

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2025 年 11 月 28 日 第 33 卷 第 11 期 (Volume 33 Number 11)



11 / 2025

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

- 847 结直肠癌肝转移前生态位研究进展与现状

池肇春

临床研究

- 863 预后营养指数、C反应蛋白、免疫球蛋白对老年胃癌根治术后并发症的早期预测价值

赵飞娟, 魏晓建

- 873 钆塞酸二钠MRI对常规磁共振不典型强化肝硬化结节恶性转化的预测价值

吕小娇, 徐婷婷, 吴琼

- 883 肝脏局灶性结节增生不同大小和肝背景患者超声造影征象异质性

苏兵强, 葛晓莉, 景道远, 章炳文

- 891 赋能式自护模式对肝癌介入治疗患者自我效能和生存质量的影响

庄代红, 孙佳娜, 王少儿, 张璐

- 902 超声UDFF与磁共振PDFP评估MAFLD肝脂肪变程度一致性的前瞻性探索性研究

王红娟, 何鸣华, 李华威

- 911 抗阻运动联合间歇性肠内营养支持对成人克罗恩病缓解期患者骨密度、疲劳指数及再住院率的影响

江璐, 李雪芹, 翟慧兰, 徐双双

- 918 循证肠内营养治疗克罗恩病的临床疗效

付珊, 翟慧兰, 徐双双, 李雪芹

基础研究

- 926 *ENO3*在结肠癌的临床意义及调控机制研究

张秋颖, 高德, 赵冬梅, 张强, 霍大伟, 李越

病例报告

- 937 胃黏膜下肿瘤样癌临床分析并文献复习: 4例

康海锋, 戴晓燕, 张燕, 仇建伟, 吴小飞

消 息

- 872 《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》书讯
901 《世界华人消化杂志》参考文献要求
917 《世界华人消化杂志》外文字符标准
925 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
944 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

本刊主编江学良, 教授, 博士研究生导师, 山东中医药大学第二附属医院消化中心主任, 擅长消化病与消化内镜中西医结合诊治. 承担国家重点研发课题、国家博士后课题等项目, 获军队及省部级成果奖励6项. 主编《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗手册》等专著5部. 担任中国中西医结合学会炎症性肠病专家委员会主任委员、山东中医药学会消化内镜与介入专业委员会主任委员、山东脾胃病重点专科主任、卫健委消化内镜规培基地主任及中医规培主任.

本期责任人

编务 吴云晓健; 送审编辑 张佳琳; 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 郑晓梅; 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 2025-11-28

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

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

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

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

© 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 847 Progress in research of premetastatic niche in colorectal cancer liver metastasis
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

- 863 Early predictive value of prognostic nutritional index, C-reactive protein, and immunoglobulins for complications after radical gastrectomy in elderly patients with gastric cancer
Zhao FJ, Wei XJ
- 873 Predictive value of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for malignant transformation of cirrhosis nodules with atypical enhancement on conventional magnetic resonance
Lv XJ, Xu TT, Wu Q
- 883 Heterogeneity of contrast-enhanced ultrasound features of hepatic focal nodular hyperplasia across lesion sizes and liver backgrounds
Su BQ, Ge XL, Jing DY, Zhang BW
- 891 Impact of enabling self-care model on self-efficacy and quality of life among liver cancer patients undergoing interventional therapy
Zhuang DH, Sun JN, Wang SE, Zhang L
- 902 Consistency between ultrasound-derived fat fraction and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in evaluating hepatic steatosis severity in MAFLD: A prospective exploratory study
Wang HJ, He MH, Li HW
- 911 Effects of resistance exercise combined with intermittent enteral nutrition support versus simple nutritional support on bone density, fatigue index, and readmission rate in adult patients with Crohn's disease in remission
Jiang L, Li XQ, Zhai HL, Xu SS
- 918 Clinical efficacy of evidence-based enteral nutrition therapy for Crohn's disease
Fu S, Zhai HL, Xu SS, Li XQ

BASIC RESEARCH

- 926 Clinical significance and regulatory mechanism of *ENO3* in colon cancer
Zhang QY, Gao D, Zhao DM, Zhang Q, Huo DW, Li Y

CASE REPORT

- 937 Submucosal tumor-like gastric cancer: Clinical analysis of four cases with a literature review
Kang HF, Dai XY, Zhang Y, Qiu JW, Wu XF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 33 Number 11 November 28, 2025

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Gastroenterology*, Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Jingba Road, Jinan 250001, Shandong Province, China.
jiangxueliang678@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: Yun-Xiaojian Wu

Review Editor: Jia-Lin Zhang

Production Editor: Yan-Liang Zhang

English Language Editor: Tian-Qi Wang

Proof Editor: Xiao-Mei Zheng

Layout Reviewer: Lian-Sheng Ma

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2025

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

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

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

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research

Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

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

© 2025 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.

结直肠癌肝转移前生态位研究进展与现状

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: 2025-09-11

修回日期: 2025-11-06

接受日期: 2025-11-18

在线出版日期: 2025-11-28

Progress in research of premetastatic niche in colorectal cancer liver metastasis

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: 2025-09-11

Revised: 2025-11-06

Accepted: 2025-11-18

Published online: 2025-11-28

Abstract

The liver is the primary and most preferred site for metastasis in colorectal cancer (CRC). In recent years, research has established that tumor cells form a "pre-metastatic niche (PMN)" in target organs prior to their arrival. The PMN is a specialized microenvironment that supports the settlement and growth of metastatic tumors. It is preconditioned by factors derived from the primary tumor, including soluble factors and extracellular vesicles (EVs), which can arrive at

distant organs like the liver prior to tumor cell dissemination. EVs from primary CRC play a major role in the formation of the liver PMN. The occurrence of colorectal cancer liver metastasis (CRCLM) largely determines patient prognosis and survival. This article reviews the current insights into the mechanism of PMN formation and discusses recent advances in the treatment of CRCLM.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Pre-metastatic niche; Exosome RNA; Cancer stem cells; Gut microbiota; Immune cells; Treatment of metastatic liver cancer

Citation: Chi ZC. Progress in research of premetastatic niche in colorectal cancer liver metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 847-862

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/847.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i11.847>

摘要

肝脏是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中最常见的转移器官, 近年来, 研究人员发现肿瘤细胞在到达转移部位之前会形成一个有利于转移的“转移前生态位(pre-metastasis niche, PMN)”. PMN是一种允许转移性肿瘤生长的微环境, 可由原发性癌症衍生因子形成, 包括可溶因子和转移前到达肝脏的细胞外泌体(extracellular vesicles, EVs). 来自原发性癌症CRC的EV在形成肝脏PMN中起主要作用. 结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRCLM)的发生是影响CRC患者预后并导致死亡的主要原因. 本文综述PMN形成机制, CRCLM的治疗进展与现状.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 转移前生态位; 外泌体RNA; 癌症干细

胞; 肠道微生物群; 免疫细胞; 转移肝癌治疗

核心提要: 在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发展过程中, 肝脏是肿瘤细胞血行转移最易感的靶器官. 约50%的CRC患者在最初诊断时表现出肝转移, 或在诊断后5年内出现肝转移. 结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRCLM)的标准治疗方法是手术. 只有10%-20%的患者可以获得根治性切除. 此外, 全身化疗、放疗和靶向治疗是CRCLM的常用治疗方式. 但疗效受耐药、不良反应显著等因素制约. 近年免疫治疗受到广泛重视. 精准医学、基因组图谱和免疫疗法的最新进展在改善转移性肝细胞癌的治疗前景方面取得了显著进展.

文献来源: 池肇春. 结直肠癌肝转移前生态位研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2025; 33(11): 847-862

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/847.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.847>

0 引言

最新的流行病学数据, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率在全球排名第三, 死亡率在全球排名第二. 肝脏CRC最常见的转移部位, 因为它有丰富的门静脉和动脉血液供应. 30%-50%的结直肠癌患者在病情发展过程中会发生肝转移^[1]. 大约50%的结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRCLM)患者被诊断为同步肝转移, 这意味着转移在原发癌症诊断时甚至在原发肿瘤被发现之前被发现.

肝切除术仍然是CRCLM的主要治疗方法, 5年生存率在20%-50%之间, 然而与左侧CRC相比, 右侧CRC的肝转移通常预后较差, 对转化治疗的反应较差, 主要是由于不良的基因突变相关. 例如, V-raf鼠肉瘤病毒癌基因同源体B(BRAF)-V600E突变型(是指BRAF基因第15外显子第600位的缬氨酸被谷氨酸取代)CRCLM, 通常与右侧CRC相关, 表现出侵袭性的生物学行为, 如发现后早期转移到其他器官, 切除肝脏后预后较差. 一项研究表明^[2], BRAF-V600E突变的CRCLM患者肝切除后的1年无复发生存率明显低于无BRAF突变的CRCLM患者的5年生存率. 由此可见BRAF蛋白的持续激活, 促进细胞的生长和、增殖和存活, 增加癌症的发生风险和进展速度.

1918年Dunbar等^[3]首次使用腺相关病毒8(adeno-associated virus 8, AAV8)靶向肝细胞治疗肝转移. 临床试验表明, 通过AAV进行体内基因递送在非肿瘤性疾病(如遗传性遗传病和退行性神经肌肉疾病)患者中具有很大的前景. 令人兴奋的是, 最近的临床^[3]. 鉴于新的人类促肝生物工程AAV^[4], AAV介导的肝细胞定向治疗可能在未来成为一种新的耐受性良好的癌症治疗方法. 此外,

AAV介导的有效载荷递送铺平了道路, 不仅可以调节骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)信号, 还可以调节任何其他相关的癌症生物学标志.

1 CRC肝转移前生态位形成机制

1989年Paget提出了肿瘤转移的种子和土壤假说. 根据这一假说, 特定的肿瘤细胞(种子)被分配到特定的器官(土壤)上, 当器官或土壤的微环境适合种子生长时, 就有利于肿瘤的转移. 2005年, Kaplan等提出了“PMN”的概念, 指的是原发肿瘤部位形成的有利于继发转移部位转移的微环境. “种子与土壤理论”揭示了肿瘤细胞(“种子”)与转移前微环境(“土壤”)之间的密切联系. 肿瘤细胞选择性迁移到有利的器官, 并分泌细胞因子重塑微环境, 促进血管生成. 适宜的微环境不仅能使肿瘤细胞存活、增殖和扩散, 帮助其逃避免疫, 也可能因营养缺乏或免疫细胞过度激活而限制肿瘤细胞转移^[5].

原发肿瘤释放循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)进入血管系统, 启动远端器官的定植并建立转移. 越来越多的证据表明, 原发肿瘤可通过分泌细胞因子等因子在继发器官中为CTC定植创造有利的微环境. 这个复杂的过程涉及多种因素, 如炎症因子、肿瘤相关细胞和免疫^[6]. 这些因素可以影响肿瘤细胞的侵袭和转移能力, 调节肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫反应, 影响肿瘤细胞的耐药. 最近, 人们越来越关注转移前生态位(pre-metastasis niche, PMN)在CRCLM中的作用, 旨在寻找新的治疗策略和预测指标. Liu等^[7]提出了转移前生态位的六个特征: 免疫抑制、炎症、血管生成/血管通透性、淋巴管生成、器官生长和重编程. 这些特征共同促进了肿瘤细胞的定植, 并促进了转移. 研究^[8]显示更深入地了解CRCLM PMN在免疫逃避、基质重塑和肝脏特异性免疫反应中的作用, 对于开发新的治疗策略至关重要.

1.1 外泌体在PMN形成中的作用

1.1.1 癌症衍生的EVs将正常细胞转化为癌细胞: 1999年, Olmo及其同事首次通过实验证明了癌细胞分泌物[包括外泌体(extracellular vesicles, EVs)]诱导正常细胞向癌细胞的致癌转化的能力. 随后, 这种无细胞循环因子诱导远处致瘤性转化的假说被称为“基因转移”. 早期证据表明, 无细胞DNA水平转移到受体细胞中起关键作用^[9]. 随后, 这一假设得到了进一步的阐述和扩展^[10], 肿瘤源性EVs已被证明是这一过程的关键参与者^[11]. 目前, 并不是所有的EVs成分都被鉴定出来, 更重要的是, 它们对正常细胞的恶性作用机制还没有被描述. 迄今为止, 研究中的另一个问题是, 他们难以确定正常细胞转化为癌细胞的确切时刻. 表型上有利于

高增殖和抗凋亡细胞的变化并不总是表明在体内发展肿瘤的能力. 因此, 鉴别细胞恶性肿瘤的首选标准可能与细胞移植后体内肿瘤的形成有关. 正常细胞转化为癌细胞的结果是肿瘤异质性的增加, 相应地, 肿瘤对治疗的反应降低. 研究表明, 获得性多药耐药可发生在恶性转化阶段之前. 获得致瘤前耐药细胞所需的最小变化包括端粒酶的表达和肿瘤基因p53和成视网膜母细胞瘤蛋白的失活. 在致瘤过程中, 正常细胞也可能出现类似的改变. 事实上, 一种非致瘤的人类乳腺上皮细胞(mammary epithelial cells, MCF10A)正常乳腺细胞转化了源自MCF10A的外泌体. 与正常细胞相比, 中性粒细胞肿瘤细胞对放射治疗的抵抗力增加提示耐药发生^[12].

1.1.2 EVs携带的RNA在PMN形成中的作用: EVs携带的RNA是肿瘤细胞中研究最多的成分之一. 癌细胞的非编码环状RNA(circRNA)EV可以诱导正常细胞不受控制的增殖并随后转化为肿瘤细胞^[13].

EVs含有多种类型的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和circRNAs^[14]. 这些ncRNA在外泌体介导的细胞间通讯、肿瘤转移、免疫调节和其他生物学过程中发挥关键作用. 外泌体衍生的ncRNAs是CRC原发部位上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发生的启动因子^[15]. 这一过程为CRC建立了一个有利于转移的PMN, 是炎症微环境的发展、免疫抑制、血管生成促进和远端器官细胞外基质重塑为特征^[16]. 此外, Exo-ncRNAs可以选择性地被封装到EVs中, 并从供体细胞转运到受体细胞, 从而调节受体细胞的行为. 因此, Exo-ncRNAs有助于调节TME, 促进PMN的形成, 并通过细胞间通讯诱导耐药. 这些特性使ncRNA成为诊断CRC、预测预后和监测治疗反应的潜在生物标志物^[17].

EVs来源的miRNAs可以调节肝组织中的多种细胞类型, 其中巨噬细胞在CRCLM中起着至关重要的作用. CRC细胞源性miR-934和miR-203a-3p可通过靶向磷酸酶与张力蛋白同源物基因(gene of phosphate and tension homology, PTEN)表达和激活PI3K/AKT信号通路诱导M2巨噬细胞极化. 这种诱导导致PMN的形成, 促进CRCLM^[18]. 循环外泌体miR-203通过促进单核细胞向M2-TAM的分化和CRC中PMN的形成来促进CRCLM. 相反, 血清miR-203作为肿瘤和宿主细胞之间的信使, 促进CRC的进展并与不良预后相关.

此外, CRC EVs来源的miR-221/222可转运至肝间质细胞, 抑制肝细胞生长因子激活剂抑制因子1型表达, 诱导HGF分泌, 形成PMN, 从而促进CRCLM^[19]. 缺氧环境促进EVs分泌, 其中Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)可以

摄取miR-135a-5p, 然后miR-135a-5p通过血液循环进入肝脏, 启动大肿瘤抑制激酶2-多功能的细胞内连接蛋白和转录共激活因子-基质金属蛋白酶-7(LATS2-YAP-MMP7轴). 该机制通过120kD的跨膜糖蛋白CD30-肿瘤坏死因子受体结合因子2(RAF2)-NF- κ B家族主要成员P65介导的免疫抑制信号改善细胞粘附并促进CRCLM^[20]. 雷帕霉素(rapamycin, RAPA)治疗可诱导转移性CRC细胞系中miR-6127、miR-6746-5p和miR-6787-5p的显著上调, 可能作为一种表观遗传机制来调节RAPA治疗诱导的移植后CRCPMN.

此外, EVs来源的miRNA通过调节内皮细胞功能、促进血管生成和影响血管通透性来促进CRCLM中PMN的形成. Hu等^[21]报道循环EV miR-1229抑制HIPK2蛋白表达, 从而激活VEGF通路, 促进人脐静脉内皮细胞小管形成, 促进PMN的形成. Zeng等^[22]发现EVs miR-25-3p通过靶向KLF2和KLF4调控内皮细胞中VEGFR2、ZO-1、occludin和Claudin5的表达, 从而促进血管通透性和血管生成, 进而参与PMN的形成.

也发现一些负调控miRNA, 如miR-214被认为是CRCLM的负调节因子, 考虑到其在原发性CRC(pCRC)中的表达, 可能在决定转移生态位方面发挥潜在作用. MiR-214-5p通过调节泛素羧基末端水解酶27/BCL-2家族成员Bim(USP27X/Bim)通路促进NK细胞抗肿瘤活性, 从而抑制CRCLM^[23].

EVs衍生的circRNA和lncRNA已被发现影响PMN, 从而促进CRCLM. 从HCT-116细胞中发现EVs衍生的circRNA-001422通过抑制miR-195-5p活性, 从而激活KDR和抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号, 促进血管生成^[24], 从而增强内皮细胞的增殖和迁移. 在CRCLM中, 来自肌成纤维细胞衍生的癌症相关成纤维细胞外泌体的lncRNA PWAR6通过竞争性结合Kelch样ECH关联蛋白1抑制NRF2降解, 导致SLC38A2表达上调. 这增强了CRC细胞对谷氨酰胺的摄取, 同时消耗了自然杀伤(natural killer, NK)细胞的谷氨酰胺可用性^[25]. 此外, 已发现结直肠癌肿瘤差异表达、H19基因、尿路上皮癌相关抗原和具有反式转录调控作用的长非编码RNA(HOTAIR)等lncRNA通过EV转移促进CRC的肝转移^[26].

1.1.3 人核酸外切酶蛋白在PMN形成中的作用: EVs内的蛋白质组分在CRCLM中起作用. CRC细胞衍生蛋白HBV pre-S2反式调节蛋白3增加乙酰辅酶A的水平, 从而改变癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的脂质代谢. 乙酰辅酶A通过增强CAFs中的组蛋白3赖氨酸27乙酰化进一步促进趋化因子C-X-C化学家族配体5(chemokine C-X-C motif ligand 5, CXCL5)的表

达和分泌。随后, CXCL5增强预测核仁蛋白相关的基因HSPC111又称核蛋白16基因的排泄, 促进转移性PMN的形成和CRCLM^[27]。CRC患者血清纯化EV中36个蛋白上调, 22个蛋白下调。在上调的蛋白中, 钙卫蛋白即S100钙结合蛋白A8(S100A8)和S100A9被确定为调节转移前TME的贡献者。它们参与激活Wnt/ β -catenin通路, 促进白细胞的募集, 导致炎症。来自CRC患者的血清纯化外泌体在增强肿瘤侵袭性方面起着至关重要的作用, 对肿瘤生存或增殖的潜在改变影响最小^[28]。崩解素和解整合素金属蛋白酶17(A disintegrin and metalloprotease 17, ADAM17), 也被认为是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)转化酶, 是一种属于ADAM蛋白家族的膜蛋白。在转移性CRC患者的血清和转移性CRC细胞中观察到EVs衍生的ADAM17金属蛋白酶水平升高。ADAM17通过E-cadherin的裂解, 增强CRC细胞的迁移能力, 上调CRC前EMTs的间质表达, 参与转移前过渡性细胞的形成, 促进CRC进展^[29]。最近, 来自CRC患者循环EV的ADAM17被报道通过影响血管内皮钙粘蛋白细胞膜定位诱导血管渗漏和增强血管通透性^[30], 从而介导裸鼠PMN的形成。有趣的是, Jiang等^[31]报道了来自EV的血管生成素样蛋白1可以通过抑制JAK2-STAT3信号通路调节KCs分泌模式, 阻碍MMP9诱导的血管渗漏, 从而减弱PMN和CRCLM的形成。了解EVs在CRCLM中的作用和机制, 可能为临床诊断和治疗CRCLM提供新的思路。

EV在CRCLM的PMN中起关键作用。在临床实践中, EVs作为CRC早期诊断、转移监测和预后评估的生物标志物具有重要的前景。例如, 可以在血液等体液中检测到EVs来源的miRNA和lncRNA, 提供有关转移和治疗效果的实时信息^[32]。此外, EVs正在成为旨在阻止转移的治疗干预的新靶点。通过抑制EV分泌或靶向其携带的关键信号分子, 有可能抑制PMN的形成, 减少肿瘤转移^[33]。

1.2 癌症干细胞在PMN形成中的作用 癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)维持肿瘤增殖, 导致对各种癌症治疗的耐药性, 包括传统的、靶向的和免疫治疗的方法。它们通过CSC固有的分子机制促进癌症的进展。越来越多的证据表明, 转移是由具有CSC特性的特定肿瘤细胞引发的^[34]。CSCs与较高的致癌性、对化疗或放疗的耐药性以及转移和复发的倾向密切相关, 这在CSC中尤为明显。CSC起源于隐窝, 与一般CRC细胞相比, 其自我更新、增殖和致瘤潜力增强^[35]。CSCs在促进血管生成、局部侵袭、远处转移和细胞凋亡抵抗中起关键作用。肝转移的进展涉及肿瘤细胞代谢EMT的改变。这一过程受到炎症细胞因子、miRNA、缺氧和pH的影响, 所有这些都有助于CSC的传播。在附着和形成后, CSC建立了转移前生态位^[36]。

结直肠癌干细胞(colorectal cancer stem cells, CCSCs)具有肿瘤起始、自我更新和获得性多药耐药的特点^[37]。CCSC的特征和行为受多种因素的调节, 包括TME和肠道微生物群, 它们协同影响CCSC的特征并驱动CRC的进展^[38]。CCSCs在TME的免疫适应和调节中起着关键作用。它们通过逃避先天免疫系统的识别来逃避免疫监视, 并通过释放EVs、细胞因子和趋化因子来积极塑造TME。这些机制共同促成了免疫抑制生态位的产生, 促进了癌症的进展。CCSC参与CRC的发生和转移, 5-HT驱动CCSC自我更新和肿瘤发生。然而5-HT通过CSC高表达的膜受体HTR1B/1D/1F(一种5-HT受体), 在CCSCs中高表达, 并通过与5-HT结合启动Wnt/ β -catenin信号传导。阻断小鼠5-HT信号通路可阻碍CRC自我更新, 抑制CRC肿瘤发生和转移^[39]。Cui等^[40]发现, 在腺瘤和CRC上皮组织中, CSCs和IL-8的表达均增强。IL-8通过其受体IL-8RA和IL-8RB直接影响CSCs的生物学行为。在CSC微环境中, IL-8网络的激活从癌前腺瘤发展到CRC阶段。这种激活可能是由CRC细胞中的IL-1 β 触发的。

CCSCs表达G-蛋白偶联受体5(G-protein-coupled receptor 5, Lgr5), 而CRC中大多数播散性细胞为Lgr5。Lgr5 CSCs的存在与远处转移的形成有关。具体来说, Lgr5 CSCs与转移过程直接相关, Lgr5 CSCs的消除阻碍了肝脏定植并导致已确定的转移灶的消退^[41]。

CSCs的起源与EMT过程错综复杂地联系在一起, EMT也可以赋予干细胞特征。F-框WD重复域蛋白7-E盒锌指结合蛋白2(FBXW7-ZEB2)轴在体外和动物转移模型中调控几种重要的癌细胞特性。该轴作为EMT和TME之间的纽带, 促进CCSCs和化疗耐药^[42]。

此外, 癌前干细胞(pCSCs)/CSC的生态位含有不同的细胞因子, 包括IL-4、IL-6、IL-8、IL-17a、IL-22、IL-23、IL-33和干扰素(IFN)- γ 。这些细胞因子在pCSC/CSC及其生态位之间起着重要的调节作用。它们的参与参与了腺瘤性息肉和散发性CRC的发生和发展, 在促进CRC的发生、进展和转移中起着关键作用^[43]。

1.3 肠道菌群与PMN形成 CRC的发生和发展与肠杆菌科的失衡有着复杂的联系。肠道微生物群可能通过促进炎症环境而增强CRC和早发性CRC。特别是肠杆菌, 通过诱导结直肠组织内的异常免疫反应来促进CRC的进展。这涉及损害肠上皮屏障的完整性, 产生影响肠上皮细胞的致瘤毒素, 导致细胞增殖。因此, 这一过程有助于形成有利于CRC进展的特定免疫微环境^[44]。一项动物模型的功能研究发现, 多种细菌, 包括核梭杆菌和一些大肠杆菌和脆弱拟杆菌, 在CRC的发展中起作用。然而, 关于肠道微生物群与CRCLM之间具体相互作用的临床证据有限。最近的研究表明, 肠道菌群失调与CRC远处转

移之间存在潜在联系. 具体而言, Yin等^[45]研究表明, 与无肝转移的CRC患者相比, 肝转移的CRC患者肠道微生物 α -多样性升高, 埃希菌-志贺氏菌水平升高. 随后的一项研究表明^[46], 在诊断为CRCLM的患者队列中, 梭杆菌表现出一致且具有统计学意义的富集. 值得注意的是, 肠道微生物群通过促进肝脏中PMN的形成来促进CRCLM.

Bertocchi的一项研究发现, 肝脏转移前生态位的启动源于CRC前的细菌传播. 在这种情况下, 肿瘤驻留细菌大肠杆菌破坏肠道血管屏障, 细菌在CRCLM之前定植肝脏. 这种定植引起PMN的建立, 积极促进CRC的转移. 值得注意的是, CRC患者原发性肿瘤中表达与血管内皮细胞相关的血管内皮细胞相关的重组质膜囊泡相关蛋白PV-1(是一种与紧密连接蛋白相关的生物标志物蛋白)水平升高的细胞数量增加与肝脏细菌传播和慢性远处转移有关. PV-1是CRC远处复发的预后指标, 并与血管损伤有关, 导致肝转移^[47]. 此外, CRC被认为是由肠干细胞(intestinal stem cells, ISCs)转化为CSCs引起的, 也被称为肿瘤启动细胞. ISCs位于肠隐窝中, 在维持粘膜屏障中起重要作用. 肠杆菌科与ISCs的存在涉及复杂的相互作用, 生态失调可导致ISC生态系统的有害影响, 最终加速CRC过程^[48].

Tjalsma等^[49]引入了一种细菌载体模型来解释微生物对结直肠癌进展的贡献. 根据该模型, 结直肠癌的发生涉及“驱动”细菌, 它被肿瘤促进或肿瘤延缓细菌所取代. 促炎和免疫抑制作用: 直肠真杆菌作为一种“驱动”细菌, 激活转录因子NF- κ B, 调节正常结肠上皮细胞的先天和适应性免疫反应, 并通过促进炎症促进癌症发展^[50]. Yin等^[45]的研究结果表明, 核仁梭菌降低了小鼠肠道菌群的多样性, 导致肠道菌群的失衡和重组. 这种改变影响炎症细胞因子的分泌, 调节肝脏免疫反应, 最终促进CRCLM. 此外, 肠杆菌科通过调节中性粒细胞外杀菌陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成促瘤性PMN来形成促炎微环境, 从而加速CRC的进展. Zepeda-Rivera等^[51]在小鼠CRLM模型中, 肠道微生物群产生的胆汁酸激活的G蛋白偶联胆汁酸受体1促进肝转移过程中CAFs分泌CCL3, 从而募集髓源性抑制细胞促进肝转移的进展.

1.4 免疫细胞在PMN形成中的作用 最近的研究强调了免疫细胞在CRCLM期间重塑PMN的关键作用, 特别是在建立免疫抑制微环境和促进早期肿瘤细胞传播方面. 髓源性抑制细胞、免疫抑制性巨噬细胞和调节性T细胞(Tregs)通过分泌IL-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等免疫抑制因子促进PMN的形成, 从而减弱抗肿瘤免疫应答. 阐明CRC转移前生态位中免

疫细胞的动态变化和调控机制将为开发新的基于免疫的治疗策略来抑制远处转移提供有价值的见解.

1.4.1 肿瘤相关巨噬细胞: 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)历来被分为具有促炎、免疫刺激和抗致瘤特性的“M1样”巨噬细胞和具有免疫抑制和致瘤特性的“M2样”巨噬细胞^[52]. 实际上, TAM存在于这两种状态之间的光谱上; 然而, 这种传统的分类为讨论提供了一个有用的框架. M1巨噬细胞产生促炎免疫刺激细胞因子, 包括IL-1 β 、IL-6和TNF- α ^[53]. 虽然M1表型通常被认为是抗肿瘤的, 但这一概念是特定于环境的. 例如, M1 TAMs可以促进诱导结肠炎模型的慢性炎症, 这是CRC发展的一个危险因素. 在结肠炎相关的CRC模型中, 证明了M1和M2巨噬细胞的密度在整个炎症-癌序列中变化, 但随着肿瘤转移, 总体巨噬细胞计数增加. CRC细胞系暴露于M1 TAM的条件培养基中, 降低了细胞活力, 促进了促凋亡的形态学变化, 而与对照条件培养基相比, 用M2来源的条件培养基处理可增加细胞增殖和抗凋亡标志物生存素(survivin)和B淋巴瘤Mo-MLV插入-1的表达^[28]. 活化的M2 TAMs也通过与其他TME细胞分泌VEGF来促进肿瘤血管生成^[54].

M2 TAM促进侵袭和转移^[55-57]. TAM分泌MMP-9, 这是一种关键的蛋白水解酶, 有助于多种癌症(包括CRC)的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑. Afik等^[57]也在转录组学和蛋白质组学分析中证实, CRC TAM富集了与ECM重塑相关的分子特征. M2 TAM还有助于TGF- β 的产生, TGF- β 可增强ECM重塑、EMT和转移^[55]. EMT涉及肿瘤细胞上皮特征的丧失(即丧失顶基极性、紧密连接的溶解等)和间充质样表型的假设. 间充质表型与侵袭性和迁移潜力增加有关. 上皮表型标志E-cadherin表达的缺失与CRC预后不良有关. TAM还通过IL-6介导的JAK2/STAT3通路激活和随后抑制miRNA肿瘤抑制因子miR-506-3p及其靶点叉头框蛋白Q1, 以及通过分泌趋化因子配体22和随后激活PI3K/AKT通路来促进EMT^[56]. 一种新的CRC来源的外泌体circPACRGL可作为促癌分子, 通过miR-142-3P/miR-506-3P-TGF- β_1 轴来促进CRC的细胞的增殖、迁移、侵袭.

M2 TAM还通过分泌免疫抑制因子IL-10和TGF- β 促进T淋巴细胞的抑制, 从而促进免疫逃逸^[58]. TAM通过分泌IL-6诱导免疫抑制环境, 导致CRC细胞通过STAT3介导产生IL-10. 因此, CRC TME中的M2 TAM驱动肿瘤进展、侵袭性和更具侵袭性的肿瘤表型.

TAM与CRLM直接相关, 可能具有特定环境的促转移和抗转移作用. 多变量分析显示, CD68⁺ TAM的存在与更长的无病生存期相关. 相反, Wang^[59]证明CD206⁺ M2 TAM与患者样本中CRLM的存在呈正相关; CRC肿瘤

细胞中CXCL12/CXCR4轴的激活促进了外泌体介导的PTEN抑制miRNAs (miR-25-3p, miR-130b-3p和miR-425-5p)的释放,从而使TAM极化为M2表型。值得注意的是,人结肠癌细胞系HCT116和MC38 CRC细胞衍生的小鼠肿瘤加上转染了这些miRNAs的巨噬细胞显著增加了肿瘤体积,与单独注射肿瘤细胞相比,尾静脉共注射导致CRLM结节的数量和大小显著增加^[59]。KCs也可能通过促进ECM重塑和促进逃避初始吞噬的CRC细胞的肿瘤细胞侵袭来促进CRLM^[60]。从这个意义上说,它们可能在转移过程中起到保护作用,防止肿瘤细胞早期浸润。事实上,在早期指数生长阶段KCs的消耗增加了原位小鼠模型中的CRLM负荷,而延迟KC的消耗限制了肿瘤负荷。这表明KC的促或抗转移功能可能是时间依赖性的。KC和TAMs也可能受到CRCLM切除的影响。在小鼠肝分区和门静脉结扎治疗CRCLM的分阶段肝切除术模型中,接受这种联合手术的小鼠具有显著更高的KC浸润, KCs极化为M1表型,而TAM极化为M2表型。这表明M1 KCs可能参与反应性炎症反应,而TAM(可能是术后诱导缺氧导致的M2极化)可能导致肿瘤持续进展和混合治疗反应^[61]。与此同时,Liu等^[62]证明突变体KRAS通过集落刺激因子2和乳酸生成将巨噬细胞重编程为M2 TAM样表型,从而促进肿瘤进展。

1.4.2 髓源性抑制细胞:髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)起源于骨髓中的骨髓祖细胞。通常,这些细胞会分化为树突状细胞、巨噬细胞和/或粒细胞。相反,在肿瘤和炎症等病理条件下,这些前体细胞会在粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、IL-6、IL-1 β 、VEGF、IFN- γ 和PGE2等细胞因子的影响下分化为具有免疫抑制功能的MDSCs。考虑到肿瘤的发展,MDSCs被肿瘤细胞吸引和激活,从而发挥促进肿瘤生长的作用^[63]。

Zeng等^[64]研究显示原位CRC纯合子小鼠的转移前肝脏和I-III期CRC患者外周血中MDSCs水平升高。MDSC在CRC转移前肝脏微环境中的募集机制是复杂的。肿瘤细胞通过分泌细胞因子或趋化因子以及与肿瘤微环境中的免疫细胞相互作用调节MDSCs的产生和积累。此外,缺氧、代谢产物(如乳酸)和肿瘤微环境中的血管生成等因素共同促进了MDSC的募集。原发性肿瘤中糖酵解/糖异生等代谢重编程和缺氧诱导因子-1信号通路的上调与转移前MDSCs在肝脏的浸润有关^[65]。异常激活的肝细胞内在细胞周期相关激酶激活核因子 κ B信号,也可增加趋化因子(CXCL1)的转运,促进MDSCs的浸润^[66]。此外,趋化因子样CCL28、CCR/L5、集落刺激因子1(colony-stimulating factor 1, CSF1)/CSF1R、CXCL5

等被确定为募集MDSCs的潜在机制^[67,68]。高迁移率族蛋白在肝脏中MDSCs的积累导致免疫抑制因子的分泌和免疫检查点因子的增加,导致PMN的持续免疫抑制。研究发现^[69],肿瘤浸润趋化因子(C-C基元)受体1-免疫球蛋白髓源性抑制细胞分泌过量TGF- β 抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的免疫应答,从而促进CRCLM。HMGB1介导的MDSC浸润影响肝细胞谷胱甘肽过氧化物酶4相关的铁下垂。这减少了CXCL10依赖性细胞毒性CD8⁺ T细胞的浸润,创造了一个免疫抑制微环境,损害了抗转移性免疫反应。

鞘氨醇-1-磷酸受体1(sphingosine 1-phosphate receptor 1, S1PR1)和磷酸化信号转导和转录激活因子3的异常共表达与CRC异时性肝转移和预后不良有关。在体外和体内,S1PR1和STAT3之间的相互激活增强了CRC细胞的增殖、迁移和侵袭。p-STAT3是一种依赖S1PR1的信号通路,促进CRC细胞生长和肝转移。S1PR1-STAT3-IL-6-MDSCs轴在肿瘤细胞和MDSCs中均起作用,促进CRC生长和肝转移。S1PR1-stat3诱导具有肝PMN的CRC细胞形成MDSCs促进器官特异性转移。单核MDSCs分泌的CCL7与微转移性CRC细胞的膜蛋白CCR2结合,从而刺激JAK/STAT3通路激活休眠细胞,促进肝转移或复发的形成^[70]。

1.4.3 淋巴细胞(T细胞):T淋巴细胞起源于骨髓中的淋巴细胞祖细胞,在胸腺内分化成熟。然后,它们通过淋巴和循环系统扩散到各种免疫器官和组织,进行免疫应答。T淋巴细胞在肿瘤免疫中起着至关重要的作用,包括细胞毒性T细胞(CTL,识别并直接杀死肿瘤细胞)、辅助T细胞(Th细胞,辅助免疫反应)、调节性T细胞(Tregs,抑制有效的抗肿瘤免疫反应)和记忆T细胞(通过记忆过去与肿瘤抗原的接触提供长期免疫)。

肝脏作为一种免疫特权器官,其免疫微环境对CRC的转移进展具有重要影响。随着单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)方法的快速发展,越来越多的免疫细胞亚群被发现促进CRCLM的进展。对无远处转移、肝转移和腹膜癌的患者进行了数字化基因检测技术NanoString筛查,发现FOXP3⁺肿瘤浸润淋巴细胞(肿瘤-浸润淋巴细胞, TILs)的表达升高在一定程度上对转移具有保护作用^[71]。在结直肠癌患者的外周血和肿瘤中,Tregs的数量均有升高。患者来源的Tregs抑制自体T细胞的增殖。在小鼠CRCLM模型中,证实CD4⁺ T细胞数量减少,CD4⁺FOXP3⁺ Tregs水平升高,HGF/c-Met通路上调,提示这可能是干预CRCLM的潜在靶点^[72]。对于CRCLM,有报道指出化疗药物奥沙利铂可能加剧CRC的肝转移。单细胞RNA测序(sc-RNA seq)数据分析揭示了肝脏免疫微环境向免疫抑制表型的改变,其特征是T细胞群减少,

特别是CD8⁺ T细胞表现出增殖、激活和细胞毒性功能的减少, 导致免疫抑制性PMN的形成^[73]。

多项研究表明, 天然肿瘤来源的外泌体(tumor-derived exosomes, TEXs)可以作为促进肝转移进展的关键免疫细胞亚群。Liu等^[74]对肝转移CRC的自体样本进行了scRNA-seq分析, 以解开形成TME的因素。他们发现, TEXs和活化的Treg与恶性肿瘤有关。对16例原发性CRC患者和匹配的CRCLM患者的组织进行scRNA-seq分析的结果表明: 耗尽的T细胞刺激EMT程序^[75]。这是通过激活下游转录因子血管生成素样4-多聚体蛋白多糖1/4发生的, 这反过来促进了肝转移的发生。

关于T淋巴细胞参与CRCLM中PMN形成的文献数量有限。有一些关于腹膜转移和骨转移的研究。Tregs和T(H)17细胞通过诱导VEGF-A、TGF- β 和TNF促进PMN的建立, 这些细胞与T滤泡辅助细胞和B细胞协同驱动致癌前免疫反应。乳酸盐通过PI3K-AKT通路调节CD115⁺祖细胞中CXCL10和E-钙粘蛋白-11的表达, 通过募集CD4⁺ T细胞促进CRC破骨细胞分化和骨转移^[76]。

1.4.4 中性粒细胞: 中性粒细胞在调节急性损伤和修复过程中发挥关键作用, 影响多种现象, 如癌症进展、自身免疫和慢性炎症^[77,78]。有证据表明中性粒细胞调节这些过程。它们还通过影响特异性适应性免疫反应的发展来促进适应性免疫。此外, 中性粒细胞有助于指导随后的适应性免疫反应^[79]。

在CRC患者中, 在原发肿瘤和转移部位均观察到中性粒细胞积累的增加。研究发现, 高系统性组织金属蛋白酶抑制剂-1、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)抑制剂可导致肝脏基质细胞衍生因子-1水平升高, 进而通过触发PMN的形成促进中性粒细胞向肝脏募集、对CRCLM的易感性。已往研究将高度转移的人结肠癌TK-4原位植入裸鼠盲肠壁建立转移模型, 发现趋化因子配体1/CXC趋化因子受体2(CXCL1/CXCR2)轴的高表达促进中性粒细胞的募集, 形成炎性PMN。Wang等^[80]研究骨与骨髓基质细胞分泌蛋白KIAA1199被发现通过与TGF- β 受体1/2(TGFBRI/2)相互作用刺激CXCL1和CXCL3的产生, 激活TGF β 信号通路, 从而驱动免疫抑制性中性粒细胞的积累, 促进免疫抑制, 促进CRCLM。

中性粒细胞也可以在原发性TME和转移部位形成称为NET的网状结构。NET参与了癌症的进展、PMN的形成和转移, 对结直肠癌的发展有重要影响^[81]。近年来, 人们提出了一种新的概念, 认为免疫细胞具有与肿瘤细胞融合形成肿瘤免疫杂交细胞(tumor-immune hybrid cells, THC)的能力。这些THC可以作为循环杂交细胞(ChC)进入循环, 从而促进转移形成。研究发现^[82]THC的形成

与NET信号的上调和中性粒细胞脱颗粒通路密切相关。CRCLM PMN中NET形成的机制主要涉及肠道微生物群和成纤维细胞。某些微生物群, 如核梭杆菌和细菌成分如LPS、甲酰-亮氨酸-甲硫氨酸-苯丙氨酸肽和尼日尔霉素, 可以触发NETs的形成^[83]。成纤维细胞生长因子19通过FGFR4-JAK2-STAT3通路激活IL-1 α 的自分泌作用, 介导肝星状细胞极化为炎性癌症相关成纤维细胞。这进一步促进中性粒细胞浸润, 并通过补体C5a和IL-1 β 的产生介导肝脏PMN中NET的形成, 从而加速CRC细胞在肝脏中的定植^[84]。因此, 减少中性粒细胞浸润或阻断NET形成有助于干扰PMN的形成, 降低CRCLM的发生率。

1.4.5 CAFs: CAFs在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)维持、结缔组织增生、血管生成、免疫抑制、侵袭和化疗耐药方面发挥着重要作用^[85,86]。虽然大多数CAF起源于常驻间质成纤维细胞, 但MSCs和间皮细胞也占CAF祖细胞群体的很大比例^[85]。骨髓来源的间充质干细胞是参与组织重塑的多能干细胞, 可能被招募到肿瘤部位, 帮助肿瘤生长和进展。一旦定位于肿瘤部位, MSCs就会被肿瘤源性因子诱导成类似于癌的表型。总体而言, 在CRC中, 通过单细胞RNA测序已经确定了两个主要的CAF亚群: CAFa(表达ECM重塑相关基因, 包括MMP2、DCN和COL1A2)和CAFb(表达平滑肌肌动蛋白 α 2、转胶蛋白和血小板源生长因子A)的肌成纤维细胞样细胞^[87]。

CAF和癌细胞分泌的一个关键生长因子家族是BMPs, BMP属于TGF- β 超家族。在正常结肠中, 上皮干细胞的生态位是通过隐窝基部的低BMP和高Wnt来维持的, 而上皮细胞的分化则是通过向管腔表面增加BMP和低Wnt来驱动的BMP的梯度由BMP抑制剂(如GREM1和NOGGIN)精细调节, 这些抑制剂由隐窝基部附近的成纤维细胞分泌。在CRC中, BMP信号通过种系或BMP受体和SMAD4(肿瘤抑制因子, 是TGF- β 信号通路的组成部分)的散发性突变失活, 有助于CRC的易感性和进展。Bach等^[88]研究表明, BMP信号在CRC细胞本身中具有肿瘤阻滞作用。BMP信号已被证明可降低肠干细胞(如Lgr5⁺肠干细胞)的干性, 导致上皮分化。然而, 大多数CRC研究未能解决间质BMP信号在CRC进展中的作用。

Kobayashi等^[89]发现半胱氨酸结模体分泌的蛋白骨形态发生蛋白抑制剂gremlin 1(gremlin 1, GREM1)和含免疫球蛋白超家族亮氨酸丰富重复蛋白(immunoglobulin superfamily containing leucine rich repeat protein, ISLR)的免疫球蛋白超家族, 它们在不同类型的CRC CAFs中特异性表达, 是肿瘤微环境中BMP信号传导的重要调节因子。分泌型GREM1主要与细胞外基质和细胞膜表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖结合, 将其定位限制在分泌细胞的附近

区域,从而调节信号的激活过程并防止蛋白水解降解。

GREM1是一种BMP2、4和7的配体隔离拮抗剂,在骨髓和肠成纤维细胞的间充质干细胞/基质细胞中表达CAF表达的GREM1^[90]。此外,肠上皮细胞中GREM1的ISLR(也被称为Meflin)是一种糖基磷脂酰肌醇锚定的膜蛋白,其过表达启动结肠肿瘤发生,支持GREM1的致癌作用^[91]。最近被发现是骨髓、心脏和胰腺等各种器官中间充质干细胞/基质细胞和成纤维细胞的特异性标志物^[92]。尽管最近的报告表明,炎结肠炎和CRC中的成纤维细胞高度表达ISLR,但ISLR在CRC中与BMP信号传导相关的生物学作用仍不清楚。

实验证据证明GREM1中和抗体仅在SMAD4野生型环境中促进Lgr5⁺肠道干细胞的分化并延缓CRC类肿瘤的生长,而在SMAD4突变型类肿瘤中则没有。研究数据强调了在未来的临床前和临床试验中,根据BMP相关基因(如SMAD4和BMP受体)的突变状态对可能受益于GREM1中和抗体的患者进行分层的重要性。CRC肝转移体内实验模型的初步数据表明,GREM1中和抗体仍需要进一步优化治疗环境(预防与治疗转移)、给药方案、给药途径以及与其他药物的联合使用后达到抗癌效果。

总之,基质BMP信号被GREM1抑制而被ISLR促进,在CRC的生长、扩散和生存中具有生物学相关性。通过靶向间充质表达的上游决定因素,如TGF- β 和FOXL1,或靶向BMP信号传导的下游驱动因素,如GREM1和ISLR,人们可能会发现预防和治疗癌症的新方法。

CAFs促进免疫逃避^[93,94]。在微卫星稳定的CRC样本中,免疫刺激TH1与naïve T细胞比例与CAF特异性基因的平均表达呈负相关。肿瘤侵袭缘间质TGF- β 水平较高,其中CAFs是主要来源。TME中TGF- β 表达升高可抑制TH1 T细胞功能。此外,CAFs分泌CXCL8,将单核细胞吸引到CRC TME,促进M2极化,进一步促进免疫抑制^[95]。

在包括CRC在内的多种癌症中,CAFs通过ECM重塑和EMT促进转移^[96]。它们在CRC瘤内基质中的存在与淋巴浸润有关。通过分泌ECM重塑酶、胶原蛋白和其他细胞骨架蛋白,CAFs促进结缔组织形成,这在高达78%的CRC肿瘤标本中被发现^[97]TGF- β /TGF- β /SMAD2信号在CAFs中被显著激活,CRC细胞本身可以刺激CAFs中TGF- β 的产生,导致 α -SMA的表达并分化为肌成纤维细胞表型^[98]。这些上调侵袭相关蛋白酶的表达,包括多种MMPs。值得注意的是,TAM可能通过I型和XIV型胶原的表达调节CRCECM中CAF的活性。在CRC肿瘤中,CAFs表达胶原交联酶赖氨酸氧化酶样2(lysine oxidase-like 2, LOXL2)与较高的复发率、较差的总生存期和无病生存期相关。通过LOXL2,CAFs还通过激活FAK途径刺激EMT,从而降低E-cadherin蛋白的表达。与这些活

化的成纤维细胞共培养的CRC细胞显示出更高的迁移率^[96]。CAFs还通过分泌IL-6促进血管生成;CRC细胞增强了CAFs分泌IL-6的能力,从而导致VEGFA表达上调。因此,CAFs通过免疫抑制、ECM重塑和促进EMT加速CRC的进展。

1.4.6 免疫代谢重编程: 另一个新出现的癌症新标志: 肿瘤中的代谢变化影响免疫细胞的组成和功能,可能支持肿瘤生长并损害抗癌免疫^[99]。肿瘤中蛋氨酸代谢的重编程导致蛋氨酸循环机制的失调,并导致5-甲基硫腺苷和s-腺苷蛋氨酸(蛋氨酸代谢物)的增加。这一过程在转移肝癌细胞中由MAT2A介导,并导致T细胞衰竭^[100]。另一种产酶基质辅助因子1A(matrix cofactor1A, MAT1A)在肝细胞中的表达具有相反的作用: 它抑制CD8⁺ T细胞浸润,抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)生长和肝转移^[101]。这些发现强调了MAT2A在肿瘤中的表达和MAT1A在肝细胞中的表达的相反功能。琥珀酸盐,一个三羧酸循环中间体,调节TAM表型。免疫细胞中的代谢重编程也会影响癌症的发展。脂质代谢对NK细胞功能有不同的影响。肥胖诱导的NK细胞摄取游离脂肪酸导致代谢和功能缺陷,损害其抗肿瘤反应。相反,NK细胞中的胆固醇积累通过促进脂质筏形成来增强其在HCC中的抗肿瘤活性^[102]。CD8⁺ T细胞的耗竭也与T细胞的脂质代谢重编程有关,其特征是脂质分解和脂肪酸氧化增强^[103]。因此,代谢重编程对TME中的免疫细胞功能至关重要。

这些发现表明,重编程肿瘤代谢是癌症治疗的潜在策略。然而,产生代谢物的细胞起源尚不清楚,针对关键代谢物也可能抑制免疫细胞,因为它们在TME内具有相似的代谢需求并竞争共同的营养资源。需要进一步的研究来了解肿瘤和TIME细胞的代谢过程。

2 CRCLM治疗进展

近年随着人们对PMN形成的研究和了解的增加,给CRC肝转移的治疗也带来了新的挑战,为转移肝癌的治疗带来新的希望和良好的前景。

2.1 免疫检查点抑制剂治疗 免疫检查点是各种细胞表达的抑制分子,在维持自身耐受性和防止免疫系统攻击健康组织方面起着至关重要的作用。这些分子的主要功能是防止免疫细胞,特别是T细胞的过度激活。被广泛研究的关键免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)包括(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、PD-1、PD-L1、T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3和淋巴细胞活化基因3)。其中,程序性细胞死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)作用于活化的T细胞、NK细胞、Tregs和MDSCs与肿瘤细胞、基质细胞和髓系细胞上表达的PD-L1之间的相互作用经常导致T细胞

衰竭或功能障碍。Yuen等^[104]研究表明, atezolizumab(人源化单克隆PD-L1抗体)已被美国食品及药物管理局批准与白蛋白结合紫杉醇联合使用, 用于治疗肝转移患者。此外, 靶向PD-1疗法已被批准用于临床治疗具有错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)或高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)的晚期实体瘤。然而, 对于肝转移的患者, 免疫治疗在很大程度上仍然无效。只有5%的肝癌转移和dMMR/MSI-H亚型结肠癌患者从ICI治疗中获益^[105]。突变的p53已被证明在一些癌症中上调PD-L1的表达, 尽管在p53突变的转移肝癌中对ICIs的反应仍然不一致。一些临床前研究表明^[106], p53突变可能降低肿瘤免疫原性, 导致ICIs疗效降低, 特别是在微卫星稳定的肿瘤。

2.2 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法 嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T细胞治疗是过继细胞治疗的一种形式, 包括提取患者的T细胞, 在体外对其进行基因修饰以表达增强其特异性靶向和消除肿瘤细胞能力的CAR, 并将修饰后的T细胞重新注入患者体内^[107]。这种方法旨在产生持续和强大的抗肿瘤免疫反应。在一项涉及10例CRCLM患者的研究中, 静脉注射靶向癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor-modified T, CAR-T)细胞。治疗后, 7名患者表现出部分反应, 2名患者病情稳定超过30 wk, 2名患者根据影像学显示肿瘤缩小。此外, 大多数患者血清CEA水平显著且持续降低。然而, 在一些患者中观察到严重的治疗相关不良事件, 包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性, 这引起了人们对治疗安全性的担忧, 并限制了其更广泛的应用。目前, 还没有III期临床试验证实CAR-T细胞治疗转移肝癌的疗效。尽管如此, 早期临床和临床前数据表明, 优化CAR-T细胞疗法可能会带来显著的益处, 前提是包括CRS、神经毒性和细胞减少症在内的不良反应得到有效控制^[108]。因此, 目前正在I期和II期临床试验中进行评估的鸟苷酸环化酶2C和人表皮生长因子受体2正在成为CAR-T细胞治疗的有希望的靶点^[109]。

2.3 纳米(Nano)-immunotherapy 目前, 免疫治疗面临着选择性靶向分布在各个器官的小的、非局部的肿瘤的挑战, 限制了其对转移性肿瘤患者的治疗效果。纳米医学涉及使用纳米颗粒和纳米结构将药物直接输送到肿瘤部位, 从而最大限度地减少副作用并提高治疗效果。它有助于克服传统免疫疗法的一些局限性, 包括脱靶效应、低效的局部递送和次优的药代动力学。例如, 脂质体、胶束和纳米颗粒被设计用于将化疗药物或基因疗法直接运送到肝转移灶, 从而降低全身毒性并增加肿瘤部位的局部药物浓度。刺激反应性纳米颗粒, 可以根据

特定的肿瘤微环境条件(例如, 低pH值, 酶活性升高)释放药物, 提供精确的递送机制。纳米载体设计用于小干扰RNA递送, 以沉默致癌途径。与传统化疗相比, 伊立替康或阿霉素的脂质体制剂已被证明可以改善肝肿瘤的递送并减少副作用。

新兴的纳米免疫治疗策略提供了特异性的抗肿瘤效果, 利用外周免疫细胞的潜力, 抑制PMN的形成, 并诱导持续的免疫反应来抑制肿瘤转移^[110]。2016年, 芝加哥大学的研究人员开发了一种新型纳米药物, 包括外壳光敏剂(热脂质)、内部锌离子和化疗铂类药物^[111]。当与ICIs联合使用时, 这种纳米药物激活免疫系统来识别和攻击T细胞。这些被激活的T细胞可以在淋巴循环的其他部分定位肿瘤组织并攻击癌细胞, 使这种方法有望用于治疗转移性癌症。结合TGF- β 受体抑制剂和增敏剂二氢卟吩e6与PD-L1抑制剂的联合治疗进一步证实了这些发现。这种纳米免疫联合疗法已被证明可将CRCLM灶转化为“热瘤”, 增强免疫反应, 抑制肿瘤进展, 并重申纳米免疫疗法在治疗难治性恶性肿瘤方面的潜力^[112]。此外, 仿生纳米递送系统在肿瘤微环境中表现出显著改善。该系统增强了药物渗透, 降低了肝转移的风险, 并通过序贯给药提高了治疗效果^[113]。在另一个例子中, 含有肠道微生物群脂多糖的纳米颗粒有效地抑制CRC的生长, 减少肝转移, 增加T细胞向肿瘤组织的浸润。此外, 将纳米颗粒注射到小鼠CRLM模型中可显著抑制肝内转移肝癌(metastatic hepatic cancer, MHC)肿瘤的生长^[114]。这些均强调了精准医学、微生物群调节和纳米载体在改善转移肝癌患者预后方面的转化前景。

综上所述, 纳米免疫疗法不仅能有效地靶向和消除原发肿瘤, 而且对远处转移瘤也有很强的抑制作用。然而, 其在治疗MHC方面的应用仍处于临床前实验阶段。尽管如此, 利用局部纳米材料辅助术后免疫治疗是预防MHC手术后复发和转移的潜在可行策略。

2.4 TME特异性靶向治疗

2.4.1 炎症的改善: CRC TME促进了促炎环境, 这已经成为一个有希望的治疗靶点。例如, 基于令人信服的回溯性数据, 阿司匹林成为第一种推荐用于化学预防的药物。已知血小板活化导致免疫抑制TME, 使癌细胞免于免疫监视。阿司匹林通过上调TNF- α 和mTOR通路抑制血小板功能, 诱导肿瘤细胞凋亡^[115]。它还通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)通路抑制细胞增殖、转移和血管生成。COX-2抑制剂塞来昔布联合化疗在COX-2阳性胃癌中显示出临床获益, 但联合氟尿嘧啶治疗III期CRC并不能显著提高无病生存率^[116]。目前, 在一项正在进行的针对微卫星不稳定(MSI)高/错配修复缺陷和高肿瘤突变负荷CRC的II期研究中, 该

疗法正在与抗PD-1免疫疗法联合进行评估。

2.4.2 抗血管生成治疗: 抗血管生成药物阻碍新血管的形成, 这是肿瘤生长和转移所必需的。研究最充分的抗血管生成药物是贝伐单抗, 这是一种人源化IgG单克隆抗体, 靶向并抑制VEGFA, 在包含1838例患者的7项临床试验的荟萃分析中, Cao等^[117]证明, 与单独化疗相比, 原发肿瘤切除后化疗中加入贝伐单抗可延长总生存期。同样, 一项开放性、多中心、随机的mFOLFOX6联合贝伐单抗序贯FOLFIRI联合贝伐单抗治疗转移性CRC(TRIBE2)III期试验发现, 贝伐单抗+三药化疗方案由氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康联合使用可获得更优秀的中位总生存期(27.4 mo对22.5 mo)和一线治疗后的中位无进展生存期(12 mo对9.8 mo)^[118]。抑制TME血管生成甚至可能增加CRCLM的可切除性。在贝伐单抗+FOLFOX6组中, 最初不可切除的RAS突变CRCLM的R0切除率为22.3%, 而仅使用FOLFOX6组为5.8%^[119]。对于那些尽管贝伐单抗+5-FU-奥沙利铂为基础的化疗仍进展的患者, ramucirumab(抗VEGF-R2单克隆抗体)+FOLFIRI在1072例患者的III期RAISE试验中已被证明可显著提高总生存期和无进展生存时间^[120]。

2.4.3 抑制Tregs: Burga等^[121]在临床前小鼠模型中发现, 经门静脉局部输注CEA嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞可延缓CEA⁺CRCLM的肿瘤进展。然而, CRCLM的生长与GM-CSF介导的CD11b⁺髓样分化抗原(Gr-1)⁺肝内髓源性肿瘤抑制细胞(liver myeloid-derived suppressor cells, L-MDSC)群体的扩增有关, 后者通过信号转导与转录激活因子3(signal transduction and transcription activator 3, STAT3)依赖性PD-L1的表达抑制了CAR-T细胞在肿瘤内的增殖。通过使用有效的STAT3抑制剂(如葫芦素I(JSI-124)或雷公藤红素(celastrol)联合抗GM-CSF治疗, 抑制L-MDSC扩增可提高CAR-T细胞抗肿瘤活性。此外, 与全身输注相比, 经门静脉输注CAR-T细胞具有更好的抗肿瘤效果^[122]。这些临床前研究结果已转化为正在进行和已完成的I期和II期试验, 研究局部CAR-T细胞治疗CRCLM^[122]。

2.5 TME调控中EVs的治疗应用 EVs在TME相互作用中的作用明显。使用人工靶EVs进行肿瘤治疗是一种被充分研究的策略。这种治疗性EVs具有许多优点, 如生物相容性和生物降解性、低毒性、高稳定性、通过细胞屏障的高渗透性、高特异性、在肿瘤组织中的蓄积以及设计的潜力^[123]。工程化的EVs通常直接靶向肿瘤细胞, 但靶向其他TME细胞进行重编程最近获得了新的动力。与以CAFs为例的完全耗尽相比, 这种细胞重编程策略显示出巨大的前景。靶向重编程单个TME细胞类型使得改变实体瘤的组成成为可能^[124]。这反过来又使得肿瘤对化

疗、放疗、免疫治疗和其他治疗策略的易感性更高。不幸的是, 目前仅为某些类型的TME开发了EVs。此外, 治疗剂相当有限。我们希望增加对TME内细胞串扰的了解将有助于扩大这种肿瘤治疗策略。

然而, EVs在TME调控中的应用并不局限于细胞成分的耗竭和重编程。修饰EVs表面具有针对T细胞CD3和癌细胞相关表皮生长因子受体的多价抗体, 可将细胞毒性T细胞定向并激活, 以杀死癌细胞。此外, 针对TME代谢重编程的治疗性EVs值得特别关注^[124]。此外, 正在并行开发策略来抑制EVs的释放或TME细胞对其的摄取^[125]。EVs疫苗的开发值得特别关注^[126]。EVs在肿瘤治疗中的临床应用正成为一种越来越有前景的工具。许多合成的、天然的和联合的EVs正在进行临床试验。基于EVs的肿瘤治疗的发展将与构建更复杂的TME组分之间的相互作用网络和更有针对性的效应有关。已有研究^[127]将肿瘤基因治疗与最初暴露引起的TME重塑联系起来进行研究。

2.6 肝转移与免疫治疗耐药 肝脏免疫微环境具有耐受性和免疫抑制性, 可能导致免疫治疗耐药。免疫抑制的M2-TAM和耗尽的CD8⁺ T细胞是限制肝转移免疫治疗疗效的关键因素^[128,129]。有趣的是, 肝转移的存在诱导了对免疫治疗的全身抵抗^[48]。肝转移已被证明会降低对免疫治疗的反应, 而不是化疗。最近的一项随机临床试验提供了额外的证据, 肝转移可能决定CRC患者的免疫治疗耐药性^[130,131]。此外, 没有肝转移的原发肿瘤小鼠对抗PL-L1治疗有反应, 而伴有肝转移的小鼠则没有反应。免疫抑制性整合素家族成员巨噬细胞特异性标志物(CD11b⁺F4/80⁺)巨噬细胞诱导Fas配体-Fas依赖性T细胞凋亡^[132]。这导致系统性抗原特异性CD8⁺ T细胞的丢失, 导致肿瘤控制无效和免疫治疗反应性差。Tregs和MDSCs也会影响抗PD-1 ICI的不良反应, 这可以通过使Tregs失活来逆转。

远处原发肿瘤可能通过EVs限制免疫治疗的全身性疗效。原发肿瘤来源的EVs可能会转移到肝脏, 在那里引起炎症和代谢重塑^[133]。这个过程促进肝脏脂肪变性, 降低化疗的有效性。鉴于MASLD培养PMN, 肝外肿瘤诱导的肝脂肪变性可能促进肝转移。肿瘤源性EVs对肝脏TIME调节和免疫治疗效果的影响有待进一步研究。

大多数ICIs以外的免疫干预, 包括嵌合抗原受体(CAR)-T细胞、同种异体NK细胞和溶瘤病毒, 仍处于临床前或早期临床应用阶段^[134]。拮抗IL-10可增加癌胚抗原特异性CAR-T细胞活性和细胞毒性, 从而抑制CRC肝转移。新型ICI或ICI联合疗法有望将免疫治疗的益处扩展到越来越多的患者^[135]。然而, 目前尚不清楚哪些策略将补充或取代目前的系统性药物, 这需要进一步作深入的研究。

3 结论

直到目前为止为通过许多研究者的共同努力对CRCLM PMN的形成机制已基本了解, PMN是通过免疫抑制、炎症、血管生成/血管通透性、淋巴管生成、器官生长和重编程共同促进了肿瘤细胞的定植, 并促进了转移。

转移到肝脏是导致死亡的主要原因。尽管靶向治疗和免疫治疗的发展取得了重大进展, 但MHC的管理仍然很复杂, 在晚期往往无效。越来越多的美国食品及药物管理局批准的药物和正在进行的临床试验表明, 在对抗转移性肝癌方面取得了进展。然而, 对传统疗法的耐药性, 特别是对微卫星稳定肿瘤中免疫检查点抑制剂的耐药性, 强调了对HCC中驱动转移扩散的分子机制的更深入理解的必要性。这些知识对于开发更有效的治疗方法至关重要。尖端技术和方法的出现, 如基因组分析、精准医学和免疫疗法, 为更有针对性的治疗策略铺平了道路。然而, 要揭示MHC转移和肿瘤进展的精确分子基础, 还有很多工作要做。此外, 创新的治疗方式, 包括纳米技术、细菌疗法和免疫刺激细胞因子, 在临床前研究和其他癌症类型中显示出巨大的希望, 为未来MHC的临床应用提供了潜力。这些技术, 再加上基因编辑和RNA疗法的进步, 有可能克服治疗耐药性, 改善患者的预后。展望未来, 多管齐下的治疗方法的整合, 如结合免疫治疗与靶向治疗、先进的药物输送系统和肿瘤微环境调节, 将为治疗MHC提供更加个性化和有效的方法。

