脂质过度积聚, 形成脂毒性环境^[82]. 同时, 氨基酸代谢异常会影响抗氧化剂如谷胱甘肽的合成, 降低细胞对氧化应激的抵抗力. 因此, 这种高代谢状态使得肝细胞在特定条件下容易发生铁下垂, 从而导致各种肝脏疾病的发生. 近年来, 越来越多的研究表明, 铁下垂在HCC的发生、发展和治疗中起着重要作用. 铁超载是HCC的一个危险因素^[83]. Liang等^[84]分析HCC患者的TCGA队列资料发现, 超过80%的铁中毒相关基因在HCC组织和瘤周组织中存在差异表达, 并建立了包含GPX4、SLC7A11等10个铁中毒相关基因的预测模型来预测HCC患者的预后. 铁下垂是放疗诱导肿瘤细胞死亡的重要机制. 调节参与铁下垂的重要因子(如SLC7A11)可促进HCC细胞铁下垂和电离辐射致敏. 目前, HCC的一线化疗药物是索拉非尼和lenvatinib. 索拉非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 已被证明在各种实体肿瘤(如HCC、黑色素瘤和结肠癌)中诱导铁上吊^[85]. 酪氨酸激酶抑制剂乐伐替尼(Lenvatinib)在治疗HCC方面优于索拉非尼. Lenvatinib可以通过抑制成纤维细胞生长因子受体-4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)抑制SLC7A11和GPX4, 导致HCC细胞铁凋亡^[86].

铁下垂也与肝癌的免疫治疗密切相关. 免疫治疗旨在改变TME和抑制肿瘤进展. 用铁下垂及EMT相关预后模型预测HCC患者的预后. 根据该模型, 在高预后模型(FEPM)组, GPX4、SLC7A11、FTH1、SCD等铁下垂抑制基因表达增加, Tregs等免疫抑制细胞高度富集, 导致患者预后较差^[86]. 在另一项研究中, 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析显示, Erastin诱导的信号级联可影响HCC中Th17细胞分化和IL-17信号通路. 单细胞RNA测序显示, HCC组织中大量存在载脂蛋白C1(Apolipoprotein C1, APOC1+)巨噬细胞, 并表达M2巨噬细胞标志物CD163, 具有促肿瘤和免疫抑制作用^[87]. APOC1抑制可通过铁下垂途径促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)从M2表型向M1表型转化. APOC1抑制可降低GPX4、SLC7A11和Nrf2的表达, 铁超载诱导的ROS也可促进M1极化并抑制HCC^[88]. 鉴于铁下垂在HCC的发生、发展和治疗中的重要作用, 靶向铁下垂可能是HCC治疗的一个潜在方向.

5.2 铁下垂相关lncRNA与HCC 作为潜在的生物标志

物, lncRNA在HCC的发生、进展和转移中起着至关重要的作用, 这使得它们成为基于其表达评估肿瘤预后的可行选择. 近年来, 已经建立了几种与铁细胞凋亡相关的lncRNA模型来预测HCC患者的预后^[89-91]. 然而, 预测模型, 特别是那些基于RNA测序和回顾性生物信息学数据分析的预测模型是基于回顾性生物信息学数据分析的, 需要额外的实验验证以确保其可靠性. Xu等^[92]建立了凋亡相关的9-lncRNA模型(LINC00942、LINC01224、LINC01231、LINC01508、CTD-2033A16.3、CTD-2116N20.1、CTD-2510F5.4、DDX11-AS1、ZFPM2-AS1)预测HCC预后和免疫应答, 这些lncRNA在高危组表达增加, 与抑制HCC细胞铁下垂凋亡相关. CTD-2033A16.3、LINC01231和LINC01508敲低导致HCC细胞系HUH-7细胞内Fe²⁺和MDA水平升高. 高危组Tregs、滤泡辅助性T细胞、M0巨噬细胞数量增加, HCC患者免疫耐受性增强, 为HCC患者免疫治疗提供了潜在靶点. 建立一个包含16个N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基化和铁下垂相关lncRNA的模型. 结果显示RNA m6A甲基化修饰特异性靶向腺嘌呤第六氮^[93]. m6A在ncRNA的剪接、运输、稳定性和降解中起着至关重要的作用, 并与肿瘤发生和铁凋亡密切相关. 这些lncRNA与铁下垂相关, 并且在m6A位点被甲基化, 这显著提高了该模型在准确预测HCC临床分期、预后、免疫浸润和热、冷肿瘤亚型方面的实用性. 一项基于多组学数据的研究显示, lncRNA转移相关肺腺癌转录本1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)在HCC中高表达, 并与多种肿瘤特征相关, 包括高细胞周期、DNA损伤修复、错配修复、同源重组特征评分和低铁垂特征评分^[94]. 虽然MALAT1的下调已被证明可诱导子宫内膜异位症中的铁下垂, 但目前尚无研究探索MALAT1调节HCC中铁下垂的机制^[95].

浆细胞瘤变异型易位1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)在多种癌症中上调并促进癌症进展. PVT1作为竞争性内源性RNA(ceRNA), 与miR-214-3p竞争性结合, 抑制其与GXP4的结合, 促进GPX4的表达. 氯胺酮治疗可抑制肝癌细胞PVT1和GPX4的表达并诱导铁下垂. 同样, lncRNA HLA复合物组18(HCG18)在HCC中过度表达, 特别是在索拉非尼耐药HCC细胞中. 作为ceRNA, HCG18抑制miR-450b-5p, 同时增加GPX4的表达. 抑制HCG18可增强HCC细胞中MDA和ROS的积累, 从而增加其对索拉非尼的敏感性^[96]. Chen等^[97]发现, 在HCC中lncRNA癌易感性候选基因11(cancer susceptibility candidate 11, CASC11)的高表达促成了其对索拉非尼的耐药. CASC11直接与溶质载体家族7成员11, SLC7A11)mRNA相互作用, 增加了SLC7A11mRNA的稳定性和半

衰期. CASL11沉默导致HCC细胞中Fe²⁺、ROS和MDA水平升高, 这增强了索拉非尼的治疗作用. LncRNA NRAV(RNA基因)在不同HCC细胞系中高表达, 影响GPX4、SLC7A11、ACSL4的表达, 抑制铁下垂. Zhang等^[98]报道HEPFAL在HCC中的表达明显降低, HEPFAL表达较低的HCC细胞具有更强的侵袭和迁移能力. HCC细胞中HEPFAL的过表达增加了细胞内Fe²⁺和ROS水平以及HCC细胞对铁死亡诱导剂Erastin诱导的铁死亡的敏感性. 机制上, HEPFAL过表达导致SLC7A11泛素化, 降低其稳定性和半衰期, 但对FSP1无显著影响. 此外, HEPFAL可能抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路, 从而抑制GPX4的表达. 在另一项研究中, lncRNA测序显示, URB-AS1在HCC组织中的表达显著增加, 并与肿瘤大小、分级和索拉非尼耐药呈正相关^[99]. 索拉非尼耐药HCC细胞过度表达URB-AS1, 并表现出游离铁、ROS和脂质过氧化水平的降低.

尽管lncRNA不编码蛋白质, 但它们作为功能性RNA在多种细胞过程中发挥着关键作用. lncRNA在铁代谢、脂质代谢、抗氧化铁凋亡防御轴等主要方面发挥着至关重要的调节作用. LncRNAs可以直接靶向GPX4和SLC7A11等铁下垂相关关键因子的表达和稳定性, 或调节铁下垂调节因子p53和Nrf2的表达. 更常见的是, lncRNAs作为miRNA的分子海绵, 通过lncRNA-miRNA-mRNA通路发挥调节功能. 与铁中毒相关的lncRNAs通过调节HCC细胞中游离铁、ROS和MDA的水平, 在HCC的发生、进展、转移和耐药中发挥作用^[100].

5.3 HCC中铁下垂的治疗研究

5.3.1 化疗: 晚期HCC患者通常手术机会较少, 由于肝功能等原因, 介入治疗等干预措施往往受到限制. 因此, 靶向治疗通常是主要的治疗选择, 因其副作用小、疗效好、方便而广受欢迎. 目前, 中国晚期HCC的治疗主要有三种靶向药物. 其中, 一线治疗包括索拉非尼和lenvatinib, 二线治疗包括瑞尼^[101].

索拉非尼(sorafenib)是一种多靶点、多激酶抑制剂和一线分子靶点药物, 用于治疗晚期HCC, 可将中位总生存期延长至6.5个月. 铁凋亡是索拉非尼诱导的细胞死亡所必需的, 并与HCC的病理有关; 因此, 诱导铁下垂是一种很有前景的新型癌症治疗方法. 值得注意的是, 据报道, 除了众所周知的抑制许多血管生成相关激酶[如血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)]外, sorafenib还能阻断SLC7A11功能、随后的ROS积累和GSH消耗. 因此, 推测在HCC的发展或治疗过程中, 参与

铁调亡的基因改变可能调节索拉非尼敏感性并介导耐药, 这增加了索拉非尼抗肿瘤机制的复杂性. 一些研究已经探索了这一假设. Yes-相关蛋白/PDZ结合基序的转录共激活和C8orf7648肿瘤基因(核内的潜在转录因子)通过上调SLC7A11的转录, 作为铁调亡的负调控因子, 从而在肝细胞癌中驱动对索拉非尼的耐药性^[102]. 暴露于索拉非尼后, HCC细胞通过稳定的RNA干扰实现Rb肿瘤基因水平的降低, 促进了铁调亡的发生. 在一项研究中, 正向作用酶脂代谢调节酶ACSL4, 其在HCC细胞系中的表达独立于索拉非尼治疗, 可以作为一种有希望的预测和验证的生物标志物, 有助于HCC的精确治疗, 优于Rb^[103]. 此外, 索拉非尼调节一系列下游效应物的能力增加了对铁下垂的敏感性^[104]. 除了一些研究已经致力于解读增强索拉非尼诱导的铁死亡机制外, 确定耐药靶点和联合药物是当务之急, 这对于克服索拉非尼耐药的困境至关重要, 因为它们的生存期有限.

近年来, 新的靶向治疗药物lenvatinib已显示出良好的疗效, 特别是在治疗HBV相关性HCC方面, 已成为继索拉非尼之后治疗晚期肝癌的第二个一线药物. 与索拉非尼相比, 乐伐替尼(Lenvatinib)是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 在一项研究中显著提高了客观缓解率、无进展生存期和进展时间^[105]. 这一发现证明Lenvatinib优于sorafenib的抗肿瘤作用.

Lenvatinib已被批准作为对索拉非尼治疗无反应的患者的替代选择, 其靶点包括VEGFR、PDGFR、FGFR1/2/3/4、KIT和RET^[106]. FGFR4在癌细胞中的表达与Lenvatinib在HCC患者中的治疗效果有关. FGFR4阳性HCC患者的无进展生存时间比阴性患者更长. 此外, NRF2还参与了这一过程的调控^[107]. 与索拉非尼一样, Lenvatinib耐药是常见的. 因此, 迫切需要探索Lenvatinib在HCC中耐药的潜在机制. 最近的一项研究表明, HAND2-AS1促进铁调亡相关基因(TLR4、NOX2和DUOX2)的表达, 并促进铁调亡逆转HepG2 Lenvatinib耐药细胞和异种移植模型中的lenvatinib耐药^[108]. Lenvatinib可诱导铁下垂, 这也与Lenvatinib耐药有关, 但缺乏相关研究. 因此, 诱导铁下垂逆转Lenvatinib耐药是否是一种有前景的治疗策略, 还需要进一步的研究. 瑞戈非尼(Regorafenib)是HCC的二线靶向治疗药物, 通常用于肝癌患者在一线治疗失败后延长患者的生存期. Regorafenib是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 可以抑制肿瘤细胞增殖, 抑制肿瘤血管生成, 调节肿瘤微环境^[101].

5.3.2 天然产物: 天然植物提取物和植物单体在抗HCC化合物的研究中占有相当大的比例. 其中, 草药是研究的重点涉及诱导铁死亡的提取物和化合物抑制HCC. 多项研究表明, 植物提取物和化合物能够诱导细胞内

ROS的产生, 并增加细胞对铁死亡的易感性. 例如, 诱导自噬通量的天然化合物重楼皂苷B通过下调铁蛋白重链1(FTH1)和上调核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)表达来抑制HCC的生长. 这导致铁蛋白自噬增加, 导致细胞内铁离子水平增加, 从而增加ROS水平, 诱导铁下垂^[109]. 异酮胺(Heteronemin)是从南海海绵中分离出来的一种海洋天然产物. 异酮胺(Heteronemin)诱导ROS形成, 导致p38/jnk活化和caspase相关的细胞凋亡和铁调亡, 从而诱导肝癌细胞死亡^[110]. Mycalols, 聚氧甘油烷基醚主要从南极海绵M. (Oxymycale) acerata中分离得到. Mycalol可降低GPX4的表达水平, 增加NCOA4的表达. NCOA4表达增强可诱导铁调亡, 这可能与Mycalol抑制肝癌细胞生长有直接关系^[111]. 茄碱是一种从茄属植物中分离得到的具有抗感染和促进神经发生作用的化合物. 代谢组学分析显示, 茄碱通过抑制GPX4和GSS增加HepG2细胞脂质ROS水平. 澳洲茄碱(Solasonine)还通过GPX4诱导的谷胱甘肽氧化还原系统的破坏促进HCC细胞铁调亡^[112]. 此外, 许多中草药还具有抗肝细胞致癌的能力. 例如, 黄芩(Scutellaria barbata)可通过显著降低裸鼠GPX4和SLC7A11的表达水平, 增加铁过氧化物相关基因IREB2和ACSL4的表达. 它还促进铁过氧化和脂质ROS代谢, 诱导HCC细胞铁调亡^[113]. 苍术素降低肝癌细胞GPX4和FTL蛋白表达, 上调ACSL4和TFR1蛋白表达, 增加ROS水平^[114]. 近年来, 一些研究报道了黄花蒿的活性成分可以诱导铁下垂, 抑制HCC. 其中, 青蒿素的半合成衍生物青蒿琥酯早前被报道具有抗癌活性. 较新的研究表明, 青蒿琥酯诱导的溶酶体活化与索拉非尼介导的促氧化作用协同, 通过促进溶酶体组蛋白蛋白酶B/L活化、铁蛋白自噬、脂质过氧化和随后的铁下垂. 青蒿琥酯联合索拉非尼治疗对HCC的抑制显著加重了一系列反应^[115]. 另一项研究表明, 青蒿素衍生物双氢青蒿素能增加ROS、丙二醛的表达, 降低GSH、GPX4、溶质载体家族(SLC)SLC7A11、SLC3A2的活性, 降低它们的表达, 并诱导缺铁. 此外, 本研究还发现DHA能够增强GSH降解阳离子转运蛋白1启动子的活性. 这种增强的活性被发现影响非折叠蛋白反应, 导致GSH活性降低并诱导铁下垂^[116].

5.3.3 新型药物技术: HCC早期难以发现, 临床诊断后常转化为晚期HCC. 由于晚期HCC往往对化疗有较强的耐药性, 常用化疗药物的疗效并不理想. 此外, 由于许多药物溶解度差、生物利用度低、代谢快, 临床应用受到一定限制. 因此, 迫切需要开发新技术来提高药物的生物利用度, 实现更好的治疗效果.

研究表明, 设计纳米颗粒和化学光动力疗法等新技术可以诱导铁下垂抑制HCC. 可生物降解的二氧化

硅纳米颗粒是一种可以被肾脏清除的无机纳米颗粒, 具有减少体内毒性积累以及促进药物传递和控制释放的优点. 研究发现, 通过制备掺杂锰的二氧化硅纳米颗粒(MnMSN)可以使谷胱甘肽枯竭. 靶向SFB负载的含锰的二氧化硅纳米粒子(MnMSN, FaPEG-MnMSN@SFB)一方面可以消耗GSH, 另一方面可以抑制System xc-, 实现对GSH的双重抑制, 从而诱导铁下垂^[117]. 金属-有机骨架复合材料(MOF)是一种高结晶的无机-有机杂化多孔材料. HKUST-1纳米催化剂是一种表面积大、孔隙率高、孔径均匀的MOF. 通过整合环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2), 抑制剂能够消耗GSH, 抑制GPX4活性, 并触发化学动力学治疗诱导的ROS积累脂质过氧化物诱导的铁下垂. 此外, COX-2下调还可诱导PINK1/Parkin介导的线粒体自噬与SOR协同, 实现抑制HCC活性的双重能力^[118]. 金属-有机框架化合物MIL-101(Fe)NPs具有载药、控释、过氧化物酶活性、生物相容性和T2磁共振成像能力. MIL-101(Fe)@sor NPs可以增加脂质过氧化和MDA水平, 降低GSH和GPX4, 并通过铁下垂抑制肿瘤进展^[119]. NF- κ B特异性启动子Cas13a或microRNA可选择性下调铁代谢相关基因fpn或lcn2. 这与铁纳米颗粒结合可显著诱导铁下垂.

研究还表明, LDL纳米颗粒和外泌体在诱导铁下垂抑制肝癌细胞生长中起关键作用. 外泌体是小的膜囊泡, 含有复杂的RNA和蛋白质. 小纳米胶囊是一种新型的通讯和药物递送介质, 可以通过多种生物分子(如蛋白质、核酸)在细胞间运输生物活性分子, 并调节细胞微环境和免疫系统. 外泌体是小的膜囊泡, 含有复杂的RNA和蛋白质. 小纳米胶囊是一种新型的通讯和药物递送介质, 可以通过多种生物分子(如蛋白质、核酸)在细胞间运输生物活性分子, 并调节细胞微环境和免疫系统^[120]. 由于外泌体容易被单核细胞吞噬系统(mononuclear-phagocyte system, MPS)吞噬, CD47在外泌体上的功能化(ExosCD47)有效地避免了MPS的吞噬作用. 这有助于将Erastin和光敏剂(rose bengal, RB)装载到外泌体中, 通过化学光动力学疗法靶向诱导铁凋亡来抑制HCC的生存能力^[121]. 综上所述, 纳米技术和化学光动力学疗法等新技术具有靶向和改善HCC治疗的潜力, 增强了药物诱导铁下垂的能力, 为开发新的药物治疗载体提供了新的可能性.

5.3.4 抗肿瘤免疫治疗: 近年来, 免疫治疗在HCC患者中的应用取得了突破性进展. Atezolizumab(一种抗pd-L1抗体, 是一种免疫治疗的药物, 可以激活免疫系统, 从而杀灭肿瘤细胞. 目前程序性死亡配体1(programmed cell death 1 ligand 1, pd-L1)联合贝伐单抗(一种VEGF拮抗剂)被批准用于晚期HCC的一线治疗. 然而, 免疫疗法作为一线治疗仍然需要更充分的

医学证据. 最近的研究表明, 铁下垂是一种免疫原性细胞死亡, 与其他类型的细胞死亡(包括凋亡、自噬和坏死)相比, 与免疫治疗有一定程度的串扰^[122]. 一方面, 嗜铁途径可以重塑肿瘤免疫微环境, 提高肝癌抗pd-L1免疫治疗水平. 利用单细胞RNA测序, 一项研究发现了一种差异表达基因APOC1, 该基因在HCC组织中TAM中过表达. APOC1抑制可通过嗜铁途径促进M2巨噬细胞向M1巨噬细胞转变^[88]. 此外, 最近的一项研究首次揭示了铁凋亡在免疫细胞激活的上游, 并证明由于遗传性GPX4消融引起的肝细胞铁凋亡引起复杂的免疫反应, 包括触发CD8⁺ T细胞募集和诱导CD8⁺ T细胞分泌IFN- γ , 从而增强肿瘤细胞上pd-L1的表达. 因此, 研究人员提出了一种新的HCC治疗方案, 即联合使用withaferin a(WFA)(一种铁凋亡抑制剂)、 α -pd-L1和SB225002(一种CXCR2抑制剂)^[123]. 另一方面, 免疫反应可引发肿瘤细胞铁下垂. 例如, 在抗pd-L1免疫治疗中, 活化的CD8⁺ T细胞分泌的IFN- γ 下调SLC3A2和SLC7A11的表达, 损害肿瘤细胞对胱氨酸的摄取, 从而促进肿瘤细胞中铁中毒特异性脂质过氧化^[124]. 此外, IFN- γ 刺激ACSL4并改变肿瘤细胞的脂质谱, 从而促进ACSL4依赖性肿瘤铁下垂^[125]. 因此, 癌症免疫检查点阻断与选择性脂肪酸配对是一种潜在的抗癌方法. 然而, 研究表明, CD8⁺ T细胞通过CD36摄取脂肪酸, 在TME中失去抗肿瘤效应功能, 导致铁下垂, 导致细胞产生细胞毒性细胞因子减少. 抑制CD36介导的铁凋亡, 联合免疫检查点抑制疗法(ICB)可大大增强CD8⁺ T细胞的抗肿瘤作用^[126]. 因此, 铁下垂在一定程度上也抑制抗肿瘤免疫, 促进肿瘤生长.

许多研究已经确定了可以改变HCC患者免疫治疗疗效的关键分子和药物. 铁死亡抑制蛋白1(FSP1)抑制剂(iFSP1)比抗pd-L1具有更好的延长生存时间的作用, iFSP1与抗pd-L1联合使用可进一步抑制小鼠HCC的进展^[127]. 磷酸甘油酸突变酶1(phosphoglycerate mutase 1, PGAM 1)抑制和线粒体转位蛋白抑制剂PK11195通过促进铁凋亡发挥抗肿瘤作用, 这些化合物可以协同抗pd-L1免疫疗法治疗HCC^[128,129]. 因此, 在免疫治疗的基础上增加以凋亡为基础的疗法, 为HCC患者的个性化治疗提供了新的选择. 总之, 肝癌中铁下垂与免疫系统的交叉为新的抗肿瘤免疫治疗策略提供了肥沃的土壤, 但铁下垂与TME之间关系的详细机制尚不完全清楚, 并且缺乏在临床实践中如何安全有效地诱导铁下垂的广泛临床研究.

总之, 抑制铁下垂在HCC中具有很大的治疗潜力. 这种抑制涉及到铁下垂的直接诱导剂, 如SOR、Erastin、SAS等, 它们可以通过诱导或抑制相关靶点的活性来协同或拮抗铁下垂诱导剂. 以上也描述了近年来天然产物

在肝癌中诱导铁下垂抑制活性的作用, 揭示了天然产物在肝癌抑制中的潜在价值. 此外, 纳米和外泌体等新技术的快速发展在促进抑制HCC方面具有很高的潜力. 回顾现代药物诱导的铁下垂抑制肝癌细胞活力的研究, 可为后续针对铁下垂抑制肝癌细胞的研究开发提供指导.

6 结论

尽管近几年来对铁下垂的研究有重大进展与突破, 但在铁下垂的生化特性、发生机制、细胞因子通路、免疫与代谢、遗传学、诊断标准等方面尚需作更深入的进行研究和探讨, 以便为疾病的治疗提供更多的依据. 研究重点应该是从生物信息学提供的数据中找出最有价值的功能相关分类进行深入的机制研究, 挖掘出更多的调控铁下垂的机制. 研究结果将为开发相应的铁下垂抑制剂或诱导剂提供临床治疗策略和强有力的药理学依据. 目前最大的问题之一是难以精确定义体内铁下垂的存在, 特别是在人类中. 在这方面, 开发检测正在进行的铁下垂的方法很有意义. 更精确地了解铁中毒(非铁中毒死亡)的特定生物标志物和因素可能为铁超载相关疾病的治疗设计提供新的机会.

铁下垂在肿瘤治疗上的证据相当有说服力, 但临床结果数据仍然缺乏. 现在有必要更具体地确定, 在哪种疾病状态下, 铁下垂抑制有望受益, 并确定更有效的, 临床可用的铁下垂抑制剂. 在细胞凋亡抵抗时代, 铁下垂是一种新的治疗机会, 我们应该更加重视铁下垂生物标志物的鉴定, 这是提高铁下垂评估和临床应用的最重要前提之一.

铁下垂在许多肿瘤中是被抑制的, 针对铁下垂的治疗被认为是一种潜在的治疗癌症的策略. 一些癌症对铁的需求增加, 因此针对铁下垂的治疗可能是这些癌症的潜在策略. 许多铁下垂调节因子(如SLC7A11、FTH1、GPX4)在某些癌症中与正常组织相比表达明显增加; 因此, 针对这些调节因子的治疗可能对特定的癌症有效. 我们设想细胞内抗氧化状态的重编程需要被视为一种新的治疗方法.

铁下垂在肿瘤免疫治疗中的研究尚处于起步阶段. 未来我们需要进一步探索铁下垂相关免疫原性在肿瘤中的作用机制, 以寻找铁下垂在肿瘤患者免疫治疗中的更多证据.

铁下垂诱导与肿瘤免疫治疗的联合应用在临床治疗中显示出良好的前景. 然而, 铁下垂在免疫治疗中仍存在一定的局限性, 如铁下垂中抗/促免疫的双重作用、肿瘤细胞免疫特性的不同、TME的复杂性等, 都增加了应用难度, 未来还需进行更多的研究.

由于特定的分子特征, 一些肿瘤可能对铁下垂诱导

更敏感, 而另一些肿瘤可能具有耐药性. 肿瘤微环境, 包括缺氧、炎症和基质成分等因素, 可以调节铁下垂的敏感性. 需要探索调节肿瘤微环境以提高治疗反应性的策略. 胃癌、结直肠癌、食管癌和肝癌是最常见的肿瘤, 发病率和病死率高, 理想的治疗方法又不多, 严重威胁人类健康. 有关铁下垂与肿瘤发病的相关性正在广泛研究中, 研究显示铁下垂是一把双刃剑, 但已经开始显示在抑制肿瘤生长、迁徙、侵袭、提高抗癌化疗的敏感性、评估肿瘤预后等具有积极作用. 近年来, 关于铁下垂相关非编码lncRNA在胃肠肿瘤起始中的作用引起了广泛关注. lncRNA是一类多样化的RNA, 广泛参与生物过程, 并通过多种染色质靶向机制和与其他RNA物种的相互作用, 在染色质重塑、转录调控和转录后修饰中发挥关键作用. 作为一种新兴的程序性细胞死亡类型, 铁下垂也为胃肠癌的治疗提供了多种潜在的治疗靶点, 正成为肿瘤学和抗癌研究的研究热点. 它在肿瘤治疗中具有很大的优势和潜力, 因为诱导铁凋亡可以杀死对其他类型的程序性细胞死亡具有抗性的癌细胞, 为抗癌治疗带来新的策略和良好的前景.

7 参考文献

- 1 Xia J, Si H, Yao W, Li C, Yang G, Tian Y, Hao C. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its clinical application. *Exp Cell Res* 2021; 409: 112932 [PMID: 34800540 DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112932]
- 2 Wang Y, Yang L, Zhang X, Cui W, Liu Y, Sun QR, He Q, Zhao S, Zhang GA, Wang Y, Chen S. Epigenetic regulation of ferroptosis by H2B monoubiquitination and p53. *EMBO Rep* 2019; 20: e47563 [PMID: 31267712 DOI: 10.15252/embr.201847563]
- 3 Punziano C, Trombetti S, Cesaro E, Grosso M, Faraonio R. Antioxidant Systems as Modulators of Ferroptosis: Focus on Transcription Factors. *Antioxidants (Basel)* 2024; 13 [PMID: 38539832 DOI: 10.3390/antiox13030298]
- 4 Tang B, Zhu J, Wang Y, Chen W, Fang S, Mao W, Xu Z, Yang Y, Weng Q, Zhao Z, Chen M, Ji J. Targeted xCT-mediated Ferroptosis and Protumoral Polarization of Macrophages Is Effective against HCC and Enhances the Efficacy of the Anti-PD-1/L1 Response. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2203973 [PMID: 36442849 DOI: 10.1002/advs.202203973]
- 5 Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, Coussens LM, Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Hedrick CC, Vonderheide RH, Pittet MJ, Jain RK, Zou W, Howcroft TK, Woodhouse EC, Weinberg RA, Krummel MF. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018; 24: 541-550 [PMID: 29686425 DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x]
- 6 Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31: 107-125 [PMID: 33268902 DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1]
- 7 Tasdogan A, Faubert B, Ramesh V, Ubellacker JM, Shen B, Solmonson A, Murphy MM, Gu Z, Gu W, Martin M, Kasitnon SY, Vandergriff T, Mathews TP, Zhao Z, Schadendorf D, DeBerardinis RJ, Morrison SJ. Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential. *Nature* 2020; 577: 115-120 [PMID: 31853067 DOI: 10.1038/s41586-019-1847-2]
- 8 Zhao Y, Li M, Yao X, Fei Y, Lin Z, Li Z, Cai K, Zhao Y, Luo

- Z. HCARI1/MCT1 Regulates Tumor Ferroptosis through the Lactate-Mediated AMPK-SCD1 Activity and Its Therapeutic Implications. *Cell Rep* 2020; 33: 108487 [PMID: 33296645 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108487]
- 9 Yu B, Choi B, Li W, Kim DH. Magnetic field boosted ferroptosis-like cell death and responsive MRI using hybrid vesicles for cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2020; 11: 3637 [PMID: 32686685 DOI: 10.1038/s41467-020-17380-5]
- 10 Wen Q, Liu J, Kang R, Zhou B, Tang D. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510: 278-283 [PMID: 30686534 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.090]
- 11 Ye F, Chai W, Xie M, Yang M, Yu Y, Cao L, Yang L. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis via RAS-JNK/p38 signaling in HL-60/NRAS(Q61L) cells. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 730-739 [PMID: 31105999]
- 12 Rohr-Udilova N, Bauer E, Timelthaler G, Eferl R, Stolze K, Pinter M, Seif M, Hayden H, Reiberger T, Schulte-Hermann R, Peck-Radosavljevic M, Stoiber D, Trauner M. Impact of glutathione peroxidase 4 on cell proliferation, angiogenesis and cytokine production in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2018; 9: 10054-10068 [PMID: 29515790 DOI: 10.18632/oncotarget.24300]
- 13 Li D, Li Y. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 108 [PMID: 32606298 DOI: 10.1038/s41392-020-00216-5]
- 14 Ubellacker JM, Tasdogan A, Ramesh V, Shen B, Mitchell EC, Martin-Sandoval MS, Gu Z, McCormick ML, Durham AB, Spitz DR, Zhao Z, Mathews TP, Morrison SJ. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis. *Nature* 2020; 585: 113-118 [PMID: 32814895 DOI: 10.1038/s41586-020-2623-z]
- 15 Le J, Pan G, Zhang C, Chen Y, Tiwari AK, Qin JJ. Targeting ferroptosis in gastric cancer: Strategies and opportunities. *Immunol Rev* 2024; 321: 228-245 [PMID: 37903748 DOI: 10.1111/imr.13280]
- 16 Zhao L, Peng Y, He S, Li R, Wang Z, Huang J, Lei X, Li G, Ma Q. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2021; 24: 642-654 [PMID: 33544270 DOI: 10.1007/s10120-021-01159-8]
- 17 Zhang C, Liu X, Jin S, Chen Y, Guo R. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer* 2022; 21: 47 [PMID: 35151318 DOI: 10.1186/s12943-022-01530-y]
- 18 Guan Z, Chen J, Li X, Dong N. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32776119 DOI: 10.1042/BSR20201807]
- 19 Ouyang S, Li H, Lou L, Huang Q, Zhang Z, Mo J, Li M, Lu J, Zhu K, Chu Y, Ding W, Zhu J, Lin Z, Zhong L, Wang J, Yue P, Turkson J, Liu P, Wang Y, Zhang X. Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer. *Redox Biol* 2022; 52: 102317 [PMID: 35483272 DOI: 10.1016/j.redox.2022.102317]
- 20 Li D, Wang Y, Dong C, Chen T, Dong A, Ren J, Li W, Shu G, Yang J, Shen W, Qin L, Hu L, Zhou J. CST1 inhibits ferroptosis and promotes gastric cancer metastasis by regulating GPX4 protein stability via OTUB1. *Oncogene* 2023; 42: 83-98 [PMID: 36369321 DOI: 10.1038/s41388-022-02537-x]
- 21 Lee JY, Nam M, Son HY, Hyun K, Jang SY, Kim JW, Kim MW, Jung Y, Jang E, Yoon SJ, Kim J, Kim J, Seo J, Min JK, Oh KJ, Han BS, Kim WK, Bae KH, Song J, Kim J, Huh YM, Hwang GS, Lee EW, Lee SC. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in gastric cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 32433-32442 [PMID: 33288688]
- 22 Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
- 23 Yang F, Sun SY, Wang S, Guo JT, Liu X, Ge N, Wang GX. Molecular regulatory mechanism of ferroptosis and its role in gastrointestinal oncology: Progress and updates. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 1-18 [PMID: 35116100 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i1.1]
- 24 Sun X, Yang S, Feng X, Zheng Y, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Sun H, He C. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2020; 23: 241-259 [PMID: 31520166 DOI: 10.1007/s10120-019-01004-z]
- 25 Yao L, Hou J, Wu X, Lu Y, Jin Z, Yu Z, Yu B, Li J, Yang Z, Li C, Yan M, Zhu Z, Liu B, Yan C, Su L. Cancer-associated fibroblasts impair the cytotoxic function of NK cells in gastric cancer by inducing ferroptosis via iron regulation. *Redox Biol* 2023; 67: 102923 [PMID: 37832398 DOI: 10.1016/j.redox.2023.102923]
- 26 Ziani L, Safta-Saadoun TB, Gourbeix J, Cavalcanti A, Robert C, Favre G, Chouaib S, Thiery J. Melanoma-associated fibroblasts decrease tumor cell susceptibility to NK cell-mediated killing through matrix-metalloproteinases secretion. *Oncotarget* 2017; 8: 19780-19794 [PMID: 28423623 DOI: 10.18632/oncotarget.15540]
- 27 Humphreys LM, Smith P, Chen Z, Fouad S, D'Angiolella V. The role of E3 ubiquitin ligases in the development and progression of glioblastoma. *Cell Death Differ* 2021; 28: 522-537 [PMID: 33432111 DOI: 10.1038/s41418-020-00696-6]
- 28 Chen Q, Zhang T, Zeng R, Zhang K, Li B, Zhu Z, Ma X, Zhang Y, Li L, Zhu J, Zhang G. The E3 ligase TRIM7 suppresses the tumorigenesis of gastric cancer by targeting SLC7A11. *Sci Rep* 2024; 14: 6655 [PMID: 38509147 DOI: 10.1038/s41598-024-56746-3]
- 29 Shi Z, Naowarajna N, Pan Z, Zou Y. Multifaceted mechanisms mediating cystine starvation-induced ferroptosis. *Nat Commun* 2021; 12: 4792 [PMID: 34373463 DOI: 10.1038/s41467-021-25159-5]
- 30 Liu X, Chen C, Han D, Zhou W, Cui Y, Tang X, Xiao C, Wang Y, Gao Y. SLC7A11/GPX4 Inactivation-Mediated Ferroptosis Contributes to the Pathogenesis of Triptolide-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 3192607 [PMID: 35757509 DOI: 10.1155/2022/3192607]
- 31 Wang J, Jia Q, Jiang S, Lu W, Ning H. POU6F1 promotes ferroptosis by increasing lncRNA-CASC2 transcription to regulate SOCS2/SLC7A11 signaling in gastric cancer. *Cell Biol Toxicol* 2024; 40: 3 [PMID: 38267746 DOI: 10.1007/s10565-024-09843-y]
- 32 Kang L, Sun J, Liu J, Xu F, Zhu Q, Shi X. Long Non-Coding RNA CASC2 Functions as A Tumor Suppressor in Colorectal Cancer via Modulating The miR-18a-5p/BTG3 Pathway. *Cell J* 2022; 24: 665-672 [PMID: 36377216 DOI: 10.22074/cellj.2022.8036]
- 33 Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 713-732 [PMID: 31455888 DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8]
- 34 Guo C, Liu P, Deng G, Han Y, Chen Y, Cai C, Shen H, Deng G, Zeng S. Honokiol induces ferroptosis in colon cancer cells by regulating GPX4 activity. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3039-3054 [PMID: 34249443]
- 35 Chaudhary N, Choudhary BS, Shah SG, Khapare N, Dwivedi N, Gaikwad A, Joshi N, Raichanna J, Basu S, Gurjar M, P K S, Saklani A, Gera P, Ramadwar M, Patil P, Thorat R, Gota V, Dhar SK, Gupta S, Das M, Dalal SN. Lipocalin 2 expression promotes tumor progression and therapy resistance by inhibiting ferroptosis in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2021; 149: 1495-1511 [PMID: 34146401 DOI: 10.1002/ijc.33711]
- 36 Zhang L, Liu W, Liu F, Wang Q, Song M, Yu Q, Tang K, Teng T, Wu D, Wang X, Han W, Li Y. IMCA Induces Ferroptosis

- Mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR Pathway in Colorectal Cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1675613 [PMID: 32322334 DOI: 10.1155/2020/6901472]
- 37 Lu D, Yang Z, Xia Q, Gao S, Sun S, Luo X, Li Z, Zhang X, Li X. ACADSB regulates ferroptosis and affects the migration, invasion, and proliferation of colorectal cancer cells. *Cell Biol Int* 2020; 44: 2334-2343 [PMID: 32776663 DOI: 10.1002/cbin.11443]
 - 38 Singhal R, Mitta SR, Das NK, Kerk SA, Sajjakulnukit P, Solanki S, Andren A, Kumar R, Olive KP, Banerjee R, Lyssiotis CA, Shah YM. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33914705 DOI: 10.1172/JCI143691]
 - 39 Luengo A, Gui DY, Vander Heiden MG. Targeting Metabolism for Cancer Therapy. *Cell Chem Biol* 2017; 24: 1161-1180 [PMID: 28938091 DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.08.028]
 - 40 Gao W, Huang Z, Duan J, Nice EC, Lin J, Huang C. Elesclomol induces copper-dependent ferroptosis in colorectal cancer cells via degradation of ATP7A. *Mol Oncol* 2021; 15: 3527-3544 [PMID: 34390123 DOI: 10.1002/1878-0261.13079]
 - 41 Liang X, You Z, Chen X, Li J. Targeting Ferroptosis in Colorectal Cancer. *Metabolites* 2022; 12: 745 [PMID: 36005616 DOI: 10.3390/metabo12080745]
 - 42 Liu L, Yao H, Zhou X, Chen J, Chen G, Shi X, Wu G, Zhou G, He S. MiR-15a-3p regulates ferroptosis via targeting glutathione peroxidase GPX4 in colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2022; 61: 301-310 [PMID: 34727409 DOI: 10.1002/mc.23367]
 - 43 Sun J, Cheng X, Pan S, Wang L, Dou W, Liu J, Shi X. Dichloroacetate attenuates the stemness of colorectal cancer cells via triggering ferroptosis through sequestering iron in lysosomes. *Environ Toxicol* 2021; 36: 520-529 [PMID: 33166055 DOI: 10.1002/tox.23057]
 - 44 Xu X, Zhang X, Wei C, Zheng D, Lu X, Yang Y, Luo A, Zhang K, Duan X, Wang Y. Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis. *Eur J Pharm Sci* 2020; 152: 105450 [PMID: 32621966 DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105450]
 - 45 Wang R, Su Q, Yin H, Wu D, Lv C, Yan Z. Inhibition of SRSF9 enhances the sensitivity of colorectal cancer to erastin-induced ferroptosis by reducing glutathione peroxidase 4 expression. *Int J Biochem Cell Biol* 2021; 134: 105948 [PMID: 33609745 DOI: 10.1016/j.biocel.2021.105948]
 - 46 Hu Q, Wei W, Wu D, Huang F, Li M, Li W, Yin J, Peng Y, Lu Y, Zhao Q, Liu L. Blockade of GCH1/BH4 Axis Activates Ferritinophagy to Mitigate the Resistance of Colorectal Cancer to Erastin-Induced Ferroptosis. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 810327 [PMID: 35223839 DOI: 10.3389/fcell.2022.810327]
 - 47 Yang J, Mo J, Dai J, Ye C, Cen W, Zheng X, Jiang L, Ye L. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2021; 12: 1079 [PMID: 34775496 DOI: 10.1038/s41419-021-04367-3]
 - 48 Lorenzato A, Magri A, Matafoa V, Audrito V, Arcella P, Lazzari L, Montone M, Lamba S, Deaglio S, Siena S, Bertotti A, Trusolino L, Bachi A, Di Nicolantonio F, Bardelli A, Arena S. Vitamin C Restricts the Emergence of Acquired Resistance to EGFR-Targeted Therapies in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32183295 DOI: 10.3390/cancers12030685]
 - 49 Wang Y, Zhang Z, Sun W, Zhang J, Xu Q, Zhou X, Mao L. Ferroptosis in colorectal cancer: Potential mechanisms and effective therapeutic targets. *Biomed Pharmacother* 2022; 153: 113524 [PMID: 36076606 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113524]
 - 50 Karmi O, Sohn YS, Zandalinas SI, Rowland L, King SD, Nechushtai R, Mittler R. Disrupting Cisd2 function in cancer cells primarily impacts mitochondrial labile iron levels and triggers TXNIP expression. *Free Radic Biol Med* 2021; 176: 92-104 [PMID: 34547371 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.013]
 - 51 Wei R, Zhao Y, Wang J, Yang X, Li S, Wang Y, Yang X, Fei J, Hao X, Zhao Y, Gui L, Ding X. Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 2703-2717 [PMID: 34345202 DOI: 10.7150/ijbs.59404]
 - 52 Sang M, Luo R, Bai Y, Dou J, Zhang Z, Liu F, Feng F, Xu J, Liu W. Mitochondrial membrane anchored photosensitive nano-device for lipid hydroperoxides burst and inducing ferroptosis to surmount therapy-resistant cancer. *Theranostics* 2019; 9: 6209-6223 [PMID: 31534546 DOI: 10.7150/thno.36283]
 - 53 Phipps O, Brookes MJ, Al-Hassi HO. Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer. *Nutr Rev* 2021; 79: 88-97 [PMID: 32679587 DOI: 10.1093/nutrit/nuaa040]
 - 54 Hashemzaei M, Delarami Far A, Yari A, Heravi RE, Tabrizian K, Taghdisi SM, Sadegh SE, Tsarouhas K, Kouretas D, Tzanakakis G, Nikitovic D, Anisimov NY, Spandidos DA, Tsatsakis AM, Rezaee R. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2017; 38: 819-828 [PMID: 28677813 DOI: 10.3892/or.2017.5766]
 - 55 Tian J, Mo J, Xu L, Zhang R, Qiao Y, Liu B, Jiang L, Ma S, Shi G. Scoulerine promotes cell viability reduction and apoptosis by activating ROS-dependent endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer cells. *Chem Biol Interact* 2020; 327: 109184 [PMID: 32590070 DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109184]
 - 56 Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med* 2017; 104: 144-164 [PMID: 28088622 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004]
 - 57 Estêvão D, da Cruz-Ribeiro M, Cardoso AP, Costa ÂM, Oliveira MJ, Duarte TL, da Cruz TB. Iron metabolism in colorectal cancer: a balancing act. *Cell Oncol (Dordr)* 2023; 46: 1545-1558 [PMID: 37273145 DOI: 10.1007/s13402-023-00828-3]
 - 58 Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 177-184 [PMID: 21209396 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0113]
 - 59 Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1599-1600 [PMID: 26514947 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1]
 - 60 Aglago EK, Cross AJ, Riboli E, Fedirko V, Hughes DJ, Fournier A, Jakszyn P, Freisling H, Gunter MJ, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A, Kyrø C, Boutron-Ruault MC, Rothwell JA, Severi G, Katzke V, Srouf B, Schulze MB, Wittenbecher C, Palli D, Sieri S, Pasanisi F, Tumino R, Ricceri F, Bueno-de-Mesquita B, Derksen JWG, Skeie G, Jensen TE, Lukic M, Sánchez MJ, Amiano P, Colorado-Yohar S, Barricarte A, Ericson U, van Gueelpen B, Papier K, Knuppel A, Casagrande C, Huybrechts I, Heath AK, Tsilidis KK, Jenab M. Dietary intake of total, heme and non-heme iron and the risk of colorectal cancer in a European prospective cohort study. *Br J Cancer* 2023; 128: 1529-1540 [PMID: 36759722 DOI: 10.1038/s41416-023-02164-7]
 - 61 Cao LL, Liu H, Yue Z, Liu L, Pei L, Gu J, Wang H, Jia M. Iron chelation inhibits cancer cell growth and modulates global histone methylation status in colorectal cancer. *Biomaterials* 2018; 31: 797-805 [PMID: 29951879 DOI: 10.1007/s10534-018-0123-5]
 - 62 Aksan A, Farrag K, Aksan S, Schroeder O, Stein J. Flipside of the Coin: Iron Deficiency and Colorectal Cancer. *Front Immunol* 2021; 12: 635899 [PMID: 33777027]
 - 63 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72: 7-33 [PMID: 35020204 DOI: 10.3322/caac.21708]
 - 64 Miyauchi W, Shishido Y, Matsumi Y, Matsunaga T, Makinoya M, Shimizu S, Miyatani K, Sakamoto T, Umekita Y, Hasegawa T, Fujiwara Y. Simultaneous regulation of ferroptosis suppressor

- protein 1 and glutathione peroxidase 4 as a new therapeutic strategy of ferroptosis for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 2023; 20: 492-501 [PMID: 36576648 DOI: 10.1007/s10388-022-00982-x]
- 65 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
 - 66 Yamamoto S, Kato K. Immuno-oncology for esophageal cancer. *Future Oncol* 2020; 16: 2673-2681 [PMID: 32777942 DOI: 10.2217/fon-2020-0545]
 - 67 Asakawa A, Kawade G, Kurata M, Fukuda S, Onishi I, Kinowaki Y, Ishibashi S, Ikeda M, Watabe S, Kobayashi M, Ishibashi H, Okubo K, Kitagawa M, Yamamoto K. Stratification of lung squamous cell carcinoma based on ferroptosis regulators: Potential for new therapeutic strategies involving ferroptosis induction. *Lung Cancer* 2022; 165: 82-90 [PMID: 35101731 DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.01.012]
 - 68 Shishido Y, Amisaki M, Matsumi Y, Yakura H, Nakayama Y, Miyauchi W, Miyatani K, Matsunaga T, Hanaki T, Kihara K, Yamamoto M, Tokuyasu N, Takano S, Sakamoto T, Honjo S, Hasegawa T, Fujiwara Y. Antitumor Effect of 5-Aminolevulinic Acid Through Ferroptosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 3996-4006 [PMID: 33210267 DOI: 10.1245/s10434-020-09334-4]
 - 69 Fan X, Fan YT, Zeng H, Dong XQ, Lu M, Zhang ZY. Role of ferroptosis in esophageal cancer and corresponding immunotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2023; 15: 1105-1118 [PMID: 37546564 DOI: 10.4251/wjgo.v15.i7.1105]
 - 70 Lei G, Zhang Y, Koppula P, Liu X, Zhang J, Lin SH, Ajani JA, Xiao Q, Liao Z, Wang H, Gan B. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cell Res* 2020; 30: 146-162 [PMID: 31949285 DOI: 10.1038/s41422-019-0263-3]
 - 71 Luo H, Wang X, Song S, Wang Y, Dan Q, Ge H. Targeting stearyl-coa desaturase enhances radiation induced ferroptosis and immunogenic cell death in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2022; 11: 2101769 [PMID: 35859734 DOI: 10.1080/2162402X.2022.2101769]
 - 72 Zhang J, Wang N, Zhou Y, Wang K, Sun Y, Yan H, Han W, Wang X, Wei B, Ke Y, Xu X. Oridonin induces ferroptosis by inhibiting gamma-glutamyl cycle in TE1 cells. *Phytother Res* 2021; 35: 494-503 [PMID: 32869425 DOI: 10.1002/ptr.6829]
 - 73 Ballout F, Lu H, Chen Z, Hu T, Chen L, Washington MK, El-Rifai W, Peng D. Targeting NRF2 Sensitizes Esophageal Adenocarcinoma Cells to Cisplatin through Induction of Ferroptosis and Apoptosis. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 [PMID: 36290582 DOI: 10.3390/antiox11101859]
 - 74 Fujihara KM, Zhang BZ, Jackson TD, Ogunkola MO, Nijagal B, Milne JV, Sallman DA, Ang CS, Nikolic I, Kearney CJ, Hogg SJ, Cabalag CS, Sutton VR, Watt S, Fujihara AT, Trapani JA, Simpson KJ, Stojanovski D, Leimkühler S, Haupt S, Phillips WA, Clemons NJ. Eprenetapopt triggers ferroptosis, inhibits NFS1 cysteine desulfurase, and synergizes with serine and glycine dietary restriction. *Sci Adv* 2022; 8: eabm9427 [PMID: 36103522 DOI: 10.1126/sciadv.abm9427]
 - 75 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]
 - 76 Yao W, Wang J, Meng F, Zhu Z, Jia X, Xu L, Zhang Q, Wei L. Circular RNA CircPVT1 Inhibits 5-Fluorouracil Chemosensitivity by Regulating Ferroptosis Through MiR-30a-5p/FZD3 Axis in Esophageal Cancer Cells. *Front Oncol* 2021; 11: 780938 [PMID: 34966683 DOI: 10.3389/fonc.2021.780938]
 - 77 Maimaitizunong R, Wang K, Li H. Ferroptosis and its emerging role in esophageal cancer. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 1027912 [PMID: 36237575 DOI: 10.3389/fmolb.2022.1027912]
 - 78 Sun J, Zhou C, Zhao Y, Zhang X, Chen W, Zhou Q, Hu B, Gao D, Raatz L, Wang Z, Nelson PJ, Jiang Y, Ren N, Bruns CJ, Zhou H. Quiescin sulphydryl oxidase 1 promotes sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving EGFR endosomal trafficking and inhibiting NRF2 activation. *Redox Biol* 2021; 41: 101942 [PMID: 33770521 DOI: 10.1016/j.redox.2021.101942]
 - 79 Li L, Xu H, Qu L, Xu K, Liu X. Daidzin inhibits hepatocellular carcinoma survival by interfering with the glycolytic/gluconeogenic pathway through downregulation of TP11. *Biofactors* 2022; 48: 883-896 [PMID: 35118741 DOI: 10.1002/biof.1826]
 - 80 Krishnan MS, Rajan Kd A, Park J, Arjunan V, Garcia Marques FJ, Bermudez A, Girvan OA, Hoang NS, Yin J, Nguyen MH, Kothary N, Pitteri S, Felsner DW, Dhanasekaran R. Genomic Analysis of Vascular Invasion in HCC Reveals Molecular Drivers and Predictive Biomarkers. *Hepatology* 2021; 73: 2342-2360 [PMID: 33140851 DOI: 10.1002/hep.31614]
 - 81 Huang Y, Wang S, Ke A, Guo K. Ferroptosis and its interaction with tumor immune microenvironment in liver cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2023; 1878: 188848 [PMID: 36502929 DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188848]
 - 82 Chen J, Li X, Ge C, Min J, Wang F. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death Differ* 2022; 29: 467-480 [PMID: 35075250 DOI: 10.1038/s41418-022-00941-0]
 - 83 Paganoni R, Lechel A, Vujic Spasic M. Iron at the Interface of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33921027 DOI: 10.3390/ijms22084097]
 - 84 Liang JY, Wang DS, Lin HC, Chen XX, Yang H, Zheng Y, Li YH. A novel ferroptosis-related gene signature for overall survival prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 2430-2441 [PMID: 32760210 DOI: 10.7150/ijbs.45050]
 - 85 Ohshima T, Yamamoto H, Sakamaki Y, Saito C, Mizushima N. NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy. *J Cell Biol* 2022; 221 [PMID: 36066504 DOI: 10.1083/jcb.202203102]
 - 86 Liu Z, Wang J, Li S, Li L, Li D, Guo H, Gao D, Liu S, Ruan C, Dang X. Prognostic prediction and immune infiltration analysis based on ferroptosis and EMT state in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2022; 13: 1076045 [PMID: 36591279 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1076045]
 - 87 Gao J, Li Z, Lu Q, Zhong J, Pan L, Feng C, Tang S, Wang X, Tao Y, Lin J, Wang Q. Single-cell RNA sequencing reveals cell subpopulations in the tumor microenvironment contributing to hepatocellular carcinoma. *Front Cell Dev Biol* 2023; 11: 1194199 [PMID: 37333982 DOI: 10.3389/fcell.2023.1194199]
 - 88 Hao X, Zheng Z, Liu H, Zhang Y, Kang J, Kong X, Rong D, Sun G, Sun G, Liu L, Yu H, Tang W, Wang X. Inhibition of APOC1 promotes the transformation of M2 into M1 macrophages via the ferroptosis pathway and enhances anti-PD1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma based on single-cell RNA sequencing. *Redox Biol* 2022; 56: 102463 [PMID: 36108528 DOI: 10.1016/j.redox.2022.102463]
 - 89 Xia W, Zeng C, Zheng Z, Huang C, Zhou Y, Bai L. Development and Validation of a Novel Mitochondrion and Ferroptosis-Related Long Non-Coding RNA Prognostic Signature in Hepatocellular Carcinoma. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 844759 [PMID: 36036006 DOI: 10.3389/fcell.2022.844759]
 - 90 Chen Y, Shang H, Wang C, Zeng J, Zhang S, Wu B, Cheng W. RNA-seq explores the mechanism of oxygen-boosted sonodynamic therapy based on all-in-one nanobubbles to enhance

