

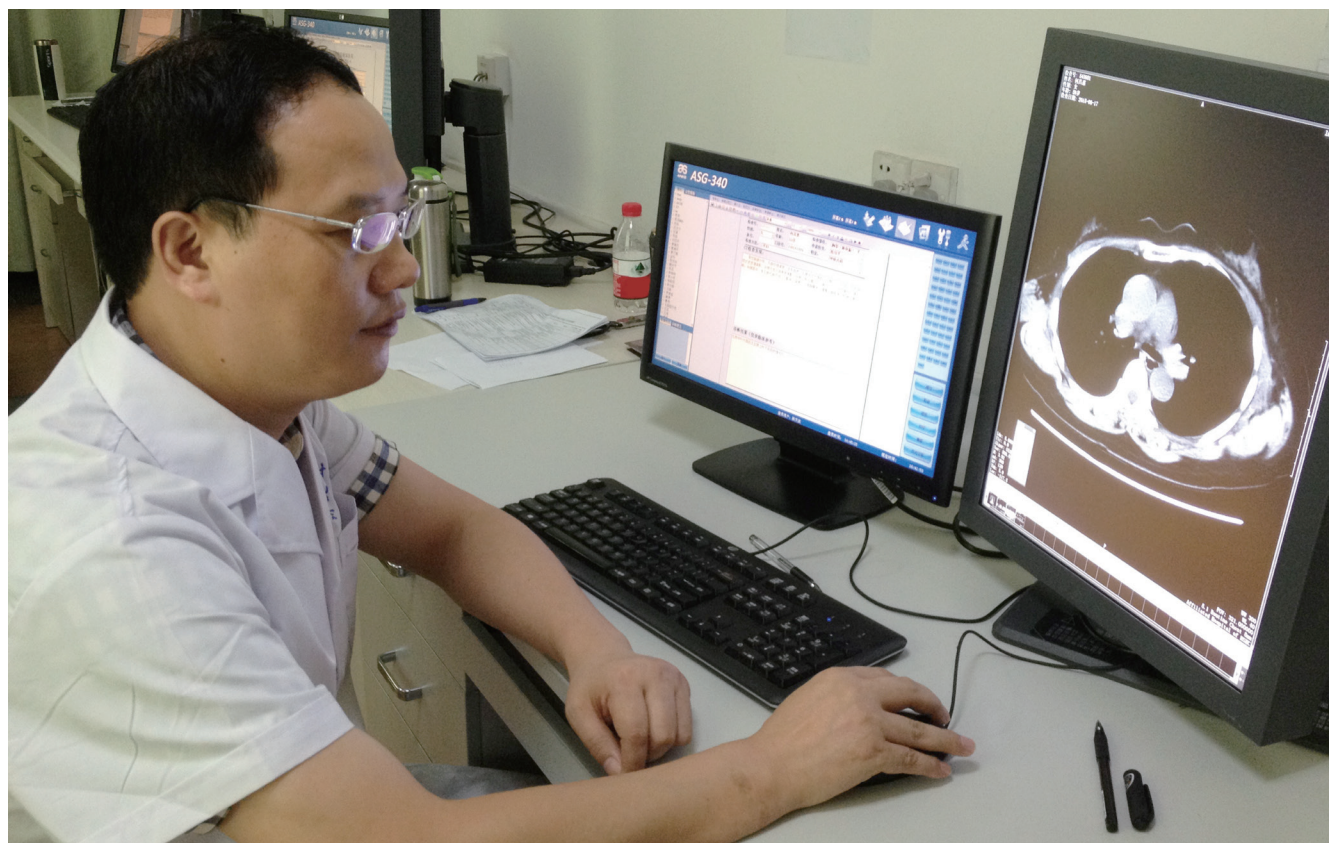
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 8 月 8 日      第 28 卷      第 15 期      (Volume 28 Number 15)



## 15/2020

ISSN 1009-3079



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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

## 目次

2020年8月8日 第28卷 第15期 (总第659期)

## 述评

- 655 肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗措施  
王硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺
- 660 强化克罗恩病监测和优化患者管理  
王静静, 范一宏, 黄蓉
- 669 CD8<sup>+</sup> T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景  
刘红涛, 孙青

## 基础研究

- 673 长链非编码RNA ASB16-AS1调控miR-670-3p/ATXN7L3轴影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭  
罗俊, 张晓革, 郑园园, 马阿火
- 683 紫外线照射对成人原代肝细胞免疫原性及蛋白合成性的影响  
邓兰, 唐世刚

## 临床研究

- 691 新型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤的危险因素分析  
唐裕福, 姜鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权宇, 滕玥, 于浩, 孟浩, 张巍, 马壮
- 699 内放射支架与普通覆膜支架治疗中晚期食管癌疗效及并发症比较的Meta分析: 943例  
黄妹, 韩明, 文剑波
- 710 钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件疗效的Meta分析  
高利英, 刘希樵, 黄宣

## 文献综述

- 719 中医药对肠道微生态的影响  
唐圆, 谭周进
- 725 中医药对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障调控作用的研究进展  
陈继超

## 临床实践

- 730 不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响  
姜景平, 盛锦义, 方聪

### 研究快报

- 735 心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用分析  
丁妙慧, 叶雅玲, 严莉

### 病例报告

- 740 胃癌根治术后迟发性大出血3例临床分析及防治策略  
李龙龙, 李俊

## 消 息

- 668 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
709 《世界华人消化杂志》书讯  
724 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
739 《肠道微生物与消化系统疾病》栏目设置

## 封面故事

陈天武, 博士, 教授, 暨南大学博士生导师, 医学影像四川省重点实验室副主任、川北医学院附属医院放射科副主任, 食管癌发病机制与临床诊治四川省青年科技创新研究团队带头人,《欧洲放射学杂志》编委. 以负责人主持国家级、省部级课题8项, 其中国家自然科学基金2项. 获省部级科技进步奖4项, 其中以第1完成人获二等奖1项. 参编教材1部、学术专著3部. 以第1及通讯作者发表论文100余篇, 其中SCI论文55篇. 研究方向为消化系统放射学.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 28 Number 15 August 8, 2020

## EDITORIAL

- 655 Risk and treatment of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis  
*Wang S, Guo XZ, Xu SX, Qi XS*
- 660 Strengthened monitoring and optimized management of Crohn's disease patients  
*Wang JJ, Fan YH, Hang R*
- 669 Application prospect of stem cell-like subpopulations of CD8<sup>+</sup> T cells in tumor immunotherapy  
*Liu HT, Sun Q*

## BASIC RESEARCH

- 673 Long non-coding RNA ASB16-AS1 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-670-3p/ATXN7L3 axis  
*Luo J, Zhang XP, Zheng YY, Ma AH*
- 683 Effect of ultraviolet irradiation on immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes  
*Deng L, Tang SG*

## CLINICAL RESEARCH

- 691 Risk factors for COVID-19-related liver injury  
*Tang YF, Jiang P, Zhang YB, Wang XW, Wang YB, Zhang QY, Teng Y, Yu H, Meng H, Zhang W, Ma Z*
- 699 Meta-analysis of efficacy and complications of intraluminal radioactive stent and common covered stent in treatment of advanced esophageal cancer  
*Huang M, Han M, Wen JB*
- 710 Effect of prophylactic clipping on adverse events after colorectal endoscopic resection: A meta-analysis  
*Gao LY, Liu XQ, Huang X*

## REVIEW

- 719 Influence of traditional Chinese medicine on intestinal microecology  
*Tang Y, Tan ZJ*
- 725 Research progress on regulation of intestinal mucosal barrier of patients with ulcerative colitis with traditional Chinese medicine  
*Chen JC*

## CLINICAL PRACTICE

- 730 Effect of different degrees of hypertriglyceridemia on severity of acute pancreatitis  
*Jiang JP, Sheng JY, Fang C*

**RAPID COMMUNICATION**

- 735 Mediating effect of mental resilience on depression level and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease

*Ding MH, Ye YL, Yan L*

**CASE REPORT**

- 740 Clinical characteristics of and preventive strategies for delayed hemorrhage following radical gastrectomy for gastric cancer

*Li LL, Li J*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 15 August 8, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian-Wu Chen, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, No. 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** August 8, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗措施

王 硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺

王硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

王硕, 徐士雪, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110122

王硕, 博士研究生, 研究方向为消化系统疾病的诊治.

**作者贡献分布:** 文献查阅、解读和文章起草由王硕完成; 课题设计由祁兴顺完成; 校正书写及格式、文章修改和审阅由郭晓钟、徐士雪及祁兴顺完成.

**通讯作者:** 祁兴顺, 博士, 副主任医师, 110840, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2020-04-05

修回日期: 2020-06-05

接受日期: 2020-07-04

在线出版日期: 2020-08-08

### Risk and treatment of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis

Shuo Wang, Xiao-Zhong Guo, Shi-Xue Xu, Xing-Shun Qi

**Shuo Wang, Xiao-Zhong Guo, Shi-Xue Xu, Xing-Shun Qi,** Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

**Shuo Wang, Shi-Xue Xu,** Postgraduate College, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning Province, China

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

Received: 2020-04-05

Revised: 2020-06-05

Accepted: 2020-07-04

Published online: 2020-08-08

### Abstract

Patients with cirrhosis are at a high risk for hepatocellular carcinoma. However, it remains controversial about whether or not there is a high risk for non-hepatic

cancers in patients with liver cirrhosis. Additionally, the management of non-hepatic cancers in cirrhotic patients is a clinical challenge, because the use of surgery and anticancer drugs is often compromised by the presence of liver dysfunction. This editorial aims to briefly summarize the findings on the risk and management of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis.

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

**Key Words:** Liver cirrhosis; Non-hepatic cancer; Alcoholic cirrhosis; Surgery; Chemotherapy

**Citation:** Wang S, Guo XZ, Xu SX, Qi XS. Risk and treatment of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 655-659

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/655.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.655>

### 摘要

肝硬化患者是肝癌的高危人群, 然而, 肝硬化患者是否也存在更高的肝外肿瘤风险仍存争议. 此外, 肝硬化患者肝功能不全常常限制了肝外肿瘤的外科手术和抗癌药物治疗的应用, 这使得肝硬化患者肝外肿瘤的治疗也面临着巨大挑战. 这篇述评旨在简要回顾肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗策略.

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

**关键词:** 肝硬化; 肝外肿瘤; 酒精性肝硬化; 手术; 化疗

**核心提要:** 肝外肿瘤使肝硬化患者生存期更短、生存质量更差, 探索肝硬化患者更易罹患何种肝外肿瘤将有助于明确此类患者是否需要更积极的恶性肿瘤筛查. 此外, 探索Child-Pugh B/C级肝硬化合并肝外肿瘤患者手术及化疗药物的疗效和安全性也有着非常重要的临床价值.



**文献来源:** 王硕, 郭晓钟, 徐士雪, 祁兴顺. 肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险及治疗措施. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 655-659

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/655.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.655>

## 0 引言

肝硬化和恶性肿瘤的发病率均较高<sup>[1]</sup>, 这也增加了同时罹患这两种疾病的概率. 肝硬化是慢性肝病的终末阶段<sup>[2]</sup>, 也是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展的主要危险因素<sup>[3-5]</sup>. 然而, 肝硬化是否增加了肝外肿瘤(non-hepatic cancers, NHC)的发病风险尚存争议. 一些研究发现, 肝硬化与NHC的发病风险无关; 虽然肝硬化患者HCC发病风险升高导致总体癌症发病风险小幅上升, 但NHC的发病风险并未增加<sup>[6-9]</sup>. 相反, 另一些研究发现, 肝硬化患者某些部位NHC的发病风险增加. 例如, 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者乳腺癌[标准化发病率比值(standardized incidence ratios, SIR): 1.8; 95%CI: 1.08-2.81]的发病风险可能增加<sup>[10]</sup>; 酒精性肝硬化患者口腔癌(SIR: 8.62; 95%CI: 3.14-18.9)及结肠癌(SIR: 2.81; 95%CI: 1.40-5.04)的发病风险可能增加<sup>[11]</sup>. 因此, 探索肝硬化患者更易罹患何种NHC将有助于明确此类患者是否需要更积极的恶性肿瘤筛查.

合并失代偿期肝硬化的NHC患者预后往往取决于肝硬化并发症, 而非恶性肿瘤本身<sup>[12]</sup>. 这些患者在进行外科干预或化疗前需考虑肝硬化分期. 若存在严重肝功能不全, 他们将无法耐受外科手术<sup>[1,2,13]</sup>. 此外, 化疗药物常存在肝细胞毒性, 可能会诱发致命的肝衰竭, 故化疗前需谨慎评估肝功能. 实际上, 癌症治疗的临床试验多排除合并肝硬化的肿瘤患者, 因此, 积极评估化疗药物对不同程度肝功能不全患者的疗效和副作用也是非常重要的.

本文将对肝硬化合并NHC的发病风险以及治疗的研究进展作一综述.

## 1 肝硬化患者肝外肿瘤的发病风险

**1.1 PBC患者乳腺癌发病风险的争议** PBC是一种病因不明的自身免疫性肝病<sup>[9]</sup>, 免疫监视缺陷、肝脏灭活雌激素作用减弱、炎症反应和脂溶性维生素缺乏可能是PBC患者乳腺癌发病率增高的原因<sup>[14,15]</sup>. 20世纪80年代, 美国和欧洲的研究就已报道了PBC和乳腺癌之间的相关性, Goudie等<sup>[15]</sup>、Wolke等<sup>[16]</sup>和Mills等<sup>[17]</sup>发现PBC患者乳腺癌的发病率增加, 这一结论也被1998年丹麦的全国性队列研究<sup>[18]</sup> (SIR: 1.3, 95%CI: 1.0-1.6)和2014年Boonstra等<sup>[10]</sup>的研究所证实(SIR: 1.8; 95%CI: 1.08-2.81). 然而, 2012年, 一项纳入16篇文献的荟萃分析<sup>[9]</sup>显示PBC与乳腺癌发病风险之间无相关性(SIR: 0.9), 但PBC患

者乳腺癌发病风险增加的研究都是在1990年之前进行的, 这可能与1990年以前广泛使用免疫抑制剂有关. 实际上, 2015年, Floreani等<sup>[19]</sup>分别在意大利帕多瓦(361例患者)和西班牙巴塞罗那(397例患者)进行了两项随访研究, 发现PBC与乳腺癌的发病风险无关(SIR: 0.7, 95%CI: 0.4-1.3), 但国家地区、NHC危险因素和熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)疗效可能影响研究结论. 未来需要更多大样本前瞻性研究明确PBC与乳腺癌之间的关系.

**1.2 酒精性肝硬化患者NHC的发病风险增加** 酒精性肝硬化患者可能由于功能性肝细胞减少、酒精脱氢酶活性降低和酒精的直接作用使胃癌、结直肠癌以及胰腺癌的发病率增高<sup>[4,11,18,20]</sup>. 一项基于27项研究的荟萃分析<sup>[21]</sup>显示, 每天饮用两种酒精饮料, 结直肠癌的相对风险(relative risk, RR)为1.1 (95%CI: 1.05-1.14). 1998年, 一项丹麦的全国性队列研究<sup>[18]</sup>随访了11605例存活至少一年的肝硬化患者, 发现酒精性肝硬化患者的口腔癌和咽癌(SIR: 11.6, 95%CI: 9.6-14.0)、食道癌(SIR: 9.0, 95%CI: 6.4-12.3)、胃癌(SIR: 1.4, 95%CI: 0.8-2.2)、结肠癌(SIR: 1.5, 95%CI: 1.1-2.2)、胰腺癌(SIR: 1.6, 95%CI: 0.9-2.6)发病率均增加. 2008年, Goldacre等<sup>[11]</sup>也发现酒精性肝硬化患者的口腔癌及唇癌(SIR: 10.1, 95%CI: 5.94-16.2)、咽癌(SIR: 5.01, 95%CI: 1.99-10.5)、食道癌(SIR: 4.05, 95%CI: 2.15-6.96)、胃癌(SIR: 2.01, 95%CI: 0.81-4.16)、结肠癌(SIR: 2.04, 95%CI: 1.19-3.27)、直肠癌(SIR: 2.47, 95%CI: 1.31-4.24)、胰腺癌(SIR: 4.43, 95%CI: 2.28-7.77)的发病风险均增加. 2011年, Kalaitzakis等<sup>[4]</sup>对1019例肝硬化患者(48%为酒精性肝病)进行分析, 发现酒精性肝硬化患者的食道癌(SIR: 8.3, 95%CI: 1.7-24.2)、结肠癌(SIR: 3.6, 95%CI: 2.0-6.0)、胰腺癌(SIR: 5.1, 95%CI: 1.4-13.2)的发病风险增加. 另外, 酒精性肝硬化患者常伴有吸烟等其他致癌危险因素, 故也可能增加与吸烟相关的肺癌、胆囊癌、肾癌的发病风险<sup>[18]</sup>. 综上, 酒精性肝硬化患者应适当加强相关恶性肿瘤的监测.

**1.3 病毒性肝炎肝硬化患者NHC的发病风险增加** 病毒性肝炎是全身性疾病. 肝炎病毒易诱发自身免疫系统紊乱以及肾脏、皮肤、血液、风湿病等肝外疾病. 病毒蛋白对原癌基因、抑癌基因和信号转导途径的影响以及慢性炎症可增加NHC的发病风险<sup>[22-24]</sup>. 有研究发现, 抗病毒治疗根除丙肝病毒后, 不仅病毒性肝炎得到了缓解, 淋巴瘤也出现了消退, 这证实了病毒性肝炎可能与淋巴瘤存在一定的相关性<sup>[25,26]</sup>. 也有研究发现, 病毒性肝炎肝硬化可增加口腔癌、肺癌、乳腺癌、食管癌、胰腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肾癌及非霍奇金淋巴瘤等NHC的发病风险<sup>[24,27-32]</sup>. 此外, 病毒性肝炎肝硬化患者多有吸烟史、饮酒史和糖尿病史等, 这些危险因素的

共同作用可能会影响肝脏的免疫功能, 诱发慢性炎症和DNA损伤, 进而增加肝硬化患者的NHC发病风险<sup>[24,30]</sup>. 2020年, Nyberg等<sup>[24]</sup>也发现吸烟和糖尿病等危险因素增加了肝硬化患者发生NHC的发病风险. 因此, 对病毒性肝炎肝硬化患者也应适当监测恶性肿瘤.

## 2 肝硬化患者肝外肿瘤的治疗措施

**2.1 肝硬化合并NHC患者的手术治疗** 手术是肿瘤的治疗方法之一<sup>[33,34]</sup>. 然而, 若手术应刺激超出受损肝功能范围, 则可出现腹水、肝功能衰竭和肝性脑病<sup>[35-37]</sup>. 肝功能不全的严重程度是评估术后死亡率的主要危险因素<sup>[38,39]</sup>. Child-Pugh A、B、C级患者术后的死亡率分别为10%、30%-31%、76%-82%<sup>[2]</sup>. 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分 $\leq 7$ 、8-11、12-15、16-20、21-25和 $\geq 26$ 的术后30天死亡率分别为5.7%、10.3%、25.4%、44.0%、53.8%和90.0%<sup>[40]</sup>. 也有研究发现, MELD评分5-20分之间每增加1分, 死亡率就增加约1%; MELD评分在20分以上每增加1分, 死亡率就增加约2%<sup>[41]</sup>.

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在肝硬化合并早期胃癌患者是可行的, 但其在Child-Pugh B/C级患者的角色尚存争议<sup>[42-45]</sup>. 2008年, Ogura等<sup>[42]</sup>纳入了18例行ESD治疗的胃癌患者, 其中, 15例伴有肝硬化(均为Child-Pugh A/B级); 研究表明ESD可安全地用于肝硬化合并胃癌的患者, 整体切除率高. 2015年, Kato等<sup>[43]</sup>比较了行ESD的肝硬化患者和无肝硬化患者之间的短期结局; 虽然两组间的短期结局无显著差异, 但是肝硬化患者的长期预后明显差于无肝硬化患者(5年总生存率分别为60%和91%). 胃癌根治术加扩大淋巴结清扫术对Child-Pugh A级的胃癌患者来说是可行的, 但Child-Pugh B/C级患者应慎重<sup>[46-48]</sup>. 合并肝硬化的结直肠癌患者总生存(overall survival, OS)率更低<sup>[49-51]</sup>、术后并发症发生率更高( $P = 0.005$ )<sup>[50]</sup>; MELD评分 $> 8$ 分( $P < 0.001$ )和Child-Pugh B/C级患者不建议手术治疗<sup>[49,52-54]</sup>. Child-Pugh B/C级肝硬化合并非小细胞肺癌患者也需慎重行肺癌手术<sup>[35,37,55,56]</sup>. 综上, 为了尽量减少肝硬化患者术后并发症及死亡率, 应积极评估并改善患者肝功能. Child-Pugh A级或MELD评分 $\leq 7$ 分的肝硬化患者手术耐受性良好; Child-Pugh B级需在术前及时纠正肝功能; Child-Pugh C级患者不建议手术.

**2.2 肝硬化合并NHC患者的化疗** 化疗是癌症的另一种主要治疗手段, 但其可引起从轻度转氨酶升高到严重肝衰竭等不同程度的肝毒性<sup>[57-59]</sup>. 对于肝硬化合并NHC患者来说, 若预计生存期超过3 mo、Child-Pugh评分 $\leq 7$ 分且无腹水, 则可考虑化疗<sup>[2]</sup>. 研究发现Child-Pugh A级患者接受腹腔化疗不仅安全, 而且可以延长远期生存<sup>[60,61]</sup>; 有病例报道提示, Child-Pugh B级肝硬化合并急性早幼

粒白血病患者化疗效果非常好<sup>[62]</sup>; Child-Pugh B级肝硬化合并非小细胞肺癌患者口服吉非替尼未见疾病进展, 且无任何肝毒性<sup>[63]</sup>. 总的来说, 肝硬化患者需依据化疗药的肝毒性及肝功能评分来衡量是否需要适当减少化疗药物剂量. 由于目前的研究多为小样本回顾性研究或I期临床试验, 属于低质量证据<sup>[2]</sup>, 因此未来的临床试验需进一步探索针对肝硬化患者的个体化和规范化的化疗治疗策略.

## 3 结论

基于当前研究证据, 肝硬化是否增加NHC的发病风险仍不确定. 由于肝硬化患者NHC的发病率较低, 未来的研究需要纳入更多的研究人群, 且需注意排除导致肿瘤的其他病因、尽可能避免选择偏倚. 此外, Child-Pugh B/C级肝硬化合并NHC的患者中, 综合性治疗的角色尚不确定. 目前, 仅少数研究评估了肝硬化合并NHC患者手术及化疗的疗效及安全性; 分子靶向治疗和免疫治疗的研究证据也非常欠缺. 期待未来更多临床试验结果为此类患者诊疗的个体化和最优化提供科学依据.

## 4 参考文献

- Cabibbo G, Palmeri L, Palmeri S, Craxi A. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? *Liver Int* 2012; 32: 21-27 [PMID: 22098398 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02629.x]
- Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016; 1: e000042 [PMID: 27843598 DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042]
- Berman K, Tandra S, Vuppalanchi R, Ghabril M, Sandrasegaran K, Nguyen J, Caffrey H, Liangpunsakul S, Lumeng L, Kwo P, Chalasani N. Hepatic and extrahepatic cancer in cirrhosis: a longitudinal cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 899-906 [PMID: 21179013 DOI: 10.1038/ajg.2010.477]
- Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Björnsson E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 168-174 [PMID: 21029788 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.014]
- Kodama K, Tokushige K, Hashimoto E, Tanai M, Shiratori K. Hepatic and extrahepatic malignancies in cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37 Suppl 1: E247-E252 [PMID: 23320802 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01900.x]
- Deutsch M, Papatheodoridis GV, Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 5-9 [PMID: 18090982 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)81550-6]
- Howell D, Metcalf JV, Gray J, Newman WL, Jones DE, James OF. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a study in northern England. *Gut* 1999; 45: 756-760 [PMID: 10517916 DOI: 10.1136/gut.45.5.756]
- Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1-4 [PMID: 18090981 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f16436]
- Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 1409-1417 [PMID: 22504852 DOI: 10.1002/hep.25788]
- Boonstra K, Bokelaar R, Stadhouder PH, Tuynman HA,



- Poen AC, van Nieuwkerk KM, Witteman EM, Hamann D, Witteman BJ, Beuers U, Ponsioen CY. Increased cancer risk in a large population-based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 36 years. *Hepatology* 2014; 8: 266-274 [PMID: 26202508 DOI: 10.1007/s12072-014-9530-z]
- 11 Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Collier J. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 384-392 [PMID: 18403939 DOI: 10.1097/meg.0b013e3282f4489f]
- 12 D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231 [PMID: 16298014 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013]
- 13 Yang JD, Gores GJ. Does cirrhosis associated with well controlled viral hepatitis confer a risk for extrahepatic cancer? *Hepatology* 2018; 68: 1217-1219 [PMID: 29698552 DOI: 10.1002/hep.30063]
- 14 Bergasa NV. Primary biliary cirrhosis in patients with breast cancer: studying the link. *Med Hypotheses* 1998; 50: 465-472 [PMID: 9710316 DOI: 10.1016/s0306-9877(98)90263-8]
- 15 Goudie BM, Burt AD, Boyle P, Macfarlane G, Birnie GG, Mills PR. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1597-1598 [DOI: 10.1136/bmj.291.6509.1597]
- 16 Wolke AM, Schaffner F, Kapelman B, Sacks HS. Malignancy in primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Am J Med* 1984; 76: 1075-1078 [PMID: 6145354 DOI: 10.1016/0002-9343(84)90861-1]
- 17 Mills PR, Boyle P, Quigley EM, Birnie GG, Jarrett F, Watkinson G, MacSween RN. Primary biliary cirrhosis: an increased incidence of extrahepatic malignancies? *J Clin Pathol* 1982; 35: 541-543 [PMID: 7085897 DOI: 10.1136/jcp.35.5.541]
- 18 Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-925 [PMID: 9755226 DOI: 10.1002/hep.510280404]
- 19 Floreani A, Spinazzè A, Caballeria L, Reig A, Cazzagon N, Franceschet I, Buja A, Furlan P, Harada K, Leung PS, Gershwin ME, Pares A. Extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis: a comparative study at two European centers. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48: 254-262 [PMID: 25205363 DOI: 10.1007/s12016-014-8446-7]
- 20 Randi G, Altieri A, Gallus S, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C. History of cirrhosis and risk of digestive tract neoplasms. *Ann Oncol* 2005; 16: 1551-1555 [PMID: 15919684 DOI: 10.1093/annonc/mdi266]
- 21 Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, Vioque J, Chalmers TC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 59-68 [PMID: 2151680 DOI: 10.1007/bf00053184]
- 22 Balsano C, Alisi A. Hepatitis C virus (HCV): an RNA virus with a pro-oncogenic potential. *Dig Liver Dis* 2007; 39 Suppl 1: S46-S51 [PMID: 17936223 DOI: 10.1016/s1590-8658(07)80010-7]
- 23 Shalpour S, Lin XJ, Bastian IN, Brain J, Burt AD, Aksenov AA, Vrbancic AF, Li W, Perkins A, Matsutani T, Zhong Z, Dhar D, Navas-Molina JA, Xu J, Loomba R, Downes M, Yu RT, Evans RM, Dorrestein PC, Knight R, Benner C, Anstee QM, Karin M. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. *Nature* 2017; 551: 340-345 [PMID: 29144460 DOI: 10.1038/nature24302]
- 24 Nyberg AH, Sadikova E, Cheetham C, Chiang KM, Shi JX, Caparosa S, Younossi ZM, Nyberg LM. Increased cancer rates in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2020; 40: 685-693 [PMID: 31755208 DOI: 10.1111/liv.14305]
- 25 Arcaini L, Bruno R. Hepatitis C virus infection and antiviral treatment in marginal zone lymphomas. *Curr Clin Pharmacol* 2010; 5: 74-81 [PMID: 20156155 DOI: 10.2174/157488410791110751]
- 26 Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 89-94 [PMID: 12110736 DOI: 10.1056/NEJMoa013376]
- 27 Kocoglu H, Karaca M, Tural D, Hocaoglu E, Okuturlar Y, Fetullahoglu Z, Gunaldi M, Ciftci R, Tuna S, Yucil OK, Yuce OK, Ozet G, Ozet A, Benekli M. Hepatitis B and C rates are significantly increased in certain solid tumors: A large retrospective study. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S774-S778 [PMID: 30249902 DOI: 10.4103/0973-1482.174544]
- 28 Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Acquaviva G, di Tommaso L, Bondi A, Visani M, Sabbatani S, Pontoriero L, Fabbri C, Cuppini A, Pession A, Jovine E. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12896-12953 [PMID: 26668515 DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12896]
- 29 Wu H, Zhao C, Adhikari VP, Lu L, Huang J, Wei Y, Luo Q, Dai W, Wu Y, Li X, Wu K, Kong LQ. The prevalence and clinicopathological features of breast cancer patients with hepatitis B virus infection in China. *Oncotarget* 2017; 8: 18185-18190 [PMID: 28212549 DOI: 10.18632/oncotarget.15305]
- 30 Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4557-4562 [PMID: 18824707 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.3526]
- 31 Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; 297: 2010-2017 [PMID: 17488966 DOI: 10.1001/jama.297.18.2010]
- 32 Su FH, Chang SN, Chen PC, Sung FC, Huang SF, Chiou HY, Su CT, Lin CC, Yeh CC. Positive association between hepatitis C infection and oral cavity cancer: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2012; 7: e48109 [PMID: 23133554 DOI: 10.1371/journal.pone.0048109]
- 33 Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Shimotsuma M, Yamauchi H. Treatment strategy of limited surgery in the treatment guidelines for gastric cancer in Japan. *Lancet Oncol* 2003; 4: 423-428 [PMID: 12850193 DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01140-9]
- 34 Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-2516 [PMID: 23012255 DOI: 10.1093/annonc/mds236]
- 35 Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Tsukioka T, Hanada S, Suehiro S. Factors predicting early postoperative liver cirrhosis-related complications after lung cancer surgery in patients with liver cirrhosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 720-730 [PMID: 17766277 DOI: 10.1510/icvts.2007.162487]
- 36 Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Mizuguchi S, Morita R, Tsukioka T, Suehiro S. Long-term outcome of surgical treatment for non-small cell lung cancer with comorbid liver cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1810-1817 [PMID: 18036890 DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2007.07.030]
- 37 Iwasaki A, Shirakusa T, Okabayashi K, Inutsuka K, Yoneda S,

- Yamamoto S, Shiraisi T. Lung cancer surgery in patients with liver cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1027-1032 [PMID: 16928529 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.083]
- 38 Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-655 [PMID: 6732310 DOI: 10.1097/0000658-198406000-00003]
  - 39 Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730-5; discussion 735-6 [PMID: 9347849 DOI: 10.1016/s0039-6060(97)90080-5]
  - 40 Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261-1269 [PMID: 17408652 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.040]
  - 41 Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242: 244-251 [PMID: 16041215 DOI: 10.1097/01.sla.0000171327.29262.e0]
  - 42 Ogura K, Okamoto M, Sugimoto T, Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, Kodashima S, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in patients with liver cirrhosis. *Endoscopy* 2008; 40: 443-445 [PMID: 18494135 DOI: 10.1055/s-2007-995650]
  - 43 Kato M, Nishida T, Hamasaki T, Kawai N, Yoshio T, Egawa S, Yamamoto K, Ogiyama H, Komori M, Nakahara M, Yabuta T, Nishihara A, Hayashi Y, Yamada T, Takehara T. Outcomes of ESD for patients with early gastric cancer and comorbid liver cirrhosis: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2015; 29: 1560-1566 [PMID: 25294528 DOI: 10.1007/s00464-014-3841-y]
  - 44 Choe WH, Kim JH, Park JH, Kim HU, Cho DH, Lee SP, Lee TY, Lee SY, Sung IK, Park HS, Shim CS. Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer in Patients with Liver Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 466-473 [PMID: 29282635 DOI: 10.1007/s10620-017-4814-5]
  - 45 Barakat M, Singh B, Salafia C, Eskaros S. The safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with concomitant liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 118 [PMID: 29084075 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000996]
  - 46 Guo F, Ma S, Yang S, Dong Y, Luo F, Wang Z. Surgical strategy for gastric cancer patients with liver cirrhosis: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014; 12: 810-814 [PMID: 25008280 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.06.011]
  - 47 Jang HJ, Kim JH, Song HH, Woo KH, Kim M, Kae SH, Lee J, Cho JW, Kang JH, Lee SI, Gong SJ, Lee JA, Zang DY. Clinical outcomes of patients with liver cirrhosis who underwent curative surgery for gastric cancer: a retrospective multi-center study. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 399-404 [PMID: 17597403 DOI: 10.1007/s10620-007-9884-3]
  - 48 Ikeda Y, Kanda T, Kosugi S, Yajima K, Matsuki A, Suzuki T, Hatakeyama K. Gastric cancer surgery for patients with liver cirrhosis. *World J Gastrointest Surg* 2009; 1: 49-55 [PMID: 21160795 DOI: 10.4240/wjgs.v1.i1.49]
  - 49 Liu H, Jakubzick C, Osterburg AR, Nelson RL, Gupta N, McCormack FX, Borchers MT. Dendritic Cell Trafficking and Function in Rare Lung Diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 57: 393-402 [PMID: 28586276 DOI: 10.1165/rcmb.2017-0051PS]
  - 50 Sabbagh C, Chatelain D, Nguyen-Khac E, Rebibo L, Joly JP, Regimbeau JM. Management of colorectal cancer in patients with cirrhosis: A retrospective, case-matched study of short- and long-term outcomes. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 429-434 [PMID: 26776878 DOI: 10.1016/j.dld.2015.12.004]
  - 51 Montomoli J, Erichsen R, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Pedersen L, Nilsson T, Sørensen HT. Liver disease and 30-day mortality after colorectal cancer surgery: a Danish population-based cohort study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 66 [PMID: 23586850 DOI: 10.1186/1471-230X-13-66]
  - 52 Lee JH, Yu CS, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, Lim SB, Kim JC. Factors affecting the postoperative morbidity and survival of patients with liver cirrhosis following colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 521-530 [PMID: 27987016 DOI: 10.1007/s00384-016-2739-7]
  - 53 Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012; 57: 874-884 [PMID: 22634123 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.037]
  - 54 Sabbagh C, Cosse C, Chauffert B, Nguyen-Khac E, Joly JP, Yzet T, Regimbeau JM. Management of colon cancer in patients with cirrhosis: A review. *Surg Oncol* 2015; 24: 187-193 [PMID: 26093942 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.06.010]
  - 55 Endo S, Ikeda N, Kondo T, Nakajima J, Kondo H, Yokoi K, Chida M, Sato M, Toyooka S, Yoshida K, Okada Y, Sato Y, Okada M, Okumura M, Chihara K, Fukuchi E, Miyata H. Model of lung cancer surgery risk derived from a Japanese nationwide web-based database of 78594 patients during 2014-2015. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 1182-1189 [PMID: 28977408 DOI: 10.1093/ejcts/ezx190]
  - 56 Iwata T, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Mizuguchi S, Morita R, Tsukioka T, Hanada S, Inoue K, Kubo S, Takemura S, Suehiro S. Pulmonary resection for non-small cell lung cancer in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 2204-2212 [PMID: 18668284 DOI: 10.1007/s00268-008-9691-9]
  - 57 Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1092-1101 [PMID: 19012858 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70279-1]
  - 58 King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6: 162-176 [PMID: 11306728 DOI: 10.1634/theoncologist.6-2-162]
  - 59 Rodriguez-Frias EA, Lee WM. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 641-662, viii [PMID: 17723924 DOI: 10.1016/j.cld.2007.06.007]
  - 60 Gervaz P, Pak-art R, Nivatvongs S, Wolff BG, Larson D, Ringel S. Colorectal adenocarcinoma in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 874-879 [PMID: 12788423 DOI: 10.1186/s12957-018-1389-3]
  - 61 Panuganti B, Chang ES, Helm CW, Schwartz T, Hsueh EC, Piao J, Lai J, Veerapong J. Cytoreductive Surgery and Normothermic Intraperitoneal Chemotherapy for Signet Ring Cell Appendiceal Adenocarcinoma With Peritoneal Metastases in the Setting of Cirrhosis. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 247-251 [PMID: 29915638 DOI: 10.14740/gr1029w]
  - 62 Taya Y, Mitsuki T, Kaji D, Ishiwata K, Wake A. [Successful treatment of acute promyelocytic leukemia complicated by liver cirrhosis with all-trans retinoic acid and reduced-dose anthracycline chemotherapy]. *Rinsho Ketsueki* 2018; 59: 2561-2566 [PMID: 30626789 DOI: 10.11406/rinketsu.59.2561]
  - 63 Kim YH, Mio T, Mishima M. Gefitinib for non-small cell lung cancer patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 2009; 48: 1677-1679 [PMID: 19755773 DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2401]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红





## 强化克罗恩病监测和优化患者管理

王静静, 范一宏, 黄蓉

王静静, 范一宏, 黄蓉, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310006

王静静, 硕士研究生在读, 主要从事炎症性肠病和消化系统心身疾病的基础与临床研究工作。

**作者贡献分布:** 本文由王静静、黄蓉共同完成述评; 范一宏审校。

**基金项目:** 国家自然科学基金, No. 81473506; 浙江省自然科学基金, No. LY17H290009; 浙江省中医药科技计划项目, Nos. 2018ZB046, 2019ZA056。

**通讯作者:** 范一宏, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. yhfansjr@163.com

**收稿日期:** 2020-04-22

**修回日期:** 2020-06-09

**接受日期:** 2020-06-18

**在线出版日期:** 2020-08-08

### Strengthened monitoring and optimized management of Crohn's disease patients

Jing-Jing Wang, Yi-Hong Fan, Rong Huang

Jing-Jing Wang, Yi-Hong Fan, Rong Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY17H290009; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2018ZB046 and No. 2019ZA056.

**Corresponding author:** Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

**Received:** 2020-04-22

**Revised:** 2020-06-09

**Accepted:** 2020-06-18

**Published online:** 2020-08-08

### Abstract

In recent years, the treatment goal of Crohn's disease (CD) has shifted from clinical remission to mucosal healing. In this regard, CD management and monitoring are particularly important. Timely adjustment of treatment regimen according to clinical symptoms and inflammatory markers is helpful to monitor patients and achieve better clinical and endoscopic treatment results. However, there is not enough evidence to recommend an optimal treatment regimen that considers only inflammatory markers. Therapeutic drug monitoring (TDM) has been used to improve the treatment of thiopurine and anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs. Passive TDM is suitable for all drugs. In order to improve the clinical usefulness, the monitoring of anti-tumor necrosis factor drugs should be transformed from passive to active. The effectiveness of active TDM in optimizing non-anti-TNF biologic agents remains to be described. In addition, inflammatory markers can predict CD recurrence after surgery, and regular colonoscopy at 6-12 mo after surgery is also important. Early postoperative anti-TNF therapy should be considered in high-risk CD patients, but the optimal time for prophylactic administration of anti-TNF therapy is still controversial, and the role of non-anti-TNF biologic agents in prophylactic administration after surgery still needs to be studied. This paper mainly summarizes the monitoring of inflammatory markers, drug monitoring, and postoperative monitoring of patients, so as to optimize the management of CD patients and enable more patients to achieve the treatment goal, and emphasizes the importance of close monitoring of CD patients.