在CRC类器官研究的快速发展中, 我们可以看到其对再生医学和个性化医疗的深远影响。通过建立CRC类器官, 开展机制研究和多组学分析, 分析CRC发生发展的规律和特点, 搭建药物筛选和临床药敏平台, 最终实现个体化治疗, 是开展类器官研究的最大价值。这项工作将为肿瘤的准确诊断和治疗以及新的治疗策略的制定提供支持, 不仅具有重要的科学价值, 而且具有良好的社会价值。

CRC的PMN是CRCLM的重要病因, 其形成是EVs、肿瘤干细胞、肠道菌群、免疫逃避等多种因素共同作用的结果。将目前关于转移前微环境的临床发现转化为临床可应用的实际治疗策略仍然是一个挑战, 目前还没有制定出可行的措施来靶向转移前微环境的形成, 从而防止CRCLM的形成。有希望的方法, 如正在进行的EVs抑制剂或免疫疗法的研究, 可能提供通过调节转移前微环境来预防肝转移的新策略。此外, 目前临床上治疗CRC的方法, 如化疗, 在如何避免对转移前微环境和肝脏转移的影响方面仍存在问题。深入了解转移前微环境的形成机制及其在CRCLM中的作用, 对于寻找靶向转移前微环境的治疗靶点, 防止转移发生具有重要意义。我们希望在未来找到靶向转移前微环境的方法来治疗CRC, 以减少肝转移发生。

CAF亚群的肿瘤促进功能使其成为抗癌治疗的有希望的靶点, 提供了有吸引力的潜在治疗策略, 可分类为阻断CAF亚群的招募和激活, 耗尽CAF群体, 阻断CAF亚群与肿瘤细胞或免疫细胞之间的相互作用。为了实现这一目标, 需要更多的努力来阐明CAF亚群影响肿瘤进展的分子机制。轨迹分析揭示了不同的CAF亚群和处于中间状态的亚群的起源。然而, 需要进一步的研究来确认每个亚群的起源以及使用新的基因工程小鼠癌症模型的中间簇的确切功能。CAF转换发生的机制仍未完全了解。然而, 在几种类型的癌症中, DNA甲基化、组蛋白乙酰化和组蛋白甲基化的动态已被发现在CAF激活和转变中发挥潜在作用。

基于此, 有必要研究不同背景下CAF转移和CAF起源的表观遗传调控, 这将有助于制定新的策略来干预不同CAF簇之间的穿梭, 了解CAF的起源和多样性, 并带来实用的治疗效果和轻微的副作用。

工程EVs已被应用于包括癌症治疗在内的各个领域, 显示出良好的治疗潜力。作为载体, EVs可以设计用于靶向递送。它们作为生物标志物, 提供丰富、稳定、敏感、特异的生物信息。此外, 它们有助于肿瘤行为的重编程和肿瘤微环境的重塑, 为癌症治疗提供了新的策略。然而, 工程EVs在临床实践中的应用仍然面临许多挑战。这些措施包括确定有效的来源和修改策略以增强其抗肿瘤能力, 精简和改进EVs生产技术以降低成本和提高产量, 以及建立标准化系统和工业规模应用指南。实现这些目标需要大量的技术基础设施、熟练的人员和健全的质量管理系统, 所有这些都来自不同领域的合作努力, 如基础科学、临床医学和技术开发。

综上所述, 对PMN形成的机制尚需进一步作深入研究, 对CRCLM的治疗已显示出种种新的挑战。期待通过不懈努力在CRCLM防治上取得新的突破。

4 参考文献

- 1 Wu Y, Yang S, Ma J, Chen Z, Song G, Rao D, Cheng Y, Huang S, Liu Y, Jiang S, Liu J, Huang X, Wang X, Qiu S, Xu J, Xi R, Bai F, Zhou J, Fan J, Zhang X, Gao Q. Spatiotemporal Immune Landscape of Colorectal Cancer Liver Metastasis at Single-Cell Level. *Cancer Discov* 2022; 12: 134-153 [PMID: 34417225 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0316]
- 2 Zhou J, Sui Y, Chen Z. Metastatic hepatic carcinoma: Mechanisms, emerging therapeutics, and future perspectives. *iScience* 2025; 28: 112902 [PMID: 40678504 DOI: 10.1016/j.isci.2025.112902]
- 3 Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science* 2018; 359: eaan4672 [PMID: 29326244 DOI: 10.1126/science.aan4672]
- 4 Lisowski L, Dane AP, Chu K, Zhang Y, Cunningham SC, Wilson EM, Nygaard S, Grompe M, Alexander IE, Kay MA. Selection and evaluation of clinically relevant AAV variants in a xenograft liver model. *Nature* 2014; 506: 382-386 [PMID: 24390344 DOI: 10.1038/nature12875]
- 5 Biray Avci C, Goker Bagca B, Nikanfar M, Takanlou LS, Takanlou MS, Nourazarian A. Tumor microenvironment and cancer

- metastasis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Front Pharmacol* 2024; 15: 1442888 [PMID: 39600368 DOI: 10.3389/fphar.2024.1442888]
- 6 Li Y, Li M, Su K, Zong S, Zhang H, Xiong L. Pre-metastatic niche: from revealing the molecular and cellular mechanisms to the clinical applications in breast cancer metastasis. *Theranostics* 2023; 13: 2301-2318 [PMID: 37153744 DOI: 10.7150/thno.82700]
 - 7 Liu Y, Cao X. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche. *Cancer Cell* 2016; 30: 668-681 [PMID: 27846389 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011]
 - 8 Li Y, Wang H, Mao D, Che X, Chen Y, Liu Y. Understanding pre-metastatic niche formation: implications for colorectal cancer liver metastasis. *J Transl Med* 2025; 23: 340 [PMID: 40098140 DOI: 10.1186/s12967-025-06328-2]
 - 9 García-Olmo D, García-Olmo DC, Ontañón J, Martínez E. Horizontal transfer of DNA and the “genometastasis hypothesis”. *Blood* 2000; 95: 724-725 [PMID: 10660319 DOI: 10.1182/blood.V95.2.724]
 - 10 García-Casas A, García-Olmo DC, García-Olmo D. Further the liquid biopsy: Gathering pieces of the puzzle of genometastasis theory. *World J Clin Oncol* 2017; 8: 378-388 [PMID: 29067274 DOI: 10.5306/wjco.v8.i5.378]
 - 11 Zhang C, Ji Q, Yang Y, Li Q, Wang Z. Exosome: Function and Role in Cancer Metastasis and Drug Resistance. *Technol Cancer Res Treat* 2018; 17: 1533033818763450 [PMID: 29681222 DOI: 10.1177/1533033818763450]
 - 12 Li S, Zhou J, Wu H, Lu Q, Tai Y, Liu Q, Wang C. Oncogenic transformation of normal breast epithelial cells co-cultured with cancer cells. *Cell Cycle* 2018; 17: 2027-2040 [PMID: 30160604 DOI: 10.1080/15384101.2018.1511510]
 - 13 Ten A, Kumeiko V, Farniev V, Gao H, Shevtsov M. Tumor Microenvironment Modulation by Cancer-Derived Extracellular Vesicles. *Cells* 2024; 13: 682 [PMID: 38667297 DOI: 10.3390/cells13080682]
 - 14 Cao J, Feng B, Xv Y, Yu J, Cao S, Ma C. Continued attention: The role of exosomal long non-coding RNAs in tumors over the past three years. *Int Immunopharmacol* 2025; 144: 113666 [PMID: 39577219 DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113666]
 - 15 Alhajjeh S, Jasim SA, Altalbawy FMA, Bansal P, Kaur H, Mohammed JS, Ferjan MN, Edan RT, Sharma MK, Zwamel AH. Exploring the role of exosomal lncRNA in cancer immunopathogenesis: Unraveling the immune response and EMT pathways. *Exp Cell Res* 2025; 445: 114401 [PMID: 39740727 DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.114401]
 - 16 Zhang W, Jiang Z, Tang D. The value of exosome-derived noncoding RNAs in colorectal cancer proliferation, metastasis, and clinical applications. *Clin Transl Oncol* 2022; 24: 2305-2318 [PMID: 35921060 DOI: 10.1007/s12094-022-02908-6]
 - 17 Yu X, Bu C, Yang X, Jiang W, He X, Sun R, Guo H, Shang L, Ou C. Exosomal non-coding RNAs in colorectal cancer metastasis. *Clin Chim Acta* 2024; 556: 117849 [PMID: 38417779 DOI: 10.1016/j.cca.2024.117849]
 - 18 Pei W, Wei K, Wu Y, Qiu Q, Zhu H, Mao L, Shi X, Zhang S, Shi Y, Tao S, Mao H, Pang S, Wang J, Liu M, Wang W, Yang Q, Chen C. Colorectal cancer tumor cell-derived exosomal miR-203a-3p promotes CRC metastasis by targeting PTEN-induced macrophage polarization. *Gene* 2023; 885: 147692 [PMID: 37562585 DOI: 10.1016/j.gene.2023.147692]
 - 19 Tian F, Wang P, Lin D, Dai J, Liu Q, Guan Y, Zhan Y, Yang Y, Wang W, Wang J, Liu J, Zheng L, Zhuang Y, Hu J, Wang J, Kong D, Zhu K. Exosome-delivered miR-221/222 exacerbates tumor liver metastasis by targeting SPINT1 in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2021; 112: 3744-3755 [PMID: 34125460 DOI: 10.1111/cas.15028]
 - 20 Sun H, Meng Q, Shi C, Yang H, Li X, Wu S, Familiari G, Relucenti M, Aschner M, Wang X, Chen R. Hypoxia-Inducible Exosomes Facilitate Liver-Tropic Premetastatic Niche in Colorectal Cancer. *Hepatology* 2021; 74: 2633-2651 [PMID: 34110633 DOI: 10.1002/hep.32009]
 - 21 Hu HY, Yu CH, Zhang HH, Zhang SZ, Yu WY, Yang Y, Chen Q. Exosomal miR-1229 derived from colorectal cancer cells promotes angiogenesis by targeting HIPK2. *Int J Biol Macromol* 2019; 132: 470-477 [PMID: 30936013 DOI: 10.1016/j.jbiomac.2019.03.221]
 - 22 Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, Zhou K, Liu X, Ren X, Wang F, Hu J, Zhu X, Yang W, Liao W, Li G, Ding Y, Liang L. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun* 2018; 9: 5395 [PMID: 30568162 DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w]
 - 23 He J, Qing Z, Li Y, Lin J, Wang D, Xu W, Chen X, Meng X, Duan J. MiR-214 promotes the antitumor effect of NK cells in colorectal cancer liver metastasis through USP27X/Bim. *Cytotechnology* 2024; 76: 667-681 [PMID: 39435421 DOI: 10.1007/s10616-024-00642-1]
 - 24 Ghafouri I, Pakravan K, Razmara E, Montazeri M, Rouhollah F, Babashah S. Colorectal cancer-secreted exosomal circ_001422 plays a role in regulating KDR expression and activating mTOR signaling in endothelial cells by targeting miR-195-5p. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 12227-12240 [PMID: 37432457 DOI: 10.1007/s00432-023-05095-1]
 - 25 Fang H, Dai W, Gu R, Zhang Y, Li J, Luo W, Tong S, Han L, Wang Y, Jiang C, Wang X, Wang R, Cai G. myCAF-derived exosomal PWAR6 accelerates CRC liver metastasis via altering glutamine availability and NK cell function in the tumor microenvironment. *J Hematol Oncol* 2024; 17: 126 [PMID: 39696364 DOI: 10.1186/s13045-024-01643-5]
 - 26 Sun J, Jia H, Bao X, Wu Y, Zhu T, Li R, Zhao H. Tumor exosome promotes Th17 cell differentiation by transmitting the lncRNA CRNDE-h in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2021; 12: 123 [PMID: 33495437 DOI: 10.1038/s41419-020-03376-y]
 - 27 Zhang C, Wang XY, Zhang P, He TC, Han JH, Zhang R, Lin J, Fan J, Lu L, Zhu WW, Jia HL, Zhang JB, Chen JH. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis* 2022; 13: 57 [PMID: 35027547 DOI: 10.1038/s41419-022-04506-4]
 - 28 Saad MI, Weng T, Lundy J, Gearing LJ, West AC, Harpur CM, Alanazi M, Hodges C, Croagh D, Kumar B, Sagi I, Rose-John S, Jenkins BJ. Blockade of the protease ADAM17 ameliorates experimental pancreatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119: e2213744119 [PMID: 36215509 DOI: 10.1073/pnas.2213744119]
 - 29 Sun J, Lu Z, Fu W, Lu K, Gu X, Xu F, Dai J, Yang Y, Jiang J. Exosome-Derived ADAM17 Promotes Liver Metastasis in Colorectal Cancer. *Front Pharmacol* 2021; 12: 734351 [PMID: 34650435 DOI: 10.3389/fphar.2021.734351]
 - 30 Li K, Xue W, Lu Z, Wang S, Zheng J, Lu K, Li M, Zong Y, Xu F, Dai J, Yang Y, Sun J. Tumor-derived exosomal ADAM17 promotes pre-metastatic niche formation by enhancing vascular permeability in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2024; 43: 59 [PMID: 38413999 DOI: 10.1186/s13046-024-02991-3]
 - 31 Jiang K, Chen H, Fang Y, Chen L, Zhong C, Bu T, Dai S, Pan X, Fu D, Qian Y, Wei J, Ding K. Exosomal ANGPTL1 attenuates colorectal cancer liver metastasis by regulating Kupffer cell secretion pattern and impeding MMP9 induced vascular leakiness. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 21 [PMID: 33413536 DOI: 10.1186/s13046-020-01816-3]
 - 32 Hui J, Zhou M, An G, Zhang H, Lu Y, Wang X, Zhao X. Regulatory role of exosomes in colorectal cancer progression and potential as biomarkers. *Cancer Biol Med* 2023; 20: 575-598 [PMID: 37553810 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0119]
 - 33 Zhao L, Yu Q, Gao C, Xiang J, Zheng B, Feng Y, Li R, Zhang W, Hong X, Zhan YY, Xiao L, Hu T. Studies of the Efficacy of Low-Dose Apatinib Monotherapy as Third-Line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer and Apatinib's Novel Anticancer Effect by Inhibiting Tumor-Derived Exosome Secretion. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 2492 [PMID: 35626097 DOI: 10.3390/cancers14102492]
 - 34 Frank MH, Wilson BJ, Gold JS, Frank NY. Clinical Implications of Colorectal Cancer Stem Cells in the Age of Single-Cell Omics and Targeted Therapies. *Gastroenterology* 2021; 160: 1947-1960 [PMID: 33617889 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.080]
 - 35 Liao W, Zhang L, Chen X, Xiang J, Zheng Q, Chen N, Zhao

- M, Zhang G, Xiao X, Zhou G, Zeng J, Tang J. Targeting cancer stem cells and signalling pathways through phytochemicals: A promising approach against colorectal cancer. *Phytomedicine* 2023; 108: 154524 [PMID: 36375238 DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154524]
- 36 Quiroz-Reyes AG, Islas JF, Delgado-Gonzalez P, Franco-Villarreal H, Garza-Treviño EN. Therapeutic Approaches for Metastases from Colorectal Cancer and Pancreatic Ductal Carcinoma. *Pharmaceutics* 2021; 13: 103 [PMID: 33466892 DOI: 10.3390/pharmaceutics13010103]
- 37 Hervieu C, Christou N, Battu S, Mathonnet M. The Role of Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer: From the Basics to Novel Clinical Trials. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1092 [PMID: 33806312 DOI: 10.3390/cancers13051092]
- 38 Novoa Díaz MB, Carriere P, Gentili C. How the interplay among the tumor microenvironment and the gut microbiota influences the stemness of colorectal cancer cells. *World J Stem Cells* 2023; 15: 281-301 [PMID: 37342226 DOI: 10.4252/wjsc.v15.i5.281]
- 39 Zhu P, Lu T, Chen Z, Liu B, Fan D, Li C, Wu J, He L, Zhu X, Du Y, Tian Y, Fan Z. 5-hydroxytryptamine produced by enteric serotonergic neurons initiates colorectal cancer stem cell self-renewal and tumorigenesis. *Neuron* 2022; 110: 2268-2282.e4 [PMID: 35550066 DOI: 10.1016/j.neuron.2022.04.024]
- 40 Cui G, Li G, Pang Z, Florholmen J, Goll R. The presentation and regulation of the IL-8 network in the epithelial cancer stem-like cell niche in patients with colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2022; 152: 113252 [PMID: 35687912 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113252]
- 41 Sphyris N, Hodder MC, Sansom OJ. Subversion of Niche-Signalling Pathways in Colorectal Cancer: What Makes and Breaks the Intestinal Stem Cell. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1000 [PMID: 33673710 DOI: 10.3390/cancers13051000]
- 42 Li N, Babaie-Jadidi R, Lorenzi F, Spencer-Dene B, Clarke P, Domingo E, Tulchinsky E, Vries RGJ, Kerr D, Pan Y, He Y, Bates DO, Tomlinson I, Clevers H, Nateri AS. An FBXW7-ZEB2 axis links EMT and tumour microenvironment to promote colorectal cancer stem cells and chemoresistance. *Oncogenesis* 2019; 8: 13 [PMID: 30783098 DOI: 10.1038/s41389-019-0125-3]
- 43 Cui G, Wang Z, Liu H, Pang Z. Cytokine-mediated crosstalk between cancer stem cells and their inflammatory niche from the colorectal precancerous adenoma stage to the cancerous stage: Mechanisms and clinical implications. *Front Immunol* 2022; 13: 1057181 [PMID: 36466926 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1057181]
- 44 Si H, Yang Q, Hu H, Ding C, Wang H, Lin X. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora. *Semin Cancer Biol* 2021; 70: 3-10 [PMID: 32404293 DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.05.004]
- 45 Yin H, Miao Z, Wang L, Su B, Liu C, Jin Y, Wu B, Han H, Yuan X. Fusobacterium nucleatum promotes liver metastasis in colorectal cancer by regulating the hepatic immune niche and altering gut microbiota. *Aging (Albany NY)* 2022; 14: 1941-1958 [PMID: 35212644 DOI: 10.18632/aging.203914]
- 46 Jin M, Fan Q, Shang F, Zhang T, Ogino S, Liu H. Fusobacteria alterations are associated with colorectal cancer liver metastasis and a poor prognosis. *Oncol Lett* 2024; 27: 235 [PMID: 38596264 DOI: 10.3892/ol.2024.14368]
- 47 Bertocchi A, Carloni S, Ravenda PS, Bertalot G, Spadoni I, Lo Cascio A, Gandini S, Lizier M, Braga D, Asnicar F, Segata N, Klaver C, Brescia P, Rossi E, Anselmo A, Guglietta S, Maroli A, Spaggiari P, Tarazona N, Cervantes A, Marsoni S, Lazzari L, Jodice MG, Luise C, Erreni M, Pece S, Di Fiore PP, Viale G, Spinelli A, Pozzi C, Penna G, Rescigno M. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver. *Cancer Cell* 2021; 39: 708-724.e11 [PMID: 33798472 DOI: 10.1016/j.ccell.2021.03.004]
- 48 Marzano M, Fosso B, Piancone E, Defazio G, Pesole G, De Robertis M. Stem Cell Impairment at the Host-Microbiota Interface in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 996 [PMID: 33673612 DOI: 10.3390/cancers13050996]
- 49 Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-582 [PMID: 22728587 DOI: 10.1038/nrmicro2819]
- 50 Wang Y, Wan X, Wu X, Zhang C, Liu J, Hou S. Eubacterium rectale contributes to colorectal cancer initiation via promoting colitis. *Gut Pathog* 2021; 13: 2 [PMID: 33436075 DOI: 10.1186/s13099-020-00396-z]
- 51 Zepeda-Rivera MA, Eisele Y, Baryames A, Wu H, Mengoni C, Piccinno G, McMahon EF, LaCourse KD, Jones DS, Hauner H, Minot SS, Segata N, Dewhirst FE, Johnston CD, Bullman S. Fusobacterium sphaericum sp. nov., isolated from a human colon tumor adheres to colonic epithelial cells and induces IL-8 secretion. *Gut Microbes* 2025; 17: 2442522 [PMID: 39722539 DOI: 10.1080/19490976.2024.2442522]
- 52 Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages. *Front Immunol* 2019; 10: 1084 [PMID: 31178859 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01084]
- 53 Lee YS, Song SJ, Hong HK, Oh BY, Lee WY, Cho YB. The FBW7-MCL-1 axis is key in M1 and M2 macrophage-related colon cancer cell progression: validating the immunotherapeutic value of targeting PI3Kγ. *Exp Mol Med* 2020; 52: 815-831 [PMID: 32444799 DOI: 10.1038/s12276-020-0436-7]
- 54 Suarez-Lopez L, Sriram G, Kong YW, Morandell S, Merrick KA, Hernandez Y, Haigis KM, Yaffe MB. MK2 contributes to tumor progression by promoting M2 macrophage polarization and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: E4236-E4244 [PMID: 29666270 DOI: 10.1073/pnas.1722020115]
- 55 Cai J, Xia L, Li J, Ni S, Song H, Wu X. Tumor-Associated Macrophages Derived TGF-β-Induced Epithelial to Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer Cells through Smad2,3-4/Snail Signaling Pathway. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 252-266 [PMID: 29690747 DOI: 10.4143/crt.2017.613]
- 56 Wei C, Yang C, Wang S, Shi D, Zhang C, Lin X, Liu Q, Dou R, Xiong B. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. *Mol Cancer* 2019; 18: 64 [PMID: 30927925 DOI: 10.1186/s12943-019-0976-4]
- 57 Afik R, Zigmond E, Vugman M, Klepfish M, Shimshoni E, Pasmanik-Chor M, Shenoy A, Bassat E, Halpern Z, Geiger T, Sagi I, Varol C. Tumor macrophages are pivotal constructors of tumor collagenous matrix. *J Exp Med* 2016; 213: 2315-2331 [PMID: 27697834 DOI: 10.1084/jem.20151193]
- 58 Zhong X, Chen B, Yang Z. The Role of Tumor-Associated Macrophages in Colorectal Carcinoma Progression. *Cell Physiol Biochem* 2018; 45: 356-365 [PMID: 29402795 DOI: 10.1159/000486816]
- 59 Wang D, Wang X, Si M, Yang J, Sun S, Wu H, Cui S, Qu X, Yu X. Exosome-encapsulated miRNAs contribute to CXCL12/CXCR4-induced liver metastasis of colorectal cancer by enhancing M2 polarization of macrophages. *Cancer Lett* 2020; 474: 36-52 [PMID: 31931030 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.005]
- 60 Tsilimigras DJ, Brodt P, Clavien PA, Muschel RJ, D'Angelica MI, Endo I, Parks RW, Doyle M, de Santibañes E, Pawlik TM. Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 27 [PMID: 33859205 DOI: 10.1038/s41572-021-00261-6]
- 61 García-Pérez R, Ferrer Fàbrega J, Varona-Bosque A, Martínez CM, Revilla-Nuin B, Cabellos L, Pena R, Vilana R, Gonzalez-Abós C, García-Valdecasas JC, Fuster Obregón J. Role of Kupffer cells in the progression of CRC liver metastases after the first stage of ALPPS. *Sci Rep* 2018; 8: 8089 [PMID: 29795479 DOI: 10.1038/s41598-018-26082-4]
- 62 Liu H, Liang Z, Zhou C, Zeng Z, Wang F, Hu T, He X, Wu X, Wu X, Lan P. Mutant KRAS triggers functional reprogramming of tumor-associated macrophages in colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 144 [PMID: 33833221 DOI: 10.1038/s41392-021-00534-2]
- 63 Lu J, Luo Y, Rao D, Wang T, Lei Z, Chen X, Zhang B, Li Y, Liu B, Xia L, Huang W. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic

- targets to overcome tumor immune evasion. *Exp Hematol Oncol* 2024; 13: 39 [PMID: 38609997 DOI: 10.1186/s40164-024-00505-7]
- 64 Zeng D, Wang M, Wu J, Lin S, Ye Z, Zhou R, Wang G, Wu J, Sun H, Bin J, Liao Y, Li N, Shi M, Liao W. Immunosuppressive Microenvironment Revealed by Immune Cell Landscape in Pre-metastatic Liver of Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 620688 [PMID: 33833986 DOI: 10.3389/fonc.2021.620688]
 - 65 Li X, Li Y, Yu Q, Qian P, Huang H, Lin Y. Metabolic reprogramming of myeloid-derived suppressor cells: An innovative approach confronting challenges. *J Leukoc Biol* 2021; 110: 257-270 [PMID: 34075637 DOI: 10.1002/JLB.1MR0421-597RR]
 - 66 Zeng X, Zhou J, Xiong Z, Sun H, Yang W, Mok MTS, Wang J, Li J, Liu M, Tang W, Feng Y, Wang HK, Tsang SW, Chow KL, Yeung PC, Wong J, Lai PB, Chan AW, To KF, Chan SL, Xia Q, Xue J, Chen X, Yu J, Peng S, Sung JJ, Kuang M, Cheng AS. Cell cycle-related kinase reprograms the liver immune microenvironment to promote cancer metastasis. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 1005-1015 [PMID: 32879468 DOI: 10.1038/s41423-020-00534-2]
 - 67 Dang YZ, Chen XJ, Yu J, Zhao SH, Cao XM, Wang Q. Cathepsin C promotes colorectal cancer metastasis by regulating immune escape through upregulating CSF1. *Neoplasia* 2023; 70: 123-135 [PMID: 36916928 DOI: 10.4149/neo_2023_220726N757]
 - 68 Schlechter BL, Stebbing J. CCR5 and CCL5 in metastatic colorectal cancer. *J Immunother Cancer* 2024; 12: e008722 [PMID: 38719543]
 - 69 Conche C, Finkemeier 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]
 - 70 Ren X, Xiao J, Zhang W, Wang F, Yan Y, Wu X, Zeng Z, He Y, Yang W, Liao W, Ding Y, Liang L. Inhibition of CCL7 derived from Mo-MDSCs prevents metastatic progression from latency in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2021; 12: 484 [PMID: 33986252 DOI: 10.1038/s41419-021-03698-5]
 - 71 Jacob S, Jurinovic V, Lampert C, Pretzsch E, Kumbrink J, Neumann J, Haoyu R, Renz BW, Kirchner T, Guba MO, Werner J, Angele MK, Bösch F. The association of immunosurveillance and distant metastases in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 3333-3341 [PMID: 34476575 DOI: 10.1007/s00432-021-03753-w]
 - 72 Huang X, Chen Z, Zhang N, Zhu C, Lin X, Yu J, Chen Z, Lan P, Wan Y. Increase in CD4(+)FOXP3(+) regulatory T cell number and upregulation of the HGF/c-Met signaling pathway during the liver metastasis of colorectal cancer. *Oncol Lett* 2020; 20: 2113-2118 [PMID: 32782528 DOI: 10.3892/ol.2020.11785]
 - 73 Ma Y, Guo C, Wang X, Wei X, Ma J. Impact of chemotherapeutic agents on liver microenvironment: oxaliplatin create a pro-metastatic landscape. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42: 237 [PMID: 37697332 DOI: 10.1186/s13046-023-02804-z]
 - 74 Liu Y, Zhang Q, Xing B, Luo N, Gao R, Yu K, Hu X, Bu Z, Peng J, Ren X, Zhang Z. Immune phenotypic linkage between colorectal cancer and liver metastasis. *Cancer Cell* 2022; 40: 424-437.e5 [PMID: 35303421 DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.013]
 - 75 Lin S, Ma L, Mo J, Zhao R, Li J, Yu M, Jiang M, Peng L. Immune cell senescence and exhaustion promote the occurrence of liver metastasis in colorectal cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition. *Aging (Albany NY)* 2024; 16: 7704-7732 [PMID: 38683136 DOI: 10.18632/aging.205778]
 - 76 Qian J, Gong ZC, Zhang YN, Wu HH, Zhao J, Wang LT, Ye LJ, Liu D, Wang W, Kang X, Sheng J, Xu W, Liu XL, Wu J, Zheng W. Lactic acid promotes metastatic niche formation in bone metastasis of colorectal cancer. *Cell Commun Signal* 2021; 19: 9 [PMID: 33478523 DOI: 10.1186/s12964-020-00667-x]
 - 77 Yang Y, Yu S, Lv C, Tian Y. NETosis in tumour microenvironment of liver: From primary to metastatic hepatic carcinoma. *Ageing Res Rev* 2024; 97: 102297 [PMID: 38599524 DOI: 10.1016/j.arr.2024.102297]
 - 78 Liu S, Wu W, Du Y, Yin H, Chen Q, Yu W, Wang W, Yu J, Liu L, Lou W, Pu N. The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers: origins, subsets, functions, orchestrations and clinical applications. *Mol Cancer* 2023; 22: 148 [PMID: 37679744 DOI: 10.1186/s12943-023-01843-6]
 - 79 Lee M, Lee SY, Bae YS. Emerging roles of neutrophils in immune homeostasis. *BMB Rep* 2022; 55: 473-480 [PMID: 36104260 DOI: 10.5483/BMBRep.2022.55.10115]
 - 80 Wang H, Zhang B, Li R, Chen J, Xu G, Zhu Y, Li J, Liang Q, Hua Q, Wang L, Wen L, Jin M, Fan J, Zhang D, Zhao L, Yu D, Lin Z, Ren J, Zhang T. KIAA1199 drives immune suppression to promote colorectal cancer liver metastasis by modulating neutrophil infiltration. *Hepatology* 2022; 76: 967-981 [PMID: 35108400 DOI: 10.1002/hep.32383]
 - 81 Wu J, Dong W, Pan Y, Wang J, Wu M, Yu Y. Crosstalk between gut microbiota and metastasis in colorectal cancer: implication of neutrophil extracellular traps. *Front Immunol* 2023; 14: 1296783 [PMID: 37936694 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1296783]
 - 82 Tanjak P, Chaiboonchoe A, Suwatthanarak T, Thanormjit K, Acharayothin O, Chanthercrob J, Parakonthon T, Methasate A, Fischer JM, Wong MH, Chinswangwatanakul V. Tumor-immune hybrid cells evade the immune response and potentiate colorectal cancer metastasis through CTLA4. *Clin Exp Med* 2024; 25: 2 [PMID: 39499374 DOI: 10.1007/s10238-024-01515-9]
 - 83 Kong X, Zhang Y, Xiang L, You Y, Duan Y, Zhao Y, Li S, Wu R, Zhang J, Zhou L, Duan L. Fusobacterium nucleatum-triggered neutrophil extracellular traps facilitate colorectal carcinoma progression. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42: 236 [PMID: 37684625 DOI: 10.1186/s13046-023-02817-8]
 - 84 Li C, Chen T, Liu J, Wang Y, Zhang C, Guo L, Shi D, Zhang T, Wang X, Li J. FGF19-Induced Inflammatory CAF Promoted Neutrophil Extracellular Trap Formation in the Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2302613 [PMID: 37345586 DOI: 10.1002/advs.202302613]
 - 85 Ganguly D, Chandra R, Karalis J, Teke M, Aguilera T, Maddipati R, Wachsmann MB, Ghersi D, Srivastava G, Zeh HJ 3rd, Brekken R, Ting DT, Ligorio M. Cancer-Associated Fibroblasts: Versatile Players in the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2652 [PMID: 32957515 DOI: 10.3390/cancers12092652]
 - 86 Garvey CM, Lau R, Sanchez A, Sun RX, Fong EJ, Doche ME, Chen O, Jusuf A, Lenz HJ, Larson B, Mumenthaler SM. Anti-EGFR Therapy Induces EGF Secretion by Cancer-Associated Fibroblasts to Confer Colorectal Cancer Chemoresistance. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1393 [PMID: 32481658 DOI: 10.3390/cancers12061393]
 - 87 Li H, Courtois ET, Sengupta D, Tan Y, Chen KH, Goh JLL, Kong SL, Chua C, Hon LK, Tan WS, Wong M, Choi PJ, Wee LJK, Hillmer AM, Tan IB, Robson P, Prabhakar S. Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors. *Nat Genet* 2017; 49: 708-718 [PMID: 28319088 DOI: 10.1038/ng.3818]
 - 88 Bach DH, Park HJ, Lee SK. The Dual Role of Bone Morphogenetic Proteins in Cancer. *Mol Ther Oncolytics* 2018; 8: 1-13 [PMID: 29234727 DOI: 10.1016/j.omto.2017.10.002]
 - 89 Kobayashi H, Gieniec KA, Wright JA, Wang T, Asai N, Mizutani Y, Lida T, Ando R, Suzuki N, Lannagan TRM, Ng JQ, Hara A, Shiraki Y, Mii S, Ichinose M, Vrbanc L, Lawrence MJ, Sammour T, Uehara K, Davies G, Lisowski L, Alexander IE, Hayakawa Y, Butler LM, Zannettino ACW, Din MO, Hasty J, Burt AD, Leedham SJ, Rustgi AK, Mukherjee S, Wang TC, Enomoto A, Takahashi M, Worthley DL, Woods SL. The Balance of Stromal BMP Signaling Mediated by GREM1 and ISLR Drives Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2021; 160: 1224-1239.e30 [PMID: 33197448 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.011]
 - 90 Dutton LR, Hoare OP, McCorry AMB, Redmond KL, Adam NE, Canamara S, Bingham V, Mullan PB, Lawler M, Dunne PD, Brazil DP. Fibroblast-derived Gremlin1 localises to epithelial cells at the base of the intestinal crypt. *Oncotarget* 2019; 10: 4630-4639 [PMID: 31384391 DOI: 10.18632/oncotarget.27050]

- 91 Kawasaki K, Fujii M, Sugimoto S, Ishikawa K, Matano M, Ohta Y, Toshimitsu K, Takahashi S, Hosoe N, Sekine S, Kanai T, Sato T. Chromosome Engineering of Human Colon-Derived Organoids to Develop a Model of Traditional Serrated Adenoma. *Gastroenterology* 2020; 158: 638-651.e8 [PMID: 31622618 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.009]
- 92 Mizutani Y, Kobayashi H, Iida T, Asai N, Masamune A, Hara A, Esaki N, Ushida K, Mii S, Shiraki Y, Ando K, Weng L, Ishihara S, Ponik SM, Conklin MW, Haga H, Nagasaka A, Miyata T, Matsuyama M, Kobayashi T, Fujii T, Yamada S, Yamaguchi J, Wang T, Woods SL, Worthley D, Shimamura T, Fujishiro M, Hirooka Y, Enomoto A, Takahashi M. Meflin-Positive Cancer-Associated Fibroblasts Inhibit Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Res* 2019; 79: 5367-5381 [PMID: 31439548 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0454]
- 93 Germann M, Zangger N, Sauvain MO, Sempoux C, Bowler AD, Wirapati P, Kandalaft LE, Delorenzi M, Tejpar S, Coukos G, Radtke F. Neutrophils suppress tumor-infiltrating T cells in colon cancer via matrix metalloproteinase-mediated activation of TGF β . *EMBO Mol Med* 2020; 12: e10681 [PMID: 31793740 DOI: 10.15252/emmm.201910681]
- 94 Wang L, Yang J, Huang J, Wen ZQ, Xu N, Liu X, Zhang JH, Li WL. miRNA Expression Profile in the N2 Phenotype Neutrophils of Colorectal Cancer and Screen of Putative Key miRNAs. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 5491-5503 [PMID: 32765063 DOI: 10.2147/CMARS251427]
- 95 Zhang R, Qi F, Zhao F, Li G, Shao S, Zhang X, Yuan L, Feng Y. Cancer-associated fibroblasts enhance tumor-associated macrophages enrichment and suppress NK cells function in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 273 [PMID: 30894509 DOI: 10.1038/s41419-019-1435-2]
- 96 Xuefeng X, Hou MX, Yang ZW, Agudamu A, Wang F, Su XL, Li X, Shi L, Terigele T, Bao LL, Wu XL. Epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colon cancer cells induced by the FAK pathway in cancer-associated fibroblasts. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520931242 [PMID: 32588696 DOI: 10.1177/0300060520931242]
- 97 Shin N, Son GM, Shin DH, Kwon MS, Park BS, Kim HS, Ryu D, Kang CD. Cancer-Associated Fibroblasts and Desmoplastic Reactions Related to Cancer Invasiveness in Patients With Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2019; 35: 36-46 [PMID: 30879282 DOI: 10.3393/ac.2018.09.10]
- 98 Hawinkels LJ, Paauwe M, Verspaget HW, Wiercinska E, van der Zon JM, van der Ploeg K, Koelink PJ, Lindeman JH, Mesker W, ten Dijke P, Sier CF. Interaction with colon cancer cells hyperactivates TGF- β signaling in cancer-associated fibroblasts. *Oncogene* 2014; 33: 97-107 [PMID: 23208491 DOI: 10.1038/onc.2012.536]
- 99 Liu X, Hoft DF, Peng G. Tumor microenvironment metabolites directing T cell differentiation and function. *Trends Immunol* 2022; 43: 132-147 [PMID: 34973923 DOI: 10.1016/j.it.2021.12.004]
- 100 Hung MH, Lee JS, Ma C, Diggs LP, Heinrich S, Chang CW, Ma L, Forgues M, Budhu A, Chaisaingmongkol J, Ruchirawat M, Ruppini E, Greten TF, Wang XW. Tumor methionine metabolism drives T-cell exhaustion in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2021; 12: 1455 [PMID: 33674593 DOI: 10.1038/s41467-021-21804-1]
- 101 Fan W, Cao D, Yang B, Wang J, Li X, Kitka D, Li TWH, You S, Shiao S, Gangi A, Posadas E, Di Vizio D, Tomasi ML, Seki E, Mato JM, Yang H, Lu SC. Hepatic prohibitin 1 and methionine adenosyltransferase α 1 defend against primary and secondary liver cancer metastasis. *J Hepatol* 2024; 80: 443-453 [PMID: 38086446 DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.022]
- 102 Wu JY, Huang TW, Hsieh YT, Wang YF, Yen CC, Lee GL, Yeh CC, Peng YJ, Kuo YY, Wen HT, Lin HC, Hsiao CW, Wu KK, Kung HJ, Hsu YJ, Kuo CC. Cancer-Derived Succinate Promotes Macrophage Polarization and Cancer Metastasis via Succinate Receptor. *Mol Cell* 2020; 77: 213-227.e5 [PMID: 31735641 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.10.023]
- 103 Qin WH, Yang ZS, Li M, Chen Y, Zhao XF, Qin YY, Song JQ, Wang BB, Yuan B, Cui XL, Shen F, He J, Bi YF, Ning G, Fu J, Wang HY. High Serum Levels of Cholesterol Increase Antitumor Functions of Nature Killer Cells and Reduce Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology* 2020; 158: 1713-1727 [PMID: 31972238 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.028]
- 104 Yuen VW, Chiu DK, Law CT, Cheu JW, Chan CY, Wong BP, Goh CC, Zhang MS, Xue HD, Tse AP, Zhang Y, Lau HY, Lee D, Au-Yeung RKH, Wong CM, Wong CC. Using mouse liver cancer models based on somatic genome editing to predict immune checkpoint inhibitor responses. *J Hepatol* 2023; 78: 376-389 [PMID: 36455783 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.037]
- 105 Ventin M, Cattaneo G, Arya S, Jia J, Gelmi MC, Sun Y, Maggs L, Ksander BR, Verdijk RM, Boland GM, Jenkins RW, Haq R, Jager MJ, Wang X, Ryeom S, Ferrone CR. Chimeric Antigen Receptor T Cell with an Inducible Caspase-9 Suicide Gene Eradicates Uveal Melanoma Liver Metastases via B7-H3 Targeting. *Clin Cancer Res* 2024; 30: 3243-3258 [PMID: 38767611 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0071]
- 106 Wang JY, Xiu J, Baca Y, Arai H, Battaglin F, Kawanishi N, Soni S, Zhang W, Millstein J, Shields AF, Grothey A, Weinberg BA, Marshall JL, Lou E, Khushman M, Sohal DPS, Hall MJ, Oberley M, Spetzler D, Shen L, Korn WM, Lenz HJ. Distinct genomic landscapes of gastroesophageal adenocarcinoma depending on PD-L1 expression identify mutations in RAS-MAPK pathway and TP53 as potential predictors of immunotherapy efficacy. *Ann Oncol* 2021; 32: 906-916 [PMID: 33798656 DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.203]
- 107 Sullivan KM, Jiang X, Guha P, Lausted C, Carter JA, Hsu C, Labadie KP, Kohli K, Kenerson HL, Daniel SK, Yan X, Meng C, Abbasi A, Chan M, Seo YD, Park JO, Crispe IN, Yeung RS, Kim TS, Gujral TS, Tian Q, Katz SC, Pillarisetty VG. Blockade of interleukin 10 potentiates antitumour immune function in human colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2023; 72: 325-337 [PMID: 35705369 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325808]
- 108 Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR-T Cell Therapy: the Efficacy and Toxicity Balance. *Curr Hematol Malig Rep* 2023; 18: 9-18 [PMID: 36763238 DOI: 10.1007/s11899-023-00687-7]
- 109 Mathur D, Root AR, Bugaj-Gaweda B, Bisulco S, Tan X, Fang W, Kearney JC, Lucas J, Guffroy M, Golas J, Rohde CM, Stevens C, Kamperschroer C, Kelleher K, Lawrence-Henderson RF, Upeslaci E, Yao J, Narula J, LaVallie ER, Fernandez DR, Buetow BS, Rosford E, Bloom L, King LE, Tchistiakova L, Nguyen A, Sapra P. A Novel GUCY2C-CD3 T-Cell Engaging Bispecific Construct (PF-07062119) for the Treatment of Gastrointestinal Cancers. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 2188-2202 [PMID: 31996389 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3275]
- 110 Zhou Y, Ke P, Bao X, Wu H, Xia Y, Zhang Z, Zhong H, Dai Q, Wu L, Wang T, Lin M, Li Y, Jiang X, Yang Q, Lu Y, Zhong X, Han M, Gao J. Peptide nano-blanket impedes fibroblasts activation and subsequent formation of pre-metastatic niche. *Nat Commun* 2022; 13: 2906 [PMID: 35614076 DOI: 10.1038/s41467-022-30634-8]
- 111 He C, Duan X, Guo N, Chan C, Poon C, Weichselbaum RR, Lin W. Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2016; 7: 12499 [PMID: 27530650 DOI: 10.1038/ncomms12499]
- 112 Huang TY, Huang GL, Zhang CY, Zhuang BW, Liu BX, Su LY, Ye JY, Xu M, Kuang M, Xie XY. Supramolecular Photothermal Nanomedicine Mediated Distant Tumor Inhibition via PD-1 and TIM-3 Blockage. *Front Chem* 2020; 8: 1 [PMID: 32117862 DOI: 10.3389/fchem.2020.00001]
- 113 Huang S, Ding D, Lan T, He G, Ren J, Liang R, Zhong H, Chen G, Lu X, Shuai X, Wei B. Multifunctional nanodrug performs sonodynamic therapy and inhibits TGF- β to boost immune response against colorectal cancer and liver metastasis. *Acta Biomater* 2023; 164: 538-552 [PMID: 37037269 DOI: 10.1016/j.actbio.2023.04.001]
- 114 Song W, Tiruthani K, Wang Y, Shen L, Hu M, Dorosheva O, Qiu K, Kinghorn KA, Liu R, Huang L. Trapping of Lipopolysaccharide to Promote Immunotherapy against Colorectal Cancer and Attenuate Liver Metastasis. *Adv Mater* 2018; 30: e1805007 [PMID: 30387230 DOI: 10.1002/adma.201805007]

- 115 Zhang X, Feng Y, Liu X, Ma J, Li Y, Wang T, Li X. Beyond a chemopreventive reagent, aspirin is a master regulator of the hallmarks of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 1387-1403 [PMID: 31037399 DOI: 10.1007/s00432-019-02902-6]
- 116 Meyerhardt JA, Shi Q, Fuchs CS, Meyer J, Niedzwiecki D, Zemla T, Kumthekar P, Guthrie KA, Couture F, Kuebler P, Bendell JC, Kumar P, Lewis D, Tan B, Bertagnolli M, Grothey A, Hochster HS, Goldberg RM, Venook A, Blanke C, O'Reilly EM, Shields AF. Effect of Celecoxib vs Placebo Added to Standard Adjuvant Therapy on Disease-Free Survival Among Patients With Stage III Colon Cancer: The CALGB/SWOG 80702 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1277-1286 [PMID: 33821899 DOI: 10.1001/jama.2021.2454]
- 117 Cao D, Zheng Y, Xu H, Ge W, Xu X. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9: 20326 [PMID: 31889159 DOI: 10.1038/s41598-019-56528-2]
- 118 Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, Lonardi S, Loupakis F, Pietrantonio F, Bordonaro R, Latiano TP, Tamburini E, Santini D, Passardi A, Marmorino F, Grande R, Aprile G, Zaniboni A, Murgioni S, Granetto C, Buonadonna A, Moretto R, Corallo S, Cordio S, Antonuzzo L, Tomasello G, Masi G, Ronzoni M, Di Donato S, Carlomagno C, Clavarezza M, Ritorito G, Mambrini A, Roselli M, Cupini S, Mammoliti S, Fenocchio E, Corgna E, Zagonel V, Fontanini G, Ugolini C, Boni L, Falcone A; GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 497-507 [PMID: 32164906 DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30862-9]
- 119 Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, Lin Q, Wang X, Wang M, Liang F, Cui Y, Xu J. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3175-3184 [PMID: 32749938 DOI: 10.1200/JCO.20.00174]
- 120 Chen WZ, Jiang JX, Yu XY, Xia WJ, Yu PX, Wang K, Zhao ZY, Chen ZG. Endothelial cells in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11: 946-956 [PMID: 31798776 DOI: 10.4251/wjgo.v11.i11.946]
- 121 Burga RA, Thorn M, Point GR, Guha P, Nguyen CT, Licata LA, DeMatteo RP, Ayala A, Joseph Espat N, Junghans RP, Katz SC. Liver myeloid-derived suppressor cells expand in response to liver metastases in mice and inhibit the anti-tumor efficacy of anti-CEA CAR-T. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 817-829 [PMID: 25850344 DOI: 10.1007/s00262-015-1692-6]
- 122 Sur D, Havasi A, Cainap C, Samasca G, Burz C, Balacescu O, Lupan I, Deleanu D, Alexandru Irimie. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Colorectal Cancer. *J Clin Med* 2020; 9: 182 [PMID: 31936611 DOI: 10.3390/jcm9010182]
- 123 Wang J, Zheng Y, Zhao M. Exosome-Based Cancer Therapy: Implication for Targeting Cancer Stem Cells. *Front Pharmacol* 2016; 7: 533 [PMID: 28127287 DOI: 10.3389/fphar.2016.00533]
- 124 Kamerkar S, Leng C, Burenkova O, Jang SC, McCoy C, Zhang K, Dooley K, Kasera S, Zi T, Sisó S, Dahlberg W, Sia CL, Patel S, Schmidt K, Economides K, Soos T, Burzyn D, Sathyanarayanan S. Exosome-mediated genetic reprogramming of tumor-associated macrophages by exoASO-STAT6 leads to potent monotherapy antitumor activity. *Sci Adv* 2022; 8: eabj7002 [PMID: 35179953 DOI: 10.1126/sciadv.abj7002]
- 125 Sinha D, Roy S, Saha P, Chatterjee N, Bishayee A. Trends in Research on Exosomes in Cancer Progression and Anticancer Therapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 326 [PMID: 33477340 DOI: 10.3390/cancers13020326]
- 126 Dhar R, Bhattacharya B, Mandal D, Devi A, Thorat ND. Exosome-based cancer vaccine: A cutting-edge approach - Correspondence. *Int J Surg* 2022; 108: 106993 [PMID: 36356827 DOI: 10.1016/j.jisu.2022.106993]
- 127 Su MJ, Aldawsari H, Amiji M. Pancreatic Cancer Cell Exosome-Mediated Macrophage Reprogramming and the Role of MicroRNAs 155 and 125b2 Transfection using Nanoparticle Delivery Systems. *Sci Rep* 2016; 6: 30110 [PMID: 27443190 DOI: 10.1038/srep30110]
- 128 Wang Z, Kim SY, Tu W, Kim J, Xu A, Yang YM, Matsuda M, Reolizo L, Tsuchiya T, Billet S, Gangi A, Nouredin M, Falk BA, Kim S, Fan W, Tighiouart M, You S, Lewis MS, Pandol SJ, Di Vizio D, Merchant A, Posadas EM, Bhowmick NA, Lu SC, Seki E. Extracellular vesicles in fatty liver promote a metastatic tumor microenvironment. *Cell Metab* 2023; 35: 1209-1226.e13 [PMID: 3712577 DOI: 10.1016/j.cmet.2023.04.013]
- 129 Zhang Q, Liu S, Liu Y, Bhatt D, Estrada J, Belmontes B, Ren X, Canon J, Ouyang W. Liver Metastasis Modulate Responses of Suppressive Macrophages and Exhausted T Cells to Immunotherapy Revealed by Single Cell Sequencing. *Adv Genet (Hoboken)* 2022; 3: 2200002 [PMID: 36911291 DOI: 10.1002/ggn.2.202200002]
- 130 Fakhri M, Sandhu J, Lim D, Li X, Li S, Wang C. Regorafenib, Ipilimumab, and Nivolumab for Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer and Disease Progression With Prior Chemotherapy: A Phase 1 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9: 627-634 [PMID: 36892833 DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7845]
- 131 Chen EX, Loree JM, Titmuss E, Jonker DJ, Kennecke HF, Berry S, Couture F, Ahmad CE, Goffin JR, Kavan P, Harb M, Colwell B, Samimi S, Samson B, Abbas T, Aucoin N, Aubin F, Koski S, Wei AC, Tu D, O'Callaghan CJ. Liver Metastases and Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2346094 [PMID: 38051531 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46094]
- 132 Yu J, Green MD, Li S, Sun Y, Journeyn SN, Choi JE, Rizvi SM, Qin A, Waninger JJ, Lang X, Chopra Z, El Naga I, Zhou J, Bian Y, Jiang L, Tezel A, Skvarce J, Achar RK, Sitto M, Rosen BS, Su F, Narayanan SP, Cao X, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Mayo C, Morgan MA, Schnewolf CA, Cuneo K, Kryczek I, Ma VT, Lao CD, Lawrence TS, Ramnath N, Wen F, Chinnaiyan AM, Cieslik M, Alva A, Zou W. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med* 2021; 27: 152-164 [PMID: 33398162 DOI: 10.1038/s41591-020-1131-x]
- 133 Wang G, Li J, Bojmar L, Chen H, Li Z, Tobias GC, Hu M, Homan EA, Lucotti S, Zhao F, Posada V, Oxley PR, Cioffi M, Kim HS, Wang H, Lauritzen P, Boudreau N, Shi Z, Burd CE, Zippin JH, Lo JC, Pitt GS, Hernandez J, Zambirinis CP, Hollingsworth MA, Grandgenett PM, Jain M, Batra SK, DiMaio DJ, Grem JL, Klute KA, Trippett TM, Egeblad M, Paul D, Bromberg J, Kelsen D, Rajasekhar VK, Healey JH, Matei IR, Jarnagin WR, Schwartz RE, Zhang H, Lyden D. Tumour extracellular vesicles and particles induce liver metabolic dysfunction. *Nature* 2023; 618: 374-382 [PMID: 37225988 DOI: 10.1038/s41586-023-06114-4]
- 134 Foerster F, Gairing SJ, Ilyas SI, Galle PR. Emerging immunotherapy for HCC: A guide for hepatologists. *Hepatology* 2022; 75: 1604-1626 [PMID: 35253934 DOI: 10.1002/hep.32447]
- 135 Zhu Y, Qin LX. Strategies for improving the efficacy of immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022; 21: 420-429 [PMID: 35977874 DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.08.003]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



预后营养指数、C反应蛋白、免疫球蛋白对老年胃癌根治术后并发症的早期预测价值

赵飞娟, 魏晓建

赵飞娟, 杭州市余杭区第三人民医院检验科 浙江省杭州市 311115

魏晓建, 杭州市余杭区第三人民医院普外科 浙江省杭州市 311115

赵飞娟, 主管技师, 研究方向为检验.

作者贡献分布: 赵飞娟负责文章立题撰写修改; 魏晓建负责文章文献资料查询收集整理.

通讯作者: 赵飞娟, 本科, 主治医师, 311115, 浙江省杭州市临平区瓶窑镇羊山湾路8号, 杭州市余杭区第三人民医院检验科. auxrd9k@163.com

收稿日期: 2025-08-12

修回日期: 2025-10-01

接受日期: 2025-11-14

在线出版日期: 2025-11-28

Early predictive value of prognostic nutritional index, C-reactive protein, and immunoglobulins for complications after radical gastrectomy in elderly patients with gastric cancer

Fei-Juan Zhao, Xiao-Jian Wei

Fei-Juan Zhao, Department of Laboratory Medicine, Third People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311115, Zhejiang Province, China

Xiao-Jian Wei, Department of General Surgery, Third People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311115, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Fei-Juan Zhao, Bachelor's Degree, Attending Physician, Department of Laboratory Medicine, Third People's Hospital of Yuhang District, No. 8 Yangshanwan Road, Pingyao Town, Linping District, Hangzhou 311115, Zhejiang Province, China. auxrd9k@163.com

Received: 2025-08-12

Revised: 2025-10-01

Accepted: 2025-11-14

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

The complexity of acute physiology and chronic health status scoring, surgical invasion scoring, and functional status scoring systems hinders their routine clinical application. Prognostic nutritional index (PNI) is an index for the comprehensive evaluation of nutrition and immune status through albumin and lymphocyte counts, which has been confirmed to be used for independent prediction of surgical site infection.

AIM

To explore the early predictive value of PNI, C-reactive protein (CRP), and immunoglobulins for complications after radical gastrectomy in elderly patients with gastric cancer.

METHODS

Two hundred elderly patients with gastric cancer were selected at our hospital from April 2023 to February 2025. They were divided into a complication group and a non-complication group depending on whether complications occurred within one month after surgery. The Propensity Score Matching (PSM) method was used to control for confounding factors. The changes in levels of PNI, CRP, immunoglobulin (Ig) M, IgG, and IgA were compared between the two groups before and after surgery. Smooth curve analysis was used to investigate their relationship with postoperative complications in elderly patients undergoing radical gastrectomy. Receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under the curve (AUC) were used to evaluate the predictive value of PNI, CRP, and immunoglobulins alone and in combination.

RESULTS

The incidence of postoperative complications in 200 elderly patients with gastric cancer was 23.00%. There were statistically significant differences in age, number

of comorbidities, vascular invasion, and resection range between the two groups before PSM ($P < 0.05$). However, there were no significant differences in baseline information between the two groups after PSM ($P > 0.05$). The level of CRP in the complication group was significantly higher than that of the non-complication group at 1 day before operation and 1 day and 3 days after operation, and the levels of PNI, IgM, IgG, and IgA were lower than those of the non-complication group ($P < 0.05$). Smooth curve analysis indicated a linear positive correlation between CRP levels and postoperative complications after radical gastrectomy in elderly patients with gastric cancer, as well as a linear negative correlation between CRP levels and PNI, IgM, IgG, and IgA levels ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the AUC values for predicting postoperative complications after radical gastrectomy in elderly patients with gastric cancer were all greater than 0.7 for PNI, CRP, and immunoglobulin levels on the day before surgery, the day after surgery, and the third day after surgery; over time, the AUC values gradually increased, and the AUC values of PNI, CRP, and immunoglobulins were the largest. The consistency of PNI, CRP, and immunoglobulins in the external validation set for predicting postoperative complications in elderly patients with gastric cancer after radical gastrectomy was 93.88%, and the $Kappa$ value was 0.847 (95% confidence interval: 0.736-0.965, $P < 0.001$). Immunoglobulin levels yielded the highest AUC value.

CONCLUSION

Early postoperative PNI, CRP, and immunoglobulin levels are important indicators for predicting complications after radical gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. Combined detection can significantly enhance predictive efficacy, and the indicators have a high prevalence rate and low cost, facilitating the application and promotion of risk prediction models in perioperative management.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radical gastrectomy for gastric cancer; Complications; Prediction; Prognostic nutritional index; Immunoglobulin; C-reactive protein

Citation: Zhao FJ, Wei XJ. Early predictive value of prognostic nutritional index, C-reactive protein, and immunoglobulins for complications after radical gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 863-872
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/863.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.863>

摘要

背景

目前, 急性生理学及慢性健康状况评分、手术侵袭度评分及功能状态评分系统等较为繁杂使其在实

际临床工作中应用受限。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是通过白蛋白、淋巴细胞计数综合评估营养及免疫状态的综合性指标, 已证实可用于手术部位感染的独立预测。

目的

探究预后PNI、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白对老年胃癌根治术后并发症的早期预测价值。

方法

选取2023-04/2025-02杭州市余杭区第三人民医院200例老年胃癌患者, 根据术后1 mo内并发症情况分为发生组与未发生组, 利用倾向性评分匹配法(Propensity Score Matching, PSM)控制混杂因素影响, 比较手术前后两组PNI、CRP、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) M、IgG、IgA水平变化, 采用平滑曲线分析其与老年胃癌根治术后并发症的关系, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及曲线下面积(area under the curve, AUC)评价PNI、CRP、免疫球蛋白单独及联合预测价值。

结果

200例老年胃癌患者术后并发症发生率为23.00%, PSM前发生组与未发生组在年龄、合并慢性病数量、脉管浸润、切除范围方面比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), PSM后两组基线资料比较无显著差异($P > 0.05$); 术前1 d、术后1 d、3 d发生组CRP水平显著高于未发生组, PNI、IgM、IgG、IgA水平低于未发生组($P < 0.05$); 平滑曲线显示, CRP水平与老年胃癌根治术后并发症呈线性正相关关系, 与PNI、IgM、IgG、IgA水平呈线性负相关关系($P < 0.05$); ROC分析显示, 术前1 d、术后1 d、3 d PNI、CRP、免疫球蛋白水平预测老年胃癌根治术后并发症的AUC均 > 0.7 , 并随时间延长, AUC值逐步升高, 且PNI、CRP、免疫球蛋白联合预测的AUC值最大; 外部验证集中PNI、CRP、免疫球蛋白联合预测老年胃癌根治术后并发症的结果与临床实际一致性为93.88%, $Kappa$ 值为0.847(95%CI: 0.736-0.965, $P < 0.001$)。

结论

术后早期PNI、CRP及免疫球蛋白水平是预测老年胃癌根治术后并发症的重要指标, 联合检测可显著提升预测效能, 且指标检测普及率高、成本低, 有助于风险预测模型在围术期管理中的应用和推广。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌根治术; 并发症; 预测; 预后营养指数; 免疫球蛋白; C反应蛋白

核心提要: 本研究首次同步纳入营养指数、C反应蛋白及免疫球蛋白三类检测简便且成本低廉指标, 旨在为老年胃癌患者提供早期、高效及经济的术后并发症预警体系, 从而指导个体化围手术期管理, 为加速康复进程、改善预后奠定基础。

文献来源: 赵飞娟, 魏晓建. 预后营养指数、C反应蛋白、免疫球蛋白对老年胃癌根治术后并发症的早期预测价值. 世界华人消化杂志 2025; 33(11): 863–872

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/863.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcj.v33.i11.863>

0 引言

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤, 2024年流行病学统计, 我国癌症死亡病例为257.42万, 其中胃癌所致死亡人数高达26.04万, 占全国癌症死亡的10.1%, 癌症死亡原因排名第三位^[1,2]。随着老龄化加剧, 60岁以上人群患病率远超其他年龄段, 且老年患者因营养储备不足、生理机能衰退及免疫应答减弱, 胃癌根治术后并发症风险显著增加, 严重影响其康复进程及预后^[3,4]。因此, 早期识别高危患者并予以针对性干预至关重要。目前, 急性生理学及慢性健康状况评分、手术侵袭度评分及功能状态评分系统等是临床实践中评估术后并发症的常用方法, 但评估方法较为繁杂使其在实际临床工作中应用受限。此外, 从血清学方面分析, 现有预测模型多依赖单一指标, 缺乏对炎症、营养及免疫协同作用的综合评估。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是通过白蛋白、淋巴细胞计数综合评估营养及免疫状态的综合性指标, 已证实可用于手术部位感染的独立预测^[5]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为一种急性炎症标志物, 在胃癌预后预测中展现潜力^[6], 但其对胃癌术后并发症的早期监测尚缺乏系统研究。免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) M、IgG、IgA是一类具有抗菌能力、增强免疫功能的蛋白质, 其水平变化可直接反映机体免疫状态, 而免疫系统紊乱是术后感染的主要诱因^[7]。鉴于此, 本研究首次同步纳入PNI、CRP及免疫球蛋白三类检测简便且成本低廉指标, 旨在为老年胃癌患者提供早期、高效及经济的术后并发症预警体系, 从而指导个体化围手术期管理, 为加速康复进程、改善预后奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2023-04/2025-02杭州市余杭区第三人民医院200例老年胃癌患者, 纳入标准: 年龄 ≥ 60 岁, 符合2022年版《胃癌诊疗指南》^[8]诊断标准并接受胃癌根治术治疗; 近半年无激素药物或非甾体抗炎药使用史; 患者及其家属知情同意。排除标准: 胃部手术史者; 合并其他恶

性肿瘤者; 严重肝肾功能不全者; 术前存在感染未控制者; 合并全身系统免疫性疾病、血液系统疾病者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集方法: 术前1 d通过结构化问卷收集患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、合并慢性病数量等资料; 诊疗过程中实时采集肿瘤部位、肿瘤直径、切除范围、手术时间及出血量, 并根据病理科医师术后标本诊断报告收集分化程度、肿瘤直径、脉管浸润等信息。

1.2.2 CRP、免疫球蛋白、PNI检测: 分别于术前1 d、术后1 d、术后3 d采集患者空腹外周静脉血5 mL, 采用GFX105型离心机(北京万通科盛科技公司), 参数设定: 3000 r/min, 10 min, 半径10 cm, 留取血清置于-20 °C冰箱保存。采用酶联免疫吸附法检测血清CRP, 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司; 另取同次采集的全血样本, 采用免疫比浊法检测IgM、IgG、IgA; 根据白蛋白及淋巴细胞计算PNI, $PNI = \text{血清白蛋白(g/L)} + \text{淋巴细胞总数}(\times 10^9/\text{L}) \times 5$ 。

1.2.3 并发症评估及分组: 参照Clavien-Dindo分级标准^[9]及术后并发症诊断相关共识^[10], 其中I级并发症为背离术后恢复过程, 但不许手术、介入或药物干预, 可接受的治疗涉及退热药、止吐药、利尿剂、止痛剂及理疗等; II级为需用I级以外药物治疗, 包括需要全胃肠外营养和输血; IIIa级为干预不需全麻; IIIb级为干预需全麻; IVa级为单脏器功能不全; IVb级为多器官功能不全; V级为死亡。统计胃癌根治术后1个月内 $\geq$ II级并发症, 当同一患者并发多个并发症时统计最严重的并发症, 且不予重复统计。根据并发症发生情况分为发生组与未发生组。

统计学处理 应用SPSS 26.0统计学分析, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验; 计量资料用(mean $\pm$ SD)表示, t 检验; 采用1:1最邻近匹配法(卡钳值设为0.02)行倾向性评分匹配法(Propensity Score Matching, PSM)匹配, 以减少混杂因素影响; 平滑曲线分析PNI、CRP、免疫球蛋白与老年胃癌根治术后并发症的关系; 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评价PNI、CRP、免疫球蛋白对老年胃癌根治术后并发症的预测价值。 $P < 0.05$ 即差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 200例老年胃癌患者术后出现并发症者共有46例(23.00%), 未发生并发症者共有154例(77.00%), 分别归入发生组与未发生组。PSM前发生组与未发生组在年龄、合并慢性病数量、脉管浸润、

表 1 两组基线资料比较

资料	PSM前				PSM后			
	发生组(n = 46)	未发生组(n = 154)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	发生组(n = 46)	未发生组(n = 46)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.023	0.878			0.044	0.834
男	26(56.52)	89(57.79)			26(56.52)	25(54.35)		
女	20(43.48)	65(42.21)			20(43.48)	21(45.65)		
年龄(岁)	71.35 ± 4.10	68.26 ± 3.85	4.705	<0.001	71.35 ± 4.10	70.12 ± 4.32	1.714	0.088
BMI(kg/m ²)	19.89 ± 1.56	20.23 ± 2.01	1.056	0.292	19.89 ± 1.56	20.05 ± 1.98	0.503	0.615
合并慢性病数量			6.969	0.031			0.483	0.785
0	12(26.09)	56(36.36)			12(26.09)	15(32.61)		
1	16(34.78)	67(43.51)			16(34.78)	15(32.61)		
≥2	18(39.13)	31(20.13)			18(39.13)	16(34.78)		
肿瘤部位			0.218	0.897			0.651	0.722
胃窦幽门部	28(60.87)	91(59.09)			28(60.87)	26(56.52)		
胃底贲门部	11(23.91)	35(22.73)			11(23.91)	10(21.74)		
胃体部	7(15.22)	28(18.18)			7(15.22)	10(21.74)		
临床分期			0.007	0.994			0.381	0.703
I 期	15(32.61)	52(33.77)			15(32.61)	16(34.78)		
II 期	20(43.48)	63(40.91)			20(43.48)	21(45.65)		
III 期	11(23.91)	39(25.32)			11(23.91)	9(19.57)		
分化程度			0.081	0.775			0.045	0.832
中低分化	19(41.3)	60(38.96)			19(41.3)	18(39.13)		
高分化	27(58.7)	94(61.04)			27(58.7)	28(60.87)		
肿瘤直径(cm)			0.116	0.733			0.198	0.656
<5	32(69.57)	103(66.88)			32(69.57)	30(65.22)		
≥5	14(30.43)	51(33.12)			14(30.43)	16(34.78)		
脉管浸润			0.086	0.769			0.806	0.369
有	8(17.39)	24(15.58)			8(17.39)	5(10.87)		
无	38(82.61)	130(84.42)			38(82.61)	41(89.13)		
切除范围			7.331	0.026			0.441	0.802
远端胃大部切除术	11(23.91)	46(29.87)			11(23.91)	13(28.26)		
近端胃切除术	16(34.78)	75(48.70)			16(34.78)	16(34.78)		
全胃切除术	19(41.3)	33(21.43)			19(41.3)	17(36.96)		
手术时间(min)			0.541	0.462			0.183	0.669
<180	29(63.04)	106(68.83)			29(63.04)	27(58.7)		
≥180	17(36.96)	48(31.17)			17(36.96)	19(41.3)		
术中出血量			0.116	0.733			0.046	0.830
<250	28(60.87)	98(63.64)			28(60.87)	29(63.04)		
≥250	18(39.13)	56(36.36)			18(39.13)	17(36.96)		

BMI: 身体质量指数.