- ferroptosis for the treatment of HCC. *Int J Nanomedicine* 2022; 17: 105-123 [PMID: 35027829 DOI: 10.21203/rs.3.rs-936685/v1]
- 91 Chen ZA, Tian H, Yao DM, Zhang Y, Feng ZJ, Yang CJ. Identification of a ferroptosis-related signature model including mRNAs and lncRNAs for predicting prognosis and immune activity in hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 738477 [PMID: 34568075 DOI: 10.3389/fonc.2021.738477]
 - 92 Xu Z, Peng B, Liang Q, Chen X, Cai Y, Zeng S, Gao K, Wang X, Yi Q, Gong Z, Yan Y. Construction of a ferroptosis-related nine-lncrna signature for predicting prognosis and immune response in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2021; 12: 719175 [PMID: 34603293 DOI: 10.3389/fimmu.2021.719175]
 - 93 You L, Han Z, Chen H, Chen L, Lin Y, Wang B, Fan Y, Zhang M, Luo J, Peng F, Ma Y, Wang Y, Yuan L, Han Z. The role of N6-methyladenosine (m(6)A) in kidney diseases. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1247690 [PMID: 37841018 DOI: 10.3389/fmed.2023.1247690]
 - 94 Liao X, Chen J, Luo D, Luo B, Huang W, Xie W. Prognostic value of long non-coding RNA MALAT1 in hepatocellular carcinoma: A study based on multi-omics analysis and RT-PCR validation. *Pathol Oncol Res* 2022; 28: 1610808 [PMID: 36685103 DOI: 10.3389/pore.2022.1610808]
 - 95 Liang Z, Wu Q, Wang H, Tan J, Wang H, Gou Y, Cao Y, Li Z, Zhang Z. Silencing of lncRNA MALAT1 facilitates erastin-induced ferroptosis in endometriosis through miR-145-5p/MUC1 signaling. *Cell Death Discov* 2022; 8: 190 [PMID: 35399101 DOI: 10.1038/s41420-022-00975-w]
 - 96 Li X, Li Y, Lian P, Lv Q, Liu F. Silencing lncRNA HCG18 regulates GPX4-inhibited ferroptosis by adsorbing miR-450b-5p to avert sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Hum Exp Toxicol* 2023; 42: 9603271221142818 [PMID: 36786348 DOI: 10.1177/09603271221142818]
 - 97 Chen F, Wang L. Long noncoding RNA CASC11 suppresses sorafenib-triggered ferroptosis via stabilizing SLC7A11 mRNA in hepatocellular carcinoma cells. *Discov Oncol* 2023; 14: 145 [PMID: 37552314 DOI: 10.1007/s12672-023-00761-9]
 - 98 Zhang B, Bao W, Zhang S, Chen B, Zhou X, Zhao J, Shi Z, Zhang T, Chen Z, Wang L, Zheng X, Chen G, Wang Y. LncRNA HEPFAL accelerates ferroptosis in hepatocellular carcinoma by regulating SLC7A11 ubiquitination. *Cell Death Dis* 2022; 13: 734 [PMID: 36008384 DOI: 10.1038/s41419-022-05173-1]
 - 99 Gao Y, Tong M, Wong TL, Ng KY, Xie YN, Wang Z, Yu H, Loh JJ, Li M, Ma S. Long noncoding RNA URB1-antisense RNA 1 (AS1) suppresses sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving ferritin phase separation. *ACS Nano* 2023; 17: 22240-22258 [PMID: 37966480 DOI: 10.1021/acsnano.3c01199]
 - 100 Chen H, Han Z, Su J, Song X, Ma Q, Lin Y, Ran Z, Li X, Mou R, Wang Y, Li D. Ferroptosis and hepatocellular carcinoma: the emerging role of lncRNAs. *Front Immunol* 2024; 15: 1424954 [PMID: 38846953 DOI: 10.3389/fimmu.2024.1424954]
 - 101 Zhu X, Sha X, Zang Y, Ren Q, Zhang S, Ma D, Wang L, Yao J, Zhou X, Yu L, Li T. Current Progress of Ferroptosis Study in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Biol Sci* 2024; 20: 3621-3637 [PMID: 38993573 DOI: 10.7150/ijbs.96014]
 - 102 Gao R, Kalathur RKR, Coto-Llerena M, Ercan C, Buechel D, Shuang S, Piscuoglio S, Dill MT, Camargo FD, Christofori G, Tang F. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis. *EMBO Mol Med* 2021; 13: e14351 [PMID: 34664408 DOI: 10.15252/emmm.202114351]
 - 103 Feng J, Lu PZ, Zhu GZ, Hooi SC, Wu Y, Huang XW, Dai HQ, Chen PH, Li ZJ, Su WJ, Han CY, Ye XP, Peng T, Zhou J, Lu GD. ACSL4 is a predictive biomarker of sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 160-170 [PMID: 32541921 DOI: 10.1038/s41401-020-0439-x]
 - 104 Zhang L, Li XM, Shi XH, Ye K, Fu XL, Wang X, Guo SM, Ma JQ, Xu FF, Sun HM, Li QQ, Zhang WY, Ye LH. Sorafenib triggers ferroptosis via inhibition of HBXIP/SCD axis in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2023; 44: 622-634 [PMID: 36109580 DOI: 10.1038/s41401-022-00981-9]
 - 105 Nair A, Reece K, Donoghue MB, Yuan WV, Rodriguez L, Keegan P, Pazdur R. FDA Supplemental Approval Summary: Lenvatinib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist* 2021; 26: e484-e491 [PMID: 33044793 DOI: 10.1002/onco.13566]
 - 106 Kudo M. Lenvatinib May Drastically Change the Treatment Landscape of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7: 1-19 [PMID: 29662829 DOI: 10.1159/000487148]
 - 107 Iseda N, Itoh S, Toshida K, Tomiyama T, Morinaga A, Shimokawa M, Shimagaki T, Wang H, Kurihara T, Toshima T, Nagao Y, Harada N, Yoshizumi T, Mori M. Ferroptosis is induced by lenvatinib through fibroblast growth factor receptor-4 inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2022; 113: 2272-2287 [PMID: 35466502 DOI: 10.1111/cas.15378]
 - 108 Song Z, Zhang Y, Luo W, Sun C, Lv C, Wang S, He Q, Xu R, Bai Z, Chang X, Yang Y. HAND2-AS1 Promotes Ferroptosis to Reverse Lenvatinib Resistance in Hepatocellular Carcinoma by TLR4/NOX2/DUOX2 Axis. *Curr Cancer Drug Targets* 2024 [PMID: 38465433 DOI: 10.2174/0115680096279597240219055135]
 - 109 Lin PL, Tang HH, Wu SY, Shaw NS, Su CL. Saponin Formosanin C-induced Ferritinophagy and Ferroptosis in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32751249 DOI: 10.3390/antiox9080682]
 - 110 Chang WT, Bow YD, Fu PJ, Li CY, Wu CY, Chang YH, Teng YN, Li RN, Lu MC, Liu YC, Chiu CC. A Marine Terpenoid, Heteronemin, Induces Both the Apoptosis and Ferroptosis of Hepatocellular Carcinoma Cells and Involves the ROS and MAPK Pathways. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 7689045 [PMID: 33488943 DOI: 10.1155/2021/7689045]
 - 111 Riccio G, Nuzzo G, Zazo G, Coppola D, Senese G, Romano L, Costantini M, Ruocco N, Bertolino M, Fontana A, Ianora A, Verde C, Giordano D, Lauritano C. Bioactivity Screening of Antarctic Sponges Reveals Anticancer Activity and Potential Cell Death via Ferroptosis by Mycalols. *Mar Drugs* 2021; 19 [PMID: 34436298 DOI: 10.3390/md19080459]
 - 112 Jin M, Shi C, Li T, Wu Y, Hu C, Huang G. Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110282 [PMID: 32531676 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110282]
 - 113 Li Y, Xia J, Shao F, Zhou Y, Yu J, Wu H, Du J, Ren X. Sorafenib induces mitochondrial dysfunction and exhibits synergistic effect with cysteine depletion by promoting HCC cells ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 534: 877-884 [PMID: 33162029 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.083]
 - 114 He Y, Fang D, Liang T, Pang H, Nong Y, Tang L, Yang Z, Lu C, Han X, Zhao S, Mo S, Meng Y, Han C, Peng T. Atractylodin may induce ferroptosis of human hepatocellular carcinoma cells. *Ann Transl Med* 2021; 9: 1535 [PMID: 34790741 DOI: 10.21037/atm-21-4386]
 - 115 Li ZJ, Dai HQ, Huang XW, Feng J, Deng JH, Wang ZX, Yang XM, Liu YJ, Wu Y, Chen PH, Shi H, Wang JG, Zhou J, Lu GD. Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 301-310 [PMID: 32699265 DOI: 10.1038/s41401-020-0478-3]
 - 116 Wang Z, Li M, Liu Y, Qiao Z, Bai T, Yang L, Liu B. Dihydroartemisinin triggers ferroptosis in primary liver cancer cells by promoting and unfolded protein response-induced upregulation of CHAC1 expression. *Oncol Rep* 2021; 46 [PMID: 34558645 DOI: 10.3892/or.2021.8191]
 - 117 Tang H, Li C, Zhang Y, Zheng H, Cheng Y, Zhu J, Chen X, Zhu Z, Piao JG, Li F. Targeted Manganese doped silica nano

- GSH-cleaner for treatment of Liver Cancer by destroying the intracellular redox homeostasis. *Theranostics* 2020; 10: 9865-9887 [PMID: 32863964 DOI: 10.7150/thno.46771]
- 118 Tian H, Zhao S, Nice EC, Huang C, He W, Zou B, Lin J. A cascaded copper-based nanocatalyst by modulating glutathione and cyclooxygenase-2 for hepatocellular carcinoma therapy. *J Colloid Interface Sci* 2022; 607: 1516-1526 [PMID: 34592546 DOI: 10.1016/j.jcis.2021.09.049]
- 119 Liu X, Zhu X, Qi X, Meng X, Xu K. Co-Administration of iRGD with Sorafenib-Loaded Iron-Based Metal-Organic Framework as a Targeted Ferroptosis Agent for Liver Cancer Therapy. *Int J Nanomedicine* 2021; 16: 1037-1050 [PMID: 33603367 DOI: 10.2147/ijn.S29252]
- 120 Chen R, Xu X, Tao Y, Qian Z, Yu Y. Exosomes in hepatocellular carcinoma: a new horizon. *Cell Commun Signal* 2019; 17: 1 [PMID: 30616541 DOI: 10.1186/s12964-018-0315-1]
- 121 Du J, Wan Z, Wang C, Lu F, Wei M, Wang D, Hao Q. Designer exosomes for targeted and efficient ferroptosis induction in cancer via chemo-photodynamic therapy. *Theranostics* 2021; 11: 8185-8196 [PMID: 34373736 DOI: 10.7150/thno.59121]
- 122 Efimova I, Catanzaro E, Van der Meeren L, Turubanova VD, Hammad H, Mishchenko TA, Vedunova MV, Fimognari C, Bachert C, Coppieters F, Lefever S, Skirtach AG, Krysko O, Krysko DV. Vaccination with early ferroptotic cancer cells induces efficient antitumor immunity. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33188036 DOI: 10.1136/jitc-2020-001369]
- 123 Conche C, Finkelmeier F, Pešić M, Nicolas AM, Böttger TW, Kennel KB, Denk D, Ceteci F, Mohs K, Engel E, Canli Ö, Dabiri Y, Peiffer KH, Zeuzem S, Salinas G, Longerich T, Yang H, Greten FR. Combining ferroptosis induction with MDSC blockade renders primary tumours and metastases in liver sensitive to immune checkpoint blockade. *Gut* 2023; 72: 1774-1782 [PMID: 36707233 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327909]
- 124 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
- 125 Liao P, Wang W, Wang W, Kryczek I, Li X, Bian Y, Sell A, Wei S, Grove S, Johnson JK, Kennedy PD, Gijón M, Shah YM, Zou W. CD8(+) T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4. *Cancer Cell* 2022; 40: 365-378.e6 [PMID: 35216678 DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.003]
- 126 Ma X, Xiao L, Liu L, Ye L, Su P, Bi E, Wang Q, Yang M, Qian J, Yi Q. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8(+) T cell effector function and impairs their antitumor ability. *Cell Metab* 2021; 33: 1001-1012.e5 [PMID: 33691090 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.02.015]
- 127 Cheu JW, Lee D, Li Q, Goh CC, Bao MH, Yuen VW, Zhang MS, Yang C, Chan CY, Tse AP, Sit GF, Liu CX, Ng IO, Wong CM, Wong CC. Ferroptosis Suppressor Protein 1 Inhibition Promotes Tumor Ferroptosis and Anti-tumor Immune Responses in Liver Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2023; 16: 133-159 [PMID: 36893885 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.001]
- 128 Zhang D, Man D, Lu J, Jiang Y, Ding B, Su R, Tong R, Chen J, Yang B, Zheng S, Chen D, Wu J. Mitochondrial TSPO Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression through Ferroptosis Inhibition and Immune Evasion. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2206669 [PMID: 36994647 DOI: 10.1002/advs.202206669]
- 129 Zheng Y, Wang Y, Lu Z, Wan J, Jiang L, Song D, Wei C, Gao C, Shi G, Zhou J, Fan J, Ke A, Zhou L, Cai J. PGAM1 Inhibition Promotes HCC Ferroptosis and Synergizes with Anti-PD-1 Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2301928 [PMID: 37705495 DOI: 10.1002/advs.202301928]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



消化系统肿瘤标志物相关蛋白组学的研究进展

蔡晓晗, 赵思琦, 张 锴, 刘文天

蔡晓晗, 赵思琦, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

张锴, 天津医科大学基础医学院 天津市 300070

蔡晓晗, 研究生, 主要从事消化系统疾病、消化内镜的研究。

基金项目: 天津医科大学总医院临床项目, No. 22ZYLC09.

作者贡献分布: 本文由蔡晓晗、赵思琦完成; 张锴、刘文天审校。

通讯作者: 刘文天, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山路154号, 天津医科大学总医院消化内科. tlu01@tmu.edu.cn

收稿日期: 2024-08-27

修回日期: 2024-09-26

接受日期: 2024-10-21

在线出版日期: 2024-10-28

Progress in research of proteomics related to digestive system tumor markers

Xiao-Han Cai, Si-Qi Zhao, Kai Zhang, Wen-Tian Liu

Xiao-Han Cai, Si-Qi Zhao, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Kai Zhang, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Supported by: Clinical Project of Tianjin Medical University General Hospital, No. 22ZYLC09.

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. tlu01@tmu.edu.cn

Received: 2024-08-27

Revised: 2024-09-26

Accepted: 2024-10-21

Published online: 2024-10-28

Abstract

The incidence and mortality of digestive system tumors are high. Even though the number of methods for tumor diagnosis and treatment is increasing, most of these tumors still cannot be diagnosed early, and their prognosis is poor. The lack of effective biomarkers and therapeutic targets is the reason why they cannot be diagnosed early and treated effectively. With the continuous development of proteomics technology, proteomics has become increasingly valuable in exploring the mechanisms of tumorigenesis and searching for biomarkers and drug targets. This article reviews the application progress of proteomics technology in screening of biomarkers for digestive system tumors, with an aim to provide new ideas for early diagnosis, prognosis, and treatment of digestive system tumors.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proteomics; Mass spectrometry; Biomarkers; Digestive system tumors

Citation: Cai XH, Zhao SQ, Zhang K, Liu WT. Progress in research of proteomics related to digestive system tumor markers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 716-726

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/716.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i10.716>

摘要

消化系统肿瘤发病率及死亡率高, 即使目前对其诊治的方法不断增多, 但大多数仍不能被早期诊断, 且预后不良。缺乏有效的生物标志物及治疗靶点是其不能早期诊断及进行有效治疗的原因。随着蛋白质组学技术的不断发展, 蛋白质组学在探索肿瘤发生机制、寻找生物标志物和药物靶点等方面应用具有越来越重要的价值。本文综述了蛋白质组学技术在消化系统肿瘤生物标志物筛查中的应用进展, 为消化系统肿瘤的

早期诊断、预后判断及治疗提供新的思路。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蛋白质组学; 质谱; 生物标志物; 消化系统肿瘤

核心提要: 近年来随着高通量蛋白质组学技术的不断发展, 其在寻找肿瘤生物标志物方面的应用逐渐增多. 本文汇总阐述了近些年基于蛋白质组学技术发现的潜在消化系统肿瘤生物标志物, 为肿瘤早诊早治、预后判断等提供新思路.

文献来源: 蔡晓晗, 赵思琦, 张轶, 刘文天. 消化系统肿瘤标志物相关蛋白组学的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(10): 716–726

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/716.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.716>

0 引言

肿瘤是导致全球人类死亡的主要原因之一, 2022年全球估计近2000万新发癌症病例和970万癌症死亡病例^[1], 其中消化系统肿瘤发病及死亡率居于前列. 据统计, 2022年胃肠道肿瘤占全球肿瘤发病率的24%, 占癌症相关死亡人数33.3%^[1]. 肿瘤生物标志物是指在细胞、组织或体液中可测量的物质或分子, 可反映肿瘤的发生、发展和预后, 在肿瘤的早期诊断、治疗监测及预后评估等方面均有很重要的意义^[2]. 目前DNA、RNA、蛋白质、外泌体、代谢物等都可作为生物标志物, 其中蛋白质分布在全身、随着机体功能状态的改变而动态变化, 且在含量极少的水平上就可被检测^[3], 因此蛋白质作为生物标志物被广泛应用. 目前临床应用的肿瘤生物标志物灵敏度和特异性仍较低, 发现灵敏度和特异性更高的蛋白质分子标志物用于肿瘤的早期诊治是非常必要的.

蛋白质组一词最早是在1994年由澳大利亚科学家Wilkins和Williams提出^[4], 指特定时间内细胞、组织或生物体中基因组表达的全部蛋白质. 蛋白质组学就是对这些蛋白质进行研究的学科, 研究蛋白质的结构、表达、功能、修饰及相互作用^[5]. 由于蛋白质是生物体生命活动的主要执行者和体现者, 所以蛋白质组学能更直接的反映生命现象的本质, 更深入全面的揭示复杂的生命活动^[6]. 随着蛋白质组学技术的不断进步, 其在探索疾病机制、药物靶点、生物标志物等方面展现出巨大发展前景. 因此, 本文重点总结了蛋白质组学在筛选食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌及胰腺癌等消化系统肿瘤生物标志物中的研究进展.

1 用于生物标志物筛选的蛋白质组学技术及流程

1.1 蛋白质组学技术 蛋白质组学技术可大致分为低

通量技术和高通量技术. 低通量技术包括如蛋白质免疫印迹(western blot, WB)、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)等方法, 它们基于抗原抗体特异结合从而识别蛋白, 检测效率低, 且需对每种靶蛋白选择合适的抗体, 限制了鉴定蛋白的种类, 不可用于大规模蛋白的检测. 高通量技术包括如质谱(mass spectrometry, MS)分析、组织微阵列、蛋白质通路阵列等方法, 这些高通量方法提高了蛋白检测的速度、数量及质量. 其中MS在蛋白质组学中的应用不断增多, 其利用电磁学原理, 将待测定的肽段离子化, 根据离子质荷比(m/z)分离离子并生成质谱图, 将质谱图中的信息与蛋白数据库进行匹配从而识别蛋白质信息. 即使目前蛋白质组学技术取得很大进步, 我们仍需注意准确取样和标本制备问题, 一些体液标本如血液, 包含蛋白质种类多、目标蛋白含量少、个体差异大, 因此质谱可结合二维凝胶电泳(two-dimensional gel electrophoresis, 2-DE)技术、用于相对和绝对定量的同位素标签(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ)技术、串联质量标签(tandem mass tags, TMT)技术、细胞培养稳定同位素标记(stable isotope labeling with amino acids in cell culture, SILAC)技术、同位素亲和标签(isotope-coded affinity tag, ICAT)技术、label-free技术等以提高筛选生物标志物的敏感性和特异性^[3,7]. 其中2-DE可根据蛋白质等电点及分子量不同实现对蛋白质的分离, 但重复性差、费力、通量低, 对极端PH或分子量的蛋白质无法区分识别^[8]; iTRAQ、TMT、SILAC和ICAT技术都属于标记定量技术, 大都通过使用化学品对样本中蛋白质和(或)多肽进行标记, 然后分析label-free技术属于非标记定量技术, 通过测量色谱峰面积并与质谱分析整合得到定量信息, 其与标记定量技术相比, 操作简单且成本低, 比标记方法提供了鉴定更多蛋白质的可能, 但准确性较差^[2,6,9].

1.2 生物标志物开发流程 蛋白质组学通过对样本蛋白的全面研究, 为相关蛋白的发现和定量提供了巨大帮助, 是筛选肿瘤相关生物标志物的重要方法^[10]. 目前, 临床前生物标志物发现的流程通常可分为3个阶段^[11]: 发现阶段、验证阶段和确认阶段. 发现阶段的目标是全面分析不同样本中的蛋白并找到差异蛋白, 该阶段主要使用质谱等高通量方法, 一般可找到数十到数百种蛋白, 但由于样本来源及样本所含蛋白的多样性, 在分析蛋白过程中可能存在样本的收集偏差、复杂的数据分析等问题, 因此我们应设计并严格遵守标准化的数据收集方案及蛋白提取分析流程^[12], 熟练掌握数据分析方法及步骤; 验证和确认阶段即通过增加样本量, 在更大的队列(最好是多中心合作研究队列)中验证并确认发现阶

段最有潜力的候选蛋白, 以提高研究结果的可靠性和普适性. 同时可将蛋白质组学与基因组学、转录组学、代谢组学等多组学结合分析, 提供更全面和深入的研究结果. 这时不仅可利用基于质谱的靶向定量, 即重反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)技术/选择反应监测技术和平行反应监测(parallel reaction monitoring, PRM)技术, 也可利用ELISA等传统蛋白质组学技术, 此流程中测定蛋白的数量与人群样本数量呈反比^[13]. 最后, 在临床阶段对潜在的生物标志物进行进一步的评估^[2].

2 蛋白质组学在筛选消化系统肿瘤生物标志物中的应用

2.1 食管癌中的应用

食管癌(esophageal cancer, EC)是全球第11大常见肿瘤, 死亡率居第7位^[1]. 在中国, 其发病率(4.6%)和致死率(7.3%)分别排第8和第5位^[14], 其中食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是最常见的EC组织学类型, 约占所有EC病例的90%^[15]. 目前, EC的5年生存率只有15%-25%^[16]. 如果EC在早期诊断并治疗, 其生存率可达90%^[17,18], 但现实中大多数EC患者在晚期才确诊, 这是EC预后不良的主要原因. 目前EC的早期发现主要依靠内窥镜检查和组织病理学活检, 但检查的高成本和侵入性限制了其作为早期EC广泛筛查的工具, 因此寻找非侵入性的方法进行EC的早期筛查, 是提高EC早期诊断率和获得良好预后的有效途径^[19].

Zhao等^[20]用3对ESCC患者和健康人的血浆蛋白进行差异凝胶电泳技术联合基质辅助激光解吸电离飞行时间/飞行时间质谱法分析, 并用ELISA法对选定的2种蛋白进行定量分析, 结果表明a-2-HS-糖蛋白和富亮氨酸a-2糖蛋白在ESCC患者血浆中含量升高. 此外Zheng等^[21]运用TMT技术对ESCC组织、正常食管组织、食管癌前病变组织进行蛋白质组学分析并通过免疫组化选出组蛋白去甲基化酶、辐射敏感蛋白9A、上皮细胞转化序列2、富含半胱氨酸和组氨酸的蛋白1和tonsoku样DNA修复蛋白这5种蛋白, 由这5种蛋白建立的诊断模型在训练集和测试集中的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.940、0.943(区分ESCC与正常食管). 以上这些可作为ESCC早期诊断的潜在生物标志物.

Wang等^[22]运用iTRAQ结合二维液相色谱-串联质谱方法分析了28对ESCC患者和健康人的血浆差异蛋白, 选定细胞外基质蛋白1(extracellular matrix 1, ECM1)并对其进行WB及细胞实验, 结果表明ECM1可促进肿瘤细胞转移, 可作为预测ESCC进展及转移风险的潜在生物标志物. Jin等^[15]在队列1中利用24对ESCC组织和配对的正常临近组织进行基于数据非依赖采集(data-independent analysis, DIA)的蛋白质组学分析, 随后分别在队列2($n = 41$)和队列3($n = 100$)中进行WB及IHC染色验证, 结果证

实了核仁纤维蛋白(fibrillarin, FBL)在肿瘤组织中的上调及高FBL表达对ESCC患者预后不良, 为食管癌预后标志物的筛选做出贡献. Zhao等^[23]收集60对ESCC患者的配对肿瘤和临近非肿瘤样本进行全面的蛋白质组学、转录组学、磷酸化蛋白质组学分析, 根据蛋白差异分析, 将ESCC分为3种亚型(S-I、S-II、S-III, 其中S-III预后最差), 随后通过验证、细胞实验筛选出线粒体内膜结构域转位酶1为ESCC潜在的预后分子.

Mangalaparthi等^[24]利用液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法对12对患者EC组织和临近正常组织进行全面蛋白质组学分析, 并对差异蛋白进行通路分析, 发现E3泛素连接酶可降解内质网内错误蛋白从而缓解内质网应激, 可作为ESCC潜在的治疗靶点. Liu等^[25]对124对配对的食管癌组织及相邻非癌组织进行基于TMT的蛋白质组学分析, 其中31对肿瘤和非肿瘤食管组织还进行了无标记磷酸化蛋白质组学研究, 通过比较分析揭示了食管癌中失调的蛋白质及通路; 随后通过蛋白质组学的共识聚类, 将食管癌患者分为低风险S1亚型和高风险S2亚型, 其中S2亚型预后较差, 并构建以延伸蛋白A和SR相关CTD相关因素4为特征的亚型预测模型; 最后通过细胞、动物等功能实验验证了可作为S2亚型EC患者潜在治疗的3种药物. 本研究进行了较大规模的蛋白质组学、磷酸化蛋白质组学分析, 为蛋白质组学在确定分子亚型及发现治疗药物方面提供了研究思路.

2.2 胃癌中的应用

据GLOBOCAN全球癌症统计, 2022年新发胃癌病例超968000例, 死亡人数接近660000人, 在全球发病率和死亡率方面均位居第5位^[1]. 由于早期胃癌患者的临床表现具有非特异性, 因此常常延误诊治, 导致治疗效果不佳. 目前临床上应用癌胚抗原、糖类抗原199(carbohydrate antigen 19-9, CA199)、胃蛋白酶等血清指标监测胃癌, 特别是术后的疾病复发情况^[26,27], 但它们特异性及敏感性较低, 尚不足以满足临床需求^[28,29]. 因此需要进一步寻找用于胃癌诊断及预后判断的敏感且可靠的生物标志物.

Subbannayya等^[26]运用基于iTRAQ标记的LC-MS/MS方法鉴定了10位胃腺癌和10位健康对照人的血清样本, 后选取胃腺癌中上调的2种蛋白质即 α -胰蛋白酶抑制剂重链4和血清淀粉样蛋白A进行MRM, 验证了胃腺癌患者血清中的这2种蛋白水平的增加. 同样Yoo等^[30]通过液相色谱-电喷雾串联质谱检测了3例早期胃癌、3例晚期胃癌、3例正常患者的血清样本并鉴定筛选出差异蛋白, 随后用MRM验证了玻连蛋白、簇集蛋白亚型1、血小板反应蛋白1和缺乏C末端调节酪氨酸和N末端肉豆蔻酰化位点的Src相关激酶在癌症组和正常对

照组之间有显著变化, 最后随机选取4对配对病例进行WB分析以进一步确认, 最终得出这四种蛋白质可用于胃癌患者与健康人的鉴别, 为胃癌早期诊断的生物标志物开发做出了贡献。Shimura等^[31]通过TMT标记方法对18位患者尿液标本进行蛋白质组学分析, 发现并选出8种候选蛋白, 随后通过训练及验证队列发现尿液三叶因子1(urinary trefoil factor 1, uTFF1)、尿液解整合素和金属蛋白酶12(urinary a disintegrin and metalloproteinase 12, uADAM12)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)标志物组合在鉴别胃癌与健康人之间的AUC为0.867。与之前研究不同, 本研究根据性别进行了亚群分析, 其中男性uTFF1、uADAM12和*H. pylori*标志物组合和女性uTFF1、尿液BRCA1相关RING结构域1和*H. pylori*组合在早期诊断胃癌中的AUC分别为0.805和0.845。该研究为探究早期胃癌诊断的生物标志物提供了新视角。

Shen等^[32]收集6名局部晚期胃腺癌患者术前和术后的血清进行LC-MS/MS分析, 与术前血清相比, 术后血清中有16种下调蛋白和55种上调蛋白, 其中性别决定区Y相关高迁移率组框3(sex-determining region Y-related high-mobility group box 3, SOX3)在术后血清中的水平低于术前血清的50%, 随后通过免疫印迹和IHC进行验证, 并用免疫荧光监测其在肿瘤组织中分布, 结果表明胃癌组织中的SOX3高于相应的非癌组织且SOX3在肿瘤实质(非基质)中表达, SOX3可作为胃癌的候选预后标志物。该研究表明配对术前和术后的血清蛋白质检测在发现生物标志物方面的应用潜力。

在研究与胃病发展相关的生物标志物方面, Li等^[33]通过LC-MS/MS检测了111名不同阶段胃部病变患者和58名胃癌患者的胃黏膜组织中的蛋白质, 发现验证了与胃病进展风险相关的四种蛋白, 其中D型多巴色素互变异构酶、胃蛋白酶原C和载脂蛋白A1结合蛋白与早期胃癌呈显著负相关, 血红素结合蛋白与早期胃癌呈显著的正相关, 并整合这四种蛋白构建风险预测模型。这是第一项研究不同阶段胃病变和胃癌的蛋白质组学, 发现并验证了四种与胃病进展相关的蛋白质, 提高了预测胃癌相关病变进展的能力。

2.3 结直肠癌中的应用 据GLOBOCAN的数据显示, 2022年结直肠癌(colorectal cancer, CRC)全球新发病例数超190万, 发病率排名第3, 死亡率排名第2^[1]。CRC亚洲发病率占比最高, 达52.3%^[34]。其中I期5年生存率可达91%, IV期5年生存率仅为14%^[35], 因此早发现、早诊断可显著提高生存率。目前用于结直肠肿瘤筛查的常用方法有粪便检测和肠镜检查。其中粪便检测主要包括便潜血检测及多靶点粪便DNA(multi-target stool DNA, Mt-DNA)检测, 其中便潜血检测实验灵敏度不高, 愈创木脂

粪便潜血试验(faecal occult blood test, FOBT)灵敏度为50%-75%, 粪便免疫化学试验(faecal immunochemical test, FIT)为74%^[36]; Mt-DNA检测对CRC诊断的敏感性较高, 可达92%, 但成本较高、采集过程较复杂^[37,38]。肠镜检查虽为诊断CRC的金标准, 但因其具有高侵入性、检查的不适性及具有潜在安全风险等缺点, 导致患者依从性不高(<50%)^[39], 因此发现一些经济且非侵入性的生物标志物可能会在一定程度上提高结直肠癌的早期发现率并获得良好预后^[34]。目前已有一些结直肠癌的生物标志物用于临床中, 如CEA、CA199, 但其对早期CRC检测的灵敏度和特异性不高^[40]。因此迫切需要筛选发现一些具有临床应用潜力的新的生物标志物。

Fan等^[41]利用LC-MS/MS的方法从3名健康人和3名CRC患者中筛选出69种差异蛋白(差异>2倍), 其中33种蛋白上调, 36种蛋白下调; 随后利用WB及ELISA分析验证巨噬细胞甘露糖受体1和S100钙结合蛋白A9, 其区别CRC与健康人间的AUC分别为0.744和0.873。随后Yu等^[42]利用磁珠和基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱平台分析CRC和健康对照血清样本, 并用WB和ELISA法进行免疫测定, 结果表明丝氨酸/苏氨酸激酶4是CRC诊断的候选标志物, 其在CRC诊断方面的AUC为0.934, 且其联合CEA与FOBT诊断结直肠癌的敏感性和特异性分别为92.3%和100%。Quesada-Calvo等^[43]通过label-free技术及IHC, 发现嗅素蛋白-4、激肽原-1和外壳蛋白II组分在早期CRC组织中的含量高于正常和炎症组织, 表明其可能为CRC的早期诊断标志物。Okuda等^[44]通过LC-MS/MS分析发现并选出23种尿蛋白, 后通过ELISA分析在训练及验证队列中确定其诊断性能, 其中尿液二肽酶1(urinary dipeptidase 1, uDPEP1)和uTFF1水平是CRC诊断中的重要生物标志物, 且uDPEP1和uTFF1组成的生物标志物组合可以显著区分结直肠癌患者与正常人, 在0/I期CRC诊断中AUC为0.852, 敏感性为93.8%, 特异性为63.4%, 远远高于CEA(敏感性8.2%)、CA199(敏感性11.5%)。

Mori等^[45]基于iTRAQ技术对20个结直肠组织样本(包括正常与癌变组织)进行蛋白质组学分析, 从发现筛选的55种蛋白中选择ezrin蛋白进行IHC验证, 最后多因素回归分析表明高水平ezrin是患者的独立预后因素, 可作为结直肠癌的潜在预后标志物。Sun等^[46]在发现阶段利用TMT技术从36名尿液标本(包括健康对照和CRC患者)中筛选出581种CRC诊断蛋白及226种转移蛋白, 随后通过PRM及免疫测定法进一步确立了用于诊断CRC的3种尿液生物标志物, 即冠状蛋白样肌动蛋白结合蛋白1C(coronin-like actin binding protein 1C, CORO1C)、肌动蛋白相关蛋白2/3复合亚基5和辐射敏感蛋白23B

(radiation sensitive23 homologue B, RAD23B)及用于评价CRC转移风险的4种尿液生物标志物, 即CORO1C、RAD23B、真核肽链释放因子GTP结合亚基 3b和神经分化的胚胎癌衍生蛋白, 其中联合应用诊断生物标志物与FIT比单独应用FIT敏感性提高了24.5%, 联合应用转移生物标志物与CEA比单独应用CEA敏感性提高24.8%。Shao等^[47]对正常结肠、增生性息肉、腺瘤、不明确型腺癌、粘液腺癌的福尔马林固定石蜡包埋组织进行蛋白质组学分析, 分析差异蛋白并发现验证赖氨酸羟化酶2(procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2, PLOD2)在CRC中的表达明显高于正常结肠且高水平的PLOD2与CRC患者差的生存期相关, 并通过细胞及体内模型进一步验证PLOD2对CRC的作用, 强调针对PLOD2的靶向治疗在治疗CRC中的潜在应用。

2.4 肝癌中的应用 肝癌在全球癌症相关死因中排名第3, 2022年约有86500例新发及757948例死亡病例; 其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌的主要类型(占75%-85%)^[1]。中国肝癌的发病率和死亡率也很高, 据统计, 2022年肝癌在中国发病率和死亡率分别为7.6%和12.3%, 占恶性肿瘤发病率和死亡率的第4和第2位^[14]。90%以上的HCC患者发生在慢性肝病的基础上。肝硬化是HCC的一个主要原因, 所有可引起肝硬化的病因(病毒性肝炎、代谢性肝病等)都是肝细胞癌的最强危险因素^[48]。早期HCC由于及时的治疗, 其5年生存率可达50%-75%, 但由于其早期临床表现相对隐匿, 超过60%的患者在诊断HCC时已处于晚期, 5年生存率低于16%, 预后不佳^[49]。目前用于HCC诊断的方法有组织病理检查、影像学检查及生物标志物测定, 如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等, 但由于上述方法具有操作侵入性、经验局限性、诊断敏感性有限等问题限制了HCC的早期诊断和预后判断^[50]。因此开发一些创伤性小、操作简单、可重复性强且灵敏度高的生物标志物可能会进一步提高对HCC的早期诊断及预后判断。

Zhu等^[51]提出尿液AFP可能是诊断HCC的生物标志物之一, 其在鉴别HCC与非HCC方面的灵敏度为63.5%, 特异性为95.4%, 具有与血清AFP相同的诊断性能; 且尿液AFP与尿液 α -1-酸性糖蛋白1联用时AUC为0.864, 敏感性可达85.1%, 进一步提高诊断效能。Jiang等^[52]对乙型肝炎病毒感染相关的HCC患者的癌及癌旁组织进行了全面的蛋白质组学、磷酸化蛋白质组学、转录组学和基因组学分析, 确定了S-I、S-II和S-III 3种主要的蛋白质组学亚型, 其中S-III型患者预后最差。同时研究发现S-III型胆固醇稳态发生改变, 与甾醇O-酰基转移酶1(sterol O-acyltransferase 1, SOAT1)密切相关。随后通过细胞实验、动物实验表明SOAT1降低可抑制HCC的增

殖和迁移。该研究表明SOAT1可能是一种有用的诊断生物标志物和有前途的治疗靶点。Du等^[49]对10名HCC患者的癌及癌旁组织进行蛋白质组学分析鉴定出差异常蛋白, 随后通过PRM-MS和ELASE分别在组织和血清中对候选蛋白进行验证, 结果表明醛酮还原酶1B10和组织蛋白酶A在区分HCC、肝硬化与健康人间的AUC分别为0.891和0.894, 大于AFP(AUC = 0.831), 可能是HCC诊断的血清生物标志物。Xing等^[50]使用基于DIA-MS技术对血清样本进行蛋白质组学分析, 选出在HCC/慢性无症状乙型肝炎病毒携带者、HCC/基础肝病、HCC/肝硬化(liver cirrhosis, LC)比较中存在差异的34种蛋白, 随后通过学习向量量化模型等选出11个蛋白在验证队列中进行PRM-MS验证并得到5种候选蛋白, 构建随机森林模型评估5种蛋白在不同排列组合下区分肝脏病变的能力。其中透明质酸结合蛋白2(hyaluronan binding protein 2, HABP2)和CD163区分HCC/LC、肝细胞癌/健康对照(HCC/healthy controls, HC)的AUC分别高达0.935和0.977, 并且HABP2、CD163、AFP和异常凝血酶原组合模型诊断HCC/LC和HCC/HC的AUC更高, 可达0.979、0.992, 为肝细胞癌的早期诊断提供了重要参考价值。

Hu等^[53]通过label-free分析正常肝脏组织与肝癌周围组织间蛋白的差异, 选取血管生成素样蛋白-6(angiopoietin-like protein-6, ANGPTL6)在肝脏组织队列及血清学中验证, 结果表明ANGPTL6含量增高与较差的生存期相关, 与预后不良相关。血清ANGPTL6和AFP在HCC早期诊断方面价值相当(AUC: 0.826 vs 0.807), 且ANGPTL6联合AFP诊断性能更好(AUC: 0.852, 敏感性72.7%, 特异性87.5%), 该研究比较肿瘤周围组织与正常组织蛋白间的差异, 为日后研究提供了较新的角度。Gao等^[54]对159例感染乙型肝炎病毒的肝癌患者癌组织和癌旁组织进行全面的基因组、转录组、蛋白质组及磷酸化蛋白质组学分析, 通过对差异蛋白的无监督聚类将肿瘤分为3个亚组(亚组1、亚组2、亚组3), 其中亚组3(增殖亚型)与更大的肿瘤尺寸、肿瘤血栓和晚期TNM分期相关且预后最差; 进行监督分析选出的吡咯啉-5-羧酸还原酶2(pyrroline-5-Carboxylate Reductase 2, PYCR2)和IA类醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase 1A, ADH1A)在蛋白质亚组中具有差异且与患者预后密切相关, 组织微阵列免疫染色进一步验证了这两种蛋白的预后价值, PYCR2的高水平表达与ADH1A的低水平表达显示出较差的预后。

2.5 胰腺癌中的应用 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)在2022年GLOBOCAN全球癌症统计的癌症相关死亡率中排名第6^[1], 5年相对生存率低至10%^[55-57]。2022年胰腺癌新发病例为 511000例, 死亡病例为 467000例^[1], 是致命性较高的恶性肿瘤之一。与晚期诊断患者相比, 早期发现可

提高24%-37%的存活率^[58]。由于胰腺癌的非特异症状及尚无有效的筛查方法, 大多数患者(80%-85%)在诊断时处于疾病晚期或远处转移性阶段^[56,59]。此外, 即使对早期可手术切除的胰腺癌患者, 仅依靠手术切除, 其5年生存率只有10%左右, 需要联合化疗和(或)放疗, 且即使联合辅助治疗, 69%-75%的胰腺癌患者在2年内复发^[60]。因此鉴于胰腺癌早期诊断及治疗的困难性, 研究用于胰腺癌早期诊断、疗效及预后判断的生物标志物至关重要。目前CA199是临床上唯一获批用于胰腺癌早期诊断和治疗管理的生物标志物, 但对PC诊断的特异性较差^[61]。因此需要对胰腺癌相关生物标志物进行进一步深入研究。

Lyu等^[55]先后基于国内外两个大型前瞻性队列的血清蛋白质组学分析筛选并复制出与胰腺癌风险相关的两种蛋白质即再生胰岛衍生蛋白1- α (regenerating family member 1A, REG1A)和再生胰岛衍生蛋白1- β (regenerating family member 1B, REG1B), 随后通过孟德尔随机化验证了这两种蛋白与胰腺癌的潜在因果关系, 表明REG1A和REG1B是胰腺癌早期诊断的有前途的生物标志物。因单一生物标志物诊断价值有限, Wu等^[62]利用iTRAQ和LC-MS/MS发现胰腺癌和健康患者血清中的差异蛋白, 随后用ELISA对维生素K依赖蛋白Z(vitamin K-dependent protein Z, PROZ)和肿瘤坏死因子受体超家族成员6b(tumor necrosis factor receptor superfamily member 6b, TNFRSF6B)进行验证, 结果表明PROZ和TNFRSF6B是胰腺癌潜在的诊断生物标志物, 且将两者与CA199联合应用可显著提高单独应用CA199的诊断效能。Liu等^[63]先后利用iTRAQ和MRM-MS, 鉴定验证了载脂蛋白E、 α -胰蛋白酶抑制剂重链3、载脂蛋白A1和载脂蛋白L1这四种蛋白在胰腺癌患者、良性病变患者及健康人中具有含量差异, 这四种蛋白组合在鉴别胰腺癌患者和健康对照人群间的AUC达0.94, 远大于CA199的0.78; 且将四种蛋白与CA199联合可将AUC提高到0.99。Radon等^[64]运用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳和液相色谱-串联质谱对18个(健康人、胰腺导管腺癌患者、慢性胰腺炎患者各6例)尿液标本进行蛋白质组学分析, 随后在488份尿液标本中使用ELISA测定法验证选定的生物标志物, 结果显示淋巴管内皮受体-1、REG1A和TFF1可做作为一种新的候选生物标志物组合用于早期胰腺癌的诊断。该组合在区分胰腺癌和健康人时的AUC在训练集和验证集中分别为0.89和0.92; 在区分I-II期胰腺导管腺癌和健康人时训练集和验证集的AUC分别为0.91和0.93, 具有较高的诊断价值。这些都为胰腺癌早期诊断生物标志物的开发提供了思路。

Jiang等^[65]收集191例胰腺癌患者的肿瘤组织及配对的90个肿瘤临近组织进行蛋白质组学分析。整合临床蛋

白组数据集, 使用Cox比例风险模型分析了化疗与生物标志物的交互作用, 确定了2个生物标志物NADH脱氢酶1 β 亚复合亚单位8(NADH dehydrogenase 1 beta subcomplex subunit 8, NDUFB8)和细胞迁移诱导透明质酸酶2(cell migration inducing hyaluronidase 2, CEMIP2), 随后应用IHC评估2个多中心外部队列和1个内部队列中胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDCA)患者的NDUFB8和CEMIP2表达情况, 得出NDUFB8低表达和CEMIP2高表达的患者对辅助化疗的反应更为有利, 证明了NDUFB8和CEMIP2蛋白是帮助判断PDCA辅助化疗可行性的有前途的生物标志物。同时功能实验表明在细胞中沉默NDUFB8和CEMIP2, 分别导致细胞化疗后活性降低和降低细胞对化疗的敏感性, 进一步证明了NDUFB8和CEMIP2蛋白水平与胰腺癌细胞化疗敏感性相关。由于PDCA由较多的基质成分和较少的肿瘤成分共同构成, 基质成分对肿瘤细胞也可具有激活或抑制作用, 因此我们不应忽略存在于肿瘤基质中蛋白的作用^[66,67]。Le Large等^[67]利用激光捕获显微切割技术从16名PDCA患者的组织中分离出肿瘤及邻近基质, 并通过LC-MS/MS分析鉴定出6214种蛋白质。随后为了确定预后标志物, 将生存期短的患者($n = 6$)与肿瘤切除后存活超过2年的患者($n = 6$)进行比较, 发现28种蛋白与预后不良相关, 并通过IHC在两个队列中进行验证, 结果表明肿瘤特异性蛋白钙调素/钙结合素2和基质特异性蛋白胶原 α -1(XI)链可能是PDCA预后不良的生物标志物。汇总见表1。

3 结论

目前肿瘤已成为严重威胁人类健康的疾病, 具有高死亡率, 早发现早诊断早治疗可在一定程度上延长患者生存期。生物标志物检测在提示肿瘤发生、预后等方面具有无创、重复、方便、安全等优点, 但目前临床应用于消化系统肿瘤的生物标志物灵敏度及特异度欠佳, 将多种生物标志物联合应用可进一步提高诊断性能。蛋白质是生命活动的主要承担者, 蛋白质的质和量会随机体状态改变而发生变化, 因此我们可通过检测蛋白质的差异来探索疾病的发生机制、筛选肿瘤相关的生物标志物、发现药物作用的靶点等。随着蛋白质组学技术的不断发展, 人们可从复杂样本中快速、准确地鉴别蛋白的性质和含量, 为生物标志物的筛选提供了技术支持。本文基于蛋白质组学技术汇总了用于食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌诊断、治疗和预后的潜在蛋白生物标志物, 进一步了解了消化系统肿瘤的生物学及发病机制, 为肿瘤的早诊早治及精准医疗做出贡献。尽管目前潜在的肿瘤生物标志物不断增多, 但将其从实验研究转

表 1 蛋白质组学在筛查消化系统肿瘤生物标志物中的应用

参考文献	肿瘤类型	组学技术	来源	蛋白标志物	作用
Zhao等 ^[20]	食管癌	基质辅助激光解吸电离飞行时间/飞行时间质谱法、差异凝胶电泳、ELISA	血液	a-2-HS-糖蛋白、富亮氨酸a-2糖蛋白	早期诊断
Zheng等 ^[21]	食管癌	TMT、IHC	组织	组蛋白去甲基化酶、辐射敏感蛋白9A、上皮细胞转化序列2、富含半胱氨酸和组氨酸的蛋白1、tonsoku样DNA修复蛋白组合	早期诊断
Wang等 ^[22]	食管癌	iTRAQ、二维液相色谱-串联质谱、WB	血清	ECM1	预测转移
Jin等 ^[15]	食管癌	DIA、WB、IHC	组织	FBL	预测预后
Zhao等 ^[23]	食管癌	TMT、IHC	组织	线粒体内膜结构域转位酶1	预测预后
Mangalaparthi等 ^[24]	食管癌	TMT、LC-MS/MS	组织	E3泛素连接酶	治疗靶点
Liu等 ^[25]	食管癌	TMT、IHC	组织	延伸蛋白A、SR相关CTD相关因素4	预测预后
Subbannayya等 ^[26]	胃癌	iTRAQ、LC-MS/MS、MRM	血清	α -胰蛋白酶抑制剂重链4、血清淀粉样蛋白A	早期诊断
Yoo等 ^[30]	胃癌	液相色谱-电喷雾串联质谱、label-free、MRM	血清	玻连蛋白、簇集蛋白亚型1、血小板反应蛋白1和缺乏C末端调节酪氨酸和N末端肉豆蔻酰化位点的Src相关激酶	早期诊断
Shimura等 ^[31]	胃癌	TMT、ELISA	尿液	uTFF1、uADAM12和 <i>H. pylori</i> 组合; uTFF1、尿液BRCA1 相关 RING 结构域1和 <i>H. pylori</i> 组合	早期诊断
Shen等 ^[32]	胃癌	LC-MS/MS、IHC	血清	SOX3	预测预后
Li等 ^[33]	胃癌	LC-MS/MS、IHC	组织	D型多巴色素互变异构酶、胃蛋白酶原C、载脂蛋白A1结合蛋白、血红素结合蛋白	预测进展
Fan等 ^[41]	结直肠癌	LC-MS/MS、WB、ELISA	血清	巨噬细胞甘露糖受体1、S100钙结合蛋白A9	早期诊断
Yu等 ^[42]	结直肠癌	磁珠和基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱、WB、ELISA	血清	丝氨酸/苏氨酸激酶4	早期诊断
Quesada-Calvo等 ^[43]	结直肠癌	label-free、IHC	组织	嗅素蛋白-4、激肽原-1和外壳蛋白 II 组分	早期诊断
Okuda等 ^[44]	结直肠癌	LC-MS/MS、ELISA	尿液	uDEP1、uTFF1	早期诊断
Mori等 ^[45]	结直肠癌	iTRAQ、IHC	组织	ezrin	预测预后
Sun等 ^[46]	结直肠癌	TMT、PRM	尿液	CORO1C、肌动蛋白相关蛋白2/3复合亚基5和RAD23B组合; CORO1C、RAD23B、真核肽链释放因子GTP结合亚基3b和神经分化的胚胎癌衍生蛋白组合	早期诊断 预测转移
Shao等 ^[47]	结直肠癌	DIA、PRM、IHC、WB	组织	PLOD2	治疗靶点
Du等 ^[49]	肝癌	iTRAQ、PRM、ELISA	组织、血清	醛酮还原酶1B10、组织蛋白酶A	早期诊断
Xing等 ^[50]	肝癌	DIA、PRM	血清	HABP2、CD163、AFP 和异常凝血酶原组合	早期诊断
Zhu等 ^[51]	肝癌	iTRAQ、WB、ELISA	尿液	尿液AFP、尿液 α -1-酸性糖蛋白1	早期诊断
Jiang等 ^[52]	肝癌	label-free	组织	SOAT1	早期诊断
Hu等 ^[53]	肝癌	label-free	组织	ANGPTL6	治疗靶点 早期诊断
Gao等 ^[54]	肝癌	TMT、IHC	组织	PYCR2、ADH1A	预测预后
Lyu等 ^[55]	胰腺癌	Olink Explore 1536面板	血清	REG1A、REG1B	早期诊断
Wu等 ^[62]	胰腺癌	iTRAQ、LC-MS/MS	血清	PROZ、TNFRSF6B	早期诊断
Liu等 ^[63]	胰腺癌	iTRAQ、MRM	血清	载脂蛋白E、 α -胰蛋白酶抑制剂重链3、载脂蛋白A1和载脂蛋白L1组合	早期诊断
Radon等 ^[64]	胰腺癌	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳和液相色谱-串联质谱、ELISA	尿液	淋巴管内皮受体-1、REG1A和TFF1	早期诊断
Jiang等 ^[65]	胰腺癌	PRM、IHC	组织	NDUFB、CEMP2	疗效评价
Le Large等 ^[67]	胰腺癌	LC-MS/MS	组织	钙调素/钙结合素2、胶原 α -1(X)链	预测预后

ADH1A: IA类醇脱氢酶; AFP: 甲胎蛋白; ANGPTL6: 血管生成素样蛋白-6; CEMP2: 细胞迁移诱导透明质酸酶2; CORO1C: 冠状蛋白样肌动蛋白结合蛋白1C; DIA: 数据非依赖性采集; ECM1: 细胞外基质蛋白1; ELISA: 酶联免疫吸附测定; ezrin: ERM蛋白家族成员; FBL: 核仁纤维蛋白; HABP2: 透明质酸结合蛋白2; *H. pylori*: 幽门螺杆菌; label-free: 无标记定量技术; IHC: 免疫组织化学; iTRAQ: 相对和绝对定量的同位素标签; LC-MS/MS: 液相色谱-串联质谱; MRM: 重反应监测; NDUFB8: NADH脱氢酶1 β 亚复合物亚单位8; TMT: 串联质量标签; TNFRSF6B: 肿瘤坏死因子受体超家族成员6b; PLOD2: 赖氨酸羟化酶2; PRM: 平行反应监测; PROZ: 维生素K依赖蛋白2; PYCR2: 吡咯啉-5-羧酸还原酶2; RAD23B: 辐射敏感蛋白23B; REG1A: 再生胰岛衍生蛋白1- α ; REG1B: 再生胰岛衍生蛋白1- β ; SOAT1: 甾醇O-酰基转移酶1; SOX3: 性别决定区Y相关高迁移率组框3; uADAM12: 尿液解整合素和金属蛋白酶12; uDEP1: 尿液二肽酶1; uTFF1: 尿液三叶因子1; WB: 蛋白质免疫印迹。

化到临床应用仍具有挑战性^[68], 如需要大规模验证研究和临床实验, 需要考虑检测方法的临床便捷性、标志物的临床效用及检测成本效益等, 因此需要科研人员、临床医生、政府部门等多方密切合作, 以解决未满足的临床需求。