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

**Key Words:** Crohn's Disease; Inflammatory markers; Therapeutic drug monitoring; Postoperative monitoring;

## Patient management; Optimization of treatment

**Citation:** Wang JJ, Fan YH, Hang R. Strengthened monitoring and optimized management of Crohn's disease patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 660-668

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/660.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.660>

## 摘要

近年来, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)的治疗目标从临床缓解转向黏膜愈合。在这种情况下, CD的管理和监测格外重要。根据临床症状和炎症标志物及时调整治疗方案, 有助于对患者进行监测, 取得更好的临床和内镜治疗效果。然而目前还没有足够的证据来推荐仅考虑炎症标志物的治疗优化方案。治疗性药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)已被用于改善硫嘌呤和抗肿瘤坏死因子药物的治疗, 被动性TDM适用于所有药物, 为提高临床实用性, 抗肿瘤坏死因子药物的监测应从被动性转变为主动性。主动的TDM对于优化非抗肿瘤坏死因子生物制剂的效用仍有待描述。此外, 炎症标志物可以预测术后CD的复发, 术后6-12 mo以及之后定期行结肠镜复查亦为重要。高危CD患者应考虑尽早术后进行抗肿瘤坏死因子治疗, 但抗肿瘤坏死因子预防性给药的最佳时间尚无统一意见, 非抗肿瘤坏死因子生物制剂在术后预防性给药中的作用还需研究。本文主要综述了炎症标志物的监测、药物监测及术后患者的监测, 进而优化CD患者管理, 使更多的患者达到治疗目标, 指出了CD患者密切监测的重要性。

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

**关键词:** 克罗恩病; 炎症标志物; 治疗性药物监测; 术后监测; 管理; 优化治疗

**核心提要:** 本文是一篇关于克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者治疗过程中密切监测的文献综述, 总结了CD患者治疗过程中, 加强炎症标志物的监测、药物监测及术后患者的监测, 有助于优化患者管理。

**文献来源:** 王静静, 范一宏, 黄蓉. 强化克罗恩病监测和优化患者管理. *世界华人消化杂志* 2020; 28(15): 660-668

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/660.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.660>

## 0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种以复发和缓解为病程特点的肠道慢性免疫失调性疾病, 可引起胃肠道任何部分的炎症, 出现肠狭窄、瘘管或脓肿等并发症<sup>[1]</sup>。疾病治疗通常采用药物治疗, 主要的治疗药物是氨基水

杨酸、激素、硫嘌呤类、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)及生物制剂<sup>[2]</sup>。目前CD的常规药物治疗可能不能充分控制潜在的炎症。长期使用激素, 也可能使患者面临依赖和感染等风险。此外, 患者症状严重程度与CD患者的内镜状态不一定一致。目前CD的治疗目标不仅仅是控制症状, 而是达到临床和内镜缓解。为达到目标, 治疗过程中, 监测疾病活动度、内镜及影像学检查、炎症标志物水平有助于及时调整CD患者治疗方案, 优化治疗。近年来, 治疗性药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)在硫嘌呤、抗肿瘤坏死因子药物中的运用已经有了很大进展, 通过TDM可以优化和监测CD患者的治疗<sup>[2]</sup>。大多数患者最终将需要手术治疗, 在手术后疾病复发的患者需要持续的治疗, 所以加强术后患者疾病的监测, 对于预防复发和优化治疗非常重要<sup>[3-5]</sup>。本文主要综述了CD患者治疗过程中炎症标志物的监测、药物监测及术后患者的监测, 进而优化患者管理, 使更多的患者达到治疗目标, 指出了CD患者密切监测的重要性。

## 1 炎症标志物

临床实践中, 由于成本和/或操作的侵入性, 重复频繁的内窥镜或横断面成像检查是不可行的。因此, 炎症的替代生物标志物, 包括粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 在CD中得到了越来越多的研究。FC在评估肠道炎症和治疗反应方面表现出很高的准确性, 被证明是一个很好的替代标记物。FC有助于识别内镜下复发或术后复发的高危患者, 可能是CD患者“以治疗为目标”管理策略的基石<sup>[6]</sup>。高水平血清CRP提示疾病活动, 是指导治疗及疗效随访的重要指标<sup>[5]</sup>。STRIDE一致建议CD的治疗目标为达到临床和内镜缓解, 组织学愈合是否应该是一个最终的治疗目标是有争议的。如果内镜检查不能进行, 则应在治疗开始后6-9 mo进行横断面成像评估。目前认为, FC或CRP, 可能有助于检测残留的肠道炎症, 并可能有助于患者监测。然而, 这些炎症标志物的持续升高不应单独用于调整治疗<sup>[7]</sup>。对于炎症标志物与抗肿瘤坏死因子的关系, 研究发现在维持治疗期间, FC的水平和英夫利西单抗(infliximab, IFX)的谷浓度相结合可以指导剂量调整, 增加内镜反应和缓解的机会<sup>[8]</sup>。一项回顾性研究<sup>[9]</sup>显示基线CRP水平和CRP下降率可作为CD患者抗肿瘤坏死因子原发性无反应和继发性无反应的临床预测指标, 并可指导CD患者的治疗。CALM研究<sup>[10]</sup>是一项针对CD患者的3期随机对照试验, 研究了炎症标志物与临床指标结合的方式监测炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 能否优化生物制剂治疗、改善治疗结局。事后分析表明FC和CRP正常化与CD内镜下黏膜改善/愈合显

著相关. 且FC正常化与CD内镜下黏膜愈合的相关性高于CRP. 通过密切监测, 阿达木单抗(adalimumab, ADA)优化治疗CD使近8成患者达到了严格的监测目标. 这项研究首次表明, 在早期CD患者中, 根据临床症状和炎症标志物及时增加抗肿瘤坏死因子治疗, 比单纯根据症状做出决定, 能获得更好的临床和内镜治疗效果. 密切监测可以快速优化治疗. 然而炎症标志物水平并不是目标, 因为没有足够的证据建议仅使用炎症标志物进行治疗优化. 炎症标志物可能反映残留的肠道炎症, 但内镜和/或磁共振成像应该在优化治疗之前进行. 因此, 炎症标志物促进了对患者的监测, 而不是治疗本身的目标. FC和CRP是辅助监测措施, 不管症状如何, 炎症标志物如果不能正常化, 应进一步进行内镜或放射学评估.

## 2 药物监测

TDM被认为是个性化或个体化治疗策略的一种很有前途的工具, 并作为改进现有治疗策略的一种新手段而受到欢迎, 尤其适用于疗效或毒性治疗窗口较窄的药物. TDM是个人剂量的有价值的工具, 有助于个性化或定制药物的概念<sup>[1]</sup>. 传统上, TDM包括测量药物浓度, 调整进一步的药物剂量, 以便将血浆或血液药物浓度维持在最佳的靶向治疗窗口内. 主要需要TDM的药物包括免疫抑制剂和生物制剂, 目前批准的生物制剂疗法包括抗肿瘤坏死因子疗法、抗整合素疗法和抗IL12/23疗法<sup>[2-4]</sup>. 相当大比例的患者将经历生物制剂治疗的原发性无应答或继发性丧失应答. 仅靠症状评估指导的治疗决策不太可能达到最佳结果. TDM已成为最大限度提高CD治疗反应的一种有前途的策略<sup>[12]</sup>.

**2.1 免疫抑制剂** 常规的硫嘌呤和巯基嘌呤是CD患者的一线免疫抑制疗法. 此外, 可以将硫嘌呤与抗肿瘤坏死因子联合治疗, 以降低免疫原性, 改善或维持临床反应. 硫嘌呤不良反应常见, 且可发生严重不良反应, 应在严密监测下应用<sup>[5]</sup>. 硫嘌呤的代谢过程中产生药理上有效的核苷酸6-硫代鸟嘌呤核苷酸(thioguanine nucleotide, TGN), 同时产生潜在的毒性代谢产物, 如6-甲基巯基嘌呤(methylmercaptopurine, MMP). 代谢物6-TGN和6-MMP在治疗至少4 wk后在红细胞(red blood cells, RBC)中的浓度被测定. 6-TGN浓度高于 $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ 与治疗效果相关. 骨髓抑制与6-TGN浓度高于 $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ 有关. 6-MMP浓度高于 $5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ 与不良事件有关, 特别是肝功能异常, 而极高浓度则可能导致骨髓抑制<sup>[2]</sup>. 在6-TGN和6-MMP的低浓度的患者中, 可以增加硫嘌呤/巯基嘌呤的剂量, 以达到治疗的最佳6-TGN浓度( $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ 以上). 如果6-TGN和6-MMP的浓度都高于推荐的限

度, 或者6-TGN的浓度被认为是“治疗性的”, 那么硫嘌呤治疗不太可能有效地维持临床缓解, 应考虑改变治疗策略. 除测定6-TGN和6-MMP外, 还可检测硫嘌呤S-甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)多态性. TPMT酶活性低或缺乏的患者有过度产生药物衍生TGN代谢物的风险, 可能导致危及生命的骨髓抑制, 建议在开始接受硫嘌呤治疗的患者中进行TPMT检测, 以指导硫嘌呤的剂量<sup>[11,12]</sup>. 此外, NUDT15基因多态性检测对预测包括我国在内的亚洲人群出现骨髓抑制的灵敏性与特异性高, 可以在使用硫嘌呤前检测. 治疗过程中应根据疗效、外周血白细胞计数和6-TGN进行剂量调整, 用药期间应严密监测不良反应. 巯基嘌呤监测注意事项与硫嘌呤相同<sup>[5]</sup>.

单一疗法MTX可以与硫嘌呤衍生物类似的方式使用, 或者在硫嘌呤治疗失败的患者中作为二线免疫抑制剂使用, 可作为维持缓解治疗的选择. MTX转化为甲氨蝶呤聚谷氨酸(methotrexate polyglutamate, MTXGlu), 阻断二氢叶酸还原酶和嘌呤的合成, 起到抗炎和促凋亡作用<sup>[11]</sup>. 在CD患者中, 通过测量RBC内MTXGlu浓度来测定TDM的研究并不广泛. Fischer等<sup>[13]</sup>探讨了RBC中总的或个别的MTXGlu水平是否与克罗恩病的疾病活动性和不良事件相关. 对12名患者进行了一项横断面研究, 每周稳定剂量为 $25 \text{ mg MTX}$  (口服或皮下注射). 结果显示未观察到单个RBC或总MTXGlu浓度与临床疾病活动性(Harvey-Bradshaw指数评分)、炎症标志物或不良事件之间的关系. 提示虽然CD缓解期患者的RBC总长链MTX (MTXGlu3+4+5)浓度普遍高于活动期患者, 但其与临床疾病活动性之间的关系尚不明确. 其他据报道, RBCMTXGlu3+4+5浓度与CD的疗效成反比, 在出现不良反应的患者中浓度更高<sup>[11]</sup>. 因此, RBCMTXGlu3+4+5浓度与临床疾病活动性之间没有确定的联系.

以上研究表明, 监测6-TGN和6-MMP浓度、TPMT多态性, 可以指导硫嘌呤的剂量. NUDT15基因多态性可在使用硫嘌呤前检测, 预测骨髓抑制. CD缓解期通过测量RBC中MTXGlu浓度来测定TDM的研究并不广泛, 目前研究表明患者的RBC总长链MTX (MTXGlu3+4+5)浓度普遍高于活动期患者, 但其与临床疾病活动性之间的关系尚不明确. 目前对MTX中的TDM的作用是有限的.

**2.2 生物制剂** 生物制剂正在取代传统的激素, 成为更安全、可能更有效的药物, 用于中度到重度活动性CD的患者, 特别是那些已经用过激素的患者, 或者患有肛周疾病的患者<sup>[14]</sup>. 尽管如此, 许多患者对治疗没有足够的反应, 或者随着时间的推移失去疗效. 标准剂量的血清药物浓度的个体间差异很大, 以及抗药抗体的产生被



认为是治疗失败的主要原因<sup>[15]</sup>。对于生物制剂, TDM是一种基于药物浓度和抗药物抗体评估的个体化治疗策略, 是优化治疗的重要工具, 从临床和经济的角度来看, TDM似乎都是合理的<sup>[16]</sup>。

2.2.1 抗肿瘤坏死因子: 被批准用于治疗克罗恩病的抗肿瘤坏死因子药物包括IFX、ADA和塞托利单抗。其中, 在开始抗肿瘤坏死因子治疗之前, 应检查患者是否有潜伏/活动性结核和乙型肝炎感染<sup>[14,17]</sup>。抗肿瘤坏死因子由大的蛋白质分子组成, 既具有非人类的抗原, 因此具有抗原性, 又由于分子的大小而具有固有的抗原性。抗药物抗体的产生是一种临床上相关的现象, 在不同的化合物中发生的频率不同<sup>[11]</sup>。证据表明, 接受抗肿瘤坏死因子治疗的患者治疗效果丧失和药物不良反应在一定程度上是抗药物抗体形成的结果, 所有这些药物的治疗过程都可能会产生抗药物抗体, 比例最高的是那些接受IFX治疗的患者<sup>[2]</sup>。

在存在抗药物抗体的情况下, 无论是临床缓解期的患者还是活动期的患者, 最欢迎的治疗策略是联合免疫抑制剂, 这符合美国胃肠病学会(american gas association, AGA)指南, 而欧洲克罗恩病和结肠炎组织发布的指南也提到了支持这一方法的研究<sup>[18]</sup>。免疫抑制剂能有效降低免疫原性, 提高抗肿瘤坏死因子药物水平<sup>[14]</sup>。全剂量硫嘌呤疗法与IFX有协同作用, 对于防止抗药物抗体的形成而言, 6-TGN浓度在105-125 pmol/8×10<sup>8</sup>RBC之间可能足以防止免疫原性。对于ADA, 也有类似的协同作用。这再次暗示了6-TGN对抗药物抗体形成的保护作用, 建议的6-TGN至少为223 pmol/8×10<sup>8</sup>RBC<sup>[11]</sup>。关于是否联合免疫抑制剂, 不同的生物制剂研究结果不同。一项观察性队列研究中比较了IFX与ADA在临床上的疗效和安全性, 评价联合免疫调节剂治疗的价值。结果表明IFX和ADA具有相似的反应特征。然而, IFX需要联用免疫调节剂才能达到与ADA治疗相当<sup>[19]</sup>。一项前瞻性观察性研究<sup>[20]</sup>研究了抗肿瘤坏死因子药物临床和药代动力学因素, 结果显示, 在多变量分析中, 唯一与原发无反应独立相关的因素是第14周的低药物浓度[IFX: 优势比0.35 (95%CI: 0.20-0.62),  $P = 0.00038$ ; ADA: 0.13 (0.06-0.28),  $P < 0.0001$ ], 第14周与缓解相关的最佳药物浓度分别为IFX 7 mg/L和ADA 12 mg/L。同样, 第14周的药物浓度也与第54周的不缓解独立相关[IFX为0.29 (0.16-0.52); ADA为0.03 (0.01-0.12); 两者均 $P < 0.0001$ ]。IFX产生抗药物抗体的比例为62.8% (95%CI: 59.0-66.3), ADA为28.5% (24.0-32.7)。联合免疫调节剂治疗降低了发生抗药物抗体的风险[IFX的危险比为0.39 (95%CI: 0.32-0.46); ADA为0.44 (0.31-0.64); 两者均 $P < 0.0001$ ]。对于IFX, 免疫调节剂的使用和

第14周的药物和抗药物抗体浓度的多变量分析显示, 免疫调节剂的使用对第54周的未缓解有独立的影响[优势比0.56 (95%CI: 0.38-0.83),  $P = 0.004$ ], 结果表明对于IFX和ADA, 第14周的药物浓度预测了免疫原性, 而抗药物抗体的发展预测了随后的低药物浓度。IFX产生抗药物抗体的比例大于ADA。联合免疫抑制剂治疗降低了它们发生抗药物抗体的风险。在PAILOT试验(评价ADA治疗CD儿童的主动性与被动性治疗药物监测的一项随机对照试验)的这一特殊分析中, 在ADA诱导后72 wk评估ADA联合治疗与单一治疗的有效性和安全性。结果显示, 联合组与单用组在持续无激素临床缓解率(25/34, 73% vs 28/44, 63%;  $P = 0.35$ )或持续综合临床缓解率(CRP≤0.5 mg/dL, FC≤15.0 μg/g, 10/34, 29% vs 14/44, 32%;  $P = 0.77$ )方面无显著性差异。临床和生物学结果在联合治疗组和单一治疗组中的主动性和被动性监测亚组之间没有差异。ADA谷值和免疫原性组间差异均无显著性。严重不良事件的发生率在两组之间没有显著差异。提示, ADA联合免疫调节剂治疗儿童CD的疗效并不比单用ADA好<sup>[21]</sup>。

目前临床上, 为了优化疗效, 临床医生经常通过增加IFX剂量或缩短输注间隔来强化IFX治疗。研究显示, 经验剂量增加在高药物水平或抗药物抗体患者中的效用可能是最小的, 这解释了关于其有效性的相互矛盾的结果<sup>[15]</sup>。在IFX维持治疗期间, 抗药物抗体的发展增加了活动性疾病的可能性, 即使在低浓度和存在治疗性浓度的药物的情况下也是如此。需要评估预防IFX抗体形成的策略, 包括IFX剂量强化的治疗药物监测<sup>[22]</sup>。尽管IFX的确切治疗窗口尚未明确, 但维持治疗期间的低谷水平>3 μg/mL和诱导期的低谷水平>20 μg/mL与不同疾病的临床研究和后期的临床结果的改善有关。一项针对活动期CD患者的前瞻性随机探索性试验<sup>[23]</sup>探讨了将IFX水平维持在3 μg/mL以上的治疗药物监测是否比仅根据症状调整剂量产生更高的临床和内镜缓解率。结果提示与仅根据症状增加剂量相比, 根据症状、生物标志物和血清药物浓度增加IFX剂量并不能在更大比例的患者中达到无激素药物的临床缓解。此外, 最新的评估新西兰全国范围内抗肿瘤坏死因子和TDM在IBD治疗中的应用的研究中<sup>[18]</sup>, 在完成调查的人中, 几乎所有的参与者都将TDM作为IBD患者抗肿瘤坏死因子药物治疗的一部分。大多数人认为测量水平和抗药物抗体的合适时间点是下一次注射抗肿瘤坏死因子药物之前的24 h内(ADA为92%, IFX为82%), 这与AGA的建议相一致。调查参与者主要只在反应丧失或原发无反应的情况下应用TDM。虽然这与目前的一些指南建议仅在活动性疾病中实施TDM相一致, 但是有越来越多的数据支持主



动TDM的益处. 对于主动性监测, 一项TAXIT试验<sup>[24]</sup>(低谷水平的适应IFX治疗研究)表明, 与对照组相比, 主动药物监测的患者继续使用IFX剂量调整的治疗可能性更大, 特别是对于IFX浓度 $<5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的患者. IFX目标浓度为 $3\text{--}7\text{ }\mu\text{g/mL}$ , 对于初始谷值小于 $3\text{--}7\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的CD患者, 将谷值优化为 $3\text{--}7\text{ }\mu\text{g/mL}$ 可使临床缓解率由65.1%提高到88.4%, 并降低平均CRP值. 然而, 在最初的优化阶段之后, 与基于临床的剂量调整组相比, 基于谷浓度的剂量调整组没有看到额外的益处. 还有研究发现IFX低谷水平在 $3\text{--}7\text{ mg/L}$ 之间的治疗窗口. 但主动的TDM并没有改善腔内CD. 然而, 主动性TDM组有较低的CRP水平和较少的患者需要抢救治疗<sup>[11]</sup>. 所以主动性TDM对疗效有提示作用. 如果将基于患者治疗反应的被动性监测与基于谷浓度的主动监测进行比较. 研究发现与被动性TDM策略相比, 用于IFX的主动TDM略微具有成本效益. 随着IFX成本的降低, 主动监测策略更具成本效益<sup>[25]</sup>. 一项临床实践的多中心回顾性队列研究首次证明, 与标准治疗相比, ADA的主动TDM可能与IBD患者治疗失败的风险较低有关<sup>[26]</sup>. 一项回顾性研究探究<sup>[27]</sup>了IFX暴露与儿童长期缓解的关系, 纳入了接受维持性IFX治疗的CD和溃疡性结肠炎儿童. 结果显示, 通过在儿童中使用主动性监测, 接受IFX治疗的儿童在维持治疗期间临床和/或内镜缓解较高. 在一项儿童CD患者的随机对照试验<sup>[28]</sup>中, 研究发现主动监测ADA谷浓度, 调整剂量和间隔, 使无激素临床缓解率明显高于被动监测.

以上研究表明, 对于IFX和ADA, 尽管联合免疫抑制剂后降低抗药物抗体的程度不同, 可能对于IFX而言, 联合免疫抑制剂疗效更佳, ADA联合免疫抑制剂与单一治疗的疗效相比仍有争议. 目前的建议, 对于IFX和ADA, 联合硫嘌呤或MTX, 6-TGN对抗药物抗体形成的保护作用, 6-TGN至少为 $223\text{ pmol}/8\times 10^8\text{RBC}$ . 对临床反应/缓解患者将药物滴定至目标谷浓度, 可以提高抗肿瘤坏死因子的疗效, 且被动性TDM与经验性剂量增加相比更具成本效益. 但一些研究发现在最初的优化阶段之后, 基于谷浓度的剂量调整的临床缓解并不优于基于临床的剂量调整. 此外, 与被动性TDM相比, 用于IFX和ADA的主动TDM是有益的, 但还需要更多的研究来证明. 基于TDM的治疗策略可以通过降低患者联合治疗的剂量、增加时间间隔和/或停止免疫调节剂, 对药物浓度高于治疗浓度的患者实施降级策略, 从而提高生物治疗的成本效益和安全性, 此外, TDM还可以帮助治疗失败的患者选择下一种药物. 目前的建议<sup>[2]</sup>是为了提高临床实用性, 抗肿瘤坏死因子药物的监测可以从被动性转变为主动性. 包括在比低谷水平更早的时间点评估药物浓度, 以便在抗肿瘤坏死因子治疗期间或之后立即调

整治疗. 对于抗药物抗体而言, 应进行更有效的抗药物抗体检测, 克服仅在抗肿瘤坏死因子浓度较低或不存在时检测抗药物抗体的局限性: 甚至在临床相关的抗肿瘤坏死因子浓度下降之前尽早检测抗药物抗体产生.

2.2.2 抗整合素和抗IL12/23制剂:  $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂维得利珠单抗(vedolizumab, VED)可抑制肠道特异的白细胞转运, 可作为中到重度克罗恩病患者的一线治疗, 或用于其他治疗失败的患者. 在目前可用的生物疗法中, 它的全身副作用最少. 一项队列研究显示, 有黏膜愈合的患者第6周的VED谷值中位数为 $26.8\text{ mg/mL}$ , 未愈合的患者的中位数为 $15.1\text{ mg/mL}$ . 由于免疫原性低, 通常不会联合使用免疫调节剂, 还可以考虑用于对不同生物疗法产生抗体的患者<sup>[14]</sup>. 较高的VED血清浓度与较高的缓解率相关, 这种关系受到几个因素的影响, 包括以前是否使用抗肿瘤坏死因子药物. 还需要进行前瞻性研究来评估VED剂量的个体化和最优化<sup>[29,30]</sup>. 乌司他库单抗(ustekinumab, UST)同时抑制IL-12和IL-23. 尽管尚未建立最佳的UST血清谷水平, 但较高的血清UST谷水平与较高的临床应答率相关. 有研究显示, UST谷浓度 $>4.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 与炎症标志物减少(血清CRP水平或FC水平)和较高的内镜反应率相关<sup>[14,31]</sup>. 一项回顾性研究<sup>[32]</sup>显示用诱导后8 wk UST谷值预测16 wk临床疗效的敏感性和特异性中等, 使用液相色谱-串联质谱的TDM可通过识别可能受益于剂量增加的亚治疗浓度的个体, 证明对CD患者的个体化UST治疗是有益的. 一项前瞻性观察研究<sup>[33]</sup>中调查了CD患者在治疗前2 wk内的血清UST浓度与内镜和生化缓解的关系. 结果显示, 静脉滴注后1 h的血清UST浓度可用于确定CD患者最有可能在内镜下获得缓解. 这一早期测量可用于优化CD的治疗. 以上研究证明监测UST药物浓度可以预测疗效和优化治疗. 与抗肿瘤坏死因子药物相比, UST和VED的免疫原性低, 安全性好<sup>[12,34]</sup>. 具体来说, 对于VED很少观察到抗药抗体的形成, 而在0.7%的UST研究患者中出现了抗药抗体. 目前尚不清楚被动性或主动性TDM是否能改善治疗效果<sup>[11]</sup>.

以上研究表明, 监测非抗肿瘤坏死因子生物制剂药物浓度可以优化治疗, 但还需要更多的研究数据, 以进一步确定最佳药物浓度和抗药物抗体阈值.

### 3 术后管理与监测

尽管CD的药物疗法取得了医学上的进步, 但大约71%的患者在确诊后10年内需要手术切除. 50%的患者可能需要第二次侵入性手术<sup>[5]</sup>. CD患者术后处理面临多重挑战. 目前在这种情况下的适应症药物包括: 抗生素、氨基水杨酸盐、免疫调节剂和生物制剂<sup>[35]</sup>. 每种药物都有固有的风险和益处, 最佳方案仍不清楚<sup>[36]</sup>. 为了降低术

后复发的风险和严重程度而开始或继续进行药物治疗称为“预防”。使用预防性治疗的决定和这种治疗的选择, 应该以患者早期CD复发的风险为指导。高危患者包括穿透性疾病患者、既往两次或两次以上手术、主动吸烟、从诊断到手术之间的时间不到10年、确诊时年龄较小、广泛的肠道受累以及先前免疫调节剂或生物制剂治疗失败。所有吸烟的患者都应该被强烈建议戒烟<sup>[14,37]</sup>。研究指出, 高危患者需要强有力的免疫抑制治疗, 应在手术后、复发疾病活动开始时立即开始治疗。在预防和改善CD术后内镜复发方面, 硫嘌呤的疗效高于美沙拉嗪或咪唑类抗生素, 但抗肿瘤坏死因子越来越被认为是最有效的药物<sup>[38]</sup>。与对照组相比, IFX预防CD术后复发是有效的<sup>[39]</sup>。IFX减少临床和内窥镜疾病的活跃度。IFX预防性给药可以降低回结肠切除后血清学、内窥镜和组织学复发的风险。与硫嘌呤相比, IFX在有复发风险的高危患者中, 回结肠切除后的组织复发率显著降低。高危CD患者应考虑在术后即刻进行IFX, 还有研究指出, 对于高危患者, 最好在术后4 wk内开始生物制剂治疗。为了防止复发和维持内镜缓解, 需要进行长期的维持治疗。ADA在减少高危CD患者的内镜检查和临床术后复发方面是安全有效的。在降低高危CD患者切除后内镜和临床复发风险方面, 预防性ADA治疗优于硫嘌呤和美沙拉嗪。当ADA与IFX进行比较时, 组织学、内窥镜和临床复发的风险相等<sup>[14,35,40]</sup>。研究表明, 对于术前抗肿瘤坏死因子治疗失败的患者, 术后重新开始抗肿瘤坏死因子治疗的疗效有限, 应考虑不同的生物制剂治疗<sup>[14]</sup>。Candia等<sup>[41]</sup>评估术后处理是否应该基于单独的生物制剂治疗或联合硫嘌呤, 以及治疗是否应该在手术后立即开始, 或者在内镜或临床复发的指导下进行。结果显示, 对于复发风险较高的克罗恩病患者, 术后立即应用硫嘌呤, 并在内镜下复发的指导下加用生物制剂是最佳的术后处理策略。术后2-4 wk使用抗肿瘤坏死因子治疗似乎是安全的, 但2 wk内使用的安全性尚不清楚。Christine等<sup>[42]</sup>评估了CD患者腹部手术后2 wk内开始抗肿瘤坏死因子治疗的效果。对术后2 wk内或2-4 wk内接受抗肿瘤坏死因子治疗的患者与未接受抗肿瘤坏死因子治疗的患者的感染性和非感染性并发症进行 $\chi^2$ 和回归分析, 结果提示, 腹部手术后2 wk内或2-4 wk内早期应用抗肿瘤坏死因子治疗不会增加CD患者术后感染的风险。

虽然生物制剂是最有效的, 但也有许多潜在和严重的不良反应, 因此, 将其推荐为所有患者的术后治疗可能并不合适。以预防性方式开始治疗, 还是先用最有效的药物治疗, 还是升级治疗, 这都是有争议的。但患者风险分层和通过预定的回结肠镜进行定期监测是最佳

术后复发管理的基石<sup>[43]</sup>。目前建议是对有术后早期复发高危因素的患者宜尽早(术后2 wk)积极干预; 术后半年、1年以及之后定期行结肠镜复查, 根据内镜复发与否及其程度给予或调整药物治疗<sup>[5,35,44]</sup>。治疗指南指出所有患者, 无论其复发风险如何, 内镜检查是诊断术后复发的金标准。这些发现定义了病变的严重程度, 并有助于预测临床病程。建议在术后6-12 mo进行内镜评估, 以帮助指导治疗决策<sup>[45]</sup>。对于术后监测结肠镜检查无复发的患者(Rutgeerts评分为i0或i1, 即手术部位回肠或结肠小糜烂少于5个)应继续定期结肠镜监测。复发性疾病(Rutgeerts's评分i2或更高)的患者应该开始进行有效的治疗或优化目前的治疗方案<sup>[14]</sup>。此外, 超声可评估CD病变并发症、术后复发情况。CT小肠造影和磁共振小肠造影是诊断CD复发的有效方法, 并与内镜评分相一致。这些技术对预测术后CD的临床病程有一定的参考价值<sup>[46-48]</sup>。FC在评估肠道炎症和治疗反应方面表现出很高的准确性, 有助于识别内镜下复发或术后复发的高危患者, 有助于监测疾病活动性, 并预测CD手术后的未来临床进程<sup>[6]</sup>。有研究表明<sup>[49]</sup>, FC可以预测CD术后内镜复发, 但并不优于CRP联合Harvey-Bradshaw指数。

以上研究表明, 抗肿瘤坏死因子被认为是手术高危患者最有效的药物, 其他生物制剂的有效性还需研究。目前高危CD患者应考虑尽早在术后进行抗肿瘤坏死因子治疗, 但是否预防性给药, 以及何时使用仍存在争议。手术后早期应用抗肿瘤坏死因子治疗不会增加CD患者术后感染的风险。术后6-12 mo以及之后定期行结肠镜复查。炎症标志物、超声, CT小肠造影和磁共振小肠造影等检查对预测术后CD的临床病程有一定的参考价值。

#### 4 结论

近几十年来, CD的治疗目标有了很大的发展, 已经从关注临床反应转向黏膜愈合。在这种情况下, CD的管理是一个挑战, 加强CD患者的监测显得格外重要。在早期CD患者中, 根据临床症状和炎症标志物及时调整治疗方案, 比单纯根据症状做出决定, 有助于对患者进行监测, 能获得更好的临床和内镜治疗效果。但内窥镜检查 and 影像学成像应在优化治疗前进行。组织学缓解并不是临床的目标。结肠镜检查评估黏膜炎症的研究已经比较清楚, 然而, 当无法通过结肠镜检查评估黏膜炎症时, 影像学检查是一个有用的工具。目前还没有足够的证据来推荐仅考虑炎症标志物的治疗优化方案。对于药物监测, TDM已被用于改善硫嘌呤的治疗, 对MTX中的TDM的作用仍是有限的。与被动性TDM相比, 用于IFX和ADA主动的TDM可以提高生物治疗的成本效益和安全性。目前的建议是抗肿瘤坏死因子药物的监测应从被



动性转变为主动性, 从而提高临床实用性. 被动性TDM适用于所有药物, 但主动的TDM对于优化非抗肿瘤坏死因子生物制剂的效用仍有待描述. 对CD的术后管理而言, 炎症标志物对预测术后CD的临床病程有一定的参考价值, 术后6-12 mo以及之后定期行结肠镜复查. 高危CD患者应考虑尽早在术后进行抗肿瘤坏死因子治疗, 但非抗肿瘤坏死因子生物制剂在术后预防性给药中的作用还需研究, 抗肿瘤坏死因子预防性给药的最佳时间尚无统一意见, 且预防性给药与术后复发采取早期治疗的有效性比较还需要进一步研究. 目前CD患者的治疗目标是实现临床/症状缓解和内镜缓解, 在治疗前对患者进行疾病评估和风险分层设定治疗目标, 在治疗后1-3 mo对临床症状、炎症标志物及药物浓度进行监测; 在治疗3-9 mo后进行内镜复查, 根据内镜结果判断是否已达黏膜愈合. 治疗中通过设定严格的治疗目标, 按设定的时间密切监测目标是否实现, 调整治疗方案以实现目标. 达标者予药物维持或降级治疗, 未达标者继续调整方案监测病情变化至达标, 对疾病进行长程管理、降低并发症、改变自然病程. 然而, CD是一种异质性疾病, 可能需要根据疾病类型设定不同程度的治疗目标. 要认识到, 在某些类型的患者中, 目标本身可能无法实现. 此外, 在临床实践过程中, 需让患者相信实现特定目标的益处, 并鼓励坚持强化治疗和监测方案.

## 5 参考文献

- 1 Veathier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018; 98: 661-669 [PMID: 30485038]
- 2 Franca R, Curci D, Lucafò M, Decorti G, Stocco G. Therapeutic drug monitoring to improve outcome of anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15: 527-539 [PMID: 31177858 DOI: 10.1080/17425255.2019.1630378]
- 3 Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1088-1103 [PMID: 28601423 DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010]
- 4 Tun GS, Cripps S, Lobo AJ. Crohn's disease: management in adults, children and young people - concise guidance. *Clin Med (Lond)* 2018; 18: 231-236 [PMID: 29858433 DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-231]
- 5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.nk2018090106]
- 6 Vernia F, Di Ruscio M, Stefanelli G, Viscido A, Frieri G, Latella G. Is fecal calprotectin an accurate marker in the management of Crohn's disease? *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 390-400 [PMID: 31795013 DOI: 10.1111/jgh.14950]
- 7 Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gearry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1324-1338 [PMID: 26303131 DOI: 10.1038/ajg.2015.233]
- 8 Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, Lambrecht G, Louis E, Oldenburg B, Pariente B, Pierik M, van der Woude CJ, D'Haens G, Vermeire S, Gils A. Monitoring a Combination of Calprotectin and Infliximab Identifies Patients With Mucosal Healing of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 637-646.e11 [PMID: 31128336 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.029]
- 9 Song JH, Hong SN, Lee JE, Kim K, Kim TJ, Kim ER, Chang DK, Kim YH. C-Reactive protein reduction rate following initiation of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  induction therapy predicts secondary loss of response in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 876-885 [PMID: 31303093 DOI: 10.1080/00365521.2019.1638962]
- 10 Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vanásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 390: 2779-2789 [PMID: 29096949 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7]
- 11 Seinen ML, De Boer NK, van Bodegraven AA. Key insights from therapeutic drug monitoring in Crohn's disease patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15: 399-406 [PMID: 30892105 DOI: 10.1080/17425255.2019.1597054]
- 12 Ma C, Battat R, Jairath V, Vande Casteele N. Advances in Therapeutic Drug Monitoring for Small-Molecule and Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019; 17: 127-145 [PMID: 30680599 DOI: 10.1007/s11938-019-00222-9]
- 13 Fischer M, Siva S, Cook GK, Jones DR, Fadda HM. Methotrexate Polyglutamate Monitoring in Patients With Crohn's Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6: 240-245 [PMID: 27274011 DOI: 10.1002/cpdd.279]
- 14 Lu TX, Cohen RD. Maneuvering Clinical Pathways for Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 20 [PMID: 31016466 DOI: 10.1007/s11894-019-0687-4]
- 15 Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Olsen IC, Sandanger Ø, Gehin JE, Warren DJ, Sexton J, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK, Bolstad N, Haavardsholm EA. Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with infliximab: study protocol for a randomised, controlled, open, parallel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study). *Trials* 2020; 21: 13 [PMID: 31907007 DOI: 10.1186/s13063-019-3734-4]
- 16 Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, Raffals LE, Baidoo L, Bressler B, Devlin SM, Jones J, Kaplan GG, Sparrow MP, Velayos FS, Ullman T, Siegel CA. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1655-1668.e3 [PMID: 30928454 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037]
- 17 Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, Chuang CH, Hsu WH, Huang TY, Hsu TC, Lin CC, Lin HH, Lin JK, Lin WC, Ni YH, Shieh MJ, Shih IL, Shun CT, Tsang YM, Wang CY, Wang HY, Weng MT, Wu DC, Wu WC, Yen HH, Wong JM. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 2017; 15: 285-310 [PMID: 28670226 DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.285]

- 18 Thomas PWA, Chin PKL, Barclay ML. A nationwide survey on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor agents for inflammatory bowel disease. *Intern Med J* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32043746 DOI: 10.1111/inj.14778]
- 19 Doecke JD, Hartnell F, Bampton P, Bell S, Mahy G, Grover Z, Lewindon P, Jones LV, Sewell K, Krishnaprasad K, Prosser R, Marr D, Fischer J, R Thomas G, Tehan JV, Ding NS, Cooke SE, Moss K, Sechi A, De Cruz P, Grafton R, Connor SJ, Lawrance IC, Gearry RB, Andrews JM, Radford-Smith GL; Australian and New Zealand Inflammatory Bowel Disease Consortium. Infliximab vs. adalimumab in Crohn's disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 542-552 [PMID: 27995633 DOI: 10.1111/apt.13880]
- 20 Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CM, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D, Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 341-353 [PMID: 30824404 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3]
- 21 Matar M, Shamir R, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, Guz-Mark A, Rinawi F, Cohen S, Topf-Olivestone C, Shaoul R, Yerushalmi B, Ben-Horin S, Assa A. Combination Therapy of Adalimumab With an Immunomodulator Is Not More Effective Than Adalimumab Monotherapy in Children With Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of the PAILOT Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2019; Epub ahead of print [PMID: 31793630 DOI: 10.1093/ibd/izz294]
- 22 Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg GR, Rutgeerts PJ, Gils A, Sandborn WJ, Vermeire S, Feagan BG. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64: 1539-1545 [PMID: 25336114 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307883]
- 23 D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hootegeem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Brixi H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevrete S, Laharie D; GETAID. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343-1351.e1 [PMID: 29317275 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004]
- 24 Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, Simoons S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320-9.e3 [PMID: 25724455 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031]
- 25 Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, Osterman MT, Papamichael K, Cheifetz AS, Vaughn BP. Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 103-111 [PMID: 31184366 DOI: 10.1093/ibd/izz113]
- 26 Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, Vaughn BP, Cheifetz AS. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 976-981 [PMID: 30689771 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz018]
- 27 van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, Gils A, Vermeire S. Higher Infliximab Trough Levels Are Associated With Better Outcome in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1316-1325 [PMID: 30239644 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy111]
- 28 Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, Guz-Mark A, Rinawi F, Cohen S, Topf-Olivestone C, Shaoul R, Yerushalmi B, Shamir R. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology* 2019; 157: 985-996.e2 [PMID: 31194979 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.003]
- 29 Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, Hoentjen F, Franchimont D, Bossuyt P, Hindryckx P, Rispens T, de Vries A, van der Woude CJ, Berends S, Ambarus CA, Mathot R, Clasquin E, Baert F, D'Haens G. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2019; 157: 997-1006.e6 [PMID: 31175865 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.067]
- 30 Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, Danese S, Colombel JF, Smyth M, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Sands BE, Sans M, Fox I. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 921-929 [PMID: 28333288 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx021]
- 31 Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, Martel M, Seidman E, Afif W. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1427-1434.e2 [PMID: 28365485 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.032]
- 32 Thomann AK, Schulte LA, Globig AM, Hoffmann P, Klag T, Itzel T, Teufel A, Schreiner R, Scheffe N, Ebert MP, Wehkamp J, Gauss A, Hasselblatt P, Klaus J, Reindl W. Ustekinumab serum concentrations are associated with clinical outcomes in Crohn's disease - a regional multi-center pilot study. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 439-444 [PMID: 32045954 DOI: 10.1055/a-1088-1461]
- 33 Hanžel J, Zdobc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, Koželj M, Smrekar N, Novak G, Štabuc B, Dreesen E, Thomas D, Vovk T, Grabnar I, Drobne D. Peak Concentrations of Ustekinumab After Intravenous Induction Therapy Identify Patients With Crohn's Disease Likely to Achieve Endoscopic and Biochemical Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32109630 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.033]
- 34 Pudipeddi A, Kariyawasam V, Haifer C, Baraty B, Paramsothy S, Leong RW. Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18: 357-367 [PMID: 31026401 DOI: 10.1080/14740338.2019.1612874]
- 35 Schluskel AT, Cherg NB, Alavi K. Current trends and challenges in the postoperative medical management of Crohn's disease: A systematic review. *Am J Surg* 2017; 214: 931-937 [PMID: 28666580 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.04.016]
- 36 Kotze PG, Yamamoto T, Damiao AOMC. Postoperative Approach for Crohn's Disease: The Right Therapy to the Right Patient. *Curr Drug Targets* 2018; 19: 729-739 [PMID: 26521776 DOI: 10.2174/1389450116666151102094922]



- 37 Coletta M, Zefelippo A, Mazza S, D'Abrosca V, Botti F, Oreggia B, Prati M, Boni L, Vecchi M, Caprioli F. Previous colonic resection is a risk factor for surgical relapse in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 206-211 [PMID: 30145053 DOI: 10.1016/j.dld.2018.07.035]
- 38 van Lent AU, D'Haens GR. Management of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis* 2013; 31: 222-228 [PMID: 24030230 DOI: 10.1159/000353374]
- 39 Huang H, Xu S, Huang F, Wang X, Chen Y, Xu Z. A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence in Patients with Crohn's Disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 2615978 [PMID: 30643797 DOI: 10.1155/2018/2615978]
- 40 Yerushalmy-Feler A, Assa A. Pharmacological Prevention and Management of Postoperative Relapse in Pediatric Crohn's Disease. *Paediatr Drugs* 2019; 21: 451-460 [PMID: 31628665 DOI: 10.1007/s40272-019-00361-7]
- 41 Candia R, Naimark D, Sander B, Nguyen GC. Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1930-1940 [PMID: 29019856 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001233]
- 42 Schad CA, Haac BE, Cross RK, Syed A, Lonsako S, Bafford AC. Early Postoperative Anti-TNF Therapy Does Not Increase Complications Following Abdominal Surgery in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1959-1966 [PMID: 30684075 DOI: 10.1007/s10620-019-5476-2]
- 43 Nguyen V, Kanth R, Gazo J, Sorrentino D. Management of post-operative Crohn's disease in 2017: where do we go from here? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 1257-1269 [PMID: 27678049 DOI: 10.1080/17474124.2016.1241708]
- 44 Nguyen VQ, Mays JL, Lang M, Wu Y, Dassopoulos T, Regueiro M, Moss A, Proctor DD, Sorrentino D. Knowledge Gaps in the Management of Postoperative Crohn's Disease: A US National Survey. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 53-60 [PMID: 29147878 DOI: 10.1007/s10620-017-4844-z]
- 45 Rivière P, Ferrante M. Management of Postoperative Crohn's Disease: Missing Pieces of the Puzzle. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1291-1292 [PMID: 28961940 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx114]
- 46 Yamamoto T. Diagnosis and monitoring of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 55-66 [PMID: 25030843 DOI: 10.1586/17474124.2014.940318]
- 47 Bhattacharya A, Shen B, Regueiro M. Endoscopy in Postoperative Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. Does It Translate to Better Outcomes? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019; 29: 487-514 [PMID: 31078249 DOI: 10.1016/j.giec.2019.02.013]
- 48 Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, Iacucci M, Maconi G, Novak KL, Panaccione R, Strobel D, Wilson SR, Watanabe M, Pallone F, Ghosh S. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1168-1183 [PMID: 26958988 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706]
- 49 Verdejo C, Hervías D, Roncero Ó, Arias Á, Bouhmidi A, Lorente R, Salueña I, Lucendo AJ. Fecal calprotectin is not superior to serum C-reactive protein or the Harvey-Bradshaw index in predicting postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1521-1527 [PMID: 30303822 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001284]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

## CD8+ T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景

刘红涛, 孙青

**刘红涛, 孙青**, 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)病理科 山东省济南市 250014

刘红涛, 主治医师, 主要从事病理工作。

**基金项目:** 山东省重点研发计划, No. 2017CXGC1201; 山东省重大科技创新工程项目, No. 2019JZZY010108.

**作者贡献分布:** 本文由刘红涛与孙青共同完成。

**通讯作者:** 孙青, 博士, 主任医师, 250014, 山东省济南市历下区经十路16766号, 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)病理科. [qingsw99@163.com](mailto:qingsw99@163.com)

**收稿日期:** 2020-04-20

**修回日期:** 2020-05-30

**接受日期:** 2020-06-18

**在线出版日期:** 2020-08-08

### Application prospect of stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells in tumor immunotherapy

Hong-Tao Liu, Qing Sun

**Hong-Tao Liu, Qing Sun**, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, Shandong Province, China

**Supported by:** Shandong Province Key Research and Development Program, No. 2017CXGC1201; Shandong Province Major Science and Technology Innovation Project, No. 2019JZZY010108.