切除范围方面比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 采用PSM匹配, 最终发生组与未发生组各46例. PSM后两组基线资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 均衡可比, 见表1.

2.2 两组手术前后PNI、CRP、免疫球蛋白水平比较
术前1 d、术后1 d和术后3 d发生组CRP水平显著高于未发生组, PNI、IgM、IgG、IgA水平显著低于未发生组, 且术后1 d、术后3 d两组CRP水平均较术前1 d升高,

表 2 两组手术前后PNI、CRP、免疫球蛋白水平比较(mean ± SD)

时间	组别	n	PNI	CRP(mg/L)	IgM(g/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)
术前1 d	发生组	46	41.25 ± 3.75	64.68 ± 10.65	1.25 ± 0.32	10.23 ± 1.89	2.29 ± 0.43
	未发生组	46	44.32 ± 4.20	56.10 ± 9.77	1.40 ± 0.34	11.36 ± 1.92	2.71 ± 0.41
	t值		3.698	4.026	2.179	2.845	4.794
	P值		4.026	<0.001	0.032	0.006	<0.001
术后1 d	发生组	46	38.71 ± 4.02 ^a	92.62 ± 13.60 ^a	1.16 ± 0.30 ^a	6.53 ± 1.10 ^a	1.85 ± 0.37 ^a
	未发生组	46	41.26 ± 5.37 ^a	81.79 ± 15.16 ^a	1.30 ± 0.31 ^a	7.26 ± 0.96 ^a	2.24 ± 0.40 ^a
	t值		2.578	3.601	2.201	3.391	4.854
	P值		0.012	0.001	0.030	0.001	<0.001
术后3 d	发生组	46	36.37 ± 5.37 ^a	106.44 ± 15.57 ^a	1.02 ± 0.31 ^a	4.21 ± 0.53 ^a	1.21 ± 0.32 ^a
	未发生组	46	39.20 ± 6.15 ^a	93.62 ± 13.95 ^a	1.21 ± 0.32 ^a	5.62 ± 0.74 ^a	1.75 ± 0.36 ^a
	t值		2.351	4.159	2.892	10.506	7.604
	P值		0.021	<0.001	0.005	<0.001	<0.001

^a*P*<0.05, 与术前1 d比较. PNI: 术后营养指数; CRP: C反应蛋白; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A.

PNI、IgM、IgG、IgA水平均较术前1 d降低(*P*<0.05), 见表2.

2.3 PNI、CRP、免疫球蛋白水平与老年胃癌根治术后并发症的关系 根据近因效应选择术后3 d PNI、CRP、免疫球蛋白水平绘制平滑曲线评估其与老年胃癌根治术后并发症的关系, 拟合发现CRP水平与老年胃癌根治术后并发症呈线性正相关关系, PNI、IgM、IgG、IgA水平与老年胃癌根治术后并发症呈线性负相关关系(*P*<0.05), 见图1.

2.4 PNI、CRP、免疫球蛋白水平早期预警老年胃癌根治术后并发症的价值 以术后发生并发症为阳性, 术后未发生并发症为阴性, 绘制预测老年胃癌根治术后并发症的ROC曲线. 结果显示, 术后1 d、3 d PNI、CRP、免疫球蛋白水平预测老年胃癌根治术后并发症的AUC均>0.7, 并随时间延长, AUC值逐步升高, 且PNI、CRP、免疫球蛋白联合预测的AUC值最大, 见图2、表3.

2.5 PNI、CRP、免疫球蛋白水平联合预测老年胃癌根治术后并发症的外部验证 另选取2025-03/2025-06杭州市余杭区第三人民医院49例老年胃癌患者作为外部验证集, 术后发生并发症11例, 未发生并发症38例. 在外部验证集中术后3 d的PNI、CRP、免疫球蛋白联合预测老年胃癌根治术后并发症的结果与临床实际一致性为93.88%, *Kappa*值为0.847(95%CI: 0.736-0.965, *P*<0.001), 见表4.

3 讨论

胃癌作为全球高发恶性肿瘤, 根治性手术仍是其主要治疗手段^[11]. 受逐渐衰退的生理状态影响, 老年患者术后

并发症风险增高, 相关报告指出^[12], 相比年轻人群, 老年胃癌患者术后并发症发生率明显升高. 本研究调查发现, 老年患者胃癌根治术后并发症发生率为23.00%, 低于徐少强^[13]报道的47.70%, 高于涂远辉^[14]报告的16.30%, 这一结果可能源于人群分层、定义及不同地区管理策略的差异, 而建立早期预警系统对高危人群实施预防性干预, 有助于降低并发症相关死亡率和医疗成本.

营养不良是引起恶性肿瘤患者并发症及预后不良的常见原因之一, 目前临床有多种营养筛查工具, 如主观整体评估、微型营养评估及营养风险筛查2002等, 但其操作繁琐且难以准确评估机体内环境^[15,16]. PNI涉及白蛋白值及淋巴细胞计数2项参数, 易获取且计算简便, 其中白蛋白主要由肝实质细胞合成, 可反映机体营养状态, 被证实是恶性肿瘤预后不良的独立危险因素^[17]. 淋巴细胞在一定程度上可反映机体炎症及免疫状况, 参与肿瘤细胞的凋亡和破坏过程, 是抗肿瘤免疫的重要组成部分, 其数量减少会对肿瘤患者预后造成不良影响^[18]. PNI整合了白蛋白、淋巴细胞2个指标进行评价, 相较于单一指标, 其敏感性更强. 本研究发现, 发生组术前1 d PNI已明显低于未发生组, 与以往报道的低PNI增加术后感染风险的结论一致^[19], 且术后进一步降低, 考虑与手术创伤及术后营养摄入不足有关. 此外, 本研究新发现PNI与术后并发症呈线性负相关关系, 这种关系可进一步提升其作为预警指标的敏感性. PNI数值变化可准确反映免疫、营养及炎症的微小波动^[20]. 线性负相关意味着PNI每降低1个单位, 术后并发症风险即按固定比例增加, 这种量化关系可协助临床通过常规检测即可获取早期风险信号. 此外, 需要注意的是术后早期PNI动态监测对术后

表 3 PNI、CRP、免疫球蛋白水平早期预警老年胃癌根治术后并发症的价值

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度	特异度	P值
PNI						
术前1 d	0.716	0.613–0.805	36.20	71.74	65.22	<0.001
术后1 d	0.720	0.617–0.809	38.96	72.32	61.57	<0.001
术后3 d	0.753	0.652–0.837	41.65	73.10	64.28	<0.001
CRP						
术前1 d	0.711	0.607–0.801	80.53 mg/L	76.79	60.87	<0.001
术后1 d	0.716	0.612–0.805	118.92 mg/L	76.09	60.87	<0.001
术后3 d	0.761	0.661–0.844	126.53 mg/L	80.43	65.22	<0.001
IgM						
术前1 d	0.730	0.627–0.817	1.32 g/L	84.78	60.87	<0.001
术后1 d	0.732	0.630–0.819	1.21 g/L	76.09	65.22	<0.001
术后3 d	0.786	0.688–0.865	1.09 g/L	65.22	80.43	<0.001
IgG						
术前1 d	0.742	0.640–0.828	10.76 g/L	63.04	78.26	<0.001
术后1 d	0.759	0.659–0.842	6.85 g/L	76.09	73.91	<0.001
术后3 d	0.774	0.675–0.855	4.38 g/L	67.39	76.09	<0.001
IgA						
术前1 d	0.720	0.617–0.809	2.46 g/L	63.04	76.09	<0.001
术后1 d	0.742	0.640–0.827	1.98 g/L	60.87	78.26	<0.001
术后3 d	0.769	0.669–0.850	1.42 g/L	69.57	76.09	<0.001
联合预测						
术前1 d	0.896	0.815–0.950	–	82.61	84.78	<0.001
术后1 d	0.909	0.831–0.959	–	82.61	89.13	<0.001
术后3 d	0.920	0.844–0.966	–	86.96	84.78	<0.001

AUC: 曲线下面积; PNI: 术后营养指数; CRP: C反应蛋白; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A; ROC: 受试者工作特征曲线.

并发症具有阶梯式预警意义, 其预测价值随时间推移而增加, 推测可能与并发症进程及对机体损害有关.

CRP主要是由肝脏合成的急性时相蛋白, 通常以微量形式存在, 其升高速度和幅度可直接反映组织损伤和感染严重程度^[21]. 既往有研究显示^[22], 术后1 d、3 d时术后有无并发症患者CRP水平并无明显差异, 但本研究结果与之不同, 在本研究中发生组术后1 d CRP即明显升高, 术后3 d持续攀升, 与未发生组存在显著差异($P<0.05$), 印证了CRP作为早期预警指标的可靠性, CRP可在症状出现前24-48 h明显升高, 尤其对于腹腔脓肿、吻合口瘘、肺部感染等并发症具有重要的预警价值. 此外, 老年患者术后CRP持续升高, 受机体代谢及修复能力影响导致炎症持续激活, 通过炎症细胞因子级联反应继续加重组织损伤, 显著增加术后并发症风险^[23]. 免疫球蛋白是体液免疫的重要成分, 胃癌患者常因营养障碍、肿瘤消耗及手术创伤等因素致使免疫功能受损, 而免疫球蛋白

水平动态变化可有效反映这一过程. 研究显示^[24], 胃癌患者术前IgM、IgG、IgA水平明显低于健康人群, 表明其免疫功能处于抑制状态. 另有研究发现^[25,26], 持续免疫低下与术后感染风险密切相关. 本研究发现, 发生组患者在术前1 d即存在免疫球蛋白基础水平低下, 且术后1 d、3 d呈持续性下降趋势, 明显低于未发生组($P<0.05$), 这一现象揭示了老年胃癌患者围术期免疫功能的耗竭过程. 值得注意的是, 免疫球蛋白水平与术后并发症发生呈显著线性负相关($P<0.05$), 提示免疫球蛋白水平变化与胃癌根治术后并发症的发生具有明显关联性.

本研究首次在老年胃癌群体中构建了PNI、CRP与免疫球蛋白的动态预测术后并发症的早期预警体系, 结果发现其预测效能随术后时间推移而增强, 这一结果揭示了术后并发症发生的病理生理进程: 术前1 d异常反映了患者存在高风险基础, 如老年患者机体功能衰退、营养储备不足、肿瘤慢性消耗及免疫低下等, 术后1 d指标

表 4 外部验证集联合预测结果与临床实际比较

联合预测	临床实际		合计	一致性(%)	Kappa值	95%CI	P值
	发生	未发生					
发生	9	1	10	93.88	0.847	0.736–0.965	<0.001
未发生	2	37	39				
合计	11	38	49				

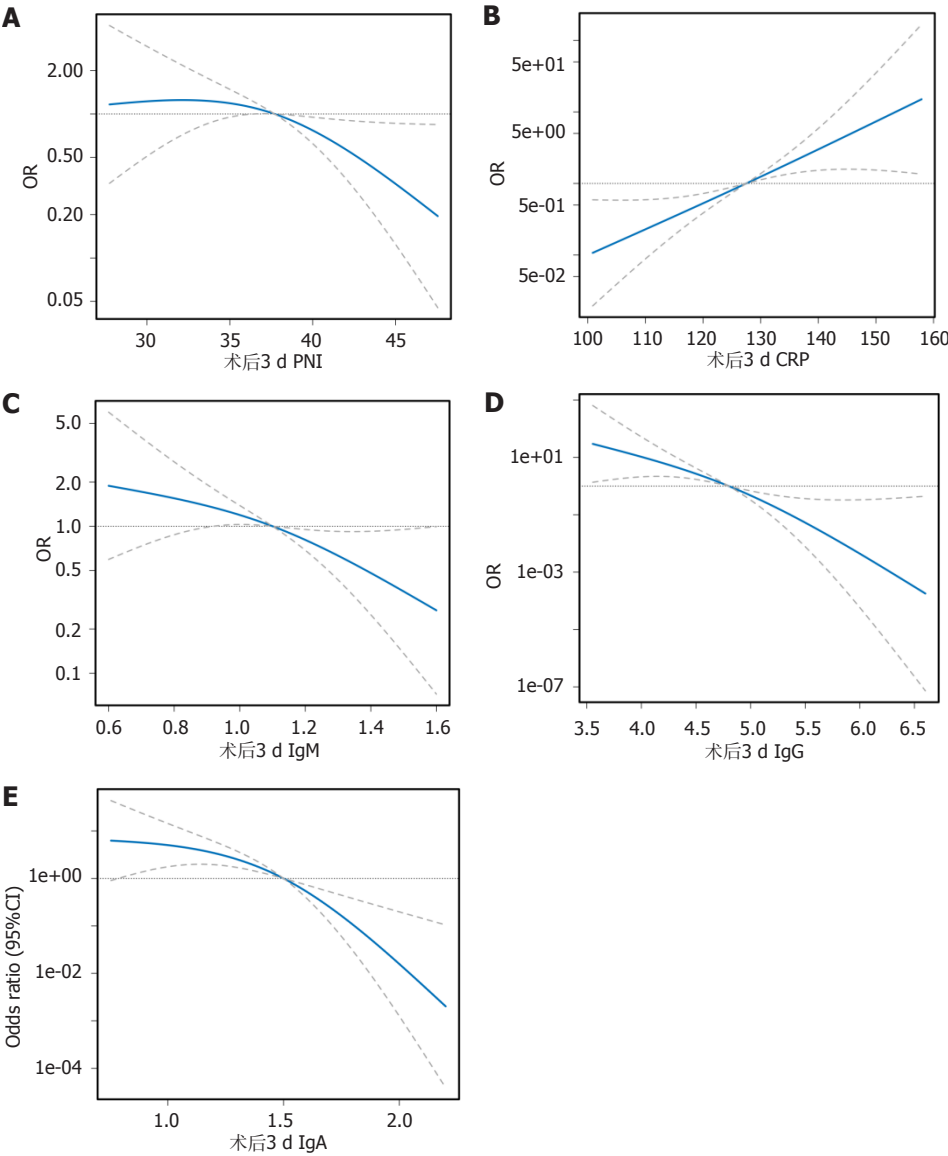


图 1 PNI、CRP、免疫球蛋白水平与术后并发症的关系. A: PNI与术后并发症的关系; B: CRP与术后并发症的关系; C: IgM与术后并发症的关系; D: IgG与术后并发症的关系; E: IgA与术后并发症的关系. PNI: 术后营养指数; CRP: C反应蛋白; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A.

剧变与手术创伤相关, 导致CRP急剧上升, 加速免疫球蛋白耗竭, 而PNI因淋巴细胞重分布及白蛋白加速分解而出现异常; 至术后3 d, CRP持续攀升, PNI、免疫球蛋白进行性下降, 这种随时间动态变化的特征使术后3 d成为预测的最佳窗口, 此时免疫失衡及炎症达到峰值, 且

早于诸多并发症的临床表现. 此外, 术后3 d PNI、CRP与免疫球蛋白三联指标的整合使AUC高达0.920, 显著优于任一单个指标($P<0.05$), 该联合预测体系涵盖了营养、炎症及免疫防御评估, 且PNI的纳入更契合老年胃癌患者营养不良问题, 对于术后并发症的预测具有积极

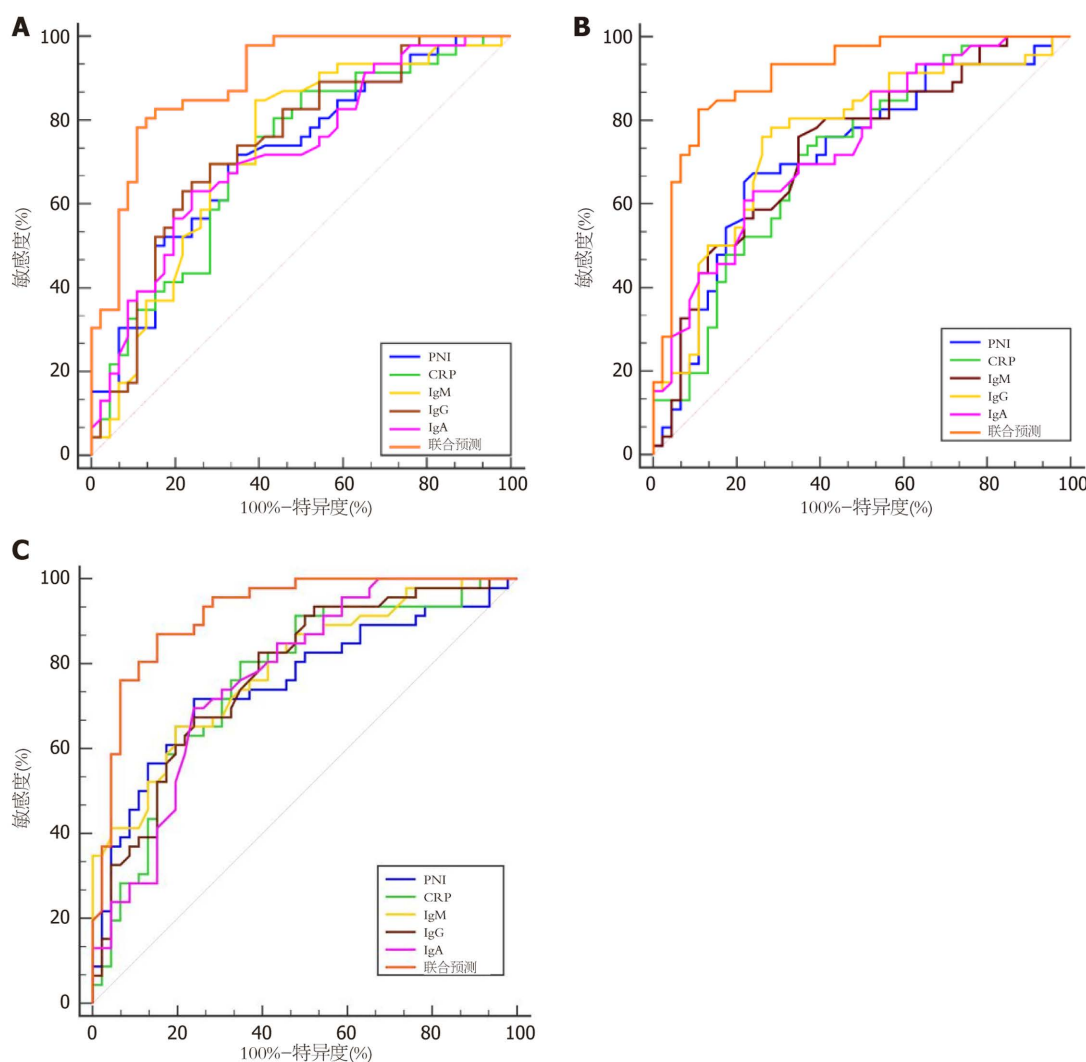


图2 PNI、CRP、免疫球蛋白水平早期预警术后并发症的ROC曲线. A: 术前1 d; B: 术后1 d; C: 术后3 d. PNI: 预后营养指数; CRP: C反应蛋白; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A; ROC: 受试者工作特征曲线.

意义. 同时, 本研究通过ROC明确了在不同时间点各指标的最佳截断值, 这些具体数值能为临床进行风险分层提供直接依据. 如术后3 d $\text{PNI} \leq 41.65$ 、 $\text{CRP} \geq 126.53 \text{ mg/L}$ 、 $\text{IgM} \leq 1.09 \text{ g/L}$ 均可被视为识别高危人群的界值. 基于这些阈值临床可将患者划分为高/低风险群体, 有助于对高危患者实施更积极、更早的靶向干预, 如预防性抗感染、优化免疫调节或强化营养支持等, 最终实现医疗资源的合理配置和并发症的精准预防. 另外, 在外部验证中, 联合预测术后并发症的结果与临床实际一致性为93.88%, 充分证实了联合预测具有良好的可靠性和普适性, 为其临床转化应用提供了有力证据.

4 结论

综上, 术后早期PNI、CRP及免疫球蛋白水平是预测老年胃癌根治术后并发症的重要指标, 联合检测可显著提升预测效能, 且指标检测普及率高、成本低, 有助于预测体系在围术期管理中的应用和推广. 此外, 本研究尚

存局限性: 首先, 尽管采用了PSM控制混杂因素, 但并发症发生组样本量相对有限(仅46例), 且为单中心研究, 这可能会研究结论的普适性产生一定影响; 其次, 虽然进行了外部验证, 但病例均来源于同一家医疗机构, 诊疗模式和患者群体相对固定, 结果的外推性有待进一步验证. 未来有必要开展大样本量的多中心研究, 并纳入更为广泛的临床指标, 以建立更具泛化能力的预测模型, 为临床决策提供更全面的试验依据.

文章亮点

实验背景

目前, 急性生理学及慢性健康状况评分、手术侵袭度评分及功能状态评分系统等较为繁杂使其在实际临床工作中应用受限. 预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是通过白蛋白、淋巴细胞计数综合评估营养及免疫状态的综合性指标, 已证实可用于手术部位感染的独

立预测。

实验动机

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为一种急性炎症标志物, 在胃癌预后预测中展现潜力, 但其对胃癌术后并发症的早期监测尚缺乏系统研究。

实验目标

探究预后PNI、CRP、免疫球蛋白对老年胃癌根治术后并发症的早期预测价值。

实验方法

选取200例老年胃癌患者, 分为发生组与未发生组, 利用倾向性评分匹配法控制混杂因素影响, 比较手术前后两组PNI、CRP、免疫球蛋白M、IgG、IgA水平变化, 采用平滑曲线分析其与老年胃癌根治术后并发症的关系, 采用受试者工作特征曲线及曲线下面积评价PNI、CRP、免疫球蛋白单独及联合预测价值。

实验结果

200例老年胃癌患者术后并发症发生率23%。PSM前发生组与未发生组在年龄等4方面差异显著, PSM后无差异。发生组CRP水平显著高于未发生组, PNI及免疫球蛋白水平显著低于未发生组。CRP水平与并发症呈线性正相关, PNI及免疫球蛋白水平呈线性负相关。PNI、CRP、免疫球蛋白联合预测并发症的曲线下面积值最大且随时间延长逐步升高。外部验证集联合预测结果与临床实际一致性93.88%, *Kappa*值0.847。

实验结论

术后早期PNI、CRP及免疫球蛋白水平是预测老年胃癌根治术后并发症的重要指标, 联合检测可显著提升预测效能, 且指标检测普及率高、成本低, 有助于风险预测模型在围术期管理中的应用和推广。

展望前景

本研究尚存局限性: 首先, 可能会研究结论的普适性产生一定影响; 其次, 结果的外推性有待进一步验证。未来有必要开展大样本量的多中心研究, 以建立更具泛化能力的预测模型, 为临床决策提供更全面的试验依据。

5 参考文献

- Etoh T, Ohyama T, Sakuramoto S, Tsuji T, Lee SW, Yoshida K, Koeda K, Hiki N, Kunisaki C, Tokunaga M, Otsubo D, Takagane A, Misawa K, Kinoshita T, Cho H, Doki Y, Nunobe S, Shiraishi N, Kitano S; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group (JLSSG). Five-Year Survival Outcomes of Laparoscopy-Assisted vs Open Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: The JLSSG0901 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2023; 158: 445-454 [PMID: 36920382 DOI: 10.1001/jamasurg.2023.0096]

- 马越, 陈伟, 刘宝英, 付丹丹, 周彤. Hp、RASAL2、CDH1及TP53对胃癌前病变与早期胃癌的鉴别诊断价值. 临床误诊误治 2024; 37: 39-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.11.008]
- Bausys A, Luksta M, Anglickiene G, Maneikiene VV, Kryzauskas M, Rybakovas A, Dulskas A, Kuliavas J, Stratilatovas E, Macijauskienė L, Simbelyte T, Celutkienė J, Jamontaite IE, Cirtautas A, Lenickiene S, Petrauskienė D, Cikanaviciute E, Gaveliene E, Klimaviciute G, Rauduvyte K, Bausys R, Strupas K. Effect of home-based prehabilitation on postoperative complications after surgery for gastric cancer: randomized clinical trial. *Br J Surg* 2023; 110: 1800-1807 [PMID: 37750588 DOI: 10.1093/bjs/znad312]
- Obana A, Iwasaki K, Suwa T. Impact of postoperative complications on gastric cancer survival. *Surgery* 2025; 178: 108873 [PMID: 39433448 DOI: 10.1016/j.surg.2024.09.031]
- Huang Z, Wang H, Da Y, Liu S, Zheng W, Li F. Do nutritional assessment tools (PNI, CONUT, GNRI) predict adverse events after spinal surgeries? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2024; 19: 289 [PMID: 38735935 DOI: 10.1186/s13018-024-04771-3]
- 孟洁, 康亚丽, 任更朴, 张丽媛, 于艳艳. 术前外周血纤维蛋白原与前白蛋白比值、C反应蛋白与前白蛋白比值、C反应蛋白与白蛋白比值与胃癌患者预后关系研究. 陕西医学杂志 2024; 53: 987-990 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2024.07.027]
- Chan K, Loh CYY. Early postoperative infection in patient with IgM deficiency. *Int Wound J* 2024; 21: e70003 [PMID: 39016243 DOI: 10.1111/iwj.70003]
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版). 中华消化外科杂志 2022; 21: 1137-1164 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00432]
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196 [PMID: 19638912 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2]
- 中国胃肠肿瘤外科联盟, 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 中国胃肠肿瘤外科术后并发症诊断登记规范专家共识(2018版). 中国实用外科杂志 2018; 38: 589-595 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.06.01]
- Zhang KC, Lu CR, Zhang BL. Preoperative evaluation of gastric cancer and risk factors for postoperative complications. *Chin J Gastrointest Surg* 2023; 26: 144-147
- Junttila A, Helminen O, Helmiö M, Huhta H, Jalkanen A, Kallio R, Koivukangas V, Kokkola A, Laine S, Lietzen E, Louhimo J, Meriläinen S, Pohjanen VM, Rantanen T, Ristimäki A, Räsänen JV, Saarnio J, Sihvo E, Toikkanen V, Tyrväinen T, Valtola A, Kauppila JH; FINEGO Group. Comparison of Postoperative Complications After Gastrectomy for Gastric Cancer with Antecolic Versus Retrocolic Reconstruction: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol* 2024; 31: 5263-5272 [PMID: 38750189 DOI: 10.1245/s10434-024-15415-5]
- 徐少强. 老年胃癌患者术后并发症的影响因素分析及PNI联合NLR对并发症的预测价值. 山西医科大学 2023
- 涂远辉. 胃癌根治术后并发症预测模型的构建及应用--基于逻辑回归和决策树算法. 广西医科大学 2021
- Kang MK, Lee HJ. Impact of malnutrition and nutritional support after gastrectomy in patients with gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2024; 8: 534-552 [PMID: 38957563 DOI: 10.1002/ags3.12788]
- Triantafyllidis JK, Papakontantinou J, Antonakis P, Konstadoulakis MM, Papalois AE. Enteral Nutrition in Operated-On Gastric Cancer Patients: An Update. *Nutrients* 2024; 16: 1639 [PMID: 38892572 DOI: 10.3390/nu16111639]
- 李新, 毛昀, 王立凤, 张纯, 张建伟, 葛捷. 血清PNI、LMR、ALB/GLB与老年非小细胞肺癌患者治疗疗效及预后的关系研究. 现代生物医学进展 2024; 24: 2699-2703, 2718 [DOI: 10.13241/j.cnki.

- pmb.2024.14.018]
- 18 Momokita M, Abe A, Shibata K, Hayashi H, Furuta H, Taniguchi S, Nakayama A. Prognostic Nutritional Index in Patients With End-Stage Oral Cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2023; 40: 396-400 [PMID: 35579196 DOI: 10.1177/10499091221102581]
- 19 杨凯, 侯丁聪, 段少先, 毕怡, 谢炎, 张骊, 蒋文涛. PNI、LMR、MELD对肝移植术后早期肺部感染的预测价值. *天津医药* 2024; 52: 1041-1045 [DOI: 10.11958/20240184]
- 20 Tobing E, Tansol C, Tania C, Sihombing AT. Prognostic Nutritional Index (PNI) as Independent Predictor of Poor Survival in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2024; 22: 102142 [PMID: 39079465 DOI: 10.1016/j.clgc.2024.102142]
- 21 Libérale G. Invited Editorial About the Clinical Significance of "Predictive Value of C-Reactive Protein for Infectious Complications After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Single-Center Prospective Study" by Charbonneau et al: Postoperative CRP to Predict Postoperative Complications: A Myth or Reality? *Ann Surg Oncol* 2024; 31: 8488-8490 [PMID: 39375261 DOI: 10.1245/s10434-024-16339-w]
- 22 Bona D, Danelli P, Sozzi A, Sanzi M, Cayre L, Lombardo F, Bonitta G, Cavalli M, Campanelli G, Aiolfi A. C-reactive Protein and Procalcitonin Levels to Predict Anastomotic Leak After Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2023; 27: 166-179 [PMID: 36175720 DOI: 10.1007/s11605-022-05473-z]
- 23 Calu V, Piriianu C, Miron A, Grigorean VT. Utilizing C-Reactive Protein (CRP) and CRP Ratios for Early Detection of Postoperative Complications Following Rectal Cancer Surgery. *Life (Basel)* 2024; 14: 1465 [PMID: 39598263 DOI: 10.3390/life14111465]
- 24 Zhu RH, Li PC, Zhang J, Song HH. Impact of minimally invasive surgery on immune function and stress response in gastric cancer patients. *World J Gastrointest Surg* 2024; 16: 2484-2493 [PMID: 39220065 DOI: 10.4240/wjgs.v16.i8.2484]
- 25 Van Roy Z, Arumugam P, Bertrand BP, Shinde DD, Thomas VC, Kielian T. Tissue niche influences immune and metabolic profiles to *Staphylococcus aureus* biofilm infection. *Nat Commun* 2024; 15: 8965 [PMID: 39420209 DOI: 10.1038/s41467-024-53353-8]
- 26 Imlay H, Seibert AM, Hanson KE. Pathogen-agnostic immune biomarkers that predict infection after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2023; 25: e14020 [PMID: 36705292 DOI: 10.1111/tid.14020]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》由天津科学技术出版社出版。

全书分总论和各论两大部分, 总论分别介绍腹膜的临床解剖学、病理生理学; 腹水的病因学、基本发病因素; 腹水的临床诊断、内镜诊断、实验室诊断和影像诊断; 腹水的内科治疗、内镜治疗、恶性腹水的放化疗; 突出介绍了顽固性腹水诊断、鉴别诊断和治疗的现状和进展; 为了阐明我国医学中医特色, 专章介绍腹水的中医诊断、鉴别诊断与治疗; 随着肝移植的逐步开展, 对肝移植引起腹水的发病机制与处理也做了专题介绍。各论分别对肝脏、胰腺、肿瘤、心脏、肾脏、血液、内分泌与代谢、免疫系统等疾病, 以及药物、中毒、营养等引起腹水的诊断、鉴别诊断与治疗做了详尽论述。全书96万余字, 图文并茂, 是目前国内最新的有关腹水诊治方面的专著, 内容实用, 面向基层, 可供消化内科、临床相关科室诊治腹水时参考使用。本书定价128.00元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332392; 联系人: 何老师。

钆塞酸二钠MRI对常规磁共振不典型强化肝硬化结节恶性转化的预测价值

吕小娇, 徐婷婷, 吴琼

吕小娇, 徐婷婷, 吴琼, 金华市人民医院放射科 浙江省金华市 321001

吕小娇, 本科, 主治医师, 研究方向为胸部和心血管。

作者贡献分布: 吕小娇负责立项实施研究和撰写文章; 徐婷婷负责资料统计整理; 吴琼负责文章部分修改和文献查找。

通讯作者: 吕小娇, 本科, 主治医师, 321001, 浙江省金华市金东区丹溪东路267号, 金华市人民医院放射科. vlxg7rp@163.com

收稿日期: 2025-09-29

修回日期: 2025-11-03

接受日期: 2025-11-14

在线出版日期: 2025-11-28

Predictive value of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for malignant transformation of cirrhosis nodules with atypical enhancement on conventional magnetic resonance

Xiao-Jiao Lv, Ting-Ting Xu, Qiong Wu

Xiao-Jiao Lv, Ting-Ting Xu, Qiong Wu, Department of Radiology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321001, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jiao Lv, Bachelor's Degree, Chief Physician, Department of Radiology, Jinhua People's Hospital, No. 267 Danxi East Road, Jindong District, Jinhua 321001, Zhejiang Province, China. vlxg7rp@163.com

Received: 2025-09-29

Revised: 2025-11-03

Accepted: 2025-11-14

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

Conventional magnetic resonance imaging (MRI) has

significant limitations in the assessment of atypically enhancing nodules. Some nodules exhibit no obvious enhancement or have blurred enhancement during the arterial phase, making it difficult to make an accurate diagnosis and potentially leading to missed diagnoses or delayed treatment.

AIM

To investigate the predictive value of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI for malignant transformation of liver cirrhosis nodules with atypical enhancement on conventional MRI.

METHODS

A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 299 patients with a history of cirrhotic dysplastic nodules that exhibited atypical enhancement on conventional MRI, admitted to our hospital from April 2021 to May 2024. These patients were divided into a transformation group (44 cases with 62 nodules) and a non-transformation group (255 cases with 357 nodules) based on the occurrence of malignant transformation or not. Propensity score matching was performed to ensure balanced comparability between the groups. Another 35 patients admitted from January 2024 to May 2024 were selected as a validation set. The nodule size, T1 weighted imaging (T1WI), T2 weighted imaging (T2WI), diffusion-weighted imaging (DWI), signal intensity during the hepatobiliary and arterial phases, portal venous phase clearance, and nodule-in-nodule appearance were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to investigate the association of MRI findings with the malignant transformation of liver dysplastic nodules, and a nomogram for the risk of malignant transformation of liver dysplastic nodules was drawn. The established model for predicting the risk of malignant transformation of liver dysplastic nodules was evaluated for discrimination, calibration, and clinical utility using receiver operating characteristic curves, calibration curves, and decision curves.

RESULTS

There were statistically significant differences in T1WI, T2WI, DWI, hepatobiliary phase signal, arterial phase hyperenhancement, and nodule-in-nodule appearance between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that T1WI isointense signal, high hepatobiliary phase signal, and high T1WI signal were protective factors for malignant transformation of liver dysplastic nodules, while high T2WI signal, high DWI signal, high arterial phase enhancement, and nodule-in-nodule appearance were risk factors for malignant transformation of liver dysplastic nodules ($P < 0.05$). The nomogram showed that T1WI isointense signal and high hepatobiliary phase signal reduced the risk of malignant transformation of liver dysplastic nodules, while high T2WI signal, high DWI signal, high arterial phase enhancement, and nodule-in-nodule appearance increased the risk of malignant transformation of liver dysplastic nodules, with a C-index of 0.978. Both internal and external validations showed that the constructed model had good discrimination, calibration, and clinical utility.

CONCLUSION

The predictive model developed based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI findings has high predictive value for the risk of malignant transformation of liver dysplastic nodules with atypical enhancement on conventional MRI, and can provide decision support for clinical follow-up management and preventive intervention.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gadoxetic acid disodium; Magnetic resonance imaging; Liver cirrhosis; Localized nodular hyperplasia; Hepatocellular carcinoma

Citation: Lv XJ, Xu TT, Wu Q. Predictive value of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for malignant transformation of cirrhosis nodules with atypical enhancement on conventional magnetic resonance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 873-882

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/873.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.873>

摘要

背景

常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对非典型强化结节的评估存在很大局限性: 有些结节在动脉期强化不明显或模糊, 难以做出准确诊断, 容易导致漏诊或延误治疗。

目的

探讨钆塞酸二钠(gadoxetic acid disodium, Gd-EOB-DTPA)MRI对常规磁共振(magnetic resonance imaging,

MRI)不典型强化肝硬化结节恶性转化的预测价值。

方法

回顾性分析金华市人民医院2021-04/2023-12收治的299例有肝硬化异型增生结节病史且常规MRI不典型强化患者的临床资料, 根据恶性转化发生情况分为发生组(44例62个结节)、未发生组(255例357个结节), 对发生组与未发生组进行倾向性评分匹配保证组间均衡可比性。另选2024-01/2024-05收治的35例患者作为验证集。比较两组结节大小、T1加权成像(T1 weighted imaging, T1WI)、T2加权成像(T2 weighted imaging, T2WI)、磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、肝胆期、动脉期信号强度、门静脉期廓清及结中结表现。Logistic回归分析MRI表现对肝异型增生结节恶性转化的影响, 并绘制肝异型增生结节恶性转化风险的列线图, 采用受试者工作特征曲线、校准曲线、决策分析曲线评估所建立的肝异型增生结节恶性转化风险的模型区分度、校准度及临床效用。

结果

发生组T1WI、T2WI、DWI、肝胆期信号及动脉期高强化、结中结表现与未发生组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); Logistic回归分析显示, T1WI等高信号、肝胆期信号高等信号是肝异型增生结节恶性转化的保护因素, T2WI高信号、DWI高信号、动脉期高强化、结中结表现是肝异型增生结节恶性转化的危险因素($P < 0.05$); 绘制列线图显示, T1WI等高信号、肝胆期信号高等信号会降低肝异型增生结节恶性转化风险, T2WI高信号、DWI高信号、动脉期高强化、结中结表现会升高肝异型增生结节恶性转化风险, 其C-index为0.978; 内部与外部验证均显示, 所构建的模型具有良好区分度、校准度和临床效用。

结论

基于Gd-EOB-DTPA MRI的预测模型对常规MRI不典型强化肝异型增生结节恶性转化风险具有较高的预测价值, 能为临床随访管理、预防性干预提供决策支持。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 钆塞酸二钠; 磁共振; 肝硬化; 局限性结节状增生; 肝细胞癌

核心提要: 本研究探讨钆塞酸二钠磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)对常规MRI不典型强化肝异型增生结节恶性转化的预测价值, 构建预测模型, 为肝硬化异型增生结节的准确诊断和精准随访、干预提供参考。

文献来源: 吕小娇, 徐婷婷, 吴琼. 钆塞酸二钠MRI对常规磁共振不典型强化肝硬化结节恶性转化的预测价值. 世界华人消化杂志 2025; 33(11): 873–882

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/873.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.873>

0 引言

肝细胞癌是全球范围内最常见的肿瘤之一, 其发生通常遵循肝硬化-异型增生结节-早期肝癌的渐进式演变过程, 在这一癌变序列中, 异型增生结节的恶性转化是临床早期干预的关键窗口期, 对肝癌防治至关重要^[1,2]. 目前, 常规磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)是筛查肝异型增生结节的主要手段, 但在评估不典型强化结节时存在显著局限性: 部分结节动脉期强化不明显或呈模糊强化等, 难以对其作出准确诊断, 易导致漏诊或延迟治疗^[3]. 因此, 探索更精准的影像学手段, 预测肝异型增生结节的恶性转化风险意义重大. 与传统非特异性对比剂相比, 肝胆特异性对比剂钆塞酸二钠(gadoxetic acid disodium, Gd-EOB-DTPA)具有双重成像特性, 一方面其动态增强期可评估结节的动脉期强化、门脉期廓清等血流动力学特征; 另一方面肝胆期通过肝细胞特异性摄取, 能直观反映结节的肝细胞功能缺失程度^[4,5]. 循证医学显示^[6], Gd-EOB-DTPA MRI能鉴别诊断肝细胞癌和良性病变, 但对常规MRI不典型强化的肝异型增生结节恶性转化风险预测的研究资料有限, 尚不能明确其是否具有预测价值, 这类结节常被归入“不确定结节”范畴, 医生面临是否积极干预的决策困境, 因此值得对此进行深入的探讨. 基于此本研究探讨Gd-EOB-DTPA MRI对常规MRI不典型强化肝异型增生结节恶性转化的预测价值, 构建预测模型, 为肝硬化异型增生结节的准确诊断和精准随访、干预提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析金华市人民医院2021-04/2023-12收治的299例有肝异型增生结节病史且常规MRI不典型强化患者的临床资料(建模集), 其中女135例, 男164例, 年龄29-78岁, 平均 (55.24 ± 7.41) 岁, 病程6-64个月, 平均 (36.12 ± 9.57) 个月. (1)纳入标准: ①有肝异型增生结节病史; ②常规MRI不典型强化(动态增强动脉期非明确高强化/门静脉期廓清不显著); ③发病前无恶性肿瘤病史; ④>18岁. (2)排除标准: ①图像质量不能满足临床诊断者; ②血管瘤、转移瘤等其他肝占位性病变; ③过敏体质或有造影剂过敏史; ④临床资料不完整. 另选2024-01/2024-05收治的35例患者作为验证集, 其中女16例, 男19例, 年龄31-77岁, 平均 (54.80 ± 7.35) 岁, 病程8-63 mo, 平均 (35.70 ± 8.16) mo, 发生恶性转化10例14个结节, 未发生

恶性转化25例31个结节.

1.2 方法

1.2.1 分组: 恶性转化定义: 有肝异型增生结节病史, 经Gd-EOB-DTPA MRI等影像学复查、病理学检查证实转化为肝细胞癌. 将299例患者根据发生恶性转化分为发生组(44例62个结节)、未发生组(255例357个结节). 发生组均经病理学检查证实, 未发生组经手术病理证实(159例)或影像学检查证实(96例, 无恶性转化表现)^[7].

1.2.2 基线资料收集: 自电子病历数据系统导出两组年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、原发病、Child-Pugh肝功能分级、肝异型增生结节级别资料, 其中肝异型增生结节级别基于肝脏肿瘤病理学分类标准或影像学标准对未活检病例使用改良肝脏成像报告和数据系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)影像标准, 改良LI-RADS分类LR-3和LR-4.

1.2.3 Gd-EOB-DTPA MRI检查: 通过磁共振仪(西门子area 1.5T磁共振), 阵列空间敏感性编码技术行呼气末屏气扫描, 包括轴位、冠状面MRI平扫、磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及容积式内插值法屏气检查(volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE)动态多时相扫描. T1加权成像(T1 weighted imaging, T1WI): 间隔2 mm, 重复时间(time of repetition, TR)180 ms, 层厚8 mm, 回波时间(time of echo, TE)2 ms; T2加权成像(T2 weighted imaging, T2WI): 间隔2 mm, TR 6000 ms, 层厚8 mm, TE 90 ms; VIBE: TR 3.9 ms, TE 1.8 ms, 翻转角10°, 层厚4.4 mm, 无间隔扫描, 矩阵 512×512 , 视野 $40 \text{ cm} \times 38 \text{ cm}$; DWI: TE 57.9 ms, TR 5714.0 ms, $b = 800 \text{ s/mm}^2$. 肝胆期为注射Gd-EOB-DTPA(德国拜耳医药公司)后20 min 完成全肝扫描, 以1.0-1.5 mL/s和0.1 mL/kg团注静脉, 立即以2 mL/s氯化钠注射液20 mL冲管.

测量结节大小、T1WI(等高信号、低信号)、T2WI(高信号、低等信号)、DWI(高信号、低等信号)、肝胆期(低信号、高等信号)、动脉期信号强度、门静脉期廓清及结中结表现, 其中信号强度均以正常肝实质为背景, 相对信号比 ≥ 1.5 为T1WI高信号, 0.9-1.1为等信号, < 0.9 为低信号; 结中结: 动脉期结节为局灶性富血供区, 外结节为乏血供临界灶, 肝胆期外结节高信号, 内结节低/高信号.

对于多结节患者, 仅将明确恶性转化的结节纳入发生组分析. 由同一名放射科医师阅片.

所有患者均在常规MRI完成后的7 d内行Gd-EOB-DTPA MRI, 以避免病灶自然演变对结果的影响. 首次检查后, 所有入组患者每3 mo接受一次随访(包括甲胎蛋白检测等), 每6 mo复查Gd-EOB-DTPA MRI, 直至结节病

理确诊恶性转化或随访满1年。

统计学处理 采用SPSS Statistics 27.0软件, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 等级资料用秩和检验, 组间用 χ^2 检验; 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 组间用独立样本 t 检验; 多因素Logistic回归分析MRI表现对肝异型增生结节恶性转化的影响; 采用R 3.6.1软件包, 通过“Match It”指令对发生组与未发生组进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM), 匹配项目包括年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、原发病、Child-Pugh肝功能分级、肝异型增生结节级别资料, 比例1:1, 邻近法, 卡钳值0.1; 绘制肝异型增生结节恶性转化风险的列线图, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)、校准曲线、决策分析曲线(decision curve analysis, DCA)曲线评估所建立的肝异型增生结节恶性转化风险的模型区分度、校准度及临床效用, 其中ROC下面积(area under the curve, AUC) >0.7 表示有预测价值, 预测曲线与标准曲线相贴合表示模型的预测结果与实际一致, DCA曲线在0轴以上表示具有临床净获益; 为评估本研究构建列线图模型的价值, 将其与目前临床广泛应用的肝脏成像报告和数据系统(LI-RADS, 2018版)进行分类性能比较, 由两位具有5年以上腹部影像诊断经验的放射科医师(对临床及病理结果不知情), 依据LI-RADS标准对所有入组结节进行独立评分, 将LR-4和LR-5类别定义为阳性(预测恶性转化), 将LR-3及以下类别定义为阴性(预测未恶性转化), 分别计算LI-RADS标准与本模型在训练集及验证集中的AUC, 并采用DeLong检验比较AUC的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模集两组基线资料比较 常规MRI不典型强化的全部对象中, 分别为213例(71.24%)、66例(22.07%)、20例(6.69%)患者有1个、2个、及 ≥ 3 个结节, 其中发生组44例62个结节, 未发生组255例357个结节, 两组年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、原发病、Child-Pugh肝功能分级比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但发生组肝异型增生结节级别与未发生组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。采用PSM按照患者例数1:1配对后, 筛选出发生组44例62个结节, 未发生组44例60个结节, 配对后的两组以上各项基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组MRI表现比较 两组结节直径、门静脉期廓清比较差异无统计学意义($P>0.05$); 发生组T1WI、T2WI、DWI、肝胆期信号及动脉期高强化、结中结表现与未发生组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 MRI表现对肝异型增生结节恶性转化的影响 以肝异型增生结节恶性转化情况为因变量(否=0, 是=1), 自变量进入模型的筛选标准: 两组比较差异有统计学意义的指标, 包括T1WI、T2WI、DWI、肝胆期信号及动脉期高强化、结中结表现, 多因素Logistic回归结果显示, T1WI等高信号、肝胆期信号高等信号是肝异型增生结节恶性转化的保护因素, T2WI高信号、DWI高信号、动脉期高强化、结中结表现是肝异型增生结节恶性转化的危险因素($P<0.05$), 见表3和表4。

2.4 绘制肝异型增生结节恶性转化的列线图 基于Logistic回归分析结果, 绘制肝异型增生结节恶性转化的列线图, 其C-index为0.978。见图1。如图1中病例表现为: T1WI低信号, T2WI低等信号, DWI高信号, 肝胆期低信号, 动脉期未高强化、结中结, 对应分值分别为45、0、32.5、100、0、79分, 总分值256.5分, 风险率=0.98, 该患者会发生恶性转化, 预测结果与临床实际保持一致。

2.5 内部验证 绘制ROC曲线显示, 肝异型增生结节恶性转化风险列线图的AUC为0.978(95%CI: 0.957-0.998), 且预测结果曲线与理想结果曲线高度贴合, 在较宽的阈值概率范围内, 采用所绘制的肝异型增生结节恶性转化的列线图对结局事件进行预测能获得临床净获益。见图2。

2.6 外部验证 采用ROC曲线、校准曲线、DCA曲线在验证集中进行外部验证显示, 肝异型增生结节恶性转化风险列线图的AUC为0.983(95%CI: 0.960-0.999), 校准曲线、DCA曲线结果基本与内部验证保持一致, 提示所建立的预测模型稳定性良好, 具有泛化能力。见图3。

2.7 本研究模型与LI-RADS分类预测性能比较 在训练集中, 本模型的AUC为0.978, 显著高于LI-RADS的0.872($P<0.001$); 在验证集中, 本模型的AUC为0.983, 同样显著高于LI-RADS的0.855($P<0.001$)。见表5。

3 讨论

近年来, Gd-EOB-DTPA MRI在肝脏疾病诊疗领域取得重要突破。在肝癌诊断方面, Gd-EOB-DTPA MRI联合甲胎蛋白可将准确率明显提高^[8]。在疗效评估方面, Gd-EOB-DTPA MRI对肝癌化疗栓塞术后活性病灶的检出率显著优于CT^[9]。技术创新方面, 新型纳米对比剂的T1弛豫效能提高2倍, 可检出 <0.5 cm病灶, 并将肝胆期成像时间缩短至5 min。因不典型强化肝异型增生结节在常规MRI上常表现为动脉期轻度/模糊强化、缺乏典型快进快出特征, 单纯依赖常规MRI诊断效能有限, 导致这部分结节的恶性潜能被低估, 为患者带来潜在的健康风险^[8,9]。

本研究通过回顾性分析, 系统性地表明了Gd-EOB-DTPA MRI多项参数对常规MRI不典型强化肝异型增生结节恶性转化的预测价值。其中T1WI高信号(OR =

表 1 建模集两组基线资料比较[$(\text{mean} \pm \text{SD})/n(\%)$]

资料	PSM前				PSM后			
	发生组(44例62个 结节)	未发生组(255例 357个结节)	$1/\chi^2/Z$	P值	发生组(44例 62个结节)	未发生组(44 例60个结节)	$1/\chi^2/Z$	P值
年龄(岁)	56.68 ± 7.40	54.99 ± 8.13	1.289	0.198	56.68 ± 7.40	55.83 ± 8.29	0.507	0.613
性别			0.081	0.776			0.411	0.521
男	25(56.82)	139(54.51)			25(56.82)	22(50.00)		
女	19(43.18)	116(45.49)			19(43.18)	22(50.00)		
BMI(kg/m ²)	23.95 ± 1.02	23.88 ± 0.94	0.450	0.653	23.95 ± 1.02	23.90 ± 0.98	0.234	0.815
糖尿病	8(18.18)	41(16.08)	0.121	0.728	8(18.18)	5(11.36)	0.812	0.367
高血压	11(25.00)	58(22.75)	0.107	0.743	11(25.00)	7(15.91)	1.117	0.290
冠心病	5(11.36)	23(9.02)	0.045	0.832	5(11.36)	3(6.82)	0.138	0.711
高脂血症	19(43.18)	116(45.49)	0.081	0.776	19(43.18)	22(50.00)	0.183	0.669
原发病			0.084	0.772			0.386	0.534
病毒性肝炎	39(88.64)	222(87.06)			39(88.64)	37(84.09)		
酒精性肝硬化	5(11.36)	33(12.94)			5(11.36)	7(15.91)		
Child-Pugh肝功能分级			0.077	0.939			0.415	0.678
A	15(34.09)	82(32.16)			15(34.09)	17(38.64)		
B	20(45.45)	124(48.63)			20(45.45)	19(43.18)		
C	9(20.45)	49(19.22)			9(20.45)	8(18.18)		
肝异型增生结节级别			4.869	0.027			0.789	0.374
低级别	21(33.87)	175(49.02)			21(33.87)	25(41.67)		
高级别	41(66.13)	182(50.98)			41(66.13)	35(58.33)		
甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$)	6.14 ± 1.96	5.97 ± 1.89	0.548	0.584	6.14 ± 1.96	6.08 ± 1.92	0.145	0.885

BMI: 身体质量指数; PSM: 倾向性评分匹配.

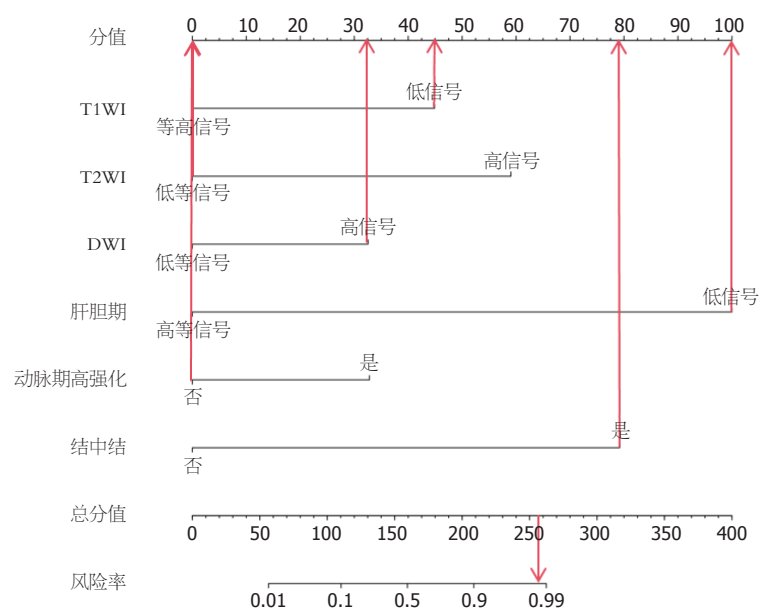


图 1 肝异型增生结节恶性转化风险的列线图. T1WI: T1加权成像; T2WI: T2加权成像; DWI: 弥散加权成像.

表 2 两组MRI表现比较[(mean ± SD)/n(%)]

组别	结节数(n)	结节直径(cm)	T1WI		T2WI		DWI		肝胆期		动脉期高强化	门静脉期廓清	结中结
			等高信号	低信号	高信号	低等信号	高信号	低等信号	低信号	高等信号			
发生组	62	1.72 ± 0.58	32(51.61)	30(48.39)	51(82.26)	11(17.74)	52(83.87)	10(16.13)	59(95.16)	3(4.84)	34(54.84)	11(17.74)	25(40.32)
未发生组	60	1.59 ± 0.51	47(78.33)	13(21.67)	14(23.33)	46(76.67)	17(28.33)	43(71.67)	13(21.67)	47(78.33)	11(18.33)	5(8.33)	1(1.67)
<i>t</i> / <i>χ</i> ²		1.313	9.539		42.531		38.278		68.094		17.455	2.369	27.170
<i>P</i> 值		0.192	0.002		0.000		0.000		0.000		0.000	0.124	0.000

T1WI: T1加权成像; T2WI: T2加权成像; DWI: 弥散加权成像.

表 3 多重共线性检验结果及赋值

指标	VIF		多重共线性判断	赋值
	数值	参考值		
T1WI	1.062	<10	否	低信号 = 1, 等高信号 = 2
T2WI	1.284	<10	否	低等信号 = 1, 高信号 = 2
DWI	2.003	<10	否	低等信号 = 1, 高信号 = 2
肝胆期	1.475	<10	否	低信号 = 1, 高等信号 = 2
动脉期高强化	1.601	<10	否	否 = 0, 是 = 1
结中结	1.251	<10	否	否 = 0, 是 = 1

VIF: 方差膨胀因子; T1WI: T1加权成像; T2WI: T2加权成像; DWI: 弥散加权成像.

表 4 MRI表现对肝异型增生结节恶性转化的影响

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
T1WI等高信号	-1.121	0.319	12.347	0.326	0.265	0.401	<0.001
T2WI高信号	0.747	0.240	9.681	2.110	2.034	2.189	<0.001
DWI高信号	0.739	0.208	12.611	2.093	1.977	2.216	<0.001
肝胆期高等信号	-1.338	0.325	16.957	0.262	0.189	0.364	<0.001
动脉期高强化	1.173	0.279	17.662	3.230	3.155	3.307	<0.001
结中结	1.008	0.282	12.775	2.740	2.663	2.819	<0.001
常数项	-1.564	0.217	14.831	-	-	-	<0.001

T1WI: T1加权成像; T2WI: T2加权成像; DWI: 弥散加权成像.

0.362, $P<0.001$)作为保护因素的新发现, 可能与肝异型增生结节内铜结合蛋白或糖原沉积有关, 这些物质在恶性转化过程中会逐渐减少^[10]. 由于T2WI主要反映细胞结构信息, 在肝异型增生结节向肝细胞癌转化过程中, 结节内部血供机制得到改善, 组织学上以脂肪沉积及结缔组织减少为主, 随着脂质沉积, 结节体积增大, 内部新的血管逐渐形成, 从而在T2WI呈现出高信号^[11,12]. 故T2WI高信号则扮演了危险因素角色($OR = 2.110$, $P<0.001$). 根据

病理分级, 肝异型增生结节可分为低级别和高级别, 其中后者恶性转化风险显著提高^[13,14]. 范恒亮等^[15]报道, 高级别肝异型增生结节高信号T1WI患者占比明显降低, 高信号T2WI患者占比明显升高, 提示T1WI和T2WI能区分低级别和高级别肝异型增生结节, 进而有助于恶性转化风险的评估.