蛋白质组学高通量技术的快速发展, 可实现大型队列人群的蛋白质分析, 虽然增加了数据分析处理的难度, 但大型蛋白质数据集为开发人工智能模型以满足临床需求做出贡献。有研究^[69]基于1724个甲状腺结节蛋白质组数据开发了包含19种蛋白质生物标志物的神经网络模型, 并在独立多中心队列中进行模型验证, 结果显示模型对恶性肿瘤诊断的准确率大于90%。因此未来可利用蛋白质组数据集基于人工智能技术建立预测模型, 实现从传统的基于单一分析的生物标志物到数据驱动的统计优化生物标志物的转变^[70]。

随着研究的不断深入, 单一组学分析带来的信息逐渐无法满足人们对于某种疾病的认识, 尤其在肿瘤领域, 人们越来越依赖于多组学分析。多组学分析即将基因组、转录组、蛋白组、代谢组、微生物组等不同组学数据信息结合分析, 有助于精确研究肿瘤相关分子特征, 实现对肿瘤生物学的系统全面了解, 从而提高肿瘤诊断、预后、治疗的准确性。因此日后可整合如人口统计学、蛋白质组学、基因组学、放射组学等多组学分析促进对疾病的认识及个体化精准研究^[3,71-73]。

4 参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-263 [PMID: 38572751 DOI: 10.3322/caac.21834]
- 宁思明, 胡思隽, 田苗苗, 聂勇战. 基于质谱的尿蛋白质组学在肿瘤生物标志物发现中的研究进展. *中国肿瘤临床* 2022; 49: 819-827 [DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220468]
- Islam Khan MZ, Tam SY, Wai Law HK. Advances in High Throughput Proteomics Profiling in Establishing Potential Biomarkers for Gastrointestinal Cancer. *Cells* 2022; 11:973 [PMID: 35326424 DOI: 10.3390/cells11060973]
- Pandey A, Mann M. Proteomics to study genes and genomes. *Nature* 2000; 405: 837-846 [PMID: 10866210 DOI: 10.1038/35015709]
- 王凡羽, 刘刚, 郭玉. 蛋白质组学在肿瘤研究中的应用. *基层医学论坛* 2013; 17: 2276-2277 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1721.2013.17.078]
- 冉冰冰, 梁楠, 孙辉. 基于质谱的高通量蛋白质组学技术探索肿瘤蛋白标志物的研究进展. *中国肿瘤临床* 2020; 47: 411-417 [DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.08.294]
- 周鑫亚, 张萌萌, 燕书明, 张婧怡, 孙锁锋, 李健. 消化道肿瘤蛋白质组学研究进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2023; 32: 230-234 [DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2023.02.022]
- Alvarez-Chaver P, Otero-Estévez O, Páez de la Cadena M, Rodríguez-Berrocá FJ, Martínez-Zorzano VS. Proteomics for discovery of candidate colorectal cancer biomarkers. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3804-3824 [PMID: 24744574 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3804]
- Kowalczyk T, Ciborowski M, Kisłuk J, Kretowski A, Barbas C. Mass spectrometry based proteomics and metabolomics in personalized oncology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866: 165690 [PMID: 31962175 DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165690]
- Srivastava A, Creek DJ. Discovery and Validation of Clinical Biomarkers of Cancer: A Review Combining Metabolomics and Proteomics. *Proteomics* 2019; 19: e1700448 [PMID: 30353665 DOI: 10.1002/pmic.201700448]
- Parker CE, Borchers CH. Mass spectrometry based biomarker discovery, verification, and validation—quality assurance and control of protein biomarker assays. *Mol Oncol* 2014; 8: 840-858 [PMID: 24713096 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.03.006]
- Drabovich AP, Martínez-Morillo E, Diamandis EP. Toward an integrated pipeline for protein biomarker development. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1854: 677-686 [PMID: 25218201 DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.09.006]
- Ogata S, Masuda T, Ito S, Ohtsuki S. Targeted proteomics for cancer biomarker verification and validation. *Cancer Biomark* 2022; 33: 427-436 [PMID: 35491770 DOI: 10.3233/CBM-210218]
- Zheng RS, Chen R, Han BF, Wang SM, Li L, Sun KX, Zeng HM, Wei WW, He J. [Cancer incidence and mortality in China, 2022]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2024; 46: 221-231 [PMID: 38468501 DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035]
- Jin X, Liu L, Wu J, Jin XX, Yu GZ, Jia LJ, Wang FY, Shi MX, Lu HM, Liu JB, Liu D, Yang J, Li H, Ni Y, Luo Q, Jia W, Wang W, Chen WL. A multi-omics study delineates new molecular features and therapeutic targets for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Transl Med* 2021; 11: e538 [PMID: 34586744 DOI: 10.1002/ctm2.538]
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1-6 [PMID: 19513070 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605126]
- Deng FY, Zhou KM, Li QX, Liu D, Li MY, Wang H, Zhang W, Ma YQ. iTRAQ-based quantitative proteomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2016; 37: 1909-1918 [PMID: 26330293 DOI: 10.1007/s13277-015-3840-1]
- Chu LY, Peng YH, Weng XF, Xie JJ, Xu YW. Blood-based biomarkers for early detection of esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1708-1725 [PMID: 32351288 DOI: 10.3748/wjg.v26.i15.1708]
- Zhao J, Fan YX, Yang Y, Liu DL, Wu K, Wen FB, Zhang CY, Zhu DY, Zhao S. Identification of potential plasma biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma by a proteomic method. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1535-1544 [PMID: 25973038]
- Zheng YQ, Huang HH, Chen SX, Xu XE, Li ZM, Li YH, Chen SZ, Luo WX, Guo Y, Liu W, Li EM, Xu LY. Discovery and validation of combined biomarkers for the diagnosis of esophageal intraepithelial neoplasia and esophageal squamous cell carcinoma. *J Proteomics* 2024; 304: 105233 [PMID: 38925350 DOI: 10.1016/j.jprot.2024.105233]
- Wang XH, Peng Y, Xie M, Gao ZK, Yin LH, Pu YP, Liu R. Identification of extracellular matrix protein 1 as a potential plasma biomarker of ESCC by proteomic analysis using iTRAQ and 2D-LC-MS/MS. *Proteomics Clin Appl* 2017; 11 [PMID: 28493612 DOI: 10.1002/prca.201600163]
- Zhao DY, Guo YP, Wei HF, Jia XC, Zhi YF, He GL, Nie WN, Huang LM, Wang PL, Laster KV, Liu ZC, Wang JW, Lee MH, Dong ZG, Liu KD. Multi-omics characterization of esophageal squamous cell carcinoma identifies molecular subtypes and therapeutic targets. *JCI Insight* 2024; 9:e171916 [PMID: 38652547 DOI: 10.1172/jci.insight.171916]
- Mangalaparthy KK, Patel K, Khan AA, Nair B, Kumar RV, Prasad TSK, Sidransky D, Chatterjee A, Pandey A, Gowda H. Molecular Characterization of Esophageal Squamous Cell

- Carcinoma Using Quantitative Proteomics. *Cancers (Basel)* 2023; 15:3302 [PMID: 37444412 DOI: 10.3390/cancers15133302]
- 25 Liu W, Xie L, He YH, Wu ZY, Liu LX, Bai XF, Deng DX, Xu XE, Liao LD, Lin W, Heng JH, Xu X, Peng L, Huang QF, Li CY, Zhang ZD, Wang W, Zhang GR, Gao X, Wang SH, Li CQ, Xu LY, Liu W, Li EM. Large-scale and high-resolution mass spectrometry-based proteomics profiling defines molecular subtypes of esophageal cancer for therapeutic targeting. *Nat Commun* 2021; 12: 4961 [PMID: 34400640 DOI: 10.1038/s41467-021-25202-5]
- 26 Subbannayya Y, Mir SA, Renuse S, Manda SS, Pinto SM, Puttamalles V, Solanki HS, Manju HC, Syed N, Sharma R, Christopher R, Vijayakumar M, Veerendra Kumar KV, Keshava Prasad TS, Ramaswamy G, Kumar RV, Chatterjee A, Pandey A, Gowda H. Identification of differentially expressed serum proteins in gastric adenocarcinoma. *J Proteomics* 2015; 127: 80-88 [PMID: 25952687 DOI: 10.1016/j.jpro.2015.04.021]
- 27 Lee SH, Jeong S, Lee J, Yeo IS, Oh MJ, Kim U, Kim S, Kim SH, Park SY, Kim JH, Park SH, Kim JH, An HJ. Glycomic profiling of targeted serum haptoglobin for gastric cancer using nano LC/MS and LC/MS/MS. *Mol Biosyst* 2016; 12: 3611-3621 [PMID: 27722599 DOI: 10.1039/c6mb00559d]
- 28 Choi RS, Lai WYX, Lee LTC, Wong WLC, Pei XM, Tsang HF, Leung JJ, Cho WCS, Chu MKM, Wong EYL, Wong SCC. Current and future molecular diagnostics of gastric cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; 19: 863-874 [PMID: 31448971 DOI: 10.1080/14737159.2019.1660645]
- 29 Shen Q, Polom K, Williams C, de Oliveira FMS, Guergova-Kuras M, Lisacek F, Karlsson NG, Roviello F, Kamali-Moghaddam M. A targeted proteomics approach reveals a serum protein signature as diagnostic biomarker for resectable gastric cancer. *EBioMedicine* 2019; 44: 322-333 [PMID: 31151932 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.044]
- 30 Yoo MW, Park J, Han HS, Yun YM, Kang JW, Choi DY, Lee JW, Jung JH, Lee KY, Kim KP. Discovery of gastric cancer specific biomarkers by the application of serum proteomics. *Proteomics* 2017; 17 [PMID: 28133907 DOI: 10.1002/pmic.201600332]
- 31 Shimura T, Dayde D, Wang H, Okuda Y, Iwasaki H, Ebi M, Kitagawa M, Yamada T, Yamada T, Hanash SM, Taguchi A, Kataoka H. Novel urinary protein biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer. *Br J Cancer* 2020; 123: 1656-1664 [PMID: 32934343 DOI: 10.1038/s41416-020-01063-5]
- 32 Shen J, Zhai J, Wu X, Xie G, Shen L. Serum proteome profiling reveals SOX3 as a candidate prognostic marker for gastric cancer. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 6750-6761 [PMID: 32363730 DOI: 10.1111/jcmm.15326]
- 33 Li X, Zheng NR, Wang LH, Li ZW, Liu ZC, Fan H, Wang Y, Dai J, Ni XT, Wei X, Liu MW, Li K, Li ZX, Zhou T, Zhang Y, Zhang JY, Kadeerhan G, Huang S, Wu WH, Liu WD, Wu XZ, Zhang LF, Xu JM, Gerhard M, You WC, Pan KF, Li WQ, Qin J. Proteomic profiling identifies signatures associated with progression of precancerous gastric lesions and risk of early gastric cancer. *EBioMedicine* 2021; 74: 103714 [PMID: 34818622 DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103714]
- 34 Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59:1646 [PMID: 37763765 DOI: 10.3390/medicina59091646]
- 35 Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 233-254 [PMID: 36856579 DOI: 10.3322/caac.21772]
- 36 Jain S, Maque J, Galoosian A, Osuna-Garcia A, May FP. Optimal Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Curr Treat Options Oncol* 2022; 23: 474-493 [PMID: 35316477 DOI: 10.1007/s11864-022-00962-4]
- 37 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287-1297 [PMID: 24645800 DOI: 10.1056/NEJMoa1311194]
- 38 Carethers JM. Fecal DNA Testing for Colorectal Cancer Screening. *Annu Rev Med* 2020; 71: 59-69 [PMID: 31451044 DOI: 10.1146/annurev-med-103018-123125]
- 39 Bessa X, Vidal J, Balboa JC, Márquez C, Duenwald S, He Y, Raymond V, Faull I, Burón A, Álvarez-Urturi C, Castells X, Bellosillo B, Montagut C. High accuracy of a blood ctDNA-based multimodal test to detect colorectal cancer. *Ann Oncol* 2023; 34: 1187-1193 [PMID: 37805131 DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.3113]
- 40 Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, Gunu R, Ryan A, Jacobs I, Menon U, Alderton W, Gentry-Maharaj A, Timms JF. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer* 2015; 113: 268-274 [PMID: 26035703 DOI: 10.1038/bjc.2015.202]
- 41 Fan NJ, Chen HM, Song W, Zhang ZY, Zhang MD, Feng LY, Gao CF. Macrophage mannose receptor 1 and S100A9 were identified as serum diagnostic biomarkers for colorectal cancer through a label-free quantitative proteomic analysis. *Cancer Biomark* 2016; 16: 235-243 [PMID: 26682511 DOI: 10.3233/CBM-150560]
- 42 Yu JK, Zhai XH, Li XF, Zhong CH, Guo C, Yang FQ, Yuan Y, Zheng S. Identification of MST1 as a potential early detection biomarker for colorectal cancer through a proteomic approach. *Sci Rep* 2017; 7: 14265 [PMID: 29079854 DOI: 10.1038/s41598-017-14539-x]
- 43 Quesada-Calvo F, Massot C, Bertrand V, Longuespée R, Blétard N, Somja J, Mazzucchelli G, Smargiasso N, Baiwir D, De Pauw-Gillet MC, Delvenne P, Malaise M, Marques CC, Polus M, Pauw ED, Meuwis MA, Louis E. OLFM4, KNG1 and Sec24C identified by proteomics and immunohistochemistry as potential markers of early colorectal cancer stages. *Clin Proteomics* 2017; 14: 9 [PMID: 28344541 DOI: 10.1186/s12014-017-9143-3]
- 44 Okuda Y, Shimura T, Abe Y, Iwasaki H, Nishigaki R, Fukusada S, Sugimura N, Kitagawa M, Yamada T, Taguchi A, Kataoka H. Urinary dipeptidase 1 and trefoil factor 1 are promising biomarkers for early diagnosis of colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2024; 59: 572-585 [PMID: 38836911 DOI: 10.1007/s00535-024-02110-1]
- 45 Mori K, Toiyama Y, Otake K, Ide S, Imaoka H, Okigami M, Okugawa Y, Fujikawa H, Saigusa S, Hiro J, Kobayashi M, Ohi M, Tanaka K, Inoue Y, Kobayashi Y, Mohri Y, Kobayashi I, Goel A, Kusunoki M. Successful identification of a predictive biomarker for lymph node metastasis in colorectal cancer using a proteomic approach. *Oncotarget* 2017; 8: 106935-106947 [PMID: 29291001 DOI: 10.18632/oncotarget.22149]
- 46 Sun YL, Guo ZG, Liu XY, Yang LJ, Jing ZP, Cai M, Zheng ZX, Shao C, Zhang YF, Sun HD, Wang L, Wang MJ, Li J, Tian LS, Han Y, Zou SM, Gao JJ, Zhao Y, Nan P, Xie XF, Liu F, Zhou LP, Sun W, Zhao XH. Noninvasive urinary protein signatures associated with colorectal cancer diagnosis and metastasis. *Nat Commun* 2022; 13: 2757 [PMID: 35589723 DOI: 10.1038/s41467-022-30391-8]
- 47 Shao Y, Xu K, Zheng X, Zhou B, Zhang X, Wang L, Sun Y, Li D, Chen T, Wang J, Yu S, Sun L, Xu X, Dai S, Gao H, Ruan G, Liu W, Cai X, Zhu T, Qi L, Chen J, Hu W, Weng X, Zhu Y, Xiang X, Hu Z, Li J, Chen L, Shao J, Zheng S, Guo T. Proteomics profiling of colorectal cancer progression identifies PLOD2 as a potential therapeutic target. *Cancer Commun (Lond)* 2022; 42: 164-169 [PMID: 34862750 DOI: 10.1002/cac2.12240]
- 48 Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 6 [PMID: 33479224 DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3]
- 49 Du ZH, Liu XY, Wei XJ, Luo HB, Li PY, Shi MT, Guo BQ,

- Cui Y, Su ZL, Zeng JF, Si A, Cao PB, Zhou GQ. Quantitative proteomics identifies a plasma multi-protein model for detection of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2020; 10: 15552 [PMID: 32968147 DOI: 10.1038/s41598-020-72510-9]
- 50 Xing XH, Cai LS, Ouyang JH, Wang F, Li ZM, Liu MX, Wang YC, Zhou Y, Hu E, Huang CL, Wu LM, Liu JF, Liu XL. Proteomics-driven noninvasive screening of circulating serum protein panels for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2023; 14: 8392 [PMID: 38110372 DOI: 10.1038/s41467-023-44255-2]
 - 51 Zhan Z, Guan YL, Mew K, Zeng WQ, Peng ML, Hu P, Yang YX, Lu Y, Ren H. Urine α -fetoprotein and orosomucoid 1 as biomarkers of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G305-G312 [PMID: 31736338 DOI: 10.1152/ajpgi.00267.2019]
 - 52 Jiang Y, Sun AH, Zhao Y, Ying WT, Sun HC, Yang XR, Xing BC, Sun W, Ren LL, Hu B, Li CY, Zhang L, Qin GR, Zhang MH, Chen N, Zhang ML, Huang Y, Zhou JN, Zhao Y, Liu MW, Zhu XD, Qiu Y, Sun YJ, Huang C, Yan M, Wang MC, Liu W, Tian F, Xu HL, Zhou J, Wu ZY, Shi TL, Zhu WM, Qin J, Xie L, Fan J, Qian XH, He FC; Chinese Human Proteome Project (CNHPP) Consortium. Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma. *Nature* 2019; 567: 257-261 [PMID: 30814741 DOI: 10.1038/s41586-019-0987-8]
 - 53 Hu GM, Gao F, Wang GZ, Fang Y, Guo YY, Zhou J, Gu YH, Zhang CZ, Gao N, Wen Q, Qiao HL. Use of proteomics to identify mechanisms of hepatocellular carcinoma with the CYP2D6*10 polymorphism and identification of ANGPTL6 as a new diagnostic and prognostic biomarker. *J Transl Med* 2021; 19: 359 [PMID: 34412629 DOI: 10.1186/s12967-021-03038-3]
 - 54 Gao Q, Zhu HW, Dong LQ, Shi WW, Chen R, Song ZJ, Huang C, Li JQ, Dong XW, Zhou YT, Liu Q, Ma LJ, Wang XY, Zhou J, Liu YS, Boja E, Robles AI, Ma W, Wang P, Li YZ, Ding L, Wen B, Zhang B, Rodriguez H, Gao DM, Zhou H, Fan J. Integrated Proteogenomic Characterization of HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cell* 2019; 179: 561-577.e22 [PMID: 31585088 DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.052]
 - 55 Lyu JJ, Jiang MH, Zhu ZW, Wu HJ, Kang HN, Hao XJ, Cheng SS, Guo H, Shen X, Wu TC, Chang J, Wang CL. Identification of biomarkers and potential therapeutic targets for pancreatic cancer by proteomic analysis in two prospective cohorts. *Cell Genom* 2024; 4: 100561 [PMID: 38754433 DOI: 10.1016/j.xgen.2024.100561]
 - 56 Cao LW, Huang C, Zhou DC, Hu YW, Lih TM, Savage SR, Krug K, Clark WJ, Schnaubelt M, Chen LJ, Leprevost FDV, Eguez RV, Yang WM, Pan JB, Wen B, Dou YC, Jiang W, Liao YX, Shi ZA, Terekhanova NV, Cao S, Lu RJH, Li YZ, Liu RY, Zhu HX, Ronning P, Wu YG, Wyczalkowski MA, Easwaran H, Danilova L, Mer AS, Yoo S, Wang JM, Liu W, Haibe-Kains B, Thiagarajan M, Jewell SD, Hostetter G, Newton CJ, Li QK, Roehrl MH, Fenyö D, Wang P, Nesvizhskii AI, Mani DR, Omenn GS, Boja ES, Mesri M, Robles AI, Rodriguez H, Bathe OF, Chan DW, Hruban RH, Ding L, Zhang B, Zhang H; Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell* 2021; 184: 5031-5052.e26 [PMID: 34534465 DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.023]
 - 57 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
 - 58 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 12-49 [PMID: 38230766 DOI: 10.3322/caac.21820]
 - 59 Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* 2021; 326: 851-862 [PMID: 34547082 DOI: 10.1001/jama.2021.13027]
 - 60 Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhvier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406 [PMID: 30575490 DOI: 10.1056/NEJMoa1809775]
 - 61 Yu J, Ploner A, Kordes M, Löhr M, Nilsson M, de Maturana MEL, Estudillo L, Renz H, Carrato A, Molero X, Real FX, Malats N, Ye W. Plasma protein biomarkers for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2021; 148: 2048-2058 [PMID: 33411965 DOI: 10.1002/ijc.33464]
 - 62 Wu X, Zhang ZX, Chen XY, Xu YL, Yin N, Yang J, Zhu DM, Li DC, Zhou J. A Panel of Three Biomarkers Identified by iTRAQ for the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Proteomics Clin Appl* 2019; 13: e1800195 [PMID: 31025496 DOI: 10.1002/prca.201800195]
 - 63 Liu XH, Zheng WM, Wang WS, Shen HL, Liu LX, Lou WH, Wang XL, Yang PY. A new panel of pancreatic cancer biomarkers discovered using a mass spectrometry-based pipeline. *Br J Cancer* 2017; 117: 1846-1854 [PMID: 29123261 DOI: 10.1038/bjc.2017.365]
 - 64 Radon TP, Massat NJ, Jones R, Alrawashdeh W, Dumartin L, Ennis D, Duffy SW, Kocher HM, Pereira SP, Guarner posthumous L, Murta-Nascimento C, Real FX, Malats N, Neoptolemos J, Costello E, Greenhalf W, Lemoine NR, Crnogorac-Jurcevic T. Identification of a Three-Biomarker Panel in Urine for Early Detection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3512-3521 [PMID: 26240291 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2467]
 - 65 Jiang LX, Qin JJ, Dai YT, Zhao SL, Zhan Q, Cui P, Ren LJ, Wang XL, Zhang RH, Gao CX, Zhou YT, Cai SL, Wang GQ, Xie WC, Tang XM, Shi MM, Ma FF, Liu J, Wang T, Wang CF, Svrcek M, Bardier-Dupas A, Emile JF, Mestier LD, Bachet JB, Nicolle R, Cros J, Laurent-Puig P, Wei MY, Song B, Jing W, Guo SW, Zheng KL, Jiang H, Wang H, Deng XX, Chen H, Tian Q, Wang SY, Shi S, Jin G, Yin T, Fang H, Chen SJ, Shen BY. Prospective observational study on biomarkers of response in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Med* 2024; 30: 749-761 [PMID: 38287168 DOI: 10.1038/s41591-023-02790-x]
 - 66 Huang PW, Gao WN, Fu CY, Tian RJ. Functional and Clinical Proteomic Exploration of Pancreatic Cancer. *Mol Cell Proteomics* 2023; 22: 100575 [PMID: 37209817 DOI: 10.1016/j.mcp.2023.100575]
 - 67 Le Large TY, Mantini G, Meijer LL, Pham TV, Funel N, van Grieken NC, Kok B, Knol J, van Laarhoven HW, Piersma SR, Jimenez CR, Kazemier G, Giovannetti E, Bijlsma MF. Microdissected pancreatic cancer proteomes reveal tumor heterogeneity and therapeutic targets. *JCI Insight* 2020; 5:e138290 [PMID: 32634123 DOI: 10.1172/jci.insight.138290]
 - 68 Hristova VA, Chan DW. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. *Expert Rev Proteomics* 2019; 16: 93-103 [PMID: 30556752 DOI: 10.1080/14789450.2019.1559062]
 - 69 Sun YT, Selvarajan S, Zang ZL, Liu W, Zhu Y, Zhang H, Chen WY, Chen H, Li L, Cai X, Gao HH, Wu ZC, Zhao YF, Chen LR, Teng XD, Mantoo S, Lim TKH, Hariraman B, Yeow S, Alkaff SMF, Lee SS, Ruan G, Zhang QS, Zhu TS, Hu YF, Dong Z, Ge WG, Xiao Q, Wang WB, Wang GZ, Xiao JH, He Y, Wang ZH, Sun W, Qin Y, Zhu J, Zheng X, Wang LY, Zheng X, Xu KL, Shao YK, Zheng S, Liu KX, Aebersold R, Guan HX, Wu XH, Luo DC, Tian W, Li SZQ, Kon OL, Iyer NG, Guo TN. Artificial intelligence defines protein-based classification of thyroid nodules. *Cell Discov* 2022; 8: 85 [PMID: 36068205 DOI: 10.1038/s41421-022-00442-x]
 - 70 Xiao Q, Zhang FF, Xu L, Yue L, Kon OL, Zhu Y, Guo TN. High-throughput proteomics and AI for cancer biomarker discovery. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 176: 113844 [PMID: 34182017 DOI: 10.1016/j.addr.2021.113844]

10.1016/j.addr.2021.113844]

71

Hasin Y, Seldin M, Lusi A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol* 2017; 18: 83 [PMID: 28476144 DOI: 10.1186/s13059-017-1215-1]

72

Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform Biol Insights* 2020; 14: 1177932219899051 [PMID: 32076369 DOI: 10.1177/1177932219899051]

73

Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, Howard TD, Cox LA. The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine. *Int J Mol Sci* 2019; 20:4781 [PMID: 31561483 DOI: 10.3390/ijms20194781]

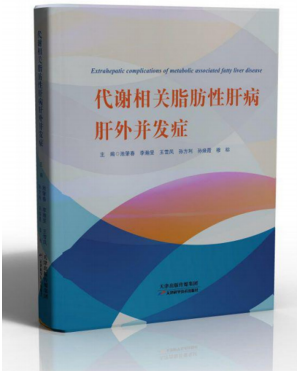
科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



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

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

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

核医学多模态分子影像助力胃肠道肿瘤精准医疗

赵靖, 王飞, 王荣福

赵靖, 王荣福, 北京大学国际医院核医学科 北京市 102206

王飞, 北京大学第一医院药剂科 北京市 100034

王荣福, 北京大学第一医院核医学科 北京市 100034

赵靖, 主治医师, 主要从事核医学影像诊断及核素治疗.

基金项目: 北京大学国际医院内科研基金, No. YN2022QN03.

作者贡献分布: 赵靖与王荣福对此文所作贡献均等, 王飞次之; 此课题由王荣福教授设计; 研究过程、查阅文献及文章初稿写作由赵靖、王飞完成; 文章修订由王荣福教授完成.

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 医学博士, 药学博士, 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: 2024-08-27

修回日期: 2024-09-23

接受日期: 2024-10-21

在线出版日期: 2024-10-28

Nuclear medicine based multimodal molecular imaging facilitates precision medicine for gastrointestinal tumors

Jing Zhao, Fei Wang, Rong-Fu Wang

Jing Zhao, Rong-Fu Wang, Department of Nuclear Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Fei Wang, Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

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

Supported by: Peking University International Hospital Research Grant, No. YN2022QN03.

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

Received: 2024-08-27

Revised: 2024-09-23

Accepted: 2024-10-21

Published online: 2024-10-28

Abstract

Gastric and colorectal cancers are the most common gastrointestinal malignancies, with high morbidity and mortality rates. Early diagnosis and accurate staging are of great significance for formulating reasonable clinical treatment plans, guiding surgical methods, effectively carrying out individualized comprehensive treatment, and estimating prognosis. As representatives of nuclear medicine based multimodal molecular imaging technologies, positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography/magnetic resonance imaging allow for obtaining the status of lesions throughout the body in one imaging procedure, and are less likely to miss distant and neighboring metastatic lesions. It is very important to truly achieve accurate disease classification and diagnosis, and develop individualized disease prevention and treatment plans. The emerging multimodal nuclide tracer molecular imaging technology has important clinical value in the diagnosis and treatment of gastric cancer and colorectal cancer. This article reviews the application and progress of the two examination methods in the diagnosis and staging of gastric cancer and colorectal cancer.

© **The Author(s) 2024.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Positron emission tomography/computed tomography; Positron emission tomography/magnetic resonance imaging; Gastric cancer; Colorectal cancer; Diagnosis; Staging

Citation: Zhao J, Wang F, Wang RF. Nuclear medicine based multimodal molecular imaging facilitates precision medicine for gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 727-734

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/727.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i10.727>

摘要

胃癌和结直肠癌是最为常见的胃肠道恶性肿瘤,其发病率和死亡率均较高。及早诊断、准确分期对于临床制定合理的治疗方案、指导手术方式、有效开展个体化综合治疗以及估计预后有非常重要的意义。正电子发射断层显像/计算机断层成像和正电子发射断层显像/核磁共振成像作为核医学多模态分子影像新技术的典范,一次显像可获得全身病灶的情况,不易遗漏邻近或远处转移的病灶,对真正实现精准的疾病分类及诊断和制定具有个体化的疾病预防和治疗方案具有重要意义。新兴的多模态核素示踪分子影像技术在胃癌和结直肠癌的诊治中均有重要的临床价值。本文就两种检查方式分别在胃癌和结直肠癌诊断、分期中的临床应用与进展进行综述。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PET/CT; PET/MR; 胃癌; 结直肠癌; 诊断分期

核心提要: 正电子发射断层显像/计算机断层成像和正电子发射断层显像/核磁共振成像可同时提供病灶的解剖形态和功能代谢信息,在胃癌和结直肠癌的原发灶诊断、局部淋巴结转移以及远处转移的检测及其疗效和预后评估中发挥了重大作用。

文献来源: 赵靖, 王飞, 王荣福. 核医学多模态分子影像助力胃肠道肿瘤精准医疗. 世界华人消化杂志 2024; 32(10): 727-734

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/727.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.727>

0 引言

近年来,核医学多模态分子影像技术发展快速,如正电子发射断层显像/计算机断层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)^[1,2]、正电子发射断层扫描/核磁共振成像(positron emission tomography/magnetic resonance imaging, PET/MR)^[3-5]等,均为无创的影像学方法,可同时获得病变的功能代谢情况与精细解剖形态信息,其在消化系统疾病诊断^[6,7],尤其在检测肿瘤病变方面具有巨大优势,越来越广泛的应用于多种肿瘤性病变的诊疗中,具有独特的临床应用价值^[8-11]。

PET/CT显像的出现,是影像学检查技术的重大突破,它标志着影像学检查进入到了多模态显像的时代。PET与CT相结合,很好的弥补了PET单独显像在解剖定位上的缺陷,实现了分子水平上对疾病的准确评估,大大提高了诊断的准确率^[12]。氟[¹⁸F]-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-Fluorodeoxy glucose, ¹⁸F-FDG)是天然葡萄糖的类似物,可作为人体的能量底物被相应的组织细胞摄取,是

目前应用最为广泛的一种正电子发射示踪剂。恶性肿瘤细胞高度异常分裂增殖,对葡萄糖的摄取增高,葡萄糖代谢速率加快^[13],¹⁸F-FDG在恶性肿瘤细胞内的摄取和滞留程度远远高于正常细胞^[14],因此在PET代谢显像时肿瘤病灶放射性分布明显高于正常组织,从而检测到病灶。标准摄取值(standard uptake value, SUV)是评价肿瘤病灶¹⁸F-FDG摄取放射性活度的半定量测定指标,研究显示SUV值与病变的恶性程度呈正比^[15],最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUVmax)是PET最常用的半定量分析指标^[16]。

PET/MR作为多模成像时代的一枝新秀,是当今应用于临床的最先进的大型医疗诊断成像设备之一,其医疗价值已得到临床公认。相对于CT来讲, MRI具有更多优势,如更佳的软组织对比度、多参数多序列多功能成像以及无电离辐射等^[17],因此¹⁸F-FDG PET/MR融合显像是一项非常有前景的检查技术,已在多种肿瘤性疾病的诊疗中显示出巨大潜力,其诊断性能被证明与PET/CT相似甚至更好^[18]。

术前合理运用核医学多模态分子影像检查对于胃肠道肿瘤的诊疗具有重要的指导作用,本文就其在胃癌和结直肠癌术前诊断和分期的应用现状和进展作一简要介绍。

1 胃癌

胃癌是全球第五大癌症^[19,20],发病率约占所有恶性肿瘤的4.9%,也是全球癌症死亡的第五大原因^[20]。在我国,胃癌的发病率和死亡率在各种恶性肿瘤中均居第三位,早诊率低,大多数患者发现时已是进展期,肿瘤负荷大,5年相对生存率在40%左右,预后较差^[21]。

1.1 PET/CT的诊断价值 目前原发胃癌的诊断和初始分期主要通过胃镜和CT完成,¹⁸F-FDG PET/CT对胃癌的早期诊断及分期的应用价值仍存在争议。总体来说, PET/CT对进展期胃癌的诊断意义较大,而早期胃癌,由于代谢相对不活跃,故¹⁸F-FDG PET/CT的检出率较低,通常不超过50%^[22]。Youn等^[23]回顾性分析了396例应用PET/CT进行术前分期的胃癌患者,结果显示, PET/CT对进展期胃癌诊断的灵敏度为74.2%,而早期胃癌的灵敏度仅为20.7%。苟丽等^[24]的研究得到了相似结果, PET/CT诊断早期胃癌的符合率仅为20.0%,而进展期胃癌符合率为81.1%。此外,胃充盈扩张程度、胃蠕动引起胃壁的生理性摄取十分常见,可能会掩盖原发病灶尤其是小病灶的¹⁸F-FDG摄取。胃的一些良性病变如炎症、溃疡等均可出现¹⁸F-FDG浓聚,因此PET/CT诊断胃癌的特异性相对不高,存在一定的假阳性率。以往有文献报道^[25],¹⁸F-FDG PET/CT对胃癌诊断的总体灵敏度和特异度分别在70%-

95%和69%-100%之间。王凯瑞等^[26]对79例患有胃部病变的患者进行回顾性分析, 结果显示¹⁸F-FDG PET/CT检查检测病灶的灵敏度高达97.4%, 诊断胃癌的特异性为75.9%(其中60例为胃腺癌), 与以往的研究结果相似。

另外, 胃癌的不同病理组织学类型, 其表达葡萄糖转运体1 (glucose transporter-1, GLUT-1)的程度存在差异, 所以对¹⁸F-FDG的摄取亦存在较大差异, 这导致¹⁸F-FDG PET/CT显像在检测原发病灶时会出现假阴性。如胃黏液腺癌, 印戒细胞癌, 低分化腺癌等GLUT-1表达水平较低或其代谢功能变异, 通常呈¹⁸F-FDG低摄取^[27,28]。此外, 相较于其他组织学类型的胃癌, 印戒细胞癌中的丙酮酸激酶M2亚型亦处于低表达水平状态^[29]。这些原因均导致了印戒细胞癌对于¹⁸F-FDG的摄取量较少, SUVmax值较低。国内有研究对不同印戒细胞成分的胃癌原发灶¹⁸F-FDG摄取情况进行分析, 结果显示印戒细胞癌的中位SUVmax为5.3, 而非印戒细胞癌的中位SUVmax为13.5, 摄取程度差异较大^[30], Liu等^[31]的研究结果也显示, 与其他组织学类型相比, 胃印戒细胞癌组的SUVmax最低。

尽管有以上诸多局限性, PET/CT检查对于胃癌原发灶及其进展程度的评估仍然有着重要的临床参考价值, ¹⁸F-FDG的摄取程度即SUVmax值可提供一些额外的诊断信息。Namikawa等^[32]回顾性分析了90例胃癌患者的¹⁸F-FDG PET/CT检查结果, 根据SUVmax定量评估¹⁸F-FDG摄取程度, 结果显示原发肿瘤的SUVmax与肿瘤大小显著相关, 提示PET/CT中¹⁸F-FDG阳性摄取可能与胃癌肿瘤进展密切相关, 预后较差。国内有研究显示, SUVmax与其CT所示胃壁厚度呈正相关, 推测¹⁸F-FDG摄取可能与病变累及深度有关^[33]。与Liu等^[31]以及Yamada等^[33]的研究结果一致。

PET/CT在诊断胃癌淋巴结转移和远处转移方面也发挥了重要作用。2022版韩国胃癌实践指南指出^[34], ¹⁸F-FDG PET/CT可作为胃癌淋巴结分期和远处转移的补充检查手段。淋巴结转移(即N分期)是胃癌手术后复发的一个重要危险因素, 其影像学评估至今仍面临较大挑战, 目前任何影像学方法都无法十分精准的检测转移性淋巴结。CT、MRI通常根据淋巴结的大小来判断有无转移, 而判断截断值从5 mm到1 cm不等^[35-37]。但是肿大淋巴结不一定是转移, 因为炎症反应也会引起相应淋巴结大小的变化; 而且转移性淋巴结也不一定会增大, 因为一些正常大小的淋巴结也可能存在微转移, 所以一部分转移性淋巴结很难通过常规影像学发现^[38,39]。

PET/CT在检测隐匿性淋巴结转移方面具有很大优势^[31,40]。¹⁸F-FDG在肿瘤细胞的聚集量可反映其代谢水平和恶性程度, 一些正常大小淋巴结的微转移灶可能有较高的代谢状态, 从而摄取较多的¹⁸F-FDG而被检出; 且在

胃的淋巴引流区域内, 干扰放射性浓聚的因素较少, 同时通过采用延迟显像等技术处理, PET/CT对诊断胃癌淋巴结转移的假阳性率较低、特异性较高^[41]。Kudou等^[42]的研究显示, PET/CT对¹⁸F-FDG摄取阳性的淋巴结转移诊断特异性高达90.5%, 但灵敏度相对较低。与Bosch等^[43]的结论相似。Findlay等^[44]的研究报告称, ¹⁸F-FDG PET/CT可以发现常规分期无法发现的淋巴结转移, 而这些胃癌患者的预后通常较差。

国内研究显示PET/CT诊断胃癌淋巴结转移的灵敏度和特异性分别在64.5%-82.3%和80.0%-96.3%之间, 但与增强CT相比, PET/CT并未显示出更高的诊断价值^[24,45]。因此, PET/CT对转移淋巴结的诊断价值有待于多中心、大宗病例的前瞻性临床研究印证。

PET/CT对于远处转移, 如肝、肺和骨的转移, 以及隐匿性、微小转移灶的检测具有较大优势^[46]。研究显示, ¹⁸F-FDG PET/CT检测远处转移的灵敏度高达85%^[24], 且其对胃癌M期诊断的灵敏度、特异性、准确率均高于增强CT^[41]。据近期研究报告估计, ¹⁸F-FDG PET/CT对于检测隐匿性转移的附加诊断价值为6%-16%^[43,47]。Bosch等^[43]的研究得出, PET/CT使19%的胃癌患者临床分期上调, 这其中有85%的患者存在其他影像学检查未发现的远处转移。Gertsen等^[47]对394名已行初始CT分期的局部进展期的胃腺癌患者进一步行PET/CT检查, 结果显示3%的患者存在远处转移, 从而改变了其临床治疗方案, 这对指导临床个性化精准医疗具有重要意义。

然而PET/CT在检测腹膜转移时的诊断准确率相对有限, 受其空间分辨率限制, 小的腹膜转移灶不易被发现, ¹⁸F-FDG摄取升高不明显, 从而易漏诊^[24,41]。腹腔镜诊断隐匿性腹膜播散的准确性相对较高^[47], 但其创伤也相对较大。

1.2 PET/MR的诊断价值 PET/MR在胃癌中的应用目前还处于探索阶段。由于图像采集期间的呼吸和胃蠕动会导致运动伪影^[31], 以及MRI多序列采集、多次屏气操作、检查时间长、费用高等, 使得MRI和PET/MR在胃癌中的应用受到一定限制^[48]。PET/MR相关临床应用报道较少。国外有学者^[49]为减少呼吸运动伪影对图像的影响, 对88例胃癌患者进行了上腹部呼吸门控和全身¹⁸F-FDG PET/MR检查, 研究发现, 与非呼吸门控PET图像相比, 呼吸门控PET/MR在评估较小的胃部病变(<30 mm)和BMI(>30)较高的胃癌患者方面具有明显优势。

另外, 有研究显示, PET/MR在胃癌的原发灶及T分期中的诊断性能可能优于PET/CT和增强CT。Zheng等^[50]对30例经胃镜确诊的胃癌患者进行PET/CT和PET/MR多序列显像, 结果显示PET/MR联合T2W-HASTE(T2W-半傅里叶单次激发快速自旋回波)对胃局部病变细节的

显示效果要优于PET/CT, 提示PET/MR与T2W-HASTE技术相结合是一种很有前景的胃癌诊断和分期影像学检查方法. 其另一研究也显示, PET/MR对T分期的总准确率为76.9%, 而PET/CT仅为57.7%, 且PET/MR的灵敏度高于PET/CT, 在T2或T3期的错诊率比PET/CT要低, 识别T1和T4期的准确率极高, 灵敏度为100%, 由此可见PET/MR在T分期方面的表现优于PET/CT^[51]. 崔建新等^[52]将PET/MR与增强CT在胃癌术前分期中的诊断效能进行比较, 结果显示PET/MR诊断的总符合率为88%, 而增强CT的总符合率为75%; 且在各个T分期的诊断中, PET/MR灵敏度均高于增强CT, 尤其是T2期. 对于早期胃癌, PET/MR也可作为内镜黏膜下剥离术提供比超声内镜更系统、更准确的证据^[31]. 综上可见, PET/MR对胃癌的原发灶诊断上有较大优势.

在阳性淋巴结识别上, 增强CT和PET/CT主要是通过大小依赖性代谢标准进行分期, 但其准确性仍然难以令人满意. PET/MR在N分期的相关指标优于增强CT和PET/CT, 准确性更高. 国内有研究对768例有病理诊断的淋巴结进行分析, 发现转移性淋巴结126例, 而直径<5 mm者占58%(73/126), PET高代谢者仅占9.5%(12/126); 其中PET/MR可以识别更多的转移淋巴结, 在N分期的总准确率为53.8%, 而PET/CT的准确率仅为34.6%^[51]. 与Liu等^[31]的研究结果相似. 崔建新等^[52]对PET/MR和增强CT在胃癌阳性淋巴结的诊断效能进行了比较, 结果表明PET/MR的灵敏度和特异性都要优于增强CT. 分析原因可能是PET/MR拥有更为多样化的诊断参数, 除了根据淋巴结大小和代谢相关标准进行鉴别以外, 还可同时使用功能成像, 通过磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图像信号变化, 并结合T2饱和脂肪序列来识别转移性淋巴结^[53], 因此PET/MR比PET/CT以及其他成像技术更具优势, 是胃癌N分期的最佳成像技术^[31,42,43].

¹⁸F-FDG PET/MR还可提高胃癌术前M分期的诊断准确性, 尤其对诊断肝转移、骨髓病变及预测胃癌可切除性方面有明显优势^[31,51,54]. 此外, 对于¹⁸F-FDG低摄取的隐匿性转移灶, PET/MR可以克服¹⁸F-FDG PET/CT的局限性, 借助MRI部分的功能成像如DWI的帮助, 提供卓越的软组织对比度以及更为详细的组织细胞功能信息, 从而具有更大优势^[55]. 对于腹膜种植的诊断, PET/MR的表现与PET/CT相似, 都无法准确识别腹膜转移, 其临床价值有限^[31,51,54].

2 结直肠癌

结直肠癌是胃肠道最常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡

率在全球恶性肿瘤中更是高居第3位和第2位^[20]. 我国结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐年上升趋势. 根据2024年全球最新癌症统计报告显示, 我国结直肠癌发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第2和第4位^[20], 已成为全球结直肠癌每年新发病例数和死亡病例数最多的国家^[55]. 结直肠癌早期症状不明显, 多数患者在确诊时已属于中晚期, 严重影响和威胁我国居民身体健康^[55].

2.1 PET/CT的诊断价值 大多数结直肠癌原发灶在PET上表现为高度摄取的放射性浓聚灶, 因此PET/CT显像的阳性率较高^[56], 但由于受到部分容积效应、肠道生理性摄取、炎性病变以及个体化差异等因素的影响, 假阳性率通常也偏高. Chung等^[57]将180名偶然发现结肠异常摄取¹⁸F-FDG的患者纳入分析, 发现140例¹⁸F-FDG摄取阳性的病灶与肠镜结果一致, 灵敏度和准确率较高, 其中86例为癌前病变或结肠腺癌, 特异性仅为47.8%.

与胃癌相似, 结直肠癌原发灶对¹⁸F-FDG的摄取程度取决于癌细胞内黏液的比重, 一般黏液腺癌和印戒细胞癌由于组织内粘液含量较高, GLUT-1表达水平较低, ¹⁸F-FDG的摄取程度较低, PET/CT显像可无明显的高代谢表现, 容易出现假阴性; 而管状腺癌通常表现为较高的葡萄糖代谢^[58]. 此种情况下, 可联合血清肿瘤标志物(如CEA、CA199等)以及其他检查结果进行综合诊断, 以免漏诊^[10].

由于有限的空间分辨率, 国家综合癌症网络的结肠癌临床实践指南并不推荐PET/CT作为结直肠癌早期诊断及分期的常规检查^[59], 因为用于结直肠癌T分期的PET/CT几乎完全依赖于CT提供的解剖和结构信息, 而平扫CT对于结直肠癌原发肿瘤的浸润深度的判断价值有限^[46,48,60]. 此外肠道的生理性摄取会在一定程度上掩盖一部分病灶尤其是小病灶的存在, 甚至某些情况下被误认为肿瘤样的表现, 从而导致误诊或漏诊^[46].

淋巴结转移是结直肠癌患者最重要的预后因素之一^[61]. PET/CT除可显示大小、位置、形态等信息外, 还可反映淋巴结的代谢活性和侵袭性, 从而综合判断淋巴结的生物学行为, 尤其在小直径淋巴结的定性方面, CT和MRI的诊断价值有限, 因此PET/CT在结直肠癌的初级N分期中是非常有用的选择^[62]. Lee等的^[63]研究显示, ¹⁸F-FDG PET/CT检测淋巴结转移的灵敏度为44%, 特异性为84%, 准确率为67%, 而CT的灵敏度、特异性和准确率分别为59%、65%和62%, PET/CT的特异性和准确率要高于常规CT, 但灵敏度较低. 一项纳入13项研究的Meta分析结果显示^[62]. ¹⁸F-FDG PET/CT对初诊结直肠癌患者淋巴结转移的检测淋巴结转移方面的总体灵敏度和特异性分别为65%和75%. 另一项荟萃分析报告表明, ¹⁸F-FDG PET/CT在检测结直肠癌患者治疗前淋巴结

转移方面的特异性高达87.9%, 灵敏度仅为42.9%^[64], 与前述研究结果相似。

对于结直肠癌远处转移的检测上, PET/CT也具有较为明显的优势。2024年韩国结肠癌诊断和治疗临床实践指南中指出^[65], PET/CT有助于发现增强CT未发现的转移性病变, 强烈建议使用PET/CT进行转移性结肠癌的治疗决策。Lee等^[64]对比分析了220名结直肠癌患者的术前¹⁸F-FDG PET/CT和增强CT的检查结果显示, 对于结直肠癌远处转移灶, ¹⁸F-FDG PET/CT的总体灵敏度为79%, 特异性为94%, 准确率为93%, 而CT的灵敏度、特异性和准确率分别为79%、87%和86%, 表明PET/CT具有更高的特异性和准确性。PET/CT对肝脏转移灶的识别也具有较高性能, 研究显示PET/CT对肝转移灶的检测灵敏度高达94%^[66]。另外, 有研究显示利用镓^{[68}Ga]-成纤维细胞活化蛋白(⁶⁸Ga-fibroblast activation protein inhibitor, ⁶⁸Ga-FAPI)进行PET/CT显像可以有效提高腹膜转移的检出率, 其诊断腹膜转移的灵敏度和特异性均为100%, 远高于¹⁸F-FDG PET/CT(灵敏度为55%), 是一种很有前景的显像方式^[67]。

2.2 PET/MR的诊断价值 PET/MR在诊断结直肠癌方面显示出巨大潜力, 目前已广泛用于结直肠癌研究。PET/MR具有较高的软组织分辨率, 能够清晰显示结直肠正常解剖结构及肿瘤大小、部位、局部浸润程度、肿瘤距结直肠系膜筋膜的距离以及邻近器官受累情况等, 为术前诊断分期提供可靠依据^[66]。初步研究表明, 对于结直肠癌, ¹⁸F-FDG PET/MR可能比目前使用的其他影像学检查方式具有更高的诊断性能, 尤其是薄层高分辨率直肠MR成像的应用, 可以清楚判断直肠癌的局部浸润情况, 使得直肠癌T分期的准确率达到了65%-86%^[48]。在T2WI图像上可清楚地显示直肠壁的结构, 黏膜层呈低信号, 黏膜下层呈相对高信号, 固有肌层显示相对低信号, 直肠周围系膜内脂肪呈高信号, 直肠系膜筋膜呈线性低信号^[68], 从而准确判断肿瘤的浸润深度、距直肠系膜筋膜的距离并评估手术环周切缘的性质, 为手术计划的制定和预测患者预后提供精准信息。另外, 磁共振功能成像, 如DWI在临床上也有很大的应用价值, 直肠癌原发灶在DWI上呈明显高信号, 而正常的肠壁、肠内容物及周围组织为低信号, 对比度明显增加; 合适的b值可较好显示肿瘤组织扩散受限程度, 以利于直肠癌诊断, 进一步增加对病灶浸润程度的诊断准确率^[56]。有研究显示, PET/MR对直肠癌T分期的诊断准确率明显高于PET/CT, 因为MRI在评估直肠癌T分期方面比CT具有更高的分辨率^[69], 尤其是PET/MRI中专用的高分辨率直肠MRI部分可能比PET/CT更适合对直肠癌的T分期和环周切缘进行高精度评估^[48]。

诊断淋巴结转移的一大难点在于很多肿大的淋巴结实际为反应性增生淋巴结, 而且这些炎性淋巴结也可摄取¹⁸F-FDG而呈高代谢状态, 因此临床上经常会出现将这部分淋巴结误诊为转移性淋巴结的情况。PET/MR可以为临床提供更多的参考数值, 如更加准确的淋巴结最大短径、边缘是否规则、淋巴结内信号是否均匀、ADC值以及¹⁸F-FDG摄取程度等, 最大程度地综合影像学信息, 比单独MRI检查有更高的N分期准确性^[70]。冯文汉^[71]的研究显示, 在结直肠癌分期中, PET/MR诊断转移性淋巴结的准确率及特异性率均较高。Mirshahvalad等^[72]将18项研究共1534名结直肠癌患者纳入荟萃分析, 结果显示PET/MR在结直肠癌N分期的总灵敏度和特异性分别为81%和88%; 另外ADC图可以直观显示肿瘤侵袭性并区分良恶性^[73], 联合使用DWI和ADC图可以显著提高PET/MR的诊断效能。

¹⁸F-FDG PET/MR在检测远处转移方面具有很高的准确性, 可为结直肠癌检测提供“一站式服务”。一项Meta分析显示, PET/MR诊断结直肠癌M分期的总灵敏度和特异性分别为97%和90%^[72]。另外, ¹⁸F-FDG PET/MR在识别肝转移方面具有显著优势。肝脏是结直肠癌患者最常见的远处转移部位, 超过一半的结直肠癌患者在病程中会出现肝转移^[48]。PET或PET/CT可能会漏掉小的肝转移灶, 而MRI对检测较小(<10 mm)的肝脏病变(包括肝被膜及被膜下区域的病灶)具有更高的灵敏度, 且肝细胞特异性增强MRI联合DWI序列对肝转移的评估具有更出色的诊断性能, 因此MRI是评估肝转移的首选方式^[66,74]。鉴于MRI相对于CT的优势以及PET的高灵敏度, PET/MRI的一个潜在优势是能够更好地显示“隐匿性”或“不确定”的病变^[18,75]。肺部MRI在检测肺结节方面局限性较大, 因此, PET/MR对转移肺结节的检出率(仅为52.9%^[76])要低于CT和PET/CT, 因此有学者推出了自由呼吸超短回波时间(ultra-short Time of Echo, UTE)序列, 与MRI传统技术相比, UTE对肺结节的检测表现出明显更高的灵敏度, 尤其是对于小于5 mm的小结节^[77]。

总体来说, PET/MR可以增加单独CT或MRI在检测转移性病变以及不确定性病变方面的价值, 在某些方面与PET/CT各有优势, 有助于为结直肠癌患者选择更合适的治疗策略。

3 结论

PET/CT和PET/MR作为高效的非侵入性恶性肿瘤检测技术, 是对传统影像检查模式的一种革新, 不仅可对胃癌和结直肠癌进行精准定位, 同时可以高效评估肿瘤解剖形态、分子代谢及功能信息, 提供更精准的疾病特征, 在诊断原发灶情况、局部淋巴转移和远处转移等方面

具有非常重要的临床应用价值. 相比于常规其他影像学检查方式, 核医学分子影像技术PET/CT和PET/MR可为临床诊疗提供更为充分的影像学依据^[78]. PET/CT在恶性肿瘤中的临床价值已被广泛研究并得到临床公认^[13,14]. 世界首创全景PET/CT(total-body PET/CT)具备194 cm的超长轴向视野, 一次扫描可完整覆盖整个人体. 相较于传统PET/CT设备, total-body PET/CT具有40倍灵敏度和6倍信噪比的提升, 实现了全身同时动态成像的技术突破, 从而能准确地获得各脏器同步化的动力学参数指标, 开启了一个全新的total-body PET显像时代^[79]. PET/MR同时兼备MR高空间分辨率和高软组织分辨能力的特点, 与PET的高探测灵敏度和靶向示踪特异性相结合, 具有高度互补性. 同时MR成像软件可保证多次扫描的100%定位一致性, 便于治疗前后的随访观察, 从而为临床诊断的准确性提供了最为可靠的保障. PET/MR作为更新兴的分子影像技术, 目前业界对于PET/MR的研究报道不多, 研究内容也并不全面. 尽管仍然有许多技术性挑战存在, 临床对比研究也有一定难度, 但可以预测PET/MR会成为一种非常有应用前景和重要临床价值的影像诊断方法. 因此, 核医学多模态分子影像技术-PET/CT和PET/MR在精准医疗将发挥极大作用^[80].