**Corresponding author:** Qing Sun, PhD, Chief Physician, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, 16766 Jingshi Road, Lixia District, Jinan 250014, Shandong Province, China. [qingsw99@163.com](mailto:qingsw99@163.com)

**Received:** 2020-04-20

**Revised:** 2020-05-30

**Accepted:** 2020-06-18

**Published online:** 2020-08-08

### Abstract

Immunotherapy brings certain clinical benefits, but it still needs to be explored. Immune cell subsets are essential for tumor control in immunotherapy. Stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells own the potential to self-proliferate and differentiate into effector cells so as to produce a prolonged antitumor immune response. Here, we will discuss stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells with regard to the immune response mechanism of immune checkpoint inhibitor immunotherapy, its molecular and functional characteristics and relationship with immunotherapy efficacy, and its application strategies in tumor immunotherapy. This review will highlight the potential therapeutic implications of inducing or utilizing stem cell-like subpopulations of CD8+T cells for tumor immunotherapy.

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

**Key Words:** CD8+ T cells; Stem-cell like; Immunotherapy; PD1; PD-L1

**Citation:** Liu HT, Sun Q. Application prospect of stem cell-like subpopulations of CD8+ T cells in tumor immunotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 669-672

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/669.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.669>

### 摘要

免疫治疗带来一定的临床获益, 仍需探索。免疫细胞亚群对于免疫治疗中的肿瘤控制至关重要。CD8+ T细胞干细胞样亚群具有自我增殖和向效应细胞分化的潜能从而产生持久的抗肿瘤免疫反应。本文将从免疫检查点抑制剂免疫治疗中免疫细胞应答的机制、分子功能特性、与免疫治疗疗效的相关性以及肿瘤免疫治疗中的应用策略等方面来阐述CD8+ T细胞

干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景.

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

关键词: CD8+ T淋巴细胞; 干细胞样; 免疫治疗; PD1; PD-L1

**核心提要:** 本篇文章综合阐述了具有自我增殖能力和多分化潜能的CD8+ T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的研究进展, 强调该亚群作为新型潜在靶点在肿瘤免疫治疗中的应用前景.

**文献来源:** 刘红涛, 孙青. CD8+ T细胞干细胞样亚群在肿瘤免疫治疗中的应用前景. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 669–672

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/669.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.669>

## 0 引言

利用人体自身免疫细胞进行治疗已经成为新型肿瘤治疗方法, 这种免疫疗法可以诱导晚期肿瘤患者产生持久的抗肿瘤反应. 但并非所有人都对肿瘤免疫治疗产生反应, 靶向肿瘤的细胞毒性CD8+ T细胞的持久性和增殖能力与机体抗肿瘤反应能力有关, 因而对于肿瘤免疫疗法的有效性至关重要.

## 1 对免疫检查点抑制剂抑制应答的免疫机制

PD1/PD-L1免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)免疫治疗疗效在很大程度上取决于直接阻断失调的CD8+ T细胞表面的免疫检查点分子, 从而重新激活其效应功能<sup>[1]</sup>. 免疫检查点分子的表达驱动了CD8+ T细胞终末效应细胞(effector T cells, TE)进入功能衰竭T细胞(T cell exhaustion, TEX), 而这种状态可能与T细胞在肿瘤微环境中长时间暴露于肿瘤抗原有关, 而免疫检查点阻断介导了肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TILs)的增殖反应, 但对其应答的免疫细胞亚群尚有争议<sup>[2]</sup>. CD8+ T细胞是杀伤肿瘤细胞的主要免疫细胞, 研究表明, PD1+TE和/或TEX细胞由于其表型稳定且不能被ICI逆转, 所以该亚群产生长期持续的效应能力有限, 而ICI诱导肿瘤微环境中PD1-CD8+ T细胞亚群发生了动态变化<sup>[1]</sup>, 提示ICI免疫治疗可能并不直接作用于效应性亚群. 此外, 另一项关于黑色素瘤的研究也发现ICI免疫治疗不是依赖于CD8+ T细胞的疲惫状态的逆转而是依赖于肿瘤浸润免疫细胞中的干细胞样亚群的增殖<sup>[3]</sup>, 提示CD8+ T细胞干细胞样亚群可能是ICI免疫治疗的初始反应T细胞亚群. 因此, 目前免疫治疗领域开始关注具有自我更新和多能分化潜能的CD8+ T细胞干细胞样亚群.

## 2 CD8+ T细胞干细胞样亚群的分子特征

由于肿瘤细胞具有持续增殖能力, 所以靶向肿瘤的杀伤性CD8+ T细胞同样需要具有持续增殖能力. 研究显示CD8+ T细胞的寿命越长, 持久能力越强, 患者在接受免疫治疗时效果就越好<sup>[4]</sup>. 因此, 具有长寿的高增殖能力的CD8+ T细胞对于有效的免疫治疗至关重要. 干细胞样记忆T细胞(stem cell memory T cells, TSCM)具有较强的自我更新能力, 增殖能力以及多分化潜能, 因而介导更强的抗肿瘤免疫<sup>[5,6]</sup>. 目前研究认为TSCM的分子特征为CD45RA+CD45RO-CCR7+CD62L+且表达CD122, CD95和CXCR3表面分子; TSCM能够进一步分化成中心记忆T细胞(central memory T cells, TCM)和效应记忆T细胞(effector memory T cells, TEM)<sup>[5,7-9]</sup>. 本文观点认为T细胞记忆亚群向效应阶段的分化是一个连续的动态的过程, 即按照TSCM, TCM, TEM, TE, TEX的顺序逐渐由低分化向高分化发展, 处于低分化阶段的细胞亚群其干细胞性和寿命增加, 而处于高分化阶段的细胞亚群的效应性增强但其增殖能力和寿命降低. 在过继T细胞免疫治疗(adoptive cell transfer, ACT)方面, 处于低分化阶段的TSCM和/或TCM应该是理想的过继细胞亚群; 在ICI方面, 对PD1/PD-L1免疫治疗产生免疫应答的理想CD8+ T细胞亚群应该是具有PD1低度和/或中度表达水平同时具有干细胞性的CD8+ T细胞亚群. 值得注意的是, 单细胞转录组学已鉴定出干细胞样T细胞亚群同时共表达干细胞性与效应性基因, 即为干细胞性和效应性的杂交状态, 且表观遗传学分析鉴定出效应基因保留表观遗传的位置, 同时具有有限的转录活性, 从而解释了该亚群具有迅速召回的效应反应潜能<sup>[10,11]</sup>. 而另外两项研究也确定了干细胞样CD8+ T细胞在形成TE细胞时逐渐表达出更高水平的免疫检查点分子, 并最终获得疲惫状态<sup>[3,12]</sup>. 长期暴露于肿瘤抗原而产生的高TCR刺激会限制T细胞的效应反应, 从而导致TEX<sup>[13]</sup>. 由于T细胞特异性转录因子1(transcription factor T cell factor 1, TCF1)蛋白作为Wnt/β-catenin信号通路的下游转录因子, 在维持T细胞的干细胞样状态, 自我更新和保持记忆特性中发挥重要作用<sup>[14-16]</sup>, 因而PD1+TCF1+的细胞亚群被认为是TEX细胞的祖细胞, 该亚群具有部分疲惫的特征, 但保留了干细胞样特性(TCF1+, 类似TSCM和TCM), 可增强对PD1阻断的反应<sup>[15,17]</sup>. 因此, PD1+TCF1+CD8+ T细胞亚群可能作为PD1/PD-L1免疫治疗应答的主要CD8+ T细胞亚群, 从而凸显了靶向该亚群以增强ICI治疗获益的重要性.

## 3 CD8+ T细胞干细胞样亚群在免疫治疗中的作用

研究显示表达TCF1的CD8+ T细胞的黑色素瘤患者在接



受ICI免疫治疗后其临床疗效会更好, 表明如果肿瘤中含有干细胞样T细胞, 则无法通过手术切除肿瘤的人可能会受益于阻断免疫检查点分子的疗法<sup>[18]</sup>。而最近一项研究同样发现在人类肾脏肿瘤的肿瘤浸润T细胞中存在干细胞样亚群, 该亚群有助于促进有效的抗肿瘤免疫反应, 且与患者具有更好的生存率呈正相关性, 而评估免疫检查点蛋白PD-L1的表达, 并未显示与无进展的癌症存活率有明显相关性; 同时细胞基因表达谱分析显示干细胞样T细胞中趋化因子和趋化因子结合受体的表达高于正常水平, 可能与免疫细胞通过淋巴管有关, 而且表达更高水平的关键共刺激分子, 可能与向终末效应阶段分化产生细胞毒性CD8+ T细胞有关<sup>[19]</sup>。据此, 产生对CD8+ T细胞疲惫状态固有抗性的干细胞性和/或效应性的杂交状态的CD8+ T干细胞性记忆亚群对改善ICI或ACT免疫治疗具有十分重要的治疗价值。

#### 4 诱导CD8+ T细胞干细胞样亚群的方法

目前越来越多的研究致力于通过长寿的CD8+ T细胞干细胞样记忆亚群来增强肿瘤免疫治疗的疗效, 影响该亚群细胞的产生和持久性的因素就变得十分重要。CD8+ T细胞的表现遗传修饰可能会影响其干细胞样记忆亚群发挥作用的能力, 而表现遗传修饰可能会受到肿瘤微环境中各种因素的影响<sup>[20,21]</sup>。例如, 肿瘤中钾离子的浓度可以调节表现遗传修饰, 从而影响T细胞是否处于干细胞样状态, 这是它们产生终末效应细胞毒性CD8+ T细胞所需的<sup>[20]</sup>。因此, 肿瘤微环境对T细胞发育的影响将成为肿瘤免疫研究的重点之一。关于ACT免疫治疗方面的研究逐渐显示抗肿瘤免疫反应的持久性在很大程度上不取决于转移时CD8+ T细胞的杀伤能力, 而取决于转移时细胞的持久性<sup>[22]</sup>。大量的临床前和临床数据也支持这样一种概念, 即具有干细胞性的T细胞优先发挥抗肿瘤潜力<sup>[23,24]</sup>。目前的ACT方案更倾向于生成这些分化程度较低的细胞亚群, 而不是分化程度更高的亚群<sup>[25]</sup>。此外通过利用IL-7, IL-15或IL-21代替IL-2减少TCR刺激<sup>[26]</sup>, 促进Notch信号传导<sup>[27]</sup>或限制抗氧化剂处理后的活性氧代谢<sup>[24]</sup>等策略通过抑制与终末效应分化有关的基因或蛋白表达, 促进维持干细胞样基因(如编码TCF1和LEF1的基因)<sup>[28]</sup>从而获得具有改善的持久性和抗肿瘤活性的CD8+ T细胞干细胞样记忆亚群。因此通过各种方式来利用干细胞样和/或效应性且具有持久性的免疫细胞亚群来提高免疫治疗潜力, 无疑将是未来研究的重要领域。

#### 5 结论

CD8+ T细胞干细胞样亚群具有多能分化潜能, 可以同时产生效应性亚群并具有长寿记忆能力, 从而对先前暴露的肿瘤抗原产生有效的免疫应答。围绕该亚群进行的

共存特性分析, 诱导扩增及与治疗相关性研究, 将在深入了解CD8+ T细胞分化的细胞和分子机制的同时, 有助于优化或开发基于T细胞介导的特异性, 持久性免疫的理想的肿瘤免疫治疗方法, 具有十分重要的临床转化意义。

#### 6 参考文献

- Kurtulus S, Madi A, Escobar G, Klapholz M, Nyman J, Christian E, Pawlak M, Dionne D, Xia J, Rozenblatt-Rosen O, Kuchroo VK, Regev A, Anderson AC. Checkpoint Blockade Immunotherapy Induces Dynamic Changes in PD-1<sup>CD8+</sup> Tumor-Infiltrating T Cells. *Immunity* 2019; 50: 181-194.e6 [PMID: 30635236 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.11.014]
- Gros A, Robbins PF, Yao X, Li YF, Turcotte S, Tran E, Wunderlich JR, Mixon A, Farid S, Dudley ME, Hanada K, Almeida JR, Darko S, Douek DC, Yang JC, Rosenberg SA. PD-1 identifies the patient-specific CD8<sup>+</sup> tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. *J Clin Invest* 2014; 124: 2246-2259 [PMID: 24667641 DOI: 10.1172/JCI73639]
- Siddiqui I, Schaeuble K, Chennupati V, Fuertes Marraco SA, Calderon-Copete S, Pais Ferreira D, Carmona SJ, Scarpellino L, Gfeller D, Pradervand S, Luther SA, Speiser DE, Held W. Intratumoral Tcf1<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T Cells with Stem-like Properties Promote Tumor Control in Response to Vaccination and Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Immunity* 2019; 50: 195-211.e10 [PMID: 30635237 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.021]
- Robbins PF, Dudley ME, Wunderlich J, El-Gamil M, Li YF, Zhou J, Huang J, Powell DJ Jr, Rosenberg SA. Cutting edge: persistence of transferred lymphocyte clonotypes correlates with cancer regression in patients receiving cell transfer therapy. *J Immunol* 2004; 173: 7125-7130 [PMID: 15585832 DOI: 10.4049/jimmunol.173.12.7125]
- Gattinoni L, Lugli E, Ji Y, Pos Z, Paulos CM, Quigley MF, Almeida JR, Gostick E, Yu Z, Carpenito C, Wang E, Douek DC, Price DA, June CH, Marincola FM, Roederer M, Restifo NP. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med* 2011; 17: 1290-1297 [PMID: 21926977 DOI: 10.1038/nm.2446]
- Gattinoni L, Zhong XS, Palmer DC, Ji Y, Hinrichs CS, Yu Z, Wrzesinski C, Boni A, Cassard L, Garvin LM, Paulos CM, Muranski P, Restifo NP. Wnt signaling arrests effector T cell differentiation and generates CD8<sup>+</sup> memory stem cells. *Nat Med* 2009; 15: 808-813 [PMID: 19525962 DOI: 10.1038/nm.1982]
- Lugli E, Dominguez MH, Gattinoni L, Chattopadhyay PK, Bolton DL, Song K, Klatt NR, Brenchley JM, Vaccari M, Gostick E, Price DA, Waldmann TA, Restifo NP, Franchini G, Roederer M. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. *J Clin Invest* 2013; 123: 594-599 [PMID: 23281401 DOI: 10.1172/JCI66327]
- Cieri N, Oliveira G, Greco R, Forcato M, Taccioli C, Cianciotti B, Valtolina V, Noviello M, Vago L, Bondanza A, Lunghi F, Marktel S, Bellio L, Bordignon C, Biciatto S, Peccatori J, Cicieri F, Bonini C. Generation of human memory stem T cells after haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2015; 125: 2865-2874 [PMID: 25736310 DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539]
- Roberto A, Castagna L, Zanon V, Bramanti S, Crocchiolo R, McLaren JE, Gandolfi S, Tentorio P, Sarina B, Timofeeva I, Santoro A, Carlo-Stella C, Bruno B, Carniti C, Corradini P, Gostick E, Ladell K, Price DA, Roederer M, Mavilio D, Lugli E. Role of naive-derived T memory stem cells in T-cell reconstitution following allogeneic transplantation. *Blood* 2015; 125: 2855-2864 [PMID: 25742699 DOI: 10.1182/blood-2014-11-608406]
- Abdelsamed HA, Moustaki A, Fan Y, Dogra P, Ghoneim

- HE, Zebbley CC, Triplett BM, Sekaly RP, Youngblood B. Human memory CD8 T cell effector potential is epigenetically preserved during in vivo homeostasis. *J Exp Med* 2017; 214: 1593-1606 [PMID: 28490440 DOI: 10.1084/jem.20161760]
- 11 Akondy RS, Fitch M, Edupuganti S, Yang S, Kissick HT, Li KW, Youngblood BA, Abdelsamed HA, McGuire DJ, Cohen KW, Alexe G, Nagar S, McCausland MM, Gupta S, Tata P, Haining WN, McElrath MJ, Zhang D, Hu B, Greenleaf WJ, Goronzy JJ, Mulligan MJ, Hellerstein M, Ahmed R. Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination. *Nature* 2017; 552: 362-367 [PMID: 29236685 DOI: 10.1038/nature24633]
- 12 Im SJ, Hashimoto M, Gerner MY, Lee J, Kissick HT, Burger MC, Shan Q, Hale JS, Lee J, Nasti TH, Sharpe AH, Freeman GJ, Germain RN, Nakaya HI, Xue HH, Ahmed R. Defining CD8<sup>+</sup> T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy. *Nature* 2016; 537: 417-421 [PMID: 27501248 DOI: 10.1038/nature19330]
- 13 Blank CU, Haining WN, Held W, Hogan PG, Kallies A, Lugli E, Lynn RC, Philip M, Rao A, Restifo NP, Schietinger A, Schumacher TN, Schwartzberg PL, Sharpe AH, Speiser DE, Wherry EJ, Youngblood BA, Zehn D. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 665-674 [PMID: 31570879 DOI: 10.1038/s41577-019-0221-9]
- 14 Schilham MW, Wilson A, Moerer P, Benaissa-Trouw BJ, Cumano A, Clevers HC. Critical involvement of Tcf-1 in expansion of thymocytes. *J Immunol* 1998; 161: 3984-3991 [PMID: 9780167]
- 15 Willinger T, Freeman T, Herbert M, Hasegawa H, McMichael AJ, Callan MF. Human naive CD8 T cells down-regulate expression of the WNT pathway transcription factors lymphoid enhancer binding factor 1 and transcription factor 7 (T cell factor-1) following antigen encounter in vitro and in vivo. *J Immunol* 2006; 176: 1439-1446 [PMID: 16424171 DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1439]
- 16 Jeannot G, Boudousquie C, Gardiol N, Kang J, Huelsken J, Held W. Essential role of the Wnt pathway effector Tcf-1 for the establishment of functional CD8 T cell memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9777-9782 [PMID: 20457902 DOI: 10.1073/pnas.0914127107]
- 17 Lugli E, Galletti G, Boi SK, Youngblood BA. Stem, Effector, and Hybrid States of Memory CD8<sup>+</sup> T Cells. *Trends Immunol* 2020; 41: 17-28 [PMID: 31810790 DOI: 10.1016/j.it.2019.11.004]
- 18 Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Ray JP, de Boer CG, Jenkins RW, Lieb DJ, Chen JH, Frederick DT, Barzily-Rokni M, Freeman SS, Reuben A, Hoover PJ, Villani AC, Ivanova E, Portell A, Lizotte PH, Aref AR, Eliane JP, Hammond MR, Vitzthum H, Blackmon SM, Li B, Gopalakrishnan V, Reddy SM, Cooper ZA, Paweletz CP, Barbie DA, Stemmer-Rachamimov A, Flaherty KT, Wargo JA, Boland GM, Sullivan RJ, Getz G, Hacohen N. Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell* 2019; 176: 404 [PMID: 30633907 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.034]
- 19 Jansen CS, Prokhnevskas N, Master VA, Sanda MG, Carlisle JW, Bilen MA, Cardenas M, Wilkinson S, Lake R, Sowalsky AG, Valanparambil RM, Hudson WH, McGuire D, Melnick K, Khan AI, Kim K, Chang YM, Kim A, Filson CP, Alemozaffar M, Osunkoya AO, Mullane P, Ellis C, Akondy R, Im SJ, Kamphorst AO, Reyes A, Liu Y, Kissick H. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells. *Nature* 2019; 576: 465-470 [PMID: 31827286 DOI: 10.1038/s41586-019-1836-5]
- 20 Vodnala SK, Eil R, Kishton RJ, Sukumar M, Yamamoto TN, Ha NH, Lee PH, Shin M, Patel SJ, Yu Z, Palmer DC, Kruhlak MJ, Liu X, Locasale JW, Huang J, Roychoudhuri R, Finkel T, Klebanoff CA, Restifo NP. T cell stemness and dysfunction in tumors are triggered by a common mechanism. *Science* 2019; 363: eaau0135 [PMID: 30923193 DOI: 10.1126/science.aau0135]
- 21 Eil R, Vodnala SK, Clever D, Klebanoff CA, Sukumar M, Pan JH, Palmer DC, Gros A, Yamamoto TN, Patel SJ, Guittard GC, Yu Z, Carbonaro V, Okkenhaug K, Schrumpp DS, Linehan WM, Roychoudhuri R, Restifo NP. Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function. *Nature* 2016; 537: 539-543 [PMID: 27626381 DOI: 10.1038/nature19364]
- 22 Gattinoni L, Klebanoff CA, Palmer DC, Wrzesinski C, Kerstann K, Yu Z, Finkelstein SE, Theoret MR, Rosenberg SA, Restifo NP. Acquisition of full effector function in vitro paradoxically impairs the in vivo antitumor efficacy of adoptively transferred CD8<sup>+</sup> T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 1616-1626 [PMID: 15931392 DOI: 10.1172/JCI24480]
- 23 Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, Pruteanu-Malinici I, Gohil M, Lundh S, Boesteanu AC, Wang Y, O'Connor RS, Hwang WT, Pequignot E, Ambrose DE, Zhang C, Wilcox N, Bedoya F, Dorfmeier C, Chen F, Tian L, Parakandi H, Gupta M, Young RM, Johnson FB, Kulikovskaya I, Liu L, Xu J, Kassim SH, Davis MM, Levine BL, Frey NV, Siegel DL, Huang AC, Wherry EJ, Bitter H, Brogdon JL, Porter DL, June CH, Melenhorst JJ. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med* 2018; 24: 563-571 [PMID: 29713085 DOI: 10.1038/s41591-018-0010-1]
- 24 Pilipow K, Scamardella E, Puccio S, Gautam S, De Paoli F, Mazza EM, De Simone G, Polletti S, Buccilli M, Zanon V, Di Lucia P, Iannaccone M, Gattinoni L, Lugli E. Antioxidant metabolism regulates CD8<sup>+</sup> T memory stem cell formation and antitumor immunity. *JCI Insight* 2018; 3: e122299 [PMID: 30232291 DOI: 10.1172/jci.insight.122299]
- 25 Sabatino M, Hu J, Sommariva M, Gautam S, Fellowes V, Hocker JD, Dougherty S, Qin H, Klebanoff CA, Fry TJ, Gress RE, Kochenderfer JN, Stroncek DF, Ji Y, Gattinoni L. Generation of clinical-grade CD19-specific CAR-modified CD8<sup>+</sup> memory stem cells for the treatment of human B-cell malignancies. *Blood* 2016; 128: 519-528 [PMID: 27226436 DOI: 10.1182/blood-2015-11-683847]
- 26 Zanon V, Pilipow K, Scamardella E, De Paoli F, De Simone G, Price DA, Martinez Usatorre A, Romero P, Mavilio D, Roberto A, Lugli E. Curtailed T-cell activation curbs effector differentiation and generates CD8<sup>+</sup> T cells with a naturally-occurring memory stem cell phenotype. *Eur J Immunol* 2017; 47: 1468-1476 [PMID: 28671275 DOI: 10.1002/eji.201646732]
- 27 Kondo T, Morita R, Okuzono Y, Nakatsukasa H, Sekiya T, Chikuma S, Shichita T, Kanamori M, Kubo M, Koga K, Miyazaki T, Kassai Y, Yoshimura A. Notch-mediated conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells for adoptive immunotherapy. *Nat Commun* 2017; 8: 15338 [PMID: 28530241 DOI: 10.1038/ncomms15338]
- 28 Kagoya Y, Nakatsugawa M, Yamashita Y, Ochi T, Guo T, Anczurowski M, Saso K, Butler MO, Arrowsmith CH, Hirano N. BET bromodomain inhibition enhances T cell persistence and function in adoptive immunotherapy models. *J Clin Invest* 2016; 126: 3479-3494 [PMID: 27548527 DOI: 10.1172/JCI86437]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





# 长链非编码RNA ASB16-AS1调控miR-670-3p/ATXN7L3轴影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

罗俊, 张晓苹, 郑园园, 马阿火

罗俊, 张晓苹, 郑园园, 马阿火, 绍兴市人民医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

罗俊, 主治医师, 研究方向为胃癌基础研究, 早期胃癌诊断相关研究.

**作者贡献分布:** 此课题由罗俊、张晓苹、郑园园及马阿火设计; 研究过程由罗俊、张晓苹、郑园园及马阿火操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由张晓苹与郑园园提供; 数据分析由罗俊与马阿火完成; 本论文写作由罗俊完成.

**通讯作者:** 马阿火, 主任医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴市人民医院消化内科. zhoulitan19630313@163.com

收稿日期: 2020-05-09

修回日期: 2020-06-24

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-08-08

## Long non-coding RNA ASB16-AS1 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-670-3p/ATXN7L3 axis

Jun Luo, Xiao-Ping Zhang, Yuan-Yuan Zheng, A-Huo Ma

Jun Luo, Xiao-Ping Zhang, Yuan-Yuan Zheng, A-Huo Ma, Department of Gastroenterology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** A-Huo Ma, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shaoxing People's Hospital, No. 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zhoulitan19630313@163.com

Received: 2020-05-09

Revised: 2020-06-24

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-08-08

## Abstract

### BACKGROUND

Many long non-coding RNAs (lncRNAs) have been

shown to play a role in suppressing or promoting the progression of gastric cancer (GC). However, there are still a large number of lncRNAs whose roles in the progression of GC are still unclear. Therefore, it is still necessary to identify lncRNAs that affect the proliferation, migration, and invasion of GC cells to provide potential targets for the prevention and treatment of GC.

### AIM

To investigate the effect of lncRNA ASB16-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of GC cells and the underlying mechanism.

### METHODS

The expression levels of ASB16-AS1, miR-670-3p, and ATXN7L3 in human gastric mucosal cell line GES-1 and GC cell lines HGC-27, AGS, and NUGC-4 were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) and Western blot. HGC-27 cells were divided into si-NC, si-ASB16-AS1, miR-NC, miR-670-3p, si-ATXN7L3, si-ASB16-AS1 + anti-miR-NC, si-ASB16-AS1 + anti-miR-670-3p, si-ASB16-AS1 + pcDNA-NC, and si-ASB16-AS1 + pcDNA-ATXN7L3 groups. Cell counting kit-8 and transwell assay were used to detect cell viability and migration invasion, respectively. Dual luciferase reporter assay, RT-qPCR, and Western blot were used to determine the interaction between ASB16-AS1 and miR-670-3p and between miR-670-3p and ATXN7L3.

### RESULTS

ASB16-AS1 and ATXN7L3 were highly expressed in GC cells, while miR-670-3p was lowly expressed ( $P < 0.05$ ). After inhibiting the expression of ASB16-AS1, overexpressing miR-670-3p, or inhibiting the expression of ATXN7L3, the proliferation, migration, and invasion of HGC-27 cells were significantly reduced ( $P < 0.05$ ). ASB16-AS1 targets and negatively regulates miR-670-3p

expression. MiR-670-3p targets and negatively regulates ATXN7L3 expression. Inhibiting miR-670-3p partially reversed the effects of inhibiting ASB16-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of HGC-27 cells ( $P < 0.05$ ). Overexpressing ATXN7L3 partially reversed the effect of inhibiting ASB16-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of HGC-27 cells ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Inhibiting ASB16-AS1 inhibits the proliferation, migration, and invasion of GC cells by regulating the miR-670-3p/ATXN7L3 axis.

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

**Key Words:** ASB16-AS1; miR-670-3p; ATXN7L3; Gastric cancer; Cell proliferation; Migration and invasion

**Citation:** Luo J, Zhang XP, Zheng YY, Ma AH. Long non-coding RNA ASB16-AS1 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-670-3p/ATXN7L3 axis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 673-682

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/673.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.673>

## 摘要

### 背景

多种长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNAs)在胃癌(gastric cancer, GC)进展中被证实发挥抑癌或促癌作用。但lncRNAs数量众多,仍有多种lncRNAs在GC进展中的作用并不明确。因此,筛选具有影响GC细胞增殖、迁移和侵袭的lncRNAs对GC防治十分必要。

### 目的

探讨lncRNA ASB16-AS1调控miR-670-3p/ATXN7L3轴对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

### 方法

实时荧光定量PCR (real-time quantitative PCR, RT-qPCR)和western blot检测人胃黏膜细胞GES-1、GC细胞HGC-27、AGS、NUGC-4中ASB16-AS1、miR-670-3p和ATXN7L3的表达水平。将HGC-27细胞分为si-NC、si-ASB16-AS1、miR-NC、miR-670-3p、si-ATXN7L3、si-ASB16-AS1+anti-miR-NC、si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p、si-ASB16-AS1+pcDNA-NC、si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3组。采用细胞计数试剂盒、transwell实验分别测定细胞活力、迁移侵袭能力;双荧光素酶报告实验、RT-qPCR、western blot确定ASB16-AS1与miR-670-3p、miR-670-3p与ATXN7L3之间的相互作用。

### 结果

GC细胞中ASB16-AS1、ATXN7L3呈高表达,miR-

670-3p呈低表达( $P < 0.05$ )。抑制ASB16-AS1表达,或过表达miR-670-3p,或抑制ATXN7L3表达后,HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力均显著降低( $P < 0.05$ )。ASB16-AS1靶向负调控miR-670-3p表达。miR-670-3p靶向负调控ATXN7L3表达。抑制miR-670-3p表达部分逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响( $P < 0.05$ )。过表达ATXN7L3部分逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响( $P < 0.05$ )。

## 结论

抑制ASB16-AS1通过调控miR-670-3p/ATXN7L3轴抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭。

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

**关键词:** ASB16-AS1; miR-670-3p; ATXN7L3; 胃癌; 细胞增殖; 迁移和侵袭

**核心提要:** ASB16-AS1在胃癌细胞中高表达。抑制ASB16-AS1通过调控miR-670-3p/ATXN7L3轴抑制HGC-27细胞的增殖、迁移和侵袭。

**文献来源:** 罗俊, 张晓苹, 郑园园, 马阿火. 长链非编码RNA ASB16-AS1调控miR-670-3p/ATXN7L3轴影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. *世界华人消化杂志* 2020; 28(15): 673-682

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/673.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.673>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,是全球癌症相关死亡的第三大原因,已给全球公共卫生带来巨大负担<sup>[1]</sup>。近几十年来,虽然GC诊疗取得迅速进展,但由于癌细胞的局部扩散和临床转移,GC患者5年生存率仍然较低<sup>[2]</sup>。因此,了解GC发展的调控机制,对寻找有效的治疗靶点、提高患者生存能力意义重大。长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是一类新型的长度超过200个核苷酸但缺乏蛋白编码能力的RNA,其通过表观遗传修饰、转录或转录后调节和mRNA加工参与了多种癌症的发生发展<sup>[3,4]</sup>。ASB16-AS1位于染色体17q21.31区域,由10745个核苷酸和4个外显子组成,大量研究证实ASB16-AS1在人类癌症中的具有致癌基因作用。例如ASB16-AS1高表达促进非小细胞肺癌细胞增殖,抑制细胞凋亡<sup>[5]</sup>。ASB16-AS1高表达促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[6]</sup>。然而ASB16-AS1在GC中的作用和潜在机制仍有待阐明。本研究通过分析GC中ASB16-AS1表达水平,揭示ASB16-AS1在GC中生物学作用和潜在机制,以期临床GC防治开辟新的途径。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胃黏膜细胞GES-1、人GC细胞HGC-27、AGS、NUGC-4购自中国科学院上海细胞库; 胎牛血清、青链霉素双抗溶液、DMEM培养基、F12K培养基、RPMI-1640培养基购自美国Gibco公司; TRIzol、Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司; miScript SYBR green PCR试剂盒、miScript逆转录试剂盒购自北京天根生化科技公司; PrimeScript逆转录试剂盒、SYBR Premix Ex Taq购自大连Takara生物技术公司; ASB16-AS1小干扰RNA (si-ASB16-AS1)及其阴性对照(si-NC)、si-ATXN7L3、miR-670-3p模拟物(miR-670-3p mimics)及其阴性对照(miR-NC)、ATXN7L3过表达质粒(pcDNA-ATXN7L3)及其阴性对照(pcDNA-NC)由上海吉玛制药公司提供; 细胞计数试剂盒(cell counting kit, CCK-8)试剂盒、放射免疫沉淀测定(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)裂解液、二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒购于上海碧云天生物公司; transwell小室购自美国BD公司; 兔源ATXN7L3、CyclinD1、MMP2、MMP9、 $\beta$ -actin抗体以及山羊抗兔二抗购自美国Abcam公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** GES-1、HGC-27、AGS、NUGC-4分别采用补充10%北美优质胎牛血清、1%青链霉素双抗溶液的DMEM培养基、DMEM高糖培养基、F12K培养基、RPMI-1640培养基于含95%空气、5%CO<sub>2</sub>、70%湿度、37℃恒温培养箱中培养。当细胞密度达80%-90%时,按照1:2比例进行传代培养。

**1.2.2 RT-qPCR检测ASB16-AS1、miR-670-3p和ATXN7L3 mRNA表达:** 用TRIzol试剂分别提取GES-1、HGC-27、AGS和NUGC-4细胞的总RNA,用紫外分光光度计进行定量。为检测miR-670-3p表达,利用miScript逆转录试剂盒合成cDNA,以U6为内参,miScript SYBR green PCR试剂盒进行qPCR分析miR-670-3p表达。为检测ASB16-AS1、ATXN7L3 mRNA表达,利用PrimeScript逆转录试剂盒合成cDNA,以 $\beta$ -actin为内参,使用SYBR Premix Ex Taq进行qPCR。2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 法分析ASB16-AS1、miR-670-3p和ATXN7L3 mRNA的相对表达水平。GAPDH上游引物5'-GCCTGCTTCACCACCTTCT-3',下游引物5'-GAACGGGAAGCTCACTGG-3'; ASB16-AS1上游引物5'-CGGCCCTGAGGCAAACATAC-3',下游引物5'-TGAAACACTGCGCCAACTTC-3'; ATXN7L3上游引物5'-CAGGCACTTCTCCAGATGGG-3',下游引物5'-CGGGCTTGACATCTTTGGA-3'; U6上游引物5'-GACAGATTCCGGTCTGTGGCAC-3',下游引物5'-GATTACCCGTCGGCCATCGATC-3'; miR-670-3p上

游引物5'-CTGATCGTGAGGAGAGTGT-3',下游引物5'-GGTCTTCGACATCGGGGCGG-3'。

**1.2.3 细胞转染和实验分组:** 取2×10<sup>5</sup>个对数期HGC-27细胞接种到6孔板,当细胞密度达到60%时,按照Lipofectamine 2000使用说明书将si-NC、si-ASB16-AS1、miR-NC、miR-670-3p、si-ATXN7L3、si-ASB16-AS1+anti-miR-NC、si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p、si-ASB16-AS1+pcDNA-NC、si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3分别转染HGC-27细胞,依次记为si-NC组、si-ASB16-AS1组、miR-NC组、miR-670-3p组、si-ATXN7L3组、si-ASB16-AS1+anti-miR-NC组、si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p组、si-ASB16-AS1+pcDNA-NC组、si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3组,6 h后更换为新鲜细胞培养液,转染48 h时,收集细胞按照RT-qPCR、western blot步骤检测转染效果,合格后进行细胞活力、迁移侵袭能力检测。

**1.2.4 CCK-8法检测细胞增殖活力:** 按照每孔2×10<sup>3</sup>个HGC-27转染细胞接种96孔板,培养48 h后,取20  $\mu$ L的CCK-8溶液加入到平板各孔中,48 h后,以空白孔调零,酶标仪测定450 nm处各孔的光密度值。

**1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭:** 采用transwell小室测定细胞的侵袭和迁移能力。将包被(侵袭实验)或未包被(迁移实验)基质胶的transwell小室放到24孔板中。采用无血清培养基调整细胞浓度,取200  $\mu$ L细胞数约为2×10<sup>5</sup>的细胞悬液加入到transwell上室,取500  $\mu$ L含20%胎牛血清的培养基加入到24孔板下室。培养箱孵育24 h,用1%甲醛固定transwell小室底部侵袭和迁移的细胞,并进行结晶紫染色。倒置显微镜观察细胞侵袭、迁移情况,随机选取5个视野进行计数,拍照,以其均值表示细胞侵袭、迁移数量。

**1.2.6 Western blot检测ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达水平:** 使用RIPA裂解液从HGC-27细胞分离总蛋白,用BCA试剂盒测定其浓度。取适量细胞蛋白与上样缓冲液混合,按照每泳道30  $\mu$ g蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,并转移至PVDF膜。用含5%脱脂牛奶的封闭液4℃孵育膜过夜;用含稀释的ATXN7L3 (1:2000)、CyclinD1 (1:1000)、MMP2 (1:500)和MMP9 (1:1000)一抗溶液室温下孵育膜2 h; IgG二抗室温孵育膜2 h。增强型化学发光试剂盒暗室显色后,以 $\beta$ -actin为内参,用凝胶成像系统分析目的条带灰度值。

**1.2.7 双荧光素酶报告基因实验:** 将含有miR-670-3p结合位点的野生型(wild type, WT)或突变型(mutant type, MUT) ASB16-AS1序列或ATXN7L3-3'-UTR序列插入pmirGLO质粒,构建成WT-ASB16-AS1、MUT-ASB16-AS1、WT-ATXN7L3、MUT-ATXN7L3报告基因,该步



骤由上海吉玛制药公司完成.将报告基因分别与miR-NC、miR-670-3p mimics共转染到HGC-27细胞,48 h后,使用双荧光素酶报告基因测定系统测量HGC-27细胞荧光素酶活性.为确定ASB16-AS1对miR-670-3p调控作用,将pcDNA-NC、pcDNA-ASB16-AS1、si-NC、si-ASB16-AS1分别转染HGC-27细胞,48 h后采用RT-qPCR检测miR-670-3p表达.为确定miR-670-3p对ATXN7L3的调控作用,将miR-NC、miR-670-3p、anti-miR-NC、anti-miR-670-3p分别转染HGC-27细胞,8 h后采用western blot检测ATXN7L3蛋白表达.

**统计学处理** 统计分析采用SPSS 20.0软件进行.每组设置3个平行实验,重复3次,计量资料以mean±SD表示.采用学生t检验分析两组间差异;采用单因素方差分析分析多组间差异,进一步两两比较采用SNK-q检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 GC细胞中lncRNA ASB16-AS1、miR-670-3p、ATXN7L3表达情况** 与人胃黏膜细胞GES-1比较,GC细胞HGC-27、AGS、NUGC-4中ASB16-AS1、ATXN7L3 mRNA和ATXN7L3蛋白的表达水平显著升高,miR-670-3p的表达水平显著降低( $P<0.05$ ),见表1和图1.选择ASB16-AS1和ATXN7L3表达最高、miR-670-3p表达最低的HGC-27细胞进行后续实验.

**2.2 抑制lncRNA ASB16-AS1表达对GC细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响** 与si-NC组比较,si-ASB16-AS1组HGC-27细胞ASB16-AS1的表达水平显著降低( $P<0.05$ ),提示HGC-27细胞中ASB16-AS1表达受到抑制.抑制ASB16-AS1表达后HGC-27细胞CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著降低,细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著降低( $P<0.05$ ),见表2和图2.