动脉期高强化反映的是结节内异常血管生成情况^[16]. 实验表明^[17], 动脉期高强化区域CD34微血管密度

表 5 本研究模型与LI-RADS分类预测性能比较

模型	数据集	AUC(95%CI)	P值
本研究列线图	训练集	0.978(0.957–0.998)	参考
LI-RADS(LR-4/5为阳性)	训练集	0.872(0.810–0.934)	<0.001
本研究列线图	验证集	0.983(0.960–0.999)	参考
LI-RADS(LR-4/5为阳性)	验证集	0.855(0.780–0.930)	<0.001

AUC: 曲线下面积; LI-RADS: 肝脏成像报告和数据系统。

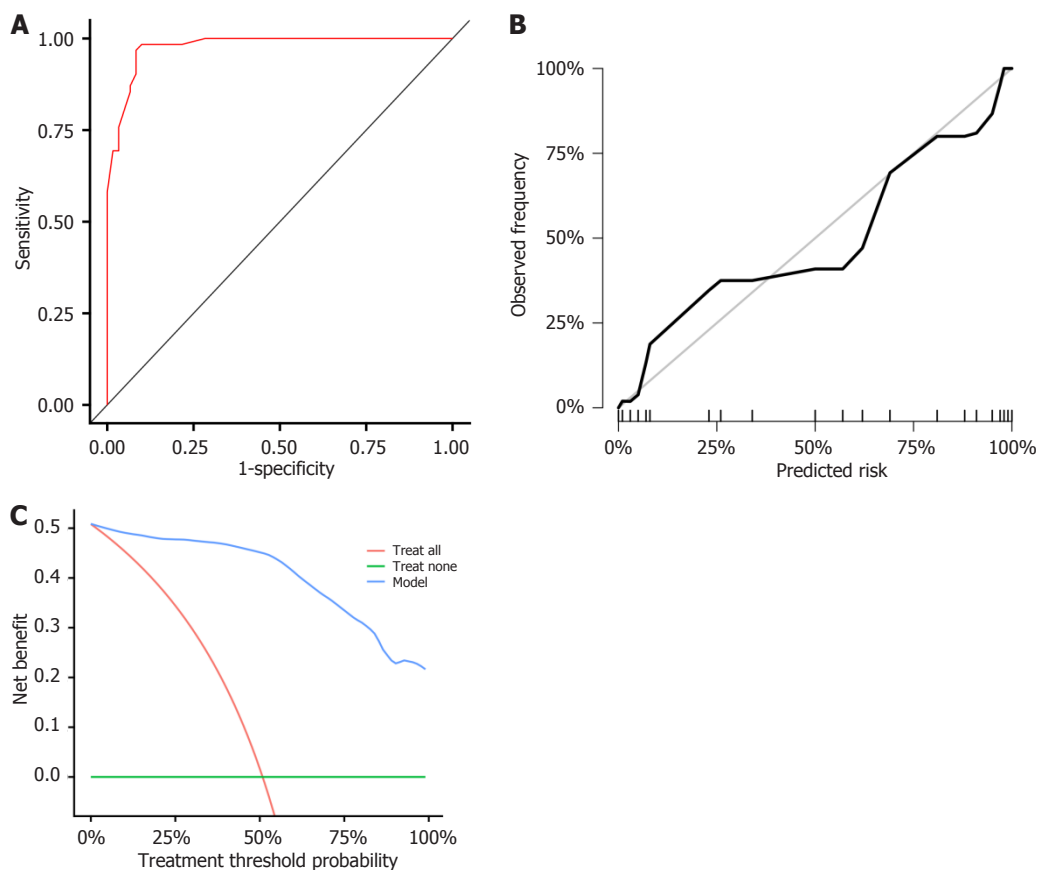


图 2 内部验证结果。A: ROC曲线, AUC为0.978; B: 校准曲线, 预测结果曲线与理想结果曲线高度贴合; C: DCA曲线, 在较宽的阈值概率范围内, 具有净获益。AUC: 曲线下面积; ROC: 受试者工作特征曲线; DCA: 决策分析曲线。

显著高于周边肝组织。在肝异型增生结节向肝细胞癌转化过程中, 缺氧诱导因子上调促使血管内皮生长因子、血小板源性生长因子等促血管因子分泌, 导致未成熟毛细血管增生, 这些新生血管结构紊乱、基底膜不完整, 在影像上表现为动脉期显著强化^[18]。以上异常血管生成伴随炎症细胞浸润和细胞外基质降解, 为肝异型增生结节的恶性转变及肿瘤细胞侵袭创造了有利条件^[19]。本研究结果发现, 动脉期高强化是肝异型增生结节恶性转化的危险因素(OR = 3.230, $P < 0.001$), 与以上理论预期相符, 提示动脉期高强化对患者恶性转化风险具有潜在的预警意义。恶性转化过程中异型细胞增殖导致单位体积内

细胞数目显著增多, 细胞外间隙减小直接限制水分子扩散, 且纤维间隔形成和血窦毛细血管化导致微观环境复杂性增加, 使得DWI表现为高信号^[20]。动脉期高强化联合DWI高信号能显著提升对肝异型增生结节恶性转化的评估能力^[21]。

肝胆期高等信号是恶性转化的保护因素(OR = 0.262, $P < 0.001$), 这一结果与肝细胞功能保留的病理生理学机制高度吻合, 从分子层面看, 肝胆期信号强度直接反映了肝细胞膜上有机阴离子转运多肽1B1和OATP1B3转运体的表达水平, 在肝异型增生结节向肝细胞癌转化过程中, 随着细胞异型性增加, 这些转运体表达逐

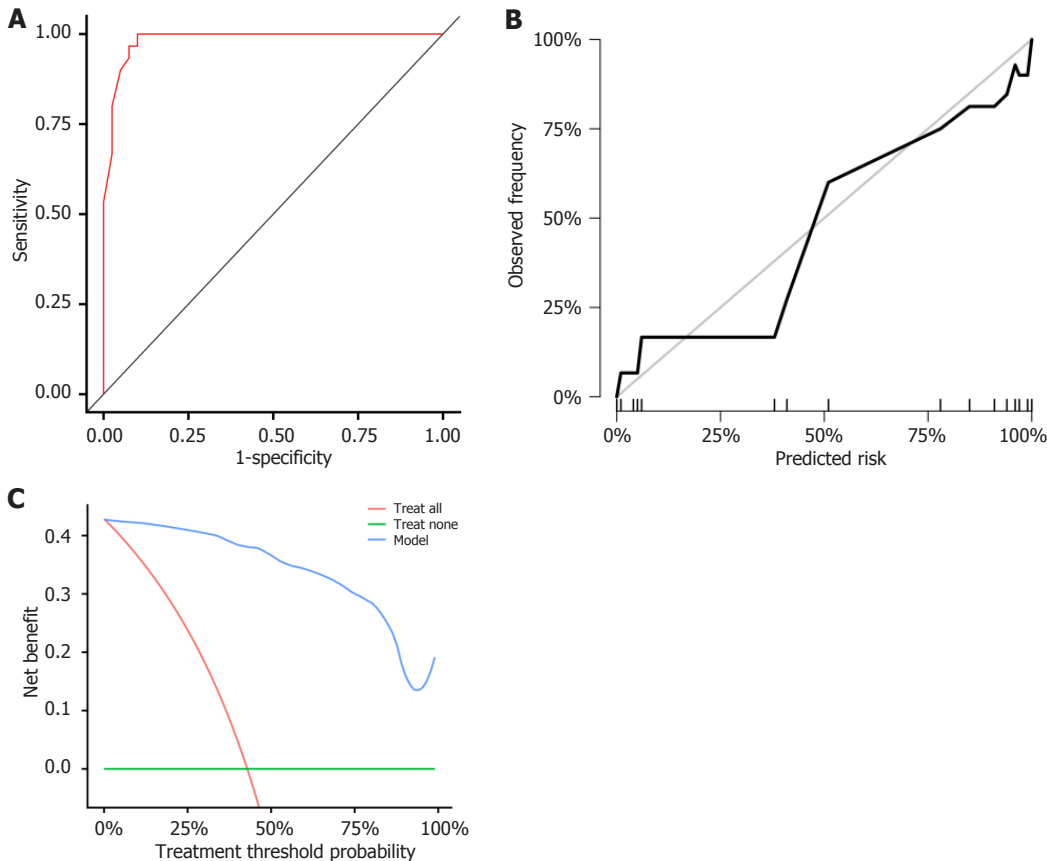


图3 外部验证结果. A: ROC曲线, AUC为0.983; B: 校准曲线, 预测结果曲线与理想结果曲线高度贴合; C: DCA曲线, 在较宽的阈值概率范围内, 具有净获益. AUC: 曲线下面积; ROC: 受试者工作特征曲线; DCA: 决策分析曲线.

渐下调, 导致Gd-EOB-DTPA摄取减少, 表现为肝胆期信号降低^[22,23]. 本研究中, 与肝胆期低信号相比, 肝胆期高等信号, 可将恶变风险降低0.262倍(95%CI: 0.189-0.364), 这一量化关系为临床提供了一个客观的监测指标. 研究表明^[24], 肝细胞癌在肝胆期通常表现为低信号, 而低恶性转化风险结节多保留部分摄取功能, 呈等或高信号, 本研究结论与之存在相似之处, 揭示了肝胆期信号强度对恶性转化的提示意义. 值得注意的是, 本研究中较多患者常规MRI不典型结节在Gd-EOB-DTPA中表现为动脉期高强化、门静脉期廓清典型肝细胞癌征象, 这种影像升级现象提示, Gd-EOB-DTPA对微血管异常更敏感, 常规MRI可能低估部分结节的恶性风险, 这也解释了为何需联合肝胆期功能评估提高预测准确性. 另本研究发现结中结表现是肝异型增生结节恶性转化的危险因素, Gd-EOB-DTPA MRI能检测到常规MRI难以识别的结中结结构, 为早期恶变提供影像学预警.

本研究构建的列线图模型创新性地整合了细胞异类(T1WI)、功能影像(DWI)、细胞结构信息(T2WI)和血流动力学特征(Gd-EOB-DTPA), 突破传统仅依赖动态增强模式的局限, C-index为0.978, 呈现出较高的预测价值, 能为临床提供重要的参考信息. 同时内部与外部验证显

示, 所构建的模型具有良好区分度、校准度和临床效用, 泛化能力良好, 为临床早期预测肝异型增生结节恶性转化风险提供了一种预测手段. 本研究的另一重要发现是, 所构建的预测模型在区分不典型强化结节的恶性转化风险时, 其性能显著优于LI-RADS分类标准, 这可能是由于以下原因: 首先LI-RADS主要依赖于动脉期高强化、门脉期廓清等快进快出的典型特征, 而本研究针对的正是缺乏这些典型表现的不典型强化结节, LI-RADS在此类结节的判别上存在不足; 其次本研究建立的模型创新性地整合了LI-RADS未充分强调的肝胆期功能信息和细胞结构信息, 这些参数为早期恶性转化提供了独立的预测价值.

本研究创新点及价值在于: (1)目前LI-RADS对典型肝癌的诊断效能已确立, 但临床实践中部分肝硬化结节表现为不典型强化, 其管理缺乏循证依据, 本研究有助于弥补LI-RADS的不足; (2)且除LI-RADS核心特征外, 本研究发现肝胆期低信号和结中结表现具有独立预测价值, 二者均非LI-RADS必要指标, 扩展了预测维度; (3)同时LI-RADS提供分类, 而本模型输出个体化概率, 更利于制定精准随访计划; (4)采用PSM解决样本偏倚问题, 有助于提高研究结果的可信度. 本研究所建立模型适用于

不典型肝硬化结节的风险分层管理, 临床应用时, 若通过列线图预测发现, 患者为恶性转化的高风险群体, 可结合实际情况, 增加影像学随访频次, 缩短随访间隔, 必要时考虑活检, 且当模型预测的恶性转化风险较高时, 可为预防性干预提供强决策支持, 如对于一名肝功能储备良好(Child-Pugh A级)的患者, 若其结节预测风险极高, 临床医生可以更有信心地建议进行预防性消融(如射频消融、微波消融), 从而在肿瘤发生肉眼可见的进展前将其消灭, 可能显著改善患者预后; 同时本研究建立的模型还有助于肝切除术前的决策支持、肝癌局部治疗后的疗效评估、肝移植候选者的筛选等。本研究不足之处在于, 未纳入ADC值等定量DWI参数, 未来将通过前瞻性队列系统采集多b值DWI数据, 进一步优化模型; 且本研究受限于实际情况, 导致对模型的验证数据不足, 下一步仍需积累病例, 对所建立模型进行进一步的验证。另本研究通过PSM平衡了配对样本数量及组间差异, 但匹配后样本量的减少可能会导致统计功效降低, 因此模型的普适性和稳定性仍需通过更大规模、多中心、前瞻性的研究来进一步验证。

4 结论

综上所述, 基于Gd-EOB-DTPA MRI的预测模型对常规MRI不典型强化肝异型增生结节恶性转化风险具有较高的预测价值, 能为临床随访管理、预防性干预提供决策支持。

文章亮点

实验背景

常规磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)在评估不典型强化结节时存在显著局限性: 部分结节动脉期强化不明显或呈模糊强化等, 难以对其作出准确诊断, 易导致漏诊或延迟治疗。

实验动机

钆塞酸二钠(gadoxetic acid disodium, Gd-EOB-DTPA)MRI对常规MRI不典型强化的肝异型增生结节恶性转化风险预测的研究资料有限, 尚不能明确其是否具有预测价值, 这类结节常被归入“不确定结节”范畴, 医生面临是否积极干预的决策困境, 因此值得对此进行深入的探讨。

实验目标

探讨Gd-EOB-DTPA MRI对MRI不典型强化肝硬化结节恶性转化的预测价值。

实验方法

对299例肝硬化异型增生结节患者分析, 44例62个结节发生恶性转化(发生组), 255例357个结节未发生(未发生组), 经倾向性评分匹配后组间均衡。另选35例患者作为验证集。Logistic回归显示MRI特征对恶性转化有显著影响, 并构建列线图模型。受试者工作特征曲线、校准曲线及决策分析曲线评估显示, 该模型区分度、校准度及临床效用良好。

实验结果

T1加权成像/肝胆期信号高可降低肝异型增生结节恶性转化风险, 而T2加权成像高信号、弥散加权成像高信号、动脉期高强化及结中结表现则显著增加风险($P<0.05$)。列线图模型C-index达0.978, 验证显示其区分度、校准度及临床效用良好。

实验结论

基于Gd-EOB-DTPA MRI的预测模型对常规MRI不典型强化肝异型增生结节恶性转化风险具有较高的预测价值, 能为临床随访管理、预防性干预提供决策支持。

展望前景

本研究对肝异型增生结节恶性转化的预测价值, 构建预测模型, 为肝硬化异型增生结节的准确诊断和精准随访、干预提供参考。

5 参考文献

- Wen KW, Kakar S. Hepatic Precancerous Lesions and Early Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2024; 53: 109-132 [PMID: 38280744 DOI: 10.1016/j.gtc.2023.11.005]
- Beaufrère A, Paisley S, Ba I, Laouirem S, Priori V, Cazier H, Favre L, Cauchy F, Lesurtel M, Calderaro J, Kannengiesser C, Paradis V. Differential diagnosis of small hepatocellular nodules in cirrhosis: surrogate histological criteria of TERT promoter mutations. *Histopathology* 2024; 84: 473-481 [PMID: 37903649 DOI: 10.1111/his.15086]
- Daungsupawong H, Wiwanitkit V. Impact of Pre-Examination Video Education in Gd-EOB-DTPA-Enhanced Liver MRI: Correspondence. *J Med Radiat Sci* 2025; 72: 268-269 [PMID: 39803884 DOI: 10.1002/jmrs.856]
- Nakamura M, Takatsu Y, Yoshizawa M, Yamamura K, Miyati T. Pulsation artifact reduction using compressed sensitivity encoding in Gd-EOB-DTPA contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Radiol Phys Technol* 2025; 18: 86-93 [PMID: 39508996 DOI: 10.1007/s12194-024-00858-y]
- Wang K, Jin X, Zhou J, Wang Z, Zhang X. Differences in the Diagnosis and Treatment of Patients with Early-Stage Hepatocellular Liver Cancer by Multi-Row Spiral CTMDCT and Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI. *Altern Ther Health Med* 2024; 30: 31-35 [PMID: 37773658]
- 李文婧, 许永生, 雷军强. Gd-EOB-DTPA增强MRI对不典型增生结节和肝细胞癌的鉴别诊断效能的Meta分析. *中国循证医学杂志* 2023; 23: 1400-1406 [DOI: 10.7507/1672-2531.202306128]

- 7 中华医学会放射学分会腹部学组. 肝胆特异性MRI对比剂钆塞酸二钠临床应用专家共识. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 2236-2241 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.12.003]
- 8 Kim HY, Hong S, Heo S, Song IH, Kim J, Yoo Y, Kang HJ, Park SH, Lee SS, Kim SY. Comparison of clinical and MRI features of hepatic angiosarcoma and epithelioid hemangioendothelioma. *Abdom Radiol (NY)* 2025; 50: 619-632 [PMID: 39136718 DOI: 10.1007/s00261-024-04513-3]
- 9 Fan J, Ramulu BJ, Mallett CL, Kenney LE, Kauffman N, Bhattacharyya T, Sabbaghan M, Singh S, Zinn KR, Shapiro EM. Species-Specific Hepatic Uptake of [(64)Cu]Cu-EOB-NOTA, A Newly Designed Hepatospecific PET Agent. *Mol Imaging Biol* 2025; 27: 305-312 [PMID: 40304857 DOI: 10.1007/s11307-025-02009-0]
- 10 Xiong J, Luo J, Bian J, Wu J. Overall diagnostic accuracy of different MR imaging sequences for detection of dysplastic nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2022; 32: 1285-1296 [PMID: 34357448 DOI: 10.1007/s00330-021-08022-5]
- 11 Jiang X, Washington MK, Izzy MJ, Lu M, Yan X, Zu Z, Gore JC, Xu J. Distinguishing Hepatocellular Carcinoma from Cirrhotic Regenerative Nodules Using MR Cytometry. *Cancers (Basel)* 2025; 17: 1204 [PMID: 40227785 DOI: 10.3390/cancers17071204]
- 12 邢卫红, 杨靖杰, 侯懿轩, 董发发, 杨明, 李若旭. 肝硬化不典型增生结节的影像学及病理对照研究. 河北医药 2023; 45: 1848-1851 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.12.020]
- 13 Wu J, Zhao Q, Wang Y, Xiao F, Cai W, Liu S, Du Z, Yu X, Liu F, Yu J, Liang P. Feeding artery: a valuable feature for differentiation of regenerative nodule, dysplastic nodules and small hepatocellular carcinoma in CEUS LI-RADS. *Eur Radiol* 2024; 34: 745-754 [PMID: 37589899 DOI: 10.1007/s00330-023-10006-6]
- 14 Wang Z, Yao J, Jing X, Li K, Lu S, Yang H, Ding H, Li K, Cheng W, He G, Jiang T, Liu F, Yu J, Han Z, Cheng Z, Tan S, Wang Z, Qi E, Wang S, Zhang Y, Li L, Dong X, Liang P, Yu X. A combined model based on radiomics features of Sonazoid contrast-enhanced ultrasound in the Kupffer phase for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and atypical focal liver lesions: a prospective, multicenter study. *Abdom Radiol (NY)* 2024; 49: 3427-3437 [PMID: 38744698 DOI: 10.1007/s00261-024-04253-4]
- 15 范恒亮, 张为, 许亚春. 钆塞酸二钠增强MRI在高度异型增生结节转化富血供肝细胞癌风险评估中的应用. 肝脏 2021; 26: 1332-1335 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.12.011]
- 16 丹巴玉珍, 程盼. 增强MRI检查诊断HCC价值研究. 实用肝脏病杂志 2024; 27: 911-914 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.06.028]
- 17 Wagner M, Doblas S, Poté N, Lambert SA, Ronot M, Garteiser P, Paradis V, Vilgrain V, Van Beers BE. Comparison of pulsed and oscillating gradient diffusion-weighted MRI for characterizing hepatocellular nodules in liver cirrhosis: ex vivo study in a rat model. *J Magn Reson Imaging* 2020; 51: 1065-1074 [PMID: 31507025 DOI: 10.1002/jmri.26919]
- 18 Kwok HM, Chau CM, Lee HCH, Wong T, Chan HF, Luk WH, Yung WTA, Cheng LF, Ma KFJ. Gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma and liver metastases: pearls and pitfalls. *Clin Radiol* 2023; 78: 715-723 [PMID: 37453807 DOI: 10.1016/j.crad.2023.06.005]
- 19 Chen K, Wang J, Jiang L, Zhao F, Zhang R, Wu Z, Wang D, Jiao Y, Xie H, Qu C. A Blood Hepatocellular Carcinoma Signature Recognizes Very Small Tumor Nodules with Metastatic Traits. *J Clin Transl Hepatol* 2024; 12: 551-561 [PMID: 38974959 DOI: 10.14218/JCTH.2023.00559]
- 20 Zhong X, Li JS, Chen ZJ, Yin JX, Gui S, Sun ZQ, Tang HS. [Texture analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to identify atypically enhanced small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules under the background of cirrhosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020; 28: 37-42 [PMID: 32023697 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.01.010]
- 21 Zong X, Li M, Li J, Chen Q, Shi A, Gao X, Guo R. Mean ADC values and arterial phase hyperintensity discriminate small (≤ 3 cm) well-differentiated hepatocellular carcinoma from dysplastic nodule. *Abdom Radiol (NY)* 2024; 49: 1132-1143 [PMID: 38289351 DOI: 10.1007/s00261-023-04171-x]
- 22 Zheng G, Wei F, Lu P, Yang G, Li C, Lin C, Zhou Y, Chen Y, Tian J, Wang X, Wang L, Liu W, Zhang G, Cai Q, Huang H, Yun Y. IDEAL-IQ measurement can distinguish dysplastic nodule from early hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Quant Imaging Med Surg* 2024; 14: 3901-3913 [PMID: 38846285 DOI: 10.21037/qims-23-1593]
- 23 Mo G, Li X, Jian Y, Xu W, Xiao X, Chen A, Ding Y, Jiang X, Shen J, Fan L, Wang Z, Dai L. Mn(II)-MOF nanoparticles conjugated with EOB-PEG as high-performance hepatobiliary-specific MRI contrast agents. *Nanoscale* 2025; 17: 5743-5754 [PMID: 39902588 DOI: 10.1039/d4nr05293e]
- 24 Xing F, Ma Q, Lu J, Zhu W, Du S, Jiang J, Zhang T, Xing W. Nodule-in-nodule architecture of hepatocellular carcinomas: enhancement patterns in the hepatobiliary phase and pathological features. *Abdom Radiol (NY)* 2024; 49: 3834-3846 [PMID: 38913136 DOI: 10.1007/s00261-024-04259-y]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



肝脏局灶性结节增生不同大小和肝背景患者超声造影征象异质性

苏兵强, 葛晓莉, 景道远, 章炳文

苏兵强, 葛晓莉, 景道远, 章炳文, 金华市中心医院急诊科 浙江省金华市 321000

苏兵强, 主治医师, 研究方向为急诊。

基金项目: 金华市重点科技计划项目, No. 2022-3-108.

作者贡献分布: 苏兵强负责文章撰写修改; 葛晓莉负责文章部分修改和数据处理; 景道远负责资料收集整理; 章炳文负责外联和文章图片处理。

通讯作者: 章炳文, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区人民东路365号, 金华市中心医院急诊科. hst0288@163.com

收稿日期: 2025-07-07

修回日期: 2025-08-04

接受日期: 2025-11-14

在线出版日期: 2025-11-28

Heterogeneity of contrast-enhanced ultrasound features of hepatic focal nodular hyperplasia across lesion sizes and liver backgrounds

Bing-Qiang Su, Xiao-Li Ge, Dao-Yuan Jing, Bing-Wen Zhang

Bing-Qiang Su, Xiao-Li Ge, Dao-Yuan Jing, Bing-Wen Zhang, Department of Emergency Medicine, Jinhua Central Hospital, Jinhua 32100, Zhejiang Province, China

Supported by: Jinhua City Key Science and Technology Plan Project, No. 2022-3-108.

Corresponding author: Bing-Wen Zhang, Chief Physician, Department of Emergency Medicine, Jinhua Central Hospital, No. 365 Renmin East Road, Wucheng District, Jinhua 32100, Zhejiang Province, China. hst0288@163.com

Received: 2025-07-07

Revised: 2025-08-04

Accepted: 2025-11-14

Published online: 2025-11-28

Abstract BACKGROUND

The diagnosis of hepatic focal nodular hyperplasia (FNH) primarily relies on imaging examinations. However, conventional techniques such as computed tomography involve ionizing radiation and cannot provide functional data on hepatocyte-specific uptake. Moreover, magnetic resonance imaging (MRI) examinations are more sensitive to respiratory motion artifacts, which can significantly compromise image quality.

AIM

To investigate the differences in contrast-enhanced ultrasound (CEUS) manifestations among patients with FNH of varying sizes and liver backgrounds.

METHODS

A total of 118 patients with FNH confirmed by pathology admitted to our hospital from February 2023 to March 2025 were selected and underwent CEUS examination. The CEUS signs were compared and analyzed among patients with different FNH sizes [< 3 cm (35 cases), 3-5 cm (66 cases), and > 5 cm (17 cases)] and liver backgrounds [normal liver (49 cases), fatty liver (39 cases), and fatty liver-related cirrhosis (hereinafter referred to as cirrhosis, 30 cases)].

RESULTS

After injection of the contrast agent, 88 cases (74.58%) showed rapid enhancement earlier than liver parenchyma in the arterial phase, and 30 (25.42%) showed enhancement later than liver parenchyma. Among all patients included, 45 (38.14%) exhibited gushing-like enhancement, 36 (30.51%) showed spoke-like enhancement, 29 (24.58%) demonstrated branching-like enhancement, and 8 (6.78%) showed overall enhancement; 72.03% (85 cases) of patients exhibited a pattern

of fast-in and slow-out, 2.54% (3 cases) showed a pattern characterized by fast-in and fast-out, and 25.42% (30 cases) showed a slow-in and slow-out pattern. Patients with FNH < 3 cm showed rapid and high enhancement earlier than liver parenchyma in the arterial phase, typically presenting a rapid “wash-in” without a branching pattern. The lesions showed a rapid wash-in and slow pattern relative to the liver parenchyma. Patients with FNH > 5 cm mostly exhibited delayed enhancement compared to the surrounding liver parenchyma. Their enhancement pattern was predominantly branching, without a gushing-like pattern. Furthermore, these larger lesions demonstrated a detection rate for the central scar, and the lesions predominantly exhibited a slow wash-in and slow wash-out pattern relative to the liver parenchyma. There were significant differences in the relative enhancement time to the liver parenchyma, the enhancement pattern in the arterial phase, the detection rate of central the scar, and dynamic enhancement patterns among patients with varying FNH sizes ($P < 0.05$). Normal and fatty livers exhibited earlier enhancement than the surrounding liver parenchyma, with relative enhancement kinetics characterized by a fast-in and slow-out pattern, but never a slow-in and slow-out pattern. Cirrhotic livers exhibited later enhancement than the liver parenchyma, with a significantly higher detection rate of the central scar, and exclusively displayed slow-in and slow-out kinetics. Significant differences were observed in relative enhancement timing, central scar detection, and enhancement-regression kinetics across different liver backgrounds ($P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS features of FNH vary significantly with lesion size and liver background. Lesions larger than 5 cm often exhibit atypical enhancement patterns. While fatty liver does not substantially alter CEUS findings, cirrhosis leads to delayed FNH perfusion relative to the parenchyma, characterized by slow wash-in and wash-out kinetics. These hemodynamic alterations underscore the need for integrating MRI or biopsy to improve diagnostic accuracy, reduce misdiagnosis, and avoid unnecessary surgery.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver; Size; Focal nodular hyperplasia; Contrast-enhanced ultrasound; Diagnostic results

Citation: Su BQ, Ge XL, Jing DY, Zhang BW. Heterogeneity of contrast-enhanced ultrasound features of hepatic focal nodular hyperplasia across lesion sizes and liver backgrounds. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 883-890

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/883.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.883>

摘要

背景

肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH),

诊断依赖于影像学检查,但其无法获取肝细胞特异性摄取的功能学信息,且存在电离辐射问题;磁共振成像检查对呼吸运动伪影较为敏感,影响图像质量。

目的

探讨FNH不同大小和肝背景患者超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)表现差异性。

方法

选取浙江省金华市中心医院2023-02/2025-03收治经病理确诊的118例FNH患者,均行CEUS检查,比较分析FNH不同大小[<3 cm(35例)、3-5 cm(66例)、>5 cm(17例)]和肝背景[正常肝(49例)、脂肪肝(39例)、脂肪肝相关性肝硬化(简称为肝硬化,30例)]患者的CEUS征象。

结果

注射造影剂后,动脉期早于肝实质的快速高增强88例(74.58%),迟于肝实质增强30例(25.42%),其中45例(38.14%)为泉涌状增强,36例(30.51%)为轮辐状增强,29例(24.58%)为分枝状增强,8例(6.78%)为整体增强,72.03%(85例)患者为快进慢出,2.54%(3例)患者为快进快出,25.42%(30例)患者为慢进慢出。FNH<3 cm患者均表现为动脉期早于肝实质的快速高增强,增强方式以泉涌状增强为主,未见分枝状增强,相对肝实质增强-消退变化均表现为快进慢出;>5 cm患者大多表现为迟于肝实质的增强,以分枝状增强为主,未见泉涌状增强,且>5 cm患者中央瘢痕检出率较高,相对肝实质增强-消退变化大多表现为慢进慢出;不同FNH大小患者相对肝实质增强时间、动脉期的增强方式、中央瘢痕检出率、相对肝实质增强-消退变化比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常肝与脂肪肝均早于肝实质增强,相对肝实质增强-消退变化大多表现为快进慢出,无慢进慢出;肝硬化均迟于肝实质增强,中央瘢痕检出率显著升高,相对肝实质增强-消退变化均表现为慢进慢出,不同肝背景患者相对肝实质增强时间、中央瘢痕检出情况、相对肝实质增强-消退变化情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

不同FNH大小患者CEUS征象明显不同,>5 cm时可能呈现非经典增强模式;与正常肝相比,脂肪肝不影响CEUS的征象,但进展至肝硬化时,FNH灌注迟于周围肝实质,表现为灌注时间延迟和灌注速度减慢的慢进慢出,需结合磁共振成像或活检提高鉴别诊断率,这一发现有助于提升对不同FNH大小和肝背景下CEUS的诊断准确率,减少误诊和不必要的手术。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂肪肝; 直径大小; 肝脏局灶性结节增生; 超声造影; 诊断结果

核心提要: 本研究探讨肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)不同大小和肝背景患者超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)征象异质性及临床意义, 为CEUS在FNH中的应用提供参考。

文献来源: 苏兵强, 葛晓莉, 景道远, 章炳文. 肝脏局灶性结节增生不同大小和肝背景患者超声造影征象异质性. 世界华人消化杂志 2025; 33(11): 883-890

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/883.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.883>

0 引言

肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是一种常见的肝脏良性病变, 其术前诊断主要依赖于影像学检查, 其中常规CT检查虽然能提供良好的解剖学信息, 但其无法获取肝细胞特异性摄取的功能学信息, 且存在电离辐射问题, 这使得其在需要长期随访的患者中应用受限; 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查虽然具有优异的软组织对比度, 但对呼吸运动伪影较为敏感, 约20%-30%的检查可能因患者配合欠佳而影响图像质量; 此外, 其较高的检查成本和较长的扫描时间也限制了临床可及性, 特别值得注意的是, 当使用肝胆特异性造影剂(如Gd-EOB-DTPA)时, 患者需要等待20 min以上才能获得具有诊断价值的肝胆期图像, 这不仅增加了检查时间成本, 对于肝功能受损(Child-Pugh B/C级)患者, 其肝胆期显像质量还会显著下降(信号强度降低40%-60%)。基于这些客观限制, 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)因其无创性、高实时性和良好的安全性, 已成为FNH诊断的重要手段之一^[1,2]。但CEUS的诊断准确性可能受到多种因素的影响, 如肝背景、FNH大小等。近年来随着代谢相关性脂肪肝病的全球流行, 脂肪肝患者的FNH诊断问题日益突出^[3]。若患者存在脂肪肝、脂肪肝相关性肝硬化等肝背景问题, 可能因微循环障碍和肝窦内皮细胞功能异常, 影响造影剂的分布和廓清动力学, 导致漏诊或误诊^[4,5]。同时, 不同大小的FNH在CEUS上的增强表现也可能存在差异, 如陈凯玲等^[6]报道<3 cm的FNH表现为高回声增强, 但部分研究^[7]指出<3 cm的FNH表现为低回声增强, 尚存在分歧; 较大的FNH则可能因内部出血、坏死或纤维化导致增强模式异质性增加, 易出现假阳性或假阴性^[8,9]。因此深入探讨FNH不同大小和肝背景患者CEUS征象异质性, 对降低漏诊率、误诊率, 提高FNH诊断准确性, 减少误诊和不必要的手术等具有重要意义。目前, 关于脂肪肝与FNH大小对CEUS诊断结果影响的研究有限, 且结论不一, 所以有必要进一步分析。基于此本研究探讨FNH不同大小和肝背景患者CEUS征象异质性及临床意义,

为CEUS在FNH中的应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取金华市中心医院2023-02/2025-03收治经病理确诊的118例FNH患者作为研究对象进行回顾性研究。(1)纳入标准: ①均经手术切除(手术原因: 诊断不明确, 疑似恶性肿瘤1例; FNH引起持续或加重的右上腹疼痛、压迫症状2例; 病灶巨大或压迫关键结构1例)或活检后病理证实为FNH; ②术前行CEUS检查; ③甲胎蛋白等血清肿瘤标志物阴性; ④>18岁。(2)排除标准: ①病毒性肝炎; ②图像质量不佳或临床资料缺失; ③CEUS前有FNH相关治疗史; ④合并其他肝病。全部对象中, 女63例, 男55例, 年龄20-71岁, 平均(42.86±9.37)岁; FNH大小1.0-9.8 cm, 平均(3.65±1.20)cm; 其中41个位于肝右叶, 2个位于尾状叶, 75个位于肝左叶; 按照病灶大小: <3 cm有35例, 3-5 cm有66例, >5 cm有17例; 按肝背景: 正常肝49例, 脂肪肝39例, 脂肪肝相关性肝硬化30例。

1.2 方法

1.2.1 CEUS检查方法: 指导患者取仰卧位, 必要时调整为左侧/右侧卧位。彩色多普勒仪(Philips iU 22型), 探头C5-1, 探头频率3.5-7.0 MHz(常规超声检查时)或2.0-5.0 MHz(CEUS时)。先进行常规超声检查, 再切换至CEUS模式。将Sono Vue(Bracco公司)超声造影剂预先加入生理盐水5 mL配置成六氟化硫微泡悬浊液8 μL/mL, 团注于肘前静脉。指导患者屏气或缓慢呼吸, 连续观察FNH及周围肝组织增强消退情况。

1.2.2 CEUS图像分析: 参考相关指南^[10], 将注射造影剂后10-40 s定义为动脉期, 45-120 s定义为门脉期, 120 s后定义为延迟期。CEUS图像采集标准化流程: (1)动态存储要求: 全程动态存储造影过程(≥3 min), 保存DICOM格式原始数据, 帧率≥10帧/秒; (2)至少记录2个切面(最大长轴+典型横断面), 确保病灶全貌覆盖; (3)呼吸控制: 动脉期要求患者屏气, 门脉期及延迟期允许浅慢呼吸, 避免运动伪影。CEUS征象判读标准: 由2名具有5年以上CEUS经验的医师独立分析, 分歧时由第三名资深医师仲裁, 直至意见一致。质量控制措施: 设备校准: (1)每次检查前进行造影增益优化, 确保机械指数(MI)0.08-0.12; (2)造影剂注射规范: 采用标准团注法, 后续追加5 mL生理盐水冲管; 记录注射时间点, 以首次微泡进入肝动脉为动脉期起点。根据FNH相对于肝实质的增强强度分为高增强、等增强、低增强。根据相对肝实质增强时间分为早于肝实质、迟于肝实质。根据动脉期的增强方式分为整体增强(FNH整体一致性增强)、轮辐状增强(表现为数条由中央向周边辐射的血管最先增强, 然后实质快速增强, 血管犹如轮辐形态)、分枝状增强(FNH内部有

不呈轮辐状的显著增强的血管)、泉涌状增强(由FNH中央的一根雪糕开始增强, 增强范围从中心向外周逐渐扩大, 在FNH最大切面可见造影剂像泉水涌出一样由中央血管离心性向周围移动), 中央瘢痕为各期相观察到FNH中央的未增强区域。滋养动脉为FNH周边增强的动脉。根据相对肝实质增强-消退变化分为快进慢出、快进快出、慢进慢出。以上征象名称及判定均参考相关指南^[10], 确保图像判读的一致性和可重复性。

统计学处理 采用SPSS Statistics 24.0软件, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 组间行 χ^2 检验, 若多组之间差异有统计学意义($P<0.05$), 则两两之间的比较采用卡方分割法, 即 $P<0.0167$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEUS表现 注射造影剂后, 动脉期早于肝实质的快速高增强88例(74.58%), 迟于肝实质增强30例(25.42%), 其中45例(38.14%)为泉涌状增强, 36例(30.51%)为轮辐状增强, 29例(24.58%)为分枝状增强, 8例(6.78%)为整体增强。根据病灶在CEUS各时相的增强-消退表现, 72.03%(85例)患者为快进慢出, 2.54%(3例)患者为快进快出, 25.42%(30例)患者为慢进慢出。

2.2 FNH大小对FNH患者CEUS的影响 FNH大小 <3 cm患者均表现为动脉期早于肝实质的快速高增强, 增强方式以泉涌状增强为主, 未见分枝状增强, 相对肝实质增强-消退变化均表现为快进慢出; >5 cm患者大多表现为迟于肝实质的增强, 以分枝状增强为主, 未见泉涌状增强, 且 >5 cm患者中央瘢痕检出率较高, 相对肝实质增强-消退变化大多表现为慢进慢出。整体比较显示, 不同FNH大小患者相对肝实质增强时间、动脉期的增强方式、中央瘢痕检出率、相对肝实质增强-消退变化比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 进一步的卡方分割法比较显示, <3 cm患者早于肝实质增强、泉涌状、快进慢出占比显著高于 $3-5$ cm、 >5 cm患者($P<0.0167$), 且 $3-5$ cm患者高于 >5 cm患者($P<0.0167$); >5 cm患者迟于肝实质、分枝状增强、中央瘢痕、慢进慢出占比显著高于 <3 cm、 $3-5$ cm患者($P<0.0167$), 且 $3-5$ cm患者显著高于 <3 cm患者($P<0.0167$)。整体比较显示, 不同FNH大小患者滋养动脉检出情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1和表2。不同FNH大小患者CEUS表现见图1。

2.3 肝背景对FNH患者CEUS的影响 正常肝与脂肪肝均早于肝实质增强, 相对肝实质增强-消退变化大多表现为快进慢出, 无慢进慢出; 肝硬化均迟于肝实质增强, 中央瘢痕检出率显著升高, 相对肝实质增强-消退变化均表现为慢进慢出。整体比较显示, 不同肝背景患者相对肝实质增强时间、中央瘢痕检出情况、相对肝实质增强-消

退变化情况比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 进一步的卡方分割法比较显示, 肝硬化患者迟于肝实质、中央瘢痕、慢进慢出显著高于正常肝、脂肪肝患者($P<0.0167$); 不同肝背景患者其他CEUS表现比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3和表4。不同肝背景患者CEUS表现见图2。

3 讨论

3.1 FNH CEUS表现 本研究结果发现, 74.58%患者动脉期表现为早于肝实质的快速高增强, 增强模式占比从高到低依次为泉涌状增强、轮辐状增强、分枝状增强、整体增强, 提示以上特征对FNH具有诊断参考价值。FNH的早增强现象主要源于FNH病灶内异常增殖的动脉血管网络, 研究显示^[11-13], FNH病灶区的动脉血管密度可达正常肝组织的3-5倍, 且病灶中心瘢痕区常存在动脉-门静脉直接交通, 同时FNH滋养动脉血流速度显著快于正常肝动脉, 从而使FNH病灶呈现动脉期早于肝实质的快速高增强。泉涌状增强被视为典型FNH表现, 其中心性动脉供血, 放射状分支的血管构筑特征有助于FNH的诊断^[14]。轮辐状增强血管构筑特征为多支滋养动脉, 向心性灌注, 其并非FNH的特异性表现, 腺瘤也可能表现为轮辐状增强, 临床检查时需注意鉴别^[15]。根据病灶在CEUS各时相的增强-消退表现, 72.03%患者为快进慢出, 故这一特征也有助于FNH的诊断。

3.2 FNH大小对FNH CEUS表现的影响及原因分析 本研究结果发现, <3 cm的患者表现出典型的早于肝实质的快速高增强(100.00%)和泉涌状增强模式(占该组71.43%), 这一现象与小型FNH特有的血管构筑密切相关。小型FNH病灶内新生血管密度更高, 血管直径更均匀, 且异常动脉-门脉分流率高, 这解释了其快速均匀增强的特征^[16,17]。本研究中 <3 cm FNH均表现为快进慢出模式, 这与既往研究^[18]相似。随着FNH增大, 本研究观察到增强时间延迟($3-5$ cm组21.21%迟于肝实质, >5 cm组94.12%迟于肝实质)和分枝状增强占优($3-5$ cm组30.30%, >5 cm组52.94%)的特征转变。这种改变源于大FNH内部的结构异质性: (1)中央纤维瘢痕区域血管密度降低, 且常伴玻璃样变; (2)异常血管迂曲度指数随着FNH增大, 逐渐升高; (3)门脉供血比例显著提升, 这些病理改变导致造影剂在病灶内的分布不均和廓清延迟, 形成特征性的慢进慢出模式(占 >5 cm组的94.12%)^[19]。本研究发现 >5 cm FNH的中央瘢痕检出率达58.82%, 远高于 <3 cm、 $3-5$ cm患者, 这与瘢痕面积与FNH体积的正相关性特征相符^[20]。

3.3 脂肪肝对FNH CEUS表现的影响及原因分析 本研究结果显示肝硬化背景对FNH CEUS表现产生显著影

表 1 FNH大小对FNH患者CEUS的影响[n(%)]

FNH大小	例数	相对肝实质增强时间		动脉期的增强方式			
		早于肝实质	迟于肝实质	泉涌状增强	轮辐状增强	分枝状增强	整体增强
<3 cm	35	35(100.00) ^a	0(0) ^a	25(71.43) ^a	8(22.86)	0(0) ^a	2(5.71)
3–5 cm	66	52(78.79) ^b	14(21.21) ^b	20(30.30) ^b	21(31.82)	20(30.30) ^b	5(7.58)
>5 cm	17	1(5.88)	16(94.12)	0(0)	7(41.18)	9(52.94)	1(5.88)
χ^2		54.860		34.249			
P值		<0.001		<0.001			

^a $P<0.0167$, 与3–5 cm、>5 cm比较; ^b $P<0.0167$, 与>5 cm比较. FNH: 局灶性结节增生; CEUS: 超声造影.

表 2 FNH大小对FNH患者CEUS的影响[n(%)]

FNH大小	例数	中央瘢痕	滋养动脉	相对肝实质增强-消退变化		
				快进慢出	快进快出	慢进慢出
<3 cm	35	3(8.57) ^a	23(65.71)	35(100.00) ^a	0(0)	0(0)
3–5 cm	66	26(39.39) ^b	53(80.30)	49(74.24) ^b	3(4.55)	14(21.21) ^b
>5 cm	17	10(58.82)	14(82.35)	1(5.88)	0(0)	16(94.12)
χ^2		15.782	3.096		57.448	
P值		<0.001	0.213		<0.001	

^a $P<0.0167$, 与3–5 cm、>5 cm比较; ^b $P<0.0167$, 与>5 cm比较. FNH: 局灶性结节增生; CEUS: 超声造影.

表 3 肝背景对FNH患者CEUS的影响[n(%)]

肝背景	例数	相对肝实质增强时间		动脉期的增强方式			
		早于肝实质	迟于肝实质	泉涌状增强	轮辐状增强	分枝状增强	整体增强
正常肝	49	49(100.00)	0(0)	22(44.90)	14(28.57)	9(18.37)	4(8.16)
脂肪肝	39	39(100.00)	0(0)	13(33.33)	12(30.77)	12(30.77)	2(5.13)
肝硬化	30	0(0)	30(100.00)	10(33.33)	10(33.33)	8(26.67)	2(6.67)
χ^2		118.000		2.871			
P值		<0.001		0.825			

FNH: 局灶性结节增生; CEUS: 超声造影.

响, 而脂肪肝与正常肝之间差异无统计学意义, 肝硬化组100.00%表现为迟于肝实质的增强和慢进慢出模式. 分析其原因发现, 首先肝硬化患者存在肝窦毛细血管化, 可使造影剂通过时间延长^[21]; 其次肝硬化门脉压力梯度可较正常肝升高, 导致门脉灌注减少; 最后肝硬化患者肝动脉缓冲效应失调, 使动脉期增强峰值时间延迟, 以上肝硬化特有的血流动力学特点使得FNH患者CEUS表现出不同于正常肝、脂肪肝的征象^[22]. 由于脂肪肝患者未进展至肝硬化, 肝血管结构变异与肝组织纤维化程度较轻, 尚可代偿, 使其CEUS表现与正常肝相同. 本研究

中肝硬化组中央瘢痕检出率达73.33%, 显著高于其他组, 这与肝硬化背景下纤维间隔增宽有关. 本研究发现正常肝、脂肪肝患者相对肝实质增强时间、中央瘢痕检出情况、相对肝实质增强-消退变化情况等方面比较, 差异无统计学意义, 这与近期研究^[23]结果一致, 表明脂肪肝不影响FNH的CEUS表现, CEUS对脂肪肝患者的FNH诊断仍保持较高可靠性.

FNH患者在不同病灶大小和肝背景下CEUS滋养动脉检出率无显著差异, 可能与以下多因素机制有关: (1) FFNH具有特征性的血管构型, 无论病灶大小, 均存在1-3

表 4 肝背景对FNH患者CEUS的影响[n(%)]

肝背景	例数	中央瘢痕	滋养动脉	相对肝实质增强-消退变化		
				快进慢出	快进快出	慢进慢出
正常肝	49	15(30.61)	35(71.43)	47(95.92)	2(4.08)	0(0)
脂肪肝	39	12(30.77)	32(82.05)	38(97.44)	1(2.56)	0(0)
肝硬化	30	22(73.33)	23(76.67)	0(0)	0(0)	30(100.00)
χ^2		16.762	1.358		118.204	
P值		<0.001	0.507		<0.001	

FNH: 局灶性结节增生; CEUS: 超声造影.

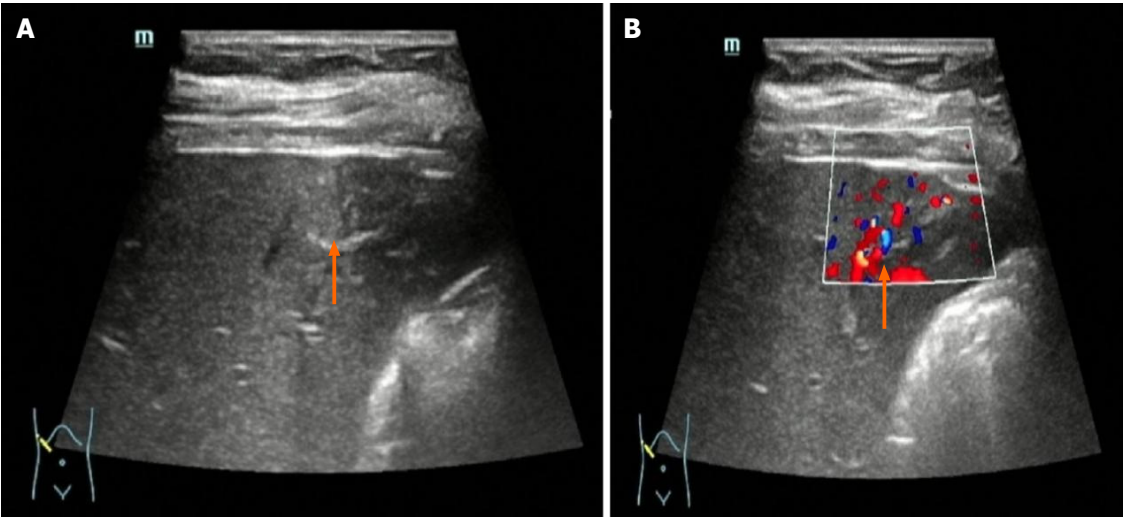


图 1 FNH二维超声及彩色多普勒图像. A: 二维超声图像显示肝S5稍高回声结节, 大小约1.9 cm × 1.2 cm(箭头示); B: 彩色多普勒显示结节内可见条形血流信号. 目标结节各期均气周围肝组织呈等增强表现, 超声造影提示: 肝多发偏低回声结节(低脂灶考虑).

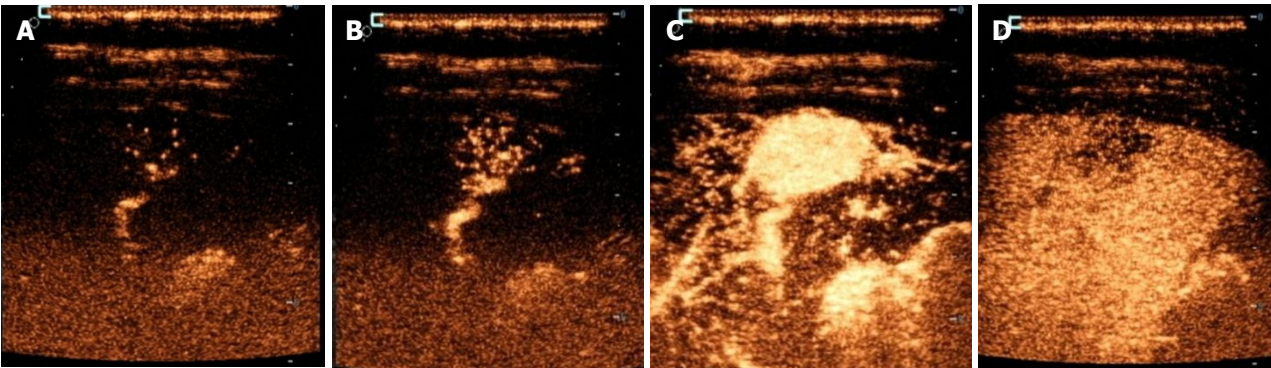


图 2 超声造影图像. A: 结节于第10 s开始增强; B: 动脉期由中心向外周呈轮辐样增强成离心性高增强; C: 增强早于肝实质; D: 静脉期及延迟期结节呈低增强.

支粗大滋养动脉, 起源于肝动脉分支, 即使直径<1 cm的微小FNH也已建立完整的滋养动脉系统, 病灶增大主要表现为周边新生血管分支增多, 而中央滋养动脉主干直径保持相对恒定; (2)CEUS对微小血管的检测优势明显, 可显示直径40 $\mu\text{mol/L}$ 以上的微血管(远小于CT/MRI的检

测下限), 时间分辨率达毫秒级, 能捕捉快速血流信号, 动态观察全程不受呼吸运动影响, 造影剂完全血管内分布, 无组织干扰; (3)FNH滋养动脉具有独特的血流特征: 血流速度稳定, 血管走行相对平直, 血流方向恒定, 故不易受病灶大小和肝背景显著的影响.

从肝脏病理演变过程来看, F3与F4期的核心区别在于假小叶形成这一病理特征, 但二者在血管架构改变方面存在连续性, F3期已出现肝窦毛细血管瘤化, 门静脉血流阻力增加, 但肝动脉代偿性增生的程度较F4期轻, F4期特有的结节再生会导致血管扭曲更显著, 但FNH的滋养动脉起源于较大肝动脉分支, 理论上受肝纤维化阶段影响较小. 尽管缺乏直接比较F3/F4期FNH的CEUS研究, 但根据临床经验, 即使进展到F4期, FNH的特征性“中央动脉+辐射状分支”结构仍保持完整, 故F3与F4期FNH的CEUS表现无质的差异, 但可能观察到动脉期增强速度稍快、滋养动脉主干更突出等量的轻微差别, 这种差异通常需要通过定量分析才能识别, 对常规临床诊断的影响有限. 值得注意的是, 本研究目的主要观察不同大小和肝背景患者CEUS征象的不同, 未对F3/F4期进行探讨, 所以以上F3/F4期基于临床经验的分析阐述, 仍需精确分层F3/F4期患者的研究进行验证.

3.4 临床意义展望 基于本研究结果, 对不同FNH大小和肝背景, 应注意两者对CEUS的影响, 做出正确的诊断结果. 对于<3 cm的FNH, 若影像学表现高度典型(典型的泉涌状增强+快进同出模式等), 且无恶性征象(如假包膜、扩散受限), 可考虑临床确诊, 否则需活检或短期随访; 而>5 cm FNH出现分枝状增强+中央瘢痕+慢进慢出组合时, 应谨慎下诊断, 建议联合MRI肝胆期特异性对比剂检查等, 进一步明确. 针对肝硬化背景患者, 表现为迟于肝实质增强、中央瘢痕、慢进慢出, 也应谨慎下诊断, 需要进一步的检查进行明确. 对于脂肪肝患者, 虽然本研究表明CEUS可靠性保持良好, 但建议注意调节增益设置以克服声衰减影响, 必要时采用二次谐波成像技术提高病灶显示率. 既往有学者尝试分析了病灶大小对CEUS的影响, 但仅分<3 cm vs ≥3 cm, 本研究分组更细化, 且结果表明该分组标准具有临床参考意义; 在肝背景分析中, 既往资料多忽略或为充分重视肝硬化对CEUS的影响, 本研究首次发现, FNH大小>5 cm和合并肝硬化是导致CEUS表现非典型化的两大关键因素, 这一结果修正了传统认为FNH均表现为快进慢出的结论, 并在讨论中指出鉴别要点, 这对减少误诊具有直接的指导价值. 但本研究仍具有一定不足之处: 样本量较小, 可能会造成研究结果的偏倚, 下一步仍需积累与扩展样本量, 进一步对研究结果进行分析.

4 结论

综上所述, 不同FNH大小患者CEUS征象明显不同, >5 cm时可能呈现非经典增强模式; 与正常肝相比, 脂肪肝不影响CEUS的征象, 但进展至肝硬化时, FNH灌注迟于周围肝实质, 表现为灌注时间延迟和灌注速度减慢

的慢进慢出, 需结合MRI或活检提高鉴别诊断率, 这一发现有助于提升对不同FNH大小和肝背景下CEUS的诊断准确率, 减少误诊和不必要的手术.

文章亮点

实验背景

肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH), 诊断依赖于影像学检查, 但其无法获取肝细胞特异性摄取的功能学信息, 且存在电离辐射问题; 磁共振成像检查对呼吸运动伪影较为敏感, 影响图像质量.

实验动机

肝脏局灶性结节增生患者不同大小的FNH在超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)上的增强表现也可能存在差异, 部分研究指出<3 cm的FNH表现为低回声增强, 尚存在分歧; 较大的FNH则可能因内部出血、坏死或纤维化导致增强模式异质性增加, 易出现假阳性或假阴性.

实验目标

探讨肝脏局灶性结节增生不同大小和肝背景患者超声造影征象异质性.

实验方法

选取金华市中心医院2023-02/2025-03收治经病理确诊的118例FNH患者, 均行CEUS检查, 比较分析FNH不同大小[<3 cm、3-5 cm、>5 cm(17例)]和肝背景、脂肪肝、脂肪肝相关性肝硬化患者的CEUS征象.

实验结果

正常肝与脂肪肝的增强早于肝硬化, 相对肝实质增强-消退多呈快进慢出, 无慢进慢出; 肝硬化则迟于增强, 中央瘢痕检出率显著升高, 增强-消退均呈慢进慢出. 不同肝背景患者间, 增强时间、瘢痕检出及增强-消退变化差异有统计学意义.

实验结论

FNH大小影响CEUS征象: >5 cm时呈非经典增强模式. 脂肪肝不影响CEUS表现, 但肝硬化时FNH灌注迟于周围肝实质, 表现为“慢进慢出”. 结合磁共振或活检可提高鉴别诊断率, 减少误诊和不必要手术.

展望前景

本研究修正了传统认为FNH均表现为快进慢出的结论, 这对减少误诊具有直接的指导价值. 但本研究仍具有一定不足之处: 样本量较小, 可能会造成研究结果的偏倚,

下一步仍需积累与扩展样本量, 进一步对研究结果进行分析。

5 参考文献

- 潘龙, 刘晓刚, 张惠民, 王长友. 超声造影对肝细胞癌高危患者肝占位性病变的鉴别诊断价值. *肝脏* 2024; 29: 530-533 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2024.05.012]
- Okino K, Wakasugi S, Ichihara S. Hyperechogenicity and histopathological features of focal liver lesions. *J Med Ultrason (2001)* 2025; 52: 55-67 [PMID: 38958787 DOI: 10.1007/s10396-024-01475-3]
- Peris Alvà H, Cano Rodríguez C, Bosch Barragan F, Framis Utset A, Novell Teixidó F, Prieto Del Rey MJ. New-onset hepatic lesions in oncological patients: A challenging diagnosis. *Radiologia (Engl Ed)* 2025; 67: 191-201 [PMID: 40187811 DOI: 10.1016/j.rxeng.2023.07.009]
- Wang Z, Yao J, Jing X, Li K, Lu S, Yang H, Ding H, Li K, Cheng W, He G, Jiang T, Liu F, Yu J, Han Z, Cheng Z, Tan S, Wang Z, Qi E, Wang S, Zhang Y, Li L, Dong X, Liang P, Yu X. A combined model based on radiomics features of Sonazoid contrast-enhanced ultrasound in the Kupffer phase for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and atypical focal liver lesions: a prospective, multicenter study. *Abdom Radiol (NY)* 2024; 49: 3427-3437 [PMID: 38744698 DOI: 10.1007/s00261-024-04253-4]
- Ruan SM, Huang H, Cheng MQ, Lin MX, Hu HT, Huang Y, Li MD, Lu MD, Wang W. Shear-wave elastography combined with contrast-enhanced ultrasound algorithm for noninvasive characterization of focal liver lesions. *Radiol Med* 2023; 128: 6-15 [PMID: 36525179 DOI: 10.1007/s11547-022-01575-5]
- 陈凯玲, 王坤, 朱宇莉, 韩红, 毛枫, 罗荣奎, 王文平. 小于3 cm肝细胞腺瘤和肝局灶性结节增生超声造影特征对比. *中国临床医学* 2023; 30: 792-797 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230475]
- 梁磊, 李迎冬, 高杨, 王莉莉. 肝脏局灶性结节性增生患者临床特征及影像学表现. *实用肝脏病杂志* 2024; 27: 615-618 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.04.031]
- Möller K, Tschu T, De Molo C, Serra C, Cui XW, Dong Y, Hocke M, Lim A, Zadeh ES, Görg C, Srivastava D, Henning S, Jenssen C, Berzigotti A, Jung M, Dietrich CF. Comments and illustrations of the WFUMB CEUS liver guidelines: rare congenital vascular pathology. *Med Ultrason* 2022; 24: 461-472 [PMID: 36191244 DOI: 10.11152/mu-3879]
- Tangruangkiet S, Chaiwongkot N, Pamarapa C, Rawangwong T, Khunnarong A, Chainarong C, Sathapanawanthana P, Hiranrat P, Keerativittayayut R, Sungkarat W, Phonlakrai M. Diagnosis of focal liver lesions from ultrasound images using a pretrained residual neural network. *J Appl Clin Med Phys* 2024; 25: e14210 [PMID: 37991141 DOI: 10.1002/acm2.14210]
- Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, Chammas MC, Chaubal N, Choi BI, Clevert DA, Cui X, Dong Y, D'Onofrio M, Fowlkes JB, Gilja OH, Huang P, Ignee A, Jenssen C, Kono Y, Kudo M, Lassau N, Lee WJ, Lee JY, Liang P, Lim A, Lyshchik A, Meloni MF, Correias JM, Minami Y, Moriyasu F, Nicolau C, Piscaglia F, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Torzilli G, Xie X, Zheng R. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol* 2020; 46: 2579-2604 [PMID: 32713788 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030]
- Zhang Y, Li Q, Li L, Hong Y, Qiang B, Yu Y, Guo R, Deng H, Han X, Zou X, Guo Z, Zhou J. Diagnostic Performance of Modified Contrast-Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System in Patients Without Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: Comparison With World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guideline. *Ultrasound Med Biol* 2024; 50: 243-250 [PMID: 37985306 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2023.10.008]
- Paratore M, Garcovich M, Amodeo A, Fianchi F, Santopaulo F, Ponziani FR, Zocco MA, Gasbarrini A, Riccardi L, Pompili M. Evolution of focal nodular hyperplasia during long-term ultrasound follow-up: results from a single-center study. *J Ultrasound* 2025; 28: 421-428 [PMID: 40131690 DOI: 10.1007/s40477-025-01010-1]
- Ryu H, Shin SY, Lee JY, Lee KM, Kang HJ, Yi J. Joint segmentation and classification of hepatic lesions in ultrasound images using deep learning. *Eur Radiol* 2021; 31: 8733-8742 [PMID: 33881566 DOI: 10.1007/s00330-021-07850-9]
- Frenette C, Mendiratta-Lala M, Salgia R, Wong RJ, Sauer BG, Pillai A. ACG Clinical Guideline: Focal Liver Lesions. *Am J Gastroenterol* 2024; 119: 1235-1271 [PMID: 38958301 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002857]
- Zeng QQ, Liang P. Super-Resolution US Imaging of Focal Nodular Hyperplasia. *Radiology* 2024; 311: e233130 [PMID: 38687219 DOI: 10.1148/radiol.233130]
- Guo H, Pan J, Sun H, Li B. Liver multicentric focal nodular hyperplasia with atypical imaging features. *Asian J Surg* 2024; 47: 3794-3795 [PMID: 38734554 DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.04.132]
- Watanabe Y, Ogawa M, Konishi A, Suda S, Tamura Y, Kaneko M, Hirayama M, Matsumoto N, Kogure H. Assessment of drainage vein of focal nodular hyperplasia using contrast-enhanced ultrasound. *J Med Ultrason (2001)* 2024; 51: 457-463 [PMID: 38609664 DOI: 10.1007/s10396-024-01451-x]
- 张炜彬, 王文平, 董怡, 汪瀚韬, 季正标, 黄备建. 小于3cm肝局灶性结节性增生的超声造影增强表现特征研究. *中华超声影像学杂志* 2018; 27: 931-935 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.11.003]
- Li Z, Wu X, Li X, Tang S. Dynamic contrast-enhanced ultrasound findings of focal nodular hyperplasia-like nodules in cirrhosis: a description of two cases and literature analysis. *Quant Imaging Med Surg* 2024; 14: 2089-2095 [PMID: 38415111 DOI: 10.21037/qims-23-907]
- Swensson J, McCrate M, Halappa VG, Stethen T, Akisik F. Contrast-Enhanced Ultrasound Compared With Hepatobiliary Agent MRI for Differentiation of Focal Nodular Hyperplasia and Hepatic Adenoma: A Prospective Trial. *Ultrasound Q* 2024; 40: e00696 [PMID: 39589314 DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000696]
- Dobek A, Kobiński M, Wiecek P, Grzasiak O, Ciesielski W, Fabisiak A, Stefańczyk L. Contrast-enhanced ultrasonography as a method of monitoring focal liver lesions - initial report. *Clin Exp Hepatol* 2024; 10: 120-128. [PMID: 39845349 DOI: 10.5114/ceh.2024.140449]
- Sawatzki M, Burkart T, Baumeler S, Semela D, Dong Y, Jenssen C, Srivastava D, Dietrich CF. Ultrasound Doppler technique for the diagnosis of focal nodular hyperplasia - case series and systematic review. *Med Ultrason* 2024; 26: 72-82 [PMID: 38150700 DOI: 10.11152/mu-4301]
- 杨寸芯, 张贺彬, 胡佩佩, 高枫, 马惠. 超声造影定量分析不同肝实质背景下肝局灶性结节增生表现的差异性. *中国超声医学杂志* 2023; 39: 903-906 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2023.08.022]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



赋能式自护模式对肝癌介入治疗患者自我效能和生存质量的影响

庄代红, 孙佳娜, 王少儿, 张璐

庄代红, 孙佳娜, 王少儿, 张璐, 舟山市普陀区人民医院消化内科 浙江省舟山市 316100

庄代红, 副主任护师, 主要从事消化内科护理工作.

基金项目: 2023年度舟山市医药卫生科技计划项目, No. 2023YB19.

作者贡献分布: 庄代红负责项目设计主导实施和文章撰写; 孙佳娜负责文章修改润色; 王少儿负责资料收集整理; 张璐负责文献收集.

通讯作者: 庄代红, 本科, 副主任护师, 316100, 浙江省舟山市普陀区东港街道文康街19号, 舟山市普陀区人民医院消化内科. 457887245@qq.com

收稿日期: 2025-07-18

修回日期: 2025-10-07

接受日期: 2025-11-05

在线出版日期: 2025-11-28

Impact of enabling self-care model on self-efficacy and quality of life among liver cancer patients undergoing interventional therapy

Dai-Hong Zhuang, Jia-Na Sun, Shao-Er Wang, Lu Zhang

Dai-Hong Zhuang, Jia-Na Sun, Shao-Er Wang, Lu Zhang, Department of Gastroenterology, Putuo District People's Hospital of Zhoushan, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhoushan City Medical and Health Science and Technology Plan Project for 2023, No. 2023YB19.

Corresponding author: Dai-Hong Zhuang, Bachelor's Degree, Associate Professor of Nursing, Department of Gastroenterology, Putuo District People's Hospital of Zhoushan, No. 19 Wenkang Street, Donggang Subdistrict, Putuo District, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China. 457887245@qq.com

Received: 2025-07-18

Revised: 2025-10-07

Accepted: 2025-11-05

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the main treatment method for advanced hepatocellular carcinoma. However, insufficient self-care ability after surgery may affect recovery. Based on the Orem theory, this study proposes that the self-care model can significantly enhance self-efficacy, self-care ability, and quality of life and improve liver function in patients after TACE for liver cancer.

AIM

To investigate the impact of self-care model guided by the Orem theory on self-efficacy, self-care ability, quality of life, and liver function in liver cancer patients undergoing interventional therapy.