4 参考文献

- 王荣福. PET/CT分子影像新技术在肿瘤中的应用. 肿瘤学杂志 2011; 17: 727-729
- 王强, 王荣福. PET/CT多模态显像技术特点及临床应用进展. 中国医学装备 2013; 10: 60-62
- 王强, 王荣福. 当代最先进分子影像新技术-PET/MRI. 中国医疗器械信息 2011; 17: 4-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6586.2011.04.002]
- 申强, 李建红, 王荣福. PET-MRI新技术应用进展. 中国医学装备 2017; 14: 7-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8270.2017.04.001]
- 赵倩, 李娟, 王荣福. PET/MRI显像技术与其他分子影像技术的比较. 中国医学装备 2013; 10: 4-7
- 王荣福, 庞小溪, 刘敏, 霍焱. 99mTc-GSA肝受体显像在肝功能评估临床研究应用及进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1903-1909 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i21.1903]
- 王荣福, 陈雪祺. 核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用及研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2315-2321 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i26.2315]
- 王荣福. PET/CT在胰腺癌临床应用中的进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1830-1834 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.16.011]
- 吴彩霞, 王荣福. 正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的临床应用及研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28: 925-932 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i18.925]
- 张旭初, 张建华, 王荣福, 范岩, 付占立, 闫平, 赵光宇, 白艳霞. 18F-FDG PET/CT联合多种肿瘤标志物在结直肠癌中分化腺癌术后复发及转移中的应用价值. 北京大学学报(医学版) 2019; 51: 1071-1077 [DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.017]
- 王荣福, 于明明. PET/CT在肿瘤临床中的应用价值. 肿瘤学杂志 2009; 15: 73-75
- 王荣福, 王飞. 多模态生物医学成像技术-PET/CT的临床应用价值. 肿瘤学杂志 2017; 23: 461-463 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B001]
- 王荣福. PET/CT肿瘤诊断学. 北京: 北京大学医学出版社 2008: 1-15
- 田嘉禾. PET、PET/CT诊断学. 北京: 化学工业出版社医学出版分社 2007: 237
- Ghooshkhane H, Treglia G, Sabouri G, Davoodi R, Sadeghi R. Risk stratification and prognosis determination using (18)F-FDG PET imaging in endometrial cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 669-676 [PMID: 24472411 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.039]
- 俞建华, 王荣福. 正电子发射断层代谢显像标准摄取值及定量分析的问题与对策. 中国医学影像技术 2005; 21: 791-794 [DOI: 10.3321/j.issn.1003-3289.2005.05.042]
- Sotoudeh H, Sharma A, Fowler KJ, McConathy J, Dehdashti F. Clinical application of PET/MRI in oncology. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44: 265-276 [PMID: 27007987 DOI: 10.1002/jmri.25161]
- Crimi F, Vallengia S, Baffoni L, Stramare R, Lacognata C, Spolverato G, Albertoni L, Spimpolo A, Evangelista L, Zucchetta P, Cecchin D, Pucciarelli S. [18F]FDG PET/MRI in rectal cancer. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 281-290 [PMID: 33517562 DOI: 10.1007/s12149-021-01580-0]
- Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, Meheus F, Verhoeven RHA, Vignat J, Laversanne M, Ferlay J, Soerjomataram I. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine* 2022; 47: 101404 [PMID: 35497064 DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101404]
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-263 [PMID: 38572751 DOI: 10.3322/caac.21834]
- 蒋金玲, 周尘飞, 王超, 赵丽琴, 吴玮珩, 张俊. 2022年度胃癌研究和诊疗新进展. 中国癌症杂志 2023; 33: 303-314 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.04.001]
- Chung HW, Kim JH, Sung IK, Lee SY, Park HS, Shim CS, Bang HY, So Y, Lee EJ. FDG PET/CT to predict the curability of endoscopic resection for early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 759-764 [PMID: 30603905 DOI: 10.1007/s00432-018-02832-9]
- Youn SH, Seo KW, Lee SH, Shin YM, Yoon KY. 18F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography: Computed Tomography for Preoperative Staging in Gastric Cancer Patients. *J Gastric Cancer* 2012; 12: 179-186 [PMID: 23094230 DOI: 10.5230/jgc.2012.12.3.179]
- 苟丽, 高峰. 探讨¹⁸F-FDG PET/CT检查在胃癌中的分期及诊断价值. 新疆医学 2017; 47: 962-965
- Wu CX, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4574-4585 [PMID: 24782610 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4574]
- 王凯瑞, 赵多文, 王嘉彤, 郭丽, 杨海燕, 李涛, 赵倩. ¹⁸F-FDG PET/CT在胃癌诊断中应用价值. 中华肿瘤防治杂志 2020; 27: 554-558 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2020.07.10]
- Tao J, Zhang Y, Wang T. Potential Role of Glucose Transporter-1 Expression in Gastric Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Iran J Public Health* 2020; 49: 2044-2053 [PMID: 33708725 DOI: 10.18502/ijph.v49i11.4719]
- Choi BH, Song HS, An YS, Han SU, Kim JH, Yoon JK. Relation between fluorodeoxyglucose uptake and glucose transporter-1 expression in gastric signet ring cell carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2011; 45: 30-35 [PMID: 24899975 DOI: 10.1007/s13139-010-0058-4]
- Lim JY, Yoon SO, Seol SY, Hong SW, Kim JW, Choi SH, Cho JY. Overexpression of the M2 isoform of pyruvate kinase is an adverse prognostic factor for signet ring cell gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4037-4043 [PMID: 22912555 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4037]
- 郑朋腾, 童冠圣. ¹⁸F-FDG PET/CT对不同印戒细胞成分胃癌的诊断价值. 中国医学影像学杂志 2021; 2: 560-564, 569 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.06.008]

- 31 Liu Y, Zheng D, Liu JJ, Cui JX, Xi HQ, Zhang KC, Huang XH, Wei B, Wang XX, Xu BX, Li K, Gao YH, Liang WQ, Tian JH, Chen L. Comparing PET/MRI with PET/CT for Pretreatment Staging of Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 9564627 [PMID: 30863443 DOI: 10.1155/2019/9564627]
- 32 Namikawa T, Okabayshi T, Nogami M, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K. Assessment of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in the preoperative management of patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 649-655 [PMID: 23877653 DOI: 10.1007/s10147-013-0598-6]
- 33 Yamada K, Urakawa N, Kanaji S, Hasegawa H, Yamamoto M, Yamashita K, Matsuda T, Oshikiri T, Suzuki S, Kakeji Y. Preoperative prediction of the pathological stage of advanced gastric cancer by (18)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *Sci Rep* 2022; 12: 11370 [PMID: 35790785 DOI: 10.1038/s41598-022-14965-6]
- 34 Kim TH, Kim IH, Kang SJ, Choi M, Kim BH, Eom BW, Kim BJ, Min BH, Choi CI, Shin CM, Tae CH, Gong CS, Kim DJ, Cho AE, Gong EJ, Song GJ, Im HS, Ahn HS, Lim H, Kim HD, Kim JJ, Yu JJ, Lee JW, Park JY, Kim JH, Song KD, Jung M, Jung MR, Son SY, Park SH, Kim SJ, Lee SH, Kim TY, Bae WK, Koom WS, Jee Y, Kim YM, Kwak Y, Park YS, Han HS, Nam SY, Kong SH; Development Working Groups for the Korean Practice Guidelines for Gastric Cancer 2022 Task Force Team. Korean Practice Guidelines for Gastric Cancer 2022: An Evidence-based, Multidisciplinary Approach. *J Gastric Cancer* 2023; 23: 3-106 [PMID: 36750993 DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e11]
- 35 韩超, 陈新晖, 赵宝琼, 曹辉, 王常雨. MSCT用于胃癌淋巴结转移早期诊断的临床价值. *海南医学* 2021; 32: 746-749 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.06.018]
- 36 陶华, 申晋疆. 64排螺旋CT对胃癌淋巴结转移的诊断价值及诊断准确率的影响. *肿瘤影像学* 2020; 29: 314-318 [DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.03.019]
- 37 Okada Y, Fujiwara Y, Yamamoto H, Sugita Y, Yasuda T, Doki Y, Tamura S, Yano M, Shiozaki H, Matsuura N, Monden M. Genetic detection of lymph node micrometastases in patients with gastric carcinoma by multiple-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Cancer* 2001; 92: 2056-2064 [PMID: 11596020 DOI: 10.1002/1097-0142(20011015)92:8<2056::aid-cnrcr1545>3.0.co;2-I]
- 38 Bottiroli S, Viana M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Galli F, Vegni E, Pazzi S, Nappi G, Tassorelli C. Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia* 2016; 36: 1356-1365 [PMID: 26879321 DOI: 10.1177/0333102416631960]
- 39 Viana M, Bottiroli S, Sances G, Ghiotto N, Allena M, Guaschino E, Nappi G, Tassorelli C. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2018; 38: 2045-2057 [PMID: 29635935 DOI: 10.1177/0333102418761047]
- 40 Ma D, Zhang Y, Shao X, Wu C, Wu J. PET/CT for Predicting Occult Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer. *Curr Oncol* 2022; 29: 6523-6539 [PMID: 36135082 DOI: 10.3390/curroncol29090513]
- 41 崔莹. 18F-FDG PET/CT在胃癌诊断及术前分期中的价值及其与增强CT的比较研究. 上海: 第二军医大学 2014 [DOI: 10.7666/d.D586144]
- 42 Kudou M, Kosuga T, Kubota T, Okamoto K, Komatsu S, Shoda K, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Arita T, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Otsuji E. Value of Preoperative PET-CT in the Prediction of Pathological Stage of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1633-1639 [PMID: 29626306 DOI: 10.1245/s10434-018-6455-0]
- 43 Bosch KD, Chicklore S, Cook GJ, Davies AR, Kelly M, Gossage JA, Baker CR. Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47: 759-767 [PMID: 31377821 DOI: 10.1007/s00259-019-04429-x]
- 44 Findlay JM, Antonowicz S, Segaran A, El Kafsi J, Zhang A, Bradley KM, Gillies RS, Maynard ND, Middleton MR. Routinely staging gastric cancer with (18)F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *Eur Radiol* 2019; 29: 2490-2498 [PMID: 30643947 DOI: 10.1007/s00330-018-5904-2]
- 45 杜江华, 聂聪科, 王云玲. 能量CT与PET/CT成像在胃癌淋巴结评估中的应用价值. *临床消化病杂志* 2018; 30: 10-14 [DOI: 10.3870/lcdx.jissn.1005-541X.2018.01.03]
- 46 王荣福, 陈雪祺. PET/CT在消化系统肿瘤应用的现状与进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4652-4659 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4652]
- 47 Gertsen EC, Brenkman HJF, van Hillegersberg R, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, van Lanschot JJB, Lagarde SM, Wijnhoven BPL, de Stuur WO, Hartgrink HH, Stoot JHMB, Hulsewe KWE, Spillenaar Bilgen EJ, van Det MJ, Kouwenhoven EA, van der Peet DL, Daams F, van Grieken NCT, Heisterkamp J, van Etten B, van den Berg JW, Pierie JP, Eker HH, Thijssen AY, Belt EJT, van Duijvendijk P, Wassenaar E, van Laarhoven HWM, Wevers KP, Hol L, Wessels FJ, Haj Mohammad N, van der Meulen MP, Frederix GWJ, Vegt E, Siersema PD, Ruurda JP; PLASTIC Study Group. 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). *JAMA Surg* 2021; 156: e215340 [PMID: 34705049 DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5340]
- 48 Lee DH, Lee JM. Whole-body PET/MRI for colorectal cancer staging: Is it the way forward? *J Magn Reson Imaging* 2017; 45: 21-35 [PMID: 27346172 DOI: 10.1002/jmri.25337]
- 49 Gülbahar Ateş S, Aydos U, Akdemir ÜÖ, Yüksel O, Üner A, Dursun A, Atay LÖ. Respiratory-gated (18)F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of Primary Gastric Lesions and Gastric Lymph Nodes in Patients with Gastric Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2022; 34: 810-818 [PMID: 36192283 DOI: 10.1016/j.clon.2022.09.044]
- 50 Zheng D, Liu Y, Liu J, Li K, Lin M, Schmidt H, Xu B, Tian J. Improving MR sequence of 18F-FDG PET/MR for diagnosing and staging gastric Cancer: a comparison study to (18)F-FDG PET/CT. *Cancer Imaging* 2020; 20: 39 [PMID: 32546207 DOI: 10.1186/s40644-020-00317-y]
- 51 郑冬, 刘怡, 刘家金, 李科, 徐白莹, 田嘉禾. PET/MRI在胃癌术前分期的应用及与PET/CT比较研究. *中国医学影像学杂志* 2021; 29: 879-884 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.09.005]
- 52 崔建新, 刘怡, 鲁意迅, 王宁, 刘家金, 邵明哲. PET/MRI与增强CT对胃癌术前分期诊断价值的比较. *解放军医学院学报* 2020; 41: 147-150, 163 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.02.014]
- 53 Ge YX, Hu SD, Wang Z, Guan RP, Zhou XY, Gao QZ, Yan G. Feasibility and reproducibility of T2 mapping and DWI for identifying malignant lymph nodes in rectal cancer. *Eur Radiol* 2021; 31: 3347-3354 [PMID: 33185752 DOI: 10.1007/s00330-020-07359-7]
- 54 Lee DH, Kim SH, Joo I, Hur BY, Han JK. Comparison between 18F-FDG PET/MRI and MDCT for the assessment of preoperative staging and resectability of gastric cancer. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1085-1091 [PMID: 27161056 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.015]
- 55 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023版). *中华消化外科杂志* 2023; 22: 667-698 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230526-00236]
- 56 张媛, 陈志仁, 梁妍, 王岩. PET-MRI检查技术在结直肠癌诊断中的应用进展. *中国实验诊断学* 2021; 25: 134-136 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.01.040]
- 57 Chung SM, Kim KO, Cho IH, Kim TN. Clinicopathological analysis and risk factors of advanced colorectal neoplasms incidentally detected by 18F-FDG PET-CT. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatol 2017; 29: 407-413 [PMID: 27926665 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000808]
- 58 王荣福. 符合线路探测正电子成像与临床. 北京: 北京大学医学出版社 2004: 252-259
- 59 Benson AB, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen SA, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Haste P, Hecht JR, Hoffe S, Hunt S, Hussan H, Johung KL, Joseph N, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Malla M, Maratt JK, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Shogan B, Skibber JM, Sofocleous CT, Tavakkoli A, Willett CG, Wu C, Gurski LA, Snedeker J, Jones F. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; 22 [PMID: 38862008 DOI: 10.6004/jnccn.2024.0029]
- 60 龚淦楠, 陈卫昌. PET/CT在结直肠癌术前应用的现状和进展. *胃肠病学* 2022; 27: 618-622 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2022.10.007]
- 61 Zhou L, Wang JZ, Wang JT, Wu YJ, Chen H, Wang WB, Cao F, Cheng GX. Correlation analysis of MR/CT on colorectal cancer lymph node metastasis characteristics and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1219-1225 [PMID: 28387910]
- 62 Dahmarde H, Parooie F, Salarzaei M. Is (18)F-FDG PET/CT an Accurate Way to Detect Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging* 2020; 2020: 5439378 [PMID: 32733174 DOI: 10.1155/2020/5439378]
- 63 Lee JY, Yoon SM, Kim JT, Kim KB, Kim MJ, Park JG, Lee TG, Lee SJ, Koong SS, Han JH, Chae HB, Park SM, Yoon SJ. Diagnostic and prognostic value of preoperative (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for colorectal cancer: comparison with conventional computed tomography. *Intest Res* 2017; 15: 208-214 [PMID: 28522951 DOI: 10.5217/ir.2017.15.2.208]
- 64 Lu YY, Chen JH, Ding HJ, Chien CR, Lin WY, Kao CH. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET or PET/CT. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 1127-1133 [PMID: 23000829 DOI: 10.1097/MNM.0b013e328357b2d9]
- 65 Ryu HS, Kim HJ, Ji WB, Kim BC, Kim JH, Moon SK, Kang SI, Kwak HD, Kim ES, Kim CH, Kim TH, Noh GT, Park BS, Park HM, Bae JM, Bae JH, Seo NE, Song CH, Ahn MS, Eo JS, Yoon YC, Yoon JK, Lee KH, Lee KH, Lee KY, Lee MS, Lee SH, Lee JM, Lee JE, Lee HH, Ihn MH, Jang JH, Jeon SK, Chae KJ, Choi JH, Pyo DH, Ha GW, Han KS, Hong YK, Hong CW, Kwak JM. Colon cancer: the 2023 Korean clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Coloproctol* 2024; 40: 89-113 [PMID: 38712437 DOI: 10.3393/ac.2024.00059.0008]
- 66 Nickel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674-684 [PMID: 20829538 DOI: 10.1148/radiol.10100729]
- 67 Kömek H, Can C, Kaplan İ, Gündoğan C, Kepenek F, Karaoglan H, Demirkıran A, Ebinç S, Güzel Y, Gündeş E. Comparison of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [(18)F]FDG PET/CT in colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 3898-3909 [PMID: 35578038 DOI: 10.1007/s00259-022-05839-0]
- 68 Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16964-16975 [PMID: 25493009 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16964]
- 69 Paspulati RM, Partovi S, Herrmann KA, Krishnamurthi S, Delaney CP, Nguyen NC. Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: a pilot study. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1415-1425 [PMID: 26112492 DOI: 10.1007/s00261-015-0474-0]
- 70 Catalano OA, Lee SI, Parente C, Cauley C, Furtado FS, Striar R, Soricelli A, Salvatore M, Li Y, Umutlu L, Cañamaque LG, Goshar D, Mahmood U, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Wo J, Hong TS, Kunitake H, Bordeianou L, Berger D, Ricciardi R, Rosen B. Improving staging of rectal cancer in the pelvis: the role of PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 1235-1245 [PMID: 33034673 DOI: 10.1007/s00259-020-05036-x]
- 71 冯文汉. PET/MRI在结直肠癌分期中的应用. 吉林: 长春中医药大学 2022
- 72 Mirshahvalad SA, Hinzpeter R, Kohan A, Anconina R, Kulanthaivelu R, Ortega C, Metser U, Veit-Haibach P. Diagnostic performance of [(18)F]-FDG PET/MR in evaluating colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 4205-4217 [PMID: 35705874 DOI: 10.1007/s00259-022-05871-0]
- 73 García-Figueiras R, Baleato-González S, Padhani AR, Luna-Alcalá A, Marhuenda A, Vilanova JC, Osorio-Vázquez I, Martínez-de-Alegría A, Gómez-Caamaño A. Advanced Imaging Techniques in Evaluation of Colorectal Cancer. *Radiographics* 2018; 38: 740-765 [PMID: 29676964 DOI: 10.1148/rg.2018170044]
- 74 Chung WS, Kim MJ, Chung YE, Kim YE, Park MS, Choi JY, Kim KW. Comparison of gadoteric acid-enhanced dynamic imaging and diffusion-weighted imaging for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 345-353 [PMID: 21702068 DOI: 10.1002/jmri.22671]
- 75 Yoon JH, Lee JM, Chang W, Kang HJ, Bandos A, Lim HJ, Kang SY, Kang KW, Ryoo SB, Jeong SY, Park KJ. Initial M Staging of Rectal Cancer: FDG PET/MRI with a Hepatocyte-specific Contrast Agent versus Contrast-enhanced CT. *Radiology* 2020; 294: 310-319 [PMID: 31793850 DOI: 10.1148/radiol.2019190794]
- 76 Kang B, Lee JM, Song YS, Woo S, Hur BY, Jeon JH, Paeng JC. Added Value of Integrated Whole-Body PET/MRI for Evaluation of Colorectal Cancer: Comparison With Contrast-Enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: W10-W20 [PMID: 26700358 DOI: 10.2214/AJR.14.13818]
- 77 Burris NS, Johnson KM, Larson PE, Hope MD, Nagle SK, Behr SC, Hope TA. Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System. *Radiology* 2016; 278: 239-246 [PMID: 26133050 DOI: 10.1148/radiol.2015150489]
- 78 王荣福. 分子核医学应用研究进展. 中国临床医学影像杂志 2008; 19: 585-590 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2008.08.015]
- 79 杜毓菁, 王荣福. 全景PET/CT的研究进展及轴向视场的新突破. CT理论与应用研究 2018; 27: 675-682 [DOI: 10.15953/j.1004-4140.2018.27.05.15]
- 80 庞小溪, 霍焱, 王荣福. 精准医学时代的核医学分子影像. 标记免疫分析与临床 2016; 23: 1119-1122, 1133 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2016.10.003]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肝癌背后的血小板

张萌, 李亚萍, 贺娜, 党双锁

张萌, 李亚萍, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

贺娜, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

张萌, 博士研究生, 主要从事病毒感染与免疫、肿瘤基础与临床的研究。

基金项目: 大学生创新创业训练计划-创新训练项目, No. 121524049.

作者贡献分布: 本文由张萌和李亚萍撰写完成; 贺娜和党双锁负责校对、审核与指导。

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市新城区西五路, 西安交通大学第二附属医院感染科. dang212@126.com

收稿日期: 2024-08-14

修回日期: 2024-09-04

接受日期: 2024-09-19

在线出版日期: 2024-10-28

Platelets in liver cancer

Meng Zhang, Ya-Ping Li, Na He, Shuang-Suo Dang

Meng Zhang, Ya-Ping Li, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 71004, Shaanxi Province, China

Na He, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program - Innovation Training Program, No. 121524049.

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, West Fifth Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2024-08-14

Revised: 2024-09-04

Accepted: 2024-09-19

Published online: 2024-10-28

Abstract

Platelets are an important component of blood. In addition

to the key role in the process of hemostasis and coagulation, platelets also have an important role in the occurrence and development of a variety of tumors. Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Because its development process usually follows the hepatitis-cirrhosis-liver cancer sequence, it is often accompanied by platelet changes. Research on platelets and the development of liver cancer has obtained much new evidence that activated platelets can promote the occurrence and development of liver cancer through direct contact or indirect contact. Therapeutic strategies targeting platelets have the potential to reduce the occurrence and progression of tumors. This article summarizes the research on platelets in liver cancer.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Platelets; Chronic liver disease; Treatment

Citation: Zhang M, Li YP, He N, Dang SS. Platelets in liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(10): 735-741

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/735.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i10.735>

摘要

血小板作为血液中的重要成分,除了在机体的止血、凝血过程中发挥关键作用外,近年来研究发现血小板在多种肿瘤的发生和发展中也扮演着重要角色。原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,因其在发生发展过程多表现为肝炎、肝硬化再到肝癌的发展历程,其中常伴有血小板的变化。关于血小板与肝癌发生发展的研究也取得了越来越多新的证据,活化的血小板可以通过直接接触或者非直接接触途径促进肝癌的发生和发展,靶向血小板的治疗策略则有可能减少肿瘤的发生和发展。基于此,本文对血小板与肝癌相关研究综述,以期便于大家了解并予以关注。

关键词: 肝癌; 血小板; 慢性肝病; 治疗

核心提要: 近年来, 研究发现血小板在肝癌的发生与发展过程中发挥着复杂而又重要的多重作用, 靶向血小板的治疗策略则有可能减少肿瘤的发生和发展, 但相关机制仍有待于更深入的研究。

文献来源: 张萌, 李亚萍, 贺娜, 党双锁. 肝癌背后的血小板. 世界华人消化杂志 2024; 32(10): 735–741

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/735.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.735>

0 引言

血小板作为血液系统中除白细胞和红细胞外的重要成分, 是骨髓中的成熟巨核细胞通过胞浆脱落所形成的碎片, 主要认为其在机体止血和凝血过程中发挥关键作用。一直以来很少会关注到血小板与肿瘤之间的关系, 但近年来越来越多的研究表明, 血小板似乎在多种肿瘤的发生中起着复杂的作用。肝脏作为机体重要脏器之一, 全身血液约每3分钟被肝脏过滤一次, 并且几乎合成所有凝血因子, 因此, 血小板的数量与功能变化与肝脏在结构与功能密不可分。

肝癌作为一种常见的恶性肿瘤, 其发病因主要包括病毒感染、非酒精性脂肪性、黄曲霉毒素B1暴露、酒精性肝病等。大多数肝病经历了从慢性肝炎到肝硬化再到肝癌的发展历程, 这一过程中常伴随血小板减少的现象。近年来研究发现, 血小板数量的变化不仅参与了肝病进展, 更为重要的是其在肝脏癌变的过程中也发生了质的变化。这表明血小板不仅仅是止血的关键因子, 还通过多种复杂机制深度影响着肿瘤的进展。因此, 肝癌背后的血小板并不简单, 血小板的变化究竟是肝病进程中的继发变化, 还是这些变化同时影响疾病的进展? 基于此, 本文聚焦于肝癌发生前后血小板变化研究, 以期理解血小板在肝癌发生中的可能作用及其机制研究进展提供依据。

1 血小板在肝炎和肝硬化中的变化及其功能影响

早在20世纪初, 肝病引起的小血小板减少症就已有报道。血小板减少是肝病最常见的肝外表现之一。据统计, 慢性肝炎患者的血小板减少症患病率为6%-16%, 肝硬化患者血小板减少症患病率高达78%^[1]。肝硬化患者血小板的减少往往会导致其他并发症的出现, 例如合并上消化道出血人数大幅度增加, 并伴有凝血和纤溶功能的失衡^[2,3]。此外, 学者们还注意到病因因素对肝病中血小板

减少的影响, 研究表明与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相比, 丙型肝炎病毒感染似乎与更高的血小板减少发生率相关^[4,5]。同时还有研究发现乙型肝炎肝硬化患者HBV-DNA载量与血小板数量呈负相关^[6]。

除了关注肝病中血小板数量的变化外, 其功能也引起了学者的关注。血小板表面存在的多种受体和分泌分子参与了炎症、免疫调节、组织再生与修复以及肿瘤免疫等多个生物学过程^[7,8]。作为对感染和炎症等刺激的反应, 血小板会被不同程度地激活^[9]。我国学者的研究发现, 在HBV感染期间血小板的活化加剧着肝脏炎症并促进了纤维化的发生^[10]。还有研究发现肝硬化患者尤其是失代偿期肝硬化患者的血小板聚集能力显著升高, 且与预后不良相关^[11]; 有合并消化道静脉曲张出血患者的血小板活化及聚集功能也显著升高^[12,13]。然而, 也有研究在非酒精性脂肪性肝病中认为肝硬化患者的血小板活化功能是降低的^[14]。

研究发现, 肝病患者的血小板减少主要与以下因素有关: 血小板生成素分泌减少, 病毒、药物及酒精引起的骨髓抑制从而导致血小板的生成减少; 脾功能亢进、免疫性抗体的产生等导致血小板的破坏增加; 以及血小板分布异常和消耗增加等^[15]。在血小板功能方面, 目前的更多的研究认为, 肝病患者中血小板功能处于增强状态, 这意味着肝病患者其血小板活化是增加的。然而, 这种功能增强究竟是由于血小板数量减少引起的代偿性反应, 还是由于疾病进展导致血小板自发性活化, 又或者是两者皆有, 目前尚无明确定论。

2 血小板在肝癌中的复杂变化

早在1877年就有学者发现了肿瘤患者中常伴有血小板增多的现象, 例如卵巢癌^[16]、肺癌^[17]、肾癌^[18]和胃癌^[19]在内的多种癌症中, 血小板增多多与不良生存率、肿瘤转移等密切相关。Giannakeas等学者的回顾性^[20]和病例对照研究^[21]也发现, 血小板计数升高似乎与多种癌症风险增加有关。然而, 这些研究大多停留在肿瘤存在时血小板数量变化的层面。

对于肝癌患者的血小板变化, 早期研究主要关注血小板数目的降低, 这是因为肝癌通常大多是由肝炎和肝硬化逐步进展而来, 血小板减少似乎是预期的结果。然而, 一些学者观察到不一样的现象, 即部分肝癌患者的血小板数量反而升高的。有研究报道, 虽然肝癌患者血小板数量水平通常低于健康人群, 但随着肝脏肿瘤细胞的浸润, 血小板数量会逐渐增加^[22]。一项针对1154例原发性肝癌患者的回顾性研究发现, 血小板增多和较大的肿瘤体积, 更高的甲胎蛋白水平以及不良的生存率密切相关^[23]。另一项来自台湾的研究则认为肝癌由于伴随肝硬

化而导致的血小板减少可能使肝癌转移的发生率相对较低, 而高血小板计数则成为了肝癌肝外转移的高风险标志^[24]. 血小板计数的增多或减少均被认为是肝癌发生和预后的危险因素, 这提示血小板数量的变化在肝癌患者中具有复杂的表现, 既可能降低也可能升高, 不同的血小板计数水平可能与肝癌的预后和转移风险相关.

近来, 血小板数量与功能在肝癌微环境、炎症反应和肝脏病理状态中的作用也引起重视和广泛关注. 研究发现肝癌患者的血小板活化指标水平升高, 其他肿瘤患者血液中血小板释放物也增多, 如血小板因子4(platelet factor 4, PF4)^[25], 可溶性P-选择素^[26]和 β -血小板球蛋白^[27]等. 肝硬化肝细胞癌患者与未合并肝细胞癌患者相比, 其血小板聚集能力也明显增加^[28]. 与单纯脾功能亢进的患者相比, 虽然血小板都会因为脾功亢进导致其破坏增加而数目减少, 但伴肝硬化合并脾亢的肿瘤患者的血小板功能会更多的受肝病和肿瘤这些始发因素的影响, 这些研究提示了血小板在肝癌中可能具有重要的临床意义, 需要进一步的研究来明确血小板变化的机制及其在肝癌管理中的应用价值.

3 血小板与肝癌的交互机制: 促进与抑制的平衡

越来越多的研究发现, 血小板在肝癌的发生、发展及其微环境的调控中具有重要作用. 我们知道肿瘤发生过程中细胞基因突变和染色体重排等因素是肿瘤发生机制研究的重点, 且肿瘤微环境中的变化也深刻影响着肿瘤的发生发展. 血小板作为肿瘤相关的密切血细胞成分, 不仅仅是肿瘤发生的旁观者, 更是参与其中的活跃因素^[29,30]. 目前研究发现血小板通过多种机制在癌症生物学的多个方面发挥作用, 包括癌症的生长和转移、免疫逃避以及肿瘤血管生成^[31,32].

3.1 血小板通过多种机制参与肿瘤发生 肝细胞癌的发展是一个多步骤的过程, 从肝慢性损伤和炎症, 到肝纤维化和/或肝硬化, 最后到肝细胞癌. 当肝脏发生损伤或炎症等病理状态时, 血小板会聚集在肝脏中并被大量激活. 血小板活化因子和PF4等促炎因子被发现在肝硬化和肿瘤患者中含量增多^[33], 其增多可以激活多种炎症细胞, 促进慢性炎症环境的维持, 从而增加肝细胞发生癌变的风险^[34]. 血小板还可以通过释放血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)促进肝星状细胞的活化, 进而促进肝纤维化的形成, 进一步为肝癌的发生提供了条件^[35,36]. 血小板同时含有丰富的颗粒其释放的多种蛋白酶和生长因子还可以参与细胞外基质的重塑, 细胞生长环境的重塑对于肿瘤的发生也有着重要影响^[37]. 血小板通过多种机制参与了肝癌的发生, 特别

是在肝脏的慢性炎症、纤维化和细胞外基质重塑过程中起到了重要作用, 这些过程为肝细胞的癌变创造了有利条件.

3.2 血小板与肿瘤细胞的直接接触及其作用 当肿瘤细胞从原发病灶脱离并进入血液循环, 血小板与肿瘤细胞有着直接接触. 血小板具有复杂的结构和构成, 其膜上附着或镶嵌有多种糖蛋白(glycoprotein, GP)及黏附受体, 如GPIIb/IIIa、GPIb/IX复合物等, 这些分子可以与相关受体或配体结合. 研究发现血小板的GPVI通过与肿瘤的半乳糖凝集素-3结合, 促进肿瘤细胞的外渗和转移, 而阻断GPVI则可以抑制血小板与肿瘤细胞的相互作用, 从而抑制肿瘤转移^[38]. 进一步研究还发现功能性抑制血小板表面GPVI的抗体片段能够迅速诱导肿瘤出血, 减少肿瘤生长, 同时不会引发全身性出血的并发症. 此外, 抗体介导的GPVI抑制还可以增加共同施用的化疗药物在肿瘤内的积累, 从而产生显著的抗肿瘤效果^[39]. 血小板来源的GPIb α 也被认为对非酒精性脂肪肝及其后续发展为肝癌的过程中起着至关重要的作用^[40], 抗GPIb复合物拮抗剂在体外和体内小鼠血栓模型中也被证实可以抑制血小板粘附和血栓形成^[41].

血小板与肿瘤细胞的直接接触会使其粘附于肿瘤细胞表面, 这不仅能作为物理屏障保护肿瘤细胞免受机体免疫系统的攻击, 还能通过调节免疫反应导致肿瘤细胞免疫逃逸免疫监视, 从而促进其转移和扩散^[42]. 研究发现血小板的这种包裹作用会导致其主要组织相容复合体 I 类分子转移到肿瘤细胞表面, 从而使循环肿瘤细胞获得宿主自体细胞的“伪装”表型, 从而逃逸自然杀伤(Natural killer, NK)细胞的识别^[43]. 在肺癌研究中, 血小板通过纤连蛋白1、整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 和GPIb α 依赖性途径来摄取肿瘤细胞的细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1), 并将其呈现在血小板表面, 从而抑制了机体CD4和CD8+ T细胞的免疫功能^[44]. 由此, 可以说明血小板表面的膜分子在肿瘤的发生发展中可能发挥重要的作用, 同时靶向这些与肿瘤细胞直接接触的关键血小板分子, 有望成为抑制肿瘤生长和抗转移治疗的潜在靶点.

3.3 血小板与肿瘤细胞的非直接接触作用及其在肿瘤进展中的作用 血小板虽然没有细胞核, 但含有多种的细胞器和颗粒, 血小板活化后的多种颗粒释放物也在肿瘤进展过程中发挥重要作用. 血小板 α 颗粒中富含的生长因子如血管内皮生长因子^[45]、TGF- β ^[46]和PDGF^[47], 能直接与肿瘤细胞接触, 并通过介导如TLR4/ADAM10/CX3CL1^[48]、TGF β /Smad/PAI-1^[49]等多种信号通路进一步发挥作用, 促进肿瘤生长、血管生成和肿瘤新生血管的形成, 甚至导致肿瘤血栓的发生. 血小板释放的多种

物质也发挥着免疫调节作用. 循环肿瘤细胞不仅会被血小板包裹有着保护自身的物理屏障, 还可以摄取内化血小板后通过血小板来源的G蛋白信号调节分子18结合上调免疫检查点分子人类白细胞抗原E(human leukocyte antigens E, HLA-E), 从而保护循环肿瘤细胞免受NK细胞免疫监视^[50]. 同时, 血小板发挥作用的能力不仅来自颗粒(α 颗粒、致密颗粒和溶酶体), 还可能通过微泡、外来体、凋亡小体等方式发挥作用^[51]. 循环血小板被激活后可以持续释放血小板衍生的囊泡, 包括血小板衍生的蛋白质、线粒体、多种编码和非编码RNA, 每种成分都参与了血小板来源囊泡在癌症中的既定和潜在功能^[51].

在肿瘤发生发展过程中, 血小板不仅能影响肿瘤的进程, 肿瘤本身也能通过血小板“教育”的过程改变血小板的数量、行为甚至表型, 这种血小板被称为肿瘤教育血小板(tumor-educated platelet, TEP). TEP中microRNA的差异表达也被认为参与肝癌的病理生理过程^[52], 而TEP的某些小核仁RNA的异常表达也可作为诊断HBV相关肝癌的新型无创生物标志物^[53]. 最新研究认为TEP还可作为一种液体活检的标志物, 用于实时监测肿瘤复发、转移或治疗反应^[54,55]. 肿瘤细胞分泌的细胞外微囊泡也可以导致血小板活化, 进而导致癌症相关血栓的形成^[56].

上述的研究似乎都一致的认为血小板通过直接接触或者非接触方式促进肿瘤的发生和发展. 然而, 我国学者2024年最新发表于《Hepatology》的研究发现血小板会抑制肿瘤的生长, 在非酒精性脂肪性肝病中, 血小板可以通过释放P2Y₁₂依赖性的CD40L来增强CD8⁺ T细胞依赖性抗肿瘤免疫来抑制肝癌增长^[57]. 这些研究发现表明, 血小板在肿瘤发生中的作用并非单一方向, 而是复杂多向的, 其机制有待进一步深入研究以全面理解其功能.

4 血小板干预策略与肝癌风险现状

越来越多的研究表明, 干预血小板的状态可能对肿瘤的发生和进程产生显著影响. 目前靶向血小板的治疗策略主要包括抑制血小板活化、抑制血小板与免疫细胞之间的相互作用、靶向血小板-肿瘤细胞的相互作用和利用工程血小板或血小板样载体进行药物递送^[32,58]. 阿司匹林作为经典抗血小板药物之一, 通过抑制血小板环氧化酶减少血栓素A₂从而减少血小板活化和聚集. 美国Simon等^[59]在一项大规模队列研究中发现, 与非常规使用阿司匹林的组相比, 常规服用阿司匹林可以将肝癌风险降低49%. 此外随着病程的延长, 观察到肝癌风险的降低趋势更为明显. Hayashi等^[60]研究同样也发现抗血小板治疗(使用阿司匹林或者氯吡格雷)不仅能够显著改善

总生存期, 还能降低肝癌相关死亡风险, 且不会增加出血事件的发生风险. 我们团队的一项Meta分析^[61]也显示, 长期使用阿司匹林人群肝癌发生风险较低, 并且未见出血风险增加的显著证据, 同时我们团队也在动物实验研究进一步支持了这一发现, 实验结果表明阿司匹林可以显著降低化学药物诱导的大鼠肝癌肿瘤负荷, 其机制可能通过降低炎症水平和PD-L1的表达, 发挥对化学诱导的大鼠肝癌的保护作用^[62]. 但阿司匹林的抗肿瘤作用并不完全由于其抗血小板的作用, 研究也显示阿司匹林对抑癌基因、细胞凋亡、炎症代谢等都有着直接调控能力, 更多的可能机制也还在不断的研究, 分辨阿司匹林的抗肿瘤作用在多大程度上依赖于血小板抑制, 是更好地应用阿司匹林治疗肿瘤的理论基础^[63].

如前文所述, 靶向血小板与肿瘤细胞作用的关键分子可显著抑制血小板与肿瘤细胞的相互作用, 从而起到抗肿瘤的作用. P-选择素作为活化血小板表面与肿瘤细胞的粘附分子, 其基因的缺失则可以抑制肠道肿瘤的生长^[64]. 血小板还在循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的存活、迁移及定植过程中发生作用. 最近的研究发现血小板会诱导CTCs膜表面CD155高表达, 从而通过免疫检查点CD155-T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)逃避NK细胞介导的先天免疫监视, 而阻断CD155与TIGIT的相互作用能显著增强了NK细胞杀伤血小板黏附的肿瘤细胞的能力, 这为肝癌靶向循环内CTCs的清除提供了一种新的免疫治疗策略^[65]. 由于血小板对CTCs的包裹可以保护其逃避免疫细胞的监视, 这也推动了血小板载药方面的研究^[66,67]. 有学者研究发现负载多柔比星(doxorubicin, DOX)和白细胞介素15(interleukin-15, IL-15)的血小板(DOX@PLT-IL-15)便可以粘附于循环肿瘤细胞和释放负载化疗药物来清除癌细胞^[68]. 这些研究结果为我们提供了希望: 通过干预血小板状态, 不仅在肿瘤预防方面可能带来健康获益, 甚至在治疗方面也极具潜力. 靶向血小板的治疗策略或可作为肿瘤辅助治疗的新路径, 有望成为新的研究热点.

5 结论

血小板作为血液中体积最小但至关重要的成分, 其数量和功能在急性感染与损伤中会发生显著变化, 而在慢性疾病进程中也呈现出独特的演变特征. 慢性肝病进程中就是生动的一个例子, 血小板除了与出血和凝血过程有密切关系外, 在肝肿瘤发生的背后血小板的作用同样复杂且重要. 更多研究发现血小板的活化与聚集促进了肝癌的发生, 但分泌的某些成分又对肿瘤或进展转移又具有抑制作用. 因此深入研究血小板在肝癌发生与发展的

双重作用机制尤为重要, 其机制研究亟待关注和加强。期待更多的学者予以关注并深入开展研究。相信, 随着血小板与肝癌更多的互作机制阐明, 对于人体亚健康状态的干预, 甚至是肿瘤的治疗都有可能提供新令人惊喜的进步。

6 参考文献

- 于航, 闫涛, 孙耀. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识. 临床肝胆病杂志 2023; 39: 2307-2320 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230925-00120]
- 苏小红, 李静博. 肝硬化患者血小板参数、凝血指标与上消化道出血的相关性. 肝脏 2023; 28: 1171-1174 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.10.009]
- 刘欢, 陈鹏, 蒯文涛, 徐亮. 肝脏硬度测定、血小板计数/脾厚比值和脾静脉直径预测肝硬化并发食管静脉曲张价值研究. 实用肝脏病杂志 2023; 26: 867-870 [DOI: 0.3969/j.issn.1672-5069.2023.06.025]
- Huang CE, Chang JJ, Wu YY, Huang SH, Chen WM, Hsu CC, Lu CH, Hung CH, Shi CS, Lee KD, Chen CC, Chen MC. Different impacts of common risk factors associated with thrombocytopenia in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Biomed J* 2022; 45: 788-797 [PMID: 34508913 DOI: 10.1016/j.bj.2021.09.001]
- Tejima K, Masuzaki R, Ikeda H, Yoshida H, Tateishi R, Sugioka Y, Kume Y, Okano T, Iwai T, Gotoh H, Katoh S, Suzuki A, Koike Y, Yatomi Y, Omata M, Koike K. Thrombocytopenia is more severe in patients with advanced chronic hepatitis C than B with the same grade of liver stiffness and splenomegaly. *J Gastroenterol* 2010; 45: 876-884 [PMID: 20339877 DOI: 10.1007/s00535-010-0233-5]
- 袁航, 徐辉, 黄波. 乙型肝炎肝硬化患者HBV-DNA表达与血小板参数及D-二聚体的相关性. 中国医学创新 2023; 20: 136-139 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.03.033]
- Chaudhary PK, Kim S, Kim S. An Insight into Recent Advances on Platelet Function in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35682700 DOI: 10.3390/ijms23116022]
- Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36: 195-198 [PMID: 28667366 DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x]
- El Filaly H, Mabrouk M, Atifi F, Guessous F, Akarid K, Merhi Y, Zaid Y. Dissecting Platelet's Role in Viral Infection: A Double-Edged Effector of the Immune System. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 36768333 DOI: 10.3390/ijms24032009]
- Jiang Q, Mao R, Wu J, Chang L, Zhu H, Zhang G, Ding Z, Zhang J. Platelet activation during chronic hepatitis B infection exacerbates liver inflammation and promotes fibrosis. *J Med Virol* 2020; 92: 3319-3326 [PMID: 31769518 DOI: 10.1002/jmv.25641]
- Zanetto A, Campello E, Bulato C, Gavasso S, Saggiorato G, Shalaby S, Spiezia L, Cillo U, Farinati F, Russo FP, Burra P, Senzolo M, Simioni P. More Pronounced Hypercoagulable State and Hypofibrinolysis in Patients With Cirrhosis With Versus Without HCC. *Hepatol Commun* 2021; 5: 1987-2000 [PMID: 34558850 DOI: 10.1002/hep4.1781]
- Rogalski P, Rogalska-Plonska M, Wroblewski E, Kostecka-Roslen I, Dabrowska M, Swidnicka-Siergiejko A, Wasielica-Berger J, Cydzik M, Hirmler T, Dobrzycki S, Flisiak R, Dabrowski A. Blood platelet function abnormalities in cirrhotic patients with esophageal varices in relation to the variceal bleeding history. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 311-318 [PMID: 30907172 DOI: 10.1080/00365521.2019.1578822]
- de Oliveira Souza E, D'Amico ÉA, Flores da Rocha TR, Marcondes Ferreira C, Medeiros Batista J, Carneiro D'Albuquerque LA, Carrilho FJ, Queiroz Farias A. Preservation of platelet function in patients with cirrhosis and thrombocytopenia undergoing esophageal variceal ligation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19: 555-560 [PMID: 31982344 DOI: 10.1016/j.jhpd.2019.12.009]
- Potze W, Siddiqui MS, Boyett SL, Adelmeijer J, Daita K, Sanyal AJ, Lisman T. Preserved hemostatic status in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 980-987 [PMID: 27302378 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.001]
- Chen SH, Tsai SC, Lu HC. Platelets as a Gauge of Liver Disease Kinetics? *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36232759 DOI: 10.3390/ijms231911460]
- Naina HV, Harris S. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1840; author reply 1840 [PMID: 22571210 DOI: 10.1056/NEJMc1203095]
- Skorek P, Stępień K, Fila M, Hauer J, Kuźdzał J. Preoperative thrombocytosis in surgically treated patients with non-small cell lung cancer. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 512-517 [PMID: 30057382 DOI: 10.20452/pamw.4299]
- Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, Patard JJ. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 859-863 [PMID: 16469566 DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00526-4]
- Wang YH, Kang JK, Zhi YF, Zhang Y, Wang ZQ, Zhou Q, Niu WY, Ma MJ. The pretreatment thrombocytosis as one of prognostic factors for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 53: 304-311 [PMID: 29654963 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.03.084]
- Giannakeas V, Narod SA. Incidence of Cancer Among Adults With Thrombocytosis in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2120633 [PMID: 34383058 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20633]
- Giannakeas V, Kotsopoulos J, Cheung MC, Rosella L, Brooks JD, Lipscombe L, Akbari MR, Austin PC, Narod SA. Analysis of Platelet Count and New Cancer Diagnosis Over a 10-Year Period. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2141633 [PMID: 35015064 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41633]
- 陈曦, 冯杰, 程正江, 黄少军, 高艳红. 血清白蛋白、血浆纤维蛋白原和血小板的检测在评估肝癌进展及预后中的价值. 标记免疫分析与临床 2022; 29: 1981-1985 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.12.001]
- Hwang SJ, Luo JC, Li CP, Chu CW, Wu JC, Lai CR, Chiang JH, Chau GY, Lui WY, Lee CC, Chang FY, Lee SD. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2472-2477 [PMID: 15300887 DOI: 10.3748/wjg.v10.i17.2472]
- Lee CH, Lin YJ, Lin CC, Yen CL, Shen CH, Chang CJ, Hsieh SY. Pretreatment platelet count early predicts extrahepatic metastasis of human hepatoma. *Liver Int* 2015; 35: 2327-2336 [PMID: 25752212 DOI: 10.1111/liv.12817]
- Poruk KE, Firpo MA, Huerter LM, Scaife CL, Emerson LL, Boucher KM, Jones KA, Mulvihill SJ. Serum platelet factor 4 is an independent predictor of survival and venous thromboembolism in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2605-2610 [PMID: 20729288 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0178]
- Caine GJ, Lip GY, Stonelake PS, Ryan P, Blann AD. Platelet activation, coagulation and angiogenesis in breast and prostate carcinoma. *Thromb Haemost* 2004; 92: 185-190 [PMID: 15213860 DOI: 10.1160/TH03-11-0679]
- Barthelemy-Brichant N, David JL, Bosquée L, Bury T, Seidel L, Albert A, Bartsch P, Baugnet-Mahieu L, Deneufbourg JM. Increased TGFbeta1 plasma level in patients with lung cancer: potential mechanisms. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 193-198 [PMID: 11895471 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.00956.x]
- Zanetto A, Senzolo M, Campello E, Bulato C, Gavasso S, Shalaby S, Gambato M, Vitale A, Cillo U, Farinati F, Russo FP, Simioni P, Burra P. Influence of Hepatocellular Carcinoma on

- Platelet Aggregation in Cirrhosis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 33800224 DOI: 10.3390/cancers13051150]
- 29 Yuan S, Almagro J, Fuchs E. Beyond genetics: driving cancer with the tumour microenvironment behind the wheel. *Nat Rev Cancer* 2024; 24: 274-286 [PMID: 38347101 DOI: 10.1038/s41568-023-00660-9]
 - 30 de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell* 2023; 41: 374-403 [PMID: 36917948 DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.016]
 - 31 López JA. Introduction to a review series on platelets and cancer. *Blood* 2021; 137: 3151-3152 [PMID: 33940613 DOI: 10.1182/blood.2020010237]
 - 32 Li S, Lu Z, Wu S, Chu T, Li B, Qi F, Zhao Y, Nie G. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nat Rev Cancer* 2024; 24: 72-87 [PMID: 38040850 DOI: 10.1038/s41568-023-00639-6]
 - 33 Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, Truffinet V, Labrousse F, Denizot Y. Platelet-activating factor in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2773-2778 [PMID: 16718768 DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2773]
 - 34 Chen HJ, Hu MH, Xu FG, Xu HJ, She JJ, Xia HP. Understanding the inflammation-cancer transformation in the development of primary liver cancer. *Hepatoma Res* 2018; 4:29 [DOI: 10.20517/2394-5079.2018.18]
 - 35 Wang Y, Wang P, Yu Y, Huang E, Yao Y, Guo D, Peng H, Tian B, Zheng Q, Jia M, Wang J, Wu X, Cheng J, Liu H, Wang QK, Xu C. Hepatocyte Ninturin2 promotes hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through the IGF1R/EGFR1/PDGF-BB signaling pathway. *Metabolism* 2023; 140: 155380 [PMID: 36549436 DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155380]
 - 36 Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker AN. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31718044 DOI: 10.3390/cells8111419]
 - 37 Sleetboom JFF, van Tienderen GS, Schenke-Layland K, van der Laan LJW, Khalil AA, Verstegen MMA. The extracellular matrix as hallmark of cancer and metastasis: From biomechanics to therapeutic targets. *Sci Transl Med* 2024; 16: eadg3840 [PMID: 38170791 DOI: 10.1126/scitranslmed.adg3840]
 - 38 Mammadova-Bach E, Gil-Pulido J, Sarukhanyan E, Burkard P, Shityakov S, Schonhart C, Stegner D, Remer K, Nurden P, Nurden AT, Dandekar T, Nehez L, Dank M, Braun A, Mezzano D, Abrams SI, Nieswandt B. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3. *Blood* 2020; 135: 1146-1160 [PMID: 32040544 DOI: 10.1182/blood.2019002649]
 - 39 Volz J, Mammadova-Bach E, Gil-Pulido J, Nandigama R, Remer K, Sorokin L, Zerneck A, Abrams SI, Ergün S, Henke E, Nieswandt B. Inhibition of platelet GPVI induces intratumor hemorrhage and increases efficacy of chemotherapy in mice. *Blood* 2019; 133: 2696-2706 [PMID: 30952674 DOI: 10.1182/blood.2018877043]
 - 40 Malehmir M, Pfister D, Gallage S, Szydłowska M, Inverso D, Kotsiliti E, Leone V, Peiseler M, Sureward BGJ, Rath D, Ali A, Wolf MJ, Drescher H, Healy ME, Dauch D, Kroy D, Krenkel O, Kohlhepp M, Engleitner T, Olkus A, Sijmonsma T, Volz J, Deppermann C, Stegner D, Helbling P, Nombela-Arrieta C, Rafiei A, Hinterleitner M, Rall M, Baku F, Borst O, Wilson CL, Leslie J, O'Connor T, Weston CJ, Chauhan A, Adams DH, Sheriff L, Teijeiro A, Prinz M, Bogeska R, Anstee N, Bongers MN, Notohamiprodjo M, Geisler T, Withers DJ, Ware J, Mann DA, Augustin HG, Vegiopoulos A, Milsom MD, Rose AJ, Lalor PF, Llovet JM, Pinyol R, Tacke F, Rad R, Matter M, Djoudier N, Kubes P, Knolle PA, Unger K, Zender L, Nieswandt B, Gawaz M, Weber A, Heikenwalder M. Platelet GPIIb is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med* 2019; 25: 641-655 [PMID: 30936549 DOI: 10.1038/s41591-022-01693-7]
 - 41 Lei X, Reheman A, Hou Y, Zhou H, Wang Y, Marshall AH, Liang C, Dai X, Li BX, Vanhoorelbeke K, Ni H. Anfibatide, a novel GPIIb complex antagonist, inhibits platelet adhesion and thrombus formation in vitro and in vivo in murine models of thrombosis. *Thromb Haemost* 2014; 111: 279-289 [PMID: 24172860 DOI: 10.1160/TH13-06-0490]
 - 42 Anvari S, Osei E, Maftoon N. Interactions of platelets with circulating tumor cells contribute to cancer metastasis. *Sci Rep* 2021; 11: 15477 [PMID: 34326373 DOI: 10.1038/s41598-021-94735-y]
 - 43 Placke T, Örgel M, Schaller M, Jung G, Rammensee HG, Kopp HG, Salih HR. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res* 2012; 72: 440-448 [PMID: 22127925 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1872]
 - 44 Hinterleitner C, Strähle J, Malenke E, Hinterleitner M, Henning M, Seehawer M, Bilich T, Heitmann J, Lutz M, Mattern S, Scheuermann S, Horger M, Maurer S, Walz J, Fend F, Handgretinger R, Seitz C, Weigelin B, Singer S, Salih H, Borst O, Kopp HG, Zender L. Platelet PD-L1 reflects collective intratumoral PD-L1 expression and predicts immunotherapy response in non-small cell lung cancer. *Nat Commun* 2021; 12: 7005 [PMID: 34853305 DOI: 10.1038/s41467-021-27303-7]
 - 45 Zygalaki E, Tsaroucha EG, Kaklamanis L, Lianidou ES. Quantitative real-time reverse transcription PCR study of the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) splice variants and VEGF receptors (VEGFR-1 and VEGFR-2) in non small cell lung cancer. *Clin Chem* 2007; 53: 1433-1439 [PMID: 17599955 DOI: 10.1373/clinchem.2007.086819]
 - 46 Zuo XX, Yang Y, Zhang Y, Zhang ZG, Wang XF, Shi YG. Platelets promote breast cancer cell MCF-7 metastasis by direct interaction: surface integrin $\alpha 2 \beta 1$ -contacting-mediated activation of Wnt- β -catenin pathway. *Cell Commun Signal* 2019; 17: 142 [PMID: 31699102 DOI: 10.1186/s12964-019-0464-x]
 - 47 Zwerner JP, May WA. PDGF-C is an EWS/FLI induced transforming growth factor in Ewing family tumors. *Oncogene* 2001; 20: 626-633 [PMID: 11313995 DOI: 10.1038/sj.onc.1204133]
 - 48 Gao JH, He AD, Liu LM, Zhou YJ, Guo YW, Lu M, Zeng XB, Gong X, Lu YJ, Liang HF, Zhang BX, Ma R, Zhang RY, Ming ZY. Direct interaction of platelet with tumor cell aggravates hepatocellular carcinoma metastasis by activating TLR4/ADAM10/CX3CL1 axis. *Cancer Lett* 2024; 585: 216674 [PMID: 38280480 DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216674]
 - 49 Tong H, Li K, Zhou M, Wu R, Yang H, Peng Z, Zhao Q, Luo KQ. Coculture of cancer cells with platelets increases their survival and metastasis by activating the TGF β /Smad/PAI-1 and PI3K/AKT pathways. *Int J Biol Sci* 2023; 19: 4259-4277 [PMID: 37705745 DOI: 10.7150/ijbs.85986]
 - 50 Liu X, Song J, Zhang H, Liu X, Zuo F, Zhao Y, Zhao Y, Yin X, Guo X, Wu X, Zhang H, Xu J, Hu J, Jing J, Ma X, Shi H. Immune checkpoint HLA-E:CD94-NKG2A mediates evasion of circulating tumor cells from NK cell surveillance. *Cancer Cell* 2023; 41: 272-287.e9 [PMID: 36706761 DOI: 10.1016/j.ccell.2023.01.001]
 - 51 Tyagi T, Jain K, Gu SX, Qiu M, Gu VW, Melchinger H, Rinder H, Martin KA, Gardiner EE, Lee AI, Ho Tang W, Hwa J. A guide to molecular and functional investigations of platelets to bridge basic and clinical sciences. *Nat Cardiovasc Res* 2022; 1: 223-237 [PMID: 37502132 DOI: 10.1038/s44161-022-00021-z]
 - 52 Zhu B, Gu S, Wu X, He W, Zhou H. Bioinformatics analysis of tumor-educated platelet microRNAs in patients with hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep* 2021; 41 [PMID: 34806748 DOI: 10.1042/BSR20211420]
 - 53 Zhao X, Chen G, Wu Y, Li X, Zhang Z, Xie L, Song X, Song X. TEP SNORD12B, SNORA63, and SNORD14E as novel