**2.3 过表达miR-670-3p对GC细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响** 与miR-NC组比较,miR-670-3p组HGC-27细胞miR-670-3p的表达水平显著升高( $P<0.05$ ),提示HGC-27细胞miR-670-3p的表达得到上调.过表达miR-670-3p后HGC-27细胞CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著降低,细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著降低( $P<0.05$ ),见表3和图3.

**2.4 抑制ATXN7L3表达对GC细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响** 与si-NC组比较,si-ATXN7L3组HGC-27细胞ATXN7L3的表达显著降低( $P<0.05$ ),提示HGC-27细胞ATXN7L3的表达受到抑制.抑制ATXN7L3表达后HGC-27细胞CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著降低,细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著降低( $P<0.05$ ),见表4和图4.

**2.5 LncRNA ASB16-AS1靶向miR-670-3p, miR-670-3p靶向ATXN7L3** Starbase预测显示,miR-670-3p与ASB16-AS1、ATXN7L3 3'-UTR区域存在部分连续结合的核苷酸序列,见图5A和B.双荧光素酶报告基因实验显示,miR-670-3p mimics和WT-ASB16-AS1(或WT-ATXN7L3)共转染组HGC-27细胞的荧光素酶活性较miR-NC和WT-ASB16-AS1(或WT-ATXN7L3)共转染组显著降低( $P<0.05$ );而miR-670-3p mimics和MUT-ASB16-AS1(或MUT-ATXN7L3)共转染组HGC-27细胞的荧光素酶活性与miR-NC和MUT-ASB16-AS1(或MUT-ATXN7L3)共转染组比较无显著变化,见表5和表6. RT-qPCR检测显示,pcDNA-ASB16-AS1组HGC-27细胞miR-670-3p的表达较pcDNA-NC组显著降低;而si-ASB16-AS1组HGC-27细胞miR-670-3p的表达较si-NC组显著升高( $P<0.05$ ),见表7. Western blot检测显示,miR-670-3p组HGC-27细胞ATXN7L3蛋白表达较miR-NC组显著降低;而anti-miR-670-3p组HGC-27细胞ATXN7L3蛋白表达较anti-miR-NC组显著升高,见表8和图5C.

**2.6 抑制miR-670-3p表达能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响** 与si-ASB16-AS1+anti-miR-NC组比较,si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p组HGC-27细胞miR-670-3p的表达显著降低,CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著升高,细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著升高( $P<0.05$ ),见表9和图6.

**2.7 过表达ATXN7L3能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响** 与si-ASB16-AS1+pcDNA-NC组比较,si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3组HGC-27细胞ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达显著升高,细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著升高( $P<0.05$ ),见表10和图7.

## 3 讨论

GC是最常见的威胁生命的恶性肿瘤之一,其局部或全身转移是导致GC患者预后不良的重要原因<sup>[7]</sup>.因此,深入了解GC发生、转移的分子机制开辟新的GC治疗方法至关重要.

ASB16-AS1是近年发现的抑癌基因,骨肉瘤组织和细胞系中ASB16-AS1表达上调,ASB16-AS1表达升高与患者肿瘤大小、肿瘤淋巴结转移分期、远处转移有关,ASB16-AS1通过与miR-760相互作用上调肝癌衍生生长因子表达促进骨肉瘤的恶性表型<sup>[8]</sup>.宫颈癌中ASB16-AS1亦呈高表达,敲减ASB16-AS1能够降低宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[9]</sup>.在肝癌中ASB16-AS1通过与miR-1827相互作用促进卷曲蛋白4基因表达最终激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进肝癌的生长和转移<sup>[10]</sup>.与上述恶

表 1 胃癌细胞系中lncRNA ASB16-AS1、ATXN7L3和miR-670-3p表达量(mean ± SD, n = 9)

| 组别         | lncRNA ASB16-AS1         | miR-670-3p               | ATXN7L3 mRNA             | ATXN7L3 protein          |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| GES-1      | 1.00 ± 0.11              | 1.02 ± 0.12              | 1.03 ± 0.14              | 0.42 ± 0.04              |
| HGC-27     | 3.59 ± 0.30 <sup>b</sup> | 0.38 ± 0.03 <sup>b</sup> | 2.79 ± 0.24 <sup>b</sup> | 0.97 ± 0.09 <sup>b</sup> |
| AGS        | 3.05 ± 0.28 <sup>b</sup> | 0.45 ± 0.04 <sup>b</sup> | 2.37 ± 0.22 <sup>b</sup> | 0.86 ± 0.07 <sup>b</sup> |
| NUGC-4     | 2.38 ± 0.21 <sup>b</sup> | 0.52 ± 0.05 <sup>b</sup> | 1.89 ± 0.16 <sup>b</sup> | 0.76 ± 0.06 <sup>b</sup> |
| <i>F</i>   | 200.618                  | 156.789                  | 135.905                  | 111.742                  |
| <i>P</i> 值 | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    |

<sup>b</sup>*P* < 0.01, 与人胃黏膜细胞GES-1比较.

表 2 抑制lncRNA ASB16-AS1表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

| 组别           | lncRNA ASB16-AS1         | CyclinD1                 | MMP2                     | MMP9                     | OD <sub>450 nm</sub>      | 细胞迁移数量                    | 细胞侵袭数量                    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| si-NC        | 1.00 ± 0.12              | 1.02 ± 0.10              | 0.83 ± 0.08              | 0.76 ± 0.07              | 0.813 ± 0.10              | 181.27 ± 18.27            | 141.05 ± 14.11            |
| si-ASB16-AS1 | 0.44 ± 0.04 <sup>b</sup> | 0.42 ± 0.04 <sup>b</sup> | 0.37 ± 0.03 <sup>b</sup> | 0.32 ± 0.04 <sup>b</sup> | 0.402 ± 0.08 <sup>b</sup> | 86.39 ± 8.07 <sup>b</sup> | 66.49 ± 6.52 <sup>b</sup> |
| <i>t</i>     | 13.282                   | 16.713                   | 16.152                   | 16.373                   | 9.628                     | 14.251                    | 14.391                    |
| <i>P</i> 值   | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                     | 0.000                     | 0.000                     |

<sup>b</sup>*P* < 0.01, 与si-NC比较.

表 3 过表达miR-670-3p对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

| 组别         | miR-670-3p               | CyclinD1                 | MMP2                     | MMP9                     | OD <sub>450 nm</sub>      | 细胞迁移数量                    | 细胞侵袭数量                    |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| miR-NC     | 1.00 ± 0.11              | 1.02 ± 0.10              | 0.85 ± 0.08              | 0.74 ± 0.07              | 0.821 ± 0.09              | 178.11 ± 17.24            | 138.27 ± 13.42            |
| miR-670-3p | 2.67 ± 0.22 <sup>b</sup> | 0.48 ± 0.05 <sup>b</sup> | 0.40 ± 0.03 <sup>b</sup> | 0.35 ± 0.04 <sup>b</sup> | 0.457 ± 0.05 <sup>b</sup> | 96.08 ± 9.13 <sup>b</sup> | 72.13 ± 7.08 <sup>b</sup> |
| <i>t</i>   | -20.369                  | 14.490                   | 15.801                   | 14.512                   | 10.606                    | 12.615                    | 13.077                    |
| <i>P</i> 值 | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                     | 0.000                     | 0.000                     |

<sup>b</sup>*P* < 0.01, 与miR-NC比较.

表 4 抑制ATXN7L3表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

| 组别         | ATXN7L3                  | CyclinD1                 | MMP2                     | MMP9                     | OD <sub>450 nm</sub>      | 细胞迁移数量                    | 细胞侵袭数量                    |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| si-NC      | 0.95 ± 0.10              | 0.98 ± 0.09              | 0.85 ± 0.08              | 0.72 ± 0.07              | 0.815 ± 0.10              | 185.11 ± 15.22            | 146.78 ± 14.07            |
| si-ATXN7L3 | 0.40 ± 0.03 <sup>b</sup> | 0.43 ± 0.04 <sup>b</sup> | 0.37 ± 0.03 <sup>b</sup> | 0.42 ± 0.04 <sup>b</sup> | 0.395 ± 0.08 <sup>b</sup> | 86.26 ± 8.35 <sup>b</sup> | 80.88 ± 7.02 <sup>b</sup> |
| <i>t</i>   | 15.804                   | 16.753                   | 16.854                   | 11.163                   | 9.839                     | 17.082                    | 12.573                    |
| <i>P</i> 值 | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                     | 0.000                     | 0.000                     |

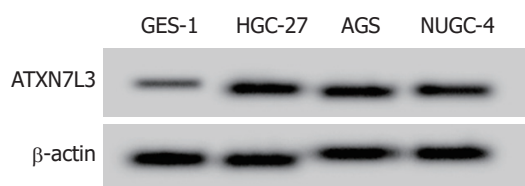
<sup>b</sup>*P* < 0.01, 与si-NC比较.

图 1 Western Blot检测ATXN7L3蛋白的表达.

性肿瘤研究结果一致, 本研究发现3种GC细胞中ASB16-AS1的表达显著升高. 选择HGC-27细胞进行功能分析发现, 抑制ASB16-AS1表达可降低HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力. 此外, 抑制ASB16-AS1表达还可降低促增殖蛋白CyclinD1、促迁移侵袭蛋白MMP2和MMP9的表达水平. 以上结果表明ASB16-AS1在GC中

表 5 miR-NC或miR-670-3p与ASB16-AS1野生型及突变型报告质粒共转染HGC-27细胞后双荧光素酶活性检测(mean ± SD, n = 9)

| 组别         | 荧光素酶活性                   |               |
|------------|--------------------------|---------------|
|            | WT-ASB16-AS1             | MUT-ASB16-AS1 |
| miR-NC     | 1.00 ± 0.12              | 1.04 ± 0.13   |
| miR-670-3p | 0.45 ± 0.04 <sup>b</sup> | 1.01 ± 0.11   |
| <i>t</i>   | 13.044                   | 0.528         |
| <i>P</i> 值 | 0.000                    | 0.604         |

<sup>b</sup>*P*<0.01, 与miR-NC比较.

表 6 实时荧光定量PCR检测miR-670-3p 的表达(mean ± SD, n = 9)

| 组别              | miR-670-3p               |
|-----------------|--------------------------|
| pcDNA-NC        | 1.00 ± 0.14              |
| pcDNA-ASB16-AS1 | 0.48 ± 0.05 <sup>b</sup> |
| si-NC           | 1.02 ± 0.10              |
| si-ASB16-AS1    | 1.42 ± 0.15 <sup>d</sup> |
| <i>F</i>        | 97.934                   |
| <i>P</i> 值      | 0.000                    |

<sup>b</sup>*P*<0.01, 与pcDNA-NC比较; <sup>d</sup>*P*<0.01, 与si-NC比较.

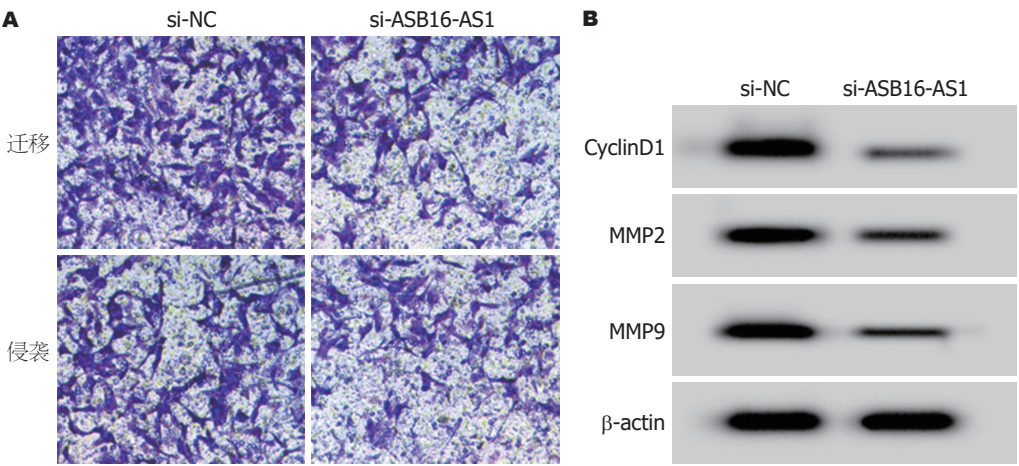


图 2 抑制lncRNA ASB16-AS1表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

发挥抑癌基因作用, 抑制ASB16-AS1表达可有效抑制GC细胞的增殖和侵袭转移.

大量研究证实, lncrna通过与微小RNA竞争性结合, 作为竞争性内源RNA调控肿瘤相关基因表达参与多种恶性肿瘤发生发展<sup>[11,12]</sup>. 为探讨ASB16-AS1在GC中的调控机制, 采用生物信息学数据库Starbase在线预测发现ASB16-AS1与miR-670-3p之间存在相互作用. 既往研究显示, 肝癌中miR-670-3p表达下调可促进肝癌的细胞增殖和侵袭<sup>[13]</sup>. 本研究发现3种GC细胞中miR-670-3p表达

显著降低, 过表达miR-670-3p可降低HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力, 并影响增殖、迁移和侵袭蛋白表达水平. 此外, ASB16-AS1对miR-670-3p具有靶向负调控作用, 且抑制miR-670-3p表达能够部分逆转抑制ASB16-AS1对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 以上研究表明, ASB16-AS1通过调控miR-670-3p在GC中发挥致癌基因作用.

为探讨miR-670-3p在GC中的作用机制, 通过Starbase在线分析发现miR-670-3p与ATXN7L3直接作



表 7 miR-NC或miR-670-3p与ATXN7L3-3'UTR野生型及突变型报告质粒共转染HGC-27细胞后双荧光素酶活性检测(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

| 组别         | 荧光素酶活性                       |                 |
|------------|------------------------------|-----------------|
|            | WT-ATXN7L3                   | MUT-ATXN7L3     |
| miR-NC     | 1.00 $\pm$ 0.13              | 1.02 $\pm$ 0.10 |
| miR-670-3p | 0.44 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup> | 0.97 $\pm$ 0.08 |
| <i>t</i>   | 12.352                       | 1.171           |
| <i>P</i> 值 | 0.000                        | 0.259           |

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与miR-NC比较.表 8 Western Blot检测ATXN7L3蛋白表达(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

| 组别              | ATXN7L3                      |
|-----------------|------------------------------|
| miR-NC          | 0.94 $\pm$ 0.10              |
| miR-670-3p      | 0.42 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup> |
| anti-miR-NC     | 0.96 $\pm$ 0.07              |
| anti-miR-670-3p | 1.35 $\pm$ 0.14 <sup>d</sup> |
| <i>F</i>        | 145.222                      |
| <i>P</i> 值      | 0.000                        |

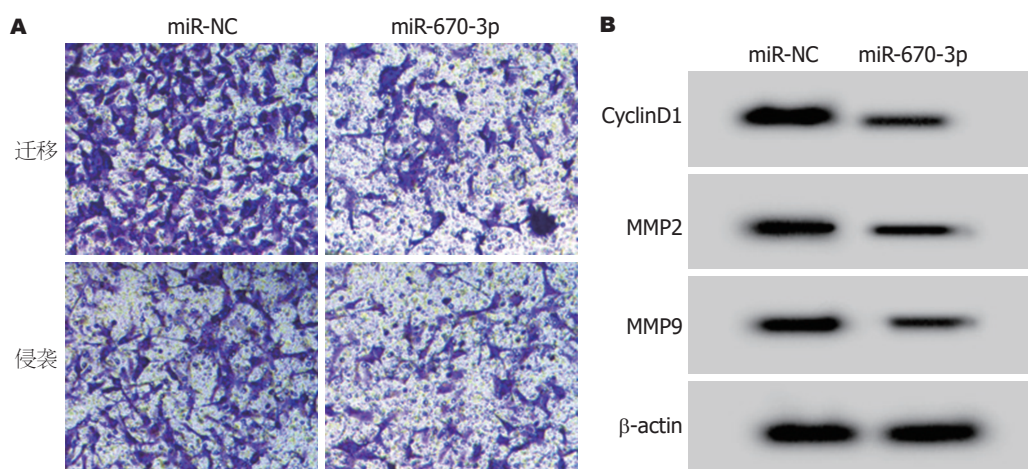
<sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与miR-NC比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 与anti-miR-NC比较.

图 3 过表达miR-670-3p对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

用. 已有研究表明ATXN7L3和ENY2介导多种去泛素化酶的活性在细胞增殖和肿瘤生长中起关键作用<sup>[14]</sup>. let-7b和let-7c通过靶向ATXN7L3促进组蛋白2B泛素化可抑制癌细胞的迁移能力<sup>[15]</sup>. 此外, DSCAM-AS1靶向miR-877-5p上调ATXN7L3表达参与宫颈癌的发生<sup>[16]</sup>. 本研究发现3种GC细胞中ATXN7L3的表达显著升高, 抑制ATXN7L3表达可降低HGC-27细胞增殖活力、迁移和侵袭能力, 并影响增殖、迁移和侵袭蛋白表达水平. 同时, 双荧光素酶报告基因实验、western blot证实miR-

670-3p对ATXN7L3表达具有靶向负调控作用. 此外, 过表达ATXN7L3还能够逆转抑制miR-670-3p对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 基于以上结果, 本研究推测ASB16-AS1通过发挥miR-877-5p竞争性内源RNA作用上调ATXN7L3表达进而影响GC细胞的生物学行为.

综上, lncRNA ASB16-AS1在GC中具有致癌作用, 抑制ASB16-AS1可抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭, 其机制与调控miR-670-3p/ATXN7L3轴有关. 因此, ASB16-AS1有望成为GC的潜在治疗靶点.

表 9 下调miR-670-3p 能够逆转ASB16-AS1低表达对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

| 组别                           | miR-670-3p               | CyclinD1                 | MMP2                     | MMP9                     | OD <sub>450 nm</sub>      | 细胞迁移数量                      | 细胞侵袭数量                      |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| si-ASB16-AS1+anti-miR-NC     | 1.00 ± 0.08              | 0.40 ± 0.04              | 0.35 ± 0.03              | 0.30 ± 0.04              | 0.397 ± 0.05              | 82.04 ± 8.22                | 62.11 ± 6.05                |
| si-ASB16-AS1+anti-miR-670-3p | 0.46 ± 0.04 <sup>b</sup> | 0.90 ± 0.10 <sup>b</sup> | 0.73 ± 0.06 <sup>b</sup> | 0.65 ± 0.07 <sup>b</sup> | 0.689 ± 0.07 <sup>b</sup> | 162.43 ± 16.07 <sup>b</sup> | 123.59 ± 12.08 <sup>b</sup> |
| <i>t</i>                     | 18.112                   | 13.927                   | 16.994                   | 13.024                   | 10.079                    | 13.361                      | -13.652                     |
| <i>P</i> 值                   | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                     | 0.000                       | 0.000                       |

<sup>b</sup>*P*<0.01, 与si-ASB16-AS1+anti-miR-NC比较.

表 10 过表达ATXN7L3能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

| 组别                         | ATXN7L3                  | CyclinD1                 | MMP2                     | MMP9                     | OD <sub>450 nm</sub>      | 细胞迁移数量                      | 细胞侵袭数量                      |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| si-ASB16-AS1+pcDNA-NC      | 0.46 ± 0.04              | 0.39 ± 0.03              | 0.33 ± 0.04              | 0.31 ± 0.02              | 0.406 ± 0.08              | 80.77 ± 8.05                | 65.81 ± 6.08                |
| si-ASB16-AS1+pcDNA-ATXN7L3 | 0.82 ± 0.08 <sup>b</sup> | 0.80 ± 0.08 <sup>b</sup> | 0.70 ± 0.07 <sup>b</sup> | 0.62 ± 0.06 <sup>b</sup> | 0.734 ± 0.09 <sup>b</sup> | 151.36 ± 15.10 <sup>b</sup> | 117.24 ± 11.22 <sup>b</sup> |
| <i>t</i>                   | 12.075                   | 14.396                   | 13.768                   | 14.705                   | 8.172                     | 12.376                      | 12.090                      |
| <i>P</i> 值                 | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                     | 0.000                       | 0.000                       |

<sup>b</sup>*P*<0.01, 与si-ASB16-AS1+anti-miR-NC比较.

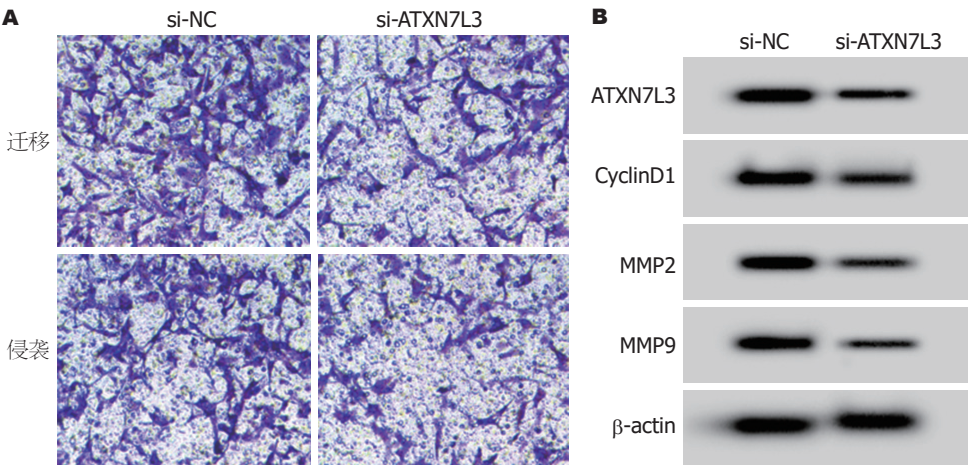


图 4 抑制ATXN7L3表达对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

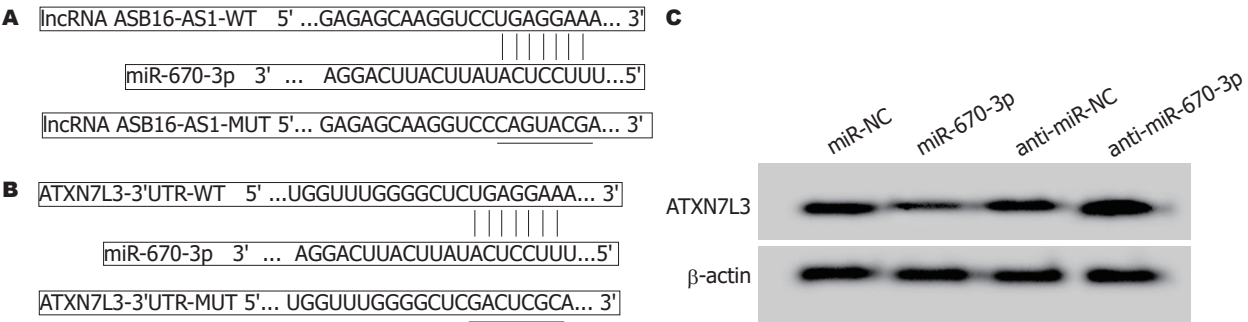


图 5 lncRNA ASB16-AS1靶向miR-670-3p, miR-670-3p 靶向ATXN7L3. A: Starbase对miR-670-3p 和lncRNA ASB16-AS1 结合进行预测示意图; B: Starbase对ATXN7L3和miR-670-3p 结合进行预测示意图; C: Western Blot检测ATXN7L3蛋白表达.

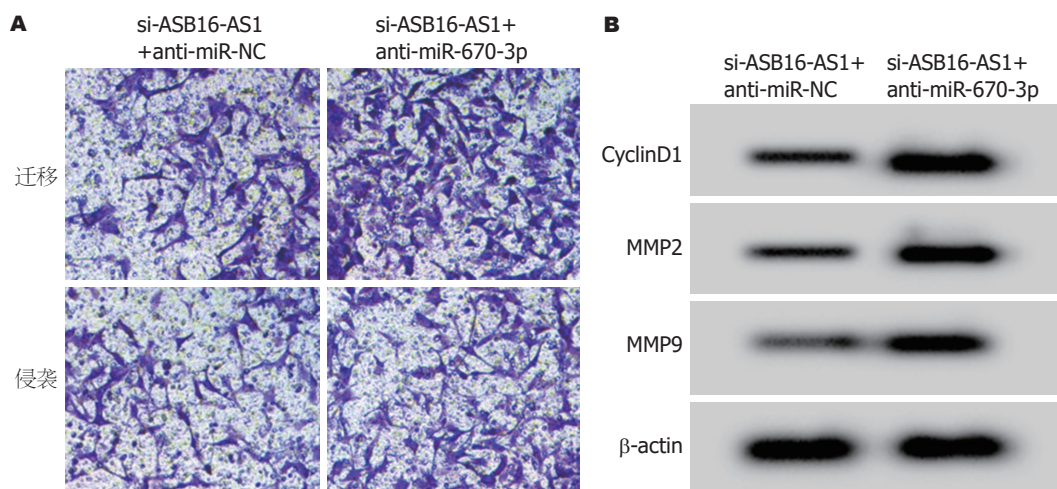


图 6 下调miR-670-3p能够逆转ASB16-AS1低表达对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

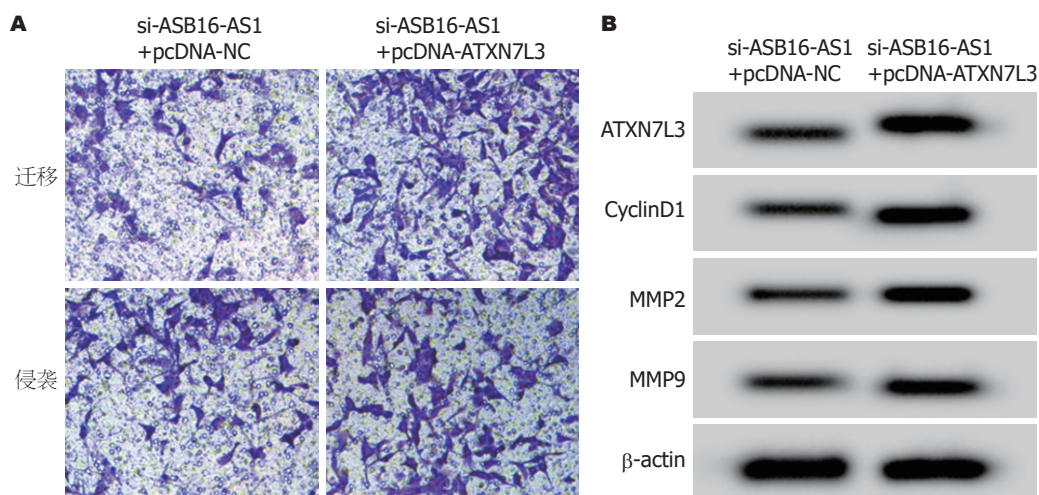


图 7 过表达ATXN7L3能够逆转抑制ASB16-AS1对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Transwell检测细胞的迁移和侵袭; B: Western Blot检测ATXN7L3、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达.

## 文章亮点

### 实验背景

我国胃癌(gastric cancer, GC)发病率呈逐年升高趋势. 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNAs)在胃癌的发生发展中具有重要作用, 筛选影响GC进展的lncRNAs, 有助于为临床开发新的GC诊疗方法提供线索.

### 实验动机

ASB16-AS1在胶质瘤中高表达, 且ASB16-AS1高表达促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 但ASB16-AS1对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响尚不清楚.

### 实验目标

本研究旨在检测GC细胞中ASB16-AS1表达水平, 探讨

ASB16-AS1为GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 并分析其潜在分子机制.

### 实验方法

采用实时荧光定量PCR检测ASB16-AS1在GC细胞中的表达. 用细胞计数试剂盒和transwell实验评估抑制ASB16-AS1表达对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 预测ASB16-AS1靶微小RNA (microRNA, miRNA)以及miRNA下游靶mRNA, 并验证. 最后, 检测ASB16-AS1是否通过调控miRNA/mRNA轴发挥作用.

### 实验结果

ASB16-AS1在GC细胞中高表达. 抑制ASB16-AS1表达通过靶向调控miR-670-3p/ATXN7L3轴对GC细胞的增殖、迁移和侵袭具有抑制作用.



## 实验结论

抑制ASB16-AS1表达通过靶向调控miR-670-3p/ATXN7L3轴可抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭。

## 展望前景

本研究为GC的治疗提供了参考靶点。

## 4 参考文献

- Nasrollahzadeh-Khakiani M, Emadi-Baygi M, Schulz WA, Nikpour P. Long noncoding RNAs in gastric cancer carcinogenesis and metastasis. *Brief Funct Genomics* 2017; 16: 129-145 [PMID: 27122631 DOI: 10.1093/bfpg/ew011]
- Youn GJ, Chung WC. [Micrometastasis in Gastric Cancer]. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69: 270-277 [PMID: 28539031 DOI: 10.4166/kjg.2017.69.5.270]
- 屠欣怡, 宋瑾, 贺福初, 周钢桥. 长链非编码RNA功能的研究进展及其与癌症的关系. *生物物理学报* 2015; 31: 79-89 [DOI: 10.1002/cind.798\_11.x]
- Wang G, Wang X, Jin Y. LINC01410/miR-3619-5p/FOXO1 Feedback Loop Regulates Papillary Thyroid Carcinoma Cell Proliferation and Apoptosis. *Cancer Biother Radiopharm* 2019; 34: 572-580 [PMID: 31644316 DOI: 10.1089/cbr.2019.2854]
- Tan LJ, Liu JT, Yang M, Ju T, Zhang YS. LncRNA ASB16-AS1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of non small cell lung cancer cells by activating the Wnt/ $\beta$  catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 1870-1876 [PMID: 32141556 DOI: 10.26355/eurrev\_202002\_20365]
- Zhang D, Zhou H, Liu J, Mao J. Long Noncoding RNA ASB16-AS1 Promotes Proliferation, Migration, and Invasion in Glioma Cells. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 5437531 [PMID: 30949502 DOI: 10.1155/2019/5437531]
- Lin MT, Song HJ, Ding XY. Long non-coding RNAs involved in metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3724-3737 [PMID: 30197478 DOI: 10.3748/wjg.v24.i33.3724]
- Yin R, Liu J, Zhao D, Wang F. Long Non-Coding RNA ASB16-AS1 Functions as a miR-760 Sponge to Facilitate the Malignant Phenotype of Osteosarcoma by Increasing HDGF Expression. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2261-2274 [PMID: 32214826 DOI: 10.2147/OTT.S240022]
- Liu W, Zhuang R, Feng S, Bai X, Jia Z, Kapora E, Tan W. Long non-coding RNA ASB16-AS1 enhances cell proliferation, migration and invasion via functioning as a ceRNA through miR-1305/Wnt/ $\beta$ -catenin axis in cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2020; 125: 109965 [PMID: 32058219 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109965]
- Yao X, You G, Zhou C, Zhang D. LncRNA ASB16-AS1 Promotes Growth And Invasion Of Hepatocellular Carcinoma Through Regulating miR-1827/FZD4 Axis And Activating Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 9371-9378 [PMID: 31807066 DOI: 10.2147/CMAR.S220434]
- Dong D, Mu Z, Wei N, Sun M, Wang W, Xin N, Shao Y, Zhao C. Long non-coding RNA ZFAS1 promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma via targeting miR-10a/SKA1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 917-925 [PMID: 30841471 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.143]
- Zhong Y, Li Y, Song T, Zhang D. MiR-718 mediates the indirect interaction between lncRNA SEMA3B-AS1 and PTEN to regulate the proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Physiol Genomics* 2019; 51: 500-505 [PMID: 31251699 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00019.2019]
- Fu Y, Cai L, Lei X, Wang D. Circular RNA ABCB10 promotes hepatocellular carcinoma progression by increasing HMG20A expression by sponging miR-670-3p. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 338 [PMID: 31889891 DOI: 10.1186/s12935-019-1055-z]
- Atanassov BS, Mohan RD, Lan X, Kuang X, Lu Y, Lin K, McIvor E, Li W, Zhang Y, Florens L, Byrum SD, Mackintosh SG, Calhoun-Davis T, Koutelou E, Wang L, Tang DG, Tackett AJ, Washburn MP, Workman JL, Dent SY. ATXN7L3 and ENY2 Coordinate Activity of Multiple H2B Deubiquitinases Important for Cellular Proliferation and Tumor Growth. *Mol Cell* 2016; 62: 558-571 [PMID: 27132940 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.030]
- Spolverini A, Fuchs G, Bublik DR, Oren M. let-7b and let-7c microRNAs promote histone H2B ubiquitylation and inhibit cell migration by targeting multiple components of the H2B deubiquitylation machinery. *Oncogene* 2017; 36: 5819-5828 [PMID: 28604753 DOI: 10.1038/onc.2017.187]
- Liang J, Zhang S, Wang W, Xu Y, Kawuli A, Lu J, Xiu X. Long non-coding RNA DSCAM-AS1 contributes to the tumorigenesis of cervical cancer by targeting miR-877-5p/ATXN7L3 axis. *Biosci Rep* 2020; 40: BSR20192061 [PMID: 31737900 DOI: 10.1042/BSR20192061]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



# 紫外线照射对成人原代肝细胞免疫原性及蛋白合成性的影响

邓兰, 唐世刚

邓兰, 唐世刚, 湖南省人民医院/湖南师范大学第一附属医院感染科  
湖南省长沙市 410005

邓兰, 研究生, 主要从事肝衰竭和肝脏细胞生物学研究.

基金项目: 长沙市科技计划项目, No. kq1701048.

作者贡献分布: 唐世刚负责课题设计, 资料分析及撰写论文; 邓兰负责实验和收集数据.

通讯作者: 唐世刚, 主任医师, 410005, 湖南省长沙市解放西路61号, 湖南省人民医院/湖南师范大学第一附属医院感染科. sjtangq@hunnu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-09

修回日期: 2020-06-11

接受日期: 2020-06-18

在线出版日期: 2020-08-08

## Effect of ultraviolet irradiation on immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes

Lan Deng, Shi-Gang Tang

Lan Deng, Shi-Gang Tang, Department of Infectious Diseases, Peoples' Hospital of Hunan Province/First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, Hunan Province, China

Supported by: Changsha Science and Technology Project, No. kq1701048.

Corresponding author: Shi-Gang Tang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Hunan Province/First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 61 Jiefang West Road, Changsha 410005, Hunan Province, China. sjtangq@hunnu.edu.cn

Received: 2020-05-09

Revised: 2020-06-11

Accepted: 2020-06-18

Published online: 2020-08-08

## Abstract BACKGROUND

The immune rejection of the recipient is the main factor affecting the therapeutic effect of hepatocyte transplantation, and ultraviolet can cause immunosuppression. Appropriate intensity of ultraviolet irradiation can not only reduce the immunogenicity of hepatocytes, but also avoid excessive damage to hepatocytes caused by ultraviolet irradiation, so as to better preserve the stability of hepatocytes and cell synthesis function.

## AIM

To investigate the effect of ultraviolet radiation on the immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes.

## METHODS

Hepatocytes were isolated from benign adult liver tissues by collagenase perfusion and divided into a control group (0 J/m<sup>2</sup>) and four experimental groups with different UV irradiation intensities (200, 350, 550, and 750 J/m<sup>2</sup>). Trypan blue and CCK-8 were used to detect the cell viability. Mitochondrial membrane potential changes were detected with JC-1 dye. The proliferation of recipient T cells was determined by mixed lymphocyte hepatocyte culture (MLHC). The levels of albumin and lactate dehydrogenase in culture supernatant were tested.

## RESULTS

The viable rate of newly isolated hepatocytes was more than 90%. CCK-8 detection revealed that the viability of hepatocytes in the 200 J/m<sup>2</sup> group was the highest, which had no significant difference compared with that of the control group, but was significantly higher than that of other experimental groups. In the presence of JC-1 dye, the

hepatocytes in the control group and the 200 J/m<sup>2</sup> group mainly exhibited red fluorescence, and brown (350 J/m<sup>2</sup>), yellow green (550 J/m<sup>2</sup>), and green (750 J/m<sup>2</sup>) changes were noted with the increase of irradiation intensity. The OD value of the 200 J/m<sup>2</sup> group was the highest, which had no significant difference compared with that of the control group, indicating that the membrane potential of hepatocytes was stable and the cell activity was the best; with the increase of irradiation intensity, the membrane potential of hepatocytes decreased significantly. The MLHC test showed that the 200 J/m<sup>2</sup>-irradiated hepatocytes had a significantly reduced lymphocyte proliferative ability compared with the control group, while that in the 350, 550, and 750 J/m<sup>2</sup> irradiation groups was increased. Biochemical test showed that the level of albumin was the highest in the 200 J/m<sup>2</sup> group, which had no difference compared with that of the control group. On the third day of culture, the secretory and synthetic functions of hepatocytes were in the best state.

## CONCLUSION

Ultraviolet radiation at an intensity of 200 J/m<sup>2</sup> can reduce the ability of adult primary hepatocytes to cause T cell proliferation, while the vitality and synthesis function of hepatocytes are well preserved.