METHODS

One hundred liver cancer patients who underwent interventional therapy at Putuo District People's Hospital of Zhoushan from December 2023 to March 2025 were prospectively selected and randomly divided into an observation group ($n = 50$) and a control group ($n = 50$) using the random number table method. Both groups received routine nursing intervention, and the observation group additionally received self-care intervention guided by the Orem theory. The general self-efficacy scale (GSES) score, exercise of self-care agency scale (ESCA) score, quality of life instruments for cancer patients-liver cancer (QLICP-LI) score, psychological status [self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores], liver function indicators [alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST)], prealbumin (PA) and alpha fetoprotein (AFP) levels, and incidence of complications were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, GSES score (32.47 ± 4.21 points *vs* 28.13

± 3.82 points), ESCA score (151.34 ± 13.72 points *vs* 132.52 ± 15.43 points), and QLICP-LI score (170.04 ± 14.22 points *vs* 128.07 ± 13.55 points) in the observation group were significantly higher than those of the control group ($t = 6.258, 6.241, \text{ and } 15.678$, respectively, all $P < 0.001$); ESCA score (self-concept, health knowledge, self-care responsibility, and self-care skills) and QLICP-LI score (physical function, psychological function, social function, common symptoms and side effects, and liver cancer specific module) in the observation group were significantly higher than those of the control group (both $P < 0.001$); SAS score (40.23 ± 3.61 points *vs* 46.85 ± 4.12 points) and SDS score (39.54 ± 3.23 points *vs* 45.92 ± 3.81 points) in the observation group were significantly lower than those of the control group ($t = 7.558 \text{ and } 8.326$, respectively, both $P < 0.001$); ALT (42.35 ± 8.12 U/L *vs* 60.53 ± 10.24 U/L), AST (48.72 ± 9.31 U/L *vs* 68.64 ± 11.35 U/L), and AFP (80.53 ± 35.44 ng/mL *vs* 140.80 ± 45.70 ng/mL) in the observation group were significantly lower than those of the control group ($t = 9.354, 10.288, \text{ and } 7.930$, respectively, all $P < 0.001$); and PA (180.53 ± 25.42 mg/L *vs* 152.35 ± 20.76 mg/L) was significantly higher in the observation group than in the control group ($t = 7.568, P < 0.001$). The incidence of complications in the observation group (4.00% *vs* 18.00%) was significantly lower than that of the control group ($\chi^2 = 5.005, P = 0.025$).

CONCLUSION

The self-care model guided by Orem theory can significantly enhance self-efficacy, self-care ability, and quality of life among patients undergoing interventional therapy for liver cancer, alleviate psychological pressure, improve liver function and nutritional status, and reduce the risk of complications.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Orem theory-guided self-care model; Liver cancer; Self-efficacy; Quality of life; Liver function

Citation: Zhuang DH, Sun JN, Wang SE, Zhang L. Impact of enabling self-care model on self-efficacy and quality of life among liver cancer patients undergoing interventional therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 891-901

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/891.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.891>

摘要

背景

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是中晚期肝细胞癌的主要治疗手段,但术后自我护理能力不足可能影响康复进程。本研究基于Orem理论,提出自护模式可显著提升TACE患者自我效能、自护能力、生存质量,改善肝功能。

目的

探讨基于Orem理论的自护模式对肝癌介入治疗患者自我效能、自护能力、生存质量及肝功能的影响。

方法

前瞻性选取2023-12/2025-03在舟山市普陀区人民医院行肝癌介入治疗患者100例,采用随机数字表法分为观察组($n = 50$)和对照组($n = 50$)。对照组给予常规护理干预,观察组在对照组基础上采用基于Orem理论的自护模式进行干预。比较两组患者自我效能感(general self-efficacy scale, GSES)评分、自我护理能力(exercise of self-care agency scale, ESCA)评分、生存质量癌症患者生命质量测定量表体系肝癌量表(quality of life instruments for cancer patients-liver cancer, QLICP-LI)评分、心理状态[焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分]、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)]、前白蛋白(prealbumin, PA)和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平及并发症发生情况。

结果

干预后,观察组GSES评分(32.47 ± 4.21 分 *vs* 28.13 ± 3.82 分)、ESCA评分(151.34 ± 13.72 分 *vs* 132.52 ± 15.43 分)、QLICP-LI评分(170.04 ± 14.22 分 *vs* 128.07 ± 13.55 分)均高于对照组($t = 6.258, 6.241, 15.678$, 均 $P < 0.001$),且观察组ESCA(自我概念、健康知识、自护责任感、自护技能)、QLICP-LI(躯体功能、心理功能、社会功能、共性症状及副作用、肝癌特异模块)各维度评分均高于对照组(均 $P < 0.001$)。观察组SAS评分(40.23 ± 3.61 分 *vs* 46.85 ± 4.12 分)、SDS评分(39.54 ± 3.23 分 *vs* 45.92 ± 3.81 分)均低于对照组($t = 7.558, 8.326$, 均 $P < 0.001$)。观察组ALT(42.35 ± 8.12 U/L *vs* 60.53 ± 10.24 U/L)、AST(48.72 ± 9.31 U/L *vs* 68.64 ± 11.35 U/L)、AFP(80.53 ± 35.44 ng/mL *vs* 140.80 ± 45.70 ng/mL)均低于对照组($t = 9.354, 10.288, 7.930$, 均 $P < 0.001$),PA(180.53 ± 25.42 mg/L *vs* 152.35 ± 20.76 mg/L)高于对照组($t = 7.568, P < 0.001$)。观察组并发症发生率(4.00% *vs* 18.00%)低于对照组($\chi^2 = 5.005, P = 0.025$)。

结论

基于Orem理论的自护模式可显著提升肝癌介入治疗患者的自我效能、自护能力及生存质量,缓解心理压力,改善肝功能和营养状态,并降低并发症风险。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Orem自我护理模式; 肝癌; 介入治疗; 自我效能;

生存质量; 肝功能

核心提要: 原发性肝癌是全球范围内高发的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居恶性肿瘤前列。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)作为中晚期肝癌的重要介入治疗手段, 通过阻断肿瘤血供并局部释放化疗药物, 显著延长了患者的生存期。但TACE术后常伴随栓塞后综合征、肝功能损伤及骨髓抑制等并发症, 且患者术后自我护理能力不足可能影响康复效果。基于Orem理论的自护模式通过系统化护理干预增强患者的自我护理能力, 从而改善患者预后。本研究旨在通过构建基于Orem理论的自护模式, 并系统评估其对TACE术后患者自我效能、自我护理能力、生存质量及肝功能等指标的影响, 为优化肝癌介入治疗患者全周期管理提供循证依据。

文献来源: 庄代红, 孙佳娜, 王少凡, 张璐. 赋能式自护模式对肝癌介入治疗患者自我效能和生存质量的影响. 世界华人消化杂志 2025; 33(11): 891-901

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/891.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.891>

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球范围内高发的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居恶性肿瘤前列^[1]。据流行病学统计数据显示, 全球每年约70万新发肝癌病例中, 中国肝癌发病人数约占全球50%, 且中国PLC的发病率和死亡率分别位居恶性肿瘤第4位和第2位^[2]。这一现状与肝癌起病隐匿、早期症状不典型密切相关, 而慢性乙型肝炎、黄曲霉毒素暴露及酒精性肝病等高危因素的广泛存在, 进一步加剧了疾病负担^[3]。尽管外科手术仍是早期肝癌的首选治疗方式, 但多数患者确诊时已进入中晚期, 失去根治性手术机会。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)作为中晚期肝癌的重要介入治疗手段, 通过阻断肿瘤血供并局部释放化疗药物, 显著延长了患者的生存期^[4,5]。但是, TACE术后常伴随栓塞后综合征、肝功能损伤及骨髓抑制等并发症, 且患者术后自我护理能力不足可能影响康复效果^[6]。因此, 优化术后护理模式对提升患者生活质量至关重要。近年来, 基于Orem理论的自护模式在慢性病和肿瘤等疾病护理中展现出显著优势^[7,8]。Orem理论强调通过系统化护理干预增强患者的自我护理能力, 从而改善患者预后。基于此, 本研究旨在通过构建基于Orem理论的自护模式, 并系统评估其对TACE术后患者自我效能、自我护理能力、生存质量及肝功能等指标的影响, 为优化肝癌介入治疗患者全周期管理提供循证依据。

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2023-12/2025-03在本院行肝癌介入治疗患者100例为研究对象。纳入标准: (1)符合《原发性肝癌诊疗指南》中原发性肝癌的诊断标准, 并通过病理学、影像学等检查确诊^[9]; (2)符合TACE适应证且在本院接受TACE治疗^[10]; (3)年龄18-75岁; (4)患者及家属均知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1)合并肝外转移、门静脉主干癌栓、肝衰竭; (2)合并严重主要脏器功能不全、凝血功能障碍等; (3)合并精神疾病史、认知功能障碍。采用随机数字表法将纳入患者分为观察组($n = 50$)和对照组($n = 50$)。其中, 观察组, 男性30例, 女性20例; 年龄44-72岁, 平均(58.32 ± 8.45)岁; 中国肝癌分期方案(chinese liver cancer, CNLC)分期 I a期5例, I b期12例, II a期20例, II b期10例, IIIa期3例; Child-Pugh分级A级35例, B级15例。对照组, 男性28例, 女性22例; 年龄40-70岁, 平均(59.15 ± 9.20)岁; CNLC分期 I a期6例, I b期10例, II a期22例, II b期9例, IIIa期3例; Child-Pugh分级A级33例, B级17例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 对照组干预方法: 给予常规护理干预, 包括术前宣教、术后监测、心理支持、饮食指导等。

1.2.2 观察组干预方法: 观察组在对照组基础上采用基于Orem理论的自护模式进行干预。护理团队组成包括主治医师一名、营养师一名、康复治疗师一名、心理咨询师一名、护士长一名、责任护士两名。为确保护理措施的一致性, 干预前对所有护理人员进行2次统一培训(每次2 h), 培训内容涵盖Orem理论核心概念、各阶段干预操作流程及量表评估标准, 培训后通过考核(合格率100%)方可参与研究; 同时制定《Orem理论自护模式标准化操作手册》, 明确各阶段护理操作的细节标准和注意事项。(1)术前完全补偿系统: 由责任护士协助患者完成术前检查, 建立静脉通路; 医生-护士-患者三方沟通, 明确介入方案; 指导患者术前6 h禁食, 2 h禁水; (2)术前部分补偿系统: 由责任护士使用3D动画演示TACE过程, 强调治疗目标; 向患者及家属讲解介入治疗流程、导管插入部位、术后注意事项, 解释可能出现的并发症; 由心理咨询师采用焦虑自评量表(Self Rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)筛查心理状态高危患者进行认知行为疗法, 每周2次, 每次30 min; (3)术前支持-教育系统: 由责任护士指导家属参与术前准备、学习术后护理技能, 提供家庭沟通技巧; 建立微信随访群, 推送术后康复视频; (4)术后完全补偿系统: 术后0-24 h保持去枕平卧6 h, 穿刺点压迫止血; 每小时1次监测生命

体征, 观察穿刺点出血、血肿; 遵医嘱镇痛, 动态评估 VAS 评分, 及时调整镇痛方案; 责任护士对穿刺点护理, 保持穿刺点干燥清洁, 避免剧烈活动。术后 24-48 小时责任护士协助患者床上排尿/排便, 预防尿潴留和便秘; 指导床上四肢被动运动, 术后 24 h 进行床上踝泵运动, 术后 48 h 进行床边坐立, 预防深静脉血栓; 开始流质饮食, 根据胃肠蠕动情况逐步增加流质量, 手术结束后 4 h 给予少量温水, 手术结束后 6 h 分次给予米汤, 手术结束后 24 h 给予高蛋白流质。术后 48-72 h 协助早期下床活动, 促进肠道蠕动; 监测体温、白细胞计数, 预防感染; 指导深呼吸和咳嗽练习, 预防肺部感染; (5) 术后部分补偿系统: 术后第 4 d 协助患者独立完成穿衣、洗漱等简单活动; 营养师指导患者饮食过渡至半流质饮食, 增加蛋白质摄入; 评估疼痛程度, 逐步减少镇痛药物。术后第 5 d 康复治疗师指导患者进行抬腿、握拳等上下肢主动运动, 抗阻训练强度根据患者肌力分级个性化调整, 初始采用 1 级负荷(弹力带阻力级别: 黄色, 可重复 15 次无疲劳感), 每周评估后逐步调整负荷级别; 教授避免剧烈运动、观察出血迹象等穿刺点护理知识。术后第 7 d 责任护士协助患者独立完成如厕、短距离步行; 采用自我护理能力量表(exercise of self-care agency scale, ESCA)评估患者自理能力, 制定出院前计划, 指导患者准备计步器、血糖仪等家庭康复工具; 开始健康教育, 发放《肝癌介入术后康复手册》, 教育患者及家属饮食禁忌、复查时间等出院后注意事项; (6) 术后支持-教育系统: 术后第 8-14 d 鼓励患者独立完成日常活动, 护士仅提供咨询; 康复治疗师指导家庭康复训练, 每周 3 次有氧运动, 心率控制在最大心率的 60%-70%; 营养师指导患者饮食调整为软食, 增加蛋白质摄入, 每日记录饮食日记, 避免高脂高盐食物。术后第 15-30 d 责任护士每周 1 次电话随访, 询问疼痛、食欲、排便情况, 解答患者疑问, 评估患者自理能力恢复情况; 教授长期健康管理; 强调定期复查; 心理咨询师通过微信或视频平台提供持续心理疏导。干预周期为术后 1 mo。

1.3 观察指标与方法 (1) 两组自我效能和自我护理能力评分比较: 于干预前后分别采用自我效能感量表(general self-efficacy scale, GSES)、ESCA 对患者进行评估。其中 GSES 量表共 10 个项目, 得分范围 10-40 分, 得分越高表示自我效能感越强^[11]; ESCA 量表包括自我概念、健康知识、自护责任感、自护技能四个维度, 得分范围分别为 0-32 分、0-68 分、0-24 分、0-48 分, 总分得分范围 0-172 分, 得分越高自理能力越强^[12]; (2) 两组生存质量评分比较: 于干预前后分别采用癌症患者生命质量测定量表体系肝癌量表(quality of life instruments for cancer patients-

liver cancer, QLICP-LI)对患者进行评估。其中 QLICP-LI 量表包括躯体功能、心理功能、社会功能、共性症状及副作用、肝癌特异模块 5 个维度, 得分范围分别为 8-40 分、9-45 分、8-40 分、7-35 分、12-60 分, 总分得分范围 44-220 分, 得分越高生存质量越好^[13]; (3) 两组心理状态评分比较: 于干预前后分别采用 SAS 评分和 SDS 评分对患者进行评估, 得分越高心理状态越差^[14]; (4) 两组肝功能指标比较: 于干预前后分别采集患者晨起空腹静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心处理 10 min 后取上层清液, 采用全自动生化分析仪检测样本丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)(迈瑞 mindray BS-1000M 全自动生化分析仪); (5) 两组营养指标和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平比较: 于干预前后分别采集患者晨起空腹静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心处理 10 min 后取上层清液, 采用 ELISA 法测定样本前白蛋白(prealbumin, PA)、AFP 水平(上海科艾博生物技术有限公司); (6) 两组并发症发生率比较: 术后随访 3 mo, 统计并记录两组患者并发症发生情况, 包括发热、恶心、呕吐、上腹部疼痛、肝功能异常等。

统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 样本均数采用 Kolmogorov-Smirnov 检验对数据进行正态分布检验; 采用 Levene 检验进行方差齐性检验, 计量资料均通过正态分布检验, 满足方差齐性, 以均数±标准差(mean±SD)表示, 组间采用独立样本 *t* 检验, 组内采用配对 *t* 检验; 计数资料以[例数(%)]表示, 组间采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组自我效能和自我护理能力评分比较 干预前, 两组 GSES、ESCA 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后, 两组 GSES、ESCA 评分较干预前升高, 且观察组 GSES 总分、ESCA 总分及 ESCA(自我概念、健康知识、自护责任感、自护技能)各维度评分均高于对照组(均 $P < 0.001$), 见表 1 和表 2、图 1。

2.2 两组生存质量评分比较 干预前, 两组 QLICP-LI 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后, 两组 QLICP-LI 评分较干预前升高, 且观察组 QLICP-LI 总分及 QLICP-LI(躯体功能、心理功能、社会功能、共性症状及副作用、肝癌特异模块)各维度评分均高于对照组(均 $P < 0.001$), 见表 3 和表 4、图 2。

2.3 两组心理状态评分比较 干预前, 两组 SAS、SDS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后, 两组 SAS、SDS 评分均较干预前降低, 且观察组 SAS、SDS 评分均低于对照组(均 $P < 0.001$), 见表 5、图 3。

表 1 两组自我效能和ESCA评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	GSES总分		ESCA评分/总分		ESCA评分/自我概念	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	50	24.85 ± 3.95	28.13 ± 3.82 ^a	110.20 ± 16.35	132.52 ± 15.43 ^a	14.80 ± 4.95	20.24 ± 4.83 ^a
观察组	50	25.10 ± 3.80	32.47 ± 4.21 ^a	108.75 ± 15.80	151.34 ± 13.72 ^a	14.15 ± 4.70	25.35 ± 5.12 ^a
<i>t</i>		1.507	6.258	1.448	6.241	0.130	5.648
<i>P</i> 值		0.135	<0.001	0.151	<0.001	0.897	<0.001

^a*P*<0.05, 较同组治疗前. GSES: 自我效能感; ESCA: 自我护理能力评分.

表 2 两组自我效能和ESCA评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	健康知识(ESCA评分)		自护责任感(ESCA评分)		自护技能(ESCA评分)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	50	31.25 ± 5.80	36.15 ± 5.67 ^a	12.15 ± 4.35	15.43 ± 4.12 ^a	30.20 ± 4.75	35.70 ± 4.56 ^a
观察组	50	32.05 ± 5.50	45.67 ± 6.34 ^a	13.30 ± 4.10	18.52 ± 4.89 ^a	31.25 ± 4.60	41.80 ± 5.03 ^a
<i>t</i>		0.706	5.521	1.228	5.667	0.428	6.904
<i>P</i> 值		0.482	<0.001	0.222	<0.001	0.669	<0.001

^a*P*<0.05, 较同组治疗前. ESCA: 自我护理能力评分.

表 3 两组生存质量评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	总分(QLICP-LI评分)		躯体功能(QLICP-LI评分)		心理功能(QLICP-LI评分)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	50	121.65 ± 12.37	128.07 ± 13.55 ^a	18.28 ± 3.17	20.81 ± 3.10 ^a	26.46 ± 4.37	31.22 ± 4.13 ^a
观察组	50	121.08 ± 11.13	170.04 ± 14.22 ^a	18.32 ± 3.04	24.52 ± 2.74 ^a	26.02 ± 4.22	36.75 ± 3.90 ^a
<i>t</i>		1.671	15.678	0.684	5.252	1.214	6.600
<i>P</i> 值		0.098	<0.001	0.496	<0.001	0.228	<0.001

^a*P*<0.05, 较同组治疗前. QLICP-LI: 癌症患者生活质量测定量表体系肝癌量表.

2.4 两组肝功能、营养指标和AFP水平比较 干预前, 两组ALT、AST、PA、AFP水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05). 干预后, 两组ALT、AST、PA、AFP水平较干预前均有改善, 且观察组PA水平高于对照组, ALT、AST、AFP水平均低于对照组(均*P*<0.001), 见表6、图4.

2.5 两组并发症发生率比较 术后随访期间, 观察组共2例出现并发症, 其中腹痛1例、发热1例, 并发症发生率为4.00%(2/50); 对照组共9例出现并发症, 其中腹痛4例、发热2例、肝功能异常2例、尿潴留1例, 并发症发生率为18.00%(9/50). 观察组并发症发生率低于对照组($\chi^2 = 5.005, P = 0.025$).

3 讨论

Orem自理理论由美国护理学家Dorothea Orem提出, 核

心思想是“护理的目标是帮助患者实现最大程度的自我护理能力”, 强调通过科学干预提升个体的自理能力以促进健康^[15,16]. 该理论包含三大核心框架: 自理需求理论、自理缺陷理论和护理系统理论, 其中护理系统理论根据患者自理能力分为完全补偿系统、部分补偿系统、支持-教育系统. 在肝癌介入术患者护理中, Orem理论的应用具有重要临床意义. TACE虽能延长患者生存期, 但术后常伴随栓塞后综合征、肝功能损伤等并发症, 患者对疾病知识的掌握不足及自理能力下降可能进一步影响康复效果^[17,18]. 基于Orem理论的护理模式通过动态评估患者的自理缺陷类型, 针对性地选择护理系统, 完全补偿系统适用于术后早期完全依赖护理的患者, 部分补偿系统针对部分自理能力缺失者, 而支持-教育系统则通过健康宣教、心理支持及技能训练, 激发患者主动

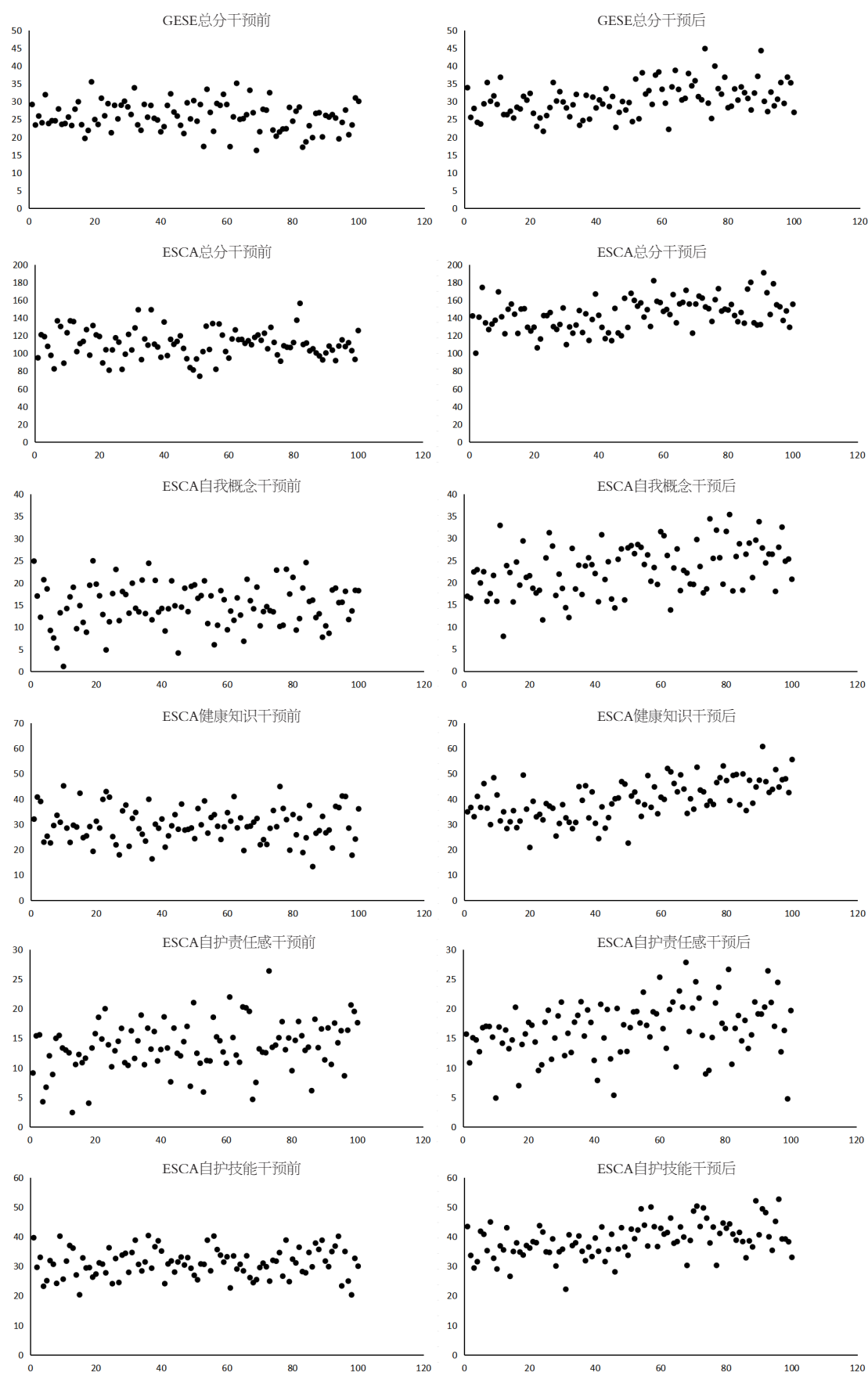


图 1 两组干预前后自我效能和自我护理能力评分个体数据的散点图. GSES: 自我效能感; ESCA: 自我护理能力评分.

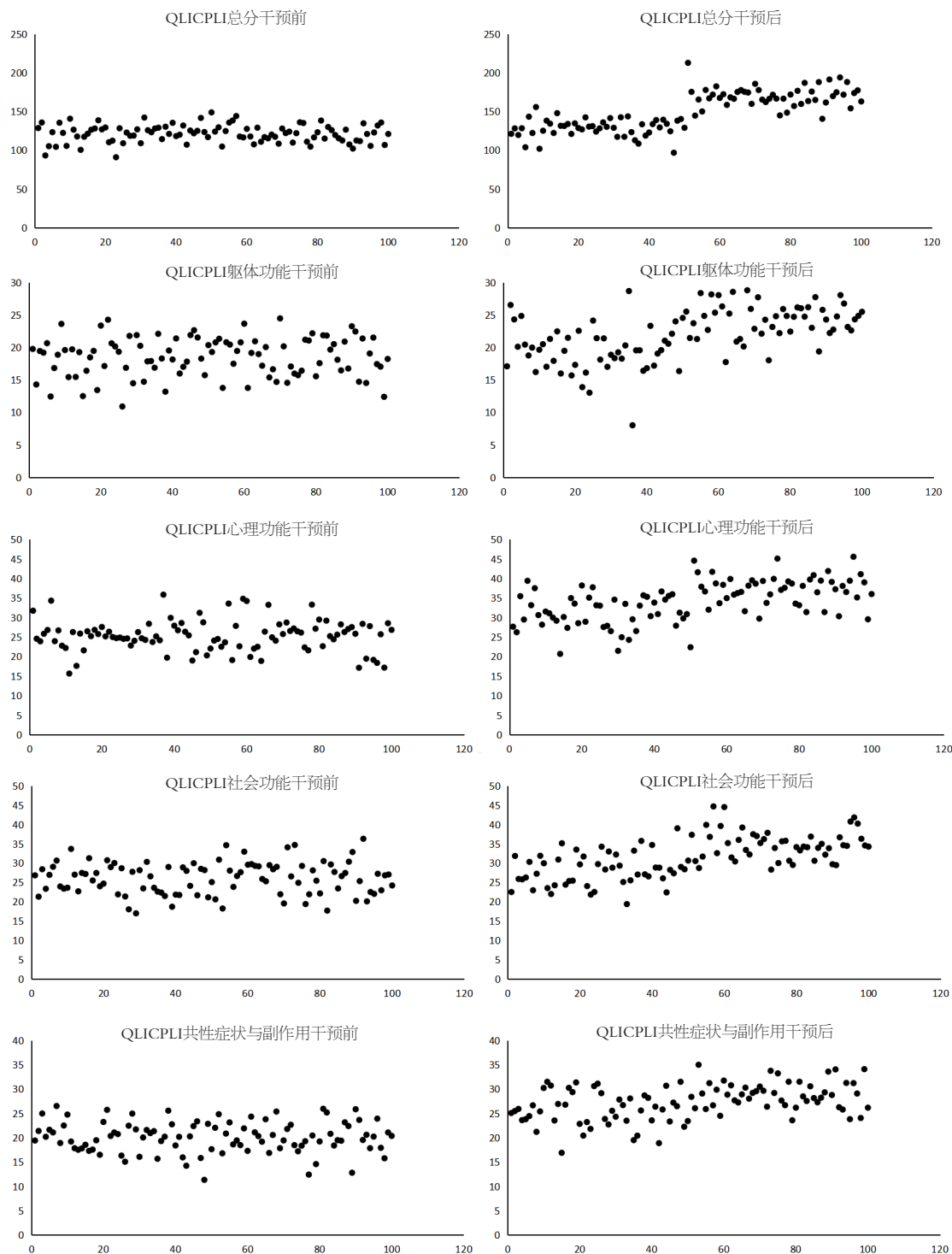


图 2 两组干预前后生存质量评分个体数据的散点图. QLICP-LI: 癌症患者生命质量测定量表体系肝癌量表.

参与自我护理的潜能. 既往研究表明^[19], 基于Orem理论自我护理模式对癌症患者化疗相关副作用的管理和自我护理行为均有积极影响.

本研究结果显示, 观察组干预1 mo后的GSES、ESCA、QLICP-LI评分均高于对照组, SAS、SDS评分均低于对照组. 提示基于Orem理论的自护模式可有效提升肝癌介入治疗患者的自我效能、自护能力及生存质量,

缓解心理压力. Rakhshani等^[8]研究结果显示, 基于Orem理论的护理模式使患者自护能力提高了约25%. 而本研究观察组ESCA总分提升幅度达39.2%, 优于该研究结果. 在生存质量方面, 本研究观察组QLICP-LI总分提升约40%, 其改善幅度高于Chen等^[17]报道结果. 分析认为: 术前阶段完全补偿系统与部分补偿系统的联合应用, 通过责任护士的术前准备协助、心理咨询师的认知行为疗

表 4 两组生存质量评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	社会功能(QLICP-LI评分)		共性症状及副作用(QLICP-LI评分)		肝癌特异模块(QLICP-LI评分)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	50	25.41 ± 3.95	28.45 ± 4.07 ^a	20.22 ± 3.30	25.53 ± 3.23 ^a	30.57 ± 5.27	33.15 ± 5.14 ^a
观察组	50	25.82 ± 4.14	34.67 ± 3.74 ^a	20.12 ± 3.45	28.94 ± 2.92 ^a	30.46 ± 5.02	45.23 ± 4.80 ^a
<i>t</i>		1.094	9.036	0.802	3.838	0.851	11.745
<i>P</i> 值		0.277	<0.001	0.424	<0.001	0.397	<0.001

^a*P*<0.05, 较同组治疗前. QLICP-LI: 癌症患者生命质量测定量表体系肝癌量表.

表 5 两组心理状态评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	SAS评分		SDS评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	50	48.85 ± 4.00	45.85 ± 4.12 ^a	49.90 ± 3.50	45.92 ± 3.81 ^a
观察组	50	47.80 ± 3.50	40.23 ± 3.61 ^a	49.50 ± 3.20	39.54 ± 3.23 ^a
<i>t</i>		0.476	7.558	1.052	8.326
<i>P</i> 值		0.635	<0.001	0.295	<0.001

^a*P*<0.05, 较同组治疗前. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

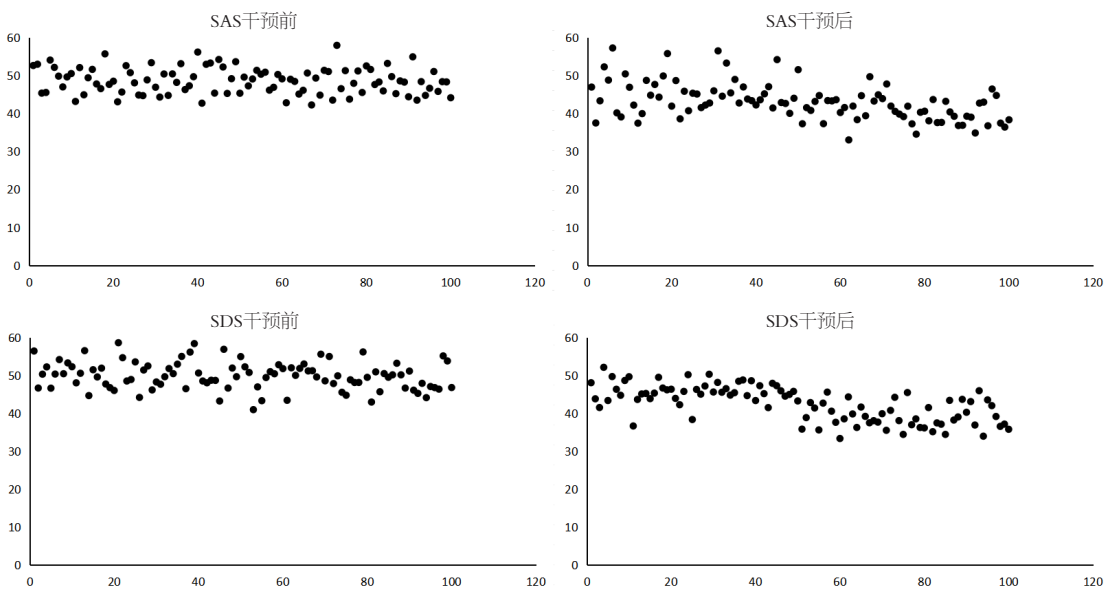


图 3 两组干预前后心理状态评分个体数据的散点图. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

法及家属教育, 帮助患者克服术前焦虑, 建立对治疗流程的认知, 增强应对能力. 通过3D动画演示和SAS、SDS量表筛查, 不仅缓解了患者心理压力, 还通过家属的参与构建了家庭支持网络, 为术后康复奠定基础. 术后阶段, 护理团队根据患者恢复进度逐步过渡护理模式, 完全补偿系统保障术后早期生命体征稳定, 减少并发症风险, 部分补偿系统通过康复训练和饮食指导, 逐步恢复

患者肢体功能与营养状态, 支持-教育系统则强化患者及家属的健康管理能力, 如家庭康复训练、饮食记录及定期随访. 这种由完全补偿系统逐渐过渡为部分补偿系统和支持-教育系统的护理策略, 使患者在护士指导下逐步掌握穿刺点护理、饮食调整等自我护理技能, 显著提升ESCA评分. 此外, Orem理论强调患者主动参与, 通过术后健康教育手册、微信随访群等工具, 将护理延伸至家

表 6 两组肝功能、营养指标和AFP水平比较(mean ± SD)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		PA(mg/L)		AFP(ng/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	50	66.11 ± 9.24	60.53 ± 10.24 ^a	75.83 ± 11.35	68.64 ± 11.35 ^a	132.74 ± 19.82	152.35 ± 20.76 ^a	245.81 ± 48.73	140.80 ± 45.70 ^a
观察组	50	62.22 ± 7.56	42.35 ± 8.12 ^a	74.32 ± 10.14	48.72 ± 9.31 ^a	140.26 ± 20.51	180.53 ± 25.42 ^a	250.62 ± 50.24	80.53 ± 35.44 ^a
<i>t</i>		1.293	9.354	0.556	10.288	1.884	7.568	0.104	7.930
<i>P</i> 值		0.199	<0.001	0.580	<0.001	0.063	<0.001	0.917	<0.001

^a*P*<0.05, 较同组治疗前. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; AFP: 甲胎蛋白; PA: 前白蛋白.

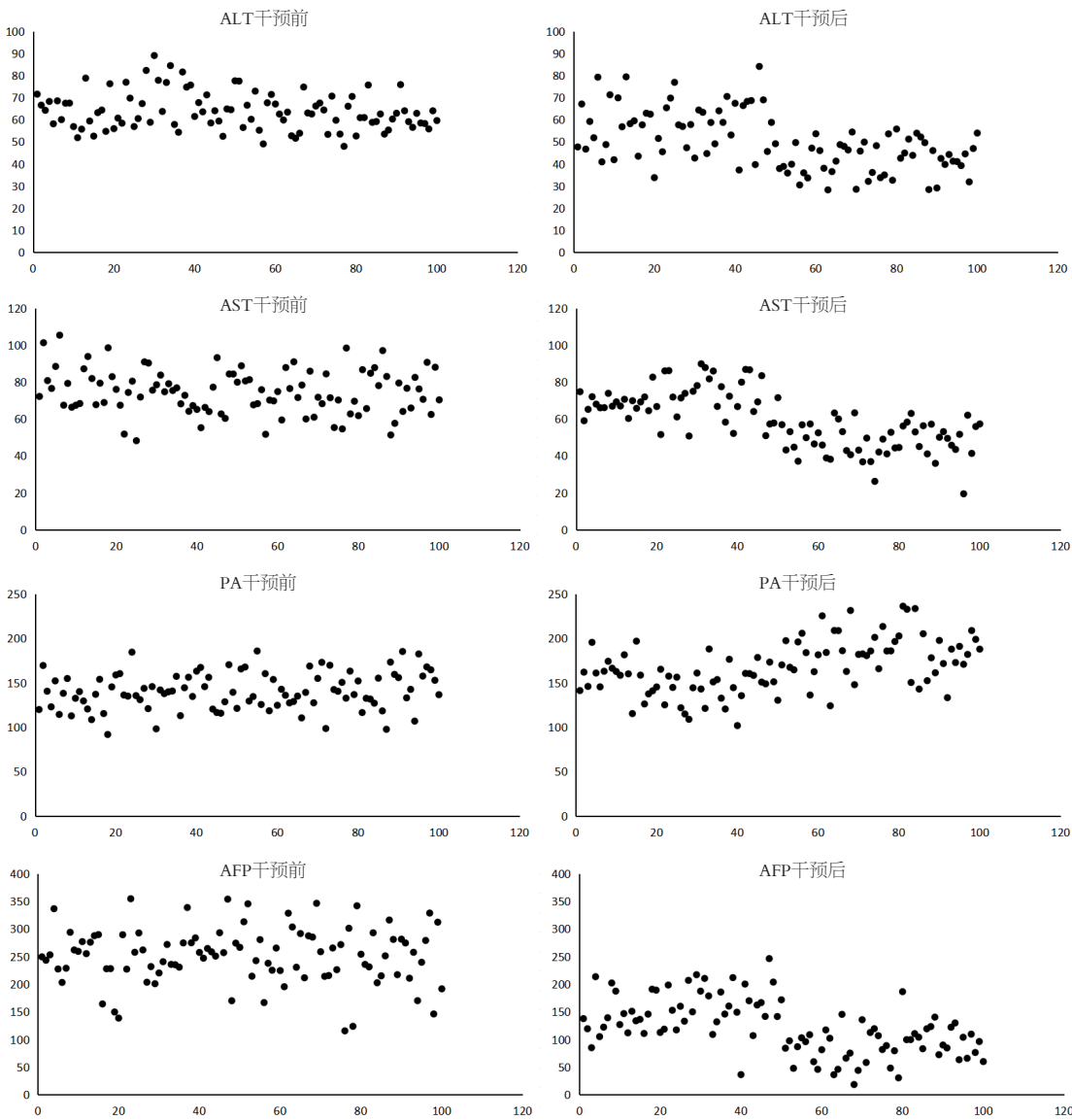


图 4 两组干预前后肝功能、营养指标和AFP水平个体数据的散点图. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; AFP: 甲胎蛋白; PA: 前白蛋白.

庭场景, 促进患者形成规律的生活习惯与健康管理意识. Orem理论应用于肝癌介入护理的特殊性, 在于其分阶段护理系统能动态响应患者从穿刺点管理、栓塞后综合征等术后急性生理依赖向长期肝功能监测、生活方式

调整等慢性期自我管理的过渡需求, 实现连续性干预.

本研究结果显示, 观察组干预1 mo后的PA水平高于对照组, ALT、AST、AFP水平均低于对照组; 且术后随访期间观察组并发症发生率低于对照组. 提示基于Orem

理论的自护模式可有效改善肝癌介入治疗患者的肝功能指标和营养状态, 并减少并发症。术后完全补偿系统通过每小时监测生命体征、及时镇痛管理, 减少疼痛应激导致的交感神经兴奋, 降低炎症因子(如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α)释放, 从而减轻肝细胞损伤, 改善ALT、AST水平。同时, 营养师指导的高蛋白饮食和保肝药物辅助, 促进了肝细胞再生与功能恢复。此外, 术后早期踝泵运动、床边活动及逐步下床训练, 通过改善微循环减少了肝缺血再灌注损伤, 进一步优化了肝功能指标。早期干预减少了术后栓塞后综合征的发生风险, 间接改善了肝功能指标和营养状态。术后阶段完全补偿系统保障术后早期生命体征稳定, 避免穿刺部位出血等并发症, 部分补偿系统通过营养师的高蛋白饮食指导和康复治疗师的抗阻训练, 逐步恢复患者营养状态及肢体功能, 从而减少因营养失衡或感染导致的并发症。

4 结论

综上所述, 基于Orem理论的自护模式可显著提升肝癌介入治疗患者的自我效能、自护能力及生存质量, 缓解心理压力, 改善肝功能、营养状态, 并减少并发症, 具有多维度临床价值。但本研究仍存在一定的局限性, 本研究为单中心小样本研究, 随访时间较短, 长期效果需多中心、大样本研究进一步验证; 且未监测患者干预依从性, 后续可通过“日记核查+电话回访”评估依从性, 并分析其对结局的影响。

文章亮点

实验背景

原发性肝癌全球发病率较高, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)作为中晚期肝癌常用介入治疗手段, 虽能延长患者生存时间, 但术后并发症频发且患者自我护理能力普遍不足, 严重影响TACE患者康复效果与生活质量, 临床亟需有效的护理干预模式以优化全程管理。

实验动机

本研究旨在解决TACE患者术后自我护理能力欠缺、心理负担重及肝功能恢复不佳等关键问题。通过引入Orem理论构建结构化自护模式, 探索其在提升患者自我管理能力、改善身心状态及临床指标方面的潜力, 为临床护理实践提供新路径。

实验目标

本研究主要目标是构建并验证基于Orem理论的自护模式在TACE患者中的应用效果。具体目标包括评估该

模式对患者自我效能、自护能力、生存质量、心理状态、肝功能及并发症发生率的影响, 以形成可推广的系统化护理方案。

实验方法

本研究采用前瞻性随机对照设计, 将100例TACE术后患者分为观察组与对照组。对照组接受常规护理, 观察组实施基于Orem理论的分阶段自护模式并结合多学科团队协作与标准化操作流程, 确保干预的系统性与可重复性, 并通过多维度量表及肝功能指标对干预结果进行系统评估。

实验结果

本研究结果显示, 观察组在自我效能、自护能力、生存质量总分及各维度评分上均显著优于对照组, 心理状态、肝功能指标、营养状态明显改善, 观察组较对照组并发症发生率降低77.78%。证实基于Orem理论的自护模式具有较高临床应用价值。

实验结论

本研究首次系统验证基于Orem理论的自护模式在TACE患者临床护理中的综合效益, 提出“完全补偿-部分补偿-支持教育”动态过渡护理策略, 为TACE患者临床护理提供新范式, 并归纳其通过增强患者主动性与技能掌握改善身心与临床结局的机制, 为肿瘤介入护理提供了理论支持与实践范式, 对未来临床个体化护理方案制定具有指导意义。

展望前景

本研究为单中心设计且随访时间较短, 下一步将开展多中心、大样本的长期随访研究, 并纳入干预依从性监测与经济效应评估, 进一步探索基于Orem理论的自护模式在不同人群与文化背景下的适用性与优化策略, 推动肝癌护理向标准化、人性化与全程化方向发展。

5 参考文献

- Mejia JC, Pasko J. Primary Liver Cancers: Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma. *Surg Clin North Am* 2020; 100: 535-549 [PMID: 32402299 DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.013]
- 陈倩倩, 芮法娟, 倪文婧, 李婕. 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展. *中国全科医学* 2024; 27: 637-642 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0479]
- Chen JG, Zhang YH, Lu JH, Kensler TW. Liver Cancer Etiology: Old Issues and New Perspectives. *Curr Oncol Rep* 2024; 26: 1452-1468 [PMID: 39388026 DOI: 10.1007/s11912-024-01605-7]
- Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8165 [PMID: 33142892 DOI: 10.3390/ijms21218165]
- 李文利, 杜阳峰, 袁国盛, 臧梦雅, 朱培琳, 李榕, 陈泳如, 苏开妍, 李

- 祺, 胡晓云, 庞桦进, 陈锦章. 经肝动脉化疗栓塞联合系统治疗对不可切肝癌细胞的疗效分析. *中国肿瘤临床* 2023; 50: 1135-1141 [DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20231001]
- 6 Yao Y, Huang X, Zhao C, Wang X, Mi G, Liu J. Summary of the evidence of best practices for the prevention and treatment of embolism syndrome after TACE in primary liver cancer. *Front Oncol* 2023; 13: 1274235 [PMID: 38288104 DOI: 10.3389/fonc.2023.1274235]
 - 7 Khademian Z, Kazemi Ara F, Gholamzadeh S. The Effect of Self Care Education Based on Orem's Nursing Theory on Quality of Life and Self-Efficacy in Patients with Hypertension: A Quasi-Experimental Study. *Int J Community Based Nurs Midwifery* 2020; 8: 140-149 [PMID: 32309455 DOI: 10.30476/IJCBNM.2020.81690.0]
 - 8 Rakhshani T, Najafi S, Javady F, Taghian Dasht Bozorg A, Mohammadkhah F, Khani Jeihooni A. The effect of Orem-based self-care education on improving self-care ability of patients undergoing chemotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Cancer* 2022; 22: 770 [PMID: 35840918 DOI: 10.1186/s12885-022-09881-x]
 - 9 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版). *中华肝脏病杂志* 2024; 32: 581-630 [DOI: 10.3760/cmaj.cn501113-20240611-00290]
 - 10 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版). *中华医学杂志* 2023; 103: 2674-2694 [DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20230630-01114]
 - 11 俞蕾蕾, 阮洪, 夏滴, 何美娟, 孙明媛, 郑吉驹. 自我效能理论主导的居家康复方案在颞下颌关节盘复位术后的应用效果. *上海交通大学学报(医学版)* 2023; 43: 532-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.05.003]
 - 12 孙鸿博, 朱曼丽, 刘丽娜, 邓春霞. GDM孕妇孕中期应用个体化饮食干预联合锻炼指导的效果及妊娠结局研究. *中国妇产科临床杂志* 2023; 24: 241-244 [DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2023.03.006]
 - 13 万崇华, 杨铮, 吴婷, 罗家洪, 孟琮, 李高峰, 寸英丽. 癌症患者生命质量测量表体系的测量学特性与应用. *中华行为医学与脑科学杂志* 2020; 29: 277-283 [DOI: 10.3760/cmaj.cn371468-20190827-00557]
 - 14 钱贞, 卢同波, 何俊, 朱海颖, 王瑾, 巩尊科. 精准化运动处方对脑卒中患者焦虑和抑郁状态及认知功能的疗效及机制初探: 一项随机对照试验. *中国全科医学* 2024; 27: 2445-2450+2465 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0738]
 - 15 Nasiri M, Jafari Z, Rakhshan M, Yarahmadi F, Zonoori S, Akbari F, Sadeghi Moghimi E, Amirmohseni L, Abbasi M, Keyvanloo Sharstanaki S, Rezaei M. Application of Orem's theory-based caring programs among chronically ill adults: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Int Nurs Rev* 2023; 70: 59-77 [PMID: 36418147 DOI: 10.1111/inr.12808]
 - 16 Hartweg DL, Metcalfe SA. Orem's Self-Care Deficit Nursing Theory: Relevance and Need for Refinement. *Nurs Sci Q* 2022; 35: 70-76 [PMID: 34939484 DOI: 10.1177/08943184211051369]
 - 17 Chen P, Zhang L, Sun J, Xing Q, Shi D. Pre- and post-operative comprehensive nursing care versus conventional nursing care: An evaluation of quality of life, postoperative pain, adverse effects, and treatment satisfaction of patients who underwent surgeries and interventional therapies for liver cancer. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e34643 [PMID: 37653829 DOI: 10.1097/MD.00000000000034643]
 - 18 Wang XB, Sun LF, Niu ME, Cai JZ, Wang HF. The Effect of Nursing Management of Patients Undergoing Interventional Therapy for Liver Cancer Compared with Standard Care on Patient-Reported Outcomes. *Clin Nurs Res* 2022; 31: 1100-1106 [PMID: 35450451 DOI: 10.1177/10547738221090556]
 - 19 Urtekin D, Eroglu SA. Effect of training based on Orem's self-care deficit theory on breast cancer patients' management of chemotherapy-related side effects and self-care behaviors: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* 2024; 73: 102698 [PMID: 39395233 DOI: 10.1016/j.ejon.2024.102698]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 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;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。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。

超声UDFF与磁共振PDFF评估MAFLD肝脂肪变程度一致性的前瞻性探索性研究

王红娟, 何鸣华, 李华威

王红娟, 何鸣华, 李华威, 金华市中医医院超声科 浙江省金华市 321001

王红娟, 本科, 主治医师, 研究方向为超声影像.

作者贡献分布: 王红娟负责撰写修改手稿; 何鸣华负责搜集文献资料; 李华威负责整理数据进行分析.

通讯作者: 王红娟, 本科, 主治医师, 321001, 浙江省金华市双溪西路439号, 金华市中医医院超声科. lmx4qws@163.com

收稿日期: 2025-09-25

修回日期: 2025-11-04

接受日期: 2025-11-14

在线出版日期: 2025-11-28

Consistency between ultrasound-derived fat fraction and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in evaluating hepatic steatosis severity in MAFLD: A prospective exploratory study

Hong-Juan Wang, Ming-Hua He, Hua-Wei Li

Hong-Juan Wang, Ming-Hua He, Hua-Wei Li, Department of Ultrasound, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321001, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Juan Wang, Bachelor's Degree, Attending Physician, Department of Ultrasound, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 439 Shuangxi West Road, Jinhua 321001, Zhejiang Province, China. lmx4qws@163.com

Received: 2025-09-25

Revised: 2025-11-04

Accepted: 2025-11-14

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

Magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF) can quantify liver fat content, which is independent of liver inflammation or fibrosis. Numerous studies have established that its result correlates highly with the histologic steatosis grade. However, it has the disadvantages of expensive examination and low equipment penetration, which is not conducive to clinical screening and long-term follow-up.

AIM

To analyze the consistency between ultrasound-derived fat fraction (UDFF) and MRI-PDFF in evaluating hepatic steatosis severity in metabolism-associated fatty liver disease (MAFLD).

METHODS

A prospective study was conducted on 298 subjects who underwent abdominal ultrasound examinations and were admitted to our hospital from February 2023 to March 2025. UDFF and MRI-PDFF were used to detect MAFLD and the degree of steatosis. According to the MRI-PDFF results, the subjects were divided into an MAFLD group (87 cases) and a non-MAFLD group (211 cases). Propensity score matching was used to perform a 1:1 match between the two groups to reduce inter-group bias. The MAFLD group included 28 cases of mild, 34 cases of moderate, and 25 cases of severe MAFLD. The UDFF and MRI-PDFF values were compared between the two groups and among patients with different degrees of liver steatosis. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between UDFF and MRI-PDFF in the MAFLD and non-MAFLD groups. The intra-class correlation coefficient (ICC) was used to evaluate the

consistency of UDFF and MRI-PDFF among patients with different degrees of liver steatosis. Bland-Altman analysis was used to analyze bias and 95% limits of agreement (LOA). The *Kappa* value was used to test the consistency between UDFF and MRI-PDFF in assessing the degree of liver steatosis in MAFLD.

RESULTS

The UDFF and MRI-PDFF values in the MAFLD group were significantly higher than those in the non-MAFLD group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed a significant positive correlation between UDFF and MRI-PDFF in both the MAFLD and non-MAFLD groups (both $P < 0.001$). Among patients with different degrees of hepatic steatosis, UDFF and MRI PDFF values increased sequentially with the increase of steatosis severity ($P < 0.05$). ICC analysis indicated a moderate consistency between the two methods in mild patients (ICC = 0.723), while in moderate and severe patients, both ICC values were greater than 0.850, indicating an excellent consistency, suggesting that UDFF was highly consistent with MRI-MRI PDFF in cases of moderate and severe steatosis. Bland-Altman analysis showed that in mild patients, the bias was 0.920%, indicating a slight overestimation of UDFF, and the LOA range was wide (-0.980-2.820), suggesting lower consistency in the low-value range. In moderate and severe patients, the bias decreased, especially in severe patients where there was almost no bias (-0.25%), and the LOA narrowed, indicating high consistency between the two methods in cases of moderate to severe steatosis. The *Kappa* value test revealed a concordance rate of 95.40% between UDFF and MRI PDFF in assessing the degree of hepatic steatosis in MAFLD, with a *Kappa* value of 0.930 (95% confidence interval: 0.781-0.998) ($P < 0.05$).

CONCLUSION

UDFF shows a high degree of consistency with MRI-PDFF in moderate and severe steatosis, which can be used as a feasible alternative in evaluating the degree of hepatic steatosis in MAFLD. This will reduce dependence on MRI and unnecessary liver biopsy trauma, and decrease medical costs.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasonic-derived fat fraction; Metabolism-associated fatty liver disease; Degree of hepatic steatosis; Magnetic resonance imaging; Consistency

Citation: Wang HJ, He MH, Li HW. Consistency between ultrasound-derived fat fraction and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in evaluating hepatic steatosis severity in MAFLD: A prospective exploratory study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 902-910

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/902.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.902>

摘要

背景

磁共振质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI PDFF)能够量化肝脏脂肪含量,且不受肝脏炎症或纤维化的影响,已被多项研究证实与组织学脂肪变程度高度一致,但存在检查费用昂贵、设备普及率低等不足,不利于临床筛查和长期随访。

目的

分析超声脂肪分数(ultrasound-derived fat fraction, UDFF)评估代谢相关脂肪性肝病(metabolism-associated fatty liver disease, MAFLD)肝脂肪变程度与磁共振的一致性。

方法

选取金华市中医医院2023-02/2025-03收治的298例需行腹部超声检查的受检者开展前瞻性研究,使用UDFF和MRI PDFF检测MAFLD及其脂肪变程度。根据MRI PDFF结果分为MAFLD组(87例)、无MAFLD组(211例),使用倾向性评分匹配对两组进行1:1配对降低组间偏倚。其中MAFLD组包括轻度28例,中度34例,重度25例。比较两组及不同肝脂肪变程度患者UDFF、MRI PDFF,以Pearson相关性分析MAFLD组与无MAFLD组UDFF与MRI PDFF相关性,以组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评估不同肝脂肪变程度患者中,UDFF与MRI PDFF的一致性;以Bland-Altman分析偏差(Bias)和95%一致性界限(limits of agreement, LOA);采用*Kappa*值检验UDFF评估MAFLD肝脂肪变程度与MRI PDFF的一致性。

结果

MAFLD组患者UDFF、MRI PDFF显著高于无MAFLD组,差异有统计学意义($P < 0.05$); Pearson相关性分析显示,在MAFLD组与无MAFLD组中,UDFF均与MRI PDFF呈显著正相关(均 $P < 0.001$);不同肝脂肪变程度患者之间比较,轻度、中度、重度患者UDFF、MRI PDFF依次升高,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); ICC分析显示,轻度患者中: ICC = 0.723,提示两者具有中等一致性;中度与重度患者中, ICC均 > 0.850 ,提示两者均具有优秀的一致性,即UDFF在较高脂肪变时与MRI-MRI PDFF高度一致; Bland-Altman分析显示,轻度患者中, Bias = 0.920%,提示UDFF略高估, LOA范围较宽(-0.980至2.820),提示低值区间一致性较低;中度和重度患者中, Bias偏差缩小,尤其是重度患者几乎无偏差(Bias = -0.25%), LOA变窄,表明中高脂肪变时两种方法高度一致; *Kappa*值检验显示, UDFF评估MAFLD肝脂肪变程度与MRI PDFF符合率为95.40%, *Kappa*值为0.930(95%CI: 0.781-0.998)($P < 0.05$)。

结论

UDFF在中、重度脂肪变时与MRI PDFF呈现出高度的一致性, 可作为MAFLD肝脂肪变程度的一种可行替代方案, 减少对MRI的依赖和不必要的肝活检创伤, 降低医疗成本。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声脂肪分数; 代谢相关脂肪性肝病; 肝脂肪变程度; 磁共振; 一致性

核心提要: 本研究旨在探讨超声脂肪分数(ultrasound-derived fat fraction, UDFF)在评估代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)肝脂肪变程度方面与磁共振质子密度脂肪分数的一致性, 评估UDFF在临床实践中的潜在应用价值, 为优化MAFLD的无创诊断、推动超声定量技术在MAFLD筛查和监测中的应用提供参考。

文献来源: 王红娟, 何鸣华, 李华威. 超声UDFF与磁共振PDFF评估MAFLD肝脂肪变程度一致性的前瞻性探索性研究. 世界华人消化杂志. 2025; 33(11): 902-910

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/902.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i11.902>

0 引言

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)主要病理特征为肝细胞内脂肪过度沉积, 即肝脂肪变^[1,2]。随着全球肥胖和糖尿病等代谢相关疾病发病率的不断攀升, MAFLD已成为慢性肝病的主要病因之一, 并可进一步发展为非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 因此, 准确评估肝脂肪变程度对于疾病诊断、风险分层和治疗监测至关重要^[3]。目前肝活检仍是诊断肝脂肪变和分级的金标准, 但由于其侵入性、取样误差和并发症风险, 临床应用受到限制。近年来无创影像学技术, 尤其是磁共振质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI PDFF), 因具有高准确性和可重复性的优点, 已成为评估肝脂肪含量的重要替代方法^[4,5]。MRI PDFF能够量化肝脏脂肪含量, 且不受肝脏炎症或纤维化的影响, 已被多项研究证实与组织学脂肪变程度高度一致, 但存在检查费用昂贵、设备普及率低等不足, 不利于临床筛查和长期随访^[6,7]。超声检查因其无创、便捷、低成本等优势, 一直是肝脏疾病筛查的首选方法, 其中超声脂肪分数(ultrasound-derived fat fraction, UDFF)技术的发展为肝脂肪变的定量评估提供了新可能, 其基于射频信号分析或超声衰减/散射参数, 能够计算肝脏脂肪含量^[8,9]。但

现阶段关于UDFF与MRI PDFF在MAFLD不同肝脂肪变程度的诊断一致性方面的研究有限, 尤其是轻度病变的检测效能, UDFF能否作为一种高准确度的无创、高经济型替代工具值得进一步探讨。本研究旨在探讨UDFF在评估MAFLD肝脂肪变程度方面与MRI-PDFF的一致性, 评估UDFF在临床实践中的潜在应用价值, 为优化MAFLD的无创诊断、推动超声定量技术在MAFLD筛查和监测中的应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取金华市中医医院2023-02/2025-03收治的298例需行腹部超声检查的受检者开展前瞻性研究。(1)纳入标准: ①因病情需要, 行腹部超声检查和MRI PDFF检查; ②>18岁; ③无相关检查禁忌症。(2)排除标准: ①存在肝脏占位病变; ②病毒性肝炎; ③豆状核变性; ④酒精性肝病; ⑤药物性肝炎; ⑥不能配合研究; ⑦自身免疫肝病。本研究获得金华市中医医院伦理委员会批准, 批号: 金华市中医医院伦审2025研第032号-批, 患者签署知情同意书。患者招募流程图见图1。

1.2 方法

1.2.1 UDFF检查: 超声仪(西门子MAGNETOM Vida型), 凸阵探头频率1.0-5.0 MHz(二维超声)或DAX凸阵探头1.0-3.5 MHz(UDFF检查), 实施腹部超声检查^[10]。指导受检者平卧, 右手上举抱于头后, 暴露自胸骨角至脐部的腰腹部皮肤, 必要时可采取左侧卧位。先对肝脏进行全面扫查, 再激活UDFF, 右侧肋间放置探头, 经肝右叶区域, 滑动轨迹球, 保证定位横杆平行于肝包膜, 且距离肝包膜1.5 cm。避开肝内较大的管道结构取样, 指导受检者屏气, 测量取样框部分肝脏UDFF值。在肝脏V段及Ⅷ段分别获取5个UDFF值, 取中位数作为最终UDFF。根据肝右叶肋间能同时显示膈肌和门静脉主干长轴的切面判断脂肪变性程度, 分为0级(肝脏回声均匀, 门静脉和膈肌等结构清晰)、1级(肝脏回声轻度增强, 门静脉和膈肌减弱)、2级(肝脏回声中度增强, 门静脉和膈肌减弱)、3级(肝脏回声严重增强, 门静脉和膈肌几乎不可见), 其中≥1级为存在肝脂肪变。

1.2.2 MRI PDFF: 指导首检者仰卧位, MRI仪(西门子Vida 3.0T), 相控阵体部线圈, 行肝脏vibe-q-dixon序列扫描: 扫描范围整个肝脏, 采集像素为2.8 mm×2.8 mm×3.5 mm, 成像方向轴位, 重建矩阵为640×640, TR/TE 9.00/1.05/2.46/3.69/4.92/6.15/7.38 ms, 层厚3.5 mm, 回波间隔时间为1.3 ms, 6个梯度回波, 采集矩阵为111×160, 翻转角度4°, 重建像素为1.4 mm×1.4 mm×3.5 mm, 扫描视野280 mm×320 mm, 扫描时间16 s。完成扫描后, 手动描记全肝范围获得全肝MRI PDFF值^[11]。根据MRI PDFF值

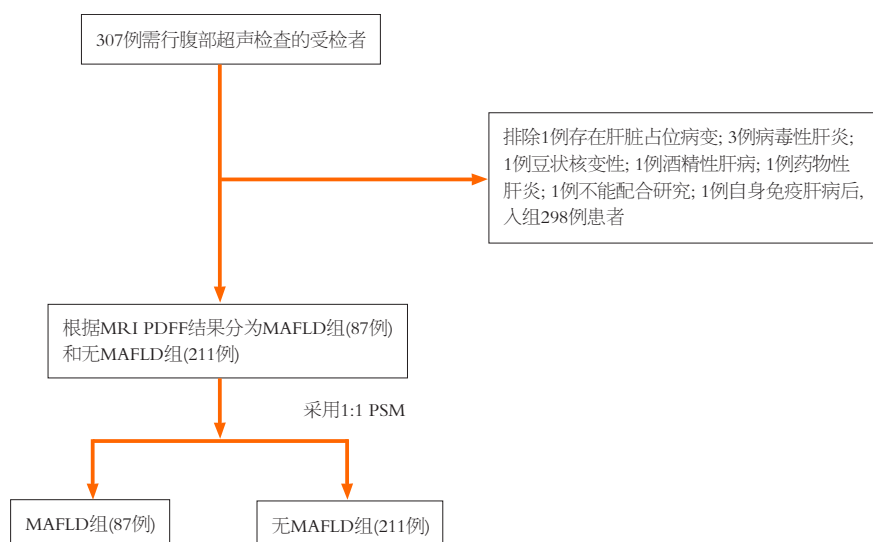


图1 患者招募流程图. MRI PDFF: 磁共振质子密度脂肪分数; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病; PSM: 倾向性评分匹配.

将肝脂肪变程度分为轻度($5\% < \text{MRI PDFF值} \leq 10\%$)、中度($10\% < \text{MRI PDFF值} < 25\%$)、重度($\text{MRI PDFF值} \geq 25\%$). 根据MRI PDFF结果分为MAFLD组($\geq 5\%$, 87例)、无MAFLD组($< 5\%$, 211例).

1.2.3 基线资料: 收集两组年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高脂血症、高血压、冠心病、腰臀比、血小板、肝功能[总蛋白、白蛋白、总胆汁酸、总胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶]数据资料.