- biomarkers for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (HBV-related HCC). *Cancer Cell Int* 2024; 24: 3 [PMID: 38167096 DOI: 10.1186/s12935-023-03179-z]
- 54 Zhou H, Zhu L, Song J, Wang G, Li P, Li W, Luo P, Sun X, Wu J, Liu Y, Zhu S, Zhang Y. Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2022; 21: 86 [PMID: 35337361 DOI: 10.1186/s12943-022-01556-2]
 - 55 Wei J, Meng X, Wei X, Zhu K, Du L, Wang H. Down-regulated lncRNA ROR in tumor-educated platelets as a liquid-biopsy biomarker for nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 4403-4409 [PMID: 36107245 DOI: 10.1007/s00432-022-04350-1]
 - 56 Dudiki T, Veelparambil M, Zhevlakova I, Biswas S, Klein EA, Ford P, Podrez EA, Byzova TV. Mechanism of Tumor-Platelet Communications in Cancer. *Circ Res* 2023; 132: 1447-1461 [PMID: 37144446 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321861]
 - 57 Ma C, Fu Q, Diggs LP, McVey JC, McCallen J, Wabitsch S, Ruf B, Brown Z, Heinrich B, Zhang Q, Rosato U, Wang S, Cui L, Berzofsky JA, Kleiner DE, Bosco DB, Wu LJ, Lai CW, Rotman Y, Xie C, Korangy F, Greten TF. Platelets control liver tumor growth through P2Y12-dependent CD40L release in NAFLD. *Cancer Cell* 2022; 40: 986-998.e5 [PMID: 36055226 DOI: 10.1016/j.ccell.2022.08.004]
 - 58 Scherlinger M, Richez C, Tsokos GC, Boilard E, Blanco P. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2023; 23: 495-510 [PMID: 36707719 DOI: 10.1038/s41577-023-00869-7]
 - 59 Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, Chong DQ, Giovannucci EL, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Corey KE, Chung RT, Zhang X, Chan AT. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1683-1690 [PMID: 30286235 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0286]
 - 60 Hayashi T, Shibata M, Oe S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M. Antiplatelet Therapy Improves the Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33142758 DOI: 10.3390/cancers12113215]
 - 61 Wang Y, Wang M, Liu C, Wang W, Shi J, Dang S. Aspirin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2022; 56: e293-e302 [PMID: 35316225 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001693]
 - 62 Wang Y, Wang M, Liu C, Hao M, Wang W, Li Y, Shi J, Zhang X, Dang S. Hepatoprotective effects of aspirin on diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats by reducing inflammation levels and PD-L1 expression. *Sci Rep* 2023; 13: 21362 [PMID: 38049630 DOI: 10.1038/s41598-023-48812-z]
 - 63 孟凡莹, 崔久宽. 血小板: 肿瘤诊断与治疗的新兴靶点. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2023; 30: 10-19 [DOI: 10.1038/s41568-023-00639-6]
 - 64 Qi C, Li B, Guo S, Wei B, Shao C, Li J, Yang Y, Zhang Q, Li J, He X, Wang L, Zhang Y. P-Selectin-Mediated Adhesion between Platelets and Tumor Cells Promotes Intestinal Tumorigenesis in Apc(Min/+) Mice. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 679-687 [PMID: 25999791 DOI: 10.7150/ijbs.11589]
 - 65 Sun Y, Li T, Ding L, Wang J, Chen C, Liu T, Liu Y, Li Q, Wang C, Huo R, Wang H, Tian T, Zhang C, Pan B, Zhou J, Fan J, Yang X, Yang W, Wang B, Guo W. Platelet-mediated circulating tumor cell evasion from natural killer cell killing through immune checkpoint CD155-TIGIT. *Hepatology* 2024 [PMID: 38779918 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000934]
 - 66 Li H, Wang Z, Chen Z, Ci T, Chen G, Wen D, Li R, Wang J, Meng H, Bryan Bell R, Gu Z, Dotti G, Gu Z. Disrupting tumour vasculature and recruitment of aPD-L1-loaded platelets control tumour metastasis. *Nat Commun* 2021; 12: 2773 [PMID: 33986264 DOI: 10.1038/s41467-021-22674-3]
 - 67 Lv YL, Wei W, Ma GH. Recent advances in platelet engineering for anti-cancer therapies. *Particuology* 2022; 64: 2-13 [DOI: 10.1016/j.partic.2021.09.006]
 - 68 Zhao Z, Yang Y, Sheng T, Bao Y, Yu R, Yu X, Jia S, Wu Q, Zhu C, Shen X, Zhang W, Lu Z, Ji K, Chen X, Jiang X, Zhang Y, Gu Z, Yu J. Platelet-Drug Conjugates Engineered via One-step Fusion Approach for Metastatic and Postoperative Cancer Treatment. *Angew Chem Int Ed Engl* 2024; 63: e202403541 [PMID: 38885002 DOI: 10.1002/anie.202403541]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



CRHR2在炎症性肠病中的研究进展

刘浏, 金怡丹, 范一宏

刘浏, 金怡丹, 范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市310000

刘浏, 主治医师, 研究方向为炎症性肠病。

基金项目: 浙江省中医药科技计划, No. 2022ZB129; 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2023KY864.

作者贡献分布: 本论文写作由刘浏、金怡丹完成; 范一宏修改审核。

通讯作者: 范一宏, 教授, 主任医师, 310000, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2024-08-27

修回日期: 2024-09-26

接受日期: 2024-10-21

在线出版日期: 2024-10-28

Progress in research of corticotropin-releasing hormone receptor 2 in inflammatory bowel disease

Liu Liu, Yi-Dan Jin, Yi-Hong Fan

Liu Liu, Yi-Dan Jin, Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan, No. 2022ZB129; Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Plan Project, No. 2023KY864.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2024-08-27

Revised: 2024-09-26

Accepted: 2024-10-21

Published online: 2024-10-28

Abstract

Members of the corticotropin-releasing hormone family

and their receptors are widely distributed in central and peripheral tissues and are involved in the regulation of the cardiovascular system, metabolism, immune function, and inflammatory response in the body. Corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2), one of specific receptors for corticotropin releasing factor, attenuates stress-induced intestinal hypersensitivity, influences intestinal microbial composition and diversity, has strong anti-inflammatory capacity, and regulates the proliferation, migration, and apoptosis of intestinal epithelial cells, and promotes intestinal mucosal repair. In recent years, studies have shown that the levels of CRHR2 in the colon tissue of patients with inflammatory bowel disease (IBD) are significantly different from those in normal human intestinal tissue, and it has been suggested that CRHR2 may be a potential therapeutic target for IBD. This paper reviews the physiological functions of CRHR2 and its clinical relevance to IBD, with the aim of exploring its specific mechanism of action and potential clinical application in the treatment of IBD, so as to provide a basis for the development of more effective therapeutic means for IBD in the future.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Corticotropin-releasing hormone receptor 2; Gut microbes; Hypothalamic-pituitary-adrena axis

Citation: Liu L, Jin YD, Fan YH. Progress in research of corticotropin-releasing hormone receptor 2 in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 742-749

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/742.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i10.742>

摘要

肾上腺皮质激素释放激素家族成员及其受体广泛分布于中枢及外周组织, 参与机体心血管、代谢、免

疫反应和炎症等方面的调节。促肾上腺皮质激素释放激素受体2(corticotropin-releasing hormone receptor 2, CRHR2)为其特异性受体之一, 它可以缓冲应激导致的肠道高敏感性、影响肠道微生物组成和多样性、具有很强的抗炎能力, 同时还可以调节肠上皮细胞的增殖和凋亡过程, 促进肠粘膜修复。近年来研究表明, 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的结肠组织中检测到CRHR2的含量与正常人体肠道组织存在明显差异, 有人认为CRHR2可能是潜在的IBD治疗靶点。本文对CRHR2的生理功能及其与IBD之间的临床相关性进行综述, 旨在探索CRHR2在IBD治疗中的具体作用机制和潜在的临床应用价值, 为将来开发更多有效的IBD的治疗手段提供依据。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 促肾上腺皮质激素释放激素受体2; 肠道微生物; 丘脑-垂体-肾上腺轴

核心提要: 促肾上腺皮质激素释放激素受体2(corticotropin-releasing hormone receptor 2, CRHR2)作为促肾上腺皮质激素的特异性受体之一, 在中枢和肠道均有广泛分布, 参与机体多系统和内环境稳态的调节。本文就从CRHR2的生理功能及其与炎症性肠病的内在联系进行综述。

文献来源: 刘浏, 金怡丹, 范一宏. CRHR2在炎症性肠病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(10): 742-749

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/742.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.742>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎性疾病, 好发于中青年, 呈慢性反复性发作, 以黏液血便、腹泻、腹痛、消瘦和贫血为主要表现, 病程长, 并发症严重, 复发率高, 可致中毒性巨结肠、肠穿孔、肠梗阻、肠出血、癌变, 严重影响患者生活质量。IBD主要包括2种疾病类型, 即溃疡性结肠炎和克罗恩病^[1]。近十几年来我国IBD的发病率和患病率均显著上升^[2]。关于IBD的病因和发病机制目前尚不完全明确, 但越来越多的证据表明遗传、环境、肠道菌群失调及免疫调节紊乱等多种因素共同引起IBD的发生发展。社会心理应激是IBD发病和持续发展过程中的诱导因素之一。当机体遭遇应激时, 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴启动, 导致下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH), 经由靶向作用于其特异性受体, 即CRH受体, 调节机体在应激状态下HPA轴功能, 触发一系列复杂的生物效应, 参与调节机体行为、心血管、代谢、

免疫功能和内环境的稳定^[3,4]。CRH受体包括促肾上腺皮质激素释放激素受体1(corticotropin-releasing hormone receptor 1, CRHR1)和促肾上腺皮质激素释放激素受体2(corticotropin-releasing hormone receptor 2, CRHR2), CRHR1在参与压力应激诱导的焦虑和恐惧、胃肠道功能和炎症反应及HPA轴的激活等方面的调节作用已相对明确^[5-9], 然而, CRHR2的生理功能及与IBD之间的联系尚未完全阐明, 本文就CRHR2在IBD中的研究进展做一综述。

1 CRHR2的结构和分布

CRH受体为经典的II型G蛋白偶联受体, 有4个胞外结构域、4个胞内结构域和7个跨膜结构域, 其C端位于胞膜内, 膜内的第3个环区可能是G蛋白偶联区, N端位于胞膜外, N端糖基化对CRH受体与CRH及其相关肽的结合有重要作用^[10]。CRH受体有两种类型, CRHR1和CRHR2。CRHR2在人类中主要有三个有功能的亚型, CRHR2 α 、CRHR2 β 、CRHR2 γ , 三者C端最后377个氨基酸序列相同, 主要区别在于N端, α 、 β 、 γ 亚型N端分别有34、61和20个氨基酸, 对CRHR2与配体间的相互作用有重要影响^[11]。CRHR2 α 主要在大脑中表达, 尤其是在下丘脑和嗅球中。CRHR2 β 则分布于心肌、骨骼肌、胃肠道及脑血管和脉络丛的上皮细胞。与啮齿类动物相比, 人类CRHR2 β 仅在心脏和骨骼肌中微弱表达。CRHR2 γ 主要局限于大脑^[12]。在CRH家族中, 尿皮质素(UCN1、UCN2和UCN3)是与CRH具有序列同源性的多肽。CRH家族成员通过与CRH受体相互作用来发挥其功能^[13]。UCN1可与CRHR1和CRHR2相结合, 但UCN2和UCN3是CRHR2的专属配体, 因为它们都对CRHR2具有选择性亲和力^[14]。

2 CRHR2的生理功能

CRH家族是内分泌、自主神经、行为和内脏反应对压力和应激的关键介质^[6,15-17], CRHR2作为受体之一, 参与机体多种生理功能的调节。

2.1 参与人体妊娠和分娩过程的调节 CRH被认为在维持人类怀孕和开始分娩中起关键作用^[18]。众所周知, 前列腺素参与分娩的所有过程, 包括胎膜剥离、宫颈成熟和子宫肌收缩^[19]。研究发现^[20], UCN1、UCN2和UCN3可以通过CRHR2精细调节前列腺素的分泌, 从而促进怀孕期间子宫的功能状态。Amin等^[21]研究发现CRHR2基因变异会促进卵巢中相关基因的染色质负激活, 从而可能影响女性的生理周期和排卵。Kawka-Paciorkowska等^[22]研究发现CRHR2在妊娠第41周前自发开始分娩的对照组中具有统计学较高的表达率, 在过期妊娠中, CRHR2受体上调受到干扰, 而CRHR1的表达没有变化。这些证据表明CRHR2在人体妊娠和分娩过程中起着重要作用。

2.2 参与摄食行为的调节 CRHR2被认为介导了UCN或CRH本身的致厌食作用^[23,24]. Rühmann等^[25]研究显示, 给予CRHR2选择性拮抗剂能够显著减弱CRH诱导的厌食症. Nozu等^[26]研究表明CRHR2选择性拮抗剂可以完全阻止腹部手术诱导的胃排空抑制, 并且CRHR1选择性拮抗剂无此作用. Oka等研究^[27]使用全外显子组测序技术发现CRHR2基因变异与患者进食障碍有关. Alcántara-Alonso等^[28]研究表明CRHR2参与调节食欲相关基因前阿黑皮素原和神经肽Y的表达. Chen等^[29]研究发现脑室内注射CRHR2在热应激导致的享乐性摄食行为减少中发挥重要作用. 通过以上这些证明, CRHR2参与了机体摄食行为的调控.

2.3 参与情绪行为的调节 CRH及其受体在介导心理压力引起的生理反应方面起着广泛作用, 与压力相关的情绪行为存在密切联系^[30, 31]. 目前较多证据表明CRHR1在介导CRH引发的焦虑和抑郁行为方面起着关键作用^[32-34]. CRHR1基因缺陷或CRHR1拮抗剂的使用可以明显减轻实验小鼠焦虑或抑郁样行为^[35,36]. 然而, 有研究显示^[37] CRHR2基因缺陷的斑马鱼在实验中表现出明显增强的焦虑样行为. Valdez等^[38]研究显示, UCN3(特异性结合CRHR2)注射后的大鼠表现出压力相关的焦虑样行为减少. 以上证据表明, CRHR2在情绪行为调节方面起着积极作用.

2.4 参与心血管系统调节 CRHR2在心肌细胞和全身脉管系统中均有表达, CRHR2表现出积极的心脏变时和正性肌力作用使它被认为是治疗心力衰竭的潜在治疗靶点^[39]. Mori等^[40]研究表明CRHR2拮抗剂能够减少3', 5'-环磷酸腺苷的产生, 对压力超负荷诱导的心功能障碍具有保护作用. Bale等^[41]研究结果显示, CRHR2可以通过调节平滑肌细胞的血管内皮生长因子水平而控制平滑肌细胞增殖和毛细血管的形成. 这些结果表明CRHR2在调节心血管系统稳态方面具有一定作用.

2.5 参与学习行为与记忆功能的调节 学习和记忆的调节是CRH的作用之一^[42,43]. 乙酰胆碱是脑内与学习记忆功能密切相关的一种化学物质^[44]. 有研究显示^[45]CRH和UCN1通过CRHR1刺激海马乙酰胆碱的释放, 而UCN2和UCN3通过CRHR2抑制海马乙酰胆碱的释放来调节认知功能, 包括注意力、学习和记忆. Hafenbreidel等^[46]研究也发现, CRHR2的激活会破坏与记忆功能密切相关的肌动蛋白-肌球蛋白细胞骨架的稳定性, 从而影响正常的记忆功能.

2.6 参与炎症反应过程的调节 CRH是下丘脑分泌的, 可以刺激糖皮质激素释放, 在机体调节炎症过程中起重要作用. 多项动物实验和临床研究表明^[47-52], CRH参与机体多种炎症反应, 如炎症性关节炎、实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎、艰

难梭菌毒素诱导的肠道炎症、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、桥本甲状腺炎等. CRHR1被证实具有促炎作用^[53]. CRHR2则被证实与抗炎作用有关. Im等^[54]研究显示, CRHR2基因缺陷的小鼠肠道炎症较野生型小鼠明显加重, 且在CRHR2拮抗剂处理的小鼠中也得到同样的结果. Kubat等^[55]研究中显示, 急性胰腺炎模型中CRHR2基因缺陷的小鼠表现出更重的腺泡细胞炎症和坏死. Moffatt等^[56]研究也发现, CRHR2在气道炎症中也有抑制作用. Tsatsanis等^[57]研究表明, CRHR2可以通过抑制巨噬细胞中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)的释放来调节炎症反应. 以上证据表明, CRHR2参与调节机体多系统的炎症反应过程.

2.7 参与HPA轴的调节 Smagin等^[58]研究发现, 下调CRHR2可选择性地减轻CRH和UCN诱导的HPA轴激活. Coste等^[59]研究显示CRHR2基因敲除小鼠表现出促肾上腺皮质激素释放的早期终止, 且在应激后90分钟皮质酮水平仍然升高, 表明CRHR2参与HPA轴的驱动和维持阶段, 对HPA轴应激反应起到调节功能. Deng等^[37]研究同样表明, CRHR2基因缺陷会导致机体HPA轴失调. HPA轴是神经内分泌系统的重要部分, 通过激素的释放和反馈机制, 参与机体多种生理功能的调节, 如昼夜节律、心血管、消化、免疫系统、认知、应激反应、性行为以及能量贮存和消耗等^[60]. 由于CRHR2能够影响HPA轴的功能故其还可能对机体的昼夜节律、新陈代谢、能量存储与消耗等机能方面存在调节作用, 这还有待进一步研究确定.

3 CRHR2与IBD

胃肠道是受压力应激影响的外周器官之一, CRH信号途径在其中发挥着重要作用^[61,62]. 越来越多的证据显示^[52,63,64]CRH与IBD之间存在密不可分的联系, 并可能参与该病的发病机制. 临床观察^[65,66]显示, IBD患者肠黏膜中CRHR1上调, CRHR2下调. CRHR2可能通过以下途径改善IBD的肠道炎症, 促进肠黏膜修复.

3.1 CRHR2能调节应激状态下的胃肠道感觉和运动功能 过度的压力和应激会对许多外周器官的功能产生短期和持久的影响, 包括消化道^[67-69]. 应激能够改变肠道运动功能、刺激或增强肠道炎症, 被认为是IBD的关键诱发因素之一^[70,71]. CRH和受体家族的成员是应激反应的关键调节因子, 被认为与慢性炎症(包括IBD)的调节有关^[4]. 实验证据支持外周或中枢注射CRH可明显增强肠道运动, 并促进肠道炎症的发展^[67,72]. 在胃运动功能方面, 研究显示^[73-75], CRHR2主要参与压力诱导的胃排空延迟, 同时这个效应能被CRHR2选择性拮抗剂阻断. 另外, 有研究发现^[76-78]CRHR1与应激导致的焦虑抑郁行为、结肠功能亢进、水样腹泻及内脏痛觉过敏有关, 同

时CRHR1选择性拮抗剂可消除或减少这些效应。Nozu等^[79]研究发现, 神经降压素受体1激动剂能够缓解CRH诱导的内脏超敏反应, 提高内脏疼痛阈值, 但是这种效应能够被CRHR2拮抗剂所逆转。Million等^[80]研究发现, CRHR2选择性激动剂UCN2能够缓解刺激导致的内脏疼痛, 但这一效应能够被CRHR2拮抗剂所抑制。结合上述证据, 在机体应对应激导致的内脏感觉和运动反应时, CRHR2可能起着与CRHR1相反的生理作用, 能够改善应激导致的肠道高敏感性, 减轻内脏疼痛, 调节胃肠道蠕动功能, 缓解IBD的消化道症状。

3.2 CRHR2可降低炎症因子水平 IBD患者中的白细胞介素-6(interleukin- 6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、TNF- α 等炎症因子明显升高, 且这些炎症因子与疾病的严重程度存在明显相关性。CRH具有重要的促炎作用^[81]。Agelaki等^[53]同样发现CRH能增强脂多糖诱导的炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的产生, 而CRHR1拮抗剂预处理能减轻炎症反应, 表明CRHR1拮抗剂可抑制炎症因子产生, 而CRHR1有促炎作用。相较于CRHR1的促炎作用, 有研究发现^[54], CRHR2基因敲除小鼠在葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的IBD模型中炎症反应较野生型小鼠明显加重。Rodriguez等^[82]研究中也发现, CRHR2 mRNA的表达量与炎症因子IL-6水平呈负相关。Hoffman等^[83]通过给DSS诱导的IBD模型小鼠注射CRHR2拮抗剂后, 发现炎症因子IL-6、TNF- α 增加, 肠道疾病活动度加重。Gong等^[84]研究也验证了这一结论, 并且该实验还显示给予CRHR2选择性激动剂UCN2注射后能降低DSS诱导的IBD模型小鼠结肠组织IL-6、TNF- α 和炎症趋化因子的水平, 减轻肠道炎症反应。这些结果均提示 CRHR2能降低IBD炎症因子水平, 具有与CRHR1促炎效应相反的抗炎作用。

3.3 CRHR2可调节肠道菌群 肠道微生物是健康免疫系统的组成部分, 在营养、免疫、新陈代谢和对病原体的防御等方面起着重要作用^[85]。肠道菌群中的一些有害菌可以通过免疫细胞的相互作用或其代谢产物诱导炎症细胞因子产生, 导致肠道损伤^[86]。IBD患者与健康个体之间的肠道菌群组成和多样性方面存在显著不同^[87,88]。肠道菌群的组成和多样性的改变是IBD发生发展的重要因素^[89]。Wang等^[90]关于外周CRH给药是否对IBD模型小鼠肠道菌群存在影响的研究中发现IBD模型小鼠肠道微生物多样性低于正常对照组, 给予CRH后进一步加重了这种下降趋势, 并且肠道有害细菌数量明显增加。CRHR1和CRHR2作为CRH的两种受体, 可能在调节肠道菌群方面起着不同作用。有研究显示^[91], CRHR1会通过破坏原有肠道菌群的稳态而介导肠道损伤。还有研究^[92]提示丁酸钠能够改善肠道菌群失衡, 增加厚壁菌门细菌数量, 导致这

种效应的机制极有可能是通过增加CRHR2的表达实现的。这些证据表明, CRHR2能够影响肠道菌群的组成和多样性, 这对改善IBD肠道炎症起着非常重要的作用。

3.4 CRHR2能改善肠道上皮屏障功能 肠上皮通过细胞间相互作用形成屏障, 涉及紧密连接和基于钙粘蛋白的粘附连接等动态结构, 构成了抵御外部环境的最大和最重要的屏障^[93]。肠道上皮屏障的破坏会对肠壁产生负面影响, 使病原体侵入固有层, 从而干扰局部免疫并引起肠道炎症^[94]。IBD患者存在着不同程度的肠道上皮屏障功能损坏。压力应激会导致肠上皮屏障功能的破坏, 导致IBD等胃肠疾病的恶化^[95,96]。CRH作为压力应激的关键介质之一, 可明显增加肠道通透性, 促进肠道炎症的发展。有研究显示^[97], 肠上皮细胞中CRHR2表达上调有助于恢复被破坏的紧密连接和脂多糖导致的上皮屏障功能障碍。Wang等^[90]研究中发现3%DSS诱导的IBD模型小鼠的肠上皮细胞中可以见到明显的潘氏细胞化生, 外周CRH给药后进一步增加了潘氏细胞化生。Li等^[91]研究发现, CRHR1会导致肠道通透性增加, 破坏肠道屏障功能, 而CRHR2能够激活肠道干细胞, 促进肠上皮修复, 改善肠道屏障功能。Sun等^[98]研究发现, 肥大细胞稳定剂JM25-1能够促进肠道屏障损伤修复, 其作用机制是通过通过下调CRHR1、上调CRHR2的表达来实现的。Gong等^[84]研究也发现给予IBD模型小鼠注射UCN2(特异性结合CRHR2)后可以改善小鼠肠道上皮细胞增殖, 减少细胞凋亡, 而给予CRHR2特异性拮抗剂注射后会加重小鼠肠上皮细胞的凋亡。以上结果均提示CRHR2可能在维持完整的肠道上皮屏障功能方面起到重要作用。

3.5 CRHR2参与调控焦虑和抑郁行为 IBD患者发生焦虑和抑郁的风险高于普通人群^[99,100]。焦虑和抑郁能够影响IBD患者疾病的病程, 甚至加重疾病活动性^[101,102]。慢性压力是焦虑和抑郁的危险因素^[103]。CRH及其受体作为应对压力的主要介质, 与压力相关的焦虑、抑郁情绪行为存在密切联系^[104]。研究显示^[105]CRHR1拮抗剂能够有效阻断焦虑或抑郁样行为, 且较多证据表明CRHR1在促进焦虑和抑郁行为方面起着重要作用^[32-34]。然而, Kishimoto等^[106]研究中观察到相较于CRHR1基因缺陷的小鼠, CRHR2基因缺陷小鼠在实验中表现出明显增强的焦虑样行为。Todorovic等^[107]的研究中也观察到CRHR2基因缺陷小鼠在强迫游泳试验和悬尾试验中的抑郁样行为明显增强。这些证据表明, CRHR2参与抗焦虑和抑郁行为, 起着与CRHR1相反的情绪行为调节功能。

4 结论

CRH是神经内分泌系统应对应激压力反应的关键神经介质, CRH和CRH相关肽及其受体形成了一个重要的生

理系统, 影响了广泛的行为、心血管、代谢、炎症和免疫功能。目前CRH和CRHR1拮抗剂在动物实验和临床试验中已广泛开展。CRH拮抗剂CRF 9-41被证明可以改善应激诱导的大鼠肠道通透性的增加^[108]。在动物实验中, CRHR1拮抗剂NBI 35965改善结肠转运功能, 消除应激引起的内脏痛觉过敏^[109]。一项包括重度抑郁症患者在内的II期开放性临床试验表明, 在不损害基线或外源性CRH干预后促肾上腺皮质激素和皮质醇分泌活性的情况下, CRHR1拮抗剂R121919可有效降低抑郁和焦虑评分^[110]。虽然CRHR2拮抗剂或激动剂在临床实验中研究相对CRHR1较少, 但在IBD及相关疾病中, 我们发现CRHR2的激活可以调控焦虑和抑郁情绪, 缓解内脏敏感性, 调节胃肠道运动, 改善肠道菌群组成和多样性, 同时还可以降低炎症因子, 影响上皮细胞的增殖和凋亡过程, 促进肠黏膜修复, 其在IBD中的研究和应用前景是充满希望的, 未来的研究将进一步探索CRHR2在IBD治疗中的具体作用机制和潜在的临床应用价值。同时, 随着对IBD发病机制的深入理解, 更多创新的治疗手段将不断涌现, 为IBD患者带来更有效的治疗方法。

5 参考文献

- 1 Park SC, Jeon YT. Genetic Studies of Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Asian Patients. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31052430 DOI: 10.3390/cells8050404]
- 2 GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30 [PMID: 31648971 DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30333-4]
- 3 Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol* 2016; 6: 603-621 [PMID: 27065163 DOI: 10.1002/cphy.c150015]
- 4 Baritaki S, de Bree E, Chatzaki E, Pothoulakis C. Chronic Stress, Inflammation, and Colon Cancer: A CRH System-Driven Molecular Crosstalk. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31614860 DOI: 10.3390/jcm8101669]
- 5 Lv SS, Lv XJ, Cai YQ, Hou XY, Zhang ZZ, Wang GH, Chen LQ, Lv N, Zhang YQ. Corticotropin-releasing hormone neurons control trigeminal neuralgia-induced anxiodepression via a hippocampus-to-prefrontal circuit. *Sci Adv* 2024; 10: ead4196 [PMID: 38241377 DOI: 10.1126/sciadv.ad4196]
- 6 Bagosi Z, Megyesi K, Ayman J, Rudersdorf H, Ayaz MK, Csabafi K. The Role of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) and CRF-Related Peptides in the Social Behavior of Rodents. *Biomedicines* 2023; 11 [PMID: 37626714 DOI: 10.3390/biomedicines11082217]
- 7 Bornstein SR, Webster EL, Torpy DJ, Richman SJ, Mitsiades N, Igel M, Lewis DB, Rice KC, Joost HG, Tsokos M, Chrousos GP. Chronic effects of a nonpeptide corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary-adrenal function, body weight, and metabolic regulation. *Endocrinology* 1998; 139: 1546-1555 [PMID: 9528933 DOI: 10.1210/endo.139.4.5938]
- 8 Kanamori A, Tanaka F, Ominami M, Nadatani Y, Fukunaga S, Otani K, Hosomi S, Kamata N, Nagami Y, Taira K, Fujiwara Y. Psychological Stress Exacerbates Inflammation of the Ileum via the Corticotropin-Releasing Hormone-Mast Cell Axis in a Mouse Model of Eosinophilic Enteritis. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35955675 DOI: 10.3390/ijms23158538]
- 9 Liu H, Zhang Y, Hou X, Zhu C, Yang Q, Li K, Fan L, Zhang X, Jiang X, Jin X, Lei H, Chen T, Zhang F, Zhang Z, Song J. CRHR1 antagonist alleviated depression-like behavior by downregulating p62 in a rat model of post-stroke depression. *Exp Neurol* 2024; 378: 114822 [PMID: 38823676 DOI: 10.1016/j.expneurol.2024.114822]
- 10 Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev* 2006; 27: 260-286 [PMID: 16484629 DOI: 10.1210/er.2005-0034]
- 11 Grammatopoulos DK, Chrousos GP. Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 436-444 [PMID: 12431840 DOI: 10.1016/s1043-2760(02)00670-7]
- 12 Lovenberg TW, Chalmers DT, Liu C, De Souza EB. CRF2 alpha and CRF2 beta receptor mRNAs are differentially distributed between the rat central nervous system and peripheral tissues. *Endocrinology* 1995; 136: 4139-4142 [PMID: 7544278 DOI: 10.1210/endo.136.9.7544278]
- 13 Deussing JM, Chen A. The Corticotropin-Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiol Rev* 2018; 98: 2225-2286 [PMID: 30109816 DOI: 10.1152/physrev.00042.2017]
- 14 On JSW, Arokiaraj AWR, Chow BKC. Molecular evolution of CRH and CRHR subfamily before the evolutionary origin of vertebrate. *Peptides* 2019; 120: 170087 [PMID: 31042548 DOI: 10.1016/j.peptides.2019.04.014]
- 15 Martinez V, Wang L, Million M, Rivier J, Taché Y. Urocortins and the regulation of gastrointestinal motor function and visceral pain. *Peptides* 2004; 25: 1733-1744 [PMID: 15476940 DOI: 10.1016/j.peptides.2004.05.025]
- 16 Arzt E, Holsboer F. CRF signaling: molecular specificity for drug targeting in the CNS. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 531-538 [PMID: 16935354 DOI: 10.1016/j.tips.2006.08.007]
- 17 Tache Y, Larauche M, Yuan PQ, Million M. Brain and Gut CRF Signaling: Biological Actions and Role in the Gastrointestinal Tract. *Curr Mol Pharmacol* 2018; 11: 51-71 [PMID: 28240194 DOI: 10.2174/1874467210666170224095741]
- 18 McLean M, Smith R. Corticotrophin-releasing hormone and human parturition. *Reproduction* 2001; 121: 493-501 [PMID: 11277868 DOI: 10.1530/rep.0.1210493]
- 19 Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77: 105-113 [PMID: 27155774 DOI: 10.1016/j.jando.2016.04.025]
- 20 You X, Chen Z, Sun Q, Yao R, Gu H, Ni X. Urocortins exhibit differential effects on PGE2 and PGF2α output via CRHR2 in human myometrium. *Reproduction* 2021; 162: 11-20 [PMID: 33929340 DOI: 10.1530/rep-20-0659]
- 21 Amin M, Horst N, Wu R, Gagnoli C. Novel corticotropin-releasing hormone receptor genes (CRHR1 and CRHR2) linkage to and association with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2023; 16: 155 [PMID: 37543650 DOI: 10.1186/s13048-023-01159-5]
- 22 Kawka-Paciorkowska K, Bręborowicz GH. The role of corticoliberin concentration levels and placental CRH receptors 1 and 2 in the prolongation of pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2022; 38: 478-482 [PMID: 35475389 DOI: 10.1080/09513590.2022.2068521]
- 23 Ohata H, Shibasaki T. Effects of urocortin 2 and 3 on motor activity and food intake in rats. *Peptides* 2004; 25: 1703-1709 [PMID: 15476937 DOI: 10.1016/j.peptides.2004.05.023]
- 24 Stengel A, Taché Y. CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress. *Front Neurosci* 2014; 8: 52 [PMID: 24672423 DOI: 10.3389/fnins.2014.00052]
- 25 Rühmann A, Bonk I, Lin CR, Rosenfeld MG, Spiess J. Structural requirements for peptidic antagonists of the corticotropin-releasing factor receptor (CRFR): development of CRFR2beta-

- selective antisauvagine-30. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15264-15269 [PMID: 9860957 DOI: 10.1073/pnas.95.26.15264]
- 26 Nozu T, Martinez V, Rivier J, Taché Y. Peripheral urocortin delays gastric emptying: role of CRF receptor 2. *Am J Physiol* 1999; 276: G867-G874 [PMID: 10198329 DOI: 10.1152/ajpgi.1999.276.4.G867]
 - 27 Oka A, Hadano S, Ueda MT, Nakagawa S, Komaki G, Ando T. Rare CRHR2 and GRM8 variants identified as candidate factors associated with eating disorders in Japanese patients by whole exome sequencing. *Heliyon* 2024; 10: e28643 [PMID: 38644811 DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28643]
 - 28 Alcántara-Alonso V, Dallmann R, Lehnert H, de Gortari P, Grammatopoulos DK. CRH-R2 signalling modulates feeding and circadian gene expression in hypothalamic mHypA-2/30 neurons. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1266081 [PMID: 37900150 DOI: 10.3389/fendo.2023.1266081]
 - 29 Chen L, Wu H, Li Y, Feng X, Zhu S, Xie K, Wu X, Sun Z, Shu G, Wang S, Gao P, Zhu X, Zhu C, Jiang Q, Wang L. Corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the midbrain critically contributes to the hedonic feeding behavior of mice under heat stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2022; 602: 77-83 [PMID: 35255437 DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.02.109]
 - 30 Sanders J, Nemeroff C. The CRF System as a Therapeutic Target for Neuropsychiatric Disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37: 1045-1054 [PMID: 27717506 DOI: 10.1016/j.tips.2016.09.004]
 - 31 Rana T, Behl T, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Abdeen A, Ibrahim SF, Mani V, Iqbal MS, Bhatia S, Abdel Daim MM, Bungau S. Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022; 114: 110478 [PMID: 34801611 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110478]
 - 32 Eghtesad M, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I. Lateral Hypothalamus Corticotropin-releasing Hormone Receptor-1 Inhibition and Modulating Stress-induced Anxiety Behavior. *Basic Clin Neurosci* 2022; 13: 373-384 [PMID: 36457881 DOI: 10.32598/bcn.2021.445.3]
 - 33 Zhu J, Wang C, Wang Y, Guo C, Lu P, Mou F, Shao S. Electroacupuncture alleviates anxiety and modulates amygdala CRH/CRHR1 signaling in single prolonged stress mice. *Acupunct Med* 2022; 40: 369-378 [PMID: 35044840 DOI: 10.1177/09645284211056352]
 - 34 Zalachoras I, Astori S, Meijer M, Grosse J, Zanoletti O, de Suduiraut IG, Deussing JM, Sandi C. Opposite effects of stress on effortful motivation in high and low anxiety are mediated by CRHR1 in the VTA. *Sci Adv* 2022; 8: eabj9019 [PMID: 35319997 DOI: 10.1126/sciadv.abj9019]
 - 35 Sun J, Qiu L, Zhang H, Zhou Z, Ju L, Yang J. CRHR1 antagonist alleviates LPS-induced depression-like behaviour in mice. *BMC Psychiatry* 2023; 23: 17 [PMID: 36624454 DOI: 10.1186/s12888-023-04519-z]
 - 36 Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul JM, Stalla GK, Blanquet V, Steckler T, Holsboer F, Wurst W. Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nat Genet* 1998; 19: 162-166 [PMID: 9620773 DOI: 10.1038/520]
 - 37 Deng S, Guo A, Huang Z, Guan K, Zhu Y, Chan C, Gui J, Song C, Li X. The exploration of neuroinflammatory mechanism by which CRHR2 deficiency induced anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2024; 128: 110844 [PMID: 37640149 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110844]
 - 38 Valdez GR, Zorrilla EP, Rivier J, Vale WW, Koob GF. Locomotor suppressive and anxiolytic-like effects of urocortin 3, a highly selective type 2 corticotropin-releasing factor agonist. *Brain Res* 2003; 980: 206-212 [PMID: 12867260 DOI: 10.1016/s0006-8993(03)02971-8]
 - 39 Takefuji M, Murohara T. Corticotropin-Releasing Hormone Family and Their Receptors in the Cardiovascular System. *Circ J* 2019; 83: 261-266 [PMID: 30584229 DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0428]
 - 40 Mori Y, Tsuchihira A, Yoshida T, Yoshida S, Fujiuchi A, Ohmi M, Isogai Y, Sakaguchi T, Eguchi S, Tsuda T, Kato K, Ohashi K, Ouchi N, Park HM, Murohara T, Takefuji M. Corticotropin releasing hormone receptor 2 antagonist, RQ-00490721, for the prevention of pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Biomed Pharmacother* 2022; 146: 112566 [PMID: 34954642 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112566]
 - 41 Bale TL, Giordano FJ, Hickey RP, Huang Y, Nath AK, Peterson KL, Vale WW, Lee KF. Corticotropin-releasing factor receptor 2 is a tonic suppressor of vascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7734-7739 [PMID: 12032352 DOI: 10.1073/pnas.102187099]
 - 42 Abiri D, Douglas CE, Calakos KC, Barbayannis G, Roberts A, Bauer EP. Fear extinction learning can be impaired or enhanced by modulation of the CRF system in the basolateral nucleus of the amygdala. *Behav Brain Res* 2014; 271: 234-239 [PMID: 24946071 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.06.021]
 - 43 Takeuchi E, Hatanaka T, Iijima T, Kimura M, Katoh A. The effects of corticotropin-releasing factor on motor learning. *Sci Rep* 2024; 14: 17056 [PMID: 39048594 DOI: 10.1038/s41598-024-66736-0]
 - 44 Ma X, Zhang Y, Wang L, Li N, Barkai E, Zhang X, Lin L, Xu J. The Firing of Theta State-Related Septal Cholinergic Neurons Disrupt Hippocampal Ripple Oscillations via Muscarinic Receptors. *J Neurosci* 2020; 40: 3591-3603 [PMID: 32265261 DOI: 10.1523/jneurosci.1568-19.2020]
 - 45 Pintér D, Balangó B, Simon B, Palotai M, Csabafi K, Dobó É, Ibois KE, Bagosi Z. The effects of CRF and the urocortins on the hippocampal acetylcholine release in rats. *Neuropeptides* 2021; 88: 102147 [PMID: 33932861 DOI: 10.1016/j.npep.2021.102147]
 - 46 Hafenbreidel M, Pandey S, Briggs SB, Arza M, Bonthuis S, Fisher C, Tiller A, Hall AB, Reed S, Mayorga N, Lin L, Khan S, Cameron MD, Rumbaugh G, Miller CA. Basolateral amygdala corticotropin releasing factor receptor 2 interacts with nonmuscle myosin II to destabilize memory in males. *Neurobiol Learn Mem* 2023; 206: 107865 [PMID: 37995804 DOI: 10.1016/j.nlm.2023.107865]
 - 47 Crofford LJ, Sano H, Karalis K, Webster EL, Goldmuntz EA, Chrousos GP, Wilder RL. Local secretion of corticotropin-releasing hormone in the joints of Lewis rats with inflammatory arthritis. *J Clin Invest* 1992; 90: 2555-2564 [PMID: 1281840 DOI: 10.1172/jci116150]
 - 48 Mastorakos G, Bouzas EA, Silver PB, Sartani G, Friedman TC, Chan CC, Caspi RR, Chrousos GP. Immune corticotropin-releasing hormone is present in the eyes of and promotes experimental autoimmune uveoretinitis in rodents. *Endocrinology* 1995; 136: 4650-4658 [PMID: 7664685 DOI: 10.1210/endo.136.10.7664685]
 - 49 Benou C, Wang Y, Imitola J, VanVlerken L, Chandras C, Karalis KP, Khoury SJ. Corticotropin-releasing hormone contributes to the peripheral inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2005; 174: 5407-5413 [PMID: 15843539 DOI: 10.4049/jimmunol.174.9.5407]
 - 50 Wilk M, Wang CC, Venihaki M, Liu J, Zhao D, Anton PM, Mykoniatis A, Pan A, Zacks J, Karalis K, Pothoulakis C. Corticotropin-releasing hormone antagonists possess anti-inflammatory effects in the mouse ileum. *Gastroenterology* 2002; 123: 505-515 [PMID: 12145804 DOI: 10.1053/gast.2002.34783]
 - 51 Anton PM, Gay J, Mykoniatis A, Pan A, O'Brien M, Brown D, Karalis K, Pothoulakis C. Corticotropin-releasing hormone (CRH) requirement in Clostridium difficile toxin A-mediated intestinal inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8503-8508 [PMID: 15159534 DOI: 10.1073/pnas.0402693101]
 - 52 Kawahito Y, Sano H, Mukai S, Asai K, Kimura S, Yamamura Y, Kato H, Chrousos GP, Wilder RL, Kondo M. Corticotropin releasing hormone in colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1995; 37: 544-551 [PMID: 7489943 DOI: 10.1136/gut.37.4.544]
 - 53 Agelaki S, Tsatsanis C, Gravanis A, Margioris AN. Corticotropin-releasing hormone augments proinflammatory cytokine production from macrophages in vitro and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infect Immun* 2002; 70: 6068-6074 [PMID: 12379683 DOI: 10.1128/iai.70.11.6068-6074.2002]

- 54 Im E, Rhee SH, Park YS, Fiocchi C, Taché Y, Pothoulakis C. Corticotropin-releasing hormone family of peptides regulates intestinal angiogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2457-2467, 2467.e1-2467.e5 [PMID: 20206175 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.055]
- 55 Kubat E, Mahajan S, Liao M, Ackerman L, Ohara PT, Grady EF, Bhargava A. Corticotropin-releasing factor receptor 2 mediates sex-specific cellular stress responses. *Mol Med* 2013; 19: 212-222 [PMID: 23835907 DOI: 10.2119/molmed.2013.00036]
- 56 Moffatt JD, Lever R, Page CP. Activation of corticotropin-releasing factor receptor-2 causes bronchorelaxation and inhibits pulmonary inflammation in mice. *FASEB J* 2006; 20: 1877-1879 [PMID: 16855006 DOI: 10.1096/fj.05-5315fje]
- 57 Tsatsanis C, Androulidaki A, Dermitzaki E, Gravanis A, Margioris AN. Corticotropin releasing factor receptor 1 (CRF1) and CRF2 agonists exert an anti-inflammatory effect during the early phase of inflammation suppressing LPS-induced TNF- α release from macrophages via induction of COX-2 and PGE2. *J Cell Physiol* 2007; 210: 774-783 [PMID: 17117478 DOI: 10.1002/jcp.20900]
- 58 Smagin GN, Howell LA, Ryan DH, De Souza EB, Harris RB. The role of CRF2 receptors in corticotropin-releasing factor- and urocortin-induced anorexia. *Neuroreport* 1998; 9: 1601-1606 [PMID: 9631473 DOI: 10.1097/00001756-199805110-00063]
- 59 Coste SC, Kesterson RA, Heldwein KA, Stevens SL, Heard AD, Hollis JH, Murray SE, Hill JK, Pantely GA, Hohimer AR, Hatton DC, Phillips TJ, Finn DA, Low MJ, Rittenberg MB, Stenzel P, Stenzel-Poore MP. Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nat Genet* 2000; 24: 403-409 [PMID: 10742107 DOI: 10.1038/74255]
- 60 Lightman SL, Conway-Campbell BL. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 710-718 [PMID: 20842176 DOI: 10.1038/nrn2914]
- 61 Taché Y, Martinez V, Million M, Wang L. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G173-G177 [PMID: 11208537 DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.2.G173]
- 62 Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest* 2007; 117: 33-40 [PMID: 17200704 DOI: 10.1172/jci30085]
- 63 Konturek PC, Konturek K, Zopf Y. [Stress and inflammatory bowel disease]. *MMW Fortschr Med* 2020; 162: 3-6 [PMID: 32661894 DOI: 10.1007/s15006-020-0657-7]
- 64 Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G315-G318 [PMID: 11171612 DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G315]
- 65 Yuan PQ, Wu SV, Elliott J, Anton PA, Chatzaki E, Million M, Taché Y. Expression of corticotropin releasing factor receptor type 1 (CRF1) in the human gastrointestinal tract and upregulation in the colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Peptides* 2012; 38: 62-69 [PMID: 22948128 DOI: 10.1016/j.peptides.2012.07.028]
- 66 Chatzaki E, Anton PA, Million M, Lambropoulou M, Constantinidis T, Kolios G, Taché Y, Grigoriadis DE. Corticotropin-releasing factor receptor subtype 2 in human colonic mucosa: down-regulation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1416-1423 [PMID: 23539366 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1416]
- 67 Stengel A, Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 219-239 [PMID: 18928406 DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163221]
- 68 Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 574-588 [PMID: 20010888 DOI: 10.1038/mp.2009.141]
- 69 Taché Y, Kiank C, Stengel A. A role for corticotropin-releasing factor in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 270-277 [PMID: 19615302 DOI: 10.1007/s11894-009-0040-4]
- 70 Radek KA. Antimicrobial anxiety: the impact of stress on antimicrobial immunity. *J Leukoc Biol* 2010; 88: 263-277 [PMID: 20442225 DOI: 10.1189/jlb.1109740]
- 71 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
- 72 Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1998; 42: 845-849 [PMID: 9691924 DOI: 10.1136/gut.42.6.845]
- 73 Czimmer J, Million M, Taché Y. Urocortin 2 acts centrally to delay gastric emptying through sympathetic pathways while CRF and urocortin 1 inhibitory actions are vagal dependent in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G511-G518 [PMID: 16223946 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2005]
- 74 Martínez V, Wang L, Rivier J, Grigoriadis D, Taché Y. Central CRF, urocortins and stress increase colonic transit via CRF1 receptors while activation of CRF2 receptors delays gastric transit in mice. *J Physiol* 2004; 556: 221-234 [PMID: 14755002 DOI: 10.1113/jphysiol.2003.059659]
- 75 Nakade Y, Tsuchida D, Fukuda H, Iwa M, Pappas TN, Takahashi T. Restraint stress delays solid gastric emptying via a central CRF and peripheral sympathetic neuron in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R427-R432 [PMID: 15458973 DOI: 10.1152/ajpregu.00499.2004]
- 76 Hong L, Ning X, Shi Y, Shen H, Zhang Y, Lan M, Liang S, Wang J, Fan D. Reversal of multidrug resistance of gastric cancer cells by down-regulation of ZNRD1 with ZNRD1 siRNA. *Br J Biomed Sci* 2004; 61: 206-210 [PMID: 15649014 DOI: 10.1080/09674845.2004.11732673]
- 77 Martinez V, Taché Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4071-4088 [PMID: 17100612 DOI: 10.2174/138161206778743637]
- 78 Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med* 2008; 8: 274-281 [PMID: 18537635 DOI: 10.2174/156652408784533760]
- 79 Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, Takakusaki K, Okumura T. The neurotensin receptor 1 agonist PD149163 alleviates visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in rat irritable bowel syndrome model. *Neurogastroenterol Motil* 2024; e14925 [PMID: 39314062 DOI: 10.1111/nmo.14925]
- 80 Million M, Wang L, Wang Y, Adelson DW, Yuan PQ, Maillot C, Coutinho SV, Mcroberts JA, Bayati A, Mattsson H, Wu V, Wei JY, Rivier J, Vale W, Mayer EA, Taché Y. CRF2 receptor activation prevents colorectal distension induced visceral pain and spinal ERK1/2 phosphorylation in rats. *Gut* 2006; 55: 172-181 [PMID: 15985561 DOI: 10.1136/gut.2004.051391]
- 81 Gay J, Kokkotou E, O'Brien M, Pothoulakis C, Karalis KP. Corticotropin-releasing hormone deficiency is associated with reduced local inflammation in a mouse model of experimental colitis. *Endocrinology* 2008; 149: 3403-3409 [PMID: 18403481 DOI: 10.1210/en.2007-1703]
- 82 Rodriguez JA, Huerta-Yepez S, Law IK, Baay-Guzman GJ, Tirado-Rodriguez B, Hoffman JM, Iliopoulos D, Hommes DW, Versapet HW, Chang L, Pothoulakis C, Baritaki S. Diminished expression of CRHR2 in human colon cancer promotes tumor growth and EMT via persistent IL-6/Stat3 signaling. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1: 610-630 [PMID: 26495412 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.08.001]
- 83 Hoffman JM, Baritaki S, Ruiz JJ, Sideri A, Pothoulakis C. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 2 Signaling Promotes Mucosal Repair Responses after Colitis. *Am J Pathol* 2016; 186: 134-144 [PMID: 26597886 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.09.013]
- 84 Gong SS, Fan YH, Wang SY, Han QQ, Lv B, Xu Y, Chen X, He YE. Mucosa repair mechanisms of Tong-Xie-Yao-Fang mediated

- by CRH-R2 in murine, dextran sulfate sodium-induced colitis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1766-1778 [PMID: 29713130 DOI: 10.3748/wjg.v24.i16.1766]
- 85 Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res* 2017; 179: 204-222 [PMID: 27591027 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.002]
 - 86 Stappenbeck TS, Virgin HW. Accounting for reciprocal host-microbiome interactions in experimental science. *Nature* 2016; 534: 191-199 [PMID: 27279212 DOI: 10.1038/nature18285]
 - 87 Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 733992 [PMID: 35273921 DOI: 10.3389/fcimb.2022.733992]
 - 88 Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 36835245 DOI: 10.3390/ijms24043817]
 - 89 Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 497-511 [PMID: 31249397 DOI: 10.1038/s41579-019-0213-6]
 - 90 Wang SL, Shao BZ, Zhao SB, Chang X, Wang P, Miao CY, Li ZS, Bai Y. Intestinal autophagy links psychosocial stress with gut microbiota to promote inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis* 2019; 10: 391 [PMID: 31564717 DOI: 10.1038/s41419-019-1634-x]
 - 91 Li B, Lee C, Filler T, Hock A, Wu RY, Li Q, Chen S, Koike Y, Ip W, Chi L, Zani-Ruttenstock E, Määttänen P, Gonska T, Delgado-Olguin P, Zani A, Sherman PM, Pierro A. Inhibition of corticotropin-releasing hormone receptor 1 and activation of receptor 2 protect against colonic injury and promote epithelium repair. *Sci Rep* 2017; 7: 46616 [PMID: 28492284 DOI: 10.1038/srep46616]
 - 92 Wang X, Sun Z, Yang T, Lin F, Ye S, Yan J, Li T, Chen J. Sodium butyrate facilitates CRHR2 expression to alleviate HPA axis hyperactivity in autism-like rats induced by prenatal lipopolysaccharides through histone deacetylase inhibition. *mSystems* 2023; 8: e0041523 [PMID: 37358267 DOI: 10.1128/mSystems.00415-23]
 - 93 Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20; quiz 21-2 [PMID: 19560575 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038]
 - 94 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
 - 95 Chang J, Adams MR, Clifton MS, Liao M, Brooks JH, Hasdemir B, Bhargava A. Urocortin 1 modulates immunosignaling in a rat model of colitis via corticotropin-releasing factor receptor 2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G884-G894 [PMID: 21330446 DOI: 10.1152/ajpgi.00319.2010]
 - 96 Scharl M, Rogler G. Inflammatory bowel disease pathogenesis: what is new? *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 301-309 [PMID: 22573190 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328353e61e]
 - 97 Wang Y, Qiao M, Yao X, Feng Z, Hu R, Chen J, Liu L, Liu J, Sun Y, Guo Y. Lidocaine ameliorates intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome by modulating corticotropin-releasing hormone receptor 2. *Neurogastroenterol Motil* 2023; 35: e14677 [PMID: 37736684 DOI: 10.1111/nmo.14677]
 - 98 Sun Y, Li H, Liu L, Bai X, Wu L, Shan J, Sun X, Wang Q, Guo Y. A Novel Mast Cell Stabilizer JM25-1 Rehabilitates Impaired Gut Barrier by Targeting the Corticotropin-Releasing Hormone Receptors. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 16 [PMID: 36678544 DOI: 10.3390/ph16010047]
 - 99 Kappel RK, Bisgaard TH, Poulsen G, Jess T. Risk of Anxiety, Depression, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2024; 15: e00657 [PMID: 37934192 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000657]
 - 100 Tarar ZI, Zafar MU, Farooq U, Ghous G, Aslam A, Inayat F, Ghouri YA. Burden of depression and anxiety among patients with inflammatory bowel disease: results of a nationwide analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022; 37: 313-321 [PMID: 34731298 DOI: 10.1007/s00384-021-04056-9]
 - 101 Marrie RA, Graff LA, Fisk JD, Patten SB, Bernstein CN. The Relationship Between Symptoms of Depression and Anxiety and Disease Activity in IBD Over Time. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1285-1293 [PMID: 33393632 DOI: 10.1093/ibd/izaa349]
 - 102 Nowakowski J, Chrobak AA, Dudek D. Psychiatric illnesses in inflammatory bowel diseases - psychiatric comorbidity and biological underpinnings. *Psychiatr Pol* 2016; 50: 1157-1166 [PMID: 28211554 DOI: 10.12740/pp/62382]
 - 103 Zheng Z, Guo C, Li M, Yang L, Liu P, Zhang X, Liu Y, Guo X, Cao S, Dong Y, Zhang C, Chen M, Xu J, Hu H, Cui Y. Hypothalamus-habenula potentiation encodes chronic stress experience and drives depression onset. *Neuron* 2022; 110: 1400-1415.e6 [PMID: 35114101 DOI: 10.1016/j.neuron.2022.01.011]
 - 104 Sukhareva EV. The role of the corticotropin-releasing hormone and its receptors in the regulation of stress response. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii* 2021; 25: 216-223 [PMID: 34901719 DOI: 10.18699/vj21.025]
 - 105 Tanaka T, Nguyen DT, Kwankaew N, Sumizono M, Shinoda R, Ishii H, Takarada-Iemata M, Hattori T, Oyadomari S, Kato N, Mori K, Hori O. ATF6 β Deficiency Elicits Anxiety-like Behavior and Hyperactivity Under Stress Conditions. *Neurochem Res* 2023; 48: 2175-2186 [PMID: 36853481 DOI: 10.1007/s11064-023-03900-4]
 - 106 Kishimoto T, Radulovic J, Radulovic M, Lin CR, Schrick C, Hooshmand F, Hermanson O, Rosenfeld MG, Spiess J. Deletion of chr2 reveals an anxiolytic role for corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nat Genet* 2000; 24: 415-419 [PMID: 10742109 DOI: 10.1038/74271]
 - 107 Todorovic C, Sherrin T, Pitts M, Hippel C, Rayner M, Spiess J. Suppression of the MEK/ERK signaling pathway reverses depression-like behaviors of CRF2-deficient mice. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1416-1426 [PMID: 18843268 DOI: 10.1038/npp.2008.178]
 - 108 Wallon C, Persborn M, Jönsson M, Wang A, Phan V, Lampinen M, Vicario M, Santos J, Sherman PM, Carlson M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD. Eosinophils express muscarinic receptors and corticotropin-releasing factor to disrupt the mucosal barrier in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1597-1607 [PMID: 21277851 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.042]
 - 109 Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, Crowe PD, McRoberts JA, Zhou H, Saunders PR, Maillot C, Mayer EA, Taché Y. A novel water-soluble selective CRF1 receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res* 2003; 985: 32-42 [PMID: 12957366 DOI: 10.1016/s0006-8993(03)03027-0]
 - 110 Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 171-181 [PMID: 10867111 DOI: 10.1016/s0022-3956(00)00016-9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



无创血清学模型对急性上消化道出血患者疾病转归的预测价值

徐艺宸, 陈慧兰, 毛云

徐艺宸, 陈慧兰, 毛云, 金华市中心医院老年科 浙江省金华市 321000

徐艺宸, 研究方向为老年病.