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

**Key Words:** Primary adult human hepatocyte; Immunogenicity; Ultraviolet; Biological activity

**Citation:** Deng L, Tang SG. Effect of ultraviolet irradiation on immunogenicity and biological activity of primary adult human hepatocytes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 683-690  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/683.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.683>

## 摘要

### 背景

受体的免疫排斥反应是影响肝细胞移植疗效的主要因素, 而紫外线可以引起免疫抑制的作用; 寻找适当的紫外线照射强度, 既能降低肝细胞免疫原性, 又能避免紫外线对肝细胞的过度损伤, 从而较好保存肝细胞的稳定性和细胞合成功能。

### 目的

探讨紫外线照射降低成人原代肝细胞免疫原性和对细胞生物活性的影响。

### 方法

取成人良性病变肝组织以胶原酶灌注分离肝细胞, 分为对照组(0 J/m<sup>2</sup>)及200、350、550和750 J/m<sup>2</sup> 4个不同紫外线照射强度的实验组。台盼蓝拒染法

和CCK-8法检测细胞活率; JC-1检测线粒体膜电位变化; 混合淋巴细胞肝细胞培养(mixed lymphocyte hepatocyte culture, MLHC)检测受体T细胞增殖; 并检测培养上清液中血白蛋白(serum albumin, ALB)、乳酸脱氢酶水平。

## 结果

(1)新分离的肝细胞活率大于90%; (2)CCK-8检测发现实验组200 J/m<sup>2</sup>照射强度的肝细胞活力最高, 与对照组无明显区别, 明显高于其他实验组; (3)荧光显微镜观察到对照组和200 J/m<sup>2</sup>实验组在JC-1液作用下肝细胞以红色荧光为主, 随着照射强度的增大, 而呈现棕色(350 J/m<sup>2</sup>)、黄绿色(550 J/m<sup>2</sup>)、绿色(750 J/m<sup>2</sup>)的变化。酶标检测显示200 J/m<sup>2</sup>组OD值最高, 与对照组无显著差异, 说明肝细胞膜电位稳定, 细胞活性最好; 随着照射强度增大, 细胞膜电位随之下降, 差异显著; (4)MLHC检测显示200 J/m<sup>2</sup>照射组的肝细胞引起淋巴细胞增殖能力较对照组显著降低, 而350 J/m<sup>2</sup>、550 J/m<sup>2</sup>、750 J/m<sup>2</sup>组则有所增强; (5)生化检测提示200 J/m<sup>2</sup>组的ALB水平最高, 与对照组无差别。培养第3天肝细胞的分泌和合成功能处于最佳状态。

## 结论

强度200 J/m<sup>2</sup>紫外线照射可降低成人原代肝细胞引起T细胞增殖能力; 肝细胞的活力和合成功能得到较好保留。

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

**关键词:** 成人原代肝细胞; 免疫原性; 紫外线

**核心提要:** 本研究选用手术来源的成人原代肝细胞, 经不同紫外线强度照射, 通过四种不同检测手段, 发现200 J/m<sup>2</sup>照射强度, 既可以保持肝细胞的线粒体膜稳定性和较好的细胞活力以及细胞合成功能, 又能适当降低原代肝细胞引起淋巴细胞增殖活性。

**文献来源:** 邓兰, 唐世刚. 紫外线照射对成人原代肝细胞免疫原性及蛋白合成性的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(15): 683-690

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/683.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.683>

## 0 引言

近年随着细胞生物工程技术的发展, 肝衰竭的细胞治疗也取得了一定的进展, 肝细胞移植(hepatocyte transplantation, HCT)也被认为是一种可替代整肝移植的可行方法<sup>[1,2]</sup>。目前肝细胞主要来源于不适合原位肝移植的供体肝、异种肝细胞、肝干细胞<sup>[3,4]</sup>, 本研究中的肝细胞来源于外科肝切除的良性病变组织标本。



由于成熟肝细胞只表达MHC I类分子, 而无MHC II类分子, 因此理论上免疫原性相对较弱<sup>[5,6]</sup>, 但分离后的单个肝细胞MHC I类分子依然具有识别和提呈内源性抗原肽的功能, 而诱发免疫排斥反应; 肝细胞分离过程中肝细胞膜损伤, 导致细胞表型改变, 细胞间表面粘附分子被受体免疫系统识别而受到细胞毒性T细胞的攻击, 导致移植后的肝细胞凋亡<sup>[7]</sup>; 有动物实验证实移植的肝细胞在未使用免疫抑制剂的情况下仅能存活7-10 d<sup>[8]</sup>, 所以如何降低移植肝细胞免疫原性, 提高移植细胞的存活是值得进行探讨的方向<sup>[9]</sup>。

本研究通过紫外线照射, 探讨不同强度和照射时间对成人原代肝细胞免疫原性及对细胞稳定性的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 主要试剂配制及仪器: (1)胶原酶IV型、胎牛血清, Sigma公司; (2)CCK-8检测试剂盒, DOGINDO公司; (3)膜电位试剂盒, 碧云天公司; (4)荧光显微镜, ASONE公司; (5)紫外灯, 飞利浦公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 实验对象: 取本院手术切除的成人肝组织。入选标准: (1)肝脏良性病变(胆管结石、血管瘤、囊肿、外伤等), 病理无明显萎缩及纤维化; (2)年龄<60岁, 白蛋白(serum albumin, ALB) >30 g/L; (3)无胆道急性感染; (4)乙肝、丙肝、艾滋、梅毒等检测为阴性。尽量在肝叶离体后30 min内分离肝细胞。

1.2.2 实验分组: 根据紫外线照射强度将肝细胞分为对照组(0 J/m<sup>2</sup>), 4个实验组(分别为200、350、550和750 J/m<sup>2</sup>), 紫外灯功率固定, 照射强度由照射时间调控, 对照组和4个实验组照射强度所对应的照射时间分别为0、2、4、6和8 min。

1.2.3 肝细胞分离和纯化: 无菌条件下将肝叶组织称重, 4 °C D-Hanks液漂洗, 去除结石或损伤组织, 封闭胆管。改良的两步胶原酶灌注法分离肝细胞<sup>[10]</sup>。

1.2.4 淋巴细胞提取: 淋巴细胞分离液标准流程分离提取。

1.2.5 紫外线处理肝细胞: 将肝细胞接种在96孔板[CCK-8和混合淋巴细胞肝细胞培养(mixed lymphocyte hepatocyte culture, MLHC)实验]或放有盖玻片的六孔板(细胞跨膜电位检测)中, 以窄谱中波紫外线灯(波峰为311 nm, 光源距离实验细胞垂直距离为10 cm), 按分组要求的照射剂量进行照射后, 换新鲜培养基置37 °C 5%CO<sub>2</sub>恒温箱24 h, 每组3个平行孔, OD值以3孔的平均值表示。

1.2.6 紫外光照射后检测: CCK-8法检测活率: (1)在96孔板中接种肝细胞悬液(10<sup>4</sup>/mL) 100 μL/孔, 每孔>1000个

细胞; (2)于培养的1、3、5 d, 按各组紫外线处理后的肝细胞, 避光加入10 μLCCK-8溶液, 恒温箱孵育1.5 h; (3)酶标仪(450 nm)检测。

跨膜电位检测: 按线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)操作步骤进行: (1)紫外线处理的六孔板培养的肝细胞, 按1:1加完全培养基和JC-1工作液, 5%CO<sub>2</sub>孵育30 min, 冰浴1×JC-1染色缓冲液洗后取出爬满肝细胞的盖玻片翻转覆盖在滴有甘油载玻片上; 设置阳性对照; (2)荧光显微镜观察: 绿色荧光提示细胞处于凋亡早期, 线粒体膜电位下降, 红色荧光提示细胞线粒体膜电位正常, 细胞状态较好。

MLHC: (1)96孔板中每孔接种5000个肝细胞, 经紫外线处理后, 加入5×10<sup>5</sup>个淋巴细胞, 设空白肝细胞、淋巴细胞各一组, 37 °C, 72 h; (2)每孔加入5 ng/mL的CCK-8 10 μL, 4 h; 加100% DMSO 100 μL/孔; (3)酶标仪(450 nm)检测。

细胞分泌功能的变化: 肝细胞培养液3500 g/min离心8 min, 取上清自动生化仪检测ALB水平。

统计学处理 所有实验数据均以mean±SD表示, 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 各组间差异比较采用方差分析, 各时间点组间比较采用t检验, P<0.05有统计学差异。

## 2 结果

2.1 分离的肝细胞台盼蓝计数和培养后细胞形态变化 新分离的肝细胞调细胞数为1×10<sup>5</sup>/mL, 台盼蓝拒染法检测活率>90%。

光镜下: 细胞透亮, 呈圆形或球形, 边界清楚, 胞质丰富, 大小均匀。2 h后细胞开始贴壁, 细胞由圆形向多边形伸展。同时细胞体积增大, 48 h后可达到80%-90%的融合, 培养第5天, 肝细胞融合成岛状。小剂量紫外线照射(200 J/m<sup>2</sup>)处理的肝细胞与对照组比较形态无明显差异, 贴壁率无明显下降(图1)。

2.2 CCK-8法检测各组肝细胞活力变化 CCK-8检测结果(表1): 200 J/m<sup>2</sup>照射后的肝细胞活率最高, 与未照射组无明显区别, 明显高于其他组。肝细胞处理后培养时间对肝细胞活率有影响; 与对照组比较, 不同强度紫外线照射后培养第1天活率最高, 到第5天200 J/m<sup>2</sup>组活率与对照组相比无显著差异, 而其他组则显著下降。

2.3 紫外线处理后膜电位检测 线粒体膜电位正常时, JC-1在线粒体的基质中聚集, 呈红色荧光; 反之则形成单体, 呈绿色荧光。实验显示对照组和紫外线照射200 J/m<sup>2</sup>的肝细胞以红色荧光为主, 随着照射强度的增大, 而呈现棕色(350 J/m<sup>2</sup>)、黄绿色(550 J/m<sup>2</sup>)、绿色(750 J/m<sup>2</sup>)的变化。细胞培养第一天, 细胞状态良好, 膜电位检测以红

表 1 不同强度紫外线处理后不同培养时间肝细胞活率

| 肝细胞活率% | 0 J/m <sup>2</sup> | 200 J/m <sup>2</sup>   | 350 J/m <sup>2</sup> | 550 J/m <sup>2</sup> | 750 J/m <sup>2</sup> |
|--------|--------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1 d    | 100                | 104.11 <sup>1</sup>    | 88.31 <sup>2</sup>   | 71.14                | 51.70                |
| 3 d    | 100                | 102.28                 | 59.68                | 45.67                | 35.53                |
| 5 d    | 100 <sup>3</sup>   | 89.14 <sup>1,3,4</sup> | 54.55 <sup>2,4</sup> | 38.37                | 35.48                |

<sup>1</sup> $F = 7.687, P = 0.082$ ; <sup>2</sup> $F = 17.989, P = 0.001$ ; <sup>3</sup> $F = 8.311, P = 0.069$ ; <sup>4</sup> $F = 36.919, P = 0.000$ .

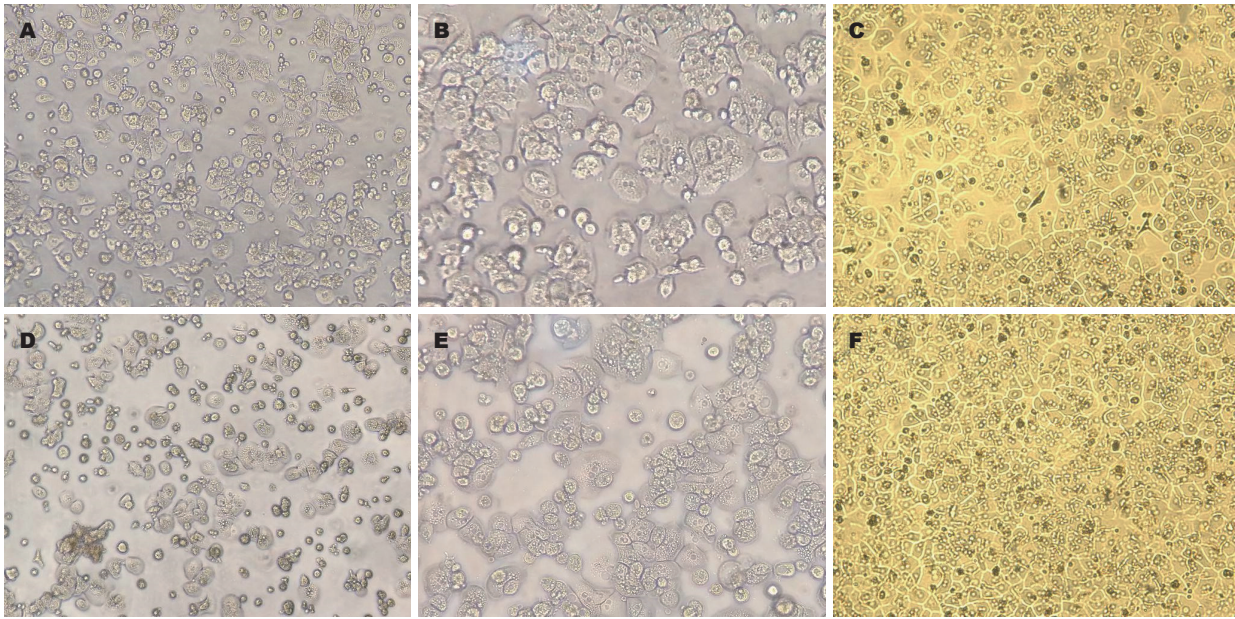


图 1 对照组和紫外线处理组肝细胞形态及贴壁情况图(200×). A, B, C: 分别为对照组培养的第1、3、5天; D, E, F: 分别为接受200 J/m<sup>2</sup>紫外线照射后培养的第1、3、5天.

色荧光为主(图2); 随着培养时间的延长, 第3天细胞贴壁融合达到80%, 细胞凋亡率也随着时间的延长而上升, 膜电位以棕色为主(图3); 培养第5天膜电位以黄绿色为主(图4); 说明随着培养时间的延长, 细胞膜电位呈下降趋势.

为进一步阐明紫外线对肝细胞的影响, 以酶标仪检测红色荧光(590 nm)和绿色荧光(530 nm), 计算出红色荧光的OD值比上绿色荧光的OD值的比值(表2). 紫外线照射200 J/m<sup>2</sup>后的比值最高, 说明肝细胞膜电位稳定, 细胞活性最好, 随着照射强度增大, 细胞膜电位随之下降, 差异显著. 随着培养时间延长, 细胞性有所下降, 但在200 J/m<sup>2</sup>照射强度下无显著性差异.

**2.4 MLHC实验** CCK-8实验得出紫外线照射后培养第1天活率最高, 在进行紫外线照射后选定第1天进行MLHC. 共培养3 d后检测不同照射强度下的OD值分别为0 J/m<sup>2</sup> 1.45±0.06; 200 J/m<sup>2</sup> 0.80±0.04; 350 J/m<sup>2</sup> 1.77±0.03; 550 J/m<sup>2</sup> 1.76±0.10; 750 J/m<sup>2</sup> 1.71±0.07. 本实验结果表明, 经紫外线照射后的肝细胞, 用MLHC检

测受体淋巴细胞对供体肝细胞反应, 显示其并未丧失对同种MHC抗原的免疫应答能力, 但发现200 J/m<sup>2</sup>照射组的肝细胞引起淋巴细胞增值能力下降, 与对照组有显著区别( $t = 2.787, P = 0.012$ ), 而350 J/m<sup>2</sup>、550 J/m<sup>2</sup>、750 J/m<sup>2</sup>组则引起淋巴细胞增殖能力有所增强.

**2.5 对照组和紫外线处理组肝细胞在不同培养时间分泌合成功能的变化** 检测第1、3、5天各实验组上清液白蛋白(表3), 200 J/m<sup>2</sup>紫外线组白蛋白水平稍高于对照组, 随着照射强度的增大, 肝细胞合成分泌功能下降.

### 3 讨论

自上世纪90年代Alessandri等<sup>[1]</sup>与Ribbert等首次进行HCT以来, HCT技术有了较大进展, 目前HCT在人体的临床报道仅有140例, 部分患者胆红素水平下降, 症状改善, 但没有临床资料证实患者进行HCT后得到完全的临床愈合<sup>[12]</sup>, 主要是作为等待原位肝移植的过度治疗. 有研究认为移植细胞的稳定性和移植细胞抗宿主的免疫排斥反应是导致移植疗效欠佳的主要原因<sup>[13]</sup>.



表 2 不同强度紫外线处理后不同培养时间肝细胞膜电位变化

| 培养时间 | 照射强度               |                             |                           |                      |                      |
|------|--------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
|      | 0 J/m <sup>2</sup> | 200 J/m <sup>2</sup>        | 350 J/m <sup>2</sup>      | 550 J/m <sup>2</sup> | 750 J/m <sup>2</sup> |
| 1 d  | 0.881 ± 0.06       | 1.106 ± 0.05 <sup>1,2</sup> | 0.757 ± 0.08 <sup>1</sup> | 0.731 ± 0.09         | 0.666 ± 0.02         |
| 3 d  | 0.922 ± 0.12       | 1.115 ± 0.15                | 0.686 ± 0.21              | 0.635 ± 0.17         | 0.565 ± 0.15         |
| 5 d  | 0.931 ± 0.21       | 0.966 ± 0.24 <sup>2</sup>   | 0.654 ± 0.08              | 0.555 ± 0.05         | 0.434 ± 0.11         |

<sup>1</sup>*t* = 2.21, *P* = 0.011; <sup>2</sup>*t* = 0.749, *P* = 0.448.

表 3 紫外线照射后肝细胞分泌功能测定

| 检测项      | 时间  | 0 J/m <sup>2</sup> | 200 J/m <sup>2</sup> | 350 J/m <sup>2</sup> | 550 J/m <sup>2</sup> | 750 J/m <sup>2</sup> |
|----------|-----|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 白蛋白(U/L) | 第1天 | 28.45 ± 0.10       | 30.21 ± 0.09         | 26.92 ± 0.12         | 18.38 ± 0.14         | 15.76 ± 0.06         |
|          | 第3天 | 38.62 ± 0.11       | 39.10 ± 0.07         | 31.52 ± 0.10         | 22.32 ± 0.13         | 21.01 ± 0.13         |
|          | 第5天 | 28.89 ± 0.05       | 26.25 ± 0.05         | 26.92 ± 0.10         | 17.07 ± 0.07         | 11.17 ± 0.08         |

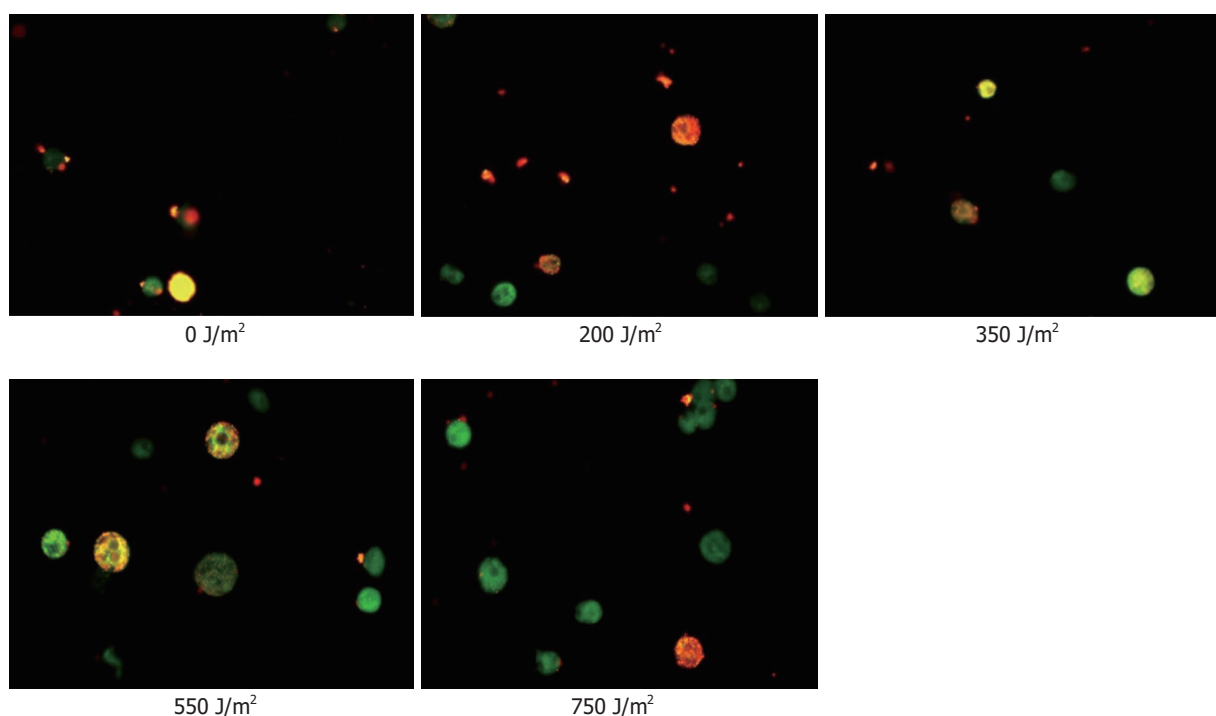


图 2 不同强度紫外线照射后培养第1天肝细胞膜电位的变化(100×).

研究证实通过调节免疫细胞的功能可以诱导免疫耐受<sup>[14]</sup>, 包括B细胞、T-reg细胞、树突状细胞和巨噬细胞都可以通过细胞直接接触或通过可溶性介质而起到这一调节能力. 免疫耐受分为中枢耐受和外周耐受, 可以诱导效应细胞的死亡或抗原表观的改变而阻止或减少激活自身反应性淋巴细胞, 这也为移植后免疫耐受的诱导提供了思路<sup>[15,16]</sup>.

新分离的单个肝细胞较易受损, 轻微损伤即可导致凋亡, 移植供体进入受体通过门静脉后仅有30%的肝细

胞存活<sup>[17]</sup>. 因此如何保证新分离并经紫外线照射的成熟肝细胞的质量和稳定的生物学功能是非常必要的. 本研究采用改良两步胶原酶灌注法新分离的成人原代肝细胞台盼蓝拒染检测活率>90%. 以含有肝细胞生长因子<sup>[18]</sup>的新配制的完全培养基连续培养后发现肝细胞的形态和贴壁良好, 细胞的凋亡明显改善, 且发现小剂量紫外线照射(200 J/m<sup>2</sup>)处理的肝细胞与对照组比较形态无明显差异; 同时通过检测ALB来评估细胞的合成功能, 结果发现紫外线照射200 J/m<sup>2</sup>的肝细胞在培养第3天的白



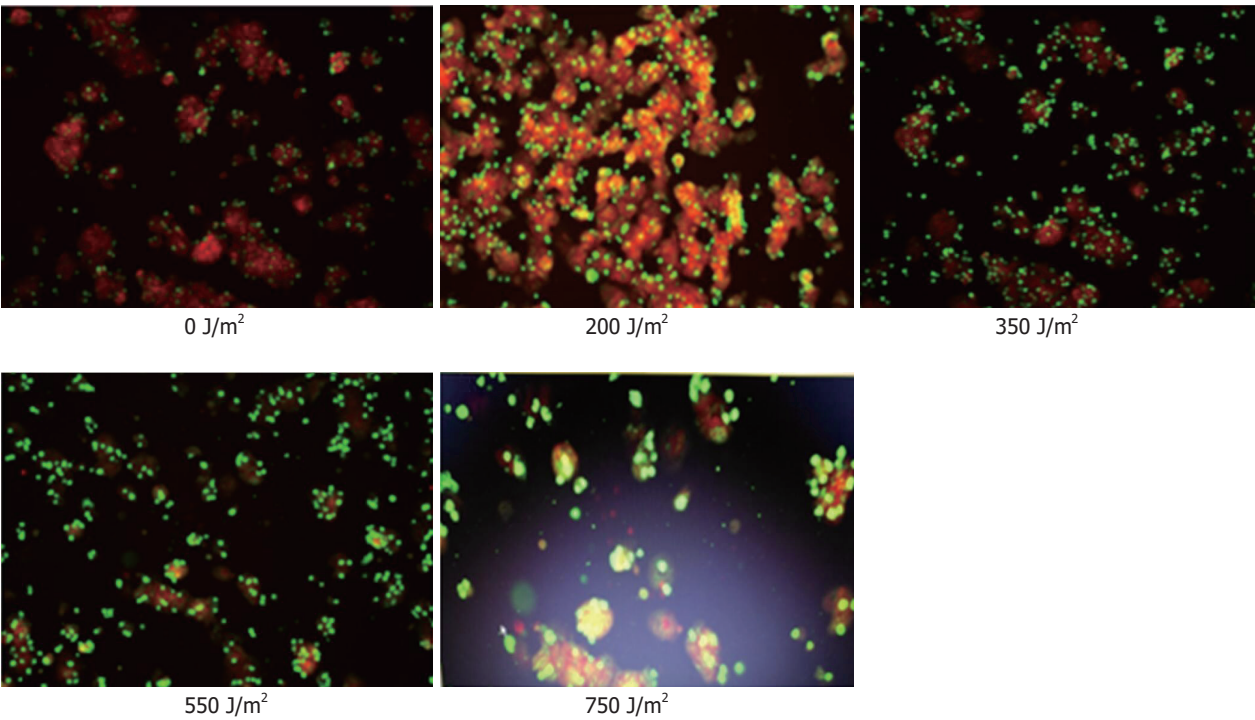


图 3 不同强度紫外线照射后培养第3天肝细胞膜电位的变化(100×).

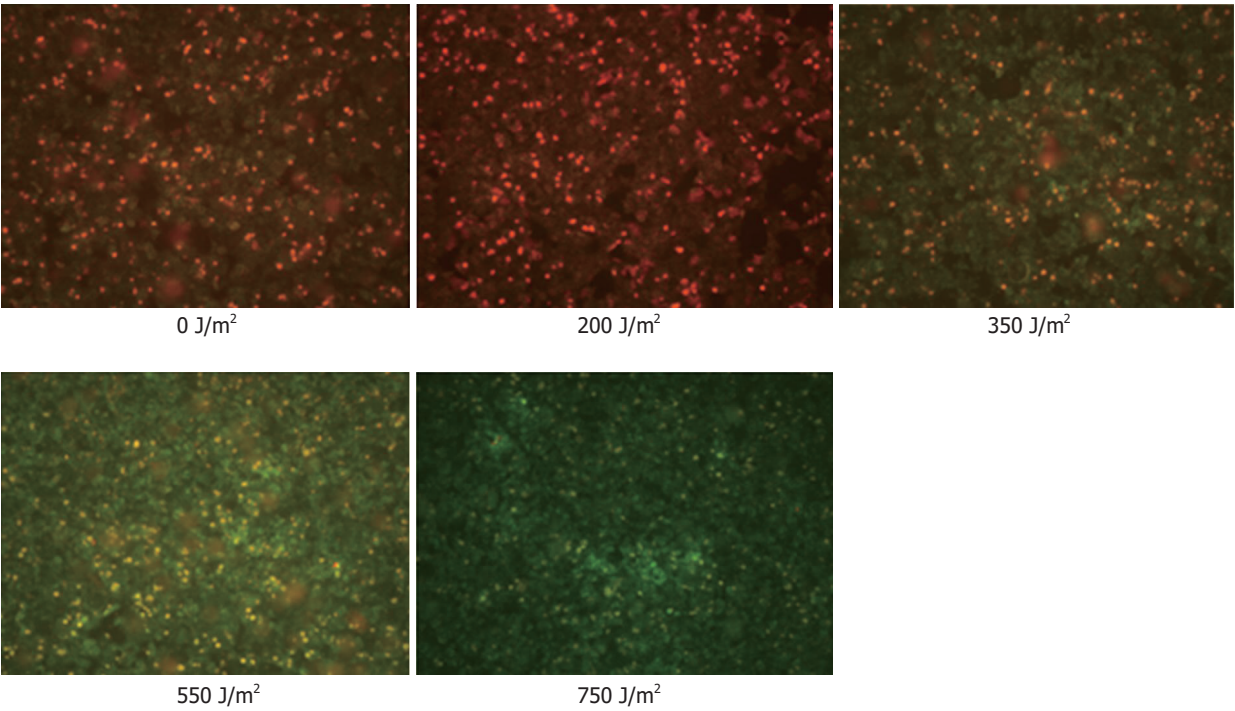


图 4 不同强度紫外线照射后培养第5天肝细胞膜电位的变化(100×).

蛋白合成处于最佳状态, 稍高于对照组, 随着照射强度的增大而下降.

由于紫外线可以导致肝细胞DNA损伤, 本研究为了确认紫外线照射对肝细胞稳定性影响的安全强度, 以CCK-8法检测细胞活力, 表明200 J/m<sup>2</sup>紫外线照射对细胞活力影响不大, 与对照组无明显差别, 但随着照射强

度的增加和培养时间的延长细胞活力逐渐降低, 说明紫外线的强度对肝细胞有一定的损伤, 而随着时间的延长肝细胞的凋亡也可能增加.

细胞凋亡早期, 细胞形态并不会发生明显的改变, 然而细胞膜电位的改变与细胞物质转运功能又是息息相关的, 能反应细胞的功能状态<sup>[19]</sup>. 因此检测细胞的膜电位变

化,发现肝细胞膜电位在紫外线照射强度 $200\text{ J/m}^2$ 时膜电位稳定,细胞状态良好,且培养到第五天也没有明显变化,说明经过低剂量照射的肝细胞膜稳定性较好;随着照射强度增大,膜电位的差距变大,细胞膜损伤,细胞稳定性明显下降。

有文献<sup>[20,21]</sup>采用MLHC实验评价体外培养细胞的免疫原性大小。本研究中的肝细胞是蛋白质抗原,无供体抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)的存在,是受体T细胞间接识别供体肝细胞。将处理后的肝细胞与T淋巴细胞混合培养,通过T细胞的增殖评价不同照射强度下肝细胞的免疫原性大小,结果显示经紫外线照射后的肝细胞,并未丧失对同种MHC抗原的免疫应答能力。但不同的照射强度对肝细胞免疫原性的影响是有差异的,发现 $200\text{ J/m}^2$ 照射的肝细胞引起淋巴细胞增殖能力下降,说明经过小剂量紫外线处理的肝细胞免疫原性下调;但 $350\text{ J/m}^2$ 、 $550\text{ J/m}^2$ 、 $750\text{ J/m}^2$ 组却有升高,可能与肝细胞膜受损伤,表达了相应的抗原成分有关。Venkateshan等体外研究发现紫外线照射肝细胞后引起T细胞活化,产生的CD4<sup>+</sup>T细胞分泌细胞因子IL-10,但不分泌IL-4和IFN- $\gamma$ ;另外,单核细胞/巨噬细胞和树突状细胞作为APC,供体肝细胞植入后,被APC识别并提呈给T细胞,是免疫应答发生的基础。通过紫外线照射诱导肝细胞表观遗传改变,使APC无法识别,T细胞活化受阻,从而导致免疫耐受<sup>[22]</sup>。

综上所述, $200\text{ J/m}^2$ 的紫外线照射可以降低成人原代肝细胞的免疫原性,且在这个强度下,肝细胞的活力和合成功能得到较好保留,该研究结果或许在今后的HCT临床应用中减少免疫排斥有一定意义。

## 文章亮点

### 实验背景

肝细胞移植(hepatocyte transplantation, HCT)是治疗肝衰竭非常有前景的手段,虽然很多因素影响其有效性,但受体的免疫排斥反应是影响HCT疗效的主要因素,为了减少其排斥反应,临床不得不应用大量的免疫抑制剂而增加其风险;有实验证实紫外线可引起免疫抑制,不过紫外线也能导致细胞DNA损伤,那么如何寻求一种平衡,既能降低肝细胞免疫原性,又能避免紫外线对肝细胞的过度损伤,从而较好保存肝细胞的稳定性和细胞合成功能。所以寻找适合的紫外线照射强度或许可以达到这样的效果。

### 实验动机

本研究的主题就是通过不同的实验证实适合的紫外线

强度既能引起相应的免疫抑制,又不至于引起肝细胞的稳定性的破坏而影响细胞功能。拟解决的问题是原代肝细胞的经紫外线照射对细胞活力、线粒体膜、蛋白合成功能和引起淋巴细胞增殖活性的影响。这些问题的解决对HCT的临床应用有较好的促进作用。

### 实验目标

通过实验确定适合的紫外线照射强度,在这一强度下可以抑制肝细胞的免疫反应,且实验肝细胞的生物学活性不受或较少受影响。实现这一目标可以提高移植细胞的存活效率,减少或避免免疫抑制剂的应用。

### 实验方法

本研究取外科手术切除的良性病变肝组织,经改良的胶原酶灌注法分离得到成人原代肝细胞,分为对照组( $0\text{ J/m}^2$ )和四个不同强度紫外线照射组(分别为 $200$ 、 $350$ 、 $550$ 和 $750\text{ J/m}^2$ ),台盘蓝拒染和CCK-8法检测肝细胞的活力;JC-1检测线粒体膜电位的变化,通过荧光显微镜可以观察膜电位变化导致的细胞凋亡,并通过酶标仪读取OD值进一步量化膜损伤程度;直接混合淋巴细胞肝细胞培养(mixed lymphocyte hepatocyte culture, MLHC)检测紫外线对肝细胞的引起淋巴细胞增殖的效率,全自动生化分析仪检测肝细胞的白蛋白的合成能力。从不同角度检测紫外线对肝细胞的影响。

### 实验结果

本研究基本达到实验目的,首先成功分离来源于成人良性病变手术切除肝组织的肝细胞,胎盘蓝拒染活率在90%以上,在 $200\text{ J/m}^2$ 紫外线强度照射组,CCK-8检测肝细胞的活率和形态学上与对照组无差异;JC-1法无论从荧光显微镜下观察所见还是酶标仪量化计算结果都展示了较好的线粒体膜稳定性;生化结果也证实了在这一强度下肝细胞有较好的白蛋白合成功能;MLHC实验也表现出了肝细胞引起淋巴细胞增殖抑制现象,且有统计学意义。而增大照射强度则肝细胞则显示肝细胞的活力衰退、膜电位下降,细胞凋亡,从而细胞的蛋白合成能力减弱,并且发现肝细胞引起淋巴细胞增殖能力加强,这可能与因肝细胞受损表达了肝细胞相表观藏的抗原有关。

### 实验结论

发现低剂量的紫外线照射可降低肝细胞引起淋巴细胞增殖活性;同时还能较好的保存肝细胞的活力、线粒体膜电位的稳定性,从而保证了细胞功能的正常发挥,通过本研究也证实了适当的紫外线照射可引起免疫抑制现象。这些发现或许对HCT的临床实践有一定的应用价值。



## 展望前景

本研究的教训是做增殖实验只用了经典的MLHC实验检验肝细胞引起淋巴细胞增殖活力下降, 而应该选用更多的方法证实这一现象, 比如EdU实验检测细胞增殖过程中的DNA来进一步说明其增殖效应。未来的研究方向是探索更好的肝细胞培养技术减少和组长肝细胞凋亡, 并一步研究紫外线对肝细胞表观生物学性状的影响, 说明其导致免疫抑制的机制。

## 4 参考文献

- 1 李爱民. 多点穿刺灌注法分离成人肝细胞及其体外功能的实验研究. 广州市: 南方医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.y1553525]
- 2 Freshney RI. Culture of specific cell types. John Wiley Sons, Inc., 2005 [DOI: 10.1002/0471747599.cac023]
- 3 Tolosa L, Pareja-Ibars E, Donato MT, Cortés M, López S, Jiménez N, Mir J, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Neonatal livers: a source for the isolation of good-performing hepatocytes for cell transplantation. *Cell Transplant* 2014; 23: 1229-1242 [PMID: 23803290 DOI: 10.3727/096368913X669743]
- 4 Ibars EP, Cortes M, Tolosa L, Gómez-Lechón MJ, López S, Castell JV, Mir J. Hepatocyte transplantation program: Lessons learned and future strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 874-886 [PMID: 26811633 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.874]
- 5 李兰娟. 肝细胞移植免疫排斥反应的机制与处理策略. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 52 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.06.019]
- 6 蔡鸿宇, 陈钟. 肝细胞移植免疫排斥反应的研究与应用. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 9538-9542 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2007.47.013]
- 7 Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FW. Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant* 2016; 6: 42-53 [PMID: 27011904 DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.42]
- 8 Han B, Lu Y, Meng B, Qu B. Cellular loss after allogeneic hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1-5 [PMID: 19136883 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181919212]
- 9 Puppi J, Strom SC, Hughes RD, Bansal S, Castell JV, Dagher I, Ellis EC, Nowak G, Ericzon BG, Fox IJ, Gómez-Lechón MJ, Guha C, Gupta S, Mitry RR, Ohashi K, Ott M, Reid LM, Roy-Chowdhury J, Sokal E, Weber A, Dhawan A. Improving the techniques for human hepatocyte transplantation: report from a consensus meeting in London. *Cell Transplant* 2012; 21: 1-10 [PMID: 21457616 DOI: 10.3727/096368911X566208]
- 10 刘莉, 唐世刚. 一种改良的胶原酶灌注流高效分离肝细胞技术的建立. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 227-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2012.03.018]
- 11 Alessandri C, Basili S, Maurelli M, Andreozzi P, Violi F, Cordova C. Relationship between lipoprotein(a) levels in serum and some indices of protein synthesis in liver cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1994; 224: 125-129 [PMID: 8004782 DOI: 10.1016/0009-8981(94)90178-3]
- 12 Khan Z, Strom SC. Hepatocyte Transplantation in Special Populations: Clinical Use in Children. *Methods Mol Biol* 2017; 1506: 3-16 [PMID: 27830542 DOI: 10.1007/978-1-4939-6506-9\_1]
- 13 傅一鸣. 肝细胞移植研究进展. 齐鲁师范学院学报 2011; 26: 56-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-2816.2011.03.013]
- 14 杜传福, 于立新. 供体肝细胞诱导受体移植免疫耐受机制. 肝脏 2006; 11: 128-129 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2006.02.025]
- 15 Takeuchi H, Yoshikawa M, Kanda S, Nonaka M, Nishimura F, Yamada T, Ishizaka S, Sakaki T. Implantation of xenografts into the parkinsonian rat brain after portal venous administration of xenogeneic donor spleen cells. *J Neurosurg* 2001; 94: 775-781 [PMID: 11354409 DOI: 10.3171/jns.2001.94.5.0775]
- 16 康克非. 中波紫外线免疫抑制机制的研究. 国际皮肤性病学杂志 2007; 33: 337-339 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2007.06.005]
- 17 Gupta S, Rajvanshi P, Sokhi R, Sleheria S, Yam A, Kerr A, Novikoff PM. Entry and integration of transplanted hepatocytes in rat liver plates occur by disruption of hepatic sinusoidal endothelium. *Hepatology* 1999; 29: 509-519 [PMID: 9918929 DOI: 10.1002/hep.510290213]
- 18 吴福生. 肝细胞生长因子及其受体在肝癌进展中的作用及骨化三醇调控肝癌细胞的机制研究. 博士论文, 浙江大学 2006. Available from: [http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?\\_type=degree&id=Y878068](http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=degree&id=Y878068)
- 19 陈楠楠, 刘春雨, 黄世林, 向阳, 张晨, 张德杰. 线粒体膜电位在PUVA诱导HL-60、K562细胞凋亡时的变化. 中草药 2008; 31: 1679-1681 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-4454.2008.11.027]
- 20 于海华. 肝癌患者细胞免疫状态的研究及肝癌切除对细胞免疫的影响. 博士论文, 复旦大学. 2008 [DOI: 10.7666/d.y1965256]
- 21 房崇芸, 吴雄文, 韩军艳, 刘敏, 梁智辉, 龚非力. 长期混合淋巴细胞培养-细胞毒实验模型的建立. 中华器官移植杂志 2001; 22: 277-279 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2001.05.008]
- 22 Venkateshan V, Shakeel NB, Rao NM, Amash V, Rangarajan N, Habibullah CM. Differential responses of UV-B irradiation on the viability and intracellular calcium influx in goat hepatocytes-in vitro effect. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 161-166 [PMID: 15646038 DOI: 10.1023/b:mcbi.0000049155.32426.10]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





## 新型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤的危险因素分析

唐裕福, 姜鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权, 滕玥, 于浩, 孟浩, 张巍, 马壮

唐裕福, 姜鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权, 滕玥, 于浩, 孟浩, 张巍, 马壮, 北部战区总医院 辽宁省沈阳市 110016

唐裕福, 王新伟, 张权, 滕玥, 于浩, 孟浩, 马壮, 火神山医院 湖北省武汉市 430113

唐裕福, 主治医师, 研究方向为肝癌合并门静脉血栓发生和发展的分子机制研究。

**作者贡献分布:** 此课题由唐裕福与马壮共同设计; 研究过程由唐裕福、姜鹏、张怡冰、王新伟、王渊博、张权、滕玥、于浩、孟浩、张巍及马壮操作完成; 数据分析由唐裕福与张怡冰完成; 本论文书写由唐裕福完成。

**通讯作者:** 马壮, 博士, 主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 北部战区总医院. [ma-tianyi@163.com](mailto:ma-tianyi@163.com)

收稿日期: 2020-04-21

修回日期: 2020-06-27

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-08-08

### Risk factors for COVID-19-related liver injury

Yu-Fu Tang, Peng Jiang, Yi-Bing Zhang, Xin-Wei Wang, Yuan-Bo Wang, Quan-Yu Zhang, Yue Teng, Hao Yu, Hao Meng, Wei Zhang, Zhuang Ma

Yu-Fu Tang, Peng Jiang, Yi-Bing Zhang, Xin-Wei Wang, Yuan-Bo Wang, Quan-Yu Zhang, Yue Teng, Hao Yu, Hao Meng, Wei Zhang, Zhuang Ma, the General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Yu-Fu Tang, Xin-Wei Wang, Quan-Yu Zhang, Yue Teng, Hao Yu, Hao Meng, Zhuang Ma, Huoshenshan Hospital, Wuhan 430013, Hubei Province, China.

**Corresponding author:** Ma Zhuang, PhD, Chief Physician, the General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenhe District, Shenyang 110016, Liaoning Province, China. [ma-tianyi@163.com](mailto:ma-tianyi@163.com)

Received: 2020-04-21

Revised: 2020-06-27

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-08

### Abstract BACKGROUND

Abnormal liver function is frequently present in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19), and the reasons for abnormal liver function are still largely unknown. In the present study, we performed a retrospective analysis of COVID-19 cases to identify the risk factors for liver injury.

### AIM

To identify the risk factors for COVID-19-related liver injury.

### METHODS

One-hundred patients with confirmed COVID-19 who were hospitalized at Huoshenshan Hospital between February 4 and February 29, 2020 were included. Basic information and laboratory parameters (liver function tests) were collected and analyzed.

### RESULTS

Of the 100 COVID-19 patients included, 54% were male and 46% were female. The average age was  $59.89 \pm 13.07$  years. The patients had clinical manifestations of fever (81%), cough (64%), and limb fatigue (52%) at preadmission. Abnormal liver function was observed in 38 patients, including elevated alanine aminotransferase (ALT; 28 patients), aspartate aminotransferase (AST; 10 patients), and gamma-glutamyl transferase (GGT; 20 patients). Patients who had elevated ALT, AST, or GGT were significantly more often present in male patients ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.006$  and  $P < 0.001$ , respectively). There was no statistical difference in liver function parameters between patients who received and did not receive prehospital treatment.

## CONCLUSION

Abnormal liver function is more likely to be observed in male patients with COVID-19.

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

**Key Words:** COVID-19; Liver injury; Risk factor

**Citation:** Tang YF, Jiang P, Zhang YB, Wang XW, Wang YB, Zhang QY, Teng Y, Yu H, Meng H, Zhang W, Ma Z. Risk factors for COVID-19-related liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 691-698

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/691.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.691>

## 摘要

### 背景

肝功能损伤情况在新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)患者中较为常见, 具体原因不甚清楚. 本研究就回顾性分析COVID-19患者的临床资料, 探讨肝功能损伤的危险因素, 期望为新型冠状病毒感染相关的肝功能损伤的防治提供理论依据.

### 目的

本研究旨在探讨COVID-19患者肝功能损伤的相关危险因素.

### 方法

整理2020-02-04/2020-02-29日于武汉火神山医院诊治的100例COVID-19患者的临床病历资料. 分析性别、年龄、基础疾病、饮食情况和入院前服药情况等临床参数与各项肝功能指标表达的关系.

### 结果

在100例新型冠状病毒肺炎患者中, 54例为男性, 其平均年龄为59.89岁±13.07岁. 新型冠状病毒肺炎的常见临床症状为发热(81%)、咳嗽(64%)、乏力(52%). 在100例患者中, 38例患者观察到肝功能的异常, 包括28例有丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高, 10例有天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高, 20例有谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase,  $\gamma$ -GGT)升高, 7例有碱性磷酸酶升高, 6例有总胆红素升高, 15例有乳酸脱氢酶升高. 男性患者更易出现ALT ( $P<0.001$ )、AST ( $P=0.006$ )和 $\gamma$ -GGT ( $P<0.001$ )的升高. 入院前抗病毒药或中成药应用与COVID-19患者的各项肝功能指标之间无统计学意义.

### 结论

男性新冠病毒肺炎患者更易出现肝功能损伤.

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

Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 肝功能损伤; 危险因素

**核心提要:** 既往研究发现, 男性更易感染新型冠状病毒, 且病情更为严重. 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)的病情严重程度与可能机体的炎症风暴有关, 持续的炎症因子释放, 不仅导致肺脏的损伤, 亦可导致肝脏、肾脏等脏器损伤. 在本研究中, 我们证实男性COVID-19患者更易出现肝功能损伤.