统计学处理 采用SPSS Statistics 25.0软件分析数据, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 两组间行 χ^2 检验; 计量资料以($\text{mean} \pm \text{SD}$)表示, 两组间行独立样本 t 检验; 使用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)对MAFLD组和无MAFLD组进行1:1配对降低组间偏倚; 以Pearson相关性分析MAFLD组与无MAFLD组对象UDFF与MRI PDFF相关性, 用于初步评估两变量间的线性趋势关系; 采用Bland-Altman分析和组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)作为评估UDFF与MRI-PDFF一致性的主要统计方法, 其中ICC评估不同肝脂肪变程度患者中, UDFF与MRI PDFF的一致性($\text{ICC} > 0.75$ 为良好); 以Bland-Altman分析偏差(Bias)和95%一致性界限(limits of agreement, LOA), Bias越小偏差越小, LOA范围越窄, 一致性越高, 在进行Bland-Altman分析时, 采用Pearson相关性检验对差值的绝对值与平均值进行异方差性评估; 采用Kappa值检验UDFF评估MAFLD肝脂肪变程度与MRI PDFF一致性的, 其中Kappa值 > 0.75 为好. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基线资料 全部对象中, 87例受检者患有MAFLD, 211例无MAFLD, 两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、冠心病、血小板、肝功能比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 但MAFLD组BMI、糖尿病、高脂血症、腰臀比高于无MAFLD组($P < 0.05$). 按照PSM进行1:1配对后, MAFLD组与无MAFLD组均筛选出87例, 两组以上各项临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$). 见表1.

2.2 两组患者UDFF、MRI PDFF比较 MAFLD组患者UDFF、MRI PDFF显著高于无MAFLD组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2.

2.3 UDFF均与MRI PDFF相关性 Pearson相关性分析显示, 在MAFLD组与无MAFLD组中, UDFF均与MRI PDFF呈显著正相关($r = 0.791, 0.744$, 均 $P < 0.001$), 见图2.

2.4 不同肝脂肪变程度患者UDFF、MRI PDFF比较及ICC、Bland-Altman分析结果 不同肝脂肪变程度患者之间比较, 轻度、中度、重度患者UDFF、MRI PDFF依次升高, 两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$). ICC分析显示, 轻度患者中: $\text{ICC} = 0.723$, 提示两者具有中等一致性; 中度与重度患者中, ICC 均 > 0.850 , 提示两者均具有优秀的一致性, 即UDFF在较高脂肪变时与MRI-MRI PDFF高度一致. Bland-Altman分析显示, 轻度患者中, $\text{Bias} = 0.920\%$, 提示UDFF略高估, LOA范围较宽(-0.980 至 2.820), 提示低值区间一致性较低; 中度和重度患者中, Bias偏差缩小, 尤其是重度患者几乎无偏差($\text{Bias} = -0.25\%$), LOA变窄, 表明中高脂肪变时两种方法高度一致. 异方差性检验显示, 测量差值的绝对值与平均值间无显著相关性($r = 0.182, P = 0.092$), 表明数据不

表 1 两组临床资料比较(mean ± SD)/n(%)

资料	PSM前				PSM后			
	MAFLD组(87例)	无MAFLD组(211例)	χ^2/Z	P 值	MAFLD组(87例)	无MAFLD组(87例)	χ^2/Z	P 值
年龄(岁)	46.25 ± 8.09	44.97 ± 10.13	1.048	0.295	46.25 ± 8.09	45.78 ± 9.25	0.357	0.722
性别			0.229	0.633			0.376	0.540
男	48(55.17)	110(52.13)			48(55.17)	52(59.77)		
女	39(44.83)	101(47.87)			39(44.83)	35(40.23)		
BMI(kg/m ²)	27.52 ± 0.94	24.82 ± 1.03	21.092	0.000	27.52 ± 0.94	27.19 ± 1.30	1.919	0.057
吸烟史	39(44.83)	88(41.71)	0.245	0.620	39(44.83)	33(37.93)	0.853	0.356
饮酒史	4(4.60)	15(7.11)	0.651	0.420	4(4.60)	2(2.30)	0.173	0.678
糖尿病	54(62.07)	50(23.70)	39.923	0.000	54(62.07)	42(48.28)	3.346	0.067
高脂血症	61(70.11)	80(37.91)	25.622	0.000	61(70.11)	55(63.22)	0.931	0.335
高血压	10(11.49)	18(8.53)	0.635	0.425	10(11.49)	5(5.75)	1.824	0.177
冠心病	5(5.75)	6(2.84)	0.758	0.384	5(5.75)	3(3.45)	0.131	0.717
腰臀比	0.95 ± 0.25	0.82 ± 0.20	4.730	0.000	0.95 ± 0.25	0.88 ± 0.24	1.884	0.061
血小板(× 10 ⁹ /L)	223.05 ± 26.87	226.16 ± 30.48	-0.828	0.408	223.05 ± 26.87	224.91 ± 28.52	-0.443	0.658
总蛋白(g/L)	67.10 ± 5.88	68.26 ± 6.04	-1.519	0.130	67.10 ± 5.88	67.36 ± 4.92	-0.316	0.752
白蛋白(g/L)	40.25 ± 2.47	40.61 ± 2.59	-1.106	0.270	40.25 ± 2.47	40.40 ± 2.28	-0.416	0.678
总胆汁酸(μmol/L)	3.59 ± 0.91	3.82 ± 0.76	-2.238	0.026	3.59 ± 0.91	3.67 ± 0.83	-0.606	0.545
总胆红素(μmol/L)	10.09 ± 2.84	10.35 ± 2.65	-0.754	0.451	10.09 ± 2.84	10.27 ± 2.75	-0.425	0.672
ALT(U/L)	16.78 ± 4.59	15.40 ± 3.00	3.063	0.002	16.78 ± 4.59	16.25 ± 3.66	0.842	0.401
AST(U/L)	17.03 ± 5.12	16.29 ± 4.18	1.298	0.195	17.03 ± 5.12	16.84 ± 4.75	0.254	0.800

PSM: 倾向性评分匹配; BMI: 身体质量指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病.

表 2 两组患者UDFF、MRI PDFF比较(mean ± SD, %)

组别	例数	UDFF	MRI PDFF
MAFLD组	87	17.95 ± 4.30	17.99 ± 4.32
无MAFLD组	87	4.00 ± 0.33	3.61 ± 0.45
t		30.171	30.881
P 值		0.000	0.000

MRI PDFF: 磁共振质子密度脂肪分数; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病; UDFF: 超声脂肪分数.

存在显著的异方差性, 所报告的总体Bias与LOA在全测量范围内具有稳定性. 见表3. 不同肝脂肪变程度患者超声表现见图3.

2.5 UDFF评估MAFLD肝脂肪变程度与MRI PDFF一致性的Kappa值结果 Kappa值检验显示, UDFF评估MAFLD肝脂肪变程度与MRI PDFF符合率为95.40%, Kappa值为0.930(95%CI: 0.781-0.998)($P<0.05$), 见表4.

3 讨论

UDFF系新型肝脂肪变含量测定技术, 其固定的感兴趣

区及系统内置的参照模体数据能显著降低不同超声科技师及不同受检者之间的差异, 提高诊断的准确性^[12,13]. 本研究结果发现, MAFLD组患者UDFF、MRI PDFF显著高于无MAFLD组, 且Pearson相关性分析显示, 在MAFLD组与无MAFLD组中, UDFF均与MRI PDFF呈显著正相关, 与Qi等^[14]报道一致, 提示两者变化趋势一致.

在以上研究基础上, 本研究根据MAFLD肝脂肪变程度分组, 通过ICC分析发现, UDFF与MRI PDFF的一致性随脂肪变程度加重而提高, 轻度组ICC = 0.723(中等一致性), 中度和重度组ICC>0.85(优秀一致性). 进一步采用

表 3 不同肝脂肪变程度患者UDFF、MRI PDFF比较及ICC、Bland-Altman分析结果(mean ± SD)

组别	例数	UDFF(%)	MRI PDFF(%)	ICC(95%CI)	Bias(LOA)
轻度	28	8.12 ± 0.61	7.20 ± 0.93	0.723(0.515–0.846)	0.920(–0.980–2.820)
中度	34	17.99 ± 2.32 ^a	18.68 ± 2.07 ^a	0.892(0.806–0.941)	–0.690(–3.120–1.740)
重度	25	28.89 ± 1.27 ^{a,b}	29.14 ± 1.31 ^{a,b}	0.941(0.876–0.972)	–0.250(–1.520–1.020)
<i>F</i>		1057.118	1301.994	–	–
<i>P</i> 值		0.000	0.000	–	–

^a*P*<0.05, 与轻度组比较; ^b*P*<0.05, 与中度组比较. MRI PDFF: 磁共振质子密度脂肪分数; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病; UDFF: 超声脂肪分数; ICC: 组内相关系数; LOA: 一致性界限.

表 4 UDFF评估MAFLD肝脂肪变程度与MRI PDFF一致性的Kappa值结果

MRI PDFF	UDFF结果			总计
	轻度	中度	重度	
轻度	26	2	0	28
中度	0	33	1	34
重度	0	1	24	25
总计	26	36	25	87
符合率	95.40%			
χ^2	151.962			
<i>P</i> 值	0.000			
Kappa值	0.930			
95%CI	0.781–0.998			

MRI PDFF: 磁共振质子密度脂肪分数; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病; UDFF: 超声脂肪分数.

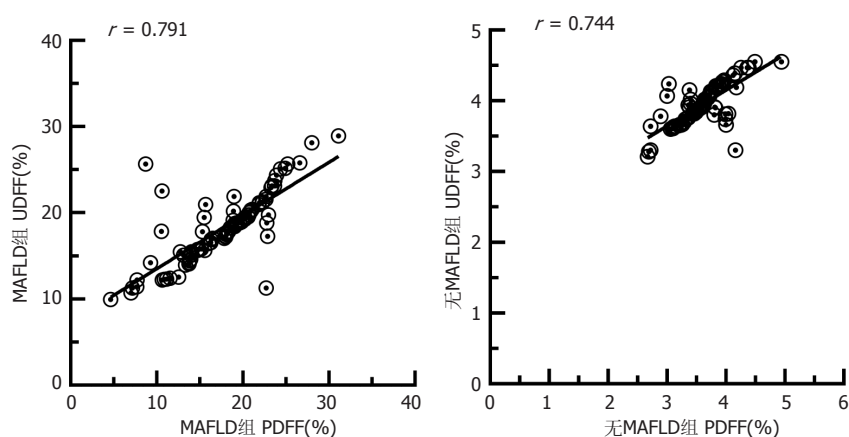


图 2 UDFF均与MRI PDFF相关性(左为MAFLD组, 右为无MAFLD组). MRI PDFF: 磁共振质子密度脂肪分数; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病; UDFF: 超声脂肪分数.

Bland-Altman分析发现, 结果发现, 随着肝脂肪变程度增加, UDFF、MRI PDFF依次升高, 可评估MAFLD肝脂肪变程度, 其中UDFF在轻度MAFLD时存在一定高估(Bias = 0.920%), LOA范围较宽(–0.980至2.820), 提示低值区间

一致性较低, 而在中、重度脂肪变时偏差缩小(Bias趋近于0), 提示UDFF在较高脂肪含量时的准确性更优. 分析原因发现, MRI PDFF基于多回波化学位移成像, 可精准区分水脂信号, 受肝脏背景影响较小, 因此在低脂肪含

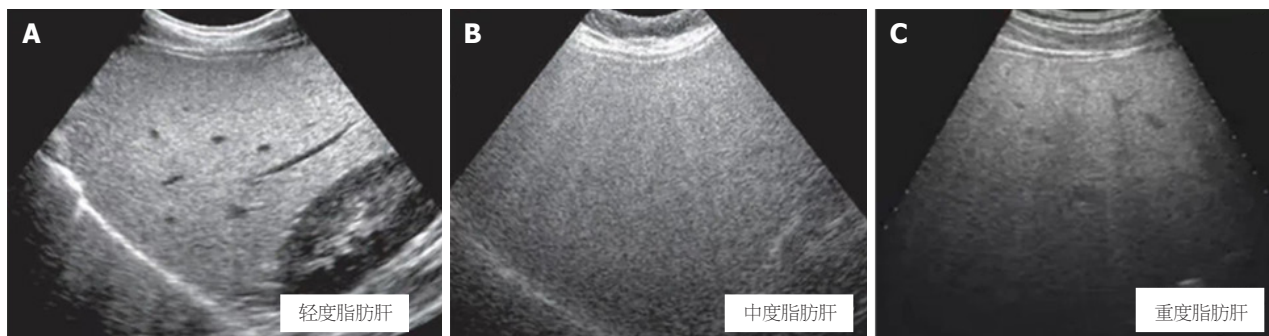


图3 不同肝脂肪变程度患者超声表现, 肝脏大小形态正常, 包膜光滑, 干回声细密。A: 血管纹理尚清晰; B: 血管纹理尚欠清晰; C: 血管纹理尚不清晰, 后方回声增强, 后方衰减明显。

量时仍能保持高准确性^[15,16]。而轻度MAFLD时, 肝脏脂肪沉积较少, 超声信号受皮下脂肪、肝脏纤维化或炎症背景噪声干扰较大, UDFF依赖超声射频信号分析, 在低值区间易受设备分辨率和操作人员经验影响, 导致UDFF测量值偏高; 而中重度MAFLD时, 脂肪沉积显著, 超声信号变化更易被检测, 与MRI PDFF的一致性提高^[17-19]。可见UDFF在MAFLD筛查中具有重要价值, 尤其在中重度肝脂肪变程度患者中, 可作为MRI PDFF的可靠替代方案。

超声衰减系数、反向散射系数受测量深度的影响, 其值随深度线性减小, Ferraioli等^[20]将感兴趣区域的上边缘定位在肝包膜下1.5、2、3、4.5 cm处获得UDFF, 采用感兴趣变量的多项式发展来选择最佳模型, 并校正了包括年龄、性别、皮肤到肝脏包膜的距离、僵硬度等在内的协变量, 结果显示, 1.5 cm位置得到了最佳拟合模型。本研究首先保证定位横杆平行于肝包膜, 且距离肝包膜1.5 cm, 获得了清晰的图像与预期效果, 临床在应用UDFF评估脂肪变程度时, 应重视并统一测量深度的影响, 避免测量深度引起的结果偏倚。有研究指出^[21], 高BMI患者皮下脂肪常较厚, 声波在进入肝脏前会显著衰减, 故指出BMI是影响UDFF与MRI PDFF测定肝脂肪变是否一致的重要因素。本研究为克服该问题, 采用PSM对MAFLD组和无MAFLD组进行1:1配对降低组间偏倚, 经PSM后两组包括BMI在内多项资料均衡可比, 所以能提高研究结果的准确度和可信度。

本研究后续的Kappa检验显示, UDFF与MRI PDFF在脂肪变程度分级中的总体符合率达95.40%(Kappa = 0.930), 表明UDFF在区分轻、中、重度脂肪变时具有高度一致性。有资料显示^[22], 在不同级别肝脂肪变性的诊断效力比较中, UDFF优于可控衰减参数和肝/肾比等传统超声指标, UDFF与MRI PDFF的相关性最强, 支持UDFF作为替代手段。与既往研究相比, 本研究首次揭示UDFF在轻度MAFLD中的高估趋势(Bias = 0.920), 同时本研究还具有以下创新点: (1)方法学创新: 本研究采用

PSM的方法, 旨在控制真实世界研究中的混杂偏倚, 从而对UDFF与MRI-PDFF的一致性进行一次相对严谨的探索性评估。基于本研究发现的UDFF在不同脂肪变程度下的性能差异, 初步探讨了一个分层管理的潜在可行性; (2)识别中重度病变: 对已存在显著脂肪浸润患者, 临床管理更为紧迫, UDFF作为一种便捷、经济的工具, 其主要的临床应用价值在于对中高危人群进行快速初筛, 以有效识别或排除中重度脂肪肝, 从而减少对MRI的依赖。本研究发现, UDFF在低脂肪含量区间(尤其是临床临界值5%附近)存在系统性高估且测量变异度较大, 导致其无法可靠地区分正常肝脏与轻度脂肪肝。因此UDFF不推荐用于轻度MAFLD的筛查或排除诊断, 因为其固有的测量误差可能导致大量的假阳性结果, 此类患者仍需依靠MRI-PDFF; (3)技术推广价值: 研究证实UDFF可减少83%的MRI需求, 且通过标准化操作(如统一取样深度)克服传统超声主观性, 这对资源有限地区的MAFLD普筛具有实际意义。本研究根据目前准确度高的MRI PDFF进行分组, 结果提示UDFF与MRI-MRI PDFF具有良好的-致性, 但肝活检是诊断肝脂肪变和分级的金标准, 为避免给受检者带来不必要的创伤, 本研究未进行肝活检, 未能验证进一步以肝活检为对照, UDFF的诊断价值, 这是本研究不足之处, 下一步仍需积累肝活检病例进行深入的观察分析。尽管本研究采用了PSM以控制混杂偏倚, 但MAFLD组, 特别是轻度脂肪变亚组的样本量相对有限, 这可能导致该亚组一致性分析(如ICC和Bland-Altman分析)的估计精度不足, 未来需要开展更大样本量的研究, 尤其是纳入更多轻度MAFLD患者, 以进一步精确评估UDFF在该人群中的诊断性能。需要指出的是, 本研究旨在初步验证UDFF的原理有效性, 所有测量均由固定且经验丰富的超声医师遵循严格标准完成。然而本研究未对操作者内及操作者间的可重复性进行评估, 这是本研究的一个明确局限, 也是该技术未来实现标准化和多中心应用前必须攻克的关键环节, 因此后续研究应立即着眼于评估UDFF的操作者内及操作者间

变异度, 以全面论证其在临床实际环境中的稳健性与可推广性。

4 结论

综上所述, UDFF在中、重度脂肪变时与MRI PDFF呈现出高度的一致性, 可作为MAFLD肝脂肪变程度的一种可行替代方案, 减少对MRI的依赖和不必要的肝活检创伤, 降低医疗成本, 这一发现不仅解决了“UDFF能否替代MRI”的问题, 还通过量化一致性边界(如Bias、LOA), 回答了“如何替代”及“何时替代”的问题, 为后续技术优化提供了新方向。

文章亮点

实验背景

磁共振质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI PDFF)能够量化肝脏脂肪含量, 且不受肝脏炎症或纤维化的影响, 已被多项研究证实与组织学脂肪变程度高度一致, 但存在检查费用昂贵、设备普及率低等不足, 不利于临床筛查和长期随访。

实验动机

现阶段关于超声脂肪分数(ultrasound-derived fat fraction, UDFF)与MRI PDFF在代谢相关脂肪性肝病(metabolism-associated fatty liver disease, MAFLD)不同肝脂肪变程度的诊断一致性方面的研究有限, 尤其是轻度病变的检测效能, UDFF能否作为一种高准确度的无创、高经济型替代工具值得进一步探讨。

实验目标

分析UDFF评估MAFLD肝脂肪变程度与磁共振的一致性。

实验方法

本研究对298例腹超受检者进行UDFF与MRI PDFF检测, 按MRI PDFF结果分为MAFLD组(87例, 含轻/中/重度)和无MAFLD组(211例), 经倾向性评分匹配1:1配对。分析显示: UDFF与MRI PDFF在MAFLD组相关性显著(Pearson), 不同脂肪变程度下两者一致性良好组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC); Bland-Altman分析显示偏差小、一致性界限(limits of agreement, LOA)窄; UDFF评估脂肪变程度与MRI PDFF一致性较高(Kappa值)。

实验结果

本研究纳入298例腹部超声受检者, 通过UDFF和MRI PDFF检测MAFLD及脂肪变程度。按MRI PDFF结果分为MAFLD组(87例, 含轻、中、重度)和无MAFLD组(211

例), 经倾向性评分匹配1:1配对。结果显示, UDFF与MRI PDFF在MAFLD组中呈显著相关(Pearson分析), ICC评估显示一致性良好, Bland-Altman分析偏差小, Kappa值检验表明UDFF与MRI PDFF评估肝脂肪变程度一致性较高。

实验结论

UDFF在中、重度脂肪变时与MRI PDFF呈现出高度的一致性, 可作为MAFLD肝脂肪变程度的一种可行替代方案, 减少对MRI的依赖和不必要的肝活检创伤, 降低医疗成本。

展望前景

这一发现不仅解决了“UDFF能否替代MRI”的问题, 还通过量化一致性边界(如Bias、LOA), 回答了“如何替代”及“何时替代”的问题, 为后续技术优化提供了新方向。

5 参考文献

- 1 中国医药生物技术协会慢病管理分会, 中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会, 中华医学会全科医学分会, 代谢相关脂肪性肝病基层诊疗与管理指南制订专家组. 代谢相关脂肪性肝病基层诊疗与管理指南(2025年). 中华全科医师杂志 2025; 24: 513-525 [DOI: 10.3760/cmaj.cn114798-20241021-00829]
- 2 中华医学会肝病学分会, 范建高, 南月敏, 魏来. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版). 实用肝脏病杂志 2024; 27: 494-510 [DOI: 10.3760/cmaj.cn501113-20240327-00163]
- 3 Eslam M, Fan JG, Yu ML, Wong VW, Cua IH, Liu CJ, Tanwandee T, Gani R, Seto WK, Alam S, Young DY, Hamid S, Zheng MH, Kawaguchi T, Chan WK, Payawal D, Tan SS, Goh GB, Strasser SI, Viet HD, Kao JH, Kim W, Kim SU, Keating SE, Yilmaz Y, Kamani L, Wang CC, Fouad Y, Abbas Z, Treeprasertsuk S, Thanapirom K, Al Mahtab M, Lkhagva U, Baatarkhuu O, Choudhury AK, Stedman CAM, Chowdhury A, Dokmeci AK, Wang FS, Lin HC, Huang JF, Howell J, Jia J, Alborai M, Roberts SK, Yoneda M, Ghazianian H, Mirjanyan A, Nan Y, Lesmana CRA, Adams LA, Shiha G, Kumar M, Örmeci N, Wei L, Lau G, Omata M, Sarin SK, George J. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2025; 19: 261-301 [PMID: 40016576 DOI: 10.1007/s12072-024-10774-3]
- 4 Azizi N, Naghibi H, Shakiba M, Morsali M, Zarei D, Abbastabar H, Ghanaati H. Evaluation of MRI proton density fat fraction in hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2025; 35: 1794-1807 [PMID: 39254718 DOI: 10.1007/s00330-024-11001-1]
- 5 Beyer C, Andersson A, Shumbayawonda E, Alkhouri N, Banerjee A, Pandya P, Harisinghani M, Corey K, Dennis A, Pansini M. Quantitative MRI for Monitoring Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Test-Retest Repeatability Study. *J Magn Reson Imaging* 2025; 61: 1947-1955 [PMID: 39319470 DOI: 10.1002/jmri.29610]
- 6 Nishimura T, Tada T, Akita T, Kondo R, Suzuki Y, Imajo K, Kokubu S, Abe T, Kuroda H, Hirooka M, Hiasa Y, Nogami A, Nakajima A, Ogawa S, Toyoda H, Oeda S, Takahashi H, Eguchi Y, Sugimoto K, Yano H, Tanaka J, Moriyasu F, Kage M, Kumada T, Iijima H. Diagnostic performance of attenuation imaging versus controlled attenuation parameter for hepatic steatosis with MRI-based proton density fat fraction as the reference standard: a prospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2025; 60: 727-737

- [PMID: 39992415 DOI: 10.1007/s00535-025-02224-0]
- 7 El-Kassas M, Mostafa H, Abdellatif W, Shoman S, Esmat G, Brahmanian M, Liu H, Lee SS. Lubiprostone Reduces Fat Content on MRI-PDFF in Patients With MASLD: A 48-Week Randomised Controlled Trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2025; 61: 628-635 [PMID: 39744921 DOI: 10.1111/apt.18478]
 - 8 Meng L, Wang J, Yang H, Hu Y, Yang Z. Ultrasound-derived fat fraction to assess liver steatosis in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Med* 2025; 25: 130 [PMID: 40299093 DOI: 10.1007/s10238-025-01635-w]
 - 9 Hobeika C, Ronot M, Guio B, Ferraioli G, Iijima H, Tada T, Lee DH, Kuroda H, Lee YH, Lee JM, Kim SY, Cassinotto C, Maiocchi L, Raimondi A, Nishimura T, Kumada T, Kwon EY, Jang JK, Correias JM, Valla D, Vilgrain V, Dioguardi Burgio M. Ultrasound-based steatosis grading system using 2D-attenuation imaging: An individual patient data meta-analysis with external validation. *Hepatology* 2025; 81: 212-227 [PMID: 38652643 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000895]
 - 10 Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, Choi BI, Cui XW, Dong Y, Gilja OH, Lee JY, Lee DH, Moriyasu F, Piscaglia F, Sugimoto K, Wong GL, Wong VW, Dietrich CF. Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med Biol* 2021; 47: 2803-2820 [PMID: 34284932 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.06.002]
 - 11 杨晨, 余上海, 徐飞鹏, 张华. 磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)在肝脂肪定量中的应用. *临床肝胆病杂志* 2024; 40: 600-605 [DOI: 10.12449/JCH240327]
 - 12 Jeon SK, Lee JM. Inter-platform reproducibility of ultrasound-based fat fraction for evaluating hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Insights Imaging* 2024; 15: 46 [PMID: 38353856 DOI: 10.1186/s13244-024-01611-0]
 - 13 Huang YL, Cheng J, Wang Y, Xu XL, Wang SW, Wei L, Dong Y. Hepatic steatosis using ultrasound-derived fat fraction: First technical and clinical evaluation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2024; 86: 51-61 [PMID: 37638422 DOI: 10.3233/CH-238102]
 - 14 Qi R, Lu L, He T, Zhang L, Lin Y, Bao L. Comparing ultrasound-derived fat fraction and MRI-PDFF for quantifying hepatic steatosis: a real-world prospective study. *Eur Radiol* 2025; 35: 2580-2588 [PMID: 39414658 DOI: 10.1007/s00330-024-11119-2]
 - 15 Kubale R, Schneider G, Lessenich CPN, Buecker A, Wassenberg S, Torres G, Gurung A, Hall T, Labyed Y. Ultrasound-Derived Fat Fraction for Hepatic Steatosis Assessment: Prospective Study of Agreement With MRI PDFF and Sources of Variability in a Heterogeneous Population. *AJR Am J Roentgenol* 2024; 222: e2330775 [PMID: 38506537 DOI: 10.2214/AJR.23.30775]
 - 16 Malandris K, Korakas E, Sarakapina A, Kalopitas G, Iatridi F, Liakos A, Bekiari E, Gioulema O, Tzatzagou G, Karagiannis T, Paschos P, Vasilakou D, Lambadiari V, Tzamos E, Daravigkas D, Sinakos E, Tsapas A. Accuracy of Controlled Attenuation Parameter for Liver Steatosis in High-Risk Patients for MASLD Using MRI-Proton Density Fat Fraction as Reference Standard. *Dig Dis Sci* 2025; 70: 814-824 [PMID: 39708259 DOI: 10.1007/s10620-024-08799-7]
 - 17 Tavaglione F, Flagiello V, Terracciani F, Gallo P, Capparelli E, Spiezia C, De Vincentis A, Palermo A, Scriccia S, Galati G, Napoli N, Daniels SJ, Blau JE, Carlsson B, Khazrai YM, Incalzi RA, Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Non-invasive assessment of hepatic steatosis by ultrasound-derived fat fraction in individuals at high-risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40: e3787 [PMID: 38461408 DOI: 10.1002/dmrr.3787]
 - 18 Wu S, Pan J, Song M, Zhao YC, Chen W, Huang H, Zhu Y, Chen F. Performance of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound for Identifying the Different Degrees of Hepatic Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol* 2025; 32: 6528-6540 [PMID: 40164534 DOI: 10.1016/j.acra.2025.03.008]
 - 19 Yagobian SD, Dasyam N, Minervini M, Tublin M, Behari J, Furlan A. Accuracy of Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Diagnosing Hepatic Steatosis. *Ultrasound Q* 2025; 41: e00702 [PMID: 39715185 DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000702]
 - 20 Ferraioli G, De Silvestri A, Torres G, Barr RG. Ultrasound backscatter coefficient for fat quantification is affected by the measurement depth. *Abdom Radiol (NY)* 2024; 49: 2622-2628 [PMID: 38834778 DOI: 10.1007/s00261-024-04413-6]
 - 21 Qu J. Advancing Noninvasive Diagnostics for Hepatic Steatosis in MASLD: The Pivotal Role of UDFF. *Acad Radiol* 2025; 32: 1958-1960 [PMID: 39971700 DOI: 10.1016/j.acra.2025.02.013]
 - 22 Wang P, Song D, Han J, Zhang J, Chen H, Gao R, Shen H, Li J. Comparing Three Ultrasound-Based Techniques for Diagnosing and Grading Hepatic Steatosis in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Acad Radiol* 2025; 32: 1949-1957 [PMID: 39294051 DOI: 10.1016/j.acra.2024.09.002]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



抗阻运动联合间歇性肠内营养支持对成人克罗恩病缓解期患者骨密度、疲劳指数及再住院率的影响

江璐, 李雪芹, 翟慧兰, 徐双双

江璐, 李雪芹, 翟慧兰, 徐双双, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330000

江璐, 主管护师, 本科, 研究方向为消化内科.

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目, No. 202410256.

作者贡献分布: 江璐、李雪芹、翟慧兰及徐双双负责起草文章和实验研究; 江璐、李雪芹负责采集数据; 翟慧兰、徐双双负责统计分析及对文章内容作批评性审阅和修改.

通讯作者: 李雪芹, 副主任护师, 330000, 江西省南昌市东湖区融创青山湖壹号, 南昌大学第二附属医院消化内科. 2509807985@qq.com

收稿日期: 2025-07-31

修回日期: 2025-10-16

接受日期: 2025-11-18

在线出版日期: 2025-11-28

Effects of resistance exercise combined with intermittent enteral nutrition support versus simple nutritional support on bone density, fatigue index, and readmission rate in adult patients with Crohn's disease in remission

Lu Jiang, Xue-Qin Li, Hui-Lan Zhai, Shuang-Shuang Xu

Lu Jiang, Xue-Qin Li, Hui-Lan Zhai, Shuang-Shuang Xu, Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Supported by: Science and Technology Plan Project of Jiangxi Provincial Health Commission, No. 202410256.

Corresponding author: Xue-Qin Li, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Rongchuang Qingshanhu No. 1, Donghu District, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. 2509807985@qq.com

Received: 2025-07-31

Revised: 2025-10-16

Accepted: 2025-11-18

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

Adult patients with Crohn's disease often have problems such as decreased bone mineral density, obvious fatigue, and decreased quality of life, resulting a high risk of rehospitalization. Intermittent enteral nutrition support has limited effects in improving the overall prognosis of patients. This study focuses on the combined application of resistance exercise and intermittent enteral nutrition, aiming to explore a more effective clinical intervention modality.

AIM

To explore the effects of resistance exercise combined with intermittent enteral nutrition support on bone density, fatigue index, and readmission rate in adult patients with Crohn's disease in remission by comparing with simple nutritional support.

METHODS

Seventy patients with Crohn's disease in remission admitted to our hospital between February 2024 and February 2025 were selected. The random number table method was used to divide the patients into a control group (35 cases, receiving simple intermittent enteral nutrition support) and an observation group (35 cases, receiving resistance exercise combined with intermittent enteral nutrition support), with continuous intervention for 12 weeks in both groups. The changes in lumbar spine, femoral neck, and greater trochanter bone density before and after intervention, as well as the changes in fatigue scale 14 (FS-14), inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ), and Crohn's disease

activity index (CDAI) before and after intervention were compared between the two groups. The readmission rate of the two groups during a six-month follow-up was also compared.

RESULTS

Before intervention, there was no statistically significant difference in lumbar spine, femoral neck, and greater trochanter bone density, FS-14 score, IBDQ score, or CDAI score between the two groups ($P > 0.05$); after intervention, there were no significant changes in bone density indicators or CDAI scores in the control group, while FS-14 scores were lower and IBDQ scores were higher than those before intervention ($P < 0.05$). In the observation group, lumbar spine, femoral neck, and greater trochanter bone density and IBDQ scores were higher than those before intervention and the control group, while FS-14 scores and CDAI scores were lower than those before intervention and the control group ($P < 0.05$). During a six-month follow-up, the readmission rate of the observation group (5.71%) was significantly lower than that of the control group (22.86%) ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with simple nutritional support, resistance exercise combined with intermittent enteral nutrition support can improve bone density, reduce fatigue, improve quality of life, and reduce recent readmission rates in adult patients with Crohn's disease in remission.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Resistance exercise; Enteral nutrition; Crohn's disease; Bone density; Fatigue; Readmission

Citation: Jiang L, Li XQ, Zhai HL, Xu SS. Effects of resistance exercise combined with intermittent enteral nutrition support versus simple nutritional support on bone density, fatigue index, and readmission rate in adult patients with Crohn's disease in remission. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 911-917

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/911.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.911>

摘要

背景

成人克罗恩病患者常伴随骨密度降低、疲劳感明显、生活质量下降等问题,且再住院风险较高。单纯间歇性肠内营养支持在改善患者整体预后方面效果有限。本研究聚焦抗阻运动与间歇性肠内营养的联合应用,旨在探索更有效的临床干预模式。

目的

探讨抗阻运动联合间歇性肠内营养支持对成人克罗恩病缓解期患者骨密度、疲劳指数及再住院率的影响。

方法

选择2024-02/2025-02间南昌大学第二附属医院收治的克罗恩病缓解期患者70例。采用随机数字表法分为对照组(35例,开展间歇性肠内营养支持)和观察组(35例,开展抗阻运动联合间歇性肠内营养支持),持续干预12 wk。比较两组干预前后腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度变化,干预前后疲劳量表14(fatigue scale 14, FS-14)、炎症性肠病问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)及克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)变化,记录两组随访半年的再住院率。

结果

干预前,两组腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度、FS-14评分、IBDQ评分、CDAI评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后,对照组骨密度指标、CDAI评分无明显变化,FS-14评分均低于干预前、IBDQ评分均高于干预前($P < 0.05$),观察组腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度、IBDQ评分均高于干预前与对照组,FS-14评分、CDAI评分均低于干预前与对照组($P < 0.05$);随访半年,观察组再住院率(5.71%)低于对照组(22.86%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

相较于单纯间歇性肠内营养支持,抗阻运动联合间歇性肠内营养支持可提高成人克罗恩病缓解期患者骨密度,减轻患者疲劳度,提高患者生活质量,降低患者近期再住院率,值得临床借鉴和应用。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抗阻运动; 肠内营养; 克罗恩病; 骨密度; 疲劳; 再住院

核心提要: 相较于间歇性肠内营养支持,通过12 wk的抗阻运动联合间歇性肠内营养支持干预后,能显著提升成人克罗恩病缓解期患者骨密度水平、改善患者生活质量、减轻患者疲劳程度,降低患者半年再住院率,可为该疾病患者临床优化干预方案提供新参考。

文献来源: 江璐, 李雪芹, 翟慧兰, 徐双双. 抗阻运动联合间歇性肠内营养支持对成人克罗恩病缓解期患者骨密度、疲劳指数及再住院率的影响. *世界华人消化杂志* 2025; 33(11): 911-917

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/911.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.911>

0 引言

克罗恩病是以腹痛、腹泻、体重下降等为主要症状表现的一种病因未明的慢性肉芽肿性炎症性肠病,病变可

累及胃肠道全层, 呈节段性分布^[1]。近年来, 随着诊疗技术的进步, 多数克罗恩病患者通过治疗后可进入缓解期, 但缓解期并非“临床治愈”, 克罗恩病缓解期患者仍存在骨密度降低、慢性疲劳、生活质量下降等问题, 若上述情况得不到有效控制, 不仅影响患者的日常学习、工作及生活, 还可能导致疾病反复, 增加患者再住院风险^[2,3]。营养代谢异常是贯穿克罗恩病全程的核心问题之一。即便处于缓解期, 由于受到肠道吸收功能残留损伤、慢性炎症消耗及营养摄入不足等因素影响, 仍可能导致关键营养物质缺乏, 进而诱发骨量流失和肌肉功能减退^[4]。同时, 营养状态不佳与疲劳感加重密切相关, 是疾病加重及再住院的重要诱因^[5]。因此, 间歇性肠内营养支持往往作为克罗恩病缓解期的基础干预手段。抗阻运动是一种通过对抗阻力增强肌肉力量和骨负荷的运动方式, 在骨质疏松预防、肌肉功能改善方面已显示出明确效果^[6]。抗阻运动可通过机械刺激促进成骨细胞活性, 同时增加肌肉对营养物质的利用效率, 与间歇性肠内营养支持形成协同作用。然而, 目前关于抗阻运动联合间歇性肠内营养支持在克罗恩病缓解期患者中的应用研究较少, 尤其是对骨密度、疲劳感及再住院率等方面的综合影响尚未明确。基于此, 本研究以南昌大学第二附属医院2024-02/2025-02收治的70例成人克罗恩病缓解期患者为对象, 探讨了抗阻运动联合间歇性肠内营养支持对克罗恩病缓解期患者骨密度、疲劳指数及再住院率等的影响。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2024-2/2025-02间南昌大学第二附属医院收治的克罗恩病缓解期患者70为研究对象。纳入标准: (1)经内镜、组织病理学检测确诊为克罗恩病; (2)年龄>18岁; (3)克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)<150分, 患者处于缓解期; (4)患者及家属均了解本次研究内容并自愿参与本研究; (5)患者及家属签署知情同意书。排除标准: (1)合并恶性肿瘤; (2)合并心肝肾肺等系统严重疾病; (3)接受过胃肠手术治疗患者; (4)存在胃肠道严重并发症; (5)对本研究中干预方法不耐受或存在禁忌症; (6)同时参与其他试验或研究。剔除标准: (1)干预期间不安研究方案进行; (2)私自服用其他药物; (3)因各种原因主动退出研究者。采用随机数字表法将70例克罗恩病缓解期患者分为对照组(35例, 开展间歇性肠内营养支持)和观察组(35例, 采用抗阻运动联合间歇性肠内营养支持)。

1.2 方法 所有患者均给予病情监测、遵医嘱持续使用维持期药物, 指导患者健康的生活方式, 遵循清淡、易消化、少渣的饮食原则, 开展预防性的健康教育等。

1.2.1 对照组方法: 本组患者开展间歇性肠内营养支持, 具体措施如下: (1)营养评估与目标设定, 根据患者身高、体重、体质指数(body mass index, BMI)、血清白蛋白等指标, 计算患者每日能量及营养素需求; 设定能量目标为30-35 kcal/(kg·d), 蛋白质目标为1.2-1.5 g/(kg·d); (2)营养支持方式: 短肽型(Peptamen, 每500 mL含蛋白质19.9 g, 脂肪4.9 g, 碳水化合物93.1 g)或整蛋白型营养液(全素, 每1000 mL蛋白质含量38-58.5 g, 脂肪含量34-72 g, 碳水化合物约138-188 g), 初始剂量为500 mL/d, 根据患者耐受情况逐渐增加至目标剂量; 支持方式采用口服或管饲, 口服时可分次少量饮用; 管饲时需注意输注速度, 初始速度20-30 mL/h, 之后逐渐增加, 避免过快输注引起胃肠道不适; (3)间歇性方案: 每日分3-4次输注, 每次持续约60 min, 间隔3-4 h(与日常进餐时间错开), 避免与自主进食冲突; 剂量递增原则: 第1-2 d为适应期, 每次输注200-300 mL(每日总量500-800 mL); 第3-5 d根据耐受情况增至每次400-500 mL(每日总量1200-1500 mL); 最终按能量需求调整至目标剂量, 持续干预12 wk。

1.2.2 观察组方法: 本组开展抗阻运动联合间歇性肠内营养支持, 间歇性肠内营养支持方案同对照组, 抗阻运动方案如下: (1)运动前评估, 运动前评估患者身体状况, 排除严重骨质疏松、关节病变、心肺功能不全等运动禁忌证, 根据评估结果, 制定个性化的运动计划; (2)抗阻运动内容与强度: 初始阶段(第1-2 wk): 选择靠墙静蹲、徒手深蹲、坐姿抬腿等徒手训练内容, 每组8-10次, 每个动作进行2-3组, 组间休息30 s; 进阶阶段(第3-8 wk): 此阶段逐渐增加患者运动强度和难度, 可采用弹力带或轻器械进行训练, 如: 弹力带扩胸、哑铃弯举、坐姿腿举等, 每个动作进行3-4组, 每组10-12次, 组间休息60 s, 运动强度以运动后次日无明显疲劳感为宜; 维持阶段(9 wk以后): 在进阶阶段训练项目基础上, 根据患者需求可适当增加运动种类, 提高患者的运动兴趣和依从性; (3)运动时间与频率: 每次运动时间为30-40 min, 其中热身5-10 min、抗阻运动20-25 min、运动后拉伸5 min; 每周3-4次, 运动时间可选择在餐后或肠内营养输注完成后1-2 h进行, 运动期间密切关注患者的营养状况, 每周评估患者的肌肉力量、运动耐力等, 根据评估结果及患者的耐受情况, 调整运动强度、时间和频率, 持续干预12 wk; 出院后定期随访, 了解患者的运动执行情况, 并给予针对性的指导和建议, 提高患者运动依从性。

1.3 评价指标 记录并比较两组患者一般资料。

比较两组干预前及干预后骨密度变化情况。分别于干预前后采用美国Norland产XR-46型双能X线骨密度仪测定患者腰椎、股骨颈、股骨大转子骨密度, 其中腰椎

表 1 两组患者基线资料比较

组别	n	性别	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	营养不良状况(n)		
		(男/女)				无	轻度	中度
观察组	35	25/10	34.26 ± 6.25	3.67 ± 0.85	21.56 ± 1.41	16	11	8
对照组	35	27/8	32.98 ± 5.59	3.91 ± 0.77	21.71 ± 1.29	13	15	7
χ ² 值		0.299	0.903	1.238	0.464		0.097	
P值		0.584	0.370	0.220	0.644		0.755	

BMI: 身体质量指数.

骨密度为L2-4的平均值.

比较两组干预前及干预后疲劳度、生活质量改善情况. 疲劳度采用疲劳量表14(fatigue scale 14, FS-14)^[7]进行评价, 该量表包含14个条目, 涵盖躯体疲劳(8条目)和精神疲劳(6条目)两个维度, 总分范围0-14分, 总分越高表明疲劳程度越严重; 生活质量采用炎症性肠病问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)^[8]进行评分, IBDQ包含32个条目, 分为4个维度, 每个条目采用Likert 7级评分法, 总分范围为32-224分, 得分越高表明患者的生活质量越好.

比较两组干预前及干预后CDAI评分^[9]及再住院情况. 如CDAI<150分, 表明患者病情稳定, 若升高则提示患者肠道炎症加重, 需进一步采取治疗措施. 统计患者半年内再住院率.

统计学处理 采用SPSS 24.0统计学软件, 本研究中患者干预前后骨密度、FS-14评分、IBDQ评分、CDAI评分等计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 采用*t*检验, 患者再住院率等计数资料以例或率(%)表示, 采用χ²检验, 以*P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者性别、年龄、病程、BMI及营养不良状况等一般资料比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05). 具可比性, 见表1.

2.2 两组干预前后骨密度变化比较 干预前, 两组腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 干预后, 对照组腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度无明显变化, 观察组腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度均高于干预前, 且均高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 见表2.

2.3 两组干预前后疲劳度、生活质量改善情况比较 干预前, 两组FS-14评分、IBDQ评分比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 干预后, 两组FS-14评分均低于干预前、IBDQ评分均高于干预前(*P*<0.05); 观察组干预后, FS-14

评分低于对照, IBDQ评分高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 见表3.

2.4 两组干预前后CDAI评分变化及再住院情况比较 干预前, 两组CDAI评分比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 干预后, 对照组CDAI评分无明显变化, 观察组CDAI评分低于干预前(*P*<0.05), 观察组干预后CDAI评分低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 随访半年, 观察组再住院率(5.71%)低于对照组(22.86%), 差异有统计学意义(*P*<0.05). 见表4.

3 讨论

间歇性肠内营养支持在克罗恩病患者治疗中占据重要位置, 尤其对于处于克罗恩病缓解期患者而言, 通过个体化的间歇性肠内营养支持, 有助于控制病情, 预防疾病复发的作用^[10]. 然而, 临床实践证实, 虽然间歇性肠内营养支持对于缓解克罗恩病症状具有较好的作用, 但对于提高患者骨密度的效果有所不足. 本研究在间歇性肠内营养支持基础上, 结合抗阻运动训练, 结果显示, 观察组干预后腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度显著高于对照组. 提示抗阻运动结合间歇性肠内营养支持在提高克罗恩病缓解期患者骨密度具有良好的作用效果. 分析其原因, 间歇性肠内营养支持中, 通过补充短肽型或整蛋白型制剂等优质蛋白, 为成骨细胞和骨基质的合成奠定了基础. 同时, 通过抗阻运动, 一方面能对骨骼形成机械刺激, 激活成骨细胞活性, 增加骨形成速率^[11]; 另一方面, 抗阻运动还有助于增强肌肉力量, 肌肉能提高对蛋白质的摄取和利用率, 避免营养素“闲置”, 减少破骨细胞介导的骨吸收^[12]. 两者结合形成“营养供给-机械刺激-骨代谢增强”的良性循环, 最终实现骨密度提升. 而单纯间歇性肠内营养支持虽然补充了营养素, 缺乏机械刺激的“启动信号”, 因此对骨密度的改善作用有限.

受疾病因素的影响, 克罗恩病患者疲劳感表现较为明显, 同时, 疲劳感也是导致患者生活质量下降的重要原因^[13,14]. 本研究结果显示, 观察组干预后FS-14评分低

表 2 两组干预前后骨密度变化比较(mean ± SD, g/cm³)

组别	例	腰椎		股骨颈		股骨大转子	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	35	0.81 ± 0.12	0.88 ± 0.10 ^a	0.68 ± 0.05	0.76 ± 0.11 ^a	0.61 ± 0.03	0.69 ± 0.07 ^a
对照组	35	0.82 ± 0.15	0.83 ± 0.09 ^b	0.69 ± 0.03	0.71 ± 0.06 ^b	0.62 ± 0.04	0.64 ± 0.05 ^b
<i>t</i> 值		0.308	2.199	1.015	2.361	1.183	2.751
<i>P</i> 值		0.759	0.031	0.313	0.021	0.241	0.007

^a*P*<0.05, 与干预前比较; ^b*P*>0.05, 与干预前比较.

表 3 两组干预前后疲劳度、生活质量改善情况比较(mean ± SD, 分)

组别	例	FS-14评分		IBDQ评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	35	6.52 ± 1.13	4.23 ± 0.87 ^a	141.52 ± 15.63	168.77 ± 20.52 ^a
对照组	35	6.44 ± 1.08	5.12 ± 1.96 ^a	139.87 ± 16.25	155.16 ± 17.87 ^a
<i>t</i> 值		0.303	2.455	0.433	2.983
<i>P</i> 值		0.762	0.017	0.666	0.004

^a*P*<0.05, 与干预前比较.

表 4 两组干预前后CDAI评分变化及再住院情况比较

组别	例	CDAI评分(mean ± SD, 分)		再住院率[n(%)]
		干预前	干预后	
观察组	35	142.56 ± 4.02	137.68 ± 6.89 ^a	2(5.71)
对照组	35	141.09 ± 3.17	142.87 ± 5.46 ^b	8(22.86)
<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值		1.722	3.493	4.200
<i>P</i> 值		0.089	<0.001	0.040

^a*P*<0.05, 与干预前比较; ^b*P*>0.05, 与干预前比较. CDAI: 克罗恩病活动指数.

于对照, IBDQ评分高于对照组, 表明抗阻运动结合间歇性肠内营养支持可有效减轻克罗恩病缓解期患者疲劳感, 提升患者生活质量. 同徐芸等^[15]相关报价结果相近, 该报道指出, 通过运动结合营养支持, 有效改善了化疗期肿瘤患者的疲乏程度和生活质量. 分析原因, 可能与抗阻运动与营养状态优化带来的生理、心理双重调节有关, 一方面, 抗阻运动通过增强肌肉力量, 有助于维持日常活动的体力消耗, 当肌肉能更高效地完成日常动作时, 其疲劳阈值提高, 患者主观疲劳感自然减轻; 同时, 随着患者体力的提升, 使患者能参与更多社交活动, 提高了患者社会功能, 此外, 运动本身可促进内啡肽分泌, 缓解焦虑、抑郁等负面情绪, 提患者幸福感及生活质量^[16]; 另一方面, 间歇性肠内营养支持通过补充足够的

能量和营养, 纠正了患者潜在的能量负平衡, 改善“能量短缺”相关的疲劳感; 与此同时, 间歇性肠内营养支持还有助于改善患者肠道吸收功能, 减轻患者腹胀、排便异常等肠道症状, 间接提高了患者生活质量^[17,18]. 因此, 相较于单纯应用间歇性肠内营养支持, 结合抗阻运动后可明显减轻患者疲劳感, 提高患者生活质量.

控制病情进展, 降低再住院率, 是克罗恩病缓解期患者治疗的核心问题. 本研究结果显示, 观察组干预后CDAI评分低于干预前及对照组, 半年内再住院率(5.71%)低于对照组(22.86%). 提示抗阻运动结合间歇性肠内营养支持对于克罗恩病缓解期患者病情控制具有积极的效果. 但对照组干预后CDAI评分无明显变化, 其原因, 可能与单独应用间歇性肠内营养支持的效果存在

一定局限性有关, 此外, 患者病情波动以及出现各种其他慢性病, 可能也是影响CDAI评分的原因。临床中, 当CDAI评分升高至150分以上时, 提示克罗恩病进入活动期, 病情加重, 是诱导患者再住院的重要原因^[19]。此外, 营养不良, 骨质疏松相关骨折导致感染, 也是患者再住院的影响因素^[20]。本研究通过抗阻运动与间歇性肠内营养支持联合干预, 一方面, 在两种干预方式协同作用下, 很好的维持了患者肠道黏膜屏障功能, 提高了患者免疫功能, 减轻了肠道炎症; 另一方面, 患者骨密度提升, 肌肉力量的增加, 降低了骨折风险, 避免因骨折住院, 进而间接降低了患者再住院率。此外, 患者生活质量提升后, 治疗依从性也相应提高, 有助于病情稳定, 也间接降低了再住院率。

4 结论

综上所述, 相较于单纯应用间歇性肠内营养支持, 抗阻运动联合间歇性肠内营养支持可增高成人克罗恩病缓解期患者骨密度, 减轻患者疲劳度, 提高患者生活质量, 降低患者近期再住院率, 干预效果好, 为克罗恩病缓解期的综合管理提供了新思路。本研究不足之处在于研究样本偏小, 还需在今后的研究工作中扩大样本量及范围, 开展深入研究。

文章亮点

实验背景

克罗恩病缓解期患者易出现骨密度下降、疲劳明显、再住院率高等问题, 单纯间歇性肠内营养仅能部分改善营养状况, 无法覆盖多维度健康需求, 临床亟需更全面的干预模式来解决这些问题。

实验动机

拟解决单纯肠内营养对骨密度改善有限、疲劳缓解不彻底、再住院率高的关键问题, 填补“营养+运动”联合干预的证据空白, 为临床提供兼顾生理功能、症状与预后的方案, 对提升患者生活质量、降低医疗成本意义重大。

实验目标

主要评估抗阻运动联合肠内营养对患者骨密度、疲劳等指标的影响, 最终证实该方案优于单纯营养, 推动干预从“单一支持”向“综合管理”转变, 为后续干预方案细化奠定基础。

实验方法

采用随机对照设计, 将70例患者分两组干预12 wk, 评

估多维度指标并随访半年; 独创性在于“营养+抗阻运动”结合, 覆盖生理、症状、预后评估, 避免单一干预的局限性。

实验结果

完全达到目标, 对照组仅改善疲劳和生活质量, 观察组骨密度、疲劳、生活质量、再住院率均更优, 证实两者协同作用, 为多维度改善预后提供可靠临床证据。

实验结论

联合干预更全面改善患者状况, 提出“营养+抗阻运动”新方法为临床治疗提供可推广方案, 助力降低克罗恩病患者骨折风险与再住院率。

展望前景

本研究局限为样本量小、随访短仅半年; 未来需开展多中心大样本试验、延长随访、探索个体化方案, 建议分层随机设计并引入新的生物标志物, 进一步揭示作用机制。

5 参考文献

- 1 Chen P, She Y, Wang L, Li Y, Zhang Y. Outcomes of medical and surgical treatment for intestinal fistulizing Crohn's disease. *PLoS One* 2025; 20: e0327784 [PMID: 40674301 DOI: 10.1371/journal.pone.0327784]
- 2 中华中医药学会脾胃病分会. 克罗恩病中医诊疗专家共识意见 (2024). *中医杂志* 2024; 65: 1734-1740 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.16.019]
- 3 杨丽艳, 赵宝宁, 杨贺庆, 尹学永, 齐建丽, 赵萍, 王茜婷. 加味理中汤联合运动干预克罗恩病的效果及对骨密度、免疫调节、炎症状态的影响. *四川中医* 2020; 38: 93-96
- 4 李东丹, 叶晓琳, 王美辰, 黄鸿眉, 闫洁, 张添卓, 于飞鸿, 官德秀, 杨文利, 夏露露, 吴捷. 儿童克罗恩病营养状况与临床特征及危险因素分析. *中国当代儿科杂志* 2024; 26: 1194-1201 [DOI: 10.7499/j.jissn.1008-8830.2407056]
- 5 李春川, 郭红. 克罗恩病与营养不良: 肠内营养支持的重要性. *临床个性化医学* 2024; 3: 1651-1658 [DOI: 10.12677/jcpm.2024.34237]
- 6 张文华, 李茜, 张伟超, 李欣颖, 马恒澳, 王孝强. SphK1/S1P/S1PR2 信号通路促进肌生成: 运动改善骨骼肌健康的新视角. *中国组织工程研究* 2025; 29: 1265-1275 [DOI: 10.12307/2025.310]
- 7 Liu CY, Zhao YN, Wang XQ, Qin S, Wan QY, Zheng SY, Wu WZ. Acupuncture combined with traditional Chinese medicine e-aid cognitive behavioral therapy for insomnia (TCM-eCBT-I) for chronic insomnia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2022; 23: 86 [PMID: 35090540 DOI: 10.1186/s13063-022-06012-6]
- 8 陈舒, 徐莲英. 炎症性肠病住院患者生活质量与心理韧性的现状及相关性研究. *中华现代护理杂志* 2022; 28: 1941-1944 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20210630-02861]
- 9 贾燕, 杨善兵, 张丽敏, 马贤纵, 杜树文, 范鑫, 李舒, 党祥祥, 李世荣, 金鹏. 环磷酰胺联合沙利度胺治疗难治性克罗恩病的探索性研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2023; 32: 142-145 [DOI: 10.3969/j.jissn.1006-5709.2023.02.005]
- 10 莫雅娟, 杨光朝, 祁金锋. 氨基酸型肠内营养制剂支持后克罗恩病患者肠道微生物和非靶向代谢组学指标的分析. *中国微生态学杂志* 2024; 36: 174-179 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202402007]
- 11 杨文杰, 李艳丽, 周彦君, 李兰, 穆斌, 王杰. 渐进性有氧-抗阻训练在预防脑卒中后肌少症发生中的应用及对肌力水平、运动

- 耐力的影响. 实用医院临床杂志 2023; 20: 44-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2023.01.012]
- 12 陈萍, 丰荣, 王茜, 绳宇. 弹性抗阻运动对老年人肌肉力量和躯体功能影响的meta分析. 北京医学 2024; 46: 43-49 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2024.01.010]
 - 13 郭淑雅, 杨亚笑, 侯宏然. 互动性健康教育联合个体化饮食护理对克罗恩病患者营养状况及生活质量的影响. 中西医结合护理 2024; 10: 91-93 [DOI: 10.11997/ntcwm.202402026]
 - 14 Ter Avest MM, van Velthoven ASM, Speckens AEM, Dijkstra G, Dresler M, Horjus CS, Römkens TEH, Witteman EM, van Dop WA, Bredero QM, Nissen LHC, Huijbers MJ. Effectiveness of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in reducing psychological distress and improving sleep in patients with Inflammatory Bowel Disease: study protocol for a multicentre randomised controlled trial (MindIBD). *BMC Psychol* 2023; 11: 183 [PMID: 37337261 DOI: 10.1186/s40359-023-01127-0]
 - 15 徐芸, 张伟, 江守伟, 周星星, 张海燕. 有氧运动结合抗阻运动对化疗期肿瘤患者癌因性疲乏及生活质量干预效果的Meta分析. 护士进修杂志 2023; 38: 424-430 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2023.05.009]
 - 16 曾星, 叶向红, 李昌娣, 倪璇, 孙琳. 克罗恩病伴肌肉衰减症患者围手术期抗阻运动干预. 护理学杂志 2021; 36: 97-100 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2021.07.097]
 - 17 Raman M, Ma C, Taylor LM, Dieleman LA, Gkoutos GV, Vallance JK, McCoy KD, Lewis I, Jijon H, McKay DM, Mutch DM, Barkema HW, Gibson D, Rauch M, Ghosh S. Crohn's disease therapeutic dietary intervention (CD-TDI): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2022; 9: e000841 [PMID: 35046093 DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000841]
 - 18 李丹, 胡柳, 耿丽, 甘甜. 克罗恩病儿童经全肠内营养诱导后饮食重新引入方案的构建. 护士进修杂志 2024; 39: 1598-1604 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2024.15.005]
 - 19 贾燕, 杨善兵, 张丽敏, 马贤纵, 杜树文, 范鑫, 李舒, 党祥祥, 李世荣, 金鹏. 环磷酸腺苷联合沙利度胺治疗难治性克罗恩病的探索性研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2023; 32: 142-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.02.005]
 - 20 陈尚桐, 陈跃平, 宋世雷, 黄川洪. 基于孟德尔随机化方法探讨炎症性肠病与骨质疏松性骨折的因果关系. 江苏大学学报(医学版) 2024; 34: 67-73 [DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y230170]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写成PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或 $\frac{t}{2}$, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(N-甲基乙酰胺), *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), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *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.

循证肠内营养治疗克罗恩病的临床疗效

付珊, 翟慧兰, 徐双双, 李雪芹

付珊, 翟慧兰, 徐双双, 李雪芹, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330000

付珊, 主管护师, 本科, 方面研究为消化内科.

基金项目: 江西省中医药管理局科技计划项目, No. 2024B0137.

作者贡献分布: 付珊、翟慧兰负责撰写文章和数据分析; 徐双双、李雪芹负责采集数据和审阅文章; 付珊、翟慧兰、徐双双及李雪芹负责实验研究和修改文章.

通讯作者: 翟慧兰, 本科, 主管护师, 330000, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科. 1009610862@qq.com

收稿日期: 2025-08-12

修回日期: 2025-10-12

接受日期: 2025-11-18

在线出版日期: 2025-11-28

Clinical efficacy of evidence-based enteral nutrition therapy for Crohn's disease

Shan Fu, Hui-Lan Zhai, Shuang-Shuang Xu, Xue-Qin Li

Shan Fu, Hui-Lan Zhai, Shuang-Shuang Xu, Xue-Qin Li, Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Supported by: Science and Technology Plan Project of Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 2024B0137.

Corresponding author: Hui-Lan Zhai, Bachelor's Degree, Chief Nurse Technician, Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No. 1 Mindeh Road, Donghu District, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. 1009610862@qq.com

Received: 2025-08-12

Revised: 2025-10-12

Accepted: 2025-11-18

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

Crohn's disease (CD) often involves intestinal barrier impairment and malnutrition. Based on evidence-based nutrition, this study hypothesizes that individualized enteral nutrition can more effectively improve disease activity, restore barrier function, and reduce inflammation than conventional support by lowering antigen load and modulating microbiota.

AIM

To explore the effects of evidence-based enteral nutrition therapy on intestinal barrier function, nutritional indicators, and clinical efficacy in patients with CD.

METHODS

One hundred and twenty CD patients admitted to our hospital from January 2023 to June 2025 were selected and randomly divided into either a control group or an observation group ($n = 60$ each) using the random number table method. The control group received conventional nutritional support treatment, while the observation group received evidence-based enteral nutrition treatment. Clinical efficacy, Crohn's disease activity index (CDAI) score, Crohn's disease scoring system (SES-CD) score, intestinal barrier function [endotoxin (ET), diamine oxidase (DAO), and D-lactate], nutritional indicators [albumin (ALB), prealbumin (PA), and total protein (TP)], and inflammatory indicators [C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)] were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate in the observation group was 96.67% (58/60), which was higher than that of the control group (78.33%, 47/60) ($P < 0.05$). After treatment, the CDAI and SES-CD scores of both groups decreased compared to those

before treatment, with the observation group showing a more significant decrease than the control group ($P < 0.05$). The levels of ET, DAO, and D-lactate in both groups decreased compared to those before treatment, and the observation group had a more significant decrease than the control group ($P < 0.05$). The levels of ALB, PA, and TP in both groups increased compared to those before treatment, and the observation group had a more significant increase than the control group ($P < 0.05$). The levels of CRP and ESR in both groups decreased compared to those before treatment, with the observation group showing a more significant decrease than the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Evidence-based enteral nutrition therapy serves as a key therapy for CD, with benefits including improved clinical efficacy, restored intestinal barrier integrity, better nutritional status, and reduced inflammatory levels.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Evidence-based nutrition; Enteral nutrition therapy; Crohn's disease; Intestinal barrier function; Inflammatory indicators

Citation: Fu S, Zhai HL, Xu SS, Li XQ. Clinical efficacy of evidence-based enteral nutrition therapy for Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 918-925

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/918.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.918>

摘要

背景

克罗恩病(Crohn's disease, CD)常伴肠屏障损害与营养不良。本研究基于循证营养理念,假设个体化肠内营养能通过减轻抗原负荷、调节菌群,较常规支持更有效地改善疾病活动度、修复肠屏障功能并减轻炎症反应。

目的

基于循证营养学理念的CD肠内营养治疗对其肠道屏障功能、营养指标及临床疗效的影响。

方法

选取2023-01/2025-06南昌大学第二附属医院收治的120例CD患者,采用随机数字表法分为两组各60例。对照组采用常规营养支持治疗,观察组采用基于循证营养学理念的肠内营养治疗。比较两组的临床疗效、克罗恩病疾病活动指(Crohn's disease activity index, CDAI)评分、克罗恩病评分系统(Crohn's disease scoring system, SES-CD)评分、肠道屏障功能[内毒素(endotoxin, ET)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸水平]、营养指标[白蛋白(albumin, ALB)、前

白蛋白(prealbumin, PA)、总蛋白(total protein, TP)水平]及炎症指标[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平]。

结果

观察组临床疗效总有效率为96.67%(58/60)高于对照组78.33%(47/60)($P < 0.05$)。治疗后,两组CDAI、SES-CD评分均较治疗前下降,且观察组较对照组更低(均 $P < 0.05$)。两组ET、DAO、D-乳酸水平均较治疗前下降,且观察组较对照组更低(均 $P < 0.05$)。两组ALB、PA、TP水平均较治疗前增加,且观察组较对照组更高(均 $P < 0.05$)。两组CRP、ESR水平均较治疗前下降,且观察组较对照组更低(均 $P < 0.05$)。

结论

循证肠内营养治疗可提高CD患者的临床疗效,改善肠道状况,修复其肠道屏障功能,改善营养状况,降低炎症水平。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 循证营养学理念; 肠内营养治疗; 克罗恩病; 肠道屏障功能; 炎症指标

核心提要: 本研究创新性地将循证营养学理念系统应用于克罗恩病肠内营养治疗。结果表明,循证肠内营养方案不仅能更有效地改善营养状况,更能显著修复肠道屏障、降低全身炎症水平,从而成为兼具营养支持与疾病修饰作用的有效非药物疗法。

文献来源: 付珊, 翟慧兰, 徐双双, 李雪芹. 循证肠内营养治疗克罗恩病的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2025; 33(11): 918-925

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/918.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.918>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性、非特异性的炎症性肠病,可累及整个消化道,以透壁性炎症、溃疡和纤维化为特征,临床症状表现出腹痛、腹泻、腹部包块等,常伴随营养不良和肠道屏障功能受损,数据显示,约有80%的CD患者在疾病过程中出现不同程度的营养不良,且由于长期反复的炎症破坏,导致肠道黏膜屏障,伴随营养吸收障碍^[1-3]。目前,CD的治疗以药物为主,但长期使用可能带来感染、代谢异常等副作用。营养支持是CD管理的重要环节,然而传统营养支持治疗虽能改善营养状态,却难以有效调控肠道炎症、修复肠黏膜屏障^[4,5]。循证营养学理念强调基于最新最佳证据,结合临床经验和患者意愿制定个性化营养方案,不仅能纠正营

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组(<i>n</i> = 60)	观察组(<i>n</i> = 60)	<i>t/χ²</i> 值	<i>P</i> 值
性别(男/女, <i>n</i>)	29/31	32/28	0.300	0.584
年龄(mean ± SD, 岁)	38.23 ± 4.42	37.78 ± 4.46	0.555	0.580
病程(mean ± SD, 年)	5.41 ± 0.65	5.25 ± 0.61	1.390	0.167
BMI(mean ± SD, kg/m ²)	18.24 ± 1.97	17.94 ± 1.88	0.853	0.395
病变部位(L1/L2/L3/L4, <i>n</i>)	12/9/35/4	10/11/36/3	0.539	0.910
疾病行为(B1/B2/B3, <i>n</i>)	38/16/6	36/18/6	0.329	0.742
CDAI评分(mean ± SD, 分)	257.81 ± 41.60	260.08 ± 40.51	0.303	0.763
SES-CD评分(mean ± SD, 分)	6.79 ± 0.65	6.91 ± 0.68	0.988	0.325

L1: 末端回肠; L2: 结肠; L3: 回结肠; L4: 上消化道. B1: 非狭窄非穿透型; B2: 狭窄型; B3: 穿透型.