作者贡献分布: 徐艺宸负责课题立项主导课题研究撰写文章; 陈慧兰提供课题所需部分材料和辅助研究课题; 毛云搜集资料.

通讯作者: 陈慧兰, 主任医师, 321000, 浙江省金华市人民东路365号, 金华市中心医院老年科. han036806814684@163.com

收稿日期: 2024-07-15

修回日期: 2024-08-11

接受日期: 2024-09-03

在线出版日期: 2024-10-28

Predictive value of a noninvasive serological model for disease outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding

Yi-Chen Xu, Hui-Lan Chen, Yun Mao

Yi-Chen Xu, Hui-Lan Chen, Yun Mao, Department of Geriatrics, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Lan Chen, Resident Physician, Department of Geriatrics, Jinhua Central Hospital, No. 365 Renmin East Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. han036806814684@163.com

Received: 2024-07-15

Revised: 2024-08-11

Accepted: 2024-09-03

Published online: 2024-10-28

Abstract

BACKGROUND

Acute upper gastrointestinal hemorrhage (AUGIB) is a critical illness with a high incidence rate and mortality

rate. The performance of a single serological indicator for predicting the disease outcome of AUGIB is not satisfactory.

AIM

To evaluate the predictive value of a non-invasive serological model for disease outcomes in patients with AUGIB.

METHODS

A total of 213 patients with AUGIB admitted to our hospital from January 2021 to October 2023 were selected as the research subjects. According to the survival status within 30 d as the criterion for disease outcome, they were divided into a survival group and a death group. The general data, blood urea nitrogen/creatinine (BUN/Cr), S100 calcium binding protein A12 (S100A12), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), platelet count, red blood cell distribution width, international normalized ratio (INR), and hemoglobin (Hb) were compared between the two groups. Logistic regression analysis was performed to analyze the influencing factors of disease outcome in AUGIB, and a non-invasive serological model was established. Receiver operating characteristic curve analysis was performed to assess the predictive efficacy of the non-invasive serological model for disease outcome in AUGIB patients, and external validation was then conducted.

RESULTS

Compared with those of the survival group, the Glasgow-Blatchford score (GBS), the rebleeding rate within 7 d, the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection rate, MCP-1, S100A12, BUN/Cr, and INR were significantly higher in the death group ($P < 0.05$). The collinearity diagnosis showed that GBS, *H. pylori* infection, 7-d rebleeding, and Hb had low tolerance among the seven variables, and the variance inflation factor was close to the upper limit, so exclusion was performed. Logistic regression analysis showed that MCP-1, S100A12, BUN/Cr, and INR were all high risk factors for death in AUGIB patients ($P < 0.05$). The non-invasive serological

model was more effective in predicting AUGIB death than serum MCP-1, S100A12, BUN/Cr, or INR alone. Cross-validation results showed that the prediction results of the non-invasive serological model in 50 AUGIB patients were consistent with the actual results, and the prediction accuracy of the model was 89.28%.

CONCLUSION

S100A12, BUN/Cr, INR, and MCP-1 are all independent risk factors for death in AUGIB patients. The noninvasive serological model established on this basis has good predictive efficacy, which is helpful to guide clinical decision-making and improve the outcome of the disease.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Serological model; Acute upper gastrointestinal bleeding; Disease outcome; BUN/Cr; S100A12; MCP-1

Citation: Xu YC, Chen HL, Mao Y. Predictive value of a noninvasive serological model for disease outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 750-757

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/750.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.750>

摘要

背景

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal hemorrhage, AUGIB)属危急重症, 发病率及病死率居高不下, 单一血清学指标预测AUGIB疾病转归效果不理想。

目的

探讨无创血清学模型对AUGIB患者疾病转归的预测价值。

方法

选取2021-01/2023-10我院收治的213例AUGIB患者作为研究对象, 根据30 d内生存状况作为疾病转归判定标准, 分为生存组和死亡组, 比较2组一般资料、血清尿素氮/肌酐(blood urea nitrogen/creatinine, BUN/Cr)、S100钙结合蛋白A12(S100A12)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血小板计数、红细胞分布宽度、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血红蛋白(hemoglobin, Hb), 采用Logistic回归方程分析AUGIB疾病转归影响因素, 建立无创血清学模型, 绘制受试者工作特征曲线及曲线下面积分析无创血清学模型预测AUGIB患者疾病转归效能, 并进行外部验证。

结果

(1)与生存组比较, 死亡组Glasgow-Blatchford出血评分

(glasgow blatchford score, GBS)及7 d内再出血率、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率、MCP-1、S100A12、BUN/Cr、INR较高($P<0.05$); (2)共线性诊断显示, 7个变量中GBS、*H. pylori*感染、7 d内再出血、Hb的容忍度较小, 方差膨胀因子接近于上限值, 做剔除处理; (3)Logistic回归方程显示, MCP-1、S100A12、BUN/Cr、INR均是AUGIB患者死亡高危因素($P<0.05$); (4)无创血清学模型预测AUGIB患者死亡效能优于血清MCP-1、S100A12、BUN/Cr、INR单一预测效能; (5)交叉验证结果显示, 50例AUGIB患者无创血清学模型预测结果符合实际结果, 模型预测准确率为89.28%。

结论

S100A12、BUN/Cr、INR、MCP-1均是AUGIB患者死亡独立危险因素, 在此基础上建立无创血清学模型具有良好预测效能, 有助于指导临床决策, 加快疾病转归。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血清学模型; 急性上消化道出血; 疾病转归; BUN/Cr; S100A12; MCP-1

核心提要: 无创血清学模型具有无创、可重复操作、诊断效能高等优势, 可为急性上消化道出血生存预后提供一定参考。

文献来源: 徐艺宸, 陈慧兰, 毛云. 无创血清学模型对急性上消化道出血患者疾病转归的预测价值. *世界华人消化杂志* 2024; 32(10): 750-757

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/750.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.750>

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal hemorrhage, AUGIB)属危急重症, 临床占有比例为15%-20%, 死亡率为2%-15%, 准确预测AUGIB患者预后, 并提供个体化治疗是当前研究关键所在^[1,2]. Glasgow-Blatchford出血评分(glasgow blatchford score, GBS)是AUGIB预后评估有效工具, 但其涉及内容过多, 无法在短时间内收集完毕, 具有一定局限性^[3]. 无创血清学模型是由血清生物标志物组合形成的预测模型, 相比于单一血清标志物, 具有准确性高、无创、可重复操作等优点, 受到临床学者高度重视^[4]. 尿素氮/肌酐(blood urea nitrogen/creatinine, BUN/Cr)可于入院后6 h-48 h内动态升高, 是AUGIB患者不良结局的独立因素^[5]. S100钙结合蛋白A12(S100A12)属酸性蛋白, 可通过介导炎症反应参与消化系统疾病, 且具有疾病预后预测价值^[6]. 单核细胞趋化蛋白1(monocyte

chemoattractant protein-1, MCP-1)属继发性炎性因子,以往研究集中在慢性肾脏病及血管相关疾病,近年研究发现其在上消化道出血中存在表达,但相关研究较少^[7]。本研究基于上述血清学指标建立无创模型,分析其对AUGIB患者疾病转归的预测效能,以期临床学者提前采取防治措施,提高生存率提供科学依据。结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2021-01/2023-10我院收治的213例AUGIB患者作为研究对象,纳入标准:符合AUGIB诊断标准^[8],结合临床表现、胃镜检查证实;患者家属知晓并签署同意书。排除标准:原发性血液系统疾病(白细胞疾病、红细胞疾病、血小板疾病);认知障碍;出血原因未明;入院前3 mo接受输血治疗;意识障碍或精神障碍;创伤等外科因素所致AUGIB。男146例,女67例;年龄20-80(68.16 ± 3.34)岁;原发疾病:104例胃溃疡,96例急慢性胃炎,13例肝硬化。本研究经我院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 一般资料:采用自制一般资料问卷收集性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、24 h出血量、合并疾病、7 d内再出血情况、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染情况、口服药物等内容。GBS评分标准^[9]:含意识、气道、循环、呼吸等维度,总分23分,当总分 ≥ 6 分提示中高危, <6 分为低危。*H. pylori*感染判定标准^[10]:碳13或碳14呼吸试验检查阳性。再出血判定标准^[11]:24 h后再次出现与休克发展相关的新鲜呕血和黑便,血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度下降 ≥ 20 g/L。

1.2.2 血清学指标检测方法:入院次日清晨,取4 mL外周肘静脉血,以2500 r/min速度离心15 min,分离血清,低温保存待测。酶联免疫吸附法(上海沪震实业有限公司)测定S100A12、MCP-1;比色法(天津优铭生物技术有限公司)测定Hb;全自动血液生化分析仪(北京普朗新技术有限公司PUS-2018G)测定血小板计数(platelet, PLT)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR);全自动生化分析仪(库贝尔540)测定尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr),计算BUN/Cr。

1.2.3 疾病转归判定标准:定义为首次发病后30 d内的任何死亡,据此分为死亡组和生存组。

统计学处理 应用SPSS 26.0软件包处理数据,计量资料服从正态分布和方差齐性采用(mean $\pm$ SD)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,采用Logistic回归方程分析影响因素,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及曲线下面积(area under curve, AUC)分析预测效能。检验水

准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2组一般资料 死亡组GBS评分及7 d内再出血率、*H. pylori*感染率均高于生存组($P < 0.05$);2组性别、年龄、BMI、24 h出血量、原发疾病、合并疾病、吸烟、饮酒、口服药物比较差异无统计学意义。见表1。

2.2 2组血清学指标 死亡组MCP-1、S100A12、BUN/Cr、INR高于生存组,Hb低于生存组($P < 0.05$);2组PLT、RDW比较差异无统计学意义。见表2。

2.3 AUGIB患者疾病转归影响因素 (1)经共线性诊断可知,7个变量中GBS评分、*H. pylori*感染、7 d内再出血、Hb的容忍度较小,方差膨胀因子接近于上限值,为避免共线性对模型造成影响,故做剔除处理。见表3;(2)以AUGIB患者是否死亡为因变量(是=1,否=0),共线性诊断筛选限量为自变量纳入Logistic回归方程,结果发现MCP-1、S100A12、BUN/Cr、INR均是AUGIB患者死亡高危因素($P < 0.05$)。见表4。

2.4 无创血清学模型预测AUGIB患者疾病转归价值 将血清MCP-1、S100A12、BUN/Cr、INR进行Logistic二元回归拟合,返回预测概率Logit(P)为独立检验变量,Logit(P) = $1.287 + \text{MCP-1} \times 1.502 + \text{S100A12} \times 1.305 + \text{BUN/Cr} \times 1.102 + \text{INR} \times 1.122$,获取无创血清学模型预测AUGIB患者死亡的AUC: 0.936, 95%CI: 0.894-0.956,敏感度为88.10%,特异度为85.96%,明显优于血清MCP-1、S100A12、BUN/Cr、INR单一预测效能。见表5和图1。

2.5 无创血清学模型的前瞻性验证 选取2023-11/2024-01 XX院收治的56例AUGIB患者进行无创血清学模型验证,38例男,18例女;年龄22-80(67.55 ± 5.17)岁;11例死亡,45例生存。交叉验证结果显示,50例AUGIB患者无创血清学模型预测结果符合实际结果,模型预测准确率为89.28%。见表6。

3 讨论

AUGIB起病急,病情进展快,若未采取有效处理措施,极易引起失血性休克,甚至死亡,因此精准预后评估及个体化治疗是控制AUGIB病情进展重要环节^[12]。GBS评分系统是国内外指南推荐的AUGIB预后评估工具,但其涉及内镜表现、体格检查、潜在疾病等多个变量,且上述变量易受急诊医师主观判断影响,探索实用、客观的预测指标显得十分重要^[13,14]。

近年无创血清学模型凭借数据精确、重复性好、客观等优势逐渐应用于医学领域,以肝纤维化评估应用居多,取得较为满意效果^[15],但目前针对AUGIB预后转归的无创血清学模型预测效果尚无统一论。S100A12

表 1 2组一般资料比较[mean ± SD, n(%)]

项目	死亡组(n = 42)	生存组(n = 171)	t/ χ^2	P值
男性/女性	28/14	118/53	0.086	0.770
年龄(岁)	69.03 ± 3.41	67.95 ± 4.33	1.505	0.134
BMI(kg/m ²)	22.23 ± 1.08	21.91 ± 1.35	1.427	0.155
24 h出血量(mL)	626.63 ± 112.24	603.13 ± 100.17	1.330	0.185
GBS评分(分)	9.15 ± 1.67	7.06 ± 1.14	9.628	<0.001
原发疾病			0.473	0.789
胃溃疡	22(52.38)	82(47.95)		
急慢性胃炎	17(40.48)	79(46.20)		
肝硬化	3(7.14)	10(5.85)		
合并疾病				
高血压	14(33.33)	56(32.75)	0.005	0.942
糖尿病	16(38.10)	54(31.58)	0.648	0.421
冠心病	4(9.52)	13(7.60)	0.008	0.925
7 d内再出血	8(19.05)	4(2.34)	14.706	<0.001
吸烟史	17(40.48)	61(35.67)	0.335	0.562
<i>H. pylori</i> 感染	22(52.38)	53(30.99)	6.761	0.010
饮酒史	9(21.43)	33(19.30)	0.097	0.756
口服药物				
抗血小板药物	12(28.57)	44(25.73)	0.140	0.708
非甾体消炎药	4(9.52)	20(11.70)	0.018	0.900

BMI: 体质指数; GBS评分: Glasgow-Blatchford出血评分; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

表 2 2组血清学指标比较(mean ± SD)

组别	MCP-1(pg/mL)	S100A12(ng/mL)	BUN/Cr	PLT($\times 10^9$ /L)	Hb(g/L)	RDW(%)	INR
死亡组(n = 42)	135.56 ± 14.88	20.04 ± 5.28	130.32 ± 26.24	89.92 ± 8.89	75.78 ± 8.12	16.17 ± 2.86	1.58 ± 0.47
生存组(n = 171)	95.91 ± 12.24	15.15 ± 4.50	84.84 ± 15.66	91.04 ± 10.15	80.65 ± 7.78	15.36 ± 3.28	1.12 ± 0.33
t	17.993	6.091	14.508	0.656	3.604	1.468	7.389
P值	<0.001	<0.001	<0.001	0.513	<0.001	0.143	<0.001

BUN/Cr: 尿素氮/肌酐; S100A12: S100钙结合蛋白A12; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白; INR: 国际标准化比值; PLT: 血小板计数; Hb: 血红蛋白; RDW: 红细胞分布宽度.

表 3 共线性诊断结果

自变量	维度	容忍度	方差膨胀因子
GBS评分	1	0.568	11.234
<i>H. pylori</i> 感染	2	0.411	10.687
7 d内再出血	3	0.432	12.749
MCP-1	4	0.844	1.021
BUN/Cr	5	0.712	1.356
Hb	6	0.365	1.240
INR	7	0.803	1.779
S100A12	8	0.903	1.351

BUN/Cr: 尿素氮/肌酐; S100A12: S100钙结合蛋白A12; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白; INR: 国际标准化比值; Hb: 血红蛋白; GBS评分: Glasgow-Blatchford出血评分; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

表 4 AUGIB患者疾病转归影响因素

自变量	赋值	β	S.E.	Wald χ^2	P值	OR	95%CI	
							下限	上限
MCP-1	实测值	1.502	0.346	18.834	<0.001	4.489	1.642	12.271
S100A12	实测值	1.305	0.298	19.170	<0.001	3.687	1.345	10.106
BUN/Cr	实测值	1.102	0.321	11.776	<0.001	3.009	1.127	8.033
INR	实测值	1.122	0.271	17.146	<0.001	3.071	1.113	8.476
常数项	-	1.287	0.367	12.298	<0.001	3.622	1.205	10.887

BUN/Cr: 尿素氮/肌酐; S100A12: S100钙结合蛋白A12; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白; INR: 国际标准化比值.

表 5 无创血清学模型预测AUGIB患者疾病转归价值

项目	AUC	95%CI	敏感度	特异度	P值
MCP-1	0.807	0.748–0.858	88.20%	61.40%	<0.001
BUN/Cr	0.821	0.763–0.870	83.00%	71.93%	<0.001
S100A12	0.788	0.727–0.841	88.55%	63.16%	<0.001
INR	0.759	0.696–0.815	71.43%	70.18%	<0.001
无创血清学模型	0.936	0.894–0.956	88.10%	85.96%	<0.001

AUGIB: 急性上消化道出血; AUC: 曲线下面积; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白; BUN/Cr: 尿素氮/肌酐; S100A12: S100钙结合蛋白A12; INR: 国际标准化比值.

表 6 无创血清学模型的前瞻性验证n(%)

实际结果	无创血清学模型		合计	预测准确率
	死亡	生存		
死亡	9	4	13	69.23
生存	2	41	43	95.35
合计	11	45	56	89.28

是S100蛋白家族的亚族, 病理条件下, 其可转化为前炎症分子, 介导炎症介质生成, 触发炎症级联反应, 加剧疾病进展. 孙艳等^[16]研究报道, 高S100A12是急性冠脉综合征患者PCI术后上消化道出血高危因素, 预测AUC为0.768. 温军祥等^[17]学者指出, 急性非静脉曲张性上消化道出血患者血清S100A12表达与病情程度呈正相关, 下调其表达有望延缓疾病进程. 在此背景下, 笔者拟分析AUGIB死亡和生存患者血清S100A12表达情况, 发现前者血清S100A12表达明显高于后者, 随着其表达升高, 患者死亡风险逐渐升高, 推测原因为, S100A12是晚期糖化终产物受体的重要配体, 两者结合后可刺激核因子- κ B信号通路, 分泌促炎细胞因子, 刺激并破坏消化道黏膜, 加剧病情进展, 增加患者死亡风险. MCP-1属于趋化因子家族, 其可刺激细胞转导通路或是作用于巨噬细胞, 分泌炎症介质, 参与机体炎症反应. 张静等^[18]学者指出, 消化性溃疡患者血清MCP-1表达高于体检健康志愿者, 当

MCP-1表达超过190.5 pg/mL时消化性溃疡患者并发上消化道出血可能性较大. 李向丘等^[19]发现, MCP-1是消化性溃疡患者消化道出血的独立影响因素, 但其是否具备预后预测效能尚不得知. 本研究对此进行创新性讨论分析, 发现死亡组血清MCP-1表达高于生存组, 且高MCP-1是AUGIB患者死亡独立预测因子. 这可能与高MCP-1加剧消化道黏膜局部炎症反应, 扩大溃疡面积, 使得溃疡长期处于活动期有关, 临床实际中应密切监测MCP-1含量变化, 这对采取合理防治措施, 降低死亡率具有显著现实意义. BUN/Cr是上消化道出血的判断依据, 其值超过85时应考虑上消化道出血, 低于64时应考虑上消化道出血已治愈^[20,21]. 张娜等^[22]学者指出, 老年AUGIB患者血清BUN/Cr呈高表达, 经治疗后呈降低趋势. 本研究中死亡组患者BUN/Cr高于生存组, 且高BUN/Cr是AUGIB患者死亡独立预测因子, 该结果说明BUN/Cr在上消化道出血及预后评估均具有提示作用. INR是监测凝血功能的

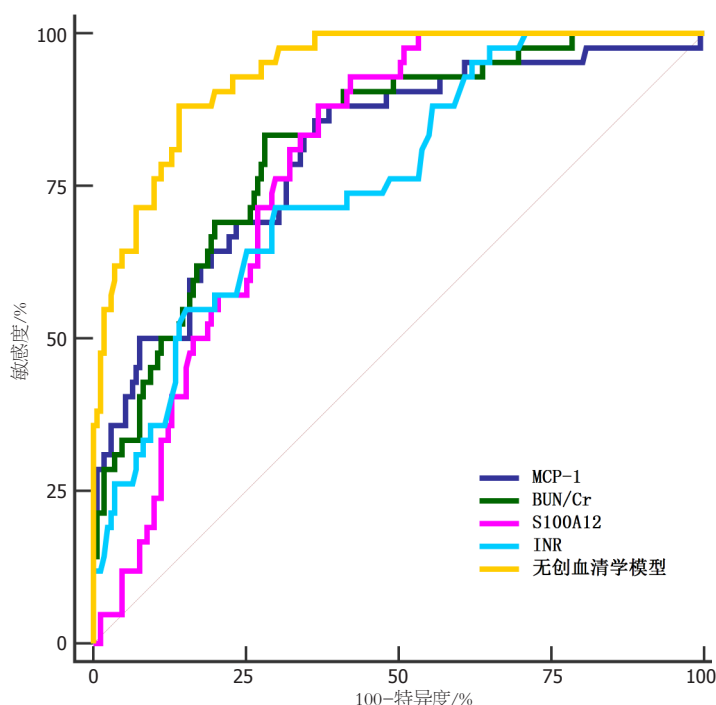


图1 ROC曲线. BUN/Cr: 尿素氮/肌酐; S100A12: S100钙结合蛋白A12; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白; INR: 国际标准化比值; ROC: 受试者工作特征曲线.

敏感指标, 正常范围为0.8-1.5, 数值越高说明出血风险越高. 充足证据证实, INR越高, AUGIB患者危险度越高, 死亡风险越高, 与本研究观点相符^[23-25].

从ROC曲线看来, S100A12、BUN/Cr、INR、MCP-1均具有一定AUGIB患者预后预测价值, 故本研究针对四项血清标志物进行Logistic二元回归拟合, 建立无创血清学模型. 统计分析发现, 无创血清学模型在AUGIB患者预后预测中的AUC为0.936, 敏感度及特异度均超过80%, 说明无创血清学模型预测效能好. 为进一步验证无创血清学模型预测效能, 本研究另选取56例AUGIB患者进行外部验证, 结果发现预测准确率达89.28%, 可作为AUGIB患者预后有效评估工具, 帮助临床学者快速识别高风险人群, 采取针对性防治措施, 促进预后.

4 结论

综上所述, S100A12、BUN/Cr、INR、MCP-1均是AUGIB患者死亡独立危险因素, 据此建立无创血清学模型具有良好预测效能, 可为临床诊治提供科学指导. 本研究属单中心小样本研究, 纳入变量较少, 未进行S100A12、BUN/Cr、INR、MCP-1外部验证, 加以AUGIB患者疾病转归易受经济情况、治疗意愿等因素影响, 日后应开展多中心大样本研究, 尽可能多地纳入变量, 进行更为深入研究证实.

文章亮点

实验背景

Glasgow-Blatchford出血评分(glasgow blatchford score, GBS)是急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal hemorrhage, AUGIB)预后评估有效工具, 但其涉及内容过多, 无法在短时间内收集完毕, 具有一定局限性.

实验动机

无创血清学模型是由血清生物标志物组合形成的预测模型, 相比于单一血清标志物, 具有准确性高、无创、可重复操作等优点, 受到临床学者高度重视. 血清尿素氮/肌酐(blood urea nitrogen/creatinine, BUN/Cr)可于入院后6 h-48 h内动态升高, 是AUGIB患者不良结局的独立因素. S100钙结合蛋白12(S100A12)属酸性蛋白, 可通过介导炎症反应参与消化系统疾病, 且具有疾病预后预测价值.

实验目标

探讨无创血清学模型对AUGIB患者疾病转归的预测价值.

实验方法

选取2021-01/2023-10我院收治的213例AUGIB患者作为研究对象, 根据30 d内生存状况作为疾病转归判定标准,

采用Logistic回归方程分析AUGIB疾病转归影响因素, 建立无创血清学模型, 绘制受试者工作特征曲线及曲线下面积分析无创血清学模型预测AUGIB患者疾病转归效能, 并进行外部验证。

实验结果

本研究中死亡组患者BUN/Cr高于生存组, 且高BUN/Cr是AUGIB患者死亡独立预测因子, 该结果说明BUN/Cr在上消化道出血及预后评估均具有提示作用。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)是监测凝血功能的敏感指标, 正常范围为0.8-1.5, 数值越高说明出血风险越高。充足证据证实, INR越高, AUGIB患者危险度越高, 死亡风险越高, 与本研究观点相符。

实验结论

临床诊治提供科学指导。本研究属单中心小样本研究, 纳入变量较少, 未进行S100A12、BUN/Cr、INR、单核细胞趋化蛋白1外部验证, 加以AUGIB患者疾病转归易受经济情况、治疗意愿等因素影响。

展望前景

本研究基于上述血清学指标建立无创模型, 分析其对AUGIB患者疾病转归的预测效能, 以期临床学者提前采取防治措施, 提高生存率提供科学依据。

5 参考文献

- Guo CLT, Wong SH, Lau LHS, Lui RNS, Mak JWY, Tang RSY, Yip TCF, Wu WKK, Wong GLH, Chan FKL, Lau JYW, Sung JY. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut* 2022; 71: 1544-1550 [PMID: 34548338 DOI: Timing]
- Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanis A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274]
- Lee HA, Jung HK, Kim TO, Byeon JR, Jeong ES, Cho HJ, Tae CH, Moon CM, Kim SE, Shim KN, Jung SA. Clinical outcomes of acute upper gastrointestinal bleeding according to the risk indicated by Glasgow-Blatchford risk score-computed tomography score in the emergency room. *Korean J Intern Med* 2022; 37: 1176-1185 [PMID: 36375488 DOI: 10.3904/kjim.2022.099]
- 赵云, 张媛媛, 堵妍, 吴婷婷. ALT轻度异常的慢性乙型肝炎患者肝组织病理特征及血清学无创诊断模型的价值分析. *中西医结合肝病杂志* 2024; 34: 509-512 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.006.007]
- 冯佳兴, 林澜, 许鸿志, 卢雅玉, 林进汀, 陈建民, 蔡顺天. 血尿素氮/肌酐比值判断消化道出血部位及急性非静脉曲张性上消化道出血患者预后的价值. *四川大学学报: 医学版* 2022; 53: 391-397 [DOI: 10.12182/2022050505]
- Figueroa CM, Nunes JGR, Mello-Neto JM, Carvalho AT, Ipe DS. Higher salivary expression of S100A12 in patients with

- ulcerative colitis and chronic periodontitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: 116-117 [PMID: 33259383 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001771]
- 李婧, 吴捷, 王天有. 嗜酸细胞性胃肠道疾病的发病机制研究进展. *国际儿科学杂志* 2023; 50: 190-194 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2023.03.011]
- 中国医师协会急诊医师分会. 2015急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识. *中国急救医学* 2015; 35: 865-873 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.01.001]
- 夏艺, 张颀, 蔡润生, 姜兴超, 郑勇. 三种评分系统对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者短期预后的预测价值比较. *中西医结合肝病杂志* 2022; 32: 558-562 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.06.021]
- 李文茜, 王学红, 朱思雨, 刘曙. 胃炎及胃癌患者血清HIF-1 α 和ROS表达水平与Hp感染的关系及临床意义. *检验医学与临床* 2023; 20: 1532-1535 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.007]
- 赵香梅, 徐雅欣, 王泽华, 秦历杰, 杨蕾, 陈龙, 朱娟. 血尿素氮/白蛋白比值在急性非静脉曲张性上消化道出血患者预后中的价值. *中华急诊医学杂志* 2022; 31: 1102-1109 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.015]
- Lau JYW, Li R, Tan CH, Sun XJ, Song HJ, Li L, Ji F, Wang BJ, Shi DT, Leung WK, Hartley I, Moss A, Yu KYY, Suen BY, Li P, Chan FKL. Comparison of Over-the-Scope Clips to Standard Endoscopic Treatment as the Initial Treatment in Patients With Bleeding From a Nonvariceal Upper Gastrointestinal Cause: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2023; 176: 455-462 [PMID: 36877964 DOI: 10.7326/M22-1783]
- Olivarez-Bonilla M, García-Montano AM, Herrera-Arellano A. Upper gastrointestinal hemorrhage re-bleeding risk according to the Glasgow-Blatchford scale: a triage tool. *Gac Med Mex* 2020; 156: 493-498 [PMID: 33877114 DOI: 10.24875/GMM.M21000495]
- Ryan K, Malacova E, Appleyard M, Brown AF, Song L, Grimpén F. Clinical utility of the Glasgow Blatchford Score in patients presenting to the emergency department with upper gastrointestinal bleeding: A retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 2021; 33: 817-825 [PMID: 33543572 DOI: 10.1111/1742-6723.13737]
- 乔芳芳, 孙长宇, 何佳倩, 董少雨, 张建党. 国际标准化比值/血小板比值指数对原发性胆汁性胆管炎相关肝纤维化的诊断价值. *临床肝胆病杂志* 2022; 38: 553-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.012]
- 孙艳, 李红海, 张晨, 张春艳, 老景东, 闫兴双. CRUSADE评分联合血清S100A12、VEGF水平预测急性冠脉综合征病人PCI术后上消化道出血的临床价值. *中西医结合心脑血管病杂志* 2023; 21: 2282-2285 [DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.12.032]
- 温军祥, 王雪, 王敏, 史有奎. 血清S100钙结合蛋白12与急性非静脉曲张性上消化道出血严重程度的相关性. *安徽医药* 2020; 24: 2225-2229 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.027]
- 张静, 何涛, 刘茗. 消化性溃疡患者血清MCP-1水平变化及其对并发上消化道出血的预测效能. *山东医药* 2022; 62: 84-86 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.11.022]
- 李向丘. 血清MCP-1联合Rockall评分在消化性溃疡出血的预测效能研究. *医学理论与实践* 2023; 36: 3363-3366 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2023.19.047]
- 洪琛, 向正国, 郑扬, 陈旭峰, 朱宏岩. 奥曲肽联合兰索拉唑对上消化道出血患者的效果. *西北药学杂志* 2023; 38: 128-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2023.06.020]
- 吴国荣, 杨发春. 法莫替丁三联疗法对急性上消化道出血患者BUN/Cr值及PGE2水平的影响. *中国医学创新* 2023; 20: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.32.008]
- 张娜, 高东, 王艳妮. 泮托拉唑联合奥曲肽及凝血酶治疗老年急性上消化道出血的疗效及对患者血清D-二聚体, BUN/Cr值水平的影响. *海南医学* 2022; 33: 1638-1642 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.13.002]
- Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, Choudhury A, Bajpai M, Mitra LG, Saluja V, Mohan Agarwal P, Bihari C, Shasthry SM, Jindal

- A, Bhardwaj A, Kumar G, Sarin SK. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 2020; 71: 235-246 [PMID: 31148204 DOI: 10.1002/hep.30794]
- 24 McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, Bentley A, Harrison DA, Brodie D, Boyle AJ, Millar JE, Szakmany T, Bannard-Smith J, Tully RP, Agus A, McDowell C, Jackson C, McAuley DF; REST Investigators. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326: 1013-1023 [PMID: 34463700 DOI: 10.1001/jama.2021.13374]
- 25 吴成甫, 张静文, 李阳. 红细胞分布宽度, 国际标准化比值, 纤维蛋白原在急性非静脉曲张性上消化道出血内镜干预中评估价值. *分子诊断与治疗杂志* 2023; 15: 1986-1989, 1998 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2023.11.033]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 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、补充或删除时, 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, 须经得《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。

应用分类树构建农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的预测模型

俞珊, 邢玲, 任于晗

俞珊, 邢玲, 任于晗, 嵊州市人民医院(浙江大学附属第一医院嵊州分院)消化内科 浙江省嵊州市 312400

俞珊, 主任医师, 研究方向为消化内镜.

基金项目: 嵊州市科技计划项目, No. 2020-32.

作者贡献分布: 俞珊负责写文章和修改; 邢玲负责数据统计整理; 任于晗负责文献提供.

通讯作者: 任于晗, 主任医师, 312400, 浙江省嵊州市三江街道丹桂路666号, 嵊州市人民医院(浙江大学附属第一医院嵊州分院)消化内科. yushan202407@163.com

收稿日期: 2024-08-06

修回日期: 2024-09-01

接受日期: 2024-09-30

在线出版日期: 2024-10-28

Application of classification tree to construct a predictive model for screening compliance among populations at high risk for early cancer in the upper digestive tract

Shan Yu, Ling Xing, Yu-Han Ren

Shan Yu, Ling Xing, Yu-Han Ren, Department of Gastroenterology, Shengzhou People's Hospital (Shengzhou Branch of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University), Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China

Supported by: Shengzhou Science and Technology Project, No. 2020-32.

Corresponding author: Yu-Han Ren, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shengzhou People's Hospital (Shengzhou Branch of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University), No. 666 Dangui Road, Sanjiang Street, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China. yushan202407@163.com

Received: 2024-08-06

Revised: 2024-09-01

Accepted: 2024-09-30

Published online: 2024-10-28

Abstract BACKGROUND

Upper gastrointestinal cancer, including gastric cancer and esophageal cancer, is a group of common digestive system cancers worldwide. Although the diagnostic efficiency for esophageal cancer and gastric cancer has improved in recent years, more than 80% of patients are in the moderate and advanced stages when they seek medical treatment, with 5-year survival rates of 30.30% and 35.10%, respectively. The 5-year survival rate of esophageal cancer in urban areas is significantly lower than that in rural areas.

AIM

To construct a predictive model for screening compliance among populations at high risk for early cancer in the upper digestive tract using classification trees.

METHODS

A total of 800 farmers at high risk for early upper gastrointestinal cancer recruited in Shengzhou City from February to August 2023 were selected. The compliance with follow-up and screening results were statistically analyzed. Logistic regression and classification tree model were used to analyze the influencing factors of screening compliance in farmers at high risk for early upper gastrointestinal cancer, and receiver operating characteristic curve analysis was performed to evaluate the prediction efficiency of the model.

RESULTS

Among the 800 patients, 463 (57.88%) underwent endoscopic screening. Chronic superficial gastritis (61.12%) accounted for the highest proportion, followed by colorectal polyps (15.98%). There were statistically significant differences between

the compliance group and non-compliance group in age, education, family monthly income, drinking history, family history of cancer, intention of physical examination, fear of endoscopy, reluctance to screen for being asymptomatic, awareness of cancer prevention and treatment, and health literacy ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that factors such as family monthly income, history of alcohol consumption, willingness to undergo health checkups, awareness of cancer prevention and control, health literacy, fear of endoscopy, and unwillingness to screen for being asymptomatic were factors affecting the compliance of farmers at high risk for screening for early cancer in the upper digestive tract ($P < 0.05$). The classification tree results showed that willingness to undergo health check-ups, fear of endoscopy, unwillingness to screen for asymptomatic conditions, awareness of cancer prevention and control, and having health literacy were factors influencing the compliance of high-risk farmers with screening for early cancer in the upper digestive tract. The area under the curve of the classification tree model was smaller than that of the logistic regression model, suggesting that the fitting effect of the classification tree model was better.

CONCLUSION

The willingness to undergo health check-ups, fear of endoscopy, unwillingness to screen for asymptomatic conditions, awareness of cancer prevention and control, and having a high level of health literacy are factors that influence the compliance of high-risk farmers with screening for early cancer in the upper digestive tract. The classification tree model constructed based on these factors has good predictive performance.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Classification tree model; Farmers; High risk; Early upper digestive tract cancer; Follow-up; Compliance; Intervention

Citation: Yu S, Xing L, Ren YH. Application of classification tree to construct a predictive model for screening compliance among populations at high risk for early cancer in the upper digestive tract. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 758-766

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/758.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.758>

摘要

背景

上消化道癌(胃癌、食管癌)是全球范围内常见的消化系统癌症, 尽管近些年食管癌和胃癌诊断效能有所提高, 但超过80%患者在就诊时处于中晚期, 5年预后生存率分别30.30%、35.10%, 且城市地区食管癌5年生存率明显低于农村地区。

目的

采用分类树构建农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的预测模型。

方法

选取2023-02/2023-08嵊州市招募的800名上消化道早癌高危农民, 统计随访依从情况及随访筛查结果, 采用Logistic回归和分类树模型分析农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的影响因素, 受试者工作特征曲线评价模型预测效能。

结果

800名中共有463名(57.88%)接受内镜筛查, 慢性浅表性胃炎(61.12%)占比最高, 其次为结直肠息肉(15.98%); 依从组与不依从组年龄、学历、家庭月收入、饮酒史、癌症家族史、健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、健康素养相比, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Logistic回归分析显示, 家庭月收入、饮酒史、愿意健康体检、癌症防治认知度、具备健康素养、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素($P < 0.05$); 分类树结果显示, 健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、具备健康素养是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素; 分类树模型的曲线下面积(area under the curve, AUC)小于Logistic回归模型的AUC, 提示分类树模型拟合效果较好。

结论

健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、具备健康素养是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素, 根据上述构建的分类树模型具有良好的预测效能。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 分类树模型; 农民; 高危; 上消化道早癌; 人随访; 依从性; 干预

核心提要: 目前关于上消化道内镜筛查依从性的研究对象为城市居民, 关于农村居民的相关研究较为少见。分类树模型通过对数据集分割和判断生成树状结构, 对纳入因素进行重要性排序, 筛出主要因素, 以实现对研究对象准确预测。

文献来源: 俞珊, 邢玲, 任于晗. 应用分类树构建农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的预测模型. *世界华人消化杂志* 2024; 32(10): 758-766

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/758.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.758>

0 引言

上消化道癌(胃癌、食管癌)是全球范围内常见的消化系统癌症,据2020年全球癌症数据库显示,我国胃癌、食管癌发病率占比分别为5.60%、3.10%,病死率占比为7.70%、5.50%^[1]。尽管近些年食管癌和胃癌诊断效能有所提高,但超过80%患者在就诊时处于中晚期,5年预后生存率分别30.30%、35.10%,且城市地区食管癌5年生存率明显低于农村地区^[2]。癌症治疗效果、生存时间与癌症发现时期密切相关,早发现、早诊断、早预防及早治疗是防治恶性肿瘤的关键^[3],而高危上消化道早癌主要筛查手段为内镜检查,也是防控上消化道癌症的有效措施^[4]。嵊州市属于县级市,农村居民为主要群体,在文化程度、经济收入、健康宣教受教等方面存在一定缺乏,此类群体主动体检比较低,胃镜筛查顺应性欠佳,远低于全国均值60%^[5]。鉴于目前有关上消化道内镜筛查依从性的研究对象为城市居民^[6],关于农村居民的相关研究较为少见。分类树模型是通过数据集进行分割和判断生成树状结构,能处理连续数据的分类问题,对纳入因素进行重要性排序,筛出主要因素并进行综合分析,以实现研究对象准确预测^[7]。在此基础上,本研究主要观察农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的影响因素,构建分类树预测模型,这也是本研究创新所在,为快速、便捷、准确地筛查需进行依从性强化干预的人群提供参考,从而提高上消化道早癌检出率或减少上消化道的发生。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2023-02/2023-08嵊州市招募的800名上消化道早癌高危农民。在研究开展前,向入组受试者阐释本研究目的、意义,患者可自愿加入,充分保证受试者了解课题目的及意义后签署知情同意书,保证每位研究对象选择权或放弃本研究的权利。本研究为前瞻性研究,已获得我院伦理委员会审批。纳入标准:均为嵊州市农村户口,在本地居住满3年以上,从事农业生产超过5年;有完全行为能力,自愿参与本研究,知情同意书;存在上消化道相关症状,如胃灼热、胃痛、体重减轻等;近1 mo内未使用抗炎药、抗凝药、抗生物、抑酸剂或质子泵制剂等药物。排除标准:不能配合问卷填写内容;已确诊为其他系统恶性肿瘤,如肺癌、乳腺癌等;既往存在胃部手术史;不能配合消化道内镜检查;严重全身性疾病,如严重贫血、心肝肾功能不全;出血倾向或碘过敏史。

1.2 方法

1.2.1 调查内容和方法: 本研究采用整群抽样,选择六个相邻农村常住居民800名,由经过统一培训的小组成

员协助完成问卷调查内容。调查内容包括性别、婚姻状态、年龄、职业、家庭月收入、学历、癌症家族史、饮酒史、健康体检意愿、吸烟史、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、担忧诊断为阳性、癌症防治认知度、健康素养等。

吸烟史定义每天吸烟 ≥ 1 支,连续超过6 mo,饮酒史定义男性乙醇摄入量 >40 g/d,女性乙醇摄入量 >20 g/d。癌症防治认知度参考《癌症防治实施方案(2019-2022年)》^[8]制定相关问卷内容,涉及调查对象一般情况、癌症认知、癌症预防行为及态度等。健康素养^[9]内容涉及基本健康知识和理念(22题28分)、健康生活方式与行为(16题22分)及基本技能(12题16分),健康素养问卷内容共50道题目66分,调节对象实际得分达总分80%及以上,视为具备健康素养。

1.2.2 上消化道早癌高危判定^[10]: (1)经常吸烟(每天 ≥ 15 支,持续10年以上); (2)经常饮酒(白酒每天50 mL,持续10年以上); (3)喜欢烫热、粗硬食物; (4)常食用霉变、腌晒食物; (5)家族存在消化道癌症史; (6)进行性消瘦; (7)反流性食管炎或胃病; (8)伴有食欲不振、腹胀、胃灼热、反酸等症状; (9)吞咽困难; (10)呕血黑便; (11)进食时伴胸骨后或剑突下疼痛,可呈烧灼样、针刺样、牵拉样。凡具备以上(1)-(4)任两项或(5)-(11)任一项视为高危群体,建议做胃镜检查。

1.3 质量控制 本研究小组成员均经过统一培训,行消化道内镜的临床医师统一进行技术培训,统一标准和检查规范。本研究数据仅限本研究使用,数据录入采用双人形式录入,输入完毕后随机抽取20%-40%检查,确定无误后,交由数据监察员再次审核全部数据,保证数据真实性和完整性,最后锁定数据。

1.4 观察指标 (1)分析上消化道早期高危农民筛查依从性; (2)上消化道早癌高危农民内镜随访结果; (3)比较上消化道早癌高危农民筛查依从性临床资料; (4)采用Logistic回归和分类树模型分析农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的影响因素; (5)对比分析分类树模型与Logistic回归模型的预测效能。

统计学处理 使用统计学软件SPSS 24.0分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验,等级资料比较用秩和检验;将上消化道早癌高危农民筛查依从性与否作为因变量,将单因素分析中有意义的变量作为自变量,控制年龄、癌症家族史、学历等潜在的混杂因素后进行Logistic回归分析;采用SPSS软件构建分类树模型,预测不同影响因素的强度与分层节点,筛选筛查依从性的影响因素,分析不同因素间的相互关系,树的剪枝采用预修剪刀法,分类规则:树的生长枝条分割显著性水准 $\alpha_{\text{merge}} = 0.05$ 、 $\alpha_{\text{split}} = 0.05$;绘

表 1 内镜筛查结果

检查结果	人数	构成比(%)
慢性浅表性胃炎	294	63.50
胃溃疡	63	13.61
慢性萎缩性胃炎	42	9.07
十二指肠球部溃疡	20	4.32
无异常	25	5.40
黏膜下肿物及结节	11	2.38
胃息肉	4	0.86
可疑食管癌	3	0.65
食管癌	1	0.22

制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、曲线下面积(area under the curve, AUC)评估预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 上消化道早癌高危农民筛查依从性 800名消化道早癌高危农民, 接受内镜筛查随访者有463名, 占57.88%; 未做内镜筛查随访者337名, 占42.13%, 其中拒绝理由为“没必要, 无不舒服症状”者有141名, 理由为“检查费用太高, 经济压力大”者75名, “年纪大, 不想再检查”者57名, “去医院路途远, 就医不方便”者64名, 分别占41.84%、22.26%、16.91%、18.99%。

2.2 上消化道早癌高危农民内镜筛查结果 收集463名消化道早癌高危农民的内镜随访结果, 慢性浅表性胃炎占全部高危人群的63.50%, 其次为胃溃疡, 占13.61%, 筛查出可疑食管癌3例, 食管癌1例, 分别占0.65%、0.22%, 见表1。

2.3 上消化道早癌高危农民筛查依从性的单因素分析 根据上消化道早癌高危农民筛查依从性与否分为依从组(已做内镜检查人群)和不依从组(未做内镜检查人群)。年龄、学历、家庭月收入、饮酒史、癌症家族史、健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、健康素养相比, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表2。

2.4 上消化道早癌高危农民筛查依从性的多因素分析 将上消化道早癌高危农民筛查依从性与否作为因变量(否=0, 是=1), 将上述分析中有意义的变量作为自变量(赋值见表3)。Logistic回归分析结果显示: 家庭月收入、饮酒史、愿意健康体检、癌症防治认知度、具备健康素养是上消化道早癌高危农民筛查依从性的保护因素, 对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查是其危险因素($P<0.05$), 见表4。

2.5 分类树模型构建 由图1可知, 分类树模型共包含3层

11个节点, 终端节点共有7个, 共筛选出5个解释变量, 分别是健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、具备健康素养。共提取出7条分类规则: (1)不愿意健康体检, 无症状仍愿检查, 筛查依从占该节点构成的70.12%; (2)不愿意健康体检, 无症状不愿检查, 筛查依从占该节点构成的37.25%; (3)愿意健康体检, 对内镜检查不感到害怕, 癌症防治认知度低水平, 筛查依从占该节点构成的38.59%; (4)愿意健康体检, 对内镜检查不感到害怕, 癌症防治认知度中水平, 筛查依从占该节点构成的60.84%; (5)愿意健康体检, 对内镜检查不感到害怕, 癌症防治认知度高水平, 筛查依从占该节点构成的70.05%; (6)愿意健康体检, 对内镜检查感到害怕, 不具备健康素养, 筛查依从占该节点构成的51.85%; (7)愿意健康体检, 对内镜检查感到害怕, 具备健康素养, 筛查依从占该节点构成的72.73%。

2.6 分类树模型与Logistic回归模型评价 绘制ROC曲线, 分类树模型的AUC为0.924(95%CI: 0.903-0.941), 敏感度为80.78%, 特异度为87.24%、阳性预测值43.89%、阴性预测值89.42%; Logistic回归模型的AUC为0.944(95%CI: 0.926-0.959), 敏感度为80.56%, 特异度为81.31%、阳性预测值56.29%、阴性预测值92.36%, 根据判定标准两个模型的区分度均较高, 见图2。进一步计算分类树模型Risk和错分矩阵, 结果显示: 分类树模型预测上消化道早癌高危农民筛查依从性的正确率为75.63%, Risk统计量估计值为0.261, 标准误差为0.006, 提示分类树模型拟合效果较好。

3 讨论

消化道内镜检查是公认消化道癌诊断、筛查的有效方法, 一项随机对照研究证实, 消化道高危群体行内镜筛查, 不仅能确定食管、胃部是否病变, 还能减少食管癌和胃癌带来的疾病负担^[11]。近年来, 上消化道早癌诊治宣教在全国逐渐普及, 部分患者能早期确诊, 但大部分

表 2 筛查依从性的单因素分析

资料	总例数	依从组n = 463)	不依从组n = 337)	Z/ χ^2 值	P值
性别				0.456	0.499
男	428	243(56.78)	185(43.22)		
女	372	220(59.14)	152(40.86)		
年龄(岁)				40.596	<0.05
<45	121	100(21.60)	21(6.23)		
45-59	129	58(12.53)	71(21.07)		
≥60	550	305(65.87)	245(72.70)		
职业				2.642	0.267
全职	460	257(55.51)	203(60.24)		
兼职	168	106(22.89)	62(18.40)		
无业/其他	172	100(21.60)	72(21.36)		
学历				18.251	<0.05
文盲	332	163(35.21)	169(50.15)		
小学、初中	248	156(33.69)	92(27.30)		
高中、中专	130	85(18.36)	45(13.35)		
大专及以上	90	59(12.74)	31(9.20)		
婚姻状态				0.917	0.338
已婚	747	429(92.66)	318(94.36)		
未婚	53	34(7.34)	19(5.64)		
家庭月收入(元)				33.240	<0.05
<2000	105	34(7.34)	71(21.07)		
2000-3000	564	343(74.08)	221(65.58)		
≥3001	131	86(18.57)	45(13.35)		
饮酒史				8.819	0.003
有	150	103(22.25)	47(13.95)		
无	650	360(77.75)	290(86.05)		
吸烟史				0.164	0.685
有	121	68(14.69)	53(15.73)		
无	679	395(85.31)	284(84.27)		
癌症家族史				38.104	<0.05
有	203	155(33.48)	48(14.24)		
无	597	308(66.52)	289(85.76)		
健康体检意愿				198.381	<0.05
愿意	423	343(74.08)	80(23.74)		
不愿意	377	120(25.92)	257(76.26)		
对内镜检查感到害怕				51.548	<0.05
是	242	94(20.30)	148(43.92)		
否	558	369(79.70)	189(56.08)		
无症状不愿筛查				82.876	<0.05
是	298	111(23.97)	187(55.49)		
否	502	352(76.03)	150(44.51)		
担忧诊断结果为阳性				0.630	0.427
是	288	172(37.15)	116(34.42)		
否	512	291(62.85)	221(65.58)		
癌症防治认知度				41.000	<0.05
低水平	184	71(15.33)	113(33.53)		
中水平	429	261(56.37)	168(49.85)		
高水平	187	131(28.29)	56(16.62)		
健康素养				29.386	<0.05
具备	231	168(36.29)	63(18.69)		
不具备	569	295(63.71)	274(81.31)		

表 3 赋值说明

自变量		赋值说明
因变量	筛查依从性	不依从 = 0, 依从 = 1
自变量		
X1	家庭月收入	<2000元 = 1, 2000-3000元 = 2, ≥3001元 = 3
X2	饮酒史	无 = 0, 有 = 1
X4	对内镜检查感到害怕	否 = 0, 是 = 1
X5	无症状不愿筛查	否 = 0, 是 = 1
X6	癌症防治认知度	低水平 = 1, 中水平 = 2, 高水平 = 3
X7	健康素养	不具备 = 0, 具备 = 1

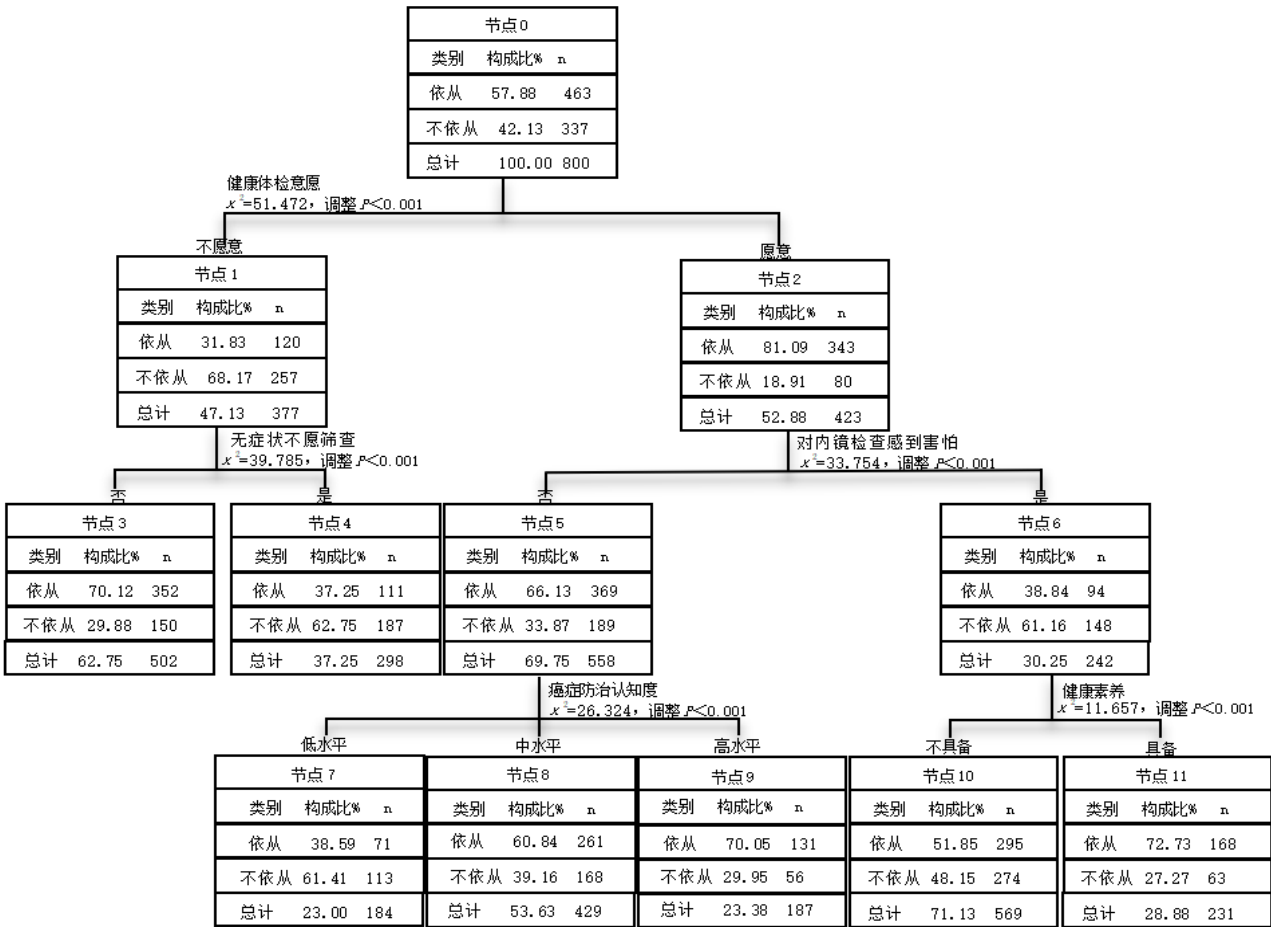


图 1 分类树模型.