**文献来源:** 唐裕福, 姜鹏, 张怡冰, 王新伟, 王渊博, 张权宇, 滕玥, 于浩, 孟浩, 张巍, 马壮. 新型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤的危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(15): 691-698

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/691.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.691>

## 0 引言

2019-12, 新型冠状病毒感染导致的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)在我国湖北省武汉市爆发, 而后迅速蔓延至我国其他地区及境外<sup>[1,2]</sup>. 随着COVID-19确诊病例的剧增, COVID-19疫情被世界卫生组织列为“国际关注的突发公共卫生事件”. 部分COVID-19患者除表现为发热、干咳、胸闷等呼吸道症状, 还伴有不同程度的肝功能损伤, 且肝功能损伤情况在重症患者中更为常见<sup>[3-7]</sup>. 因而, 探索COVID-19患者肝功能损伤的危险因素具有十分重要的现实意义, 一方面可以加深对该疾病的了解, 另一方面为肝功能损伤的防治提供理论依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2020-02-04/2020-02-29日于武汉火神山医院诊治的115例实验室诊断明确的COVID-19(普通型)患者的临床病历资料. COVID-19诊断标准参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》<sup>[8]</sup>. 入组标准: (1) RT-PCR结果提示新型冠状病毒核酸阳性及相应胸部计算机断层扫描影像学改变; (2) 无乙型肝炎或丙型肝炎等肝病; (3) 临床资料完整. 按照入组标准, 最终入组病例为100例. 整理COVID-19患者的临床参数, 包括性别、年龄、既往基础疾病病史、饮食情况、入院前服药情况、入院后第一天的肝功能化验结果.

**1.2 方法** 参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》, 明确诊断COVID-19的患者均收入负压隔离病房进行管理和治疗, 普通型患者常规予以抗病毒、中药汤剂等对症治疗. 肝功能损伤患者予以口服甘草酸二铵肠溶胶囊.

**统计学处理** 应用Excel 2016整理相关临床资料并

建立数据库, 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析. 通过 $\chi^2$ 检验分析临床特征相关指标与各肝功能指标的关系;  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 临床病历资料特征** 100例COVID-19患者入院前后至少有一次病毒核酸检测均为阳性, 均无乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎等肝病基础病史, 否认入院前接受保肝药物治疗. 在100例患者中, 男性54例, 平均年龄为 $59.89 \pm 13.07$ 岁. 37例患者既往高血压病史, 8例患者既往冠心病病史, 3例合并糖尿病病史, 2例合并恶性肿瘤. 63例患者入院前曾接受抗病毒药物治疗, 50例患者入院前口服中成药治疗. COVID-19最常见的临床症状为发热(81%), 咳嗽(64%)和乏力(52%). 38例患者观察到肝功能异常, 包括28例患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高, 10例患者观察到天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的异常升高, 20患者有谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase,  $\gamma$ -GGT)的异常升高, 7例的患者有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高, 6例患者有总胆红素(total bilirubin, TBIL)升高, 15例患者有乳酸脱氢酶升高, 详见表1.

**2.2 COVID-19患者肝功能损伤的危险因素** 应用 $\chi^2$ 检验分别分析性别、年龄、既往基础疾病病史和入院前服药情况等参数与各项肝功能指标的关系; 分析结果显示, 在COVID-19患者中, 男性ALT升高的比例明显高于女性患者(46.30% vs 6.52%,  $P < 0.001$ ). 男性患者更易出现AST升高(18.52% vs 0%,  $P = 0.006$ ). 男性(33.33% vs 4.35%,  $P < 0.001$ )患者出现GGT升高的比例更高. 既往疾病史、临床症状及入院前抗病毒药物应用等与患者各项肝功能指标之间无统计学意义, 详见表2-4.

## 3 讨论

肝功能损伤在COVID-19患者中较为常见, 亦获得越来越多的关注. 例如, Chen等<sup>[3]</sup>报道了来自武汉金银潭医院99例患者的临床病例特征. 该研究发现, 有28例(28%)患者出现ALT的异常升高, 有35例(35%)患者出现AST的异常升高, 其中1例患者表现为严重的肝功能损害(ALT: 7590 U/L, AST: 1445 U/L). Guan等<sup>[4]</sup>报道了全国41省市医院的1099例COVID-19患者的临床数据, 结果显示ALT、AST异常升高( $>40$  IU/L)的比例分别为22.2%和21.3%, TBIL异常升高的比例为10.5%. 在本次研究中, 我们发现ALT、AST异常升高的比例分别为28%和10%,  $\gamma$ -GGT、ALP异常升高的比例分别为20%和7%, TBIL升高的比例为6%. 然而, COVID-19相关肝功能损伤的原

因仍不甚清楚. 探索COVID-19相关肝功能损伤的原因对其防治策略的制定具有十分重要的现实临床意义.

新型冠状病毒主要通过与血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合进入细胞<sup>[9]</sup>. 肺泡2型细胞高表达ACE2, 因此肺脏成为新型冠状病毒的主要靶器官<sup>[10]</sup>. Chai等<sup>[11]</sup>发现, ACE2在少量的肝组织细胞中表达, 且主要在胆管细胞上表达, 提示新型冠状病毒可能通过感染胆管上皮细胞导致肝功能异常. 然而, 有学者提出<sup>[12]</sup>, 毛细胆管、胆小管等是胆汁的分泌运输通道, 而新型冠状病毒属于包膜病毒, 对胆汁极为敏感, 难以通过“腔缘表达”的ACE2感染胆管细胞. 此外, 从目前报道的COVID-19患者的临床资料数据来看, 代表胆管损伤的指标 $\gamma$ -GGT、ALP并无显著升高. 因而, 有专家学者认为, 病毒本身引起肝功能损伤的可能性较小. 需要特别说明的是, 严重急性呼吸道综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒感染时也常伴随着肝功能损伤, 而且有直接的病理证据支持SARS病毒可以感染肝组织<sup>[13]</sup>. Xu等<sup>[14]</sup>完成的COVID-19患者针吸病理结果显示, 肝脏组织有中度的微血管脂肪变性以及轻度的肝小叶和门脉活性, 提示肝损伤可能是有新冠病毒感染或药物性肝损伤引起. 《新型冠状病毒肺炎诊断方案(试行第七版)》<sup>[15]</sup>公布了尸解和穿刺组织病理观察结果, 发现患者肝脏肿大, 存在肝细胞变性、灶性坏死伴中性粒细胞浸润; 肝血窦充血, 汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润, 微血栓形成; 镜下未能发现病毒包涵体和病毒颗粒等直接证据, 提示病毒可能并不会直接感染肝脏组织. 然而, 目前尸体解剖病理的例数有限, 仍很难判断新冠病毒是否可以直接感染肝脏组织, 有待于进一步的证据支持.

目前有研究表明, 男性更容易感染新型冠状病毒, 并且男性COVID-19患者的病情更为严重. 例如, Hunag等<sup>[6]</sup>报道了来自北京中日友好医院的41例COVID-19患者的临床资料. 结果显示, 男性患者疾病进展更为迅速, 需要转入ICU治疗; 在重症监护室(intensive care unit, ICU)治疗的COVID-19患者中, 男性(85%)的占比极高. Yang等<sup>[7]</sup>报道了52例来自武汉金银潭医院的重症COVID-19患者的临床资料. 该研究发现, 在所有重症患者中, 35例(67%)为男性, 且男性患者的死亡率(66%)更高. 在本次研究中, 我们发现男性COVID-19患者的各项肝功能指标(ALT、AST、 $\gamma$ -GGT和白蛋白)异常情况更为常见, 提示男性患者更易出现COVID-19相关肝功能损伤. 我们的研究结果, 进一步证实了在COVID-19病程中男性的病情可能要更为严重. 有研究发现<sup>[6]</sup>, 在新型冠状病毒感染者的血清中检测到高浓度表达的炎症因子IL1B, IFN  $\gamma$ , IP10和MCP1; 与未进入ICU的轻症患者



表 1 100例新型冠状病毒肺炎患者的一般临床资料

| 参数                                                  | 数值            |
|-----------------------------------------------------|---------------|
| 性别(男/女)                                             | 54/46         |
| 年龄(mean ± SD, 岁)                                    | 59.89 ± 13.07 |
| 高血压病史(有/无)                                          | 37/63         |
| 冠心病病史(有/无)                                          | 8/92          |
| 糖尿病病史(有/无)                                          | 3/98          |
| 恶性肿瘤病史(有/无)                                         | 2/98          |
| 饮食情况(差/正常)                                          | 65/35         |
| 入院前抗病毒药应用(有/无)                                      | 63/37         |
| 入院前中成药应用(有/无)                                       | 50/50         |
| 发热(有/无)                                             | 81/19         |
| 咳嗽(有/无)                                             | 64/36         |
| 乏力(有/无)                                             | 52/48         |
| 腹泻(有/无)                                             | 5/95          |
| 淋巴细胞计数( $<2 \times 10^9/L$ $\geq 2 \times 10^9/L$ ) | 90/10         |
| ALT ( $\leq 40$ / $>40$ IU/L)                       | 72/28         |
| AST ( $\leq 45$ / $>45$ IU/L)                       | 90/10         |
| TBIL ( $\leq 21$ / $>21$ $\mu\text{mol/L}$ )        | 94/6          |
| $\gamma$ -GGT ( $\leq 60$ / $>60$ IU/L)             | 80/20         |
| ALP ( $\leq 125$ / $>125$ IU/L)                     | 93/7          |
| LDH ( $\leq 250$ / $>250$ IU/L)                     | 85/15         |

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素;  $\gamma$ -GGT:  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶。

相比较, 入ICU的重症患者血清中炎症因子GCSF, IP10, MCP1, MIP1A和TNF $\alpha$ 的表达水平更高. 提示COVID-19的病情严重程度可能与机体的炎症风暴有关. 因而, 我们推测在新型冠状病毒感染过程中, 男性患者更易出现机体过强的免疫反应, 引起持续的炎症因子分泌, 不仅导致肺脏的损伤, 还可引起肝脏等其他脏器的损伤.

COVID-19目前没有有效的抗病毒药物, 《新型冠状病毒肺炎诊断方案(试行第七版)》建议可试用 $\alpha$ -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹和阿比多尔, 并建议医学观察期可应用中成药. 在本次入组研究的100例患者中, 66%的患者入院前曾口服阿比多尔或奥司他韦等抗病毒药物, 50%的患者入院前曾口服过莲花清瘟胶囊/颗粒等中成药. 鉴于抗病毒药物 $\alpha$ -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、阿比多尔、中成药等均有可能引起肝功能损伤<sup>[16-20]</sup>, 目前认为COVID-19相关肝功能损伤可能与药物性不良反应有关. 尽管我们的研究结果发现, 口服抗病毒药物和中成药与肝功能损伤之间并无统计学差异, 但口服抗病毒药物的患者出现ALT升高的比例更高(33.33% vs 18.92%), 口服中成药患者出现ALT升高的比例也要高于未口服中成药组(32% vs 24%). 基于本次研究样本量限制, 药物性肝损伤是否为COVID-19相关肝功能损伤的主要原因

之一, 仍需要进一步的研究探索.

我们本次研究, 在一定程度上阐释了COVID-19相关肝功能损伤的风险因素, 具有一定的参考意义. 然而, 研究选择的病例数量有限, 且为单中心数据, 不免存在研究结果偏倚. 进一步的多中心大数据的临床研究, 可望详细的阐释COVID-19相关肝功能损伤的风险因素, 为临床制定COVID-19相关肝功能损伤的防治策略提供更可靠的理论依据.

综上所述, 我们研究发现, 男性患者更易出现COVID-19相关的肝功能损伤, 药物性肝损伤可能不是COVID-19相关肝功能损伤的主要原因. 新型冠状病毒是否直接感染肝组织导致肝损伤, 仍需要进一步的研究探索.

## 文章亮点

### 实验背景

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)是新型冠状病毒感染引起的一种新型感染性疾病. COVID-19除表现为发热、乏力、干咳等症状外, 还常伴随着肝功能损伤. COVID-19患者中肝功能损伤的发生率约为14.8%-53%, 主要表现为丙氨酸氨基转移酶

表 2 影响新型冠状病毒肺炎患者丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶表达的因素,  $n$  (%)

|                        | ALT (IU/L), 正常范围: 7-40 |            | $\chi^2$ 值 | $P$ 值     | AST (IU/L), 正常范围: 7-45 |            | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|------------------------|------------------------|------------|------------|-----------|------------------------|------------|------------|-------|
|                        | $\leq 40$              | $> 40$     |            |           | $\leq 45$              | $> 45$     |            |       |
| 性别                     |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 男                      | 29 (53.70)             | 25 (46.30) | 19.493     | $< 0.001$ | 44 (81.48)             | 10 (18.52) | 7.519      | 0.006 |
| 女                      | 43 (93.48)             | 3 (6.52)   |            |           | 46 (100)               | 0 (0)      |            |       |
| 年龄                     |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| $\geq 60$ 岁            | 47 (74.60)             | 16 (25.40) | 0.572      | 0.449     | 57 (90.48)             | 6 (9.52)   | 0.000      | 1.000 |
| $< 60$ 岁               | 25 (67.57)             | 12 (32.43) |            |           | 33 (89.19)             | 4 (10.81)  |            |       |
| 高血压病史                  |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 27 (72.97)             | 10 (27.03) | 0.028      | 0.868     | 33 (89.19)             | 4 (10.81)  | 0.000      | 1.000 |
| 无                      | 45 (71.43)             | 18 (28.57) |            |           | 57 (90.48)             | 6 (9.52)   |            |       |
| 冠心病病史                  |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 6 (75.00)              | 2 (25.00)  | 0.000      | 1.000     | 8 (100)                | 0 (0)      | 0.136      | 0.712 |
| 无                      | 66 (71.74)             | 26 (28.26) |            |           | 82 (91.11)             | 10 (8.89)  |            |       |
| 糖尿病病史                  |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 2 (66.67)              | 1 (33.33)  | 0.0000     | 1.000     | 2 (66.67)              | 1 (33.33)  | 0.153      | 0.696 |
| 无                      | 70 (72.16)             | 27 (27.84) |            |           | 88 (90.72)             | 9 (9.28)   |            |       |
| 肿瘤病史                   |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 2 (100)                | 0 (0)      | 0.0092     | 0.924     | 2 (100)                | 0 (0)      | 0.000      | 1.000 |
| 无                      | 70 (71.43)             | 28 (28.57) |            |           | 88 (89.80)             | 10 (10.20) |            |       |
| 饮食情况                   |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 差                      | 49 (74.24)             | 17 (25.76) | 0.484      | 0.487     | 59 (89.39)             | 7 (10.61)  | 0.000      | 1.000 |
| 正常                     | 23 (67.65)             | 11 (32.35) |            |           | 31 (91.18)             | 3 (8.82)   |            |       |
| 入院前抗病毒药应用              |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 42 (66.67)             | 21 (33.33) | 2.402      | 0.121     | 56 (88.89)             | 7 (11.11)  | 0.019      | 0.89  |
| 无                      | 30 (81.08)             | 7 (18.92)  |            |           | 34 (91.89)             | 3 (8.11)   |            |       |
| 入院前中成药应用               |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 34 (68.00)             | 16 (32.00) | 0.794      | 0.373     | 44 (88.00)             | 6 (12.00)  | 0.444      | 0.505 |
| 无                      | 38 (76.00)             | 12 (24.00) |            |           | 46 (92.00)             | 4 (8.00)   |            |       |
| 发热                     |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 56 (69.14)             | 25 (30.86) | 1.735      | 0.188     | 71 (87.65)             | 10 (12.35) | 1.415      | 0.234 |
| 无                      | 16 (84.21)             | 3 (15.79)  |            |           | 19 (100)               | 0 (0)      |            |       |
| 咳嗽                     |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 45 (70.31)             | 19 (29.69) | 0.251      | 0.616     | 59 (93.65)             | 5 (6.35)   | 0.391      | 0.532 |
| 无                      | 27 (75.00)             | 9 (25.00)  |            |           | 31 (86.11)             | 5 (13.89)  |            |       |
| 乏力                     |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 41 (78.85)             | 11 (21.15) | 2.519      | 0.113     | 46 (88.46)             | 6 (11.52)  | 0.04       | 0.841 |
| 无                      | 31 (64.58)             | 17 (35.42) |            |           | 44 (91.67)             | 4 (8.33)   |            |       |
| 腹泻                     |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| 有                      | 3 (60.00)              | 2 (40.00)  | 0.010      | 0.919     | 3 (60.00)              | 2 (40.00)  | 2.339      | 0.126 |
| 无                      | 69 (72.63)             | 26 (27.36) |            |           | 87 (91.58)             | 8 (8.42)   |            |       |
| 淋巴细胞计数                 |                        |            |            |           |                        |            |            |       |
| $< 2 \times 10^9/L$    | 63 (70.00)             | 27 (30.00) | 0.931      | 0.334     | 81 (90.00)             | 9 (10.00)  | 0.000      | 1.000 |
| $\geq 2 \times 10^9/L$ | 9 (90.00)              | 1 (10.00)  |            |           | 9 (90.00)              | 1 (10.00)  |            |       |

淋巴细胞计数正常范围:  $2-4 \times 10^9/L$ . ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶.

(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的轻度升高. 然而, COVID-19相关的肝功能损伤的机制不甚清楚.

### 实验动机

COVID-19相关肝功能损伤较为常见, 其原因不清. 探索 COVID-19患者肝功能损伤的危险因素具有十分重要的

表 3 影响新型冠状病毒肺炎患者谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶表达的因素,  $n$  (%)

|                        | $\gamma$ -GGT (IU/L), 正常范围: 10-60 |            | $\chi^2$ 值 | P值     | ALP (IU/L), 正常范围: 45-125 |           | $\chi^2$ 值 | P值    |
|------------------------|-----------------------------------|------------|------------|--------|--------------------------|-----------|------------|-------|
|                        | $\leq 60$                         | $> 60$     |            |        | $\leq 125$               | $> 125$   |            |       |
| 性别                     |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 男                      | 36 (67.67)                        | 18 (33.33) | 13.043     | <0.001 | 49 (90.74)               | 5 (9.26)  | 0.321      | 0.671 |
| 女                      | 44 (95.65)                        | 2 (4.35)   |            |        | 44 (95.65)               | 2 (4.35)  |            |       |
| 年龄                     |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| $\geq 60$ 岁            | 51 (80.95)                        | 12 (19.05) | 0.097      | 0.756  | 59 (93.65)               | 4 (6.35)  | 0.000      | 1.000 |
| $< 60$ 岁               | 29 (78.38)                        | 8 (21.62)  |            |        | 34 (91.89)               | 3 (8.11)  |            |       |
| 高血压病史                  |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 31 (83.78)                        | 6 (16.22)  | 0.526      | 0.468  | 34 (91.89)               | 3 (8.11)  | 0.000      | 1.000 |
| 无                      | 49 (77.78)                        | 14 (22.22) |            |        | 59 (91.89)               | 4 (6.35)  |            |       |
| 冠心病病史                  |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 7 (87.50)                         | 1 (12.50)  | 0.008      | 0.927  | 8 (100)                  | 0 (0)     | 0.008      | 0.931 |
| 无                      | 73 (79.35)                        | 19 (20.65) |            |        | 85 (92.39)               | 7 (7.61)  |            |       |
| 糖尿病病史                  |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 3 (100)                           | 0 (0)      | 0.0210     | 0.883  | 3 (100)                  | 0 (0)     | 0.000      | 1.000 |
| 无                      | 77 (79.38)                        | 20 (20.62) |            |        | 90 (92.78)               | 7 (7.22)  |            |       |
| 肿瘤病史                   |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 2 (100)                           | 0 (0)      | 0.000      | 1.000  | 2 (100)                  | 0 (0)     | 0.000      | 1.000 |
| 无                      | 78 (79.59)                        | 20 (20.41) |            |        | 91 (92.86)               | 7 (7.14)  |            |       |
| 饮食情况                   |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 差                      | 56 (84.85)                        | 10 (15.15) | 2.852      | 0.091  | 61 (92.42)               | 5 (7.58)  | 0.000      | 1.000 |
| 正常                     | 24 (70.59)                        | 10 (29.41) |            |        | 32 (94.12)               | 2 (5.88)  |            |       |
| 入院前抗病毒药应用              |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 50 (79.37)                        | 13 (20.63) | 0.043      | 0.836  | 58 (92.06)               | 5 (7.94)  | 0.005      | 0.942 |
| 无                      | 30 (81.08)                        | 7 (18.92)  |            |        | 35 (94.59)               | 2 (5.41)  |            |       |
| 入院前中成药应用               |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 38 (76.00)                        | 12 (24.00) | 1.000      | 0.317  | 44 (88.00)               | 6 (12.00) | 2.458      | 0.117 |
| 无                      | 42 (84.00)                        | 8 (16.00)  |            |        | 49 (98.00)               | 1 (2.00)  |            |       |
| 发热                     |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 64 (79.01)                        | 17 (20.99) | 0.037      | 0.848  | 74 (91.36)               | 7 (8.54)  | 0.688      | 0.407 |
| 无                      | 16 (84.21)                        | 3 (15.79)  |            |        | 19 (100)                 | 0 (0)     |            |       |
| 咳嗽                     |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 54 (84.38)                        | 10 (15.62) | 2.127      | 0.145  | 58 (90.63)               | 6 (9.37)  | 0.694      | 0.405 |
| 无                      | 26 (72.22)                        | 10 (27.78) |            |        | 35 (97.22)               | 1 (2.78)  |            |       |
| 乏力                     |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 45 (86.54)                        | 7 (13.46)  | 2.895      | 0.089  | 50 (96.15)               | 2 (3.85)  | 0.800      | 0.371 |
| 无                      | 35 (72.92)                        | 13 (27.08) |            |        | 43 (89.58)               | 5 (10.42) |            |       |
| 腹泻                     |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| 有                      | 4 (80.00)                         | 1 (20.00)  | 0.000      | 1.000  | 5 (100)                  | 0 (0)     | 0.000      | 1.000 |
| 无                      | 76 (80.00)                        | 19 (20.00) |            |        | 88 (92.63)               | 7 (7.37)  |            |       |
| 淋巴细胞计数                 |                                   |            |            |        |                          |           |            |       |
| $< 2 \times 10^9/L$    | 71 (78.89)                        | 19 (21.11) | 0.174      | 0.667  | 83 (92.22)               | 7 (7.78)  | 0.068      | 0.794 |
| $\geq 2 \times 10^9/L$ | 9 (90.00)                         | 1 (10.00)  |            |        | 10 (100)                 | 0 (0)     |            |       |

淋巴细胞计数正常范围:  $2-4 \times 10^9/L$ .  $\gamma$ -GGT: 谷氨酰转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶.

现实意义, 一方面可以加深对该疾病的了解, 另一方面为肝功能损伤的防治提供理论依据.

### 实验目标

本研究回顾性分析了100例COVID-19患者临床资料, 旨在探索COVID-19相关肝功能损伤的危险因素. 既往研究发现男性更易感染新型冠状病毒, 并且更易发展成为重症. 在本研究中, 我们亦发现男性患者更易出现肝功

能损伤. 进一步探索男性更易感染新型冠状病毒及引起肝功能损伤的分子机制, 对新型冠状病毒的整体防治具有重要的科学意义.

### 实验方法

本研究收集整理100例COVID-19患者的临床资料, 建立数据库, 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析. 通过 $\chi^2$ 检验分析临床特征相关指标与各肝功能指标的关系.



表 4 影响新型冠状病毒肺炎患者总胆红素和乳酸脱氢酶表达的因素,  $n$  (%)

|                               | TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ ), 正常范围: 0-21 |           | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 | LDH (IU/L), 正常范围: 120-250 |            | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-------------------------------|----------------------------------------|-----------|------------|-------|---------------------------|------------|------------|-------|
|                               | $\leq 21$                              | $> 21$    |            |       | $\leq 250$                | $> 250$    |            |       |
| 性别                            |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 男                             | 49 (90.74)                             | 5 (9.26)  | 1.133      | 0.287 | 43 (79.63)                | 11 (20.37) | 2.655      | 0.103 |
| 女                             | 45 (97.83)                             | 1 (2.17)  |            |       | 42 (91.30)                | 4 (9.70)   |            |       |
| 年龄                            |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| $\geq 60$ 岁                   | 61 (96.83)                             | 2 (3.17)  | 1.246      | 0.264 | 53 (84.13)                | 10 (15.87) | 0.102      | 0.750 |
| $< 60$ 岁                      | 33 (89.19)                             | 4 (10.81) |            |       | 32 (86.49)                | 5 (13.51)  |            |       |
| 高血压病史                         |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 36 (97.30)                             | 1 (6.70)  | 0.394      | 0.530 | 31 (83.78)                | 6 (16.22)  | 0.068      | 0.794 |
| 无                             | 58 (92.06)                             | 5 (7.94)  |            |       | 54 (85.71)                | 9 (14.29)  |            |       |
| 冠心病病史                         |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 8 (100)                                | 0 (0)     | 0.000      | 1.000 | 8 (100)                   | 0 (0)      | 0.522      | 0.470 |
| 无                             | 86 (93.48)                             | 6 (6.52)  |            |       | 77 (83.70)                | 15 (16.30) |            |       |
| 糖尿病病史                         |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 3 (100)                                | 0 (0)     | 0.000      | 1.000 | 2 (66.67)                 | 1 (33.33)  | 0.007      | 0.935 |
| 无                             | 91 (93.81)                             | 6 (6.19)  |            |       | 83 (85.57)                | 14 (14.43) |            |       |
| 肿瘤病史                          |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 2 (100)                                | 0 (0)     | 0.000      | 1.000 | 2 (100)                   | 0 (0)      | 0.000      | 1.000 |
| 无                             | 92 (93.88)                             | 6 (6.12)  |            |       | 83 (86.46)                | 15 (13.54) |            |       |
| 饮食情况                          |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 差                             | 63 (95.45)                             | 3 (4.55)  | 0.167      | 0.683 | 56 (84.85)                | 10 (15.15) | 0.003      | 0.953 |
| 正常                            | 31 (91.18)                             | 3 (8.82)  |            |       | 29 (85.29)                | 5 (14.71)  |            |       |
| 入院前抗病毒药应用                     |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 58 (92.06)                             | 5 (7.94)  | 0.394      | 0.530 | 54 (85.71)                | 9 (14.29)  | 0.068      | 0.794 |
| 无                             | 36 (97.30)                             | 1 (2.70)  |            |       | 31 (83.78)                | 6 (16.22)  |            |       |
| 入院前中成药应用                      |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 47 (94.00)                             | 3 (6.00)  | 0.000      | 1.000 | 41 (82.00)                | 9 (18.00)  | 0.706      | 0.401 |
| 无                             | 47 (94.00)                             | 3 (6.00)  |            |       | 44 (88.00)                | 6 (12.00)  |            |       |
| 发热                            |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 77 (95.06)                             | 4 (4.94)  | 0.149      | 0.699 | 67 (82.72)                | 14 (17.28) | 0.929      | 0.335 |
| 无                             | 17 (89.47)                             | 2 (10.53) |            |       | 18 (94.74)                | 1 (5.26)   |            |       |
| 咳嗽                            |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 60 (93.75)                             | 4 (6.25)  | 0.000      | 1.000 | 55 (88.71)                | 9 (11.29)  | 0.123      | 0.726 |
| 无                             | 34 (94.44)                             | 2 (5.56)  |            |       | 30 (83.33)                | 6 (16.67)  |            |       |
| 乏力                            |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 51 (83.33)                             | 1 (16.67) | 1.864      | 0.172 | 43 (82.69)                | 9 (17.31)  | 0.452      | 0.501 |
| 无                             | 43 (89.58)                             | 5 (10.42) |            |       | 42 (87.50)                | 6 (12.50)  |            |       |
| 腹泻                            |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| 有                             | 5 (100)                                | 0 (0)     | 0.000      | 1.000 | 4 (80.00)                 | 1 (20.00)  | 0.000      | 1.000 |
| 无                             | 89 (93.68)                             | 6 (6.32)  |            |       | 81 (85.26)                | 14 (14.74) |            |       |
| 淋巴细胞计数                        |                                        |           |            |       |                           |            |            |       |
| $< 2 \times 10^9/\text{L}$    | 84 (93.33)                             | 6 (6.67)  | 0.02       | 0.888 | 76 (84.44)                | 14 (15.56) | 0.000      | 1.000 |
| $\geq 2 \times 10^9/\text{L}$ | 10 (100)                               | 0 (0)     |            |       | 9 (90.00)                 | 1 (10.00)  |            |       |

淋巴细胞计数正常范围:  $2-4 \times 10^9/\text{L}$ . TBIL: 总胆红素; LDH: 乳酸脱氢酶.

## 实验结果

在本次研究中, 我们发现ALT、AST异常升高的比例分别为28%和10%, 谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl

transferase,  $\gamma$ -GGT)、碱性磷酸酶异常升高的比例分别为20%和7%, 总胆红素升高的比例为6%. 男性患者更易出现ALT ( $P < 0.001$ )、AST ( $P = 0.006$ )和 $\gamma$ -GGT ( $P < 0.001$ )

的升高。

## 实验结论

男性患者更易出现COVID-19相关的肝功能损伤。

## 展望前景

本研究纳入的样本量有限, 且为单中心的回顾性研究, 研究结果可能存在偏倚。进行多中心、大样本量的研究, 能更为准确的分析COVID-19相关肝功能损伤的危险因素, 为临床防治提供更为准确的参考依据。尸体解剖病理结果能为新冠病毒是否直接感染肝组织提供直接证据, 并为制定科学合理的临床诊治策略的理论依据。

## 4 参考文献

- Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect* 2020; 80: 373-377 [PMID: 32109444 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.010]
- Habibzadeh P, Stoneman EK. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med* 2020; 11: 65-71 [PMID: 32020915 DOI: 10.15171/ijoem.2020.1921]
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720 [PMID: 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032]
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-1069 [PMID: 32031570 DOI: 10.1001/jama.2020.1585]
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506 [PMID: 31986264 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5]
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-481 [PMID: 32105632 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5]
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版). (2020-02-19) Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/>

- files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94: e00127-20 [PMID: 31996437 DOI: 10.1128/JVI.00127-20]
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-637 [PMID: 15141377 DOI: 10.1002/path.1570]
- Chai XQ, Hu LF, Zhang Y, Han WY, Lu Z, Ke AW, Zhou J, Shi GM, Fang N, Fan J, Cai JB, Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* 2020 [DOI: 10.1101/2020.02.03.931766]
- 鲁凤民, 曾婉嘉, 文夏杰, 廖昊, 邹军, 王雷婕, 席婧媛, 王健文, 王杰, 陈香梅. 新型冠状病毒感染肺炎患者肝酶异常的机制研究. *中华肝脏病杂志* 2020; 28: 100-106 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.05.001]
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, Geng J, Cai J, Han H, Li X, Kang W, Weng D, Liang P, Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203: 622-630 [PMID: 15141376 DOI: 10.1002/path.1560]
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420-422 [PMID: 32085846 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X]
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版). (2020-02-19) Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/c3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>
- Sherman KE, Shire NJ, Cernohous P, Rouster SD, Omachi JH, Brun S, Da Silva B. Liver injury and changes in hepatitis C Virus (HCV) RNA load associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy for treatment-naïve HCV-HIV-coinfected patients: lopinavir-ritonavir versus nelfinavir. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1186-1195 [PMID: 16163639 DOI: 10.1086/444501]
- Igawa T, Fushimi S, Matsuo R, Ikeda F, Nouse K, Yoshino T, Nakatsukasa H. Severe liver injury associated with simeprevir plus pegylated interferon/ribavirin therapy in a patient with treatment-naïve genotype 1b hepatitis C virus: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7: 465-470 [PMID: 26184030 DOI: 10.1007/s12328-014-0527-x]
- Hurt CB, Napravnik S, Moore RD, Eron JJ Jr. Hepatic safety and tolerability of raltegravir among HIV patients coinfecting with hepatitis B and/or C. *Antivir Ther* 2014; 19: 415-422 [PMID: 24458137 DOI: 10.3851/IMP2738]
- Mateo-Carrasco H, Gálvez-Contreras MC, Fernández-Ginés FD, Nguyen TV. Elevated liver enzymes resulting from an interaction between Raltegravir and Panax ginseng: a case report and brief review. *Drug Metabol Drug Interact* 2012; 27: 171-175 [PMID: 23092794 DOI: 10.1515/dmdi-2012-0019]
- Zhang HY, Wang HL, Zhong GY, Zhu JX. Molecular mechanism and research progress on pharmacology of traditional Chinese medicine in liver injury. *Pharm Biol* 2018; 56: 594-611 [PMID: 31070528 DOI: 10.1080/13880209.2018.1517185]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



# 内放射支架与普通覆膜支架治疗中晚期食管癌疗效及并发症比较的Meta分析: 943例

黄妹, 韩明, 文剑波

黄妹, 韩明, 文剑波, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科 江西省萍乡市 337000

黄妹, 南方医科大学消化内科在读研究生, 研究方向为食管癌发病机制及食管癌放射治疗。

**作者贡献分布:** 此课题由黄妹、韩明及文剑波共同设计; 数据由黄妹收集与整理; 后期数据制作表格及图表在韩明与文剑波的指导下由黄妹完成; 本论文由黄妹完成; 后期由韩明与文剑波指导修改。

**通讯作者:** 文剑波, 教授, 主任医师, 337000, 江西省萍乡市安源区武功山中大道8号, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科. wenjbpx@126.com

收稿日期: 2020-05-15

修回日期: 2020-06-29

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-08-08

## Meta-analysis of efficacy and complications of intraluminal radioactive stent and common covered stent in treatment of advanced esophageal cancer

Mei Huang, Ming Han, Jian-Bo Wen

Mei Huang, Ming Han, Jian-Bo Wen, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

**Corresponding author:** Jian-Bo Wen Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, No. 8 Wugong Shanzhong Avenue, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. wenjbpx@126.com

Received: 2020-05-15

Revised: 2020-06-29

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-08-08

## Abstract

### BACKGROUND

The main symptom of advanced esophageal cancer is dysphagia. Because there is no indication for surgery, in order to improve the patient's symptoms and quality of life, esophageal stent therapy has become the main palliative treatment. Based on the results of many studies, it can be speculated that intraluminal radioactive stent is better since it combines the function of ordinary stent and brachytherapy.

### AIM

To evaluate the difference in the curative effect and complications between intraluminal radioactive stent (iodine 125 particle scaffold) and common covered stent in patients with mid-advanced esophageal cancer.

### METHODS

A computer search of the electronic databases PubMed (1989/2020-03), Web of Science (2000/2020-03), Wiley Online Library (1992/2020-03), CNKI database (1978/2020-03), Wanfang database (1997/2020-03), and VIP database (2000/2020-03) and a manual search of Cochrane library were performed to retrieve articles using the method recommended by the Cochrane System Evaluator's Manual (version 4.2.2). The Oxford's 2011 evidence level assessment was used to evaluate the quality of the included articles, and Meta-analysis was performed using Revman 5.3 software.

### RESULTS

Ten articles were finally included, with a total of 943 patients involved. Among the patients, 449 were implanted with an intraluminal radioactive stent and 494 were implanted with a common covered stent. A meta-



analysis of 10 articles showed that the average survival time of the intraluminal radioactive stent group was 3.91 mo longer than that of the common covered stent group (95%CI: 1.68-6.13,  $Z = 3.44$ ,  $P = 0.0006$ ), and the median survival time was 3.12 mo longer 95%CI: 1.78-4.47,  $Z = 4.57$ ,  $P = 0.0001$ ). The dysphagia scores of the two groups of patients were significantly reduced within 1 and 3 mo after the stent was placed ( $P < 0.05$ ), but there was no statistical difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After stenting, there was no statistically significant difference in the incidence of pain (odds ratio [OR] = 0.89, 95%CI: 0.65-1.21,  $Z = 0.77$ ,  $P = 0.44$ ), bleeding (OR = 0.80, 95%CI: 0.52-1.22,  $Z = 1.03$ ,  $P = 0.30$ ), perforation (OR = 1.16, 95%CI: 0.55-2.43,  $Z = 0.39$ ,  $P = 0.70$ ), or stent displacement (OR = 0.66, 95%CI: 0.31-1.38,  $Z = 1.10$ ,  $P = 0.27$ ) between the intraluminal radioactive stent group and the common covered stent group; but there was a statistical difference in the incidence of restenosis [OR = 0.61, 95%CI (0.42-0.87),  $Z = 3.73$ ,  $P = 0.006$ ] between them.

## CONCLUSION

The use of intraluminal radioactive stent in the treatment of advanced esophageal cancer can prolong the average survival time and median survival time of patients, and significantly reduce the incidence of restenosis after surgery; however, the two types of stents have no significant difference in relieving the symptoms of dysphagia within 1-3 mo or in reducing postoperative complications such as pain, hemorrhage, perforation, and stent displacement.

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

**Key Words:** Intraluminal radioactive stent; Common covered stent; Mid-advanced esophageal cancer; Palliative treatment; Meta-analysis

**Citation:** Huang M, Han M, Wen JB. Meta-analysis of efficacy and complications of intraluminal radioactive stent and common covered stent in treatment of advanced esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 699-709

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/699.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.699>

## 摘要

### 背景

中晚期食管癌的主要症状是吞咽困难, 由于无手术指征, 为改善患者症状及提高生活质量, 食管支架治疗成为主要姑息治疗方法。结合许多研究结果可推测: 内放射支架结合普通支架及近距离放疗的优势, 治疗效果更佳。

### 目的

评价内放射支架(碘125粒子支架)与普通覆膜支架对

中晚期食管癌患者姑息治疗的疗效及并发症的差异。

## 方法

应用计算机检索电子数据库: PubMed (1989/2020-03)、Web of Science (2000/2020-03)、Wiley Online Library (1992/2020-03)、中国期刊全文数据库(1978/2020-03)、万方数据库(1997/2020-03)、维普数据库(2000/2020-03)及手动检索Cochrane图书馆。采用Cochrane系统评价员手册(4.2.2版)推荐的方法纳入文章, 使用牛津2011年证据水平等级评估对纳入文章进行质量评估并用Revman 5.3软件进行Meta分析。

## 结果

最终纳入10篇文献, 共有943例患者, 其中置入内放射支架有449例, 置入普通覆膜支架有494例。对10篇文献进行Meta分析后结果显示: 内放射支架组比普通覆膜支架组的平均生存期长3.91 mo (95%CI: 1.68-6.13,  $Z = 3.44$ ,  $P = 0.0006$ ), 中位生存期长3.12 mo (95%CI: 1.78-4.47,  $Z = 4.57$ ,  $P = 0.0001$ )。两组患者的吞咽困难分数在置入支架后1、3 mo内均明显降低( $P < 0.05$ ), 有统计学差异, 但两组间无统计学差异( $P > 0.05$ )。置入支架后, 内放射支架组与普通覆膜支架组疼痛发生率差异无统计学意义(OR = 0.89, 95%CI: 0.65-1.21,  $Z = 0.77$ ,  $P = 0.44$ ); 出血发生率差异无统计学意义(OR = 0.80, 95%CI: 0.52-1.22,  $Z = 1.03$ ,  $P = 0.30$ ); 穿孔发生率差异无统计学意义(OR = 1.16, 95%CI: 0.55-2.43,  $Z = 0.39$ ,  $P = 0.70$ ); 支架移位发生率差异无统计学意义(OR = 0.66, 95%CI: 0.31-1.38,  $Z = 1.10$ ,  $P = 0.27$ ); 再狭窄发生率差异有统计学意义(OR = 0.61, 95%CI: 0.42-0.87,  $Z = 3.73$ ,  $P = 0.006$ )。

## 结论

内放射支架用于治疗中晚期食管癌, 可延长患者平均生存期及中位生存期, 且术后再狭窄的发生率明显降低, 但是在1-3 mo内缓解吞咽困难症状及术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率与普通覆膜支架无明显差异。

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

**关键词:** 内放射支架; 普通覆膜支架; 中晚期食管癌; 姑息治疗; Meta分析

**核心提要:** 食管支架是中晚期食管癌治疗的有效方法。内放射支架可延长食管癌患者平均生存期及中位生存期, 术后再狭窄的发生率明显降低; 在1-3 mo内缓解吞咽困难症状及术后并发症如疼痛、出血、穿孔及支架移位与普通覆膜支架相当。

**文献来源:** 黄妹, 韩明, 文剑波. 内放射支架与普通覆膜支架治疗中晚期食管癌疗效及并发症比较的Meta分析: 943例. *世界华人消化杂志* 2020;

28(15): 699-709

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/699.htm>DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.699>

## 0 引言

食管癌是世界第六大致死疾病, 是中国第四大死亡原因<sup>[1]</sup>. 由于目前食管癌缺乏早期的精准筛查方法, 一般确诊为食管癌时都已是中晚期, 绝大多数患者已丧失早期手术治疗的机会<sup>[2]</sup>. 目前放疗仍是中晚期食管癌患者首选的治疗方法, 但是放疗会引起食管气管瘘、放射性肺炎等严重的并发症<sup>[3]</sup>.