养不良, 还能调节肠道菌群、减少促炎因子释放, 并促进黏膜愈合^[6]. 本研究旨在评估基于循证营养学理念的CD患者肠内营养治疗对其肠道屏障功能、营养指标及临床疗效的综合影响, 为CD疾病提供一种兼具营养支持与黏膜修复作用的靶向治疗策略, 填补该非药物疗法高级别证据的空白, 推动临床实践从单纯营养补充向疾病修饰疗法升级, 最终改善患者长期预后.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2023-01/2025-06南昌大学第二附属医院收治的120例CD患者. 纳入标准: 经内镜、影像学等检查确诊为CD; 符合《中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)》^[7]中CD的诊断标准; 克罗恩病疾病活动指(Crohn’s disease activity index, CDAI)评分在150-450分的轻-中度活动期患者, 克罗恩病评分系统(Crohn’s disease scoring system, SES-CD)评分≥3分. 知情同意自愿参与本研究并通过南昌大学第二附属医院医学伦理委员会批准. 排除标准: 存在活动性肠瘘、腹腔脓肿者; 严重肝肾功能不全者; 存在合并恶性肿瘤、艾滋病病毒感染或其他免疫缺陷病者; 近期(3 mo内)参与其他临床试验者. 采用随机数字表法分为两组各60例. 两组一般资料比较(*P*>0.05), 具有可比性. 见表1.

1.2 方法 两组患者的基础药物治疗方案均严格参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京)》^[8]制定; 医生根据患者入组时的疾病活动度(轻度、中度), 在指南推荐的药物类别和剂量范围内进行处方, 并进行统一管理以减少组间差异. 在此基础上, 对照组采用常规营养支持治疗: 给予整蛋白型肠内营养制剂(如能全力)^[9], 初始剂量为500 mL/d, 同时严密监测患者的耐受性, 每日记录其胃肠道症状(腹胀、腹痛、腹泻次数), 并进行疼痛数字分级法(numerical rating scale, NRS)^[10]评估胃肠道症状, 总分0-10分, 0分为无痛, 1-3分为轻度疼痛,

4-6分为中度疼痛, 7-10分为重度; 若患者无腹胀、腹痛, 且腹泻次数<3次/日、NRS评分≤3分, 则在3 d内逐渐增加至1500-2000 mL/d, 采用持续泵入方式输注或口服, 治疗疗程为12 wk.

观察组采用基于循证营养学理念的肠内营养治疗: (1)证据检索: 通过PubMed、Cochrane Library、中国知网等数据库检索近5年CD肠内营养治疗相关文献, 筛选高质量随机对照试验和系统评价; (2)方案制定: 结合检索证据、患者病情严重程度、肠道受累部位、营养状况及意愿, 制定个性化方案. 对于轻症或缓解期患者选用低渣、高能量密度肠内营养制剂(如百普力)^[11]; 中度活动期患者选用短肽型或要素型制剂(如维沃)^[12]; 合并乳糖不耐受者选用无乳糖制剂; 根据《ESPEN成人临床营养指南: 内科疾病中的营养支持(2023版)》^[13]制定患者营养需求的能量和蛋白质摄入量(表2); (3)耐受性监测与动态调整规则: 治疗过程中进行严密耐受性监测, 每日记录患者胃肠道症状(腹胀、腹痛、腹泻次数), 进行NRS评估, 并根据预设规则动态调整: 轻度腹胀、腹泻<4次/日、NRS评分≤3分为轻度不耐受, 需减缓输注速度; 严重腹泻、腹痛腹泻5-6次/日、NRS评分4-6分为中度不耐受, 需酌情稀释配方或更换为短肽配方; NRS评分≥7分、腹泻>6次/日、呕吐为严重不耐受, 则需暂停肠内营养, 并给予对症支持. 疗程同为12周.

1.3 观察指标 (1)临床疗效: ①治愈: 经治疗患者腹泻、腹痛等临床症状基本消失, CDAI评分<150分, 达到临床缓解; SES-CD评分0-2分, 内镜检查显示黏膜完全愈合, 无溃疡、糜烂; CRP<5 mg/L, ESR<20 mm/h. ②显效: 经治疗患者腹泻、腹痛等临床症状转好, CDAI评分下降≥70%且<150分; 内镜检查显示黏膜转好, 即SES-CD评分下降≥50%, 且满足以下所有条件: 原有的深大溃疡(≥0.5 cm)转变为阿弗他溃疡(<0.5 cm)或完全愈合, 黏膜红肿、脆弱性明显减轻, 无新的病变出现; CRP和ESR

表 2 个体化肠内营养治疗方案

临床分型/患者特征	首选肠内营养制剂类型	能量与蛋白质目标	实施与监测要点
轻度活动期/缓解期患者	高能量密度肠内营养制剂(如百普力)或低渣型标准配方	能量: 30–35 kcal/(kg·d); 蛋白质: 1.2–1.5 g/(kg·d)	初始剂量300–500 mL/d, 5–7 d内递增至目标量. 每日监测胃肠道耐受性
中度活动期、吸收不良者	短肽型或要素型制剂(如维沃)	能量: 30–35 kcal/(kg·d); 蛋白质: 1.2–1.5 g/(kg·d)	初始剂量从更低剂量(如300 mL/d)开始, 缓慢递增. 重点监测腹泻、腹胀症状, 作为调整输注速度或更换配方的依据
合并乳糖不耐受者	无乳糖配方(可在上述任一类型中选择)	能量: 30–35 kcal/(kg·d); 蛋白质: 1.2–1.5 g/(kg·d)	确保制剂成分中不含乳糖. 常规监测耐受性

下降 $\geq 50\%$. ③有效: 经治疗患者腹泻、腹痛等临床症状得到改善, CDAI评分下降 $\geq 25\%$ 但 $< 70\%$; 内镜检查显示黏膜有所改善, 即SES-CD评分下降 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$, 且满足以下条件之一: 溃疡面积缩小、数量减少或深度变浅, 黏膜红肿、脆弱性有所减轻; CRP和ESR有所下降. ④无效: 经治疗患者上述症状均未改善, 内镜下SES-CD评分下降 $< 25\%$ 或无变化甚至升高, 黏膜炎症无改善或恶化; (2)肠道状况及生活质量: 治疗前后, 采用CDAI评估疾病活动情况, 量表包括稀便/腹泻次数、腹痛程度、全身健康状况、肠外表现/并发症等8个方面, 总分范围为0–600分, 分数越高则疾病活动度越高, 评分标准: CDAI < 150 分为临床缓解; CDAI ≥ 150 分为临床活动; CDAI在221–450分之间为中度活动期; CDAI > 450 分为重度活动期^[14]. 采用SES-CD评估肠道炎症程度, 总分0–53分, 得分越高, 则肠道炎症程度越重. 评分标准: SES-CD评分为0–2分之间, 表示可接受的炎症范围; SES-CD评分在3–6分之间, 表示轻度炎症; SES-CD评分为7–15分之间, 表示中度炎症; SES-CD评分 > 15 分为重度炎症^[15]; (3)肠道屏障功能: 治疗前后, 采集患者静脉血6 mL, 3500 rpm离心10 min, 收集血清, 采用鲎试剂法检测内毒素(endotoxin, ET)水平, 使用湛江安度斯生物有限公司的显色法鲎试剂盒, 严格遵循无菌、无热原操作规范, 在酶标仪上读取吸光度值; 采用分光光度法检测二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO), 选用或上海酶联生物科技有限公司的人DAO ELISA检测试剂盒, 使用酶标仪在450 nm波长下测定吸光度值; 采用分光光度法检测D-乳酸水平, 选用北京普利莱基因技术有限公司的D-乳酸检测试剂盒, 使用酶标仪或紫外分光光度计在340 nm波长下监测吸光度的变化; (4)营养指标: 治疗前后, 采集患者空腹静脉血5 mL, 采用贝克曼库尔特AU5800系列全自动生化分析仪检测白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、总蛋白(total protein, TP)水平; (5)炎症指标: 治疗前后, 采集患者空腹静脉血3 mL, 采用全自动血球分析仪检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平.

统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计学分析, 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为96.67%(58/60)高于对照组78.33%(47/60)($P<0.05$), 见表3.

2.2 两组肠道状况评分比较 治疗后, 两组CDAI、SES-CD评分均较治疗前下降, 且观察组较对照组更低(均 $P<0.05$), 见表4.

2.3 两组肠道屏障功能比较 治疗后, 两组ET、DAO、D-乳酸水平均较治疗前下降, 且观察组较对照组更低(均 $P<0.05$), 见表5.

2.4 两组营养指标比较 治疗后, 两组ALB、PA、TP水平均较治疗前增加, 且观察组较对照组更高(均 $P<0.05$), 见表6.

2.5 两组炎症指标比较 治疗后, 两组CRP、ESR水平均较治疗前下降, 且观察组较对照组更低(均 $P<0.05$), 见表7.

3 讨论

CD是一种慢性肠道炎症性疾病, CD患者肠道炎症长期存在, 会导致肠道黏膜受损, 肠道屏障功能破坏, 使内毒素、细菌代谢产物等进入血液循环, 加重炎症反应; 同时, 肠道吸收功能障碍和炎症消耗易引发营养不良, 进一步降低机体免疫力, 影响疾病预后^[16]. 肠内营养作为CD营养治疗的首选方式, 不仅能提供营养支持, 还可直接作用于肠道黏膜, 维护肠道屏障功能^[17,18]. 常规营养治疗多采用统一的营养制剂和剂量, 缺乏个性化调整, 难以稳定诱导黏膜愈合及有效修复受损的肠道屏障.

基于循证营养学理念的肠内营养治疗的核心在于运用高质量临床证据, 精准设计低脂、低渣、均衡营养素的特殊配方制剂, 通过鼻饲或口服途径持续供给, 提高营养治疗的针对性和有效性. 本研究结果显示, 相较于对照组, 观察组的临床疗效总有效率更高, 且CDAI、SES-CD评分均更低(均 $P<0.05$), 与既往文献报

表 3 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	60	33(55.00)	15(25.00)	10(16.67)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	60	26(43.33)	12(20.00)	9(15.00)	13(21.67)	47(78.33)
χ^2 值						7.619
P值						0.006

表 4 两组肠道状况评分比较(mean $\pm$ SD, 分)

组别	例数	CDAI评分		SES-CD评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	260.15 $\pm$ 40.61	130.28 $\pm$ 15.21 ^a	6.93 $\pm$ 0.65	1.43 $\pm$ 0.25 ^a
对照组	60	257.73 $\pm$ 41.58	172.35 $\pm$ 19.35 ^a	6.76 $\pm$ 0.61	2.34 $\pm$ 0.31 ^a
t值		0.323	13.240	1.477	17.700
P值		0.748	0.000	0.142	0.000

^aP<0.05, 与同组治疗前相比. CDAI: 克罗恩病疾病活动指; SES-CD: 克罗恩病评分系统.

表 5 两组肠道屏障功能比较(mean $\pm$ SD)

组别	例数	ET(EU/L)		DAO(U/L)		D-乳酸(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	2.21 $\pm$ 0.30	0.29 $\pm$ 0.04 ^a	16.90 $\pm$ 0.78	5.35 $\pm$ 0.65 ^a	12.76 $\pm$ 1.37	5.30 $\pm$ 0.71 ^a
对照组	60	2.15 $\pm$ 0.29	1.33 $\pm$ 0.14 ^a	16.71 $\pm$ 0.74	8.00 $\pm$ 0.92 ^a	12.42 $\pm$ 1.34	8.58 $\pm$ 0.87 ^a
t值		1.114	55.328	1.369	18.223	1.374	22.625
P值		0.268	0.000	0.174	0.000	0.172	0.000

^aP<0.05, 与同组治疗前相比. ET: 内毒素; DAO: 二胺氧化酶.

表 6 两组营养指标比较(mean $\pm$ SD)

组别	例数	ALB(g/L)		PA(mg/L)		TP(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	33.45 $\pm$ 3.72	43.23 $\pm$ 4.62 ^a	220.47 $\pm$ 25.28	319.57 $\pm$ 38.46 ^a	62.34 $\pm$ 7.54	72.12 $\pm$ 8.28 ^a
对照组	60	32.83 $\pm$ 3.87	39.24 $\pm$ 4.17 ^a	222.10 $\pm$ 26.87	285.12 $\pm$ 35.59 ^a	61.82 $\pm$ 7.01	68.15 $\pm$ 7.16 ^a
t值		0.895	4.966	0.342	5.093	0.391	2.809
P值		0.373	0.000	0.733	0.000	0.696	0.006

^aP<0.05, 与同组治疗前相比. ALB: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TP: 总蛋白.

道类似^[19,20]. 提示, 基于循证营养学理念的CD肠内营养治疗可改善患者的肠道状况, 提高临床疗效. 分析原因为, 循证营养学理念的肠内营养治疗根据患者疾病活动度选择低渣型或短肽型制剂, 并精确计算的营养供给, 可减少肠道抗原负荷; 同时, 要素型肠内营养可抑制促

炎因子释放, 促进调节性T细胞分化, 能够直接减轻黏膜炎症; 此外, 高能量密度与足量蛋白质提供黏膜修复所需底物, 能够加速溃疡愈合.

ET是革兰阴性菌细胞壁成分, 其水平升高提示肠道通透性增加和细菌易位; DAO是肠黏膜细胞内的酶, 其

表 7 两组炎症指标比较(mean ± SD)

组别	例数	CRP(mg/L)		ESR(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	24.54 ± 2.61	8.13 ± 0.98 ^a	30.75 ± 3.46	19.19 ± 2.31 ^a
对照组	60	25.12 ± 2.83	13.12 ± 1.24 ^a	31.34 ± 3.57	25.20 ± 2.64 ^a
<i>t</i> 值		1.167	24.456	0.919	13.271
<i>P</i> 值		0.246	0.000	0.360	0.000

^a*P*<0.05, 与同组治疗前相比. CRP: C 反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率.

释放增加反映黏膜损伤; D-乳酸则是肠道细菌代谢产物, 其水平升高同样表明肠道屏障功能受损. 本研究结果显示, 相较于对照组, 观察组ET、DAO、D-乳酸水平均更低(均*P*<0.05), 与既往文献报道类似^[21,22]. 肠内营养治疗有助于促进患者肠道屏障功能的恢复. 其机制在于, 循证营养治疗通过提供易于吸收的营养成分并维持肠道微环境稳定, 能够支持受损肠黏膜的修复过程. 短肽型或要素型肠内营养制剂因其预消化特性, 无需复杂消化过程即可被肠上皮细胞直接利用, 不仅提高了营养吸收效率, 也减少未消化食物成分对敏感肠黏膜的刺激; 同时, 要素型营养制剂中的中链甘油三酯等特定脂类结构具有调节肠道菌群的作用, 能够选择性促进如副拟杆菌、柔嫩梭菌群等有益共生菌的定植与增殖^[23]. 此外, 无乳糖配方及低渣设计可减少致病菌增殖, 对维持肠上皮紧密连接蛋白的正常表达产生积极影响. 由此可实现菌群结构优化, 一方面通过竞争性抑制机制限制致病菌的附着与易位, 另一方面, 有益菌代谢产生的短链脂肪酸(如丁酸)为结肠上皮细胞提供关键能量来源, 并参与强化上皮细胞间的紧密连接结构, 从而从微生物生态和黏膜结构两个层面共同巩固肠道屏障功能^[23].

ALB和TP是反映机体蛋白质储备的重要指标, PA则因其半衰期短, 能更敏感地反映近期营养状况的变化; 这些指标的提升表明患者的营养状况得到显著改善. 本研究结果显示, 相较于对照组, 观察组ALB、PA、TP水平均更高(均*P*<0.05), 与既往文献报道类似^[24].

这表明循证导向的肠内营养能够更精准地纠正负氮平衡, 改善整体营养状况. 其机制不仅包括精确设定能量与蛋白质摄入目标, 也涉及通过低渣、无乳糖等配方减轻肠黏膜免疫激活, 降低因食物抗原诱发的局部炎症与蛋白丢失. 同时, 足量蛋白质与能量供应有助于抑制泛素-蛋白酶体途径介导的肌肉蛋白分解, 逆转高分解代谢状态, 促进机体蛋白质合成与营养状况的恢复. 此外, 营养状态的改善与免疫功能的恢复形成正向循环, 且充足的蛋白质与能量供给不仅支持黏膜修复, 也为肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)提供代谢

支持, 维持肠道免疫稳态, 进一步增强黏膜防御能力.

CRP和ESR是反映系统性炎症的敏感指标, 其水平下降表明炎症活动得到有效控制. 本研究结果显示, 相较于对照组, 观察组CRP、ESR水平均更低(均*P*<0.05), 与既往文献报道类似^[25]. 提示, 基于循证营养学理念的肠内营养治疗可改善CD患者的炎症水平. 分析原因, 短肽型或要素型肠内营养配方可通过调节肠道菌群结构与多样性, 促进双歧杆菌、乳酸杆菌有益菌的增殖, 抑制大肠埃希菌等潜在致病菌的生长, 从而改善肠道菌群失调状态; 菌群稳态的恢复有助于增强肠黏膜屏障完整性, 减少ET和细菌易位, 进而减轻全身炎症反应. 同时, 上述有益菌代谢产生的丁酸盐等短链脂肪酸, 不仅能为结肠上皮细胞提供能量, 还具有免疫调节与抗炎作用, 可通过激活G蛋白偶联受体及抑制组蛋白去乙酰化酶, 促进调节性T细胞分化, 并抑制促炎性辅助性T细胞1和辅助性T细胞17的过度活化. 同时, 循证营养方案中谷氨酰胺、ω-3脂肪酸等特定营养素, 可通过调控免疫细胞功能与炎症信号通路发挥治疗作用. 谷氨酰胺作为免疫细胞的关键能源物质, 可增强GALT功能, 促进抗炎因子如白介素-10的表达, 并抑制NF-κB等炎症通路的激活^[26]. ω-3脂肪酸则通过竞争性抑制花生四烯酸代谢, 减少前列腺素E2与白三烯B4等促炎介质的生成, 从而系统性地减轻炎症反应^[27]. 这种从“菌群-免疫”轴到“营养-免疫”轴的双重调节, 构成了该方案有效控制肠道及全身炎症的深层机制.

4 结论

综上所述, 基于循证营养学理念的肠内营养治疗可提高CD患者的临床疗效, 改善肠道状况, 修复其肠道屏障功能, 改善营养状况, 降低炎症水平.

文章亮点

实验背景

克罗恩病(Crohn's disease, CD)作为一种慢性炎症性肠

病, 其伴随的营养不良与肠道屏障功能受损是影响预后的核心难题; 当前临床常规营养支持虽能提供基础能量, 但在精准调控炎症、主动修复肠黏膜方面存在显著局限, 亟需引入更先进的营养治疗策略以突破疗效瓶颈。

实验动机

本研究的核心动机是解决常规营养支持“一刀切”模式的不足, 旨在验证基于循证营养学理念的肠内营养方案, 能否在提供营养的同时, 实现对肠道屏障、炎症水平及疾病活动的多靶点调控, 从而为CD的非药物治疗提供高等级证据。

实验目标

本研究旨在系统评估基于循证营养学理念的肠内营养方案对轻中度活动期CD患者的多重疗效, 核心目标包括验证其在改善临床疗效、修复肠道屏障功能、优化营养状态及控制系统性炎症方面的综合收益, 以推动临床营养实践从“支持”向“治疗”的战略转型。

实验方法

本研究采用前瞻性随机对照设计, 创新性地将循证医学“证据检索-方案制定-动态调整”三步法融入营养治疗全程, 通过根据疾病活动度、耐受性预设动态调整规则, 实现了营养干预的高度个体化与精准化, 确保了治疗方案的循证性与可执行性。

实验结果

本研究成功证实了基于循证营养学理念的肠内营养方案在所有预设目标上均显著优于常规支持, 其不仅在临床疗效总有效率上展现出绝对优势, 更在肠道屏障修复、营养指标提升及炎症水平控制等多个维度取得了统计学与临床意义上的显著改善, 标志着营养治疗可作为有效的疾病修饰疗法。

实验结论

本研究首次系统提出“基于循证营养学理念的肠内营养方案”可作为CD的一种疾病修饰性非药物治疗法, 其新发现在于该方案能同时实现营养支持、屏障修复与抗炎的多重效应; 本研究归纳并证实了通过“菌群-免疫”轴与“营养-免疫”轴的双重调节是实现该效应的核心机制, 为未来临床实践提供了新范式。

展望前景

本研究的经验在于证实了个体化与动态监测在营养治疗中的关键价值; 未来研究应聚焦于利用宏基因组学等先进技术深入解析其调节肠道菌群的具体机制, 并开展

多中心、长期随访研究以验证其对患者手术率、复发率等远期硬终点的影响, 最佳方法是设计更大样本量的随机对照试验并结合真实世界数据予以佐证。

参考文献

- 1 张晓晓, 张旭, 梅俏, 胡乃中, 张爽. 生物制剂治疗中克罗恩病患者血清C反应蛋白/白蛋白比值的临床研究. 现代消化及介入诊疗 2022; 27: 1586-1589 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2022.12.021]
- 2 李文波, 王昭珏, 刘炜, 刘婧娟, 李梦魁, 马莉, 张晓燕, 秦菁, 周梦园, 牛梓涵, 朱庆莉. 经腹肠道超声和磁共振小肠造影对小肠受累克罗恩病诊断价值的对比研究. 临床内科杂志 2024; 41: 451-455 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.004]
- 3 Villablanca EJ, Selin K, Hedin CRH. Mechanisms of mucosal healing: treating inflammatory bowel disease without immunosuppression? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 493-507 [PMID: 35440774 DOI: 10.1038/s41575-022-00604-y]
- 4 李冰洋, 刁娜, 刘馨宇, 林敏芝, 昆康, 高翔. 全肠内营养治疗对克罗恩病患者血浆氨基酸水平的影响. 中华炎症肠病杂志 2023; 7: 255-260 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20230505-00073]
- 5 杨敏, 吴润秋, 陈文馨, 乔雪, 杨辉. 短肽型全肠内营养疗法对克罗恩病患者体格生长及营养状态的影响. 中国当代儿科杂志 2024; 26: 933-939 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2404090]
- 6 李双, 凌方梅, 李俊蓉, 陈翌东, 徐明阳, 朱良如. 肠内营养及其联合治疗在成人克罗恩病患者中的研究进展. 中华临床营养杂志 2022; 30: 340-345 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20220910-00191]
- 7 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州). 中华消化杂志 2024; 44: 100-132 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20240109-00010]
- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). 中华消化杂志 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
- 9 Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, Joly F, Klek S, Krznaric Z, Ockenga J, Schneider S, Shamir R, Stadelova K, Bender DV, Wierdsma N, Weimann A. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2023; 42: 352-379 [PMID: 36739756 DOI: 10.1016/j.clnu.2022.12.004]
- 10 朱麒麟, 史肖华, 郑家驹, 庞智. 临床肠内营养支持治疗小肠克罗恩病疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 1390-1392 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.11.031]
- 11 中华医学会肠内肠外营养学分会, 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病营养诊疗共识. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2021; 11: 8-15 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.01.002]
- 12 Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, Warusavitarne J, Agrawal M, Allocca M, Atreya R, Battat R, Bettenworth D, Bislenghi G, Brown SR, Burisch J, Casanova MJ, Czuher-Dochan W, de Groof J, El-Hussuna A, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gisbert JP, Sabino JG, Hanzel J, Holubar S, Iacucci M, Iqbal N, Kapizioni C, Karmiris K, Kobayashi T, Kotze PG, Luglio G, Maaser C, Moran G, Noor N, Papamichael K, Peros G, Reenaers C, Sica G, Sigall-Boneh R, Vavricka SR, Yanai H, Myreliid P, Adamina M, Raine T. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024; 18: 1531-1555 [PMID: 38877997 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae091]
- 13 Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stadelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Forbes A, Montoro M, Burgos Peláez R. [ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease]. *Nutr Hosp* 2022; 39: 678-703 [PMID: 35014851 DOI: 10.20960/nh.03857]
- 14 李晓辉, 鞠静怡, 杨清露, 殷鹏云, 杨娇兰, 张萃, 刘端钦, 刘占举, 孙晓敏. 阿达木单抗抗体原研药及其类似药治疗克罗恩病的有效

- 性和安全性. 中华消化杂志 2025; 45: 177-181 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20240712-00275]
- 15 张爽, 张朋悦, 叶云, 王伟伟, 梅俏, 胡乃中. 接受生物制剂治疗克罗恩病患者的营养风险与临床内镜特征分析. 胃肠病学 2023; 28: 36-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2023.01.007]
 - 16 曹品娟, 贾俊婉, 王谊, 林梦月, 朱宇倩, 陈亚梅. 克罗恩病患者鼻胃管家庭肠内营养自我管理体验的质性研究. 解放军护理杂志 2022; 39: 54-56, 65 [DOI: 10.3969/j.issn.2097-1826.2022.07.014]
 - 17 黄龙, 郭坤, 方健, 陶磊, 涂建成. 全肠内营养诱导缓解治疗成人克罗恩病的疗效分析. 肠外与肠内营养 2023; 30: 139-143 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2023.03.003]
 - 18 Jiang J, Chen L, Chen Y, Chen H. Exclusive enteral nutrition remodels the intestinal flora in patients with active Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 212 [PMID: 35501724 DOI: 10.1186/s12876-022-02293-y]
 - 19 符常军, 江小鸽, 徐逸霖. 健脾化湿汤联合西药对中度活动期克罗恩病患者炎症活动指标的影响. 四川中医 2024; 42: 86-88 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3649.2024.5.sczy202405023]
 - 20 尹洁, 杨华, 郑艳青, 郑畅. CDIED联合部分肠内营养在克罗恩病患者营养状况及生活质量改善中的应用研究. 现代消化及介入诊疗 2025; 30: 189-195 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2025.02.013]
 - 21 诸小飞, 傅恺, 曹婷婷. 奥曲肽联合早期肠内营养对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子的影响. 中国老年学杂志 2022; 42: 588-590 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.03.023]
 - 22 陈朴, 赵静, 吴琼, 汤有才, 齐玉敏. 不同营养支持方式对脓毒症患儿肠道屏障功能及肠源性感染指标的影响. 中华医院感染学杂志 2023; 33: 142-146 [DOI: 10.11816/cn.ni.2023-213007]
 - 23 付稀钰, 赵敏洁, 冯凤琴. 中链脂肪酸基于肠道微生态改善代谢综合征的研究进展. 食品科学 2023; 44: 417-428 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-20220801-003]
 - 24 徐晓, 陈涛, 尹强龙. 英夫利西单抗治疗小肠克罗恩病的效果及对克罗恩内镜简化评分、血常规、营养指标的影响. 中国基层医药 2022; 29: 889-894 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2022.06.018]
 - 25 孙振亚, 宋天润, 陈宇升, 郭振, 曹磊, 李毅, 朱维铭. 术前全肠外营养与肠内联合肠外营养对克罗恩病手术治疗效果影响的比较分析. 中国实用外科杂志 2024; 44: 183-189 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.02.14]
 - 26 李宇飞, 赵挺威, 乐文涛, 张丰. 谷氨酰胺与肠道损伤的关系及相关机制的研究进展. 国际外科学杂志 2024; 51: 354-360 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115396-20240429-00129]
 - 27 Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans* 2017; 45: 1105-1115 [PMID: 28900017 DOI: 10.1042/BST20160474]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 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28个省、市、自治区和171位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的月刊杂志, 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人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

ENO3在结肠癌的临床意义及调控机制研究

张秋颖, 高德, 赵冬梅, 张强, 霍大伟, 李越

张秋颖, 高德, 张强, 霍大伟, 李越, 宁夏第五人民医院肿瘤外科 宁夏回族自治区石嘴山市 753000

赵冬梅, 石嘴山市第二人民医院放射科 宁夏回族自治区石嘴山市 753000

张秋颖, 副主任医师, 主要从事肿瘤外科疾病的相关研究.

作者贡献分布: 主要数据分析和文章起草由张秋颖完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理由高德、张强及霍大伟完成; 文章修改和审阅由赵冬梅和李越完成.

通讯作者: 张秋颖, 本科, 副主任医师, 753000, 宁夏石嘴山市大武口区朝阳西街168号, 宁夏第五人民医院肿瘤外科. 18809523777@139.com

收稿日期: 2025-09-03

修回日期: 2025-10-05

接受日期: 2025-11-14

在线出版日期: 2025-11-28

Clinical significance and regulatory mechanism of *ENO3* in colon cancer

Qiu-Ying Zhang, De Gao, Dong-Mei Zhao, Qiang Zhang, Da-Wei Huo, Yue Li

Qiu-Ying Zhang, De Gao, Qiang Zhang, Da-Wei Huo, Yue Li, Department of Surgical Oncology, The Fifth People's Hospital of Ningxia, Shizuishan 753000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Dong-Mei Zhao, Department of Imaging Medicine, Shizuishan Second People's Hospital, Shizuishan 753000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Corresponding author: Qiu-Ying Zhang, Bachelor's Degree, Associate Physician, Department of Surgical Oncology, The Fifth People's Hospital of Ningxia, No. 168 Chaoyang West Street, Dawukou District, Shizuishan 753000, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 18809523777@139.com

Received: 2025-09-03

Revised: 2025-10-05

Accepted: 2025-11-14

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

Colon cancer (COAD) is a common gastrointestinal tumor, with its incidence and mortality rates rising year by year. There is a need to identify precise prognostic genes to predict patient outcomes. Basic research has found that *ENO3* (enolase 3) expression is associated with glycolysis in COAD tumors.

AIM

To explore the expression and prognostic value of *ENO3* in colon cancer, and to clarify its potential regulatory mechanisms.

METHODS

COAD related data were downloaded from the Cancer Genome Atlas database to analyze the expression of *ENO3* gene and its correlation with clinical features. Kaplan-Meier analysis was performed to assess the relationship between *ENO3* gene expression and patient prognosis. The independent prognostic value of *ENO3* gene was evaluated through COX regression analysis. The potential mechanism of *ENO3* gene in COAD was clarified through enrichment analysis and immune infiltration analysis.

RESULTS

The expression level of *ENO3* gene in COAD was higher than that in normal colon tissue ($P < 0.05$). COX regression analysis revealed that *ENO3* gene is an independent prognostic factor for COAD patients ($P < 0.05$). Functional enrichment analysis showed that the *ENO3* gene is closely related to material transport and cell proliferation. In addition, the expression of *ENO3* gene was correlated with the expression of immunosuppressants ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ENO3, as a potential prognostic marker for COAD, par-

ticipates in various molecular regulatory pathways. This finding may provide a direction for immunotherapy of COAD.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; *ENO3*; Prognosis; The Cancer Genome Atlas; Bioinformatics analysis

Citation: Zhang QY, Gao D, Zhao DM, Zhang Q, Huo DW, Li Y. Clinical significance and regulatory mechanism of *ENO3* in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(11): 926-936
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/926.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.926>

摘要

背景

结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)是常见的胃肠道肿瘤, 发病率与死亡率逐年上升, 需要寻找精确的预后基因来预测患者预后. 在基础研究中发现烯醇化酶3(enolase 3, *ENO3*)的表达与COAD肿瘤的糖酵解有关.

目的

分析*ENO3*在结肠癌中的表达和预后情况, 并揭示其在COAD中的潜在分子作用机制.

方法

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库下载COAD表达相关数据, 分析*ENO3*基因表达情况及其与临床特征的相关性. Kaplan-Meier分析*ENO3*基因表达和患者预后的关系. 进一步通过COX回归分析评估*ENO3*基因的独立预后价值. 通过富集分析和免疫浸润分析, 探究*ENO3*基因在COAD发病中的潜在分子作用.

结果

COAD中的*ENO3*基因表达水平高于正常结肠组织($P<0.05$). COX回归分析发现, *ENO3*基因是COAD患者的独立预后因子($P<0.05$). 功能富集分析结果显示, *ENO3*基因与物质运输和细胞增殖密切相关. 此外, *ENO3*基因表达与免疫抑制剂表达相关($P<0.05$).

结论

*ENO3*作为COAD潜在的预后标志物, 参与多种分子调控通路, 可能为免疫治疗提供方向.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; *ENO3*基因; 预后; 癌症基因组图谱; 生物信息学分析

核心提要: 烯醇化酶3(enolase 3, *ENO3*)在结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)中高表达且不利于预后, 可独立预测不良预后及作为治疗COAD的靶点. *ENO3*通过增强糖酵解可直接促进肿瘤生长, 调节免疫相关基因重塑肿瘤微环境导致免疫抑制, 肿瘤恶化.

文献来源: 张秋颖, 高德, 赵冬梅, 张强, 霍大伟, 李越. *ENO3*在结肠癌的临床意义及调控机制研究. 世界华人消化杂志 2025; 33(11): 926-936

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/926.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.926>

0 引言

结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)是最常见的胃肠道恶性肿瘤, 其发病率全球排位第3, 是当今沉重的健康负担. 近年来, COAD在全球范围内的发病率仍持续增长^[1]. 烯醇酶(enolase, *ENO*)是由Lohman和Mayerhof于1934年在研究肌肉提取物中3-磷酸甘油酸转化为丙酮酸的过程中发现的^[2]. *ENO3*是*ENO*基因家族的成员之一, 该基因编码的蛋白在糖酵解过程中发挥重要作用, 并且在不同癌症中异常表达^[3]. 目前, 对于*ENO3*基因在COAD的研究主要集中在该基因与糖酵解途径的关系, 而缺少对该基因在肿瘤的发生、发展、临床病理特征和免疫方面的研究^[4]. 因此, 本研究利用公共数据库中有关COAD的基因表达及相关临床数据来分析*ENO3*基因在COAD中的表达情况, 评估该基因与COAD患者临床病理特征的关系, 并探索其预后价值. 此外, 通过富集分析探索潜在的调控机制, 分析该基因与免疫抑制剂的相关性, 以期COAD的预防和治疗提供新的生物标志物.

1 材料和方法

1.1 材料 数据来源: 癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)是美国国家癌症研究所和美国人类基因组研究所共同监督的一个项目. 首先, 使用UCSC Xena(<https://xenabrowsers.net/datapage/>)下载TCGA-COAD的RNAseq数据及相关临床病理信息, 如年龄、性别、病理分期和T分期等. 排除临床信息及表达信息不全的样本, 研究最终纳入474例患者. 根据*ENO3*基因的中位表达值, 将患者分为高表达组和低表达组. 许多研究结果表明T分期(肿瘤大小和位置)与COAD的进展密切相关, 因此本研究将T分期纳入分析^[5,6]. 值得注意的是, TCGA中的T分期和临床分期是根据AJCC癌症分期指南划分的. 具体而言, T1: 肿瘤侵犯黏膜下层; T2: 肿瘤侵犯固有肌层; T3: 肿瘤穿透固有肌层到达结直肠旁组织; T4: 肿瘤侵犯脏层腹膜, 或侵犯邻近器官或结构. 临床分期

(S)是按照TNM分期进一步划分的, 具体划分见补充材料。其次, 使用人类蛋白图谱(<https://www.proteinatlas.org>)研究*ENO3*蛋白在正常和COAD组织中的表达情况。此外, 采用基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>)中的GSE39582数据集进行验证。

1.2 方法 预后分析: 利用Kaplan-Meier曲线呈现*ENO3*基因表达水平与COAD患者预后的关系。使用COX回归分析得出与COAD患者预后相关的独立因子, 性别男、年龄 ≤ 60 、病理分期S1和T分期T1作为参考水平。基于多因素COX回归结果, 构建列线图预测COAD患者生存情况。创建Harrell一致性指数和校准图, 以评估列线图可靠性和准确性。

1.3 差异表达基因筛选 Limma(Linear models for microarray data)是一种基于广义线性模型的差异表达筛选方法。使用R软件包Limma(Version 3.40.6)进行差异分析, 获得*ENO3*基因高低表达两组之间的显著差异基因。阈值为 $|\text{Log}_2(\text{Fold change})| > 1.5$ 和 $P < 0.05$ 。结果采用火山图和热图呈现。

1.4 富集分析 基因本体论(gene ontology, GO)分析、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析和基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA), 均采用R软件包ClusterProfiler(Version 3.14.3)。通过GO分析研究差异基因的细胞组分、分子功能及生物过程。同时对差异基因可能涉及的KEGG信号通路进行分析。最后利用GSEA进一步研究*ENO3*基因潜在的调控机制。 $P < 0.05$ 和发现错误率 < 0.1 认为具有统计学意义。

1.5 *ENO3*基因与免疫抑制剂的相关性 利用TISIDB(cis.hku.hk/TISIDB/index.php)平台, 挖掘*ENO3*基因表达与免疫抑制剂的相关性。用Spearman方法分析免疫检查点抑制剂与*ENO3*基因表达的相关性。 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

统计学处理 生物信息学分析及绘图使用R版本3.6.3, 统计学分析使用SPSS 25.0软件。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线判断*ENO3*基因在COAD中的诊断价值, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。采用K-S拟合优度检验处理连续性数据。对符合正态分布的数据以平均值 $\pm$ 标准误差表示, 组间比较采用Student-*t*检验或对方差分析(analysis of variance, ANOVA); 对不符合正态分布的数据, 通过四分位数(Q1-Q4)表示, 并通过秩和检验分析组间差异。卡方检验分析各临床特征中COAD患者在*ENO3*基因高低表达两组的分布情况。 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 COAD患者*ENO3*基因的表达水平 *ENO3*基因在不同癌种中的表达情况见图1A, *ENO3*基因在大多数癌种中都显著差异表达, 并在COAD中表达水平显著上调($P < 0.001$)。利用TCGA-COAD数据做配对和非配对样本分析, 结果均显示COAD中*ENO3*基因表达水平显著高于正常组织($P < 0.05$)(图1B和C)。ROC曲线结果表明*ENO3*基因表达水平对COAD有较高的诊断价值(AUC = 0.81)(图1D)。通过对*ENO3*的免疫组织化学分析发现COAD组织呈现阳性而正常组织呈阴性(图1E)。

2.2 *ENO3*基因的表达与临床特征的关系 COAD患者根据*ENO3*表达水平的中位数(0.9059)将患者分为*ENO3*高表达组, *ENO3*低表达组, 进而比两组的临床特征。卡方检验结果显示*ENO3*基因表达与病理分期、性别、T分期和年龄无关, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。进一步ANOVA和秩和检验结果显示*ENO3*基因表达与COAD的各临床特征相关性无统计学意义($P > 0.05$)(图2)。

2.3 *ENO3*表达在COAD中的预后价值 相较于*ENO3*基因低表达组患者, *ENO3*基因高表达组患者的总生存率更低($P < 0.05$)(图3A)。此外, 按照临床参数将COAD样本分为不同的亚组, 探究各个亚组中*ENO3*基因表达水平与预后的关系, 发现在T分期T3[HR(95%CI): 1.85(1.07-3.19), $P < 0.05$]和病理分期S2[HR(95%CI): 2.59(1.18-5.67), $P < 0.05$]亚组中*ENO3*基因高表达与不良预后相关, 差异有统计学意义(图3B)。

为了探究*ENO3*基因的独立预后价值, 单变量COX分析结果显示T分期、病理分期和*ENO3*基因都是COAD患者重要的预后因子($P < 0.05$)(表2)。将 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素COX分析中, 结果显示年龄、病理分期和*ENO3*基因都是COAD患者的独立预后因子($P < 0.05$)。

由独立预后因子组成的列线图, 结果显示*ENO3*基因对COAD患者的预后生存率起重要作用(图3C)。模型总体的一致性指数为0.738, 说明列线图的预测能力良好(图3D)。并在GSE39582数据集进行了验证, 结果显示模型总体在验证集中一致性为0.644(图3E和F)。所有结果都表明在COAD患者中*ENO3*基因表达增加与预后不良有关。

2.4 功能富集分析 利用Limma方法筛选*ENO3*基因高低两组之间的差异基因, 结果有183个显著差异表达基因, 其中有125个上调基因和58个下调基因(图4A)。使用热图显示前10上调基因和前10下调基因(图4B)。采用GO和KEGG通路分析探索差异基因的潜在机制。通过差异基因的功能注释后, 分析出差异基因主要集中在物质运输和酶促反应, 如阴离子跨膜转运、无机阴离子跨膜转运蛋白、水解酶活性和碳氧裂解酶活性等, 以及一些生物

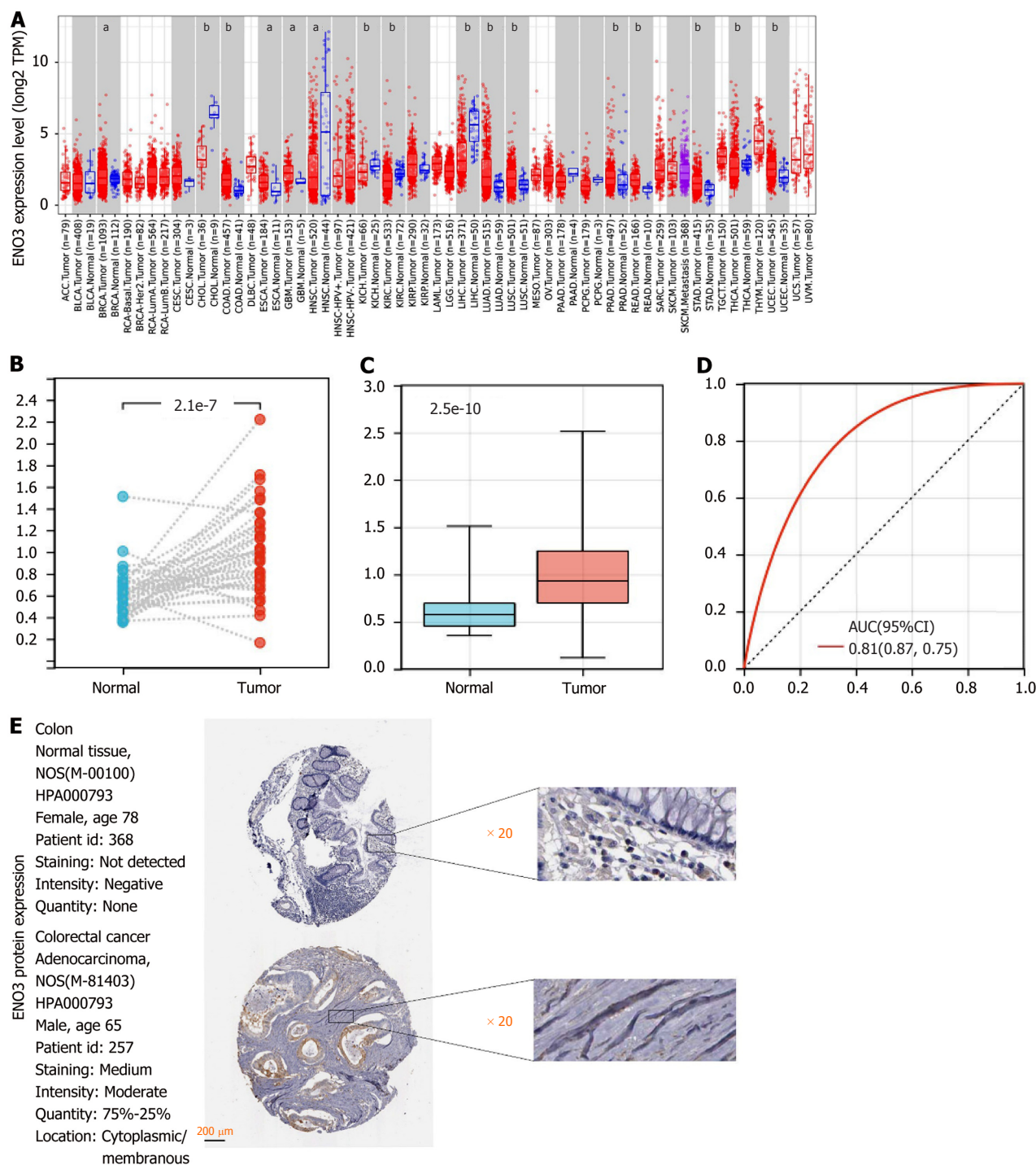


图 1 *ENO3*在结肠癌中高表达. A: *ENO3*在泛癌中的表达, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; B: *ENO3*在结肠癌中和正常结肠组织的表达比较; C: *ENO3*在结肠癌中和配对样本结肠癌旁组织的表达比较; D: 受试者工作特征评估*ENO3*诊断结肠癌效能; E: 人类蛋白图谱数据库中的*ENO3*分别在正常组织与结肠癌组织中的免疫组化.

学过程, 如阴离子运输、氢化物运输、pH调节和氯化物运输管制等(图4C-E). 通过差异基因的通路富集, 我们发现主要集中在小肠消化液分泌通路, 如胰液分泌、胆汁分泌和收集导管分泌等(图4F).

此外, 利用GSEA挖掘*ENO3*基因在COAD相关的机制, 我们发现主要集中在肿瘤相关信号通路, 与DNA复制、RNA聚合酶、碱基切除修复、乙醛酸盐和二羧酸

盐代谢和Notch信号通路呈正相关($P < 0.05$)(图5A-E), 与附着斑、黏合连接、机动蛋白细胞骨架调节和醛固酮调节的钠重吸收呈负相关($P < 0.05$)(图5F-I).

2.5 COAD中*ENO3*基因表达与免疫检查点的相关性 采用TISIDB平台分析*ENO3*基因表达水平与免疫检查点之间的相关性, 发现*ENO3*基因与PVRL2、CD160和ADORA2A呈正相关($P < 0.05$)(图6A-C), 与KDR、

表 1 *ENO3*基因的表达量和COAD临床病理特征的关系

临床特征	ENO3表达[n(%)]		χ^2	P值
	低表达(n = 237)	高表达(n = 237)		
病理分期			0.832	0.842
S1	43(9.1)	36(7.6)		
S2	94(19.8)	99(20.9)		
S3	65(13.7)	68(14.3)		
S4	35(7.4)	34(7.2)		
性别			2.742	0.098
女	103(21.7)	121(25.5)		
男	134(28.3)	116(24.5)		
T分期			3.214	0.360
T1	6(1.3)	4(1)		
T2	44(9.3)	35(7.4)		
T3	164(34.6)	165(34.8)		
T4	23(4.9)	33(7.0)		
年龄			0.250	0.617
≤60	74(15.6)	69(14.6)		
>60	163(34.4)	168(35.4)		

COAD: 结肠癌.

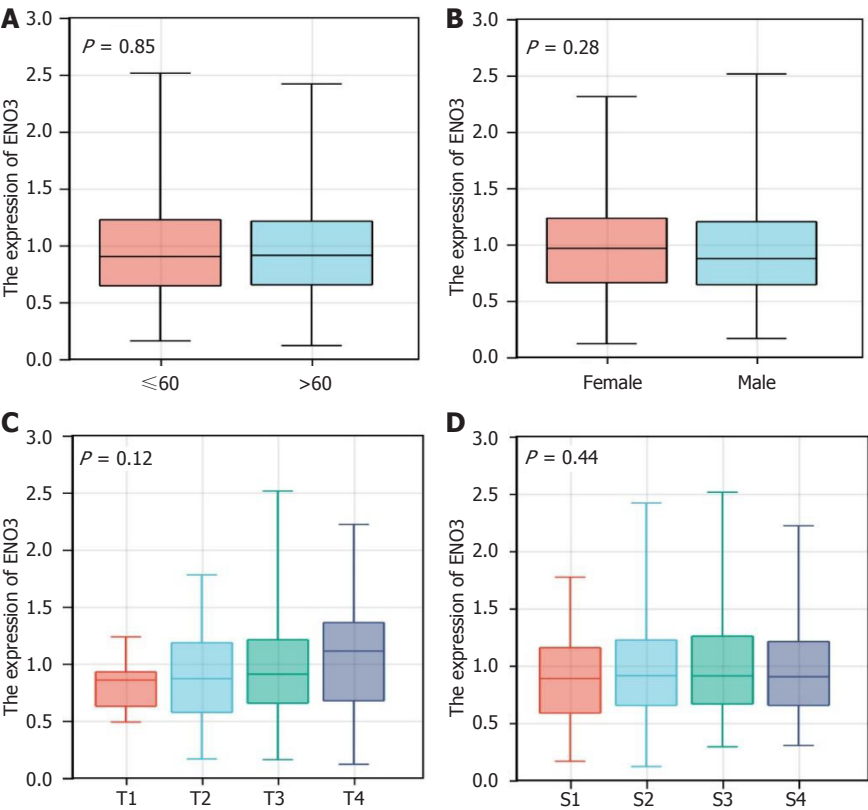


图 2 *ENO3*表达与临床病理特征的关系. A: *ENO3*在年龄亚组中的表达比较; B: *ENO3*在性别亚组中的表达比较; C: *ENO3*在T亚组中的表达比较; D: *ENO3*在S亚组中的表达比较.

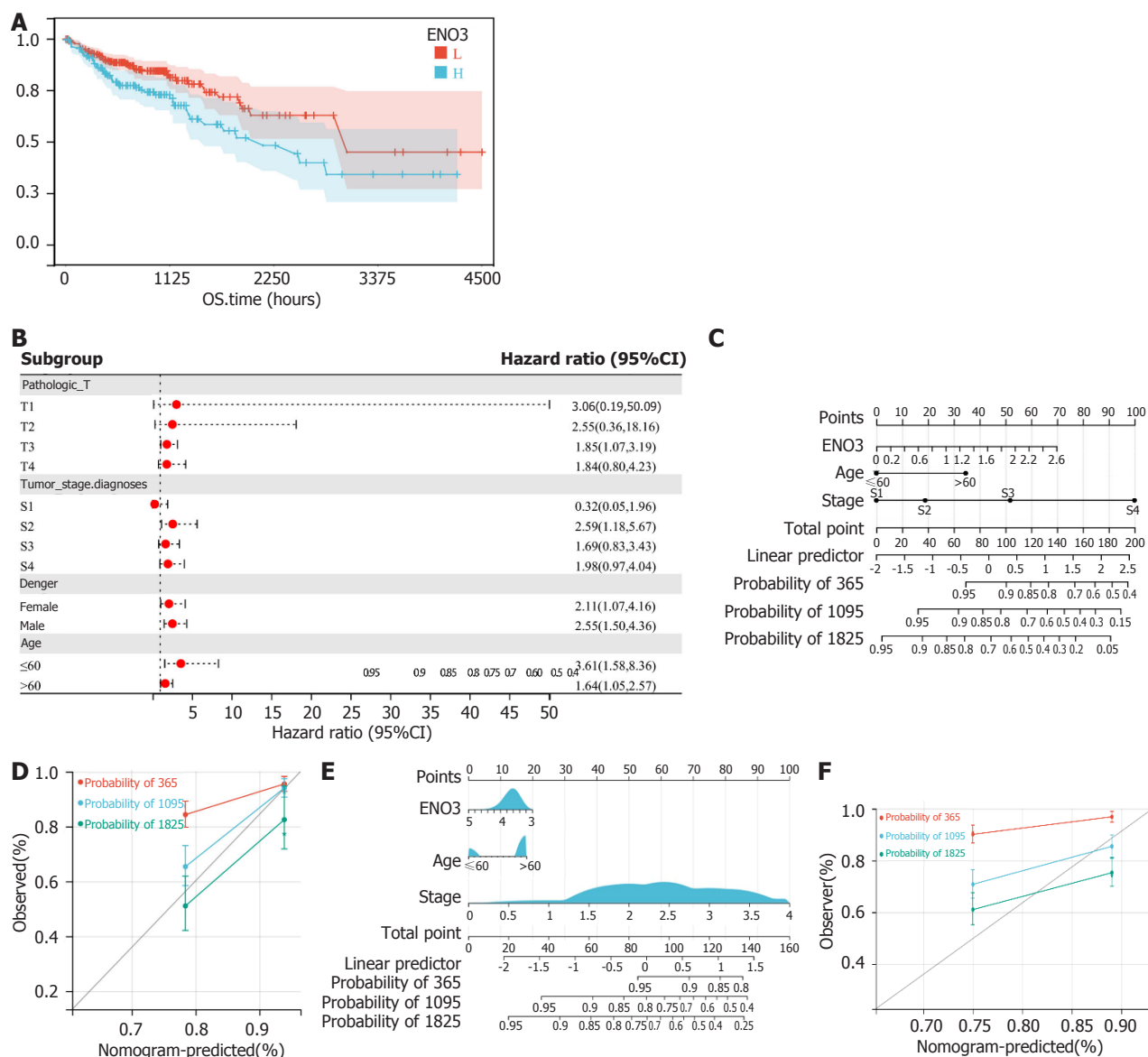


图3 结肠癌患者中*ENO3*基因高表达与不良预后相关. A: KM分析; B: *ENO3*在亚组中的生存分析; C: 基于独立影响预后构建的列线图(训练集); D: 列线图的校准曲线(训练集); E: 基于独立影响预后构建的列线图(验证集); F: 列线图的校准曲线(验证集). OS: 总生存期.

TGFBR1、PDCD1LG2、HAVCR2、TIGIT和IL10RB呈负相关($P<0.05$), 差异均有统计学意义(图6D-I).

3 讨论

COAD是一种普遍且高致死率的恶性肿瘤, 其发病率呈逐年上升的趋势. 有研究表明, 早期COAD患者生存率可达到90%, 但晚期患者的生存率仅15%^[7]. 癌症早期诊断主要依靠肿瘤标志物进行筛选和诊断, 但COAD常规肿瘤标志物, 如CEA、CA199和CA155等, 都不是COAD特异的肿瘤标志物^[8,9]. 因此, 探索新的COAD肿瘤标志物对COAD的早期诊断和靶向治疗显得至关重要.

*ENO3*基因为烯醇化酶家族的一员, 通过调控糖酵解途径和催化2-磷酸甘油过程在细胞中发挥作用^[10]. 多

项研究表明^[3,11], *ENO3*基因在肝癌、胃癌和肾癌的进展中起重要作用. 然而, *ENO3*基因在COAD作用机制仍未阐明.

本研究使用TCGA数据库获得了474例COAD患者数据, 通过COAD组织和正常组织*ENO3*基因表达的比较, 以及*ENO3*基因与临床特征关系的分析, 得出*ENO3*基因在COAD组织中高表达且与临床特征相关性无统计学意义. 我们推断*ENO3*基因高表达可能不受上述临床特征的影响而促进COAD的进展. 同时, 通过*ENO3*基因在COAD中的高诊断效能, 可以推测出*ENO3*基因可能是COAD潜在的诊断标志物. 综合COX回归分析和列线图的结果, 表明*ENO3*基因在COAD患者的预后中发挥重要作用.

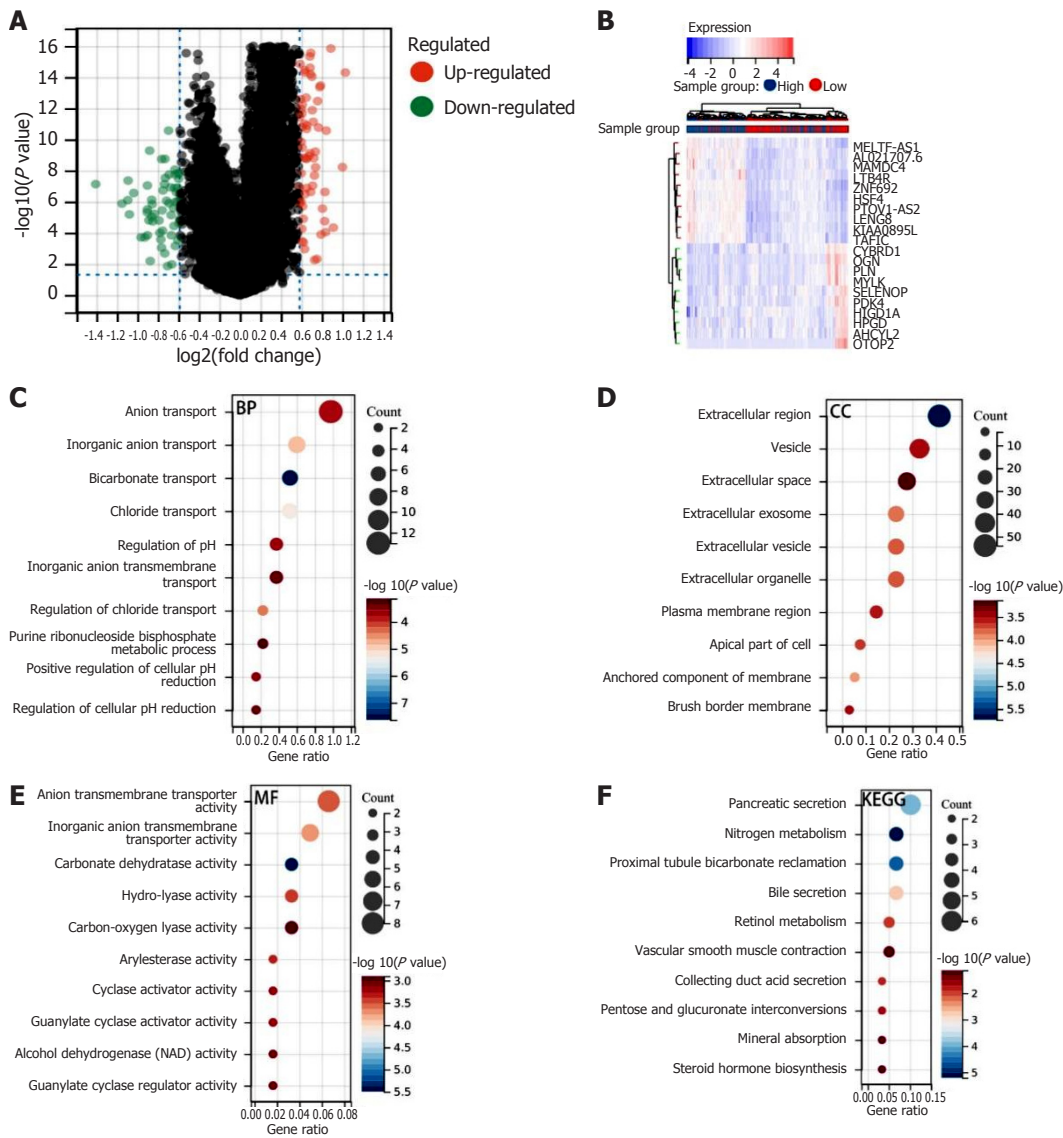


图 4 功能富集分析的结果. A: *ENO3*高表达与*ENO3*低表达组间的差异基因火山图; B: *ENO3*高表达与*ENO3*低表达组间的差异基因热图; C: 差异基因在基因本体论数据库中富集的生物过程通路; D: 差异基因在GO数据库中富集的细胞组分通路; E: 差异基因在GO数据库中富集的分子功能通路; F: 差异基因在KEGG中富集的通路. GO: 基因本体论; KEGG: 京都基因与基因组百科全书.

该研究发现的*ENO3*在COAD中高表达且不利于预后与多数研究一致. 如Mao等^[12]研究在基于糖酵解和缺氧联合基因构建COAD预后预测模型时, 也发现*ENO3*在肿瘤中高表达^[12]. Pan等^[13]研究表明在结肠癌中, *ENO3*是高表达, 且与不良预后相关^[13]. 该研究中发现高低*ENO3*表达分组的差异表达基因也富集在糖酵解途径, 说明*ENO3*基因参与了肿瘤细胞的糖酵解过程; 通过*ENO3*基因的GSEA分析发现, *ENO3*基因在COAD中与黏着斑、Notch信号通路和DNA复制等经典的肿瘤相关信号通路密切相关. 这些信号通路直接或间接调控细胞活动, 如黏附、迁移、分化、增殖和细胞凋亡^[12-14]. 这些结果提示*ENO3*基因参与了COAD发展, 与已报道的*ENO3*通过增强糖酵解从而促进结肠癌的发展相符. 已报道研究^[10]通过实验发现上调COAD细胞中的*ENO3*基因可提高乳

酸和ATP的产量, 下调*ENO3*基因, 可得到相反的效应, 证明了*ENO3*在COAD中可以增强线粒体外糖酵解过程. 此外, 该研究还通过克隆形成, 划痕等细胞恶性表型实验, 发现*ENO3*的上调促进肿瘤恶性表型发展, 说明*ENO3*上调增加糖酵解为肿瘤发展提供了能量.