患者在就诊治疗时处于中晚期, 治疗效果不甚理想, 患者预后效果较差^[12].

内镜筛查属于有创操作, 在普通群体中接受度不高, 如日本接受内镜筛查参与率仅为16.00%^[13], 我国河南省接受内镜筛查参与率为17.69%^[5]. 本研究中, 800名上消化道早癌高危群体接受内镜筛查参与率为57.88%, 可能与本地区饮食习惯多喜欢腌制、高盐食物, 多数患者均伴有不同程度消化不良症状, 如进食后上腹部不适、隐痛、伴暖气、恶心等. 慢性浅表性胃炎、结直

肠息肉、慢性萎缩性胃炎等是引起上消化道癌的主要危险因素^[14], 本研究结果此类群体有较高的内镜就诊筛查依从性, 而这些疾病确诊往往需要行内镜检查, 作为高危群体更易接受内镜检查.

Logistic回归常用于疾病诊断、风险因素筛查; 分类树模型用分类和预测的树状图, 更直观展示结果, 更好地分析疾病高风险群体特征, 展现各因素之间的交互作用, 无须考虑变量间共线性问题^[15]. 本研究经Logistic回归分析显示, 家庭月收入、饮酒史、愿意健康体检、

表 4 筛查依从性的多因素分析

变量	S.E.	β	OR	95%CI		Wald χ^2	P值
				下限	上限		
家庭月收入	0.422	-1.097	0.334	0.132	0.845	6.754	<0.05
饮酒史	0.311	-0.780	0.458	0.230	0.914	6.287	<0.05
愿意健康体检	0.364	-1.110	0.330	0.160	0.679	9.297	<0.05
对内镜检查感到害怕	0.483	1.446	4.244	1.765	10.207	8.958	<0.05
无症状不愿筛查	0.271	1.252	3.498	1.489	8.216	21.347	<0.05
癌症防治认知度	0.296	-0.779	0.459	0.216	0.975	6.924	<0.05
具备健康素养	0.267	-1.194	0.303	0.113	0.812	20.008	<0.05

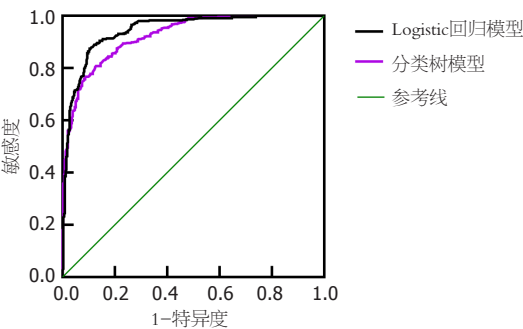


图 2 预测模型的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征曲线.

癌症防治认知度、具备健康素养、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素. 较于普通胃镜、肠镜, 无痛内镜、无痛肠镜是常用的检查工具, 给受试者带来痛苦较小, 但检查费用较高, 家庭收入高群体能承担检查费用, 更愿意接受筛查, 遵医行为更好, 更易接受临床医师建议^[16]. 相关研究显示, 低收入家庭, 有时可能因为检查费用高, 若诊断为癌症, 后期治疗成本也可能无力承担, 会直接放弃治疗^[17]. 有研究显示, 饮酒史是引发上消化道癌的危险因素, 酒精通常指乙醇, 属于有机化合物, 本身不是致癌物, 乙醇在肠道内经酶类物质分解生成乙醛, 高浓度乙醛长时间留存体内, 可引发黏膜损伤, 从而增加食管癌发生风险^[18].

本研究中依从性组与不依从组愿意健康体检、癌症防治认知度存在明显差异, 分析原因可能是本研究纳入群体为农村居民, 受教育程度存在明显差异, 受教育程度低对癌症相关知识了解不多、癌症防治认知度不高, 部分患者可能因家庭收入、高龄、对子女产生负担等原因, 接受健康体检的意愿不高. 健康素养是个人获取和理解基本健康信息、服务, 并运用这些信息和服务作出正确判断, 从而维护和促进健康的能力^[19]. 癌症防治认知度是评估居民健康素养、判断癌症防治工作效果的主要指标, 调查数据显示, 居民对癌症防治认知度

越高, 具备健康素养水平越高^[20], 健康素养水平低居民对健康信息理解弱, 可能对医疗资源利用存在浪费现象, 会频繁就医、过度用药或寻找不合适医疗机构, 增加医疗资源和个人经济负担^[21]. 内镜检查作为一种侵入性操作, 会刺激消化系统, 在检查过程中头脑保持清醒, 容易出现喉咙痛, 加上对胃镜检查认知不足、检查可能会造成医源性感染及临床医师操作技术等产生担忧, 一些居民可能会对内镜检查感到害怕^[22]. 本研究结果显示, 两组无症状不愿筛查存在明显差异, 部分患者出现恶心呕吐、腹痛及嗝气等症状, 感觉可能是饮食不当、消化不良造成, 且本地居民喜欢腌制、高盐食物, 有时多吃一些不消化食物等原因, 上消化道癌早期症状不明显, 农村居民对癌症知识、防治知识认知、就医意识不强, 所以此患者更不愿意接受检查^[10].

本研究经分类树模型分析发现健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、具备健康素养是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素, 家庭月收入、饮酒史未纳入该模型, 可能是变量之间存在共线性问题. 分类树模型能避开共线性问题, 避免过度拟合现象, 充分了解各变量之间的相互关系^[23]. 本研究中分类树模型分为3层节点, 首层为健康体检意愿, 愿意接受健康体检者筛查依从性较高; 第2层为变量间存在相互关系, 无症状不愿筛查是不愿接受健康体检者筛查依从性的影响因素, 对内镜感到害怕是愿意接受健康体检者筛查依从性的影响因素, 第3层显示, 癌症防治认知度水平是具备健康素养者筛查依从性的影响因素. 通过对比两种模型预测效能显示, 分类树模型预测上消化道早癌高危农民筛查依从性的拟合效果较好.

4 结论

综上所述, 上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素包括健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、具备健康素养等, 构建的

分类树模型具有良好的预测效能, 针对影响因素采取适当干预措施, 加强癌症相关知识宣教工作, 并开展内镜筛查宣传教育、早癌知识教育等, 有助于促进上消化道癌症高危人群保持良好内镜筛查依从性, 提高人群癌症相关知识知晓率, 对提升癌症综合防治能力有积极作用。本研究存在不足之处, 患者依从性受多方面主观性和客观性, 样本仅限于嵊州市的农民, 可能存在一定地域局限性, 后续研究考虑扩大样本量、增加不同地区的样本、病例资料。

文章亮点

实验背景

上消化道癌(胃癌、食管癌)是全球范围内常见的消化系统癌症, 据2020年全球癌症数据库显示, 我国胃癌、食管癌发病率占比分别为5.60%、3.10%, 病死率占比为7.70%、5.50%。尽管近些年食管癌和胃癌诊断效能有所提高, 但超过80%患者在就诊时处于中晚期, 5年预后生存率分别30.30%、35.10%, 且城市地区食管癌5年生存率明显低于农村地区。

实验动机

鉴于目前有关上消化道内镜筛查依从性的研究对象为城市居民, 关于农村居民的相关研究较为少见。

实验目标

本研究主要观察农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的影响因素, 构建分类树预测模型。

实验方法

选取2023-02/2023-08嵊州市800名上消化道早癌高危农民, 统计随访依从情况及随访筛查结果, 采用Logistic回归-分类树模型分析农民上消化道早癌高危人群筛查依从性的影响因素, 受试者工作特征曲线评价模型预测效能。

实验结果

依从组与不依从组年龄、学历、家庭月收入、饮酒史、癌症家族史、健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、健康素养相比, 差异均有统计学意义($P<0.05$); Logistic回归分析显示, 家庭月收入、饮酒史、愿意健康体检、癌症防治认知度、具备健康素养、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素($P<0.05$); 分类树结果显示, 健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、具

备健康素养是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素; 分类树模型的曲线下面积(area under the curve, AUC)小于Logistic回归模型的AUC, 提示分类树模型拟合效果较好。

实验结论

健康体检意愿、对内镜检查感到害怕、无症状不愿筛查、癌症防治认知度、具备健康素养是上消化道早癌高危农民筛查依从性的影响因素, 根据上述构建的分类树模型具有良好的预测效能。

展望前景

本研究为快速、便捷、准确地筛查需进行依从性强化干预的人群提供参考, 从而提高上消化道早癌检出率或减少上消化道的发生。

5 参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 2 Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, Xia C, Sun K, Yang Z, Li H, Wang N, Han R, Liu S, Li H, Mu H, He Y, Xu Y, Fu Z, Zhou Y, Jiang J, Yang Y, Chen J, Wei K, Fan D, Wang J, Fu F, Zhao D, Song G, Chen J, Jiang C, Zhou X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Wu T, Yan C, Dong J, Hua Z, Baade P, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e555-e567 [PMID: 29653628 DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X]
- 3 Xia R, Zeng H, Liu W, Xie L, Shen M, Li P, Li H, Wei W, Chen W, Zhuang G. Estimated Cost-effectiveness of Endoscopic Screening for Upper Gastrointestinal Tract Cancer in High-Risk Areas in China. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2121403 [PMID: 34402889 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21403]
- 4 陈继理, 李学民, 杨文清, 李爱芳, 王伟鹏, 千美青, 王琳, 陈思远, 暴志芹, 张云杰. 2005-2010年磁县食管癌早诊早治内镜普查工作总结. *中国肿瘤* 2011; 20: 640-642
- 5 郭兰伟, 张韶凯, 刘曙正, 杨福娜, 黎黎阳, 陈琼, 曹小琴, 孙喜斌, 张建功. 2013-2017年河南省城市地区上消化道癌高危人群内镜随访依从性及相关因素分析. *中华预防医学杂志* 2020; 54: 523-528 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200304-00238]
- 6 Ahmed M, Ahmed A. Palm tree disease detection and classification using residual network and transfer learning of inception ResNet. *PLoS One* 2023; 18: e0282250 [PMID: 36862665 DOI: 10.1371/journal.pone.0282250]
- 7 黄蓓. 《健康中国行动-癌症防治实施方案(2019—2022年)》印发. *中医药管理杂志* 2019; 27: 141 [DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2019.19.119]
- 8 于英红, 晏秋雨, 谢娟. 中国居民健康素养研究进展. *中国慢性病预防与控制* 2021; 29: 530-534 [DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2021.07.013]
- 9 胡永建, 吴慧晴, 李婧雯, 王严娜, 李雪晨, 陈大笑, 延怡迪, 刘玉青. 河南省居民肿瘤防治认知行为及态度调查结果分析. *安徽预防医学杂志* 2022; 28: 96-100 [DOI: 10.19837/j.cnki.ahyf.2022.02.003]
- 10 文进博, 孙中明, 缪丹丹, 陈思红, 何士林, 孙维新, 周金意, 罗鹏飞, 潘恩春. 江苏省淮安市高危人群上消化道早期癌影响因素分析. *中国肿瘤* 2019; 28: 749-756 [DOI: 10.11735/

- j.issn.1004-0242.2019.10.A006]
- 11 Waddingham W, Kamran U, Kumar B, Trudgill NJ, Tsiamoulos ZP, Banks M. Complications of diagnostic upper Gastrointestinal endoscopy: common and rare - recognition, assessment and management. *BMJ Open Gastroenterol* 2022; 9 [PMID: 36572454 DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000688]
- 12 Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Fujimoto K. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc* 2021; 33: 4-20 [PMID: 33107115 DOI: 10.1111/den.13883]
- 13 Hamashima C, Goto R. Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. *Cancer Sci* 2017; 108: 101-107 [PMID: 27727490 DOI: 10.1111/cas.13100]
- 14 Heinemann M, Probst M, Ungeheuer E. [Ultraradical surgery of the shoulder and thoracic wall—indications and prognosis]. *Chirurg* 1987; 58: 149-153 [PMID: 3472818 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.036]
- 15 Joshi RD, Dhakal CK. Predicting Type 2 Diabetes Using Logistic Regression and Machine Learning Approaches. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 [PMID: 34299797 DOI: 10.3390/ijerph18147346]
- 16 Kong Q, Li Y, Li R, Li Z, Zheng X, Wang Z, Song K, Zhang X, Liu J, Han Z, Duan M, Ding Y, Zhang W, Lin M, Wang J, Wan M, Lin B, Wang S, Zuo X, Li Y. Low compliance to post-screening recommendations in a family-based *Helicobacter pylori* screening and treatment program: A prospective cohort study. *Helicobacter* 2022; 27: e12912 [PMID: 35816511 DOI: 10.1111/hel.12912]
- 17 吴琼, 鲁雪梅, 阙春娜, 倪小艳, 刘玉. 深南县胃癌高危人群胃镜检查依从性及影响因素分析. *华南预防医学* 2024; 50: 160-163 [DOI: 10.12183/j.scjpm.2024.0160]
- 18 Laszkowska M, Rodriguez S, Kim J, Hur C. Heavy Alcohol Use Is Associated With Gastric Cancer: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey From 1999 to 2010. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1083-1086 [PMID: 33625123 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001166]
- 19 Moore C, Hassett D, Dunne S. Health literacy in cancer caregivers: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2021; 15: 825-836 [PMID: 33409857 DOI: 10.1007/s11764-020-00975-8]
- 20 He C, Pei C, Ma J. Developing an evaluation indicators of health literacy for cervical cancer among Chinese women: a modified Delphi method study. *BMC Cancer* 2023; 23: 863 [PMID: 37700262 DOI: 10.1186/s12885-023-11208-3]
- 21 齐力, 石建辉, 徐露婷, 杜世昌, 刘秀荣. 北京市居民健康素养水平影响因素多水平模型分析. *中国慢性病预防与控制* 2022; 30: 332-335 [DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2022.05.003]
- 22 Dobashi A, Li DK, Mavrogenis G, Visrodia KH, Bazerbachi F. Endoscopic Management of Esophageal Cancer. *Thorac Surg Clin* 2022; 32: 479-495 [PMID: 36266035 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.005]
- 23 Su Y, Tian X, Gao R, Guo W, Chen C, Chen C, Jia D, Li H, Lv X. Colon cancer diagnosis and staging classification based on machine learning and bioinformatics analysis. *Comput Biol Med* 2022; 145: 105409 [PMID: 35339846 DOI: 10.1016/j.combiomed.2022.105409]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 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提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

口服血凝酶及康复新液对急性非静脉曲张性上消化道出血患者止血效果的研究

王苗, 王海英, 黎红光, 金志清, 傅志成, 洪嫣兰

王苗, 王海英, 黎红光, 金志清, 傅志成, 洪嫣兰, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

王苗, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为超声内镜下相关诊疗。

作者贡献分布: 王苗负责文章撰写; 洪嫣兰和傅志成负责文献资料收集; 金志清和黎红光部分修改; 王海英核实数据。

通讯作者: 王海英, 副主任医师, 本科, 322099, 浙江省金华市义乌市江东路699号, 义乌市中心医院消化内科. wangmiao5398@163.com

收稿日期: 2024-08-05

修回日期: 2024-09-04

接受日期: 2024-09-19

在线出版日期: 2024-10-28

Hemostatic effect of oral hemocoagulase and Kangfuxin solution in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal hemorrhage

Miao Wang, Hai-Ying Wang, Hong-Guang Li, Zhi-Qing Jin, Zhi-Cheng Fu, Yan-Lan Hong

Miao Wang, Hai-Ying Wang, Hong-Guang Li, Zhi-Qing Jin, Zhi-Cheng Fu, Yan-Lan Hong, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Ying Wang, Associate Chief Physician, Undergraduate, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, No. 699 Jiangdong Road, Yiwu City, Jinhua 322099, Zhejiang Province, China. wangmiao5398@163.com

Received: 2024-08-05

Revised: 2024-09-04

Accepted: 2024-09-19

Published online: 2024-10-28

Abstract

BACKGROUND

Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB) is a clinical emergency with high mortality and recurrence rates, but there is no unified treatment consensus in clinical practice, and relevant research remains a key focus of clinical attention. This study attempted to combine oral hemocoagulase and Kangfuxin solution to improve the therapeutic effect.

AIM

To explore the therapeutic effect of oral hemocoagulase and Kangfuxin solution in patients with ANVUGIB.

METHODS

A total of 132 ANVUGIB patients treated at the Department of Gastroenterology of Yiwu Central Hospital from March 2022 to April 2024 were selected and divided into three groups (A, B, and C) using the random number table method. All the three groups received conventional treatment, group B was additionally given oral hemocoagulase, and group C was additionally given oral hemocoagulase combined with Kangfuxin solution. The rate of immediate hemostasis, time to bleeding cessation, time to black stool disappearance, hospital stay, rebleeding rate, prothrombin time (PT), cortisol (Cor), activated partial thromboplastin time (APTT), antidiuretic hormone (ADH), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), gastrin, hemoglobin, coagulation angle (α), reaction time (R), maximum amplitude (MA), and adverse reactions were compared among the three groups.

RESULTS

The rate of immediate hemostasis was higher in group C [95.45% (42/44)] than in group A [65.91% (29/44)] and

group B [81.82% (36/44)] ($P < 0.05$). The rebleeding rate was lower in group C [0.00% (0/44)] than in group B [9.09% (4/44)] and group A [15.91% (7/44)] ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between group A and group B ($P > 0.05$). The duration of hospitalization in group C was shorter than that of group B and group A ($P < 0.05$). After treatment, APTT, PT, D-D, Cor, ADH, and gastrin were lower in group C than in group B and group A, and in group B than in group A, while FIB, R, α , and MA were higher in group C than in group B and group A, and in group B than in group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The application of oral hemocoagulase and Kangfuxin solution in patients with ANVUGIB can effectively control bleeding symptoms, improve coagulation indexes and thromboxelasmogram indexes, reduce the risk of rebleeding, and contribute to the recovery of patients.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kangfuxin solution; Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Hemostasis; Hemocoagulase; Coagulation function

Citation: Wang M, Hong YL, Fu ZC, Jin ZQ, Li HG, Wang HY. Hemostatic effect of oral hemocoagulase and Kangfuxin solution in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 767-773
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/767.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.767>

摘要

背景

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)是临床危急病症,病死率、复发率均较高,但临床尚未形成统一治疗意见,相关研究仍是临床关注重点。本研究尝试联合口服血凝酶及康复新液以提升治疗效果。

目的

探究口服血凝酶及康复新液在ANVUGIB患者中的应用效果。

方法

选取2022-03/2024-04义乌市中心医院消化内科的132例ANVUGIB患者,以随机数字表法分为3组,A组接受常规治疗,B组基于A组,给予血凝酶治疗,C组基于B组,给予康复新液治疗。对比3组即时止血有效率、出血停止时间、黑便消失时间、住院时间、再出血率、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、皮质醇

(cortisol, Cor)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、胃泌素、血红蛋白、凝固角(coagulation angle, α)、反应时间(reaction time, R)、最大振幅(maximum amplitude, MA)及不良反应。

结果

C组即时止血有效率95.45%(42/44)大于A组65.91%(29/44)、B组81.82%(36/44)($P < 0.05$),且再出血率0.00%(0/44)小于B组9.09%(4/44)、A组15.91%(7/44)($P < 0.05$),但A组、B组比较,差异无统计学意义;C组出血停止、黑便消失及住院时间<B组<A组($P < 0.05$);治疗后C组APTT、PT、D-D、Cor、ADH、胃泌素<B组<A组, FIB、R、 α 、MA>B组>A组($P < 0.05$);3组不良反应发生率对比,差异无统计学意义。

结论

口服血凝酶与康复新液应用于ANVUGIB患者中,可有效控制出血症状,改善凝血指标,调节血栓弹力图指标,降低再出血风险,有助于患者病情恢复。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 康复新液; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 止血; 血凝酶; 凝血功能

核心提要: 急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)的临床治疗以控制出血为主要原则,而对于轻度患者药物治疗为首选方案,但可能存在止血效果不佳需增加止血方式的情况,会影响病情恢复,还可能增加病危风险。本研究尝试采用血凝酶联合康复新液,以期提高ANVUGIB的治疗效果。

文献来源: 王苗, 洪嫣兰, 傅志成, 金志清, 黎红光, 王海英. 口服血凝酶及康复新液对急性非静脉曲张性上消化道出血患者止血效果的研究. *世界华人消化杂志* 2024; 32(10): 767-773

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/767.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.767>

0 引言

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)是消化内科常见急腹症之一,在急性上消化道出血中占比达80%-90%,短时间内出血量急剧上升,严重者会出现失血性休克、周围循环衰竭,甚至死亡^[1,2]。及时止血为首要治疗原则,常规治疗主要选择抑酸药物,以稳定血凝块,保护胃黏膜,达到止血效果^[3,4]。另有学者^[5,6]联合静脉推注止血药物,以

促进血凝,但也增加血栓形成风险,因此对其剂量的选择需慎重,临床治疗存在矛盾.探究合理治疗药物以保证止血效果、提升安全性一直是临床研究重点.在临床实践中发现,加服康复新液后,患者出血症状得到缓解^[7].康复新液是一种提纯于美洲大蠊的生物制剂,在抗菌、抗炎、修复溃疡等方面作用显著^[8,9].但其与血凝酶联合治疗的研究较少.为进一步明确康复新液的适用人群及实际效果,本研究选取132例ANVUGIB患者,旨在分析口服血凝酶与康复新液对患者即时止血有效率、再出血率、凝血功能及不良反应的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经伦理委员会审批后执行(批号: K2021-IRB-116),以随机数字表法将义乌市中心医院2022-03/2024-04收治的132例ANVUGIB患者分为3组,每组44例.

纳入标准:依据《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南》^[10],临床诊断为ANVUGIB:患者出现呕血、黑便等症状,或伴有心悸、头晕等;经内镜检查显示,无食管胃底静脉曲张,在上消化道发现出血病灶;均为轻度出血患者;患者或家属对研究方案知情,自愿签署同意书.

排除标准:经内镜检查不能明确出血部位或出血原因者;出血程度为中度、重度患者;同时伴有呼吸道出血者;合并血栓、贫血、凝血功能障碍等血液系统疾病者;因肝硬化、肿瘤等引起的消化道出血者;存在严重心、肾等重要器官严重病变者;合并精神类疾病者;过敏体质者;合并继发性溃疡而出血者. **中止标准:**实施研究方案后未能有效止血需更改治疗方案者;出现严重并发症对药物结果判定产生影响者;试验过程中原发病出现极大波动者.中止病例,做无效病例处理,并重新纳入新的病例.本研究收集3组一般资料,经统计学分析,发现,组间比较均差异无统计学意义.见表1.

1.2 方法 A组:常规治疗,监测患者生命体征,对症实施禁食、胃肠减压、补充电解质、营养支持等措施,取奥美拉唑(厂家:湖南赛隆药业(长沙),批号: H20173315)80 mg与100 mL 0.9%氯化钠溶液混合,静脉推注,随后以8 mg/h速度持续静脉输注72 h,同时密切关注患者血常规、大便及血凝情况. B组:在常规治疗基础上,给予矛头蝮蛇血凝酶(厂家:蓬莱诺康药业,批号: H20041418)口服或鼻饲治疗,取2单位血凝酶与20 mL 0.9%氯化钠溶液混合稀释后口服,1次/8 h. C组:基于B组,增加康复新液(厂家:内蒙古京新药业,批号: Z15020805)口服或鼻饲治疗,3次/d,20 mL/次.3组均连续用药3 d,观察患者临床表现,收集试验数据.同时对于药物治疗无效患者,需接受内镜下止血或介入治疗以保证患者生命安全.

1.3 观察指标 (1)即时止血有效率:参考《内科学》^[11]拟定止血效果评价标准,完全止血:首次用药后12 h内患者黑便、呕血等临床症状完全消失,血压、心率、脉搏等体征恢复正常,大便潜血结果显示为阴性,为完全止血;患者临床症状基本消失,生命体征接近正常值,大便潜血结果呈+~++,为基本止血;患者临床症状无改善甚至加重,病情有严重倾向,为未止血.即时止血有效率 = (完全止血例数+基本止血例数)/总例数×100%; (2)记录3组出血停止时间、黑便消失时间,并继续观察患者临床表现,记录住院期间再次出血的情况,收集住院时间; (3)治疗前后收集患者空腹静脉血,取2 mL采用ACLTOP750CTS型全自动凝血分析仪(西班牙Werfen公司)测定凝血功能,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB);取样本血3 mL,以3000 r/min转速离心10 min,分离血清、血浆,储存至-80 °C冰柜中待检,采用化学发光法测定皮质醇(cortisol, Cor),采用酶联免疫法测定抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH),采用放射免疫法测定胃泌素,采用氰化高铁血红蛋白法测定血红蛋白; (4)血栓弹力图情况:治疗前后取全血2 mL采用TEG-500型血栓弹力图仪(Haemonetics公司)测定反应时间(reaction time, R)、凝固角(coagulation angle, α),最大振幅(maximum amplitude, MA); (5)不良反应:记录3组住院期间出现腹胀、恶心、皮疹、呕吐等不良反应.

统计学处理 数据录入EXCEL软件,建立数据库,采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料行Shapiro-Wilk正态性检验,符合则以(mean±SD)表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验,若 $1 \leq$ 理论频数 <5 ,用校正检验,若理论频数 ≥ 5 ,采用未校正检验,等级资料采用秩和检验.检验标准: $\alpha = 0.05$ (双侧).

2 结果

2.1 即时止血有效率 C组即时止血有效率95.45%(42/44)大于B组81.82%(36/44)、A组65.91%(29/44)($P < 0.05$),但A组、B组比较,差异无统计学意义.见表2.

2.2 症状改善情况 C组出血停止、黑便消失、住院时间 $<$ B组 $<$ A组($P < 0.05$). C组再出血率0.00%(0/44)小于B组9.09%(4/44)、A组15.91%(7/44)($P < 0.05$),但A组、B组比较,差异无统计学意义.见表3.

2.3 凝血功能 治疗前3组凝血功能相关指标对比,差异无统计学意义;治疗后3组PT、APTT、D-D均低于治疗前, FIB均高于治疗前,且C组改善程度 $>$ B组 $>$ A组($P < 0.05$).见表4.

表 1 3组一般资料对比(mean ± SD)/n(%)

组别	例数	男/女	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病因			
					消化性溃疡	上消化道良性肿瘤	上消化道黏膜炎症	其他
A组	44	24/20	39.48 ± 5.14	23.48 ± 2.19	16(36.36)	11(25.00)	10(22.73)	7(15.91)
B组	44	26/18	40.15 ± 5.28	23.07 ± 2.44	18(40.91)	8(18.18)	9(20.45)	9(20.45)
C组	44	23/21	39.77 ± 4.96	22.79 ± 22.10	19(43.18)	10(22.73)	7(15.91)	8(18.18)
<i>t</i> / <i>χ</i> ² / <i>u</i>		0.733	0.189	0.032	1.535			
<i>P</i>		0.693	0.828	0.969	0.957			

表 2 3组即时止血有效率对比n(%)

组别	例数	完全止血	基本止血	未止血	有效率
A组	44	15(34.09)	14(31.82)	15(34.09)	29(65.91)
B组	44	18(40.91)	18(40.91)	8(18.18)	36(81.82)
C组	44	25(56.82)	17(38.64)	2(4.55)	42(95.45) ^{ab}
<i>χ</i> ²					9.583
<i>P</i>					0.008

^a: 与A组对比, *P*<0.05; ^b: 与B组对比, *P*<0.05.

表 3 3组症状改善情况对比(mean ± SD)/n(%)

组别	例数	出血停止时间(h)	黑便消失时间(h)	住院时间(d)	再出血率
A组	44	13.15 ± 2.01	14.45 ± 2.18	9.44 ± 1.86	7(15.91)
B组	44	10.14 ± 1.89 ^a	10.79 ± 1.38 ^a	8.04 ± 2.06 ^a	4(9.09)
C组	44	8.49 ± 2.15 ^{ab}	9.05 ± 1.95 ^{ab}	6.48 ± 1.79 ^{ab}	0(0.00) ^{ab}
<i>F</i> / <i>χ</i> ²		60.235	95.879	26.534	7.339
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.026

^a: 与A组对比, *P*<0.05; ^b: 与B组对比, *P*<0.05.

表 4 3组凝血功能对比(mean ± SD)

时间	组别	例数	PT(s)	APTT(s)	D-D(mg/L)	FIB(g/L)
治疗前	A组	44	15.24 ± 0.82	36.42 ± 3.15	2.15 ± 0.51	2.37 ± 0.39
	B组	44	15.19 ± 0.79	36.71 ± 4.01	2.09 ± 0.48	2.35 ± 0.41
	C组	44	15.53 ± 0.83	36.68 ± 3.75	2.13 ± 0.53	2.40 ± 0.38
	<i>F</i> 值		2.241	0.084	0.160	0.180
	<i>P</i> 值		0.111	0.920	0.853	0.836
治疗后	A组	44	12.23 ± 0.47 ^a	31.50 ± 3.71 ^a	1.23 ± 0.23 ^a	2.88 ± 0.47 ^a
	B组	44	11.94 ± 0.64 ^{ab}	28.41 ± 3.68 ^{ab}	1.01 ± 0.19 ^{ab}	3.26 ± 0.41 ^{ab}
	C组	44	11.21 ± 0.51 ^{abc}	25.98 ± 3.44 ^{abc}	0.79 ± 0.20 ^{abc}	3.65 ± 0.48 ^{abc}
	<i>F</i> 值		40.942	25.813	49.526	31.590
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a: 与同组治疗前对比, *P*<0.05; ^b: 与治疗前A组, *P*<0.05; ^c: 表示与治疗前B组对比, *P*<0.05. PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; D-D: D-二聚体; FIB: 血浆纤维蛋白原.

2.4 病情相关因子 治疗前3组Cor、ADH、胃泌素、血红蛋白对比, 差异无统计学意义; 治疗后3组ADH、Cor、胃泌素均低于治疗前, 且C组<B组<A组(*P*<0.05); 治疗后3组血红蛋白均高于治疗前(*P*<0.05), 但组间对比,

表 5 3组病情相关因子对比(mean ± SD)

时间	组别	例数	Cor(nmol/L)	ADH(pg/mL)	胃泌素(pg/mL)	血红蛋白(g/L)
治疗前	A组	44	318.45 ± 34.58	5.74 ± 0.68	102.15 ± 23.26	101.25 ± 7.98
	B组	44	321.26 ± 35.08	5.72 ± 0.59	105.82 ± 24.10	102.06 ± 8.14
	C组	44	319.78 ± 36.12	5.75 ± 0.69	103.54 ± 26.11	101.84 ± 9.21
	F值		0.070	0.024	0.251	0.108
	P值		0.933	0.976	0.778	0.898
治疗后	A组	44	242.48 ± 36.08 ^a	3.99 ± 0.67 ^a	92.76 ± 15.08 ^a	106.17 ± 6.92 ^a
	B组	44	219.45 ± 34.59 ^{ab}	3.59 ± 0.75 ^{ab}	84.11 ± 16.23 ^{ab}	108.45 ± 7.52 ^a
	C组	44	186.45 ± 36.48 ^{abc}	2.26 ± 0.72 ^{abc}	75.45 ± 15.98 ^{abc}	109.03 ± 7.10 ^a
	F值		27.342	70.780	13.251	1.948
	P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.147

^a: 与同组治疗前对比, $P<0.05$; ^b: 与治疗前A组对比, $P<0.05$; ^c: 与治疗前B组对比, $P<0.05$. Cor: 化学发光法测定皮质醇; ADH: 酶联免疫法测定抗利尿激素.

表 6 3组血栓弹力图情况对比(mean ± SD)

时间	组别	例数	R(min)	$\alpha(^{\circ})$	MA(mm)
治疗前	A组	44	4.08 ± 1.05	58.97 ± 8.03	53.44 ± 6.59
	B组	44	4.09 ± 0.96	59.98 ± 7.45	54.18 ± 7.03
	C组	44	4.06 ± 1.08	57.33 ± 7.98	53.29 ± 6.84
	F值		0.010	1.286	0.215
	P值		0.990	0.280	0.807
治疗后	A组	44	4.53 ± 0.89 ^a	62.26 ± 6.91 ^a	57.14 ± 6.55 ^a
	B组	44	4.91 ± 0.82 ^{ab}	67.01 ± 7.02 ^{ab}	60.45 ± 6.81 ^{ab}
	C组	44	5.37 ± 0.93 ^{abc}	70.12 ± 6.89 ^{abc}	64.59 ± 7.01 ^{abc}
	F值		10.026	14.314	13.287
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

^a: 与同组治疗前对比, $P<0.05$; ^b: 与治疗前A组对比, $P<0.05$; ^c: 与治疗前B组对比, $P<0.05$. R: 反应时间; α : 凝固角; MA: 最大振幅.

差异无统计学意义. 见表5.

2.5 血栓弹力图情况 治疗前3组R、 α 、MA对比, 差异无统计学意义; 治疗后3组R、 α 、MA均高于治疗前, 且C组>B组>A组, ($P<0.05$). 见表6.

2.6 不良反应 3组不良反应对比, C组为11.36%, B组为6.82%, A组为13.64%, 组间对比, 差异无统计学意义. 见表7.

3 讨论

对于ANVUGIB患者, 应用抑酸药物能抑酸药物减少胃酸分泌, 调节胃部pH值, 有助于恢复血小板、凝血因子功能, 达到止血目的, 同时其还具有胃黏膜保护作用^[12,13]. 但部分患者止血效果欠佳. 临床多联合止血药物干预, 血凝酶为常见药物, 可直接作用于凝血过程的第三阶段, 通过与断裂血管接触、反应, 形成微小血栓, 达到止血效果^[14,15]. 本研究在单一变量原则下对比A组, 发现, B组

症状改善情况、凝血功能及血栓弹力图指标好转程度均较高($P<0.05$), 提示增加血凝酶治疗可有效改善患者凝血功能, 促进病情好转. 相关Meta分析^[16]也表示, 联合血凝酶治疗效果明显优于单一质子泵抑制剂. 矛头蝮蛇血凝酶取自蛇的毒液, 其有效成分血凝酶能促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 进而达到止血效果^[17]. 但A组、B组即时止血有效率、再出血率对比, 差异无统计学意义, 这可能是因为纳入样本量较小, 尚不足以构成差异, 未来还需开展大样本量研究.

增加血凝酶可强化止血疗效, 但微小血栓的形成会影响局部血流, 不利于血液循环, 因此临床对血凝酶剂量选择非常慎重, 而随着剂量减少其止血效果降低^[18,19]. 故需继续联合相关药物干预, 以保证患者安全并有效止血. 既往研究^[20]证实, 康复新液在消化道出血中应用良好. 但鲜有关于急性出血患者的研究. 本研究尝试观察加服康复新液在ANVUGIB患者中的效果, 结果显示, C

表 7 3组不良反应对比n(%)

组别	例数	腹胀	恶心	皮疹	呕吐	总发生率
A组	44	1(2.27)	3(6.82)	1(2.27)	1(2.27)	6(13.64)
B组	44	0(0.00)	1(2.27)	2(4.55)	0(0.00)	3(6.82)
C组	44	1(2.27)	2(4.55)	0(0.00)	2(4.55)	5(11.36)
χ^2						1.119
P						0.572

组即时止血有效率大于B组,再出血率小于B组($P<0.05$). 康复新液取自美洲大蠊,含有的氨基酸、核苷等多种有效成分能促进纤维细胞增殖与迁移,上调转化生长因子水平,加速胶原蛋白沉积,从而修复黏膜组织,加速创口愈合^[21]. 康复新液还能有效调控炎症信号通路,抑制炎症反应,促进创面修复^[22]. 且康复新液对机体刺激小,口服用药后逐步流至上消化道病灶,渗透吸收后发挥药效,作用显著^[23]. 如表5所示,治疗后C组ADH、Cor及胃泌素水平均较B组低($P<0.05$),说明加服康复新液能降低炎症反应,有助于病灶修复并建立保护屏障. 此外,本研究结果显示,治疗后C组PT、APTT、D-D及FIB水平改善程度均大于B组($P<0.05$),提示口服血凝酶联合康复新液可改善患者凝血功能,与周祥武等^[24]研究结果相似. 进一步收集 α 、R、MA治疗前后的数据,发现相同结论. 血栓弹力图为凝血相关敏感指标,MA可反映血栓形成的最大幅度,R、 α 水平过低,提示血小板聚集程度降低,机体凝血功能受限,但其水平过高则会增加血栓风险. ANVUGIB患者异常出血与机体凝血功能异常相关,且患者病情越严重,凝血指标异常越明显^[25]. 康复新液对机体凝血功能的作用机制仍待研究证实,推测可能是因为其良好的抗炎、修复作用可加速创面愈合,有助于恢复机体凝血功能. 且康复新液具有良好的免疫调节作用^[26]. 相关动物实验^[27]指出,康复新液可能通过调控巨噬细胞极化发挥减轻炎症、提升免疫的效果,这对机体恢复正常凝血机制具有积极作用.

4 结论

综上所述,口服血凝酶与康复新液治疗ANVUGIB患者即时止血效果可靠,且再出血风险低,还能改善患者凝血功能、血栓弹力图状态,从而促进患者预后恢复,且安全性良好. 本研究遵从医学伦理准则,仅收治出血轻度患者,实施不同治疗方案后,虽在即时止血有效率、再出血率等多项指标方面存在差异,但治疗后患者出血症状均得到缓解,可充分保证患者安全,此外考虑临床目前对于较严重ANVUGIB患者应用内镜下、介入及手术治疗方案获得良好效果,或可考虑联合康复新液以进一步促进患者病情好转,这也指明了下一步研究的方向,

可开展大样本量研究以探究康复新液的适用范围.

文章亮点

实验背景

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)病情危急,死亡风险高,轻度患者多采用药物治疗,但存在治疗效果不佳需调整止血方式的可能,这也大大加剧了患者病危风险. 因此采取有效药物治疗以彻底控制病情至关重要.

实验动机

本研究采用口服血凝酶与康复新液联合治疗ANVUGIB轻度患者,以探究增加康复新液的治疗效果.

实验目标

分析联合康复新液治疗ANVUGIB轻度患者效果是否优于单一血凝酶治疗,对组间差异进行分析.

实验方法

以义乌市中心医院消化内科轻度ANVUGIB患者为研究对象,分3组,采用常规治疗、常规治疗+血凝酶、常规治疗+血凝酶+康复新液治疗,对比组间即时止血有效率、症状改善情况、凝血功能、血栓弹力图、炎症因子、胃泌素、血红蛋白及不良反应.

实验结果

常规治疗+血凝酶+康复新液的治疗效果最好,该方案在即时止血、症状改善、凝血功能调整等方面均表现出明显优势.

实验结论

常规治疗基础上,联合血凝酶与康复新液可有效治疗轻度ANVUGIB患者,该方案可改善患者临床症状,控制出血,使其临床获益.

展望前景

血凝酶与康复新液联合方案在轻度ANVUGIB患者中效果明确,但多数患者病情较为严重,在调整止血

方式的基础上, 联合康复新液是否也能使中度、重度 ANVUGIB 患者获益还需临床研究予以证实。

5 参考文献

- Rațiu I, Lupușoru R, Popescu A, Sporea I, Goldiș A, Dănilă M, Miștescu B, Moga T, Barbulescu A, Șirli R. Acute gastrointestinal bleeding: A comparison between variceal and nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e31543 [PMID: 36397398 DOI: 10.1097/MD.00000000000031543]
- Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanis A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274.Epub]
- Kocic M, Rasic P, Marusic V, Prokic D, Savic D, Milickovic M, Kitic I, Mijovic T, Sarajlija A. Age-specific causes of upper gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 6095-6110 [PMID: 38186684 DOI: 10.3748/wjg.v29.i47.6095]
- Schmiderer A, Schwaighofer H, Niederreiter L, Profanter C, Steinle H, Ziachehabi A, Tilg H. Decline in acute upper gastrointestinal bleeding during COVID-19 pandemic after initiation of lockdown in Austria. *Endoscopy* 2020; 52: 1036-1038 [PMID: 32408356 DOI: 10.1055/a-1178-4656]
- Lee AY, Cho JY. Advancements in hemostatic strategies for managing upper gastrointestinal bleeding: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2024; 30: 2087-2090 [PMID: 38681987 DOI: 10.3748/wjg.v30.i15.2087]
- Xiao X, Liu X, Yan H, Xing X, Luo X, Yang J. Proton pump inhibitor therapy after transcatheter angiography in refractory nonvariceal acute upper gastrointestinal bleeding patients: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2024; 24: 168 [PMID: 38760713 DOI: 10.1186/s12876-024-03261-4]
- Tang M, Ni LL, Xu JL, Wang YJ, Zhang CG, Ali T, Wu XM, Liu H, He M. Kangfuxin Liquid Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Acute Ulcerative Colitis in Mice by Modulating Immune Response and Suppressing Inflammation. *Med Sci Monit Basic Res* 2021; 27: e930887 [PMID: 33972493 DOI: 10.12659/MSMBR.930887]
- Zou JB, Zhang XF, Shi YJ, Tai J, Wang Y, Liang YL, Wang F, Cheng JX, Wang J, Guo DY. Therapeutic Efficacy of Kangfuxin Liquid Combined with PPIs in Gastric Ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 1324969 [PMID: 31662770 DOI: 10.1155/2019/1324969]
- 童熹, 濮莉莉, 吕辰翼, 李国民, 王鹏程. 复方茶多酚漱口液联合康复新液对慢性牙周炎患儿 MMP-8 和 MMP-13 水平的影响. *中国妇幼保健* 2022; 37: 1429-1432 [DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.08.021]
- 《中华内科杂志》编辑委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会, 《中华消化内镜杂志》编辑委员会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018 年, 杭州). *中华内科杂志* 2019; 58: 173-180 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.005]
- 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社 2013: 31-32
- Guo CLT, Wong SH, Lau LHS, Lui RNS, Mak JWY, Tang RSY, Yip TCF, Wu WKK, Wong GLH, Chan FKL, Lau JYW, Sung JY. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut* 2022; 71: 1544-1550 [PMID: 34548338 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323054.Epub]
- Capela TL, Silva VM, Freitas M, Gonçalves TC, Cotter J. Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Using Anticoagulants: Does the Timing of Endoscopy Affect Outcomes? *Dig Dis Sci* 2024; 69: 570-578 [PMID: 38117425 DOI: 10.1007/s10620-023-08185-9.Epub]
- Xian R, Wang C, Gong L, Hang B, Wang W, Zhang X, Du H, Wang F, Shi F. A Species-Specific Strategy for the Identification of Hemocoagulase Agkistrodon halys pallas Based on LC-MS/MS-MRM. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 831293 [PMID: 35712351 DOI: 10.3389/fmolb.2022.831293]
- 咸瑞卿, 杭宝建, 巩丽萍, 王聪聪, 张迅杰, 彭丽, 石峰. 基于特征肽的超高效液相色谱-串联质谱法检测矛头蝮蛇毒种属来源及类凝血酶含量. *色谱* 2022; 40: 810-816 [DOI: 10.3724/SP.J.1123.2021.12020]
- 邵千航, 刘雪梅, 黄琳, 封宇飞. 4 种蛇毒凝血酶联合质子泵抑制剂用于非静脉曲张上消化道出血疗效和安全性的网状 Meta 分析. *中国药房* 2023; 34: 600-606 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.17]
- 陈秋芳, 和俊杰, 刘雪杰. 矛头蝮蛇凝血酶联合高频振荡通气与联合同步间歇指令通气治疗新生儿肺出血疗效比较. *新乡医学院学报* 2022; 39: 664-668 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2022.07.013]
- 潘波波, 严梦霞, 俞萍萍, 沈丹天, 戴幼琴, 钟晗, 朱忱, 吴斌. 注射用矛头蝮蛇血凝酶的临床应用综合评价. *中国医院药学杂志* 2022; 42: 1152-1155 [DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.11.13]
- Ma W, Zhao T, Yu L, Liu W, Wang H, Zhao P. Incidence, clinical features, and risk factors of hemocoagulase-induced hypofibrinogenemia: A retrospective real-world study. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e37773 [PMID: 38608074 DOI: 10.1097/MD.00000000000037773]
- 王永翠, 赵太云, 梁海. 不同浓度康复新液治疗经皮冠状动脉介入手术术后患者抗血小板治疗后消化道出血的疗效观察. *世界中西医结合杂志* 2023; 18: 2027-2032 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.231021]
- 李宁. 雷贝拉唑联合康复新液治疗反流性食管炎的疗效观察. *山西医药杂志* 2022; 51: 1981-1983 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2022.17.017]
- Lu S, Wu D, Sun G, Geng F, Shen Y, Tan J, Sun X, Luo Y. Gastroprotective effects of Kangfuxin against water-immersion and restraint stress-induced gastric ulcer in rats: roles of antioxidation, anti-inflammation, and pro-survival. *Pharm Biol* 2019; 57: 770-777 [PMID: 31696757 DOI: 10.1080/13880209.2019.1682620]
- Fu S, Chen J, Zhang C, Shi J, Nie X, Hu Y, Fu C, Li X, Zhang J. Gastroprotective Effects of Periplaneta americana L. Extract Against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Mice by Suppressing Apoptosis-Related Pathways. *Front Pharmacol* 2021; 12: 798421 [PMID: 34975497 DOI: 10.3389/fphar.2021.798421]
- 周祥武, 陈贵进, 丁洪亮, 卓锦春, 刘序. 康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗胃溃疡出血的临床研究. *现代药物与临床* 2023; 38: 660-664 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.030]
- 董海宁, 李浩, 李明明. 急性上消化道出血严重程度与患者幽门螺杆菌感染和炎症因子及凝血功能的相关性. *中国微生态学杂志* 2023; 35: 717-720, 725 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202306015]
- Yuan H, Su J, Tan J, Wei Y. Efficacy of kangfuxin liquid on radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck squamous cell carcinoma and its effect on salivary glands and immune function. *Am J Transl Res* 2022; 14: 6792-6804 [PMID: 36247271]
- 董克臣, 张萌, 梁毅, 李松, 费新雄. 康复新液调控巨噬细胞极化防治大鼠急性放射性口腔黏膜炎. *安徽医药* 2023; 27: 2366-2370 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.12.008]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于YKL-40、CA50、SF的胃癌淋巴结转移列线图诊断模型构建

胡秀珍, 黄东标, 倪伟平, 潜晓霞

胡秀珍, 黄东标, 倪伟平, 潜晓霞, 浙江省金华市磐安县人民医院检验科 浙江省金华市 322300

胡秀珍, 本科, 研究方向为临床检验.