中晚期食管癌最主要的症状是吞咽困难. 由于吞咽功能严重受损导致无法进食, 患者营养状况不佳, 这会明显影响患者的生活质量及寿命<sup>[4]</sup>. 目前置入食管支架是最有效改善患者吞咽困难症状及提高患者生活质量的方法. 置入支架治疗食管狭窄不仅操作简单、风险小、痛苦小及并发症少, 且患者较容易接受. 因此置入食管支架成为治疗中晚期食管癌主要的姑息治疗的手段<sup>[5]</sup>. 目前主要有两种类型的支架: 普通覆膜支架及内放射支架(主要是碘125粒子支架). 普通覆膜支架主要是机械性改善吞咽困难症状, 对肿瘤没有抑制作用, 置入时间长后, 再狭窄率会明显增高<sup>[6]</sup>. 内放射支架是将I125放射粒子捆绑于普通膜支架上, 这结合了普通覆膜支架及近距离放射治疗的优势, 这很好的解决了支架置入再狭窄的问题<sup>[7]</sup>.

原则上内放射支架比普通覆膜支架更具优势. 但目前不同研究<sup>[8-17]</sup>对内放射支架是否比普通覆膜支架更能延长患者平均生存期及中位生存期, 是否能长期缓解吞咽困难, 两组间的并发症再狭窄是否存在差异有不同结论. 为了探索这两种支架的疗效及并发症, 本文将对内放射支架及普通覆膜支架治疗中晚期食管癌的疗效及并发症进行Meta分析比较.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)研究类型: 随机对照试验、队列研究、病例对照研究; (2)研究参与者: 中晚期食管癌患者, 未行手术切除及放疗治疗; (3)研究干预措施: 试验组使用内照射支架(碘125粒子支架), 对照组使用普通覆膜支架, 其余干预措施相同; (4)研究结局测量结果: 平均生存期、中位数生存期、置入支架后1、3 mo内吞咽困难缓解情况、置入支架后并发症如疼痛、出血、穿孔、再狭窄、支架移位等发生率; (5)每个纳入研究病例数>50, 并可获得全文及具体数据.

1.1.2 排除标准: (1)研究类型: 病例报告、系列病例报

告、专家意见、动物研究等; (2)在试验前, 患者已行手术治疗或放疗治疗; (3)纳入研究病例数<50、无法获得具体数据.

### 1.2 方法

1.2.1 检索策略: 计算机检索英文电子数据库包括PubMed (1989/2020-03)、Web of Science (2000/2020-03)、Wiley Online Library (1992/2020-03)、Cochrance图书馆. 其中以“esophageal cancer”、“esophageal carcinoma”、“stent”、“radioactive”、“irradiation”、“iodine”及“125I”作为关键检索词. 在PubMed (1989/2020-03)及Wiley Online Library (1992/2020-03)中检索式为: “esophageal neoplasms (MeSHTerms) AND stent\* (Title/Abstract) AND [ra-dioacti\* (Title/Abstract) OR irradi\* (Title/Abstract) OR iodine (Title/Abstract) OR 125I (Title/Abstract)], 在Web of Science(2000/2020-03)中检索式为: TS = [esopha\* AND stent\* AND (radioacti\* OR irradi\* OR iodine OR 125I)]. 都以英语作为限定语言. 中国期刊全文数据库(1978/2020-03)、万方数据库(1997/2020-03)及维普数据库(2000/2020-03)的检索式为[食管癌AND (内放射支架OR碘125粒子支架)], 限定语言为中文. 查看所获资料的参考文献索引, 并手工检索相关文献.

1.2.2 纳入研究的筛选: 通过检索各电子数据库获得符合检索要求的文献后, 首先进行查重并去重, 然后再阅读剩余文章的题目及摘要, 对可能符合纳入标准的文献则阅读全文, 最终筛选出符合纳入标准的文献并进行评价.

1.2.3 纳入研究的质量评价方法: 因纳入文献有随机对照试验及非随机对照试验, 所以选择“牛津2011年证据水平等级<sup>[18]</sup>”对纳入文献进行质量分析. 牛津2011年证据水平等级评估标准为: 系统性评价的随机对照试验为1级; 随机试验为2级, 非随机对照队列研究为3级, 病例系列, 病例控制研究, 或历史性控制研究为4级, 基础机制研究为5级.

**统计学处理** 采用Revman 5.3软件对纳入文献进行Meta分析. 各临床检验的异质性检验皆采用 $\chi^2$ 检验, 若无异质性, 则选择固定效应模型进行Meta分析; 若有异质性, 则使用随机效应模型进行Meta分析. 二分类型资料计算OR值、Z值、95%CI值及P值; 连续性资料计算平均差值、Z值、95%CI值及P值. 将最终Meta分析的合并结果进行比较, 观察有无统计学差异并进行报道.

## 2 结果

2.1 纳入研究的特点 共检索所有相关文献510篇, 去重55篇, 阅读题目及摘要后选入65篇, 阅读全文后, 最终符合纳入标准有10篇<sup>[8-17]</sup>(5篇英文, 5篇中文), 见图1. 所有研究总共纳入病例943例, 其中置入内放射支架有449

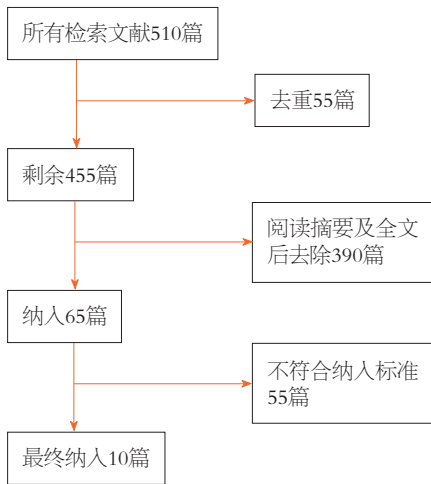


图1 纳入研究流程图。

例, 置入普通覆膜支架有494例; 年龄在51-84岁之间; 男657例, 女286例; 随访时间为3-22 mo之间; 所有文章均来自中国, 所有的内放射源均是碘125粒子, 支架类型均为CIAE-6711, (表1)。所有纳入试验均有明确的诊断及排除标准, 各组基础资料均无统计学差异。

2.2 纳入研究的质量评价 纳入的10篇文章中, 张涛等<sup>[8]</sup>、田回岸等<sup>[9]</sup>、Zhu等<sup>[13]</sup>、Dai等<sup>[14]</sup>、文黎明等<sup>[16]</sup>为随机对照试验, Tian等<sup>[10]</sup>、马鹏等<sup>[11]</sup>、Liu等<sup>[12]</sup>、Wang等<sup>[15]</sup>、郭金和等<sup>[17]</sup>为非随机试验。因研究中包括随机对照试验及非随机对照试验, 所以使用“牛津2011年证据水平等级”对所有文献进行等级评定。所有文献等级评定结果见(表1)。所有文献两组基线均具有可比性, 皆描述了退出受试者及去除资料不全病例。

### 2.3 统计结果分析

2.3.1 内放射支架组与普通覆膜支架组的平均生存期比较: 平均生存期在各试验间有异质性( $\chi^2 = 995.61$ ,  $I^2 = 99\%$ ,  $P < 0.0001$ ), 采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示: 内放射支架组比普通覆膜支架组的平均生存期长3.91 mo (95%CI: 1.68-6.13,  $Z = 3.44$ ,  $P = 0.0006$ ), 有统计学意义, 表明内放射支架比普通覆膜支架更能延长患者的平均生存期。具体数据见表2, 平均生存期Meta分析结果的森林图及漏斗图见图2 (为统一格式, 本文所有森林图纳入研究输入格式均为: 第一作者名字拼音+发表年份)。

2.3.2 内放射支架组与普通覆膜支架组的中位生存期比较: 中位生存期在各试验间有异质性( $\chi^2 = 942.56$ ,  $I^2 = 99\%$ ,  $P < 0.00001$ ), 采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示: 内放射支架组比普通覆膜支架组的中位生存期长3.12 mo (95%CI: 1.78-4.47,  $Z = 4.57$ ,  $P = 0.0001$ ), 有统计学意义, 表明内放射支架比普通覆膜支架更能延长患者的中位生存期。具体数据见表2, 中位生存期Meta分析结果的森林图及漏斗图见图3。

2.3.3 内放射支架组与普通覆膜支架组置入支架后1、3 mo内吞咽困难缓解情况: 因所有纳入的研究只提供患者吞咽困难分数的平均值, 没有SD, 因此无法进行Meta分析。但由表3可见, 置入内放射支架及普通覆膜支架后, 在1、3 mo内, 两组患者吞咽困难分数明显降低, 有统计学差异( $P < 0.05$ ); 由图4可见, 置入支架1-3 mo内, 内放射支架组比普通覆膜支架组吞咽困难分数更低, 但两组间无统计学差异( $P > 0.05$ )。这表明内放射支架及普通覆膜支架在置入1-3 mo内均可明显缓解吞咽困难症状, 且两种支架作用相当(吞咽困难评分采用欧洲心血管及介入放射学会指南评分标准<sup>[19]</sup>)。

2.3.4 置入支架后并发症情况: 所有纳入研究置入内放射支架及覆膜支架后并发症情况见表4。各种并发症, 如: 疼痛、出血、穿孔、再狭窄及支架移位在各试验间均无异质性, 均采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: 置入支架术后, 内放射支架组与普通覆膜支架组疼痛发生率差异无统计学意义( $OR = 0.89$ , 95%CI: 0.65-1.21,  $Z = 0.77$ ,  $P = 0.44$ , 图5); 出血发生率差异无统计学意义( $OR = 0.80$ , 95%CI: 0.52-1.22,  $Z = 1.03$ ,  $P = 0.30$ , 见图6); 穿孔发生率差异无统计学意义( $OR = 1.16$ , 95%CI: 0.55-2.43,  $Z = 0.39$ ,  $P = 0.70$ , 图7); 支架移位发生率差异无统计学意义( $OR = 0.66$ , 95%CI: 0.31-1.38,  $Z = 1.10$ ,  $P = 0.27$ , 图8); 再狭窄发生率差异有统计学意义( $OR = 0.61$ , 95%CI: 0.42-0.87,  $Z = 3.73$ ,  $P = 0.006$ , 图9)。这表明内放射支架术后发生再狭窄率显著低于普通覆膜支架组, 但术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率与普通覆膜支架组相当。

## 3 讨论

中晚期食管癌患者治疗的目标是改善吞咽困难、提高生活质量及延长生存期。实践证明置入食管支架是较佳的选择<sup>[20]</sup>。但单纯置入支架, 在短期内可以很好改善吞咽困难的状况, 但随着时间延长, 由于支架长期刺激使肉芽组织增生, 再加上过度生长的肿瘤组织, 发生再次狭窄的概率高达60%, 这明显影响了支架治疗的远期疗效<sup>[21]</sup>。为了解决再狭窄的问题, 普通覆膜支架绑入碘125粒子放射源后便形成内放射支架。内放射支架中碘125粒子可持续释放27.4-37.5 Mev的X线与35.5 Mev Y射线, 释放的Y射线不仅可杀伤肿瘤细胞, 造成DNA分子损伤, 还可产生自由基导致组织损伤及肿瘤细胞的凋亡, 这可很好抑制肿瘤的生长<sup>[22]</sup>。碘125粒子的作用半径为2 cm, 辐射范围既能满足肿瘤区域高剂量, 又对周围组织产生损害较小<sup>[23]</sup>。内放射支架及普通覆膜支架置入过程相同, 内放射支架的置入并未增加任何难度, 均可一次性置入, 且置入成功率为100%<sup>[24]</sup>。与体外放疗相比, 支



表 1 所有纳入研究的基本数据资料

| Ref.                         | 文献设计类型 | 数据纳入时间          | 总人数(男/女)    | 对比人数(放/普) | 年龄(岁)       | 放射支架类型                 | 随访时间         | 证据等级 |
|------------------------------|--------|-----------------|-------------|-----------|-------------|------------------------|--------------|------|
| Dai等 <sup>[14]</sup> , 2013  | RCT    | 2008.4–2010.12  | 67 (54/13)  | 31/36     | 68.13–71.26 | CIAE-6711 (5–13.5mc)   | 550 d        | 2级   |
| Liu等 <sup>[12]</sup> , 2014  | 非RCT   | 2007.1–2010.5   | 63 (36/27)  | 31/32     | 65(47–78)   | CIAE-6711 (35.5kev)    | 平均3.4–3.5 mo | 3级   |
| Tian等 <sup>[10]</sup> , 2016 | 非RCT   | 2013.9–2015.7   | 131 (97/34) | 40/91     | 66.3–66.9   | CIAE-6711 (27–35kev)   | 平均4 mo       | 3级   |
| Wang等 <sup>[15]</sup> , 2012 | 非RCT   | 2004.10–2008.7  | 58 (37/21)  | 28/30     | 65–68.8     | CIAE-6711 (27–35kev)   | 6 mo         | 3级   |
| Zhu等 <sup>[13]</sup> , 2014  | RCT    | 2009.11–2012.10 | 14 (114/34) | 73/75     | 71(60–79)   | CIAE-6711 (不详)         | 138 d        | 2级   |
| 郭金和等 <sup>[17]</sup> , 2007  | 非RCT   | 2005.1–2006.12  | 53 (39/14)  | 27/26     | 70–72       | CIAE-6711 (460–180mbq) | 18 mo        | 3级   |
| 马鹏等 <sup>[11]</sup> , 2015   | 非RCT   | 2011.6–2014.9   | 114 (59/55) | 56/58     | 69.83–70.26 | CIAE-6711 (27–35kev)   | 22 mo        | 3级   |
| 田红岸等 <sup>[9]</sup> , 2017   | RCT    | 2013.7–2015.12  | 64 (43/21)  | 36/28     | 不详          | CIAE-6711 (0.4–1.0m)   | 12 mo        | 2级   |
| 文黎明等 <sup>[16]</sup> , 2010  | RCT    | 2003.1–2010.1   | 16 (117/48) | 87/78     | 51–84       | CIAE-6711 (27–35kev)   | 18 mo        | 2级   |
| 张涛等 <sup>[8]</sup> , 2018    | RCT    | 2013.6–2014.7   | 80 (61/19)  | 40/40     | 66.8–67.1   | CIAE-6711 (27–35kev)   | 3 mo         | 2级   |

RCT: 随机对照试验。

表 2 各研究的内放射支架组及普通覆膜支架组中位生存期及平均生存期

| Ref.                         | 中位生存期             |                   | 平均生存期             |                  |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|                              | 内放射组              | 普通覆膜组             | 内放射组              | 普通覆膜组            |
| Dai等 <sup>[14]</sup> , 2013  | 145 (85–195) d    | 90 (74–107) d     | 不详                | 不详               |
| Liu等 <sup>[12]</sup> , 2014  | 4 (3.5–4.5) mo    | 3 (2.4–3.6) mo    | 3.7 (3.1–4.3) mo  | 3.7 (3.1–4.3) mo |
| Tian等 <sup>[10]</sup> , 2016 | 不详                | 不详                | 4.4 mo ± 2.4 mo   | 4.2 mo ± 2.8 mo  |
| Wang等 <sup>[15]</sup> , 2012 | 11(3–19)          | 4.9 (1–12)        | 不详                | 不详               |
| Zhu等 <sup>[13]</sup> , 2014  | 177 (153–201) d   | 147 (124–170) d   | 不详                | 不详               |
| 郭金和等 <sup>[17]</sup> , 2007  | 7 (5–10) mo       | 4 (2–4) mo        | 8.3 (6.4–10.2) mo | 3.5 (2.7–4.2) mo |
| 马鹏等 <sup>[11]</sup> , 2015   | 不详                | 不详                | 12.23 (8–22) mo   | 5.27 (3–12) mo   |
| 田红岸等 <sup>[9]</sup> , 2017   | 318 d ± 30.99 d   | 157 d ± 12.4 d    | 4.4 mo ± 2.4 mo   | 4.2 mo ± 2.8 mo  |
| 文黎明等 <sup>[16]</sup> , 2010  | 不详                | 不详                | 11.3 mo ± 4.1 mo  | 4.5 mo ± 1.4 mo  |
| 张涛等 <sup>[8]</sup> , 2018    | 9.63 mo ± 0.87 mo | 5.52 mo ± 0.65 mo | 不详                | 不详               |

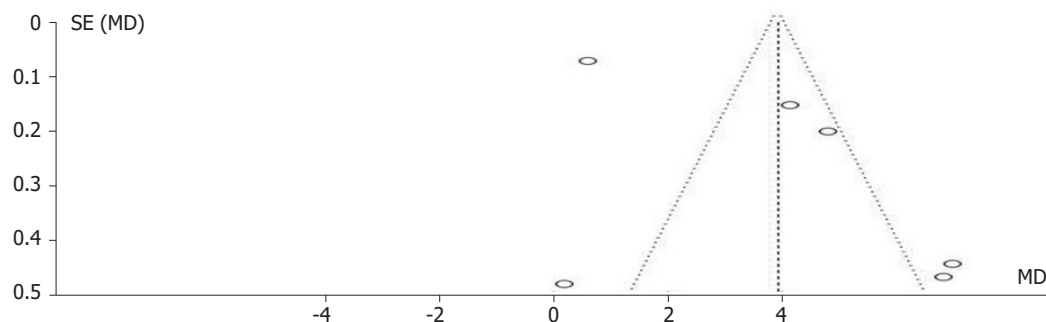
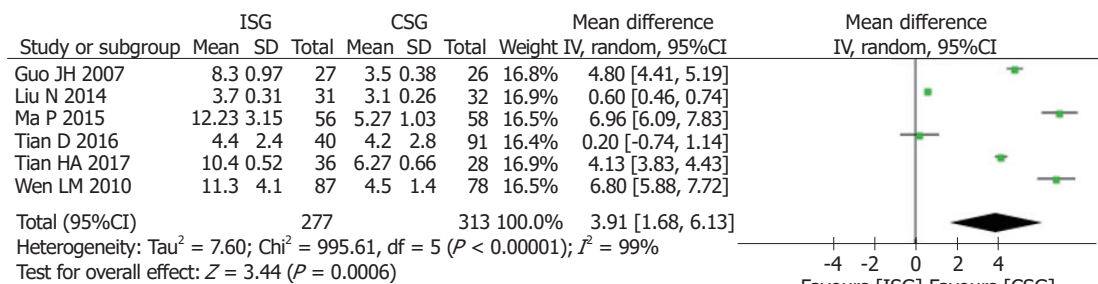
图 2 内放射支架组与普通覆膜支架组平均生存期的Meta分析结果:森林图及漏斗图。MD = 3.91 (95%CI: 1.68–6.13,  $Z = 3.44$   $P = 0.0006$ )。ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组。

表 3 各研究的内放射支架组及普通覆膜支架组治疗前及治疗后1、3 mo吞咽困难分数变化

| Ref.                         | 治疗前  |       | 治疗后1 mo |       | 治疗后3 mo |       |
|------------------------------|------|-------|---------|-------|---------|-------|
|                              | 内放射组 | 普通覆膜组 | 内放射组    | 普通覆膜组 | 内放射组    | 普通覆膜组 |
| Dai等 <sup>[14]</sup> , 2013  | 3.06 | 2.91  | 1.4     | 2.1   | 1.3     | 2.4   |
| Liu等 <sup>[12]</sup> , 2014  | 3.1  | 3     | 1.7     | 1.6   | 2.1     | 2.6   |
| Tian等 <sup>[10]</sup> , 2016 | 3.27 | 3.27  | 1.3     | 1.5   | 0.3     | 0.2   |
| Wang等 <sup>[15]</sup> , 2012 | 3.42 | 3.4   | 1       | 0.5   | 1.1     | 0.9   |
| Zhu等 <sup>[13]</sup> , 2014  | 3.27 | 3.4   | 1.4     | 1.7   | 1.7     | 2.1   |
| 郭金和等 <sup>[17]</sup> , 2007  | 3.2  | 3.1   | 1.22    | 1.17  | 1.4     | 2.3   |
| 马鹏等 <sup>[11]</sup> , 2015   | 3.52 | 3.42  | 0.98    | 1.02  | 0.37    | 0.42  |
| 田红岸等 <sup>[9]</sup> , 2017   | 3.1  | 3     | 1.1     | 1.3   | 1.8     | 2.1   |
| 文黎明等 <sup>[16]</sup> , 2010  | 3    | 3     | 0.8     | 0.9   | 0.1     | 0.3   |
| 张涛等 <sup>[8]</sup> , 2018    | 3.38 | 3.26  | 0.47    | 1.72  | 0.41    | 0.76  |

$P<0.05$ . 根据欧洲心血管及介入放射学会指南指南, 吞咽困难根据分数分为0–4个等级: 0分: 正常饮食; 1分: 吞咽半固体食物; 2分: 只能吞咽软的食物; 3分: 只能吞咽流质食物; 4分: 完全不能进食.

表 4 纳入研究的内放射支架组与普通覆膜支架组各种并发症

| Ref.                         | 内放射支架组 |    |    |    |     |      | 普通覆膜支架组 |    |    |    |     |      |
|------------------------------|--------|----|----|----|-----|------|---------|----|----|----|-----|------|
|                              | 病例数    | 疼痛 | 出血 | 穿孔 | 再狭窄 | 支架移位 | 病例数     | 疼痛 | 出血 | 穿孔 | 再狭窄 | 支架移位 |
| Dai等 <sup>[14]</sup> , 2013  | 31     | 9  | 2  | 1  | 不详  | 不详   | 36      | 16 | 5  | 2  | 不详  | 不详   |
| Liu等 <sup>[12]</sup> , 2014  | 31     | 8  | 11 | 3  | 不详  | 3    | 32      | 9  | 7  | 2  | 不详  | 4    |
| Tian等 <sup>[10]</sup> , 2016 | 40     | 12 | 1  | 不详 | 2   | 2    | 91      | 16 | 6  | 不详 | 4   | 5    |
| Wang等 <sup>[15]</sup> , 2012 | 28     | 15 | 不详 | 不详 | 1   | 2    | 30      | 24 | 不详 | 不详 | 2   | 2    |
| Zhu等 <sup>[13]</sup> , 2014  | 73     | 17 | 5  | 6  | 21  | 不详   | 75      | 15 | 5  | 5  | 20  | 不详   |
| 郭金和等 <sup>[17]</sup> , 2007  | 27     | 8  | 9  | 1  | 8   | 2    | 26      | 7  | 7  | 0  | 6   | 3    |
| 马鹏等 <sup>[11]</sup> , 2015   | 56     | 15 | 3  | 0  | 不详  | 1    | 58      | 17 | 4  | 1  | 不详  | 2    |
| 田红岸等 <sup>[9]</sup> , 2017   | 36     | 5  | 0  | 0  | 5   | 0    | 28      | 4  | 0  | 0  | 15  | 0    |
| 文黎明等 <sup>[16]</sup> , 2010  | 87     | 7  | 9  | 4  | 47  | 不详   | 78      | 6  | 12 | 3  | 56  | 不详   |
| 张涛等 <sup>[8]</sup> , 2018    | 40     | 14 | 9  | 不详 | 16  | 2    | 40      | 19 | 15 | 不详 | 22  | 5    |

架内放疗可实现长期”连续性”放射治疗, 这弥补了外照射 “不连续” 的缺点, 且其发生放射性肺炎的概率较低, 较为安全可靠<sup>[25]</sup>.

Meta分析综合结果显示: 内放射支架术后再狭窄的发生率较普通覆膜支架明显降低, 术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率在两种支架间并无差异. 由于内放射支架可以抑制肿瘤的过度生长, 与较普通支架相比, 远期疗效更佳<sup>[26]</sup>. 但纳入的6篇<sup>[10,11,13-15,17]</sup>分析文献中, 认为术后再狭窄的发生率两组间并无差异, 与Chen等<sup>[27]</sup>2017年的Meta分析结果一致. 这可能是受病例数或是随访时间的影响, 使结果出现偏差. 在Chen等<sup>[27]</sup>的Meta分析中, 纳入文献仅6篇, 总病例数为539例, 由于样本量较小, 也可能会对最终结果分析造成影响. 为了证实内放射支架再狭窄的发生率是否较普通覆膜支架低, 未来需要更多随机实验证实. 欧洲心血管及介入放

射学会指南<sup>[9]</sup>显示: 食管支架置入后发生出血的概率为3%-8%, 发生胸痛的概率为14%, 发生支架移位的概率为0%-6%, 发生穿孔的概率为4%-5%. 本研究结果显示: 食管支架置入后发生出血的概率为9.5%, 发生胸痛的概率为25.7%, 发生支架移位的概率为3.5%, 发生穿孔的概率为2.9%. 这与标准指南相比, 置入食管支架后发生出血及胸痛的概率较高, 这需要今后在治疗中不断改善及提高技术, 减少术后并发症的发生, 提高疗效.

置入支架1-3 mo内可明显缓解患者吞咽困难症状, 但两种支架作用效果相当. 本研究中相关数据显示: 在普通覆膜支架组中置入支架1 mo内, 吞咽困难分数明显降低, 但在3 mo后, 吞咽困难分数有升高的趋势; 而在内放射组中置入支架1 mo及3 mo的吞咽分数皆为降低趋势. 虽然这两种支架的吞咽困难分数变化在1-3 mo内未有统计学意义, 但这可表明在缓解吞咽困难治疗中, 内

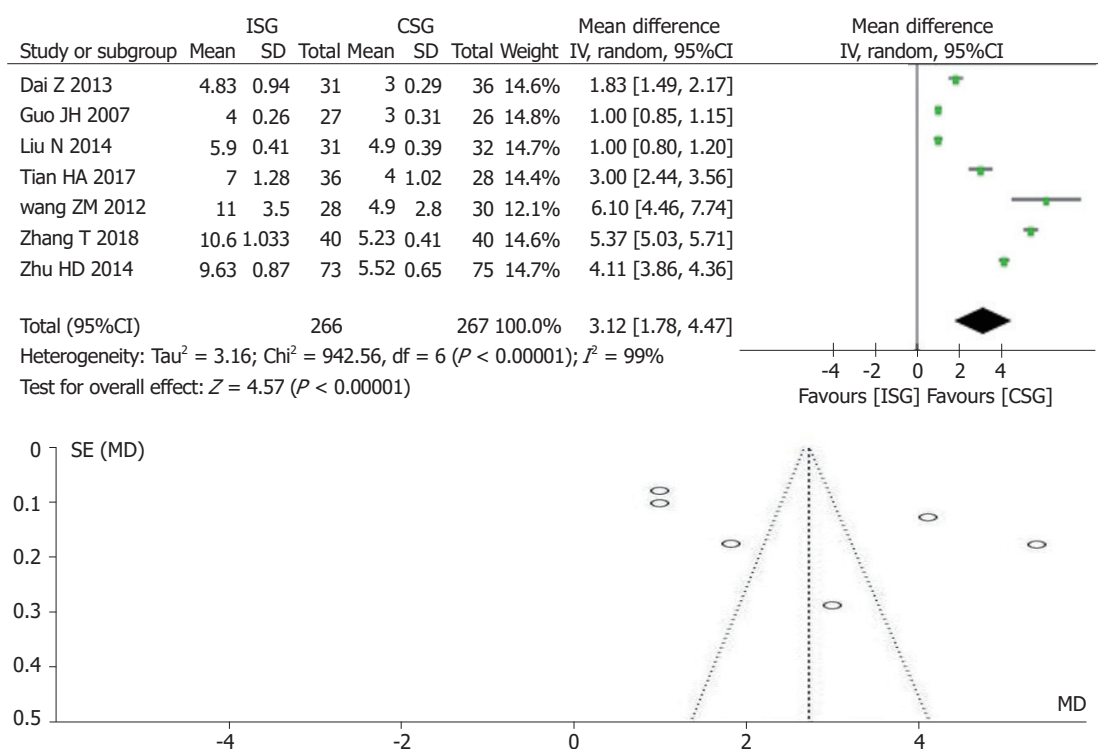


图 3 内放射支架组与普通覆膜支架组中位生存期的meta分析结果: 森林图及漏斗图. MD = 3.12 (95%CI: 1.78–4.47,  $Z = 4.57$ ,  $P = 0.0001$ ). ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

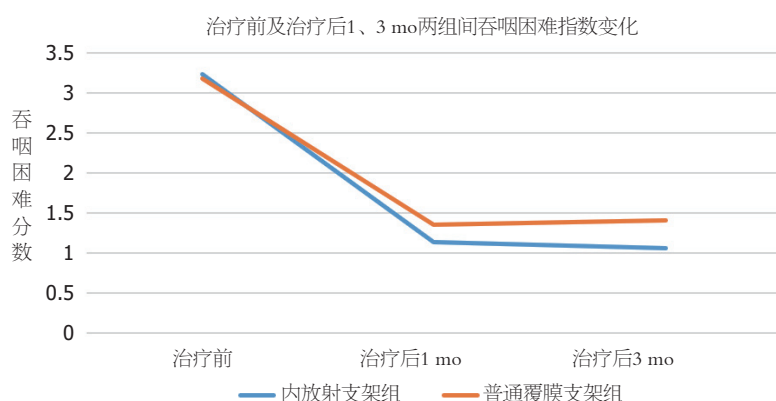


图 4 内放射支架组及普通覆膜支架组治疗前及治疗后1、3 mo内吞咽困难分数变化.

放射支架远期疗效可能更佳. 而在Chen等<sup>[27]</sup>的Meta分析结果显示: 置入支架6 mo, 内放射支架可更加明显的缓解吞咽困难症状. 这个结果也证实: 在长期缓解吞咽困难方面, 内放射支架更具优势.

内放射支架可延长患者平均生存期及中位生存期. 中晚期食管癌患者死亡率极高, 我国食管癌年死亡率最高者达303.37/10万人<sup>[28]</sup>. 欧洲心血管及介入放射学会指南<sup>[19]</sup>显示: 食管支架置入后, 患者中位生存期为2.8–3.6 mo, 平均生存期为3.5–6 mo. 本研究纳入的文献中所有普通覆膜支架组及内放射支架组都达到此标准, 且内放射支架组较覆膜支架组延长中位生存期3.12 mo, 延长平均生存期3.91 mo. 这表明置入支架可以延长患者寿

命, 且内放射组作用效果更加明显. 但纳入的文献中, 有两篇文献<sup>[10,12]</sup>却认为两组间平均生存期及中位生存期无差异; 这可能是由于两个研究的平均随访时间都在3–4 mo间, 随访时间相对较短, 对评估生存期最终结果造成影响.

本文全面综合的评价了内放射性支架与普通覆膜支架的疗效及并发症, 但还存在以下几点不足: (1) 纳入的文献并不都是随机对照试验, 且所有研究都来自中国. 为了进一步认证内放射支架的有效性 & 安全性, 未来需要更多来自不同国家多中心的随机对照试验; (2) 内放射支架及普通覆膜支架有些结果存在异质性及发表偏倚, 但通过对两种支架疗效全面综合的评估, 可降



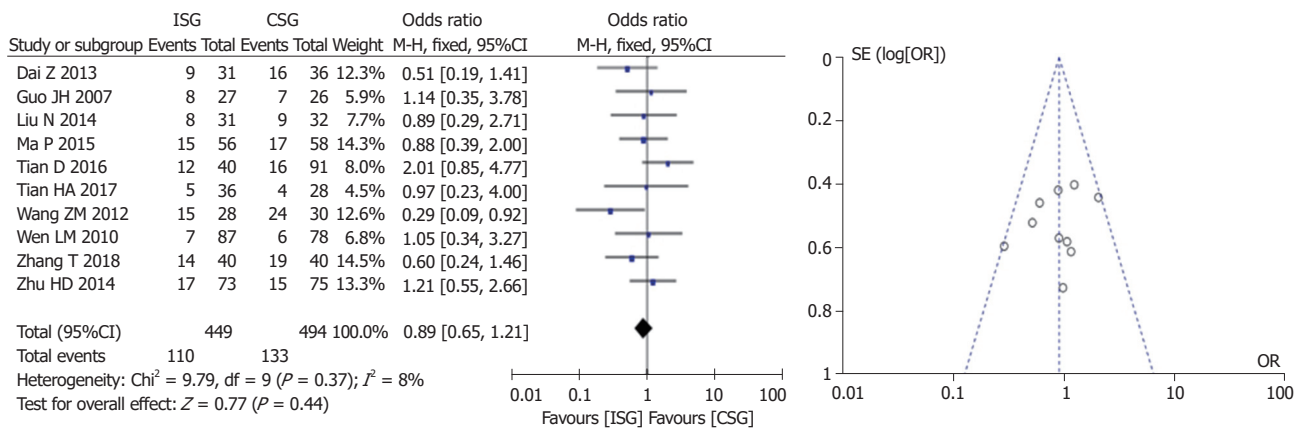


图 5 内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症疼痛的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 0.89, 95%CI: 0.65–1.21,  $Z = 0.77$ ,  $P = 0.44$ . ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

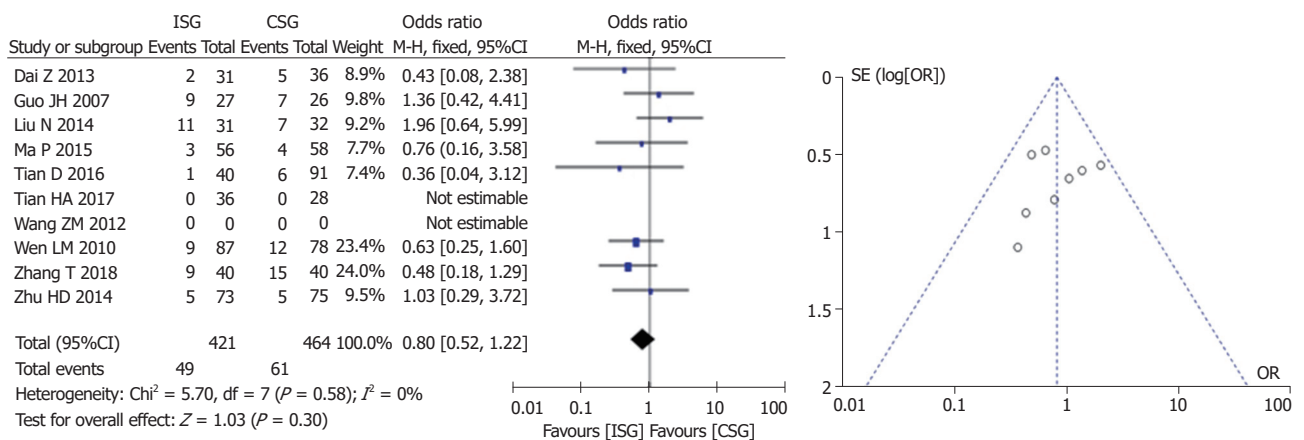


图 6 内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症出血的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 0.80, 95%CI: 0.52–1.22,  $Z = 1.03$ ,  $P = 0.30$ . ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

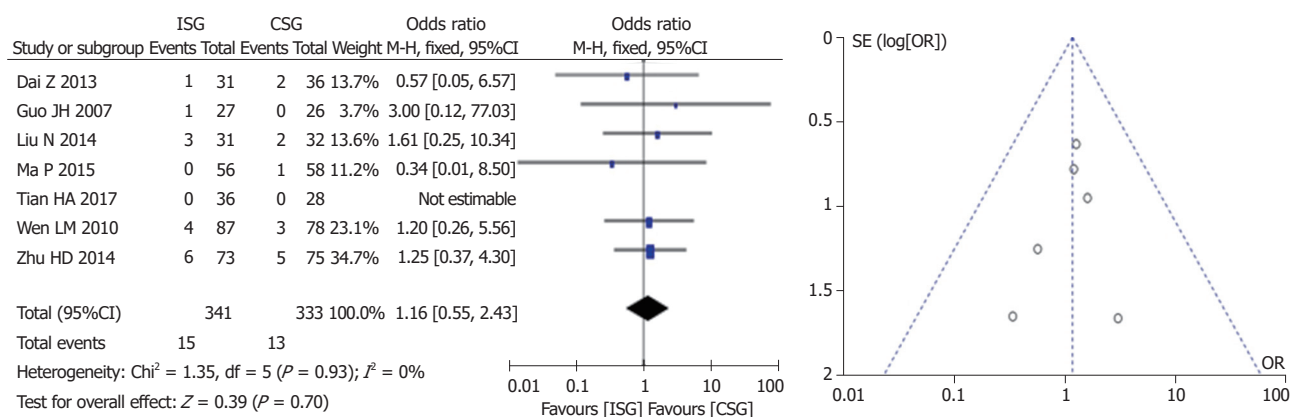


图 7 内放射支架组与普通覆膜支架组术后并发症穿孔的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 1.16, 95%CI: 0.55–2.43,  $Z = 0.39$ ,  $P = 0.70$ . ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

低其对结果的影响; (3)所有纳入研究中, 并非所有需要的数据在每个实验研究中都能获得, 这对最终结果存在一定影响.

综上所述, 内放射支架用于治疗中晚期食管癌, 可

延长患者平均生存期及中位生存期, 且术后再狭窄的发生率明显降低, 在1-3 mo内缓解吞咽困难症状及术后疼痛、出血、穿孔及支架移位的发生率与普通覆膜支架相当. 内放射支架值得在临床广泛推广使用. 但此结果

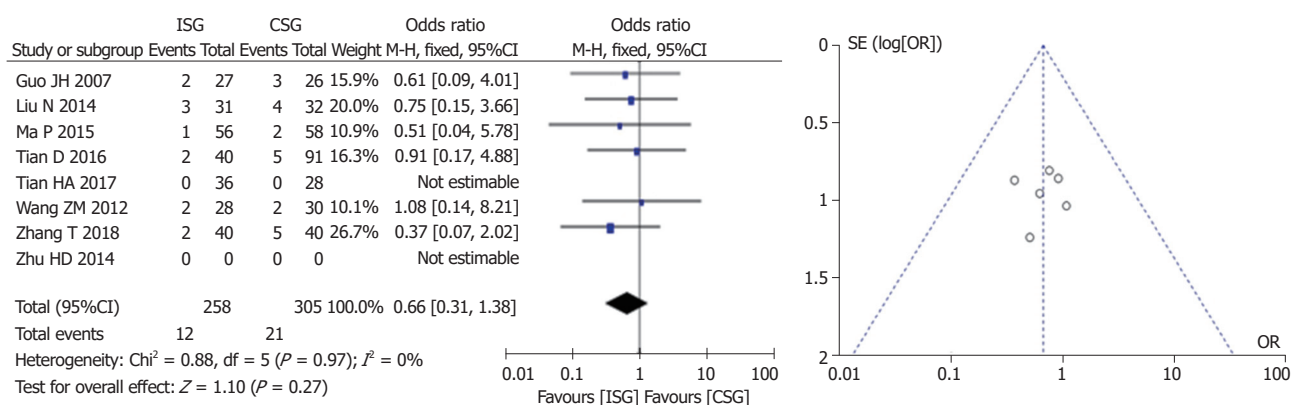


图 8 内放射支架组与普通覆膜支架术后并发症支架移位的Meta分析(森林图及漏斗图). OR = 0.66, 95%CI: 0.31–1.38,  $Z = 1.10$ ,  $P = 0.27$ . ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

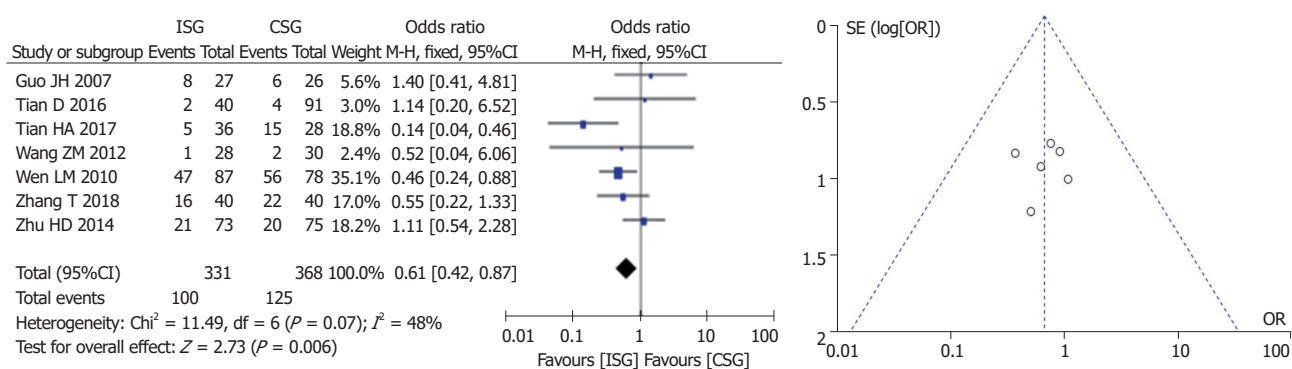


图 9 内放射支架组与普通覆膜支架术后并发症再狭窄的Meta分析(森林图及漏斗图). [OR = 0.61, 95%CI(0.42–0.87),  $Z = 3.73$ ,  $P = 0.006$ ]. ISG: 内放射支架组; CSG: 普通覆膜支架组.

仍需要更多试验进一步认证.