最近, 孟凡来等^[14]通过免疫组化染色技术发现*ENO3*蛋白高表达不利于COAD患者的总生存期, 但是与肿瘤特征(如病理分期, 肿瘤大小等)无关, 提出*ENO3*在结COAD中的生物学作用可能并非通过糖酵解途径促进结肠癌发生发展, 而是与治疗反应有关的观点. 而在我们的研究发现尽管*ENO3*的表达水平在不同T分期和S分期中无显著差异, 但是仅在T3和S2患者中, 显著与患者的预后有关. 因此, 不能赞同孟凡来等^[14]研究中非通过糖酵解途径促进肿瘤发展的观点. 我们整合本研

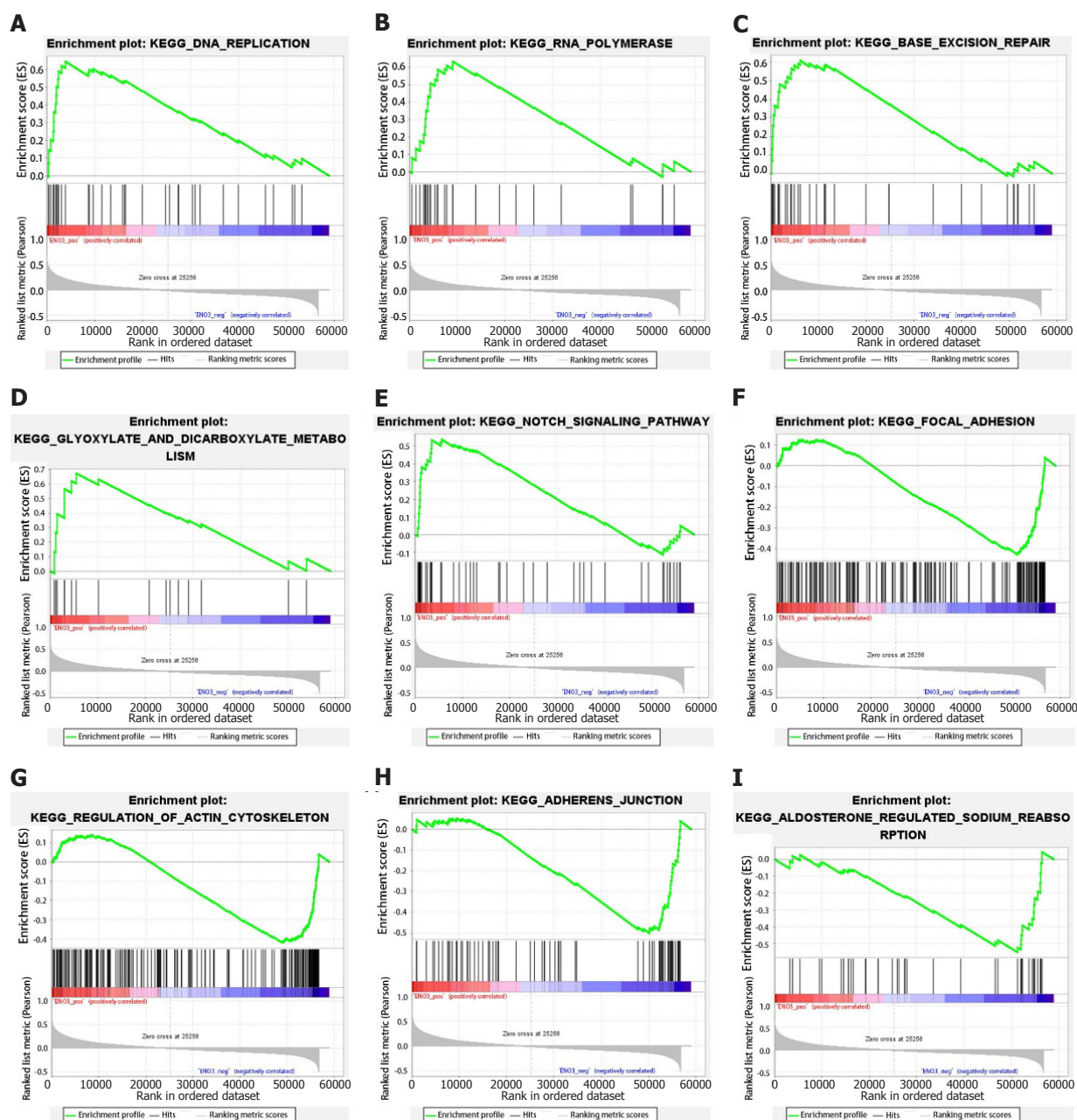


图 5 基因集富集分析富集分析的结果. A: DNA复制; B: RNA聚合酶; C: 碱基切除修复; D: 乙醛酸和二羧酸代谢; E: Notch信号通路; F: 黏着斑; G: 肌动蛋白细胞骨架的调节; H: 粘附连接; I: 醛固酮调节钠重吸收.

究的结果与已报道的研究结论认为, *ENO3*通过糖酵解促进COAD发展是其影响患者生存的基础, 而这个过程同时受其他因素如患者的免疫反应能力, 治疗情况等影响, 因此, 需要深入研究.

在癌症患者中, 免疫检查点抑制剂通过抑制检查点途径来增强患者的免疫反应^[15]. 该研究通过对COAD中的*ENO3*基因的表达与免疫抑制检查点的探索, 发现*ENO3*基因可能调控PVRL2诱导并抑制CD8⁺T细胞功能, 调控CD160控制NK细胞产生细胞因子, 调控PDCD1GL2影响第三淋巴组织的发育等^[16-18]. 此外, *ENO3*作为糖酵解酶, 其高活性会驱动Warburg效应, 导致大量乳酸的产

生和堆积^[11], 进而上调CD39/CD73 ectoenzymes的表达, 导致细胞外腺苷水平升高. CD39/CD73是催化ATP逐步降解为腺苷的关键酶. ADORA2A是腺苷A2A受体, 可激活腺苷酸环化酶, 并提高细胞内免疫抑制性cAMP的水平, 腺苷信号在肿瘤微环境中可抑制T细胞功能和促进免疫耐受^[19,20]. *ENO3*与ADORA2A呈正相关关系表明*ENO3*高表达可能通过这个途径增强免疫抑制状态. 总之, *ENO3*基因可能通过调节免疫检查点抑制剂促进COAD的进展, 这为*ENO3*基因成为COAD诊断及治疗的生物标记物提供了理论依据.

此外, 该研究基于*ENO3*基因表达水平与重要的临

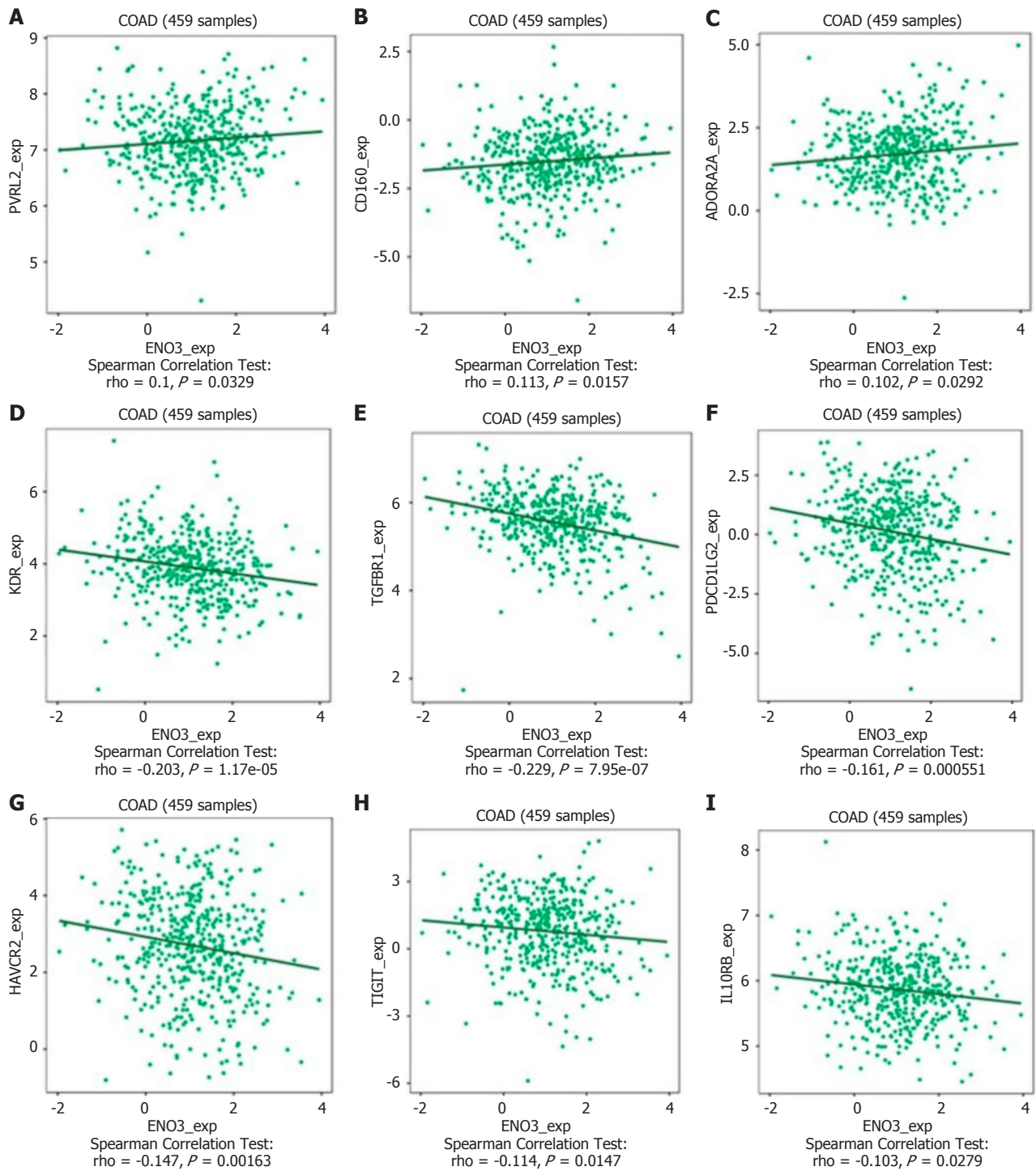


图 6 结肠癌患者*ENO3*表达与免疫检查点的相关性分析. A: PVRL2; B: CD160; C: ADORA2A; D: KDR; E: TGFB1; F: PDCD1LG2; G: HAVCR2; H: TIGIT; I: IL10RB.

床特征构建的预后预测列线图具有良好的预测效能, 对临床上预测患者的1, 3, 5年生存概率具有重要参考价值. 但是本研究也存在一定的局限性. 第一, 研究主要是依赖于生物信息学分析, 用于研究的数据大多数都是基于公共数据库中挖掘的数据, 需要进一步的实验验证来阐明这些预测的生物功能是否在COAD的发展中发挥作用, 从而可以让我们进一步了解COAD中的*ENO3*基因; 第二, 研究的数据库数量有限, 我们应该在多个数据库

中进一步验证我们的发现. 因此, 需要大样本量的前瞻性研究来验证本研究的结论.

4 结论

综上所述, *ENO3*在结肠癌中可能通过双重机制发挥作用: 一方面, 通过增强糖酵解直接促进肿瘤生长; 另一方面, 通过调节免疫相关基因重塑肿瘤微环境, 导致免疫抑制和不良预后. 这些发现提示*ENO3*可作为COAD的潜

表 2 *ENO3*基因和临床病理特征与COAD患者预后的相关性

临床特征	数量(N)	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别	474	0.847(0.573–1.253)	0.407		
T分期	474	2.808(1.885–4.183)	<0.001	1.588(0.983–2.565)	0.059
病理分期	474	2.178(1.738–2.730)	<0.001	2.174(1.680–2.813)	<0.001
年龄	474	1.559(0.979–2.483)	0.061	2.149(1.335–3.460)	<0.001
ENO3	474	1.747(1.126–2.711)	0.013	1.648(1.056–2.573)	0.028

COAD: 结肠癌.

在生物标志物和治疗靶点.

文章亮点

实验背景

结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)发病率与死亡率逐年上升, 尽管有多种基因被发现可预测患者不良预后, 但是效果总是差强人意. 烯醇化酶3(enolase 3, ENO3)作为调控糖酵解途径的关键基因, 已经被发现其与COAD有关, 是COAD潜在的预测因子, 然而其在COAD的发展及不良预后预测中的作用不清晰. 因此, 探究他们间的关系, 分析ENO3作为COAD的预后因子的可能性, 为补充ENO3在COAD中的作用及预测COAD不良预后价值提供参考.

实验动机

本研究先探究了ENO3在COAD中的表达水平, 然后探究ENO3基因与COAD患者的临床特性包含年龄, 性别, 病理分期, T分期间的关系. 通过生物信息学分析探究ENO3在COAD发生中的作用机制. 该研究拟解决了ENO3在COAD中的作用机制不清晰的问题, 以及其是否可以作为COAD不良预后的预测因子的问题. 本研究在补充ENO3在肿瘤中的作用机制知识和在开发新的COAD不良预后的预测因子上具有十分重要的意义.

实验目标

本研究的主要目标是探究ENO3的表达与COAD的临床特性之间关系, 其是否可为不良预后预测因子, 及ENO3在影响COAD发展的潜在机制. 最终本研究实现了明确ENO3的表达与患者不良预后之间的关系. 且筛选了ENO3在影响COAD发展参与的通路及阐述了可能的生物学机制. 该研究在推动ENO3在预测COAD不良预后的临床应用具有重要意义.

实验方法

本研究采用包含Kaplan-Meier曲线, COX生存分析, 差异

基因表达分析, 基因富集分析等生物信息学分析方法在癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中进行了ENO3的表达与COAD预后间关系的探究, 且在基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)数据集中进行了验证. 且采用数据统计分析对ENO3表达与临床特征间的关系进行了探究. 这些研究方法在探究单基因在肿瘤中的作用及预测价值提供了一个创新范例. 具体而言, 从基因表达水平—基因与临床特征间关系-潜在机制探索形成一个完整的探究体系. 其次, 该研究充分利用公共数据库TCGA数据集探究和GEO数据集验证, 增加了研究结论的可靠度.

实验结果

经过本研究的数据分析, 发现ENO3高表达有利于COAD患者的不良预后, 结合临床特征对预测患者预后具有良好效能. 通过生物信息学探究发现这个过程参与多条通路如DNA复制, 碱基切除修复等. 本研究结果在探究ENO3作为COAD新的预后预测因子的领域中提供了理论依据.

实验结论

本研究发现ENO3在COAD中高表达, 通过增强糖酵解和调控免疫微环境促进肿瘤发展, 且不利于患者预后; 提出作为COAD患者的不良预后预测因子新理论. 本研究的结论对ENO3与COAD肿瘤相关性的促肿瘤方向进行了确定性归纳. 在ENO3促进肿瘤机制提出了调控免疫相关基因重塑肿瘤微环境的独到见解. 提出ENO3不仅通过增强糖酵解促进肿瘤发展的假说. 提出ENO3基因与免疫检查点相关性分析方法和ENO3表达联合临床特征构建预后模型的新方法. 通过数据分析发现, 基因富集分析ENO3与多种肿瘤发展相关通路相关, ENO3与一些免疫检查点相关的新现象, 同时也证实了我们提出的假说. 该研究基于ENO3和临床特征构建的列线图可以用于临床实践上预测COAD的1, 3, 5年生存期概率.

展望前景

本研究的研究模式为在多组学上研究单基因在肿瘤中的作用及临床价值提供了经验。本研究未来研究的方向是通过体内外实验深入探究*ENO3*通过双重机制促COAD发展中的详细细节。

5 参考文献

- Wagle NS, Nogueira L, Devasia TP, Mariotto AB, Yabroff KR, Islami F, Jemal A, Alteri R, Ganz PA, Siegel RL. Cancer treatment and survivorship statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* 2025; 75: 308-340 [PMID: 40445120 DOI: 10.3322/caac.70011]
- Pancholi V. Multifunctional alpha-enolase: its role in diseases. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 902-920 [PMID: 11497239 DOI: 10.1007/PL0000910]
- Cui H, Guo D, Zhang X, Zhu Y, Wang Z, Jin Y, Guo W, Zhang S. *ENO3* Inhibits Growth and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 797102 [PMID: 35004693 DOI: 10.3389/fcell.2021.797102]
- Subramanian A, Miller DM. Structural analysis of alpha-enolase. Mapping the functional domains involved in down-regulation of the c-myc protooncogene. *J Biol Chem* 2000; 275: 5958-5965 [PMID: 10681589 DOI: 10.1074/jbc.275.8.5958]
- Zheng C, Xu L, Ou B, Abdourahman IMB, Chen X, Xu H, Zheng Y, Pan Y. Prognostic significance of tumor deposit counts in stage III colorectal cancer based on T/N staging and chemotherapy status: A retrospective cohort study. *Surg Open Sci* 2025; 24: 42-50 [PMID: 40093392 DOI: 10.1016/j.sopen.2025.02.004]
- Turan B, Sanli AN, Sanli DET, Acar S. Prognostic impact and independent significance of tumor deposits in early-stage colon cancer: a population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2025; 40: 146 [PMID: 40563004 DOI: 10.1007/s00384-025-04908-8]
- Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med* 2019; 7: 609 [PMID: 32047770 DOI: 10.21037/atm.2019.07.91]
- Teijeira A, Migueliz I, Garasa S, Karanikas V, Luri C, Cirella A, Olivera I, Cañamero M, Alvarez M, Ochoa MC, Rouzaut A, Rodriguez-Ruiz ME, Sanmamed MF, Klein C, Umaña P, Ponz M, Bacac M, Melero I. Three-dimensional colon cancer organoids model the response to CEA-CD3 T-cell engagers. *Theranostics* 2022; 12: 1373-1387 [PMID: 35154495 DOI: 10.7150/thno.63359]
- Yang Y, Meng WJ, Wang ZQ. MicroRNAs in Colon and Rectal Cancer - Novel Biomarkers from Diagnosis to Therapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 20: 1211-1226 [PMID: 32370729 DOI: 10.2174/1871530320666200506075219]
- Chen J, Zhang Z, Ni J, Sun J, Ju F, Wang Z, Wang L, Xue M. *ENO3* promotes colorectal cancer progression by enhancing cell glycolysis. *Med Oncol* 2022; 39: 80 [PMID: 35477821 DOI: 10.1007/s12032-022-01676-1]
- Wang J, Ju HJ, Zhang F, Tian H, Wang WG, Ma YL, Xu WS, Wang YH. A novel *NSUN5/ENO3* pathway promotes the Warburg effect and cell growth in clear cell renal cell carcinoma by 5-methylcytosine-stabilized *ENO3* mRNA. *Am J Transl Res* 2023; 15: 878-895 [PMID: 36915728]
- Mao G, Wu J, Cui H, Dai L, Ma L, Zhou Z, Liang B, Zhang S, Lin S. A Novel Glycolysis and Hypoxia Combined Gene Signature Predicts the Prognosis and Affects Immune Infiltration of Patients with Colon Cancer. *Int J Gen Med* 2022; 15: 1413-1427 [PMID: 35185344 DOI: 10.2147/IJGM.S351831]
- Pan X, Wu H, Chen G, Li W. Prognostic Value of Enolase Gene Family in Colon Cancer. *Med Sci Monit* 2020; 26: e922980 [PMID: 32703926 DOI: 10.12659/MSM.922980]
- 孟凡来, 梁晓东. 烯醇化酶3表达与结直肠癌临床病理特征及生存相关性分析. *湖北科技学院学报(医学版)* 2024; 38: 519-22, 30 [DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2024.06.0519]
- Bruera S, Suarez-Almazor ME. The effects of glucocorticoids and immunosuppressants on cancer outcomes in checkpoint inhibitor therapy. *Front Oncol* 2022; 12: 928390 [PMID: 36081549 DOI: 10.3389/fonc.2022.928390]
- Whelan S, Ophir E, Kotturi MF, Levy O, Ganguly S, Leung L, Vaknin I, Kumar S, Dassa L, Hansen K, Bernados D, Murter B, Soni A, Taube JM, Fader AN, Wang TL, Shih IM, White M, Pardoll DM, Liang SC. *PVRIG* and *PVRL2* Are Induced in Cancer and Inhibit CD8(+) T-cell Function. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 257-268 [PMID: 30659054 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0442]
- Tu TC, Brown NK, Kim TJ, Wroblewska J, Yang X, Guo X, Lee SH, Kumar V, Lee KM, Fu YX. CD160 is essential for NK-mediated IFN- γ production. *J Exp Med* 2015; 212: 415-429 [PMID: 25711213 DOI: 10.1084/jem.20131601]
- Masugi Y, Nishihara R, Hamada T, Song M, da Silva A, Kosumi K, Gu M, Shi Y, Li W, Liu L, Nevo D, Inamura K, Cao Y, Liao X, Noshio K, Chan AT, Giannakis M, Bass AJ, Hodi FS, Freeman GJ, Rodig SJ, Fuchs CS, Qian ZR, Nowak JA, Ogino S. Tumor *PDCD1LG2* (PD-L2) Expression and the Lymphocytic Reaction to Colorectal Cancer. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 1046-1055 [PMID: 29038297 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0122]
- Zhang C, Wang K, Wang H. Adenosine in cancer immunotherapy: Taking off on a new plane. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2023; 1878: 189005 [PMID: 37913941 DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189005]
- Chen S, Xu Y, Zhuo W, Zhang L. The emerging role of lactate in tumor microenvironment and its clinical relevance. *Cancer Lett* 2024; 590: 216837 [PMID: 38548215 DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216837]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



胃黏膜下肿瘤样癌临床分析并文献复习: 4例

康海锋, 戴晓燕, 张燕, 仇建伟, 吴小飞

康海锋, 戴晓燕, 张燕, 仇建伟, 吴小飞, 南通大学第二附属医院消化内科 江苏省南通市 226000

康海锋, 副主任医师, 超声内镜下消化疾病诊疗以及消化道早癌内镜下诊疗.

作者贡献分布: 本研究由康海锋、戴晓燕、张燕、仇建伟及吴小飞共同完成; 病例临床及影像学资料收集与整理、病例资料分析、文献检索分析、论文的撰写及修改由戴晓燕和张燕完成; 论文修改及再整理由吴小飞辅助完成; 内镜下操作活检、内镜下高清图片及病理数据、数据的解释、研究思路及指导由康海锋和仇建伟完成.

基金项目: 2023年度南通市卫健委科研课题, No. MSZ2023014.

通讯作者: 仇建伟, 研究生, 主任医师, 226000, 江苏省南通市崇川区胜利路666号, 南通大学第二附属医院消化内科. ppfoxs@126.com

收稿日期: 2025-08-19

修回日期: 2025-10-08

接受日期: 2025-11-14

在线出版日期: 2025-11-28

Submucosal tumor-like gastric cancer: Clinical analysis of four cases with a literature review

Hai-Feng Kang, Xiao-Yan Dai, Yan Zhang, Jian-Wei Qiu, Xiao-Fei Wu

Hai-Feng Kang, Xiao-Yan Dai, Yan Zhang, Jian-Wei Qiu, Xiao-Fei Wu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Supported by: 2023 Annual Research Project of Nantong Municipal Health Commission, No. MSZ2023014.

Corresponding author: Jian-Wei Qiu, Master's Degree, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, No. 666 Shengli Road, Chongchuan District, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. ppfoxs@126.com

Received: 2025-08-19

Revised: 2025-10-08

Accepted: 2025-11-14

Published online: 2025-11-28

Abstract

BACKGROUND

Submucosal tumor (SMT)-like gastric cancer describes a tumor that originates within the mucosa but grows submucosally, resembling a benign submucosal tumor in appearance during endoscopy. It is easily misdiagnosed as a benign lesion (e.g., gastrointestinal stromal tumor and leiomyoma), posing a significant diagnostic challenge.

CASE SUMMARY

This case report retrospectively analyzes four cases of pathologically confirmed SMT-like gastric cancer. The patients ranged in age from 46 to 66 years. Gastroscopy revealed submucosal elevated lesions in all cases. The final pathological diagnosis included mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and poorly differentiated adenocarcinoma. Regarding treatment, three early-stage patients underwent curative surgical resection, while one patient, diagnosed with advanced gastric cancer, received systemic chemotherapy. The clinical presentations, endoscopic manifestations, diagnostic workup, management, and outcomes of these four cases are described in detail.

CONCLUSION

Maintenance of a high index of suspicion is mandatory for gastric submucosal elevated lesions, even those with a smooth surface. Accurate diagnosis of SMT gastric cancer and prevention of missed diagnoses rely on a thorough endoscopic ultrasonography evaluation of the lesion's layer and nature, followed by deep bite biopsy or diagnostic endoscopic submucosal dissection.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric tumor; Submucosal lesion; Endoscopic diagnosis; Pathological diagnosis; Case report

Citation: Kang HF, Dai XY, Zhang Y, Qiu JW, Wu XF. Submucosal

tumor-like gastric cancer: Clinical analysis of four cases with a literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(11): 937-944
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/937.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.937>

摘要

背景

胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)样癌是指起源于黏膜内但在黏膜下生长的肿瘤, 在内镜检查中外观类似于良性黏膜下肿瘤. 极易在内镜检查中被误诊为良性病变(如间质瘤、平滑肌瘤等), 因此诊断挑战性极大.

病例简介

本病例报告回顾性分析了4例经病理证实的胃SMT样癌. 患者年龄分布在46至66岁之间. 所有病例胃镜下均表现为黏膜下隆起性病变. 最终病理结果包括粘液腺癌、印戒细胞癌及低分化腺癌. 在治疗方面, 3例早期患者接受了根治性手术切除; 1例因确诊时已属晚期胃癌, 接受了系统性化疗. 本报告详细描述了这4例患者的临床表现、内镜、诊疗过程及结局.

结论

对于胃黏膜下隆起性病变, 即使表面光滑, 也必须保持高度警惕. 结合超声内镜仔细评估病变层次和性质, 并进行深挖活检或内镜黏膜下剥离术诊断性切除, 对准确诊黏膜下隆起样胃癌、避免漏诊至关重要.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肿瘤; 黏膜下病变; 内镜诊断; 病理诊断; 病例报告

核心提要: 常规的内镜活检诊断胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)样胃癌非常困难, 大多数胃癌来源于黏膜上皮细胞, 而SMT样胃癌几乎完全被正常黏膜覆盖. 由于迄今为止报告的病例数量有限, SMT样胃癌的临床病理特征仍不清楚. 大多数胃SMT样癌发生在胃的上、中三分之一, 与以往研究结果不同的是, 在我们本次报道的病例中, 病灶均位于胃体下部大弯侧. 我们展示了4例SMT样胃癌, 并对数据和相关文献进行了综合回顾, 以概述 SMT样胃癌的临床病理特征.

文献来源: 康海锋, 戴晓燕, 张燕, 仇建伟, 吴小飞. 胃黏膜下肿瘤样癌临床分析并文献复习: 4例. 世界华人消化杂志 2025; 33(11): 937-944
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i11/937.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i11.937>

0 引言

2025年癌症统计报告, 胃癌是中国癌症相关死亡的第三

大原因^[1]. 尽管该疾病症状各异, 但表现为胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)样胃癌的却极为罕见, 占有切除胃癌的0.2%-0.62%^[2]. 常规的内镜活检难以诊断胃SMT样癌, 大多数胃癌来源于黏膜上皮细胞, 而胃SMT样癌几乎完全被正常黏膜覆盖. 由于迄今为止报告的病例数量有限, 胃SMT样癌的临床病理特征仍不清楚. 在本文中, 我们报告了4例胃SMT样癌病例, 并对数据和相关文献进行了综合回顾, 以概述 胃SMT样癌的临床病理特征.

从2021-2024我们诊断出4例具有黏膜下肿瘤特征的胃癌病例, 所有病例均由经验丰富且专业的病理医生确认.

1 病例简介

1.1 主诉 病例1: 患者, 女, 66岁, 因“反复上腹部胀痛3 mo余”于2021-02入院.

病例2: 患者, 男, 56岁, 因“进食不畅3 mo余”于2024-06门诊就诊.

病例3: 患者, 女, 46岁, 因“黑便2 d”于2024-07入院.

病例4: 患者, 女, 64岁, 因“乏力纳差伴腹胀不适1 mo余”于2024-07入院.

1.2 现病史 病例1: 患者3 mo余前开始出现进食后上腹胀明显, 伴嗝气, 无腹痛, 无恶心呕吐, 无呕血黑便, 遂至如皋中医院查胃镜: 胃底体交界大弯侧见一隆起, 大小约2 cm×2 cm, 中央凹陷, 覆黄苔, 凹陷边缘毛细血管增生. 诊断: 胃底体交界隆起型病变改变. 后为进一步诊疗, 门诊拟“胃肿物”收住入院. 病程中患者神清、精神可, 食纳欠佳, 大小便通畅.

病例2: 患者3 mo余前开始出现有时进食不畅, 有阻塞感, 进食干饭明显, 无恶心呕吐, 无嗝气泛酸, 遂至南通大学第二附属医院门诊就诊, 发病以来患者神清、精神可, 食纳欠佳, 大小便通畅.

病例3: 患者2 d前无明显诱因下解黑便1次, 量不多, 感上腹部不适、全身乏力, 无腹痛腹胀, 无恶心呕吐, 遂至南通大学第二附属医院急诊就诊, 查急诊血常规: 白细胞: $7.1 \times 10^9/L$; 红细胞: $2.46 \times 10^{12}/L \downarrow$; 血红蛋白: $71 g/L \downarrow$; 血小板: $207.0 \times 10^9/L$; CT全腹部平扫: 肝脏钙化灶; 左肾小结石. 子宫形态欠规则, 必要时超声. 腰椎术后改变. 急诊予抑酸护胃、抗感染、抑制内脏血流、输血等治疗. 现为求进一步诊治, 急诊拟“消化道出血”收住入院. 病程中, 患者神清、精神可, 饮食、睡眠欠佳, 体重无明显变化, 大便无特殊.

病例4: 患者1 mo余前无明显诱因开始出现乏力纳差, 伴上腹部阵发性胀痛, 夜间明显, 2024-10-22至南通大学第二附属医院查血常规: 白细胞: $5.4 \times 10^9/L$; 中性粒

细胞%: 59.4%; 红细胞: $4.20 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白: 132 g/L; 血小板: $280.0 \times 10^9/L$; 后完善激光超声胃镜: 胃体粘膜下隆起, 上腹部CT平扫: 胃体、胃窦部胃壁增厚, 大网膜、腹膜、系膜多发结节伴渗出, 建议内镜及增强检查。右侧输尿管腹段、肾盂扩张, 建议完善下腹部CT检查。肝脏钙化灶或肝内胆管结石; 左侧肾上腺增粗。进一步诊治, 门诊拟“乏力”收住入院。病程中, 患者神清、精神可, 饮食、夜眠正常, 体重无明显变化, 大小便无特殊。

1.3 既往史 病例1-4: 无特殊。

1.4 个人史和家族史 病例1-4: 生于原籍, 否认长期外地居住史, 否认毒物接触史。无吸烟、饮酒史。家族中否认遗传性疾病及类似病史。家族无肿瘤病史。

1.5 查体 病例1: 神志清, 精神可, 腹平软, 全腹无明显压痛、反跳痛。

病例2: 神志清, 精神可, 腹平软, 全腹无明显压痛、反跳痛。

病例3: 神志清, 精神欠佳, 贫血貌, 腹平软, 无压痛、反跳痛及肌紧张。

病例4: 神志清, 精神可, 腹平软, 中上腹有压痛, 无反跳痛。

1.6 实验室检查 病例1: 血常规、肿瘤指标正常。

病例2: 血常规、肿瘤指标正常。

病例3: 血常规: 白细胞: $7.1 \times 10^9/L$; 红细胞: $2.46 \times 10^{12}/L \downarrow$; 血红蛋白: 71 g/L $\downarrow$; 血小板: $207.0 \times 10^9/L$; 血清肿瘤标志物未见异常。

病例4: 血常规、血清肿瘤标志物正常。

1.7 影像学检查及病理学诊断 病例1: 胸腹部增强CT: 胃底部见一类圆形强化结节, 大小约 $2.0 \text{ cm} \times 1.2 \text{ cm}$, 边界清晰, 增强后明显强化。腹膜后淋巴结未见肿大。腺瘤伴上皮异型增生、癌变, 位于黏膜下层。

病例2: 暂无。

病例3: CT全腹部平扫+增强: 胃部充盈可, 壁光整, 未见明显异常增厚及强化。腹腔淋巴结未见肿大。

病例4: 腹部CT增强: 右侧输尿管壁增厚伴强化、周围渗出, 膀胱右后壁占位, 右侧尿路梗阻, 考虑恶性病变可能大。胃体、胃窦部胃壁增厚, 大网膜、腹膜、肠系膜多发结节, 伴渗出。考虑输尿管或膀胱占位腹膜转移侵犯胃壁可能。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT): (1)胃体、胃窦部胃壁增厚, 氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)代谢轻度增高; 大网膜、腹膜及系膜多发絮状影, 结节影, FDG代谢轻度增高; 部分结肠管壁见片状、结节状FDG代谢轻度增高; 综上, 考虑胃Ca伴腹膜多发转移、部分肠管浆膜面转移可能, 建议结合内镜病理明确; (2)右侧输尿管上段管壁增厚伴周围絮状影, 右侧肾盂及

输尿管上段稍扩张, 考虑胃Ca继发性改变不排除; (3)膀胱右后方软组织密度影, FDG代谢未见增高, 考虑膀胱外来源, 倾向良性, 宫颈肌瘤可能, 建议结合B超。腹腔多发渗出。盆腔积液。结合PET-CT考虑胃来源可能大。

1.8 内镜学检查 病例1: 胃镜: 胃体见 2.0 cm 半球形黏膜下隆起, 表面脐样凹陷(图1A)。超声胃镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查(图1B): 超声探头显示局部 $2.1 \text{ cm} \times 1.7 \text{ cm}$ 椭圆形低回声区, 内部类圆形无回声区, 边界清, 来源超声第4层结构。

病例2: 激光超声胃镜示胃体下部前壁 $1.2 \text{ cm} \times 0.8 \text{ cm}$ II a型病变, 表面充血、糜烂, 蓝激光成像(blue laser imaging, BLI)放大观察腺管结构稍紊乱, IMVP(-), DL(-); FUJINON SP702 MPS 15MHz超声探查局部胃壁增厚, 第1、2层呈低回声改变, 3-5层结构尚清晰(图2A和B); 活检病理: (胃体下部前壁)低粘附性癌(粘液腺癌)(图2C)。

病例3: 胃镜: 胃体下部大弯侧见 $2.5 \text{ cm} \times 2.0 \text{ cm}$ 隆起型病灶, 表面褪色调, 局部溃疡形成、中央见血管裸露。活检病理: 胃体低分化腺癌(图3)。

病例4: 激光超声胃镜提示: 胃体下部大弯侧见黏膜下隆起, 表面充血, 局部胃壁僵硬、蠕动消失。BLI放大观察示IMSP(-), IMVP(-), FUJINON SP702 MPS 15 MHz超声探查见第1、2层回声存在, 第3-5层回声消失、呈低回声改变, 大小约 $2.6 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$; 深挖活检后病理提示胃低分化粘液癌。免疫组化: CKpan(+), CK18(+), CEA(部分弱+), Syn(-), CgA(-), CD56(-), Ki-67(高表达), CD68(-), Vimentin(-), GATA-3(-), P63(-)(图4)。

2 最终诊断

病例1-3: 胃癌; 病例4: 胃癌伴多发转移。

3 治疗

病例1: 结合腹部影像学及超声未见检查考虑来源于固有肌层的间质瘤可能大, 行胃黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)(图1C-E)。但术中我们使用器械触碰瘤体时发现瘤体柔软, 内部疑似有波动感, 切开部分黏膜发现有液化组织流出, 考虑诊断存疑。最终病理示胃体: 腺瘤伴上皮异型增生、癌变, 位于黏膜下层(图1F)。根据eCura评分系统, 外科行腹腔镜胃癌根治术(D2全胃切除, 食管空肠ROUX-en-Y吻合)。术前我们在病变处进行钛夹术前定位(图1G), 术后病理: B:Her-2(-), MUC2(-), MUC5AC(少数细胞+), MUC6(-), MLH1(+), PMS2(+), MSH2(+), MSH6(+), CD10(+), E-Cadherin(+), P53(30%+), CDX-2(+), Ki-67(1+), EBER(-)。(胃体)内翻性增生性息肉, 伴部分腺上皮高级别上皮内瘤变, 局部瘤变(Tub1), 并印戒细胞癌(Sig), Lauren分型: 混合型

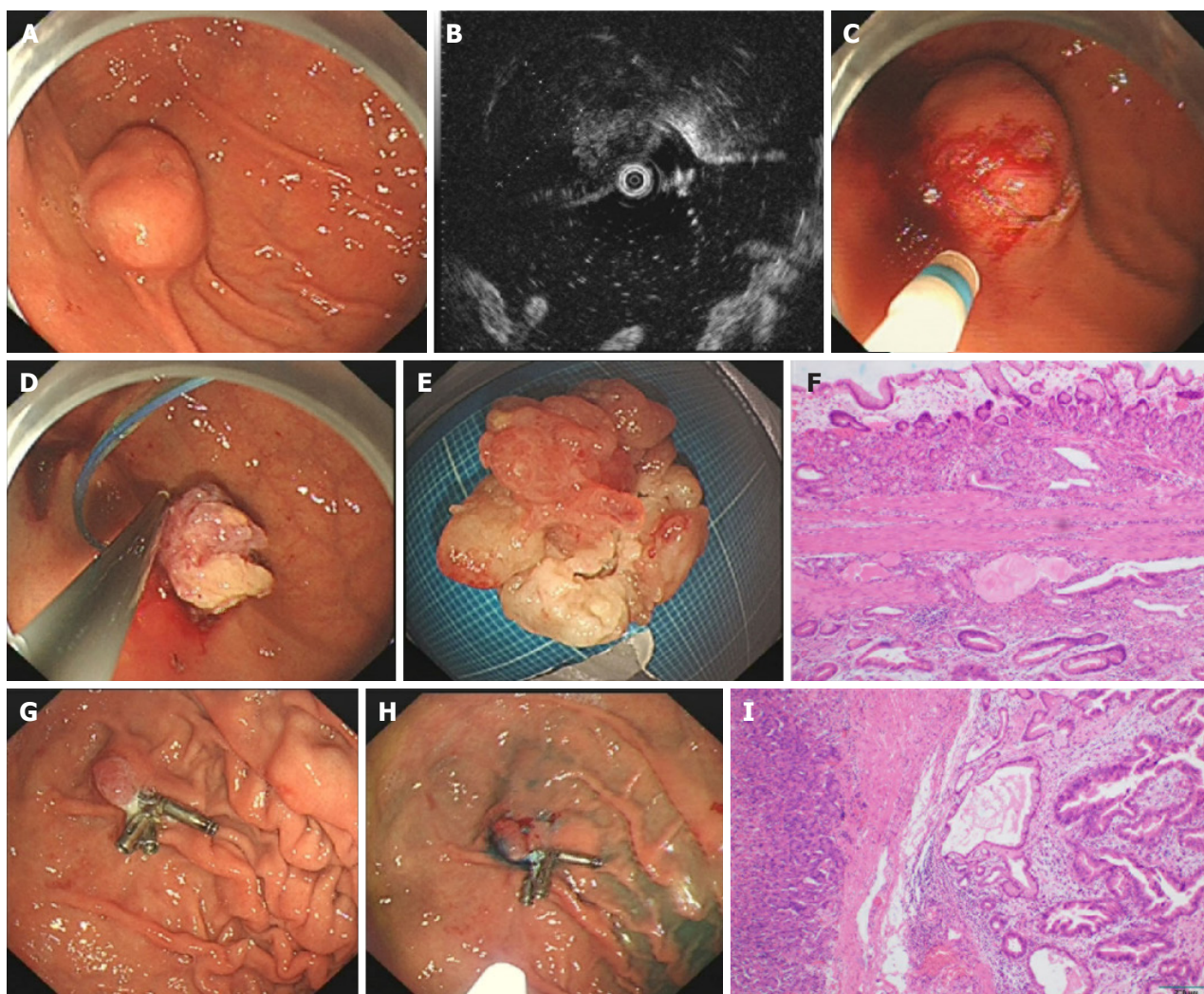


图1 病例1内镜检查、手术标本及病理结果。A: 胃镜: 胃体见2.0 cm半球形黏膜下隆起, 表面脐样凹陷; B超声胃镜: 超声探头显示局部2.1 cm × 1.7 cm椭圆形低回声区, 内部类圆形无回声区, 边界清, 来源超声第4层结构; C-E: 胃黏膜下剥离术剥离整个瘤体; F: 病理: 腺瘤伴上皮异型增生、癌变, 位于粘膜下层; G和H: 术前内镜钛夹定位; I: 术后病理: 胃体内翻性增生性息肉, 伴部分腺上皮高级别上皮内瘤变, 局部癌变(Tub1)并印戒细胞癌(Sig), 浸润粘膜下层。Lauren分型: 混合型(Tub1+Sig), 上下切缘未见癌累及; 胃小弯侧淋巴结(0/18)、胃大弯侧(0/17)未见癌转移。

(Tub1+Sig), 浸润黏膜下层(pT1b/sm3);未见血管/淋巴管浸润(图1H)。

病例2: 行胃癌根治手术+免疫治疗。

病例3: 外科行腹腔镜下胃癌根治术(胃大部切除伴胃空肠吻合术, 远端胃, 毕Ⅱ式+腹腔镜下胃D2淋巴结清扫+空肠侧侧吻合术), 术后病理: “胃体大弯”印戒细胞癌, 5.5 cm × 1.0 cm, 见神经侵犯, 脉管内见癌栓, 侵犯浆膜, 上、下切缘未见肿瘤, 送检淋巴结19枚, 未见癌转移(0/19, 小弯淋巴结0/13, 大弯淋巴结0/4, 第14V淋巴结0/2); IHC: 肿瘤细胞Claudin18.2(30%弱), TROP2(-), HER2(0), Ki67(15%), PMS2(+), MLH1(+), MSH2(+), MSH6(+), PD-L1 22C3(TPS 0, CPS<1), cdx2(少数+), GATA-3(-), ER(-), PR(-)。予奥沙利铂+替吉奥50 mg化疗。

病例4: 患者选择了经典的免疫治疗+SOX方案, 目

前已治疗12个周期。

4 结果和随访

病例1: 术后恢复良好, 术后4年定期复查胃镜及腹部CT未见复发迹象。该病例突出了术前诊断的困难性以及ESD的诊断价值。

病例2: 至今复查未见明显转移迹象。该病例强调了EUS下深挖活检的重要性。

病例3: 2025-07复查胃镜吻合口光滑, 腹部CT未见转移复发迹象。该病例展示了内镜初筛的重要性。

病例4: 2025-08复查腹部增强CT: 腹网膜转移较前大致相仿, 胃周、后腹膜小淋巴结较前部分稍有缩小。目前患者一般情况可。该病例展示了胃SMT样癌的晚期弥漫性改变。

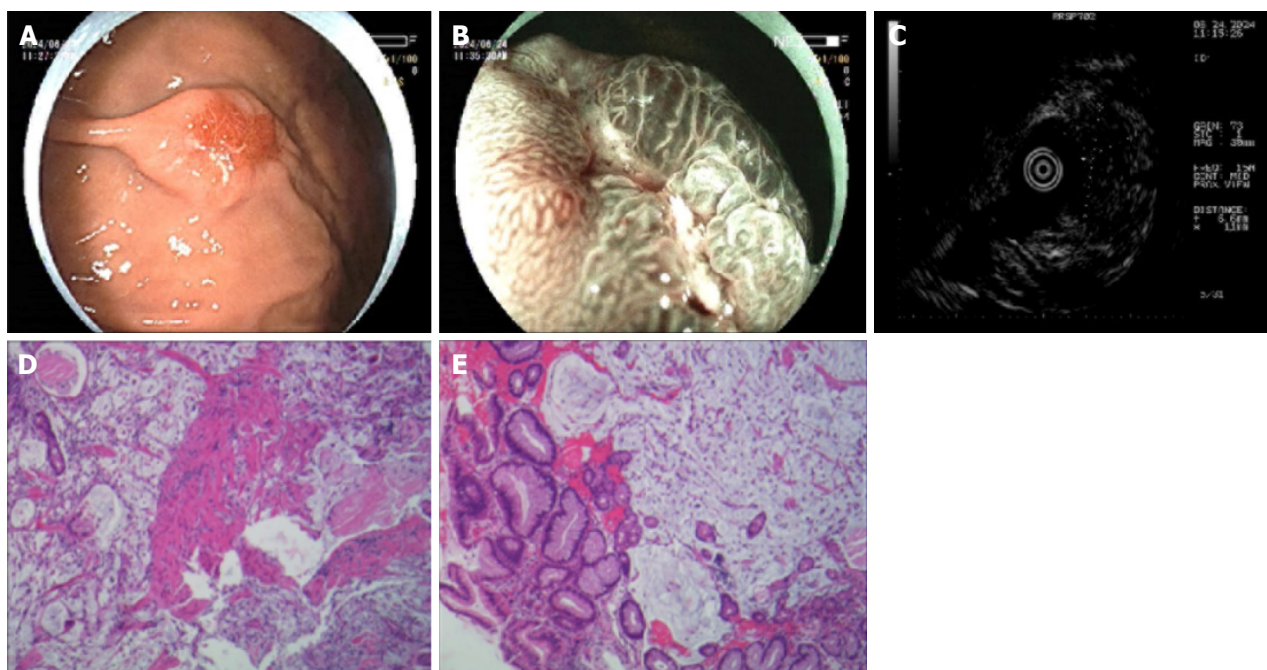


图 2 病例2内镜检查及病理结果. A-C: 激光超声胃镜: 胃体下部前壁见1.2 cm × 0.8 cm IIa型病变, 表面充血、糜烂, 蓝激光成像放大观察腺管结构稍紊乱, IMVP(-), DL(-); FUJINON SP702 MPS 15MHz超声探查局部胃壁增厚, 第1、2层呈低回声改变, 3-5层结构尚清晰; D和E: 病理: (胃体下部前壁)低粘附性癌(粘液腺癌).

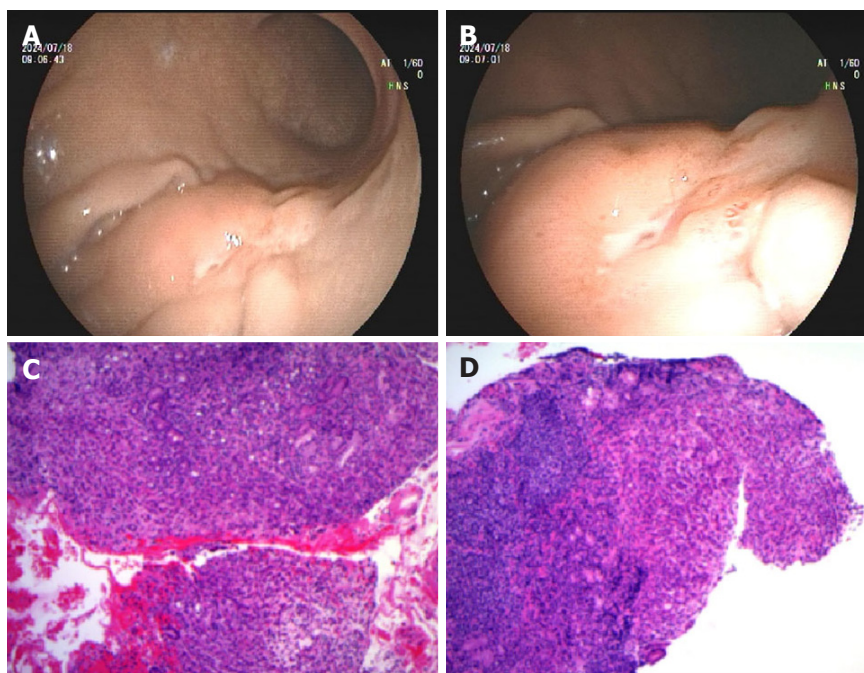


图 3 病例3内镜检查及病理结果. A和B: 胃镜: 下部大弯侧见2.5 cm × 2.0 cm隆起型病灶, 表面褪色调, 局部溃疡形成、中央见血管裸露; C和D: 病理: 胃体低分化腺癌.

5 讨论

胃SMT样癌描述的一种具有欺骗性的生长模式, 即肿瘤是黏膜内起源, 但黏膜下优势生长, 从而内镜下模拟良性黏膜下肿瘤的形态. 以间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)、胃神经内分泌瘤、神经鞘瘤、平滑肌

瘤、脂肪瘤、异位胰腺和淋巴瘤多见^[3]. 胃SMT样癌是一种特殊类型的胃癌, 组织学上类似SMT, 但具有癌的生物行为. 由于疾病罕见, 目前临床病理特征仍不清楚.

胃SMT样癌的发病机制尚不完全明确. 随着早期胃

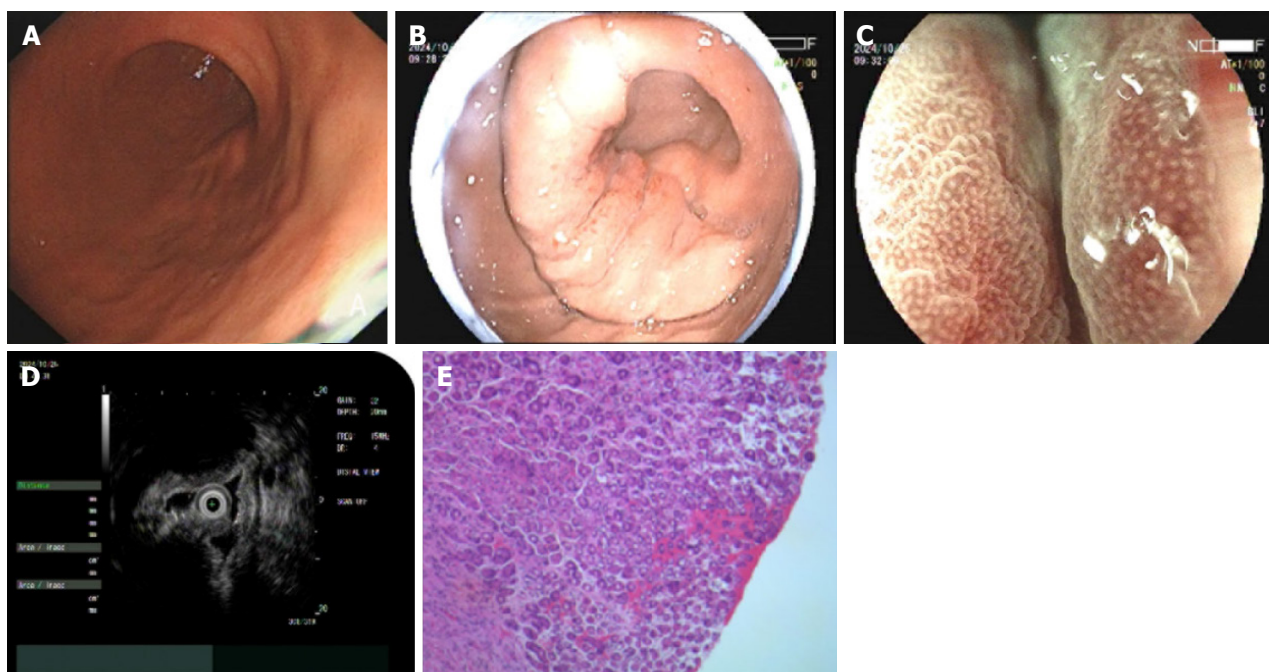


图 4 病例4内镜检查及病理结果. A-D: 激光超声胃镜检查: 胃体下部大弯侧见黏膜下隆起, 表面充血, 局部胃壁僵硬、蠕动消失. 蓝激光成像放大观察示IMSP(-), IMVP(-), FUJINON SP702 MPS 15MHz超声探查见第1、2层回声存在, 第3-5层回声消失、呈低回声改变, 大小约2.6 cm×1.5 cm; E: 病理提示胃差分化粘液癌.

癌检测和诊断方式的多样化, 胃SMT样癌检出率逐步增加, 包括胃腺癌^[2]、胃粘液腺癌^[4]和淋巴上皮瘤样癌^[5]. 胃粘液腺癌相对罕见, 仅占有胃癌病例的2.1%-8.1%^[6]. 我们本次报道的4个病例中3例为胃粘液腺癌, 世界卫生组织规定细胞外含有大量黏液, 并且黏液量超过瘤体50%的胃癌为胃粘液腺癌, 其之所以容易形成黏膜下肿瘤样的形态, 可能与其独特的生物学行为^[7]相关包括: (1) 粘液腺癌具有强烈的浸润和扩散倾向, 癌细胞产生的大量粘液更容易沿着组织间隙横向扩散, 而非向上破坏黏膜层, 这就使得肿瘤早期阶段表面黏膜被顶起尚未完全被破坏, 从而内镜下呈现出黏膜下肿瘤的假象; (2) 由于黏膜下层或黏膜中粘蛋白积聚, 黏膜下层明显增厚, 对周围组织产生推挤和分离作用, 相对疏松的结缔组织为粘液积聚和肿瘤横向蔓延提供了空间, 故大多胃粘液腺癌大体分型表现为隆起型^[4]外观, 在上述机制下, 肿瘤主体位于黏膜下层, 表面黏膜可能仅表现为充血水肿, 所以内镜下极可能被误诊为良性肿瘤, 因而对于胃SMT病变, 即使胃镜病理提示良性特征, 应注意细微的变化, 如是否存在侵蚀、凹陷和肿瘤边缘的状态, 积极行EUS深挖活检或ESD诊断性切除是必要的. 胃粘液腺癌的生物学行为与非粘液腺癌相似, 其结果与肿瘤分化、大小和位置、浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关, 与粘蛋白含量无关. 多变量分析结果表明, 粘液组织亚型不是胃癌患者的独立预后因素; 然而, 早期胃粘液腺癌患者术后预后良好^[8]. 本文中2例粘液腺癌, 1例经胃癌根治术

治疗+免疫治疗, 随访了15 mo, 在此期间没有观察到明显复发或转移, 1例免疫+化疗, 随访15 mo未见明显进展. 低分化腺癌中淋巴细胞过度浸润、黏膜下淋巴滤泡及间质结缔组织增生, 往往使其在早期即表现出更深层浸润的生物学倾向^[2]. 另外, 黏膜下异位胃腺在慢性炎症的作用及基因突变的积累上可发展为浸润性腺癌^[9]. 深部囊性胃炎是一种特殊类型的慢性萎缩性胃炎, 长期的、持续的黏膜损伤、修复、再生和异型增生, 打破了正常胃黏膜细胞的生长平衡, 最终可导致恶性转化^[10].

胃是消化道SMT最好发部位, 大多数胃SMT样癌发生在胃的上、中三分之一, 并伴有黏膜中央凹陷和肌层浸润^[2]. 具有中央溃疡、桥形皱襞或不规则红斑变化的胃SMT应怀疑恶性肿瘤^[11,12]. 与以往研究结果不同的是, 在我们本次报道的病例中, 病灶均位于胃体下部大弯侧, 可能是由于大弯侧黏膜皱襞更丰富, 黏膜下层更疏松, 为癌细胞在黏膜下层进行横向浸润和扩散提供更广阔的空间, 如上文所述, 粘液腺癌富含粘液, 这种疏松的黏膜下层是其理想的“扩散温床”. 当然我们病例数量相对较少, 其分布特点可能与基于大规模人群的文献数据存在偏差. 文献数据可能基于特定国家, 其幽门螺杆菌感染率、饮食习惯等都可能因地域差异存在偏颇, 都可能影响癌的亚型分布及好发位置. 胃体中下部大弯侧的高发也暗示了这类肿瘤具有更强的弥散浸润性及黏膜下播散能力, 这与印戒细胞癌和粘液腺癌的恶性特征是相符的. 一般<2 cm的消化道SMT通常没有明显的临床

症状, CT图像上胃壁本身就是一条软组织密度影, 小的密度相近的黏膜下隆起“隐匿”其中, 很难被发现, 再加上这种肿瘤是横向黏膜下层浸润, 而非垂直向胃腔外突出或形成巨大肿块^[13], 所以早期SMT样胃癌的诊断通常很困难。常规白光内镜可以提供病变位置、大小、活动度、黏膜色泽、形态、糜烂出血等情况, 但无法判断病变的性质及来源, 也无法与腔外压迫性病变进行鉴别。美国胃肠病学协会2023年发布的关于胃肠道上皮病变诊断和管理临床实践指南提到EUS是评估胃肠道不确定的上皮病变和或通过钳夹活检未明确诊断组织的首选方式^[14]。EUS可以提供有关肿瘤及其周围结构的信息及可视化胃SMT的起源层, 深挖活检、EUS引导下细针穿刺活检或先进的内窥镜技术(去顶或内窥镜黏膜下切除术)进行取样尤为重要。Kawamoto等^[15]报道EUS下恶性SMT的特征如下: (1)肿瘤大小>30-50 mm; (2)肿瘤快速生长; (3)回声异质性; (4)边缘不规则。本文3例主要表现为EUS下第一层回声正常, 大部分是2 cm左右的大小病灶, 内镜表现也多样化比如脐样凹陷、隆起型病灶、溃疡形成等。关于治疗也大相径庭, 2003版中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识提出^[7], 术前检查怀疑或活检病理证实存在恶性潜能的肿瘤, 特别是对于术前评估肿瘤长径≤2 cm疑似GIST且复发转移风险低并可能完整切除的可内镜下切除(内镜黏膜下挖除术、经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术等), 但内镜下切除的主要角色是诊断性而非根治性, 对于本身就是印戒细胞癌或粘液癌的病损, ESD过程中的电凝、切割、注水, 理论上存在导致肿瘤细胞脱落、经创面进入淋巴管或血管, 甚至导致腹膜种植可能, 像病例1ESD后追加手术, 有可能导致延误时机, ESD局部炎症增加手术难度以及影响淋巴结清扫等; 对于部分明确发生淋巴结或远处转移的SMT, 为获取病理需大块活检, 可视为相对禁忌证; 明确发生淋巴结或远处转移的病损是内镜下治疗的禁忌; 在治疗局部晚期或临界可切除的GIST时, 由于淋巴转移很少见, 一般进行楔形切除术, 而不进行区域淋巴结清扫术; 而对于浸润深度超过黏膜下层, 或病理为高危类型(印戒、低分化、粘液腺癌)或存在淋巴管侵犯的SMT样癌需要根治性胃切除术和淋巴结清扫术, 术后辅助化疗能显著提高生存率。第4个病例中, 诊断即为晚期, 病人往往更多只能选择全身化疗的姑息性治疗, 因此, 对于任何怀疑SMT样癌的病损, EUS深挖活检应作为首选诊断手段, 除非有极强把握为低度恶性、浅表病变, 应慎用ESD/EMR作为一线治疗。尽一切努力在治疗前获得准确的诊断将对个体化多学科治疗提供更多治疗依据。

6 结论

综上所述, 胃SMT样癌的诊断需要结合内镜、影像学和

病理学检查。内镜检查是诊断胃SMT样癌的首选方法, EUS可以提高诊断的准确性。常规内镜检查观察到边界不规则、表面溃疡、体积明显增加、病灶内异质性或局部淋巴结扩张等高危特征, 推荐“白光内镜+EUS+深挖活检/EUS-FNA”的诊断流程, 以减少误诊, 延误治疗。本文分享介绍了4例胃SMT样癌的临床特点、诊断要点, 展示了胃SMT样癌的多样性及复杂性, 强调了早期EUS活检病理诊断的重要性及多学科协作的必要性。为临床诊断和治疗提供了参考。

7 参考文献

- 1 Siegel RL, Kratzner TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* 2025; 75: 10-45 [PMID: 39817679 DOI: 10.3322/caac.21871]
- 2 Umehara Y, Kimura T, Okubo T, Sano Y, Nakai K, Oi S, Higashi Y, Funai K. Gastric carcinoma resembling submucosal tumor. *Gastric Cancer* 1999; 2: 191-193 [PMID: 11957095 DOI: 10.1007/s101200050045]
- 3 Yang B, Lu X. The malignancy among gastric submucosal tumor. *Transl Cancer Res* 2019; 8: 2654-2666 [PMID: 35117022 DOI: 10.21037/tcr.2019.10.41]
- 4 Yasuda K, Shiraishi N, Inomata M, Shiroshita H, Ishikawa K, Kitano S. Clinicopathologic characteristics of early-stage mucinous gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 507-511 [PMID: 15220686 DOI: 10.1097/01.mcg.0000128991.59549.9a]
- 5 Kato M, Hayashi Y, Fukumoto K, Nagai K, Tsujii Y, Shinzaki S, Iijima H, Takehara T. Early gastric cancer with lymphoid stroma presenting as a subepithelial lesion diagnosed by endoscopic submucosal dissection. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 382-385 [PMID: 29637432 DOI: 10.1007/s12328-018-0855-3]
- 6 Wang C, Ye F, Zhang H, Chen J, Meng L, He X. Case Report: Clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer with features of a submucosal tumour. *Front Oncol* 2023; 13: 1059815 [PMID: 36937382 DOI: 10.3389/fonc.2023.1059815]
- 7 中华医学会消化内镜分会NOTES、外科学组, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2023版). *中国实用外科杂志* 2003; 43: 241-251 [DOI: 10.37155/2717-5693-0304-15]
- 8 Kume K, Yoshikawa I, Yamazaki M, Abe S, Murata I, Otsuki M. A case of gastric cancer with features of submucosal tumor. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 247-249 [PMID: 11174309 DOI: 10.1067/mge.2001.110079]
- 9 Manabe S, Mukaisho KI, Yasuoka T, Usui F, Matsuyama T, Hirata I, Boku Y, Takahashi S. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type spreading to heterotopic gastric glands. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7047-7053 [PMID: 29097877 DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.7047]
- 10 Itami H, Morita K, Nakai T, Uchiyama T, Sugimoto S, Sasaki S, Matsuoka M, Myojin T, Nitta Y, Okabe F, Fujii T, Hatakeyama K, Mitoro A, Sho M, Ohbayashi C. Gastritis cystica profunda is associated with aberrant p53 and Epstein-Barr virus in gastric cancer: A clinicopathological, immunohistochemical and in situ hybridization study. *Pathol Int* 2021; 71: 42-50 [PMID: 33084164 DOI: 10.1111/pin.13039]
- 11 Torres JMK, Uy TCF, Maralit RM. Gastric Adenocarcinoma Presenting as a Submucosal Tumor: A Case Report. *Acta Med Philipp* 2024; 58: 76-81 [PMID: 38966845 DOI: 10.47895/amp.vi0.4636]
- 12 Cho JH, Lee SH. Early gastric cancer presenting as a typical submucosal tumor cured by endoscopic submucosal dissection: A case report. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 2994-3000 [PMID: 35978882 DOI: 10.3748/wjg.v28.i25.2994]
- 13 Yang H, Li Z, Wei Z, Li G, Li Y, Wu S, Ji R. Coexistence of early

- gastric cancer and benign submucosal lesions mimic invasive cancer: a retrospective multicenter experience. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 409 [PMID: 37996821 DOI: 10.1186/s12876-023-03044-3]
- 14 Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, Lee LS, Park WG, Sauer BG, Shami VM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 46-58 [PMID: 36602835 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002100]
- 15 Kawamoto K, Yamada Y, Utsunomiya T, Okamura H, Mizuguchi M, Motooka M, Hirata N, Watanabe H, Sakai K, Kitagawa S, Kinukawa N, Masuda K. Gastrointestinal submucosal tumors: evaluation with endoscopic US. *Radiology* 1997; 205: 733-740 [PMID: 9393529 DOI: 10.1148/radiology.205.3.9393529]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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.

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发展和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、文献综述、临床研究、研究快报、临床实践、基础研究和病例报告. 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》编辑委员会由171位专家组成, 来自中国28个省、市、自治区. 编辑委员会成员名单见: <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. 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, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位: 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*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、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 ν ; (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; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 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 图表: 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 $P < 0.01$; 第三套为^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.

2.9 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, 包括人体器官移植时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会或人体器官移植伦理委员会

(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.

2.10 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 $\times$). 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, 作者对文章具有合理的同等贡献时, 允许设置不超过两位的共同第

一作者和共同通讯作者. 其中, 共同第一作者不能同时作为共同通讯作者, 两位共同通讯作者应选择其中一位负责与期刊的所有联系和通信.

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 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.

3.11 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.

3.12 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.

3.13 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.

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

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

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

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

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

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

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



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