作者贡献分布: 胡秀珍负责课题具体立项实施和文章撰写, 黄东标负责课题材料提供, 倪伟平负责文章文献收集, 潜晓霞负责数据统计.

通讯作者: 胡秀珍, 本科学历, 主管检验师, 322300, 浙江省金华市磐安县安文街道海螺1号, 浙江省金华市磐安县人民医院检验科. jiaopulantong@163.com

收稿日期: 2024-08-09

修回日期: 2024-09-09

接受日期: 2024-09-30

在线出版日期: 2024-10-28

Construction of a diagnostic nomogram model for lymph node metastasis in gastric cancer based on human cartilage glycoprotein-39, carbohydrate antigen 50, and serum ferritin

Xiu-Zhen Hu, Dong-Biao Huang, Wei-Ping Ni, Xiao-Xia Qian

Xiu-Zhen Hu, Dong-Biao Huang, Wei-Ping Ni, Xiao-Xia Qian, Department of Laboratory Medicine, Pan'an County People's Hospital, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiu-Zhen Hu, Bachelor's Degree, Chief Inspector, Department of Laboratory Medicine, Pan'an County People's Hospital, No. 1 Hailuo, Anwen Street, Pan'an County, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China. jiaopulantong@163.com

Received: 2024-08-09

Revised: 2024-09-09

Accepted: 2024-09-30

Published online: 2024-10-28

Abstract

BACKGROUND

Currently, the diagnostic efficacy of imaging techniques and traditional tumor markers for lymph node metastasis in gastric cancer is limited, necessitating the exploration of more innovative and non-invasive serological markers.

AIM

To construct a diagnostic model for lymph node metastasis in gastric cancer based on human cartilage glycoprotein-39 (YKL-40), carbohydrate antigen 50 (CA50), and serum ferritin (SF).

METHODS

A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 120 gastric cancer patients admitted to Pan'an County People's Hospital from January 2020 to December 2023. The patients were divided into a metastatic group and a non-metastatic group based on postoperative pathological results. Clinical data, serum YKL-40, CA50, and SF were compared between the two groups. Lasso Logistic regression equation was used to screen for factors affecting gastric cancer lymph node metastasis. R software was used to construct a diagnostic nomogram model, and receiver operating characteristic curve, area under the curve (AUC), calibration curve, and decision curve analyses were performed to evaluate whether YKL-40 and CA50 were included or not, as well as the discrimination, calibration, and clinical net benefit of the nomogram model.

RESULTS

Pathological examination results showed that the incidence of lymph node metastasis in 120 cases of gastric cancer was 25.77%. The Lasso-Logistic regression equation

showed that YKL-40 (odds ratio [OR]: 2.190), CA50 (OR: 3.173), SF (OR: 3.879), vascular invasion (OR: 3.039), TNM stage (OR: 4.854), and extent of lymph node dissection (OR: 3.855) were influencing factors of lymph node metastasis in gastric cancer ($P < 0.05$). Based on these influencing factors, a diagnostic nomogram model was drawn, with an AUC of 0.880 (95% confidence interval: 0.811-0.949). The calibration curve roughly coincided with the 45° reference line, providing additional clinical benefit within the range of 25% to 75%.

CONCLUSION

The diagnostic nomogram model based on YKL-40, CA50, and SF shows good performance in diagnosing lymph node metastasis in gastric cancer, which is helpful in guiding clinical diagnosis and treatment, and improving disease outcomes.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Lymph node metastasis; Prostate specific antigen; Carbohydrate antigen 50; Ferritin

Citation: Hu XZ, Huang DB, Ni WP, Qian XX. Construction of a diagnostic nomogram model for lymph node metastasis in gastric cancer based on human cartilage glycoprotein-39, carbohydrate antigen 50, and serum ferritin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 774-781

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/774.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.774>

摘要

背景

胃癌淋巴结转移是癌症研究领域重点, 当前影像学手段及传统肿瘤标志物诊断效果有限, 需探索更为新型、无创血清学标志物。

目的

探讨基于人类软骨糖蛋白-39(human cartilage glycoprotein-39, YKL-40)、糖类抗原50(carcinoma antigen50, CA50)、铁蛋白(serum ferritin, SF)的胃癌淋巴结转移列线图诊断模型构建。

方法

收集2020-01/2023-12磐安县人民医院收治的120例胃癌患者临床资料进行回顾性分析, 根据术后病理结果分为转移组和非转移组, 比较两组临床资料、血清YKL-40、CA50、SF表达, 采用Lasso-Logistic回归方程筛选胃癌淋巴结转移影响因素, 采用R软件构建诺莫图诊断模型, 绘制受试者工作特征曲线及曲线下面积(area under the roc curve, AUC)、校准曲线、决策曲线分析含与不含YKL-40、CA50、SF的诺莫图模型区分度、校准度、临床净收益。

结果

(1)病理检查结果显示, 120例胃癌淋巴结转移发生率为25.77%; (2)Lasso-Logistic回归方程显示, YKL-40(OR: 2.190)、CA50(OR: 3.173)、SF(OR: 3.879)、脉管侵犯(OR: 3.039)、TNM分期(OR: 4.854)、淋巴结清扫范围(OR: 3.855)是胃癌淋巴结转移的影响因素($P < 0.05$); (3)根据胃癌淋巴结转移影响因素绘制诺莫图诊断模型, 其AUC为0.880(95%CI: 0.811-0.949)校准曲线与45°参考线大致重合, 在25%-75%范围内可提供附加临床获益。

结论

基于YKL-40、CA50、SF的诺莫图诊断模型在胃癌淋巴结转移诊断中表现出良好性能, 有助于指导临床诊治, 促进疾病转归。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 淋巴结转移; 前列腺特异抗原; 糖类抗原50; 铁蛋白

核心提要: 糖类抗原50、铁蛋白、人类软骨糖蛋白-39均与胃癌转移有关, 三者联合构建预警模型可作为胃癌淋巴结转移诊断工具。

文献来源: 胡秀珍, 黄东标, 倪伟平, 潜晓霞. 基于YKL-40、CA50、SF的胃癌淋巴结转移列线图诊断模型构建. *世界华人消化杂志* 2024; 32(10): 774-781

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/774.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.774>

0 引言

调查显示, 胃癌发病率居我国恶性肿瘤第2位, 居全球恶性肿瘤第5位^[1]. 胃癌患者肿瘤侵袭性、预后均与淋巴结转移有关, 术前准确判定胃癌患者是否发生淋巴结转移对治疗方案确定及预后评估意义重大^[2,3]. 糖类抗原50(carcinoma antigen50, CA50)是消化道癌具有明确诊断意义的肿瘤标志物, 但并非特异性肿瘤相关抗原, 单一诊断价值存在局限性^[4]. 铁蛋白(serum ferritin, SF)是机体主要铁储存蛋白, 在胃癌、肝癌、胰腺癌具有致癌作用^[5]. 人类软骨糖蛋白-39(human cartilage glycoprotein-39, YKL-40)是分泌型糖蛋白, 在胃癌、结肠癌等消化道肿瘤中呈高表达, 但关于其在胃癌淋巴结转移中研究尚缺乏丰富循证依据^[6]. 随着分子方法发展与完善, 基于血清肿瘤标志物的数学模型构建在医学领域受到高度重视, 特别是诺莫图模型, 可直观、可视化、量化地进行个体诊断/预测, 广泛应用于外科肿瘤、心血管疾病等领域^[7,8]. 本研究初步基于YKL-40、CA50、SF构建诺莫图模型,

以期指导临床学者识别胃癌淋巴结转移高风险人群, 制定合理诊治措施。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2020-01/2023-12磐安县人民医院收治的120例胃癌患者临床资料进行回顾性分析, 纳入标准: (1)符合胃癌诊断标准^[9], 结合病理学检查证实; (2)临床资料完整. 排除标准: (1)其他胃部病变(急慢性胃炎、胃溃疡、胃良性肿瘤等); (2)其他恶性肿瘤(肝癌、食管癌、宫颈癌、前列腺癌等); (3)腹部手术史; (4)合并急慢性感染; (5)术前接受新辅助化疗. 本研究经磐安县人民医院伦理委员会审核批准(审批号: SF56-987).

1.2 方法

1.2.1 淋巴结转移判定标准及分组^[10]: 病理学检查证实淋巴结转移, 发生淋巴结转移者纳入转移组, 非淋巴结转移者纳入非转移组.

1.2.2 临床资料收集: 自科室病历系统调取性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、YKL-40、CA50、SF、肿瘤直径、脉管侵犯、胃切除范围、淋巴结清扫范围、慢性疾病史、吸烟史、饮酒史等. CA50采用磁微粒化学发光法测定, SF采用免疫比浊法测定, YKL-40采用酶联免疫吸附法测定, 试剂盒均购自默沙克生物科技有限公司, 上述血清肿瘤标志物测定时间均为入院当天清晨8:00-9:00.

统计学处理 运用SPSS 26.0处理数据, 符合正态分布的计量资料以(mean±SD)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, Lasso-Logistic回归方程筛选影响, 采用R软件构建诺莫图诊断模型, 绘制受试者工作特征曲线及曲线下面积(area under the roc curve, AUC)、校准曲线、决策曲线(decision curve analysis, DCA)分析诊断效能及临床净收益. 检验水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 胃癌淋巴结转移情况 病理检查结果显示, 120例胃癌患者中共有31例淋巴结转移, 占比25.83%, 89例非淋巴结转移, 占比74.17%, 分别纳入转移组和非转移组.

2.2 两组临床资料及血清YKL-40、CA50、SF表达 两组TNM分期、分化程度、脉管侵犯、胃切除范围、淋巴结清扫范围及血清YKL-40、CA50、SF表达比较差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表1.

2.3 胃癌淋巴结转移多因素Logistic回归分析结果

2.3.1 变量筛选: 以胃癌患者是否发生淋巴结转移因变量, 表1中具有统计学意义的8个指标为自变量进行Lasso变量筛选(赋值见表2), 当自变量数目为6时, 模型

诊断偏差变动幅度较小, 对应自变量依次为YKL-40、CA50、SF、脉管侵犯、TNM分期、淋巴结清扫范围.

2.3.2 影响因素: 以胃癌患者是否发生淋巴结转移因变量, Lasso筛选指标作为自变量纳入Logistic回归方程, 结果显示脉管侵犯、TNM分期、淋巴结清扫范围、YKL-40、CA50、SF是胃癌淋巴结转移的影响因素($P < 0.05$). 见表3.

2.4 含YKL-40、CA50、SF的诺莫图诊断模型构建与评价

2.4.1 诺莫图诊断模型构建: 根据胃癌淋巴结转移影响因素得出诊断方程式: $\ln P/(1-P) = 1.350 + YKL-40 \times 0.784 + CA50 \times 1.155 + SF \times 1.356 + \text{脉管侵犯} \times 1.112 + \text{TNM分期} \times 1.580 + \text{淋巴结清扫范围} \times 1.420$, 绘制诺莫图诊断模型, 得出诊断胃癌淋巴结转移风险, 见图1.

2.4.2 诺莫图模型评价: 诺莫图模型诊断胃癌淋巴结转移的AUC为0.880(95%CI: 0.811-0.949), 见图2A; 诺莫图模型在胃癌淋巴结转移患者中校准曲线与45°参考线大致重合, 见图2B; 在阈值25%-75%范围内, 诺莫图模型可提供附加临床获益, 见图2C.

3 讨论

证据显示, 淋巴结状态是决定胃癌分期关键因素, 采用HE染色、组织病理学检测淋巴结转移均存在费时费力、创伤性等局限性, 探索无创、灵敏、便捷的血清肿瘤标志物对胃癌淋巴结转移诊断、治疗评估具有显著现实意义^[11-13].

肿瘤标志物主要分布于胃癌患者体液、组织、排泄物, 适用于监测胃癌早期诊断及治疗效果评估^[14,15]. SF是一种广泛存在的储铁蛋白, 表达于人体脾胃、肝、肾等脏器, 其值降低见于缺铁性贫血、失血, 升高见于恶性肿瘤、慢性肾病、急性肝炎等疾病^[16,17]. 充足证据显示, SF在胃癌患者血清中呈高表达^[18,19], 因此推测其在胃癌淋巴结转移中亦呈相同表达. 本研究数据显示, 转移组患者血清SF含量高于非转移患者, 其含量越高, 胃癌淋巴结转移风险越高, 可能机制在于: 胃癌本身及淋巴结转移可引起贫血, 介导铁离子聚集至网状内皮系统细胞, 生成过量SF; 亦或是体内多种致癌理化因子间接、直接作用所致铁代谢异常, 减少铁排出量, 进而积蓄. CA50属乳糖抗原, 在健康人群及良性病变患者中呈不表达或低表达, 在胃癌、肝癌、结直肠癌等消化道肿瘤中呈现过表达状态^[20]. 以往研究证实, 血清CA50水平变化可反映体内肿瘤负荷, 其对胃癌诊断特异性为89.4%-93.7%, 敏感性为66.6%-82.3%, 适用于胃癌早期诊断及效果评价^[21]. 学者张君^[22]指出, 胃癌伴淋巴结转移患者血

表 1 两组临床资料及血清YKL-40、CA50、SF表达[n(%）、(mean ± SD)]

项目	转移组(n = 31)	非转移组(n = 89)	$t/\chi^2/u$	P值
性别, n(%)			0.075	0.784
男	19(61.29)	57(64.04)		
女	12(38.71)	32(35.96)		
年龄(岁)	60.02 ± 5.58	58.99 ± 6.13	1.212	0.227
BMI(kg/m ²)	21.11 ± 0.55	20.96 ± 0.60	1.800	0.073
肿瘤直径(cm)	4.52 ± 0.38	4.45 ± 0.41	1.226	0.221
肿瘤数目, n(%)			0.180	0.671
单发	16(51.61)	42(47.19)		
多发	15(48.39)	47(52.81)		
肿瘤部位, n(%)			0.138	0.933
胃体	5(16.13)	12(13.48)		
贲门	10(32.26)	29(32.58)		
胃窦	16(51.61)	48(53.94)		
TNM分期, n(%)			4.414	0.042
I – II	13(41.94)	56(62.92)		
III–IV	18(58.06)	33(37.08)		
分化程度, n(%)			4.97	0.026
高分化	12(38.71)	55(61.80)		
中低分化	19(61.29)	34(38.20)		
脉管浸润, n(%)			6.298	0.012
有	12(38.71)	15(16.85)		
无	19(61.29)	74(83.15)		
胃切除范围, n(%)			5.351	0.021
部分	27(87.10)	58(65.17)		
全胃	4(12.90)	31(34.83)		
淋巴结清扫范围, n(%)			10.992	0.004
D1	7(22.58)	44(49.44)		
D2	17(54.84)	40(44.94)		
D3	7(22.58)	5(5.62)		
慢性疾病史, n(%)			0.475	0.491
有	10(32.26)	23(25.84)		
无	21(67.74)	66(74.16)		
吸烟史, n(%)			0.101	0.751
有	10(32.26)	26(29.21)		
无	21(67.74)	63(70.79)		
饮酒史, n(%)			0.019	0.890
有	9(29.03)	27(30.34)		
无	22(70.97)	62(69.66)		
实验室指标				
CA50(U/mL)	60.62 ± 18.12	41.56 ± 12.47	9.512	<0.001
YKL-40(μg/L)	248.48 ± 74.41	170.75 ± 51.51	6.405	<0.001
SF(μg/L)	212.12 ± 63.63	148.87 ± 44.42	8.914	<0.001

慢性疾病史种类总人数 = 有慢性疾病史人数; BMI: 体质质量指数; CA50: 糖类抗原50; SF: 铁蛋白; YKL-40: 人类软骨糖蛋白-39.

清CA50水平高于无淋巴结转移患者, 与本研究观点相似. 进一步研究发现, 高CA50是胃癌淋巴结转移独立诊断因子, 考虑原因与淋巴结转移期间糖基转移酶活性降低有关. 由此可见, 监测血清CA50水平可为临床识别胃

癌淋巴结转移高风险人群, 确定合理诊治提供科学依据. YKL-40在人类软骨细胞、巨噬细胞及多种癌细胞中被发现, 当前研究倾向于妇科恶性肿瘤鉴别诊断^[23], 关于其与胃癌淋巴结转移过程中的生物学功能尚不清楚, 需

表 2 赋值表

自变量		赋值
X1	淋巴结转移	是 = 1, 否 = 0
X2	YKL-40	实测值
X3	CA50	实测值
X4	SF	实测值
X5	脉管侵犯	有 = 1, 无 = 0
X6	TNM分期	T1-2 = 1, T3-4 = 2
X7	淋巴结清扫范围	D1 = 1, D2 = 2, D3 = 3
X8	分化程度	中低分化 = 1, 高分化 = 2
X9	胃切除范围	部分 = 1, 全部 = 2

CA50: 糖类抗原50; SF: 铁蛋白; YKL-40: 人类软骨糖蛋白-39.

表 3 胃癌淋巴结转移影响因素

自变量	β	S.E.	Wald χ^2	P值	OR	95%CI	
						下限	上限
YKL-40	0.784	0.175	20.069	<0.001	2.190	1.105	4.341
CA50	1.155	0.335	11.879	<0.001	3.173	1.001	10.056
SF	1.356	0.296	20.972	<0.001	3.879	1.346	11.178
脉管侵犯	1.112	0.365	9.274	<0.001	3.039	1.042	8.864
TNM分期	1.580	0.399	15.676	<0.001	4.854	1.567	15.034
淋巴结清扫范围	1.420	0.342	17.251	<0.001	4.139	1.341	12.776
常量	1.350	0.277	23.735	<0.001	3.855	1.102	13.489

CA50: 糖类抗原50; SF: 铁蛋白; YKL-40: 人类软骨糖蛋白-39.

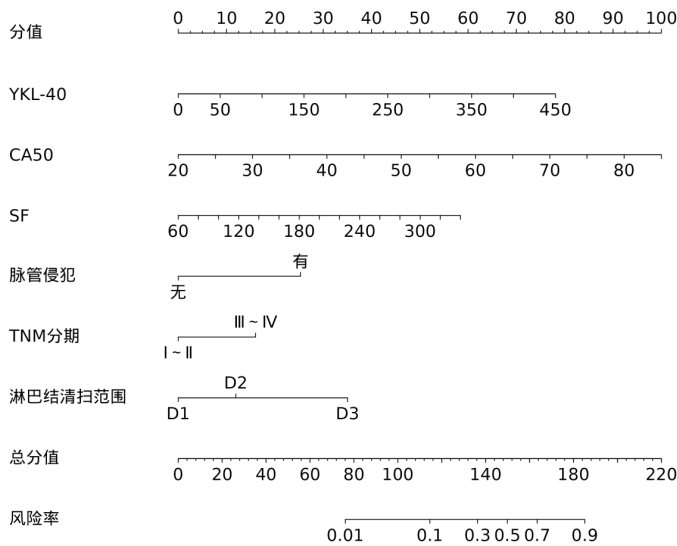


图 1 诺莫图诊断模型. CA50: 糖类抗原50; SF: 铁蛋白、YKL-40: 人类软骨糖蛋白-39.

要更多体内研究加以证实. 柯楠等^[24]学者表明, 胃癌淋巴结转移患者血清YKL-40表达高于未转移患者, 具备胃癌淋巴结诊断价值, 与本研究观点相符合. 胃癌淋巴

结转移发生与炎症反应密切相关, 可释放多种炎症因子, 促使胃肿瘤细胞增殖、分化、转移. YKL-40是参与肿瘤相关炎症关键因子, 可介导炎症级联反应, 加剧病情进

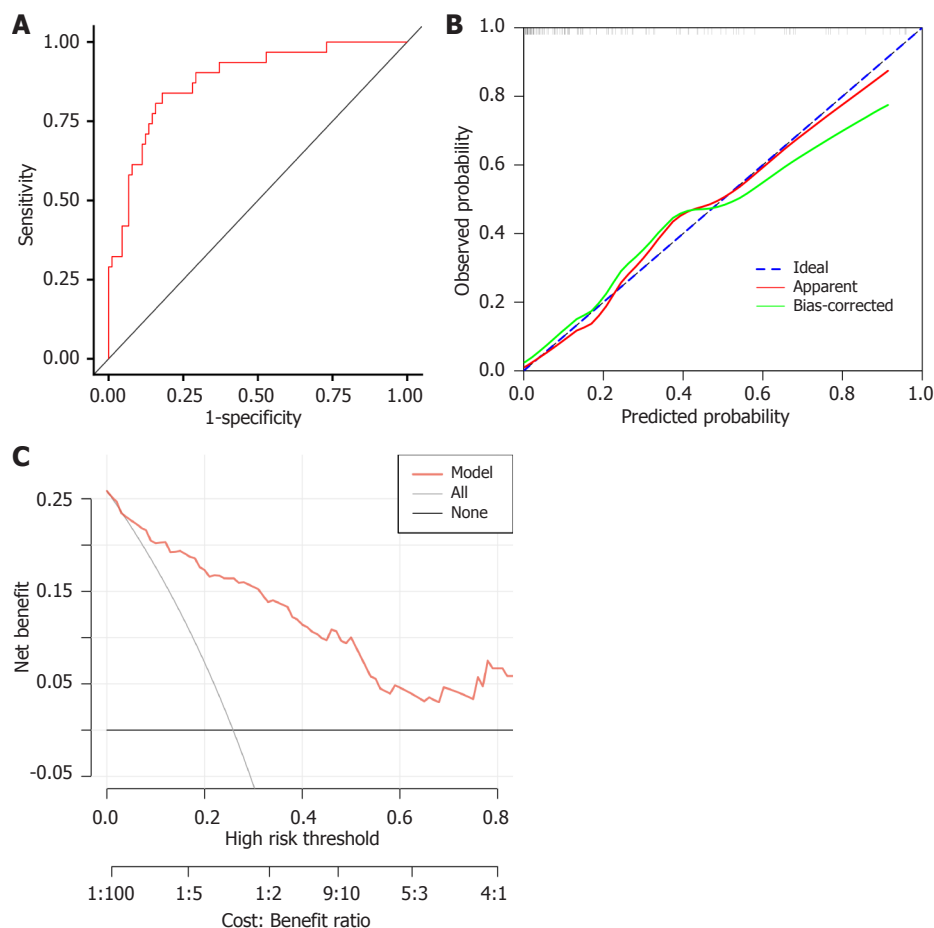


图 2 列线图模型的ROC曲线、校准曲线、DCA曲线. A: 列线图模型的ROC曲线; B: 列线图模型的校准曲线; C: 列线图模型的DCA曲线. ROC: 受试者工作特征曲线; DCA: 决策曲线.

展, 最终导致胃癌淋巴结转移. 同时YKL-40还可介导细胞外基质重构、血管新生促使癌细胞浸润性生长, 并向远处转移. 本研究中除分析肿瘤标志物与胃癌淋巴结转移之间关系外, 还发现脉管侵犯、TNM分期、淋巴结清扫范围是胃癌淋巴结转移的影响因素($P<0.05$), 与刘庆伟等^[25]、崔昊等^[26]研究结论相符, 临床实际中应高度警惕上述人群, 提前制定防治措施.

相比于Logistic回归方程, Lasso回归方程可有效规避共线性和过拟合, 保证模型稳定性及简洁性^[27]. 诺莫图模型是评估获益与风险的量化工具, 可使某事件诊断/预测结果具有可读性, 为患者个体化治疗提供精准信息, 为医生治疗决策提供精准帮助. 然而目前尚无胃癌淋巴结转移诺莫图诊断模型, 本研究根据本地区胃癌淋巴结转移患者一般资料及YKL-40、CA50、SF3个简单易测的肿瘤标志物构建预警模型, 结果发现其AUC为0.813, 校准曲线与45°参考线大致重合, 说明诺莫图诊断模型在胃癌淋巴结转移中诊断准确度较高. DCA曲线显示, 在阈值25%-75%范围内, 诺莫图诊断模型临床适用性更强, 净收益更高, 可较为准确判定胃癌淋巴结转移发生风险, 采取合理诊治措施. 值得注意的是, 本研究并未针

对诺莫图诊断进行外部验证, 可能会影响研究结论外推性, 可作为后续研究方向之一.

4 结论

综上所述, 基于YKL-40、CA50、SF的胃癌淋巴结转移诺莫图诊断模型中表现出良好性能, 有助于指导临床诊治, 延缓病情进展. 受限于实际情况影响, 本研究病例数小, 来源单一, 加以回顾性研究存在选择偏差、回忆偏差等问题, 可能会影响部分数据及结论, 今后应开展多中心、大样本的前瞻性研究.

文章亮点

实验背景

胃癌患者肿瘤侵袭性、预后均与淋巴结转移有关, 术前准确判定胃癌患者是否发生淋巴结转移对治疗方案确定及预后评估意义重大.

实验动机

随着分子方法发展与完善, 基于血清肿瘤标志物的数学模型构建在医学领域受到高度重视, 特别是诺莫图模型,

可直观、可视化、量化地进行个体诊断/预测, 广泛应用于外科肿瘤、心血管疾病等领域。

实验目标

探讨基于人类软骨糖蛋白-39(human cartilage glycoprotein-39, YKL-40)、糖类抗原50(carcinoma antigen50, CA50)、铁蛋白(serum ferritin, SF)的胃癌淋巴结转移列线图诊断模型构建。

实验方法

收集2020-01/2023-12磐安县人民医院收治的120例胃癌患者临床资料进行回顾性分析, 根据术后病理结果分为转移组和非转移组, 比较两组临床资料、血清YKL-40、CA50、SF表达, 采用Lasso-Logistic回归方程筛选胃癌淋巴结转移影响因素, 采用R软件构建诺莫图诊断模型, 绘制受试者工作特征曲线及曲线下面积校准曲线、决策曲线分析含与不含YKL-40、CA50、SF的诺莫图模型区分度、校准度、临床净收益。

实验结果

胃癌淋巴结转移的影响因素($P<0.05$); 根据胃癌淋巴结转移影响因素绘制诺莫图诊断模型, 其曲线下面积为0.880(95%CI: 0.811-0.949)校准曲线与45°参考线大致重合, 在25%-75%范围内可提供附加临床获益。

实验结论

基于YKL-40、CA50、SF的诺莫图诊断模型在胃癌淋巴结转移诊断中表现出良好性能, 有助于指导临床诊治, 促进疾病转归。

展望前景

有助于指导临床诊治, 延缓病情进展。受限于实际情况影响, 本研究病例数小, 来源单一, 加以回顾性研究存在选择偏差、回忆偏差等问题, 可能会影响部分数据及结论, 今后应开展多中心、大样本的前瞻性研究。

5 参考文献

- 1 Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 1005-1020 [PMID: 35914639 DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004]
- 2 Li C, Tian XJ, Qu GT, Teng YX, Li ZF, Nie XY, Liu DJ, Liu T, Li WD. Clinical value of regional lymph node sorting in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 2393-2403 [PMID: 36568948 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i12.2393]
- 3 Cao M, Hu C, Pan S, Zhang Y, Yu P, Zhang R, Cheng X, Xu Z. Development and validation of nomogram for predicting early recurrence after radical gastrectomy of gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2024; 22: 21 [PMID: 38243254 DOI: 38243254]
- 4 Chen Y, Chen Y, Wang Z, Li H, Wang Y. Clinical value of

- propranolol combined with oxaliplatin and tigio in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer. *Pak J Med Sci* 2022; 38: 1316-1320 [PMID: 35799748 DOI: 10.12669/pjms.38.5.5311]
- 5 Zhou D, Zeng C, Zhang L, Gao X, Li G, Wang X. Serum ferritin is associated with sarcopenia and predicts long-term survival for gastric cancer undergoing radical gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023; 35: 1341-1348 [PMID: 37823426 DOI: 10.1097/MEG.0000000000002659]
- 6 张翔, 方念. 血清sTim-3和YKL-40水平与早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发的关系. *热带医学杂志* 2024; 24: 97-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2024.01.021]
- 7 Su Y, Zhao H, Liu P, Zhang L, Jiao Y, Xu P, Lyu Z, Fu P. A nomogram model based on MRI and radiomic features developed and validated for the evaluation of lymph node metastasis in patients with rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47: 4103-4114 [PMID: 36102961 DOI: 10.1007/s00261-022-03672-5]
- 8 Liu XY, Geng ZH, Chen WF, Xu MD, Chen SY, Zhong YS, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Hu JW, Cai MY, Li QL, Zhou PH. A prediction model and nomogram for technical difficulty of peroral endoscopic myotomy. *Surg Endosc* 2023; 37: 2781-2788 [PMID: 36477640 DOI: 10.1007/s00464-022-09798-3]
- 9 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版). *中国实用外科杂志* 2020; 40: 869-904 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.01]
- 10 高玉青, 王小雷, 徐鹤, 李淑华, 赵灿灿, 赵德雷, 段绍峰, 谢宗玉. 基于增强CT影像组学术前预测胃癌淋巴结转移. *中国CT和MRI杂志* 2022; 20: 140-142 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.11.051]
- 11 Huang SF, Chen TC, Hsu JT, Tsai CY, Liu KH, Yeh CN, Yeh TS. Lymph node micrometastasis of poorly differentiated node-negative gastric cancer risks a worse-than-expected survival outcome under standard management algorithm. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 783-788 [PMID: 34838393 DOI: 10.1016/j.ejso.2021.11.117]
- 12 Que SJ, Zhong Q, Chen QY, Truty MJ, Yan S, Ma YB, Ding FH, Zheng CH, Li P, Wang JB, Lin JX, Lu J, Cao LL, Lin M, Tu RH, Lin JL, Zheng HL, Huang CM. A Novel ypTLM Staging System Based on LODDS for Gastric Cancer After Neoadjuvant Therapy: Multicenter and Large-Sample Retrospective Study. *World J Surg* 2023; 47: 1762-1771 [PMID: 37069317 DOI: 10.1007/s00268-023-06994-7]
- 13 郭英, 田勃, 邹长鹏, 薄常文, 赵帅, 何丽, 王薇. 外周血血小板与淋巴细胞比值和微量元素评估胃癌术后复发转移的价值. *现代肿瘤医学* 2022; 30: 2571-2575 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.14.018]
- 14 Yuan G, Ding W, Sun B, Zhu L, Gao Y, Chen L. Upregulated circRNA_102231 promotes gastric cancer progression and its clinical significance. *Bioengineered* 2021; 12: 4936-4945 [PMID: 34374630 DOI: 10.1080/21655979.2021.1960769]
- 15 Zhang R, Chen X, Chen G, Zhao Z, Wei Y, Zhang F, Lin J, Nie R, Chen Y. Combined Use of Tumor Markers in Gastric Cancer: A Novel Method with Promising Prognostic Accuracy and Practicality. *Ann Surg Oncol* 2023; 30: 8561-8571 [PMID: 37718336 DOI: 10.1245/s10434-023-14194-9]
- 16 Kim H, Han K, Ko SH, An HJ. Association between serum ferritin levels and colorectal cancer risk in Korea. *Korean J Intern Med* 2022; 37: 1205-1215 [PMID: 36278251 DOI: 10.3904/kjim.2022.007]
- 17 Deng G, Li Y, Liang N, Hu P, Zhang Y, Qiao L, Zhang Y, Xie J, Luo H, Wang F, Chen F, Liu F, Xu D, Zhang J. Ferritin in cancer therapy: A pleiotropic tumoraffin nanocage-based transport. *Cancer Med* 2023; 12: 11570-11588 [PMID: 36999977 DOI: 10.1002/cam4.5778]
- 18 Deng D, Zhang Y, Zhang R, Yi J, Dong J, Sha L, Yan M. Circulating Proteins and Metabolite Biomarkers in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res* 2023; 54: 124-134 [PMID: 36759293 DOI: 10.1016/j.jarcm.2022.12.012]

- 19 孙倩, 师静霞, 潘靖, 迟伟群. 胃癌患者血清lncRNA MALAT1, GM2AP, 铁蛋白表达变化分析. 北华大学学报: 自然科学版 2023; 24: 466-471 [DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2023.04.008]
- 20 Luang S, Teeravirote K, Saentaweek W, Ma-In P, Silsriwanit A. Carbohydrate Antigen 50: Values for Diagnosis and Prognostic Prediction of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56 [PMID: 33207685 DOI: 10.3390/medicina56110616]
- 21 邓海连, 康春博, 李彩菊, 高艳芳. 不同阶段胃癌血清PGI₂、PGI₂/CA50和CA724的表达水平与短期预后的关系. 分子诊断与治疗杂志 2023; 15: 438-441 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2023.03.020]
- 22 张君. 胃癌患者血清CA724、CA50、CA242、CRP联合检测的临床意义. 青海大学 2018
- 23 丁祺, 杨红玉, 孙亚楠, 刘丽爽. 血清HSP70, PKD1, YKL-40对绝经后早期子宫内膜癌淋巴结转移的预测效能. 广西医科大学学报 2024; 41: 92-97 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.01.013]
- 24 柯楠, 刘凯, 牟东景, 陈娇, 肖海鹏, 聂琳. MSCT联合血清sB7-H4, YKL-40诊断胃癌淋巴结转移的临床价值. 河北医药 2024; 46: 1345-1348 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.09.013]
- 25 刘庆伟, 李勇, 檀碧波, 范立侨, 赵群, 冀强, 李兆星, 谭明, 赵一杰, 苑新宇. 早期胃癌患者临床病理特征与淋巴结转移因素分析. 中华普通外科杂志 2022; 37: 255-259 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20210831-00525]
- 26 崔昊, 曹博, 邓欢, 刘贵宾, 梁文全, 谢天宇, 叶璐, 张庆鹏, 王宁, 刘飞德, 卫勃. 早期胃癌淋巴结转移的列线图预测模型. 中华胃肠外科杂志 2022; 25: 40-47 [DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210208-00059]
- 27 Ali H, Shahzad M, Sarfraz S, Sewell KB, Alqalyoobi S, Mohan BP. Application and impact of Lasso regression in gastroenterology: A systematic review. *Indian J Gastroenterol* 2023; 42: 780-790 [PMID: 37594652 DOI: 10.1007/s12664-023-01426-9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 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 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 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.

内镜诊治胰肠吻合术后复发性急性胰腺炎1例

陈佳琦, 陆磊, 章宵晨, 张筱凤

陈佳琦, 章宵晨, 浙江中医药大学第四临床医学院 浙江省杭州市 310053

陆磊, 张筱凤, 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院, 浙江省中西医结合胆胰疾病重点实验室, 杭州市消化疾病研究所, 浙江省临床肿瘤毒理药理重点实验室 浙江省杭州市 310006

陈佳琦, 研究生, 研究方向为消化内科.

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目, No. 2023C03054.

作者贡献分布: 病例收集和初步分析以及病例报告的撰写由陈佳琦完成; 临床数据的审核及提供医学意见由陆磊完成; 协助编辑和修改报告文稿由章宵晨完成; 病例讨论和结果解释及文章的审查由张筱凤完成.

通讯作者: 张筱凤, 教授, 310006, 浙江省杭州市上城区浣纱路261号, 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院, 浙江省中西医结合胆胰疾病重点实验室, 杭州市消化疾病研究所, 浙江省临床肿瘤毒理药理重点实验室. zxf837@tom.com.

收稿日期: 2024-08-08

修回日期: 2024-09-02

接受日期: 2024-09-19

在线出版日期: 2024-10-28

Endoscopic diagnosis and treatment of recurrent acute pancreatitis after pancreaticojejunostomy: A case report

Jia-Qi Chen, Lei Lu, Xiao-Chen Zhang, Xiao-Feng Zhang

Jia-Qi Chen, Xiao-Chen Zhang, Fourth Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Lei Lu, Xiao-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Biliary and Pancreatic Diseases of Zhejiang Province, Hangzhou Institute of Digestive Diseases, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Clinical Oncology Toxicology and Pharmacology, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province's "Vanguard" and "Leading Goose" R&D Key Project, No. 2023C03054.

Corresponding author: Xiao-Feng Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Biliary and Pancreatic Diseases of Zhejiang Province, Hangzhou Institute of Digestive Diseases, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Clinical Oncology Toxicology and Pharmacology, No. 261 Huansha Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. zxf837@tom.com

Received: 2024-08-08

Revised: 2024-09-02

Accepted: 2024-09-19

Published online: 2024-10-28

Abstract

BACKGROUND

Drainage through pancreatic duct stenting is a crucial step in preventing postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. There are virtually no reported cases of recurrent acute pancreatitis following pancreaticoduodenectomy, and there is currently no supporting research on the timing for stent replacement or removal.

CASE SUMMARY

We report a patient in whom a pancreatic duct stent placed during pancreaticoduodenectomy failed to detach as expected, resulting in recurrent episodes of acute pancreatitis. The patient underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography to remove the obstructing pancreatic duct stent, and no abdominal pain or acute pancreatitis episodes were observed during the one-year follow-up.

CONCLUSION

This case highlights the importance of regular follow-up and appropriate management of pancreatic duct

stents in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Our findings provide valuable insights for the clinical management of such cases.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreaticoduodenectomy; Pancreatic duct stenting; Pancreatic duct dilatation; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Citation: Chen JQ, Lu L, Zhang XC, Zhang XF. Endoscopic diagnosis and treatment of recurrent acute pancreatitis after pancreaticojejunostomy: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(10): 782-786

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/782.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.782>

摘要

背景

胰管支架内引流是预防胰肠吻合术后胰瘘的重要环节, 几乎没有案例报道胰肠吻合术后出现反复发作的急性胰腺炎, 同时目前对于支架更换或拔除的时间并没有相关研究支持。

病例简介

我们报告1例胰肠吻合术中置入的胰管支架未能按预期脱落, 导致患者反复发作急性胰腺炎的病例。该病例经内窥镜逆行胰胆管造影拔除堵塞的胰管支架, 随访1年中未见腹痛及急性胰腺炎发作。

结论

提供了对胰肠吻合术后患者的支架复查和治疗方面的经验, 以期为临床实践提供参考。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰十二指肠切除术; 胰管支架; 胰管扩张; 内镜下胆胰管逆行造影

核心提要: 本文报告胰肠吻合术后复发性急性胰腺炎的病例, 其多次发作急性胰腺炎经药物治疗症状缓解仍有复发, 且复发频率增高, 最后经内窥镜逆行胰胆管造影诊治为术后支架未脱落并堵塞引起, 我们建议对于存在支架失能的患者尽早行内镜干预。

文献来源: 陈佳琦, 陆磊, 章霄晨, 张筱凤. 内镜诊治胰肠吻合术后复发性急性胰腺炎1例. *世界华人消化杂志* 2024; 32(10): 782-786

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i10/782.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i10.782>

0 引言

胰液引流对于预防胰肠吻合术后胰瘘(postoperative pancreatic fistula, POPF)至关重要, 高危患者通常需要置入胰管支架, 但支架也可能导致并发症, 尽管如此, 目前尚无关于支架更换或拔除时机的研究支持。本文报告了一例经历了内镜诊治的胰肠吻合术后复发性急性胰腺炎的患者。通过对该病例的详细描述, 我们旨在探讨内镜治疗在处理此类术后并发症中的作用, 并分析其临床表现、影像学特征以及治疗效果。希望通过本报告能为类似病例的诊断与管理提供宝贵的临床经验和参考, 并进一步优化相关的治疗策略。

1 病例简介

1.1 主诉 间断腹痛1年余, 再发1周。

1.2 现病史 患者1年前无明显诱因下出现上腹胀痛不适, 并放射至腰背部, 遂至外院就诊, 测血淀粉酶1082 IU/L, 查腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示胰头术后改变, 剩余胰腺饱满伴周围渗出, 胰管可见扩张, 考虑“急性胰腺炎”, 予保守治疗后出院。1年来患者多次因急性胰腺炎住院治疗, 且复发频率不断增高, 均予对症治疗好转。1周前患者再次出现上腹胀痛, 外院测血淀粉酶提示轻度升高, 查磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示胰管轻度扩张, 现为明确病因至我院就诊。

1.3 既往史 患者2年前因体检发现胰头肿物于外院行腹腔镜下胰十二指肠切除术, 术后病理提示胰腺浆液性囊腺瘤。无胆道系统结石病史。

1.4 个人史和家族史 无暴饮暴食史, 无吸烟饮酒史, 家族无类似病史。

1.5 查体 体温36.6 °C, 心率100次/分, 呼吸20次/分, 血压136/86 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。腹稍膨隆, 腹部可见陈旧性手术疤痕, 中上腹压痛阳性, 余无特殊。

1.6 实验室检查 血清淀粉酶: 518 IU/L。

1.7 影像学检查 行腹部CT检查显示患者残余胰管与空肠吻合处有一细长高密度影(见图1), MRCP提示剩余胰管全程扩张(见图2)。

2 最终诊断

复发性急性胰腺炎; 胰管支架置入术后(支架堵塞)。

3 治疗

因患者有胰头十二指肠切除术史, 考虑高密度影为术中置入的塑料胰管支架可能性大。结合患者多次急性



图 1 腹部计算机断层扫描可见细长高密度影(红色箭头所指处).

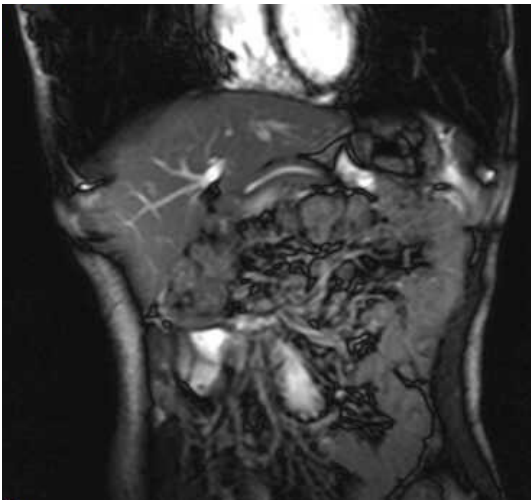


图 2 磁共振胰胆管成像提示胰管扩张.

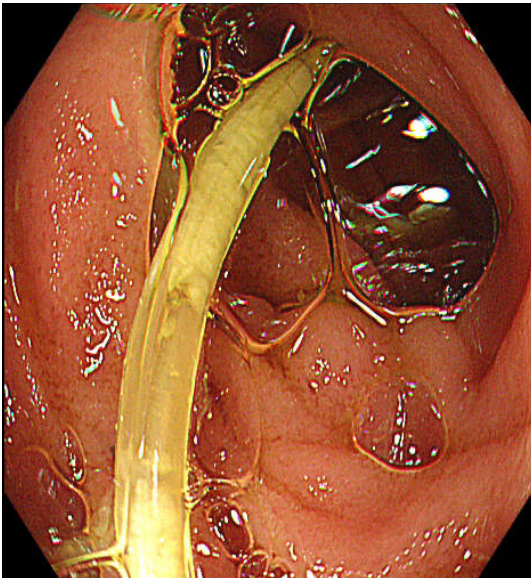


图 3 内镜下可见蛋白栓堵塞的胰管支架.

胰腺炎发作病史以及影像学表现, 有ERCP指征. 采用HQ290L肠镜进行操作, 术中进镜约100 cm到达胆肠吻合

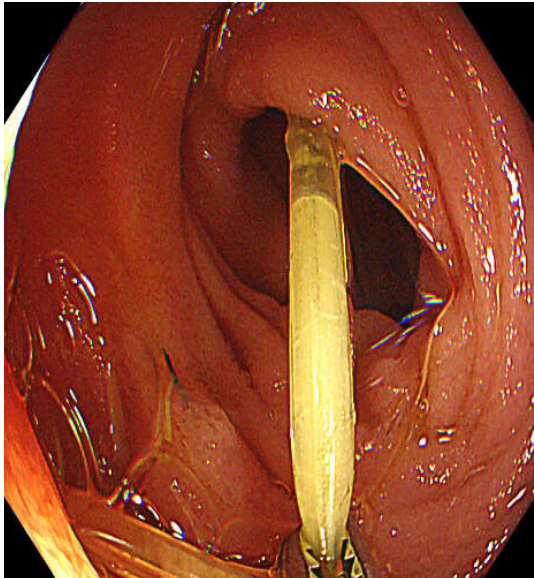


图 4 内窥镜逆行胰胆管造影钳除胰管支架.



图 5 已拔除的胰管支架.

口, 继续进镜见胰肠吻合口, 见胰管支架在位, 内镜下见支架内蛋白栓堵塞(见图3-5), 予异物钳拔除支架, 手术过程顺利, 术后继续予以药物对症治疗.

4 结果和随访 治疗效果和术后随访

患者术后恢复可, 顺利出院. 目前门诊随访1年余, 未见腹痛及急性胰腺炎发作, 复查影像学未见胰管扩张(见图6).

5 讨论

胰肠吻合术后胰漏是胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)最危险的并发症, 严重时



图 6 复查计算机断层扫描影像: 胆管积气较前减少, 胰管未明显扩张。

引起腹腔感染、出血等, 是PD术后死亡的主要原因^[1], 其发生率约3%-15%^[2-4]。胰液引流是预防术后POPF的重要环节, 因此有研究提出置入胰管支架促进胰液内引流以减少胰瘘的发生^[5]。有关研究建议POPF预后因素评分高危^[6]的病人应置入胰管支架^[1,7], 但胰管支架置入同样会引起相应的并发症, 有研究报道塑料胰管支架总体并发症发生率约7.83%, 而金属支架更高, 约有34.9%^[8-10], 最常见为支架功能障碍和感染, 这些并发症可导致肠梗阻、胰腺脓肿和胆汁淤积性肝病等^[11,12], 但几乎没有案例报道出现反复发作的急性胰腺炎, 同时目前对于支架更换或拔除的时间并没有相关研究支持。

本例患者胰肠吻合术中置入的胰管支架未能按预期脱落, 导致反复急性胰腺炎发作。外院多次影像学报告仅提示胰管扩张, 我院CT也可见扩张的胰管, 但阅片时发现胰管内存在模糊的细长高密度影, 提示残留胰管支架可能。我们通过内镜证实胰管支架被胰液蛋白栓堵塞导致胰管高压及扩张, 从而引起胰腺炎反复发作, 患者拔除支架后随访1年内未复发急性胰腺炎, 且未见胰管扩张。由于胰管内充满胰液蛋白栓, 导致支架在CT或MRCP中的显像不清, 仅能够显示出胰管扩张状态, 所以影像学检查可能无法判断支架是否存在或脱落, 而蛋白栓堵塞支架则会引起胰液排出不畅, 胰管高压, 继而引起急性胰腺炎, 通过常规的急性胰腺炎药物治疗可以缓解其症状, 但无法对因治疗, 从而使得胰腺炎反复发作。我们的初步经验证实, 胰肠吻合术中置入的胰管支架, 未能按预期脱落或拔除会出现支架堵塞的情况, 这可能会导致胰管高压, 甚至诱发急性胰腺炎, 因此应在合适的时间内去除。尽管目前对于此类患者影像学发现胰管扩张时是否需要接受内镜下干预没有明确的研究指导^[13], 但有文章肯定了内镜技术对提高胰腺疾病诊断水平及胰腺精准手术的贡献^[14]。

基于上述情况我们对于胰十二指肠切除术后患者的支架复查和治疗, 总结如下经验: (1)对于POPF危险因

素评分高危的患者, 放置胰管支架能够降低胰十二指肠切除术后胰瘘的风险, 但支架不定期复查或更换, 会忽视可能存在的支架堵塞风险, 我们建议术后3月内复查腹部影像学, 以了解支架及胰腺情况; (2)对于行胰十二指肠切除术并置入胰管支架的患者, 随着时间的延长, 胰管支架易出现蛋白栓堵塞导致支架失能, 如支架未能按预期脱落, 对于随访期间发现影像学提示有胰管扩张, 或有胰源性腹痛的患者, 此类患者有内镜干预的指征。

6 结论

综上所述, 针对胰十二指肠切除术后患者, 特别是高危患者, 我们建议放置胰管支架来降低胰瘘的风险。然而, 需定期复查腹部影像学可以评估支架和胰腺的情况, 及时发现支架堵塞的风险, 适当时机拔除支架; 对于存在支架失能的患者, 我们认为尽早内镜干预可能是一个合适的治疗选择。

7 参考文献

- 林捷威, 王伟坤, 沈柏用. 胰十二指肠切除术后胰漏相关危险因素及其预防. 外科理论与实践 2019; 24: 271-275 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2019.03.020]
- McMillan MT, Christein JD, Callery MP, Behrman SW, Drebin JA, Hollis RH, Kent TS, Miller BC, Sprys MH, Watkins AA, Strasberg SM, Vollmer CM Jr. Comparing the burden of pancreatic fistulas after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Surgery* 2016; 159: 1013-1022 [PMID: 26670325 DOI: 10.1016/j.surg.2015.10.028]
- Hackert T, Hinz U, Pausch T, Fesenbeck I, Strobel O, Schneider L, Fritz S, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surgery* 2016; 159: 872-877 [PMID: 26603847 DOI: 10.1016/j.surg.2015.09.014]
- McMillan MT, Vollmer CM Jr, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, Berger AC, Bloomston M, Callery MP, Christein JD, Dixon E, Drebin JA, Castillo CF, Fisher WE, Fong ZV, Haverick E, House MG, Hughes SJ, Kent TS, Kunstman JW, Malleo G, McElhany AL, Salem RR, Soares K, Sprys MH, Valero V 3rd, Watkins AA, Wolfgang CL, Behrman SW. The Characterization and Prediction of ISGPF Grade C Fistulas Following Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 262-276 [PMID: 26162925 DOI: 10.1007/s11605-015-2884-2]
- 武强, 韩瀛郁, 陈璐, 宋天强. 胰管内外引流对胰十二指肠切除术后胰瘘影响的前瞻性比较研究. 中国实用外科杂志 2023; 43: 1272-1278 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.11.16]
- 楼文晖, 刘颖斌, 梁廷波, 白雪莉, 杨尹默, 庄岩, 金钢, 郑楷炼, 张太平, 简晨, 孙备, 秦仁义. 胰腺术后外科常见并发症诊治及预防的专家共识(2017). 协和医学杂志 2017; 8: 139-146 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.003]
- Zhang GQ, Li XH, Ye XJ, Chen HB, Fu NT, Wu AT, Li Y. Internal Versus External Drainage With a Pancreatic Duct Stent For Pancreaticojejunostomy During Pancreatoduodenectomy for Patients at High Risk for Pancreatic Fistula: A Comparative Study. *J Surg Res* 2018; 232: 247-256 [PMID: 30463725 DOI: 10.1016/j.jss.2018.06.033]
- Tu J, Huang C, Xu W, Gong S, Cao Z, Wan P, Ying J, Rao X. Application of split pancreatic duct stent in laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e34049 [PMID: 37543786 DOI: 10.1097/MD.00000000000034049]
- Mendieta PJO, Sagae VMT, Ribeiro IB, de Moura DTH,

- Scatimburgo MVCV, Hirsch BS, Rocha RSP, Visconti TAC, Sánchez-Luna SA, Bernardo WM, de Moura EGH. Pain relief in chronic pancreatitis: endoscopic or surgical treatment? a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc* 2021; 35: 4085-4094 [PMID: 33948714 DOI: 10.1007/s00464-021-08515-w]
- 10 Li TT, Song SL, Xiao LN, Wang CH. Efficacy of fully covered self-expandable metal stents for the management of pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1099-1106 [PMID: 31900986 DOI: 10.1111/jgh.14972]
- 11 Kawai M, Yamaue H, Jang JY, Uesaka K, Unno M, Nakamura M, Fujii T, Satoi S, Choi SH, Sho M, Fukumoto T, Kim SC, Hong TH, Izumo W, Yoon DS, Amano R, Park SJ, Choi SB, Yu HC, Kim JS, Ahn YJ, Kim H, Ashida R, Hirono S, Heo JS, Song KB, Park JS, Yamamoto M, Shimokawa T, Kim SW. Propensity score-matched analysis of internal stent vs external stent for pancreatojejunostomy during pancreaticoduodenectomy: Japanese-Korean cooperative project. *Pancreatol* 2020; 20: 984-991 [PMID: 32680728 DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.014]
- 12 Jiang Y, Chen Q, Wang Z, Shao Y, Hu C, Ding Y, Shen Z, Jin M, Yan S. The Prognostic Value of External vs Internal Pancreatic Duct Stents in CR-POPF after Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Invest Surg* 2021; 34: 738-746 [PMID: 32093527 DOI: 10.1080/08941939.2019.1691687]
- 13 慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 45-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.12.001]
- 14 濮晓帆, 许斌, 彭淑牖. 内镜技术在胰腺外科中的应用. 肝胆胰外科杂志 2024; 36: 1-6 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2024.01.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 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角码号。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。

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, 月刊, 每月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领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的事业发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2023年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.2; SJR: 0.111; SNIP: 0.032; 在胃肠病学排名156/167. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归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, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax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, °C), *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 kDa改为*Mr* 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+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*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、CO₂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、肌酐、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% CO₂应为50 mL/L CO₂; 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*v*; (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^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; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<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密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23

时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 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角码号, 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献^[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