## 文章亮点

### 实验背景

食管癌是严重危害生命健康的疾病, 发病率及致死率极高. 由于缺乏早期筛查手段, 一般诊断都为食管癌中晚期. 中晚期食管癌症状主要为吞咽困难. 为缓解症状及提升生命质量, 食管支架广受欢迎. 食管支架目前有内放射支架及普通支架. 但目前临床对于这两种支架的治疗效果及并发症存在争议. 本文对这两种支架的疗效及并发症进行Meta分析, 得出的结论可指导临床治疗, 并提供更有说服力的证据.

### 实验动机

本文主要对食管内放射支架及食管普通覆膜支架在治疗中晚期食管癌疗效及并发症方面进行Meta分析, 为探寻内放射支架及食管普通覆膜支架在治疗中晚期食管癌时, 哪个疗效更好.

### 实验目标

主要目标为解决: 食管内放射支架与食管普通覆膜支架

相比, 是否更能延长患者寿命, 远期发生再狭窄率如何, 是否更能长久缓解吞咽困难症状, 是否有更少的并发症. 这为证明食管内放射支架是否更安全、更有效, 为未来临床普及食管内放射支架的使用提供更有说服力的证据. 也为未来治疗中晚期食管癌提供更多选择.

### 实验方法

本文通过多电子数据库进行检索文献, 收集相关数据, 并使用Revman 5.3软件对数据进行Meta分析, 制作森林图及漏斗图. 所有数据都使用 $\chi^2$ 检验评估异质性. 若无异质性, 使用固定效应模型; 若有异质性, 使用随机效应模型.

### 实验结果

内放射支架组比普通覆膜支架组的中位生存期长3.12 mo, 平均生存期长3.91 mo; 置入内放射支架及普通覆膜支架后, 在1、3 mo内, 两组患者吞咽困难分数明显降低, 且内放射支架组比普通覆膜支架组吞咽困难分数更低, 但无统计学意义; 内放射支架组术后再狭窄发生率更低; 术后并发症如疼痛、出血、穿孔及支架移位, 两组间无统计学意义. 这些结果解决了临床上有关内放射支

架及普通覆膜支架哪个更优的争议。

## 实验结论

本Meta分析证实, 食管内放射支架更能延长患者寿命, 远期发生狭窄率更低, 可长期缓解吞咽困难症状, 且并发症并未增多。这表明食管内放射支架较覆膜支架更安全可靠, 疗效更佳, 是治疗中晚期食管癌的更佳选择, 这值得临床进一步推广。这一结论为临床治疗提供理论指导。

## 展望前景

本领域研究中, 随机对照试验较少。未来需要更多中心, 大样本的随机对照试验实验来进一步证实结论。未来仍然需要探索更多有效治疗食管癌的方法。

## 4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- 2 Savitch SL, Grenda TR, Scott W, Cowan SW, Posey J 3rd, Mitchell EP, Cohen SJ, Yeo CJ, Evans NR 3rd. Racial Disparities in Rates of Surgery for Esophageal Cancer: a Study from the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32500418 DOI: 10.1007/s11605-020-04653-z]
- 3 Lan K, Zhu J, Zhang J, Zhou S, Yang Y, Feng Z, Zhang L, Wang S, Xi M. Propensity score-based comparison of survival and radiation pneumonitis after definitive chemoradiation for esophageal cancer: Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 149: 228-235 [PMID: 32474127 DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.036]
- 4 Wang C, Zhu GY, Lu J, Chen L, Wang Y, Li JC, Li TK, Guo JH. [Efficacy of a novel fully covered radioactive stent for advanced esophageal and gastric cardia cancer: a retrospective controlled study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019; 99: 3687-3693 [PMID: 31874491 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.47.003]
- 5 Sun HT, Wang JJ, Lin L. [Brachytherapy treatment planning calculation (125I) particle esophageal stent dosimetric study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98: 3350-3353 [PMID: 30440127 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.41.012]
- 6 van Rossum PSN, Mohammad NH, Vleggaar FP, van Hillegersberg R. Treatment for unresectable or metastatic oesophageal cancer: current evidence and trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 235-249 [PMID: 29235549 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.162]
- 7 Qin J, Zhu HD, Guo JH, Pan T, Lu J, Ni CF, Wu P, Xu H, Mao AW, Teng GJ. Comparison of 125 Iodine Seed-Loaded Stents with Different Diameters in Esophageal Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Dysphagia* 2019; Epub ahead of print [PMID: 31773333 DOI: 10.1007/s00455-019-10080-3]
- 8 张涛, 王波. 碘-125放射性粒子覆膜支架置入对晚期食管癌的有效性分析与安全性分析. *实用癌症杂志* 2018; 33: 283-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.02.033]
- 9 田红岸, 余开湖, 郑小宁, 余炫颀, 杜希剑. 携带125I粒子支架与普通支架治疗中晚期食管癌的临床对照研究. *介入放射学杂志* 2017; 26: 329-333
- 10 Tian D, Wen H, Fu M. Comparative study of self-expanding metal stent and intraluminal radioactive stent for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 18 [PMID: 26800661 DOI: 10.1186/s12957-016-0768-x]
- 11 马鹏, 孟存英, 马莹, 刘鹏飞, 郝婷婷, 冯义朝. 碘-125放射

性粒子支架置入治疗食管癌的临床疗效及对生活质量的影 响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 4904-4906 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.081]

- 12 Liu N, Liu S, Xiang C, Cong N, Wang B, Zhou B, Zhang B, Li Y, Wang Y, Yuan S. Radioactive self-expanding stents give superior palliation in patients with unresectable cancer of the esophagus but should be used with caution if they have had prior radiotherapy. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 521-526 [PMID: 24841543 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.012]
- 13 Zhu HD, Guo JH, Mao AW, Lv WF, Ji JS, Wang WH, Lv B, Yang RM, Wu W, Ni CF, Min J, Zhu GY, Chen L, Zhu ML, Dai ZY, Liu PF, Gu JP, Ren WX, Shi RH, Xu GF, He SC, Deng G, Teng GJ. Conventional stents versus stents loaded with (125) iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 612-619 [PMID: 24742740 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70131-7]
- 14 Dai Z, Zhou D, Hu J, Zhang L, Lin Y, Zhang J, Li F, Liu P, Li H, Cao F. Clinical application of iodine-eluting stent in patients with advanced esophageal cancer. *Oncol Lett* 2013; 6: 713-718 [PMID: 24137396 DOI: 10.3892/ol.2013.1466]
- 15 Wang ZM, Huang XB, Cao J, Huang G, Chen KM, Liu Y, Liu FJ. Intraluminal radioactive stent compared with covered stent alone for the treatment of malignant esophageal stricture. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 351-358 [PMID: 21431967 DOI: 10.1007/s00270-011-0146-6]
- 16 文黎明, 陈先菊, 王洪州, 黄春, 李林艳, 陈晓辉, 何利. 125I 粒子覆膜支架治疗进展期食管癌的临床应用研究. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 316-318 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.06.017]
- 17 郭金和, 滕皋军, 朱光宇, 何仕诚, 方文, 邓钢, 李国昭. 食管内照射支架治疗食管癌的临床对照研究. *中华放射学杂志* 2007; 41: 1120-1123 [DOI: 10.3760/j.issn.1005-1201.2007.10.031]
- 18 Howick J, Chalmers I, Glasziou P. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011. Available from: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBMLevels-of-Evidence-2.1.pdf>
- 19 Sabharwal T, Morales JP, Irani FG, Adam A; CIRSE: Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Quality improvement guidelines for placement of esophageal stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 284-288 [PMID: 15886931 DOI: 10.1007/s00270-004-0344-6]
- 20 Mangiavillano B, Auriemma F, Bianchetti M, Mantovani N, Pilati S, Reggio D, Barletti C, Forcignanò E, Pentassuglia G, Arezzo A, Cavargini E, Fabbri C, Mezzananza M, De Luca L, Conigliaro R, Repici A. Through-the-scope esophageal stent for the relief of malignant dysphagia: Results of a multicentric study (with video). *Dig Endosc* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32333617 DOI: 10.1111/den.13704]
- 21 Doosti-Irani A, Mansournia MA, Rahimi-Foroushani A, Haddad P, Holakouie-Naieni K. Complications of stent placement in patients with esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0184784 [PMID: 28968416 DOI: 10.1371/journal.pone.0184784]
- 22 Martin EJ, Bruggeman AR, Nalawade VV, Sarkar RR, Qiao EM, Rose BS, Murphy JD. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients With Metastatic Esophageal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 569-574 [PMID: 32380466 DOI: 10.6004/jnccn.2019.7524]
- 23 Wang J, Zhang HT, Yu HM. [The significance of dynamic dose verification in radioactive (125) I seeds implantation treatment technology]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98: 1810-1812 [PMID: 29925163 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.23.002]
- 24 Essrani R, Shah H, Shah S, Macfarlan J. Complications Related to Esophageal Stent (Boston Scientific Wallflex vs. Merit



- Medical Endotek) Use in Benign and Malignant Conditions. *Cureus* 2020; 12: e7380 [PMID: 32328390 DOI: 10.7759/cureus.7380]
- 25 Kissel M, Chirat E, Annede P, Burtin P, Fumagalli I, Bronsart E, Mignot F, Schernberg A, Dumas I, Haie-Meder C, Chargari C. Esophageal brachytherapy: Institut Gustave Roussy's experience. *Brachytherapy* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32444283 DOI: 10.1016/j.brachy.2020.04.002]
- 26 Ding Y, Li W, Li B, Zhang W, Peng LJ, Bai NF, Hu XK. [Comparison between photodynamic therapy and interventional esophageal stent implantation in dysphagia caused by advanced esophageal cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020; 100: 378-381 [PMID: 32074783 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.012]
- 27 Chen HL, Shen WQ, Liu K. Radioactive self-expanding stents for palliative management of unresectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-16 [PMID: 28375442 DOI: 10.1093/dote/dow010]
- 28 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

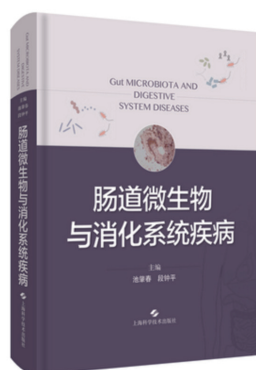
科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

## • 消息 •

### 书 讯



**本刊讯** 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系统肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参阅, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

# 钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件疗效的Meta分析

高利英, 刘希樵, 黄宣

高利英, 刘希樵, 黄宣, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310002

高利英, 硕士研究生, 主要从事消化内科疾病研究.

**作者贡献分布:** 此课题由高利英与黄宣设计; 研究过程由高利英与刘希樵操作完成; 研究所用分析工具由黄宣提供; 数据分析由高利英与刘希樵完成; 本论文写作由高利英与刘希樵完成.

**通讯作者:** 黄宣, 教授, 310002, 浙江省杭州市邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. [huangxuan1976@163.com](mailto:huangxuan1976@163.com)

收稿日期: 2020-05-11

修回日期: 2020-06-22

接受日期: 2020-06-24

在线出版日期: 2020-08-08

## Effect of prophylactic clipping on adverse events after colorectal endoscopic resection: A meta-analysis

Li-Ying Gao, Xi-Qiao Liu, Xuan Huang

Li-Ying Gao, Xi-Qiao Liu, Xuan Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Huang Xuan, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China. [huangxuan1976@163.com](mailto:huangxuan1976@163.com)

Received: 2020-05-11

Revised: 2020-06-22

Accepted: 2020-06-24

Published online: 2020-08-08

## Abstract

### BACKGROUND

The effect of prophylactic hemoclip placement on the risk of adverse events such as delayed bleeding and perforation after colorectal polypectomy is still unclear.

Its efficiency has not been confirmed and there is no consensus on the usefulness of prophylactic clipping.

### AIM

To assess the efficacy of prophylactic clipping on adverse events after endoscopic resection of colorectal polyps.

### METHODS

We performed a search of PubMed, EMBASE, Cochrane library, and Wanfang databases for studies comparing the effect of clipping *vs* no clipping on adverse events following endoscopic resection. The quality of the included studies was performed. Statistical analysis was performed using Revman5.3 software.

### RESULTS

We identified seven eligible randomized trials from the database search, involving a total of 3777 patients, which included 1880 patients who used prophylactic hemoclips (clip group) and 1897 who did not use (no clip group). Meta-analysis results showed that the delayed bleeding rate of the clip group was significantly lower than that of the no clip group (2.55% *vs* 4.48%,  $P = 0.01$ , 95%CI: 0.40-0.80). There was no significant difference in postoperative perforation rate between the clip group and no clip group (0.66% *vs* 1.04%,  $P = 0.42$ , 95%CI: 0.21-1.92). Subgroup analysis showed that the prophylactic effect on delayed bleeding was mainly observed in polyps with a size of  $\geq 20$  mm, and the preventive effect in polyps less than 20 mm was poor (RR = 1.18, 95%CI: 0.62-2.23,  $P = 0.62$ ; RR = 0.47, 95%CI: 0.29-0.77,  $P = 0.003$ ). There was no significant difference in the effect of prophylactic hemoclips on the prevention of delayed bleeding after resection of proximal and distal colonic polyps (RR = 0.57, 95%CI: 0.18-1.80,  $P = 0.34$ ; RR = 0.78, 95%CI: 0.06-10.33,  $P = 0.85$ ).

### CONCLUSION

Prophylactic hemoclips can prevent the occurrence of delayed bleeding after colorectal polypectomy, which

is mainly observed in the lesions  $\geq 20$  mm. In addition, hemoclips have little preventive effect on postoperative perforation.

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

**Key Words:** Clip; Delayed bleeding; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic mucosal dissection

**Citation:** Gao LY, Liu XQ, Huang X. Effect of prophylactic clipping on adverse events after colorectal endoscopic resection: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 710-718  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/710.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.710>

## 摘要

### 背景

钛夹预防性夹闭创面对结直肠息肉切除术后迟发性出血及穿孔等不良事件的作用尚不明确, 目前关于钛夹预防作用的有效性尚未达成共识。

### 目的

评价钛夹对预防结直肠息肉内镜下切除术后不良事件的疗效。

### 方法

计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane library、万方中关于结直肠息肉术中是否使用钛夹预防术后不良事件的研究, 评价纳入研究质量, 并用Revman 5.3软件进行统计学分析。

### 结果

共有7项RCT纳入标准, 共计3777例患者, 1880例患者术中不使用钛夹预防性夹闭创面(钛夹组), 1897例患者术中不使用钛夹夹闭创面(非钛夹组)。Meta分析结果显示: 钛夹组较非钛夹组的术后迟发性出血率低, 差异具有统计学意义(2.55% vs 4.48%,  $P = 0.01$ , 95%CI: 0.40-0.80); 而钛夹组较非钛夹组的术后穿孔率无明显差异(0.66% vs 1.04%,  $P = 0.42$ , 95%CI: 0.21-1.92)。亚组分析显示, 钛夹对预防结直肠息肉术后出血的作用, 主要体现在大小 $\geq 20$  mm的息肉上, 对 $< 20$  mm息肉的预防效果不佳( $RR = 1.18$ , 95%CI: 0.62-2.23,  $P = 0.62$ ;  $RR = 0.47$ , 95%CI: 0.29-0.77,  $P = 0.003$ ); 钛夹对近端结肠息肉与远端结肠息肉切除术后迟发性出血作用无明显差异( $RR = 0.57$ , 95%CI: 0.18-1.80,  $P = 0.34$ ;  $RR = 0.78$ , 95%CI: 0.06-10.33,  $P = 0.85$ )。

### 结论

钛夹可预防结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生, 且主要体现在 $\geq 20$  mm的病变中, 此外钛夹对术后穿孔的预防作用不大。

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

**关键词:** 钛夹; 迟发性出血; 内镜下黏膜切除术; 内镜黏膜下剥离术

**核心提要:** 结直肠息肉切除术后不良事件的发生率较高, 而目前关于钛夹预防术后不良事件的有效性尚未达成共识, 本文通过合并既往分析得出结论: 钛夹可预防结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生, 但对术后穿孔的预防作用不大。

**文献来源:** 高利英, 刘希樵, 黄宣. 钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件疗效的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(15): 710-718  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/710.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.710>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第4大恶性肿瘤, 早期对结直肠息肉行内镜下治疗可以降低CRC的发生率与死亡率<sup>[1-3]</sup>。目前认为几乎所有结直肠息肉均可通过内镜下切除来治疗, 大多数结肠息肉 $< 10$  mm, 可通过常规的圈套息肉切除术安全有效地切除; 而内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)多用于治疗 $\geq 20$  mm的扁平无蒂息肉<sup>[4]</sup>。

消化道息肉的内镜下治疗虽已在国内得到广泛实施, 但结肠镜下息肉切除术后仍会发生诸如出血、穿孔和感染等不良事件<sup>[5]</sup>。出血包括术中出血与术后迟发性出血, 术中出血可内镜下凝结、机械疗法或使用稀肾上腺素注射液进行止血; 而对术后迟发性出血尚无明确预防措施。迟发性出血是指在息肉切除术后30 d内发生的出血, 且需急诊、住院或再次介入进一步治疗<sup>[4]</sup>。据报道术后迟发性出血的发生率约为1%-6%<sup>[6-8]</sup>。结肠穿孔亦是结肠息肉切除术后最严重的并发症之一, 虽然穿孔发生的总体风险较低, 仅为0.2%-1.2%, 但其较高的死亡率与高昂的治疗费用同样需引起我们重视<sup>[9,10]</sup>。目前已有多项关于钛夹预防结直肠息肉术后不良事件疗效的研究, Chang等<sup>[11]</sup>认为钛夹预防性夹闭创面可加快创面愈合, 减少结直肠息肉术后不良事件的发生<sup>[12,13]</sup>, 而Shioji等<sup>[14]</sup>发现钛夹对预防术后不良事件无明显作用<sup>[15,16]</sup>。根据2017年欧洲胃肠道内窥镜学会指南, 不推荐常规钛夹钳夹或其他预防措施防止结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生; 同时建议术后仔细检查创面, 若发现穿孔征象或存在危险因素时, 可予钛夹闭合创面以预防术后穿孔<sup>[4]</sup>。Nishizawa等<sup>[17]</sup>和Ayoub等<sup>[18]</sup>曾报道关于预防性



钳夹疗效的Meta分析研究, 但二者研究结果不一致, 且近年来又有多项较高质量的RCT研究纳入<sup>[13,19,20]</sup>. 因此, 为客观公正地评价钛夹对结直肠息肉术后的不良事件发生的预防作用, 我们收集了所有与钛夹预防结直肠息肉术后不良事件相关的随机对照试验进行Meta分析.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)研究设计: 随机对照试验; (2)研究对象: 年龄、性别不限; (3)干预措施: 钛夹组(研究组)在结直肠息肉切除术后使用钛夹预防性夹闭创面; 非钛夹组(对照组)为术中不使用钛夹夹闭创面; (4)结局指标: 术后迟发性出血、穿孔的发生率.

1.1.2 排除标准: (1)动物实验; (2)重复发表的文献; (3)数据不完整、无法利用的文献; (4)结局指标不明确的文献; (5)非随机对照试验.

### 1.2 方法

1.2.1 文献检索: 计算机和手工检索PubMed、EMBASE、Cochrane library、万方, 检索日期为建库日期至2020-04. 英文检索词包括“endoscopic mucosal resection or EMR”、“endoscopic submucosal dissection or ESD”、“endoscopic resection or polyp removal or polyp resection or polypectomy”、“hemoclip or blood vessel clip or clip or titanium clip or surgical clamps”, 中文检索词为“内镜下黏膜切除术”、“内镜黏膜下剥离术”、“息肉切除术”、“ESD”、“EMR”、“钛夹”, 同时查阅纳入文献的参考文献, 以补充可能会遗漏的随机对照试验. 根据纳入标准和排除标准, 由其中两名研究员根据检索词分别进行独立检索, 首先删除重复文献, 再根据标题和摘要进行初筛, 排除不符合的文献, 筛选可能纳入的文献, 然后对可能纳入的文献进行全文阅读, 筛选出纳入的文献, 不确定或者存在争议的文献由第三者进行判断.

1.2.2 数据提取与质量评价: 独立提取数据, 并由另一位审阅者对其准确性进行了验证. 任何分歧均以协商一致的方式解决. 从每项研究中提取以下数据: 第一作者, 出版年, 研究设计, 国家, 研究人数, 息肉数目, 年龄, 性别, 手术方式, 息肉大小, 迟发性出血率, 穿孔发生率.

使用Cochrane风险偏倚评估工具评价纳入研究的质量, 分别由两位作者对纳入的研究进行评估. 同样, 如果双方意见不统一, 那么通过讨论来解决, 如果讨论后仍不能确定, 则请第三方介入, 投票决定意见分歧.

1.2.3 敏感性分析: 将纳入研究逐一排除后, 对剩余研究进行Meta分析, 评价汇总敏感性与特异性, 若结果变化不大, 则说明纳入研究的稳定性好; 若结果变化大, 则说

明纳入研究的稳定性差.

**统计学处理** 采用Revman 5.3软件进行Meta分析, 首先使用 $I^2$ 进行异质性检验, 如果 $I^2 \geq 50\%$ , 则认为存在异质性, 可采用随机效应模型. 如果 $I^2 < 50\%$ , 则认为不存在异质性, 可采用固定效应模型. 对术后迟发性出血、穿孔的发生率采用RR和95%CI进行Meta分析, 并绘制森林图. 偏倚分析: 分别以纳入Meta分析的迟发性出血、穿孔的发生率RR值为横坐标, 以SE (logRR)为纵坐标绘制漏斗图, 通过观察其对称性, 评估发表偏倚的影响.

## 2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的特征 计算机检索共检索出3979篇文章, 通过阅读文献标题和摘要后排除不符合标准的文献3434篇, 重复文献518篇, 通过全文阅读剔除文献20篇, 最终纳7篇随机对照试验<sup>[12-14,20-23]</sup>, 共计3777例患者, 其中1880例患者术中不使用钛夹预防性夹闭创面(钛夹组), 1897例患者术中不使用钛夹夹闭创面(非钛夹组). 具体检索过程见图1, 纳入文献的特征见表1.

2.2 文献质量评价 总体而言, 本次报告纳入的7项RCT研究的偏倚风险较低. 所有7项RCT研究均描述了用于随机序列产生和分配隐藏的特定方法, 7项RCT研究中的均未实施单盲或双盲, 因此实施偏倚与测量偏倚均为高风险. 此外, 所有7项RCT都可以充分评估不完整的结果, 避免选择性报告结果, 并且没有其他偏倚. 具体风险偏倚结果见图2.

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 迟发性出血率: Albeniz 2019等7项研究均报道了迟发性出血率, 钛夹组与非钛夹组迟发性出血率分别为2.55%和4.48%, 根据Meta分析结果显示, 各研究组之间异质性较小, 采用固定效应模型进行合并, 得RR值为0.57 (95%CI: 0.40-0.80),  $P = 0.001$ , 有统计学差异, 表明使用钛夹预防性夹闭创面可减少结直肠息肉切除术后迟发性出血率, 见图3.

2.3.2 术后穿孔率: Albeniz 2019等4项研究报道了术后穿孔率, 钛夹组与非钛夹组术后穿孔率分别为0.66%和1.04%, 根据Meta分析结果显示, 各研究组之间不存在异质性, 采用固定效应模型进行合并, 得RR值为0.63 (95%CI: 0.21-1.92),  $P = 0.42$ , 没有统计学差异. 表明钛夹预防性夹闭创面不能减少结直肠息肉术后穿孔率, 见图4.

2.3.3 不同息肉大小对于术后迟发性出血率的亚组分析: 4项RCT研究提供了息肉大小与术后迟发性出血的可用数据, 其中Albeniz 2019等2项研究中提取到息肉 $<20$  mm的相关数据, 包括钛夹组574例, 非钛夹组580例; Matsumoto 2016等2项研究中提取到结直肠息肉 $\geq 20$  mm的相关数据, 包括钛夹组908例, 非钛夹组914例. 根

表 1 纳入研究基本特征

| Ref.                              | 国家  | 手术方式      | 纳入息肉的大小  | 组别   | 平均年龄 | 性别(男/女) | 参与人数 | 息肉数目 | 息肉大小 (mm)   | 迟发性出血 | 穿孔 |
|-----------------------------------|-----|-----------|----------|------|------|---------|------|------|-------------|-------|----|
| Shioji等 <sup>[14]</sup> , 2003    | 日本  | EMR       | <20 mm   | 钛夹组  | 64   | 118/38  | 156  | 205  | 7.8 (3.9)   | 2     |    |
|                                   |     |           |          | 非钛夹组 | 63   | 130/17  | 147  | 208  | 7.8 (4.1)   | 2     |    |
| Tominaga等 <sup>[23]</sup> , 2014  | 日本  | EMR       | >5 mm    | 钛夹组  | 67   | 151/60  | 211  |      | 7.7 (5-30)  | 4     |    |
|                                   |     |           |          | 非钛夹组 | 67   | 148/68  | 216  |      | 8.5 (5-35)  | 9     |    |
| Zhang等 <sup>[12]</sup> , 2015     | 中国  | EMR或ESD   | 10-40 mm | 钛夹组  | 68   | 112/62  | 174  |      |             | 2     | 1  |
|                                   |     |           |          | 非钛夹组 | 64   | 107/67  | 174  |      |             | 12    | 1  |
| Osada等 <sup>[21]</sup> , 2016     | 日本  | ESD       |          | 钛夹组  | 69   | 9/4     | 13   | 13   |             | 0     | 0  |
|                                   |     |           |          | 非钛夹组 | 66   | 7/6     | 13   | 13   |             | 0     | 0  |
| Matsumoto等 <sup>[22]</sup> , 2016 | 日本  | EMR或息肉切除术 | <20 mm   | 钛夹组  | 65   | 534/218 | 752  | 1636 | 10.7 (5.5)  | 18    |    |
|                                   |     |           |          | 非钛夹组 | 66   | 513/234 | 747  | 1728 | 9.6 (5.3)   | 15    |    |
| Pohl等 <sup>[20]</sup> , 2019      | 美国  | EMR       | ≥20 mm   | 钛夹组  | 65   | 265/190 | 455  | 490  | 30          | 16    | 3  |
|                                   |     |           |          | 非钛夹组 | 65   | 282/182 | 464  | 499  | 28          | 33    | 6  |
| Albeniz 2019                      | 西班牙 | EMR       | ≥20 mm   | 钛夹组  | 73   | 61/58   | 119  |      | 36.1 (14.3) | 6     | 1  |
|                                   |     |           |          | 非钛夹组 | 71   | 73/43   | 116  |      | 37.3 (12.9) | 14    | 1  |

EMR: 内镜下黏膜切除术; ESD: 内镜黏膜下剥离术。

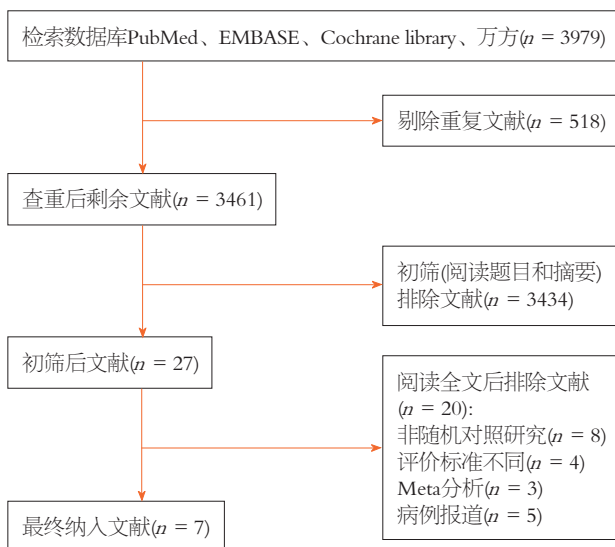


图 1 文献筛选流程图。

据息肉的不同大小进行亚组分组(见图5, 结果表明钛夹对预防结直肠息肉术后出血的作用, 主要体现在 $\geq 20$  mm的息肉上, 对 $<20$  mm息肉的预防作用不大( $RR = 1.18$ ,  $95\%CI: 0.62-2.23$ ,  $P = 0.62$ ;  $RR = 0.47$ ,  $95\%CI: 0.29-0.77$ ,  $P = 0.003$ ).

2.3.4 不同部位息肉对于术后迟发性出血的亚组分析: 将盲肠、升结肠及肝曲定义为近端结肠, 剩余为远端结肠。Albeniz 2019等3项RCT研究提供了息肉部位与术后迟发性出血的可用数据, 其中近端结肠的相关数据, 包括钛夹组339例, 非钛夹组414例; 远端结肠的相关数

据, 包括钛夹组248例, 非钛夹组179例。根据息肉的不同位置进行亚组分组(见图6), 结果表明钛夹对近端结肠息肉与远端结肠息肉切除术后的预防迟发性出血作用无明显差异( $RR = 0.57$ ,  $95\%CI: 0.18-1.80$ ,  $P = 0.34$ ;  $RR = 0.78$ ,  $95\%CI: 0.06-10.33$ ,  $P = 0.85$ ).

2.4 敏感性分析 逐一排除每一个文献后进行Meta分析, 结果显示敏感性和特异性未见明显改变, 表明纳入文献稳定性好。

2.5 发表偏倚分析 钛夹组与非钛夹组术后迟发性出血率的漏斗图不对称, 提示可能存在发表偏倚(图7)。

### 3 讨论

迟发性出血、穿孔是结直肠息肉切除术后常见的并发症, 目前关于钛夹预防作用的有效性尚未达成共识, 本项Meta分析显示, 结直肠息肉切除术后使用钛夹夹闭创面可预防术后迟发性出血的发生, 但对结肠穿孔的预防效果不大。

理论上讲, 息肉切除术后钛夹夹闭创面可减少黏膜下组织暴露于结肠腔, 加快创面愈合, 减少出血与穿孔的发生, 但亦有钛夹掉落导致黏膜破坏引发术后出血的风险<sup>[12,24,25]</sup>。近年来多项病例对照试验与RCT研究均试图探究钛夹对息肉切除术后的预防作用<sup>[11,13,19,20,26]</sup>, 本次研究中纳入了7项RCT研究。有研究表明, 术后迟发性出血的影响因素包括患者年龄, 基础疾病, 术前使用抗血小板或抗凝剂, 病变大小与位置等多种因素<sup>[27-29]</sup>, 尤其是病变 $\geq 20$  mm者<sup>[30,31]</sup>, 因此本研究亚组分析了钛夹夹

|                | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Albeniz 2019   | +                                           | +                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Matsumoto 2016 | +                                           | +                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Osada 2016     | +                                           | +                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Pohl 2019      | +                                           | +                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Shioji 2003    | +                                           | +                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Tominaga 2014  | +                                           | +                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Zhang 2015     | +                                           | +                                       | -                                                         | -                                               | +                                        | +                                    | +          |

图 2 文献质量评价表.

闭创面对不同大小与部位的息肉预防迟发性出血的效果. 同样, 术后穿孔的发生很大程度上取决于病变大小与手术技术, 其他包括患者年龄、合并症、病变的形态与位置等, 但因纳入研究的术后穿孔率很低, 故本研究未对穿孔行进一步亚组分析. 本项Meta分析发现, 钛夹预防性夹闭创面可减少结直肠息肉切除术后的迟发性出血率, 且预防作用主要体现在 $\geq 20$  mm的病变中, 而对不同部位息肉的预防效果无明显差异, 此外钛夹对术后穿孔的预防作用不大.

Nishizawa等<sup>[17]</sup>曾报道了对结直肠息肉切除术后预防性钳夹疗效的Meta分析, 总纳入7项RCT, 共计3059例患者, 结果表明钛夹组(2.1%)与无钛夹组(2.7%)二者的迟发性出血率相似( $OR = 0.76$ , 95%CI: 0.39-1.47,  $P = 0.41$ ). 这与本研究分析结果不同, 分析原因Nishizawa等<sup>[17]</sup>人纳入RCT研究中所包含的息肉大小几乎均 $< 20$  mm, 且其中2项研究评价标准不同. 同样, 当本次Meta分析仅包含息肉 $< 20$  mm时, 钛夹对预防术后迟发性出血亦无效( $RR = 1.18$ , 95%CI: 0.62-2.23,  $P = 0.62$ ), 故可以解释Nishizawa等<sup>[17]</sup>人的分析结果. Ayoub等人<sup>[18]</sup>也曾报道了相关Meta分析, 总纳入6项病例对照试验, 7项RCT, 提取息肉 $\geq 20$  mm相关数据, Meta分析同本研究结果一致, 表明钛夹组能降低结直肠息肉术后迟发性出血率( $OR =$

0.24, 95%CI: 0.12-0.50,  $P < 0.001$ ); 同样提取钛夹预防术后穿孔相关数据, 结果同本研究一致, 亦无明显预防效果( $OR = 1.05$ ; 95%CI: 0.15-7.48,  $P = 0.96$ ). Ayoub等人的研究纳入了病例对照试验, 且其中3项RCT研究评价标准不同, 相比其本研究新增了近年来相关RCT并剔除了不同评价标准的研究, 结果更有信服力.

这项Meta分析有几个优势, 首先该研究是仅针对RCT的Meta分析, 且在纳入文献上新纳入了近年来2项高质量RCT; 其次, 鉴于迟发性出血常出现在较大息肉切除术后, 本研究分析了不同大小的息肉对预防性夹闭创面的效果, 并欣喜的发现钛夹对预防息肉切除术后迟发性出血的作用主要体现在 $\geq 20$  mm的息肉中. 但本研究仍存在一些不足, 首现纳入研究的手术方式主要为EMR, 而EMR、ESD及常规息肉切除术三者之间有明显区别<sup>[32-34]</sup>, 因此需要更多研究进一步明确; 其次, 缺乏有关患者术前抗血小板药物的使用、息肉形态的数据, 无法评价关于迟发性出血其他重要影响因素在本研究中的作用; 最后, 虽然结果表明钛夹对预防息肉切除术后出血有明显疗效, 但需考虑成本与效益关系后才能最终指导临床实践.

总之, 这项Meta分析表明, 预防性钳夹可减少结直肠息肉切除术后迟发性出血率, 且其预防作用主要体现在 $\geq 20$  mm的病变中, 但对术后穿孔的预防作用不大. 但仍需要更多高质量的试验, 以进一步确息肉切除术后迟发性出血的风险因素, 并帮助实施具有成本效益的预防策略.

文章亮点

实验背景

结直肠息肉是消化道最常见的疾病之一, 著名的“大肠腺瘤到癌顺序演变的分子遗传学模式”, 表明大多数结直肠癌由腺瘤性息肉癌变而来. 因此, 通过内窥镜技术对结肠息肉的早期检出并及时治疗对防治结肠癌具有重要意义. 而目前结直肠息肉切除术后出血、穿孔等发生率仍较高, 故有必要探究降低息肉切除术后不良事件发生率的有效预防措施.

实验动机

有研究提示钛夹夹闭创面可以加快创口愈合预防结直肠息肉术后不良事件的发生, 但对此尚未达成共识. 目前国内相关研究报道较少, 至今尚未有相关Meta分析的研究报道. 本研究可通过明确钛夹预防作用的有效性, 对未来临床实践提供理论依据.

实验目标

通过合并既往国内外相关研究, 探究钛夹夹闭创面对预



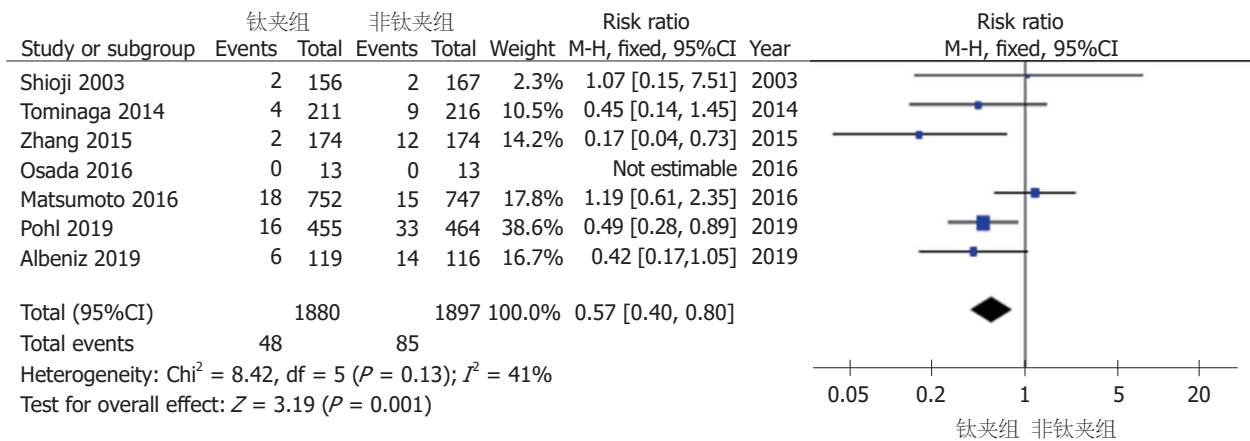


图 3 钛夹组与非钛夹组迟发性出血率比较的Meta分析。

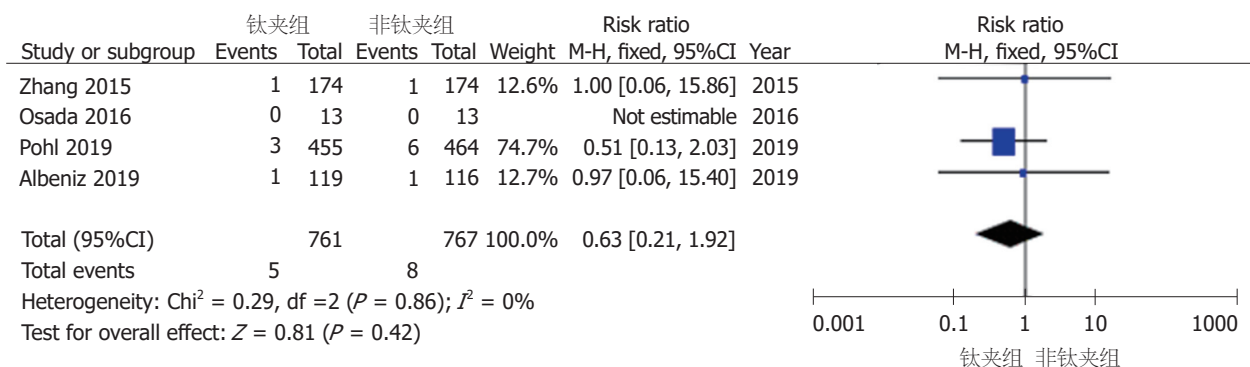


图 4 钛夹组与非钛夹组术后穿孔率比较的Meta分析。

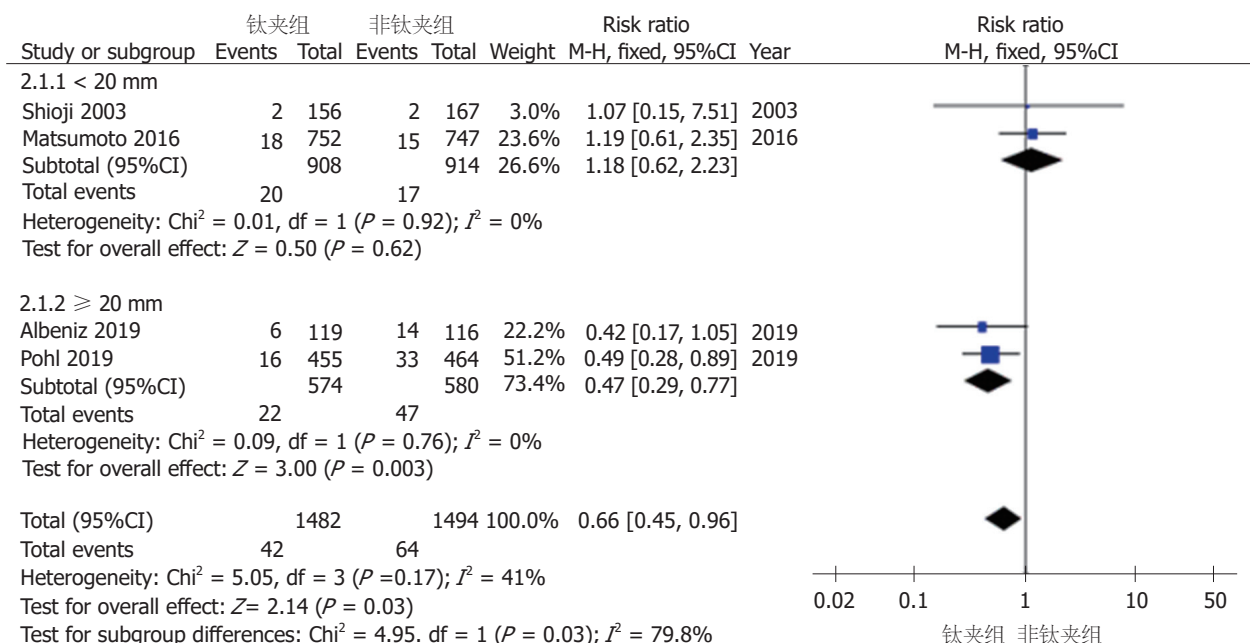


图 5 不同息肉大小对于术后迟发性出血发生率的亚组分析森林图。

防结直肠息肉术后不良事件的疗效, 为提高结直肠息肉切除术的安全性提供临床依据。

### 实验方法

通过检索PubMed、EMBASE、Cochrane library、万方等

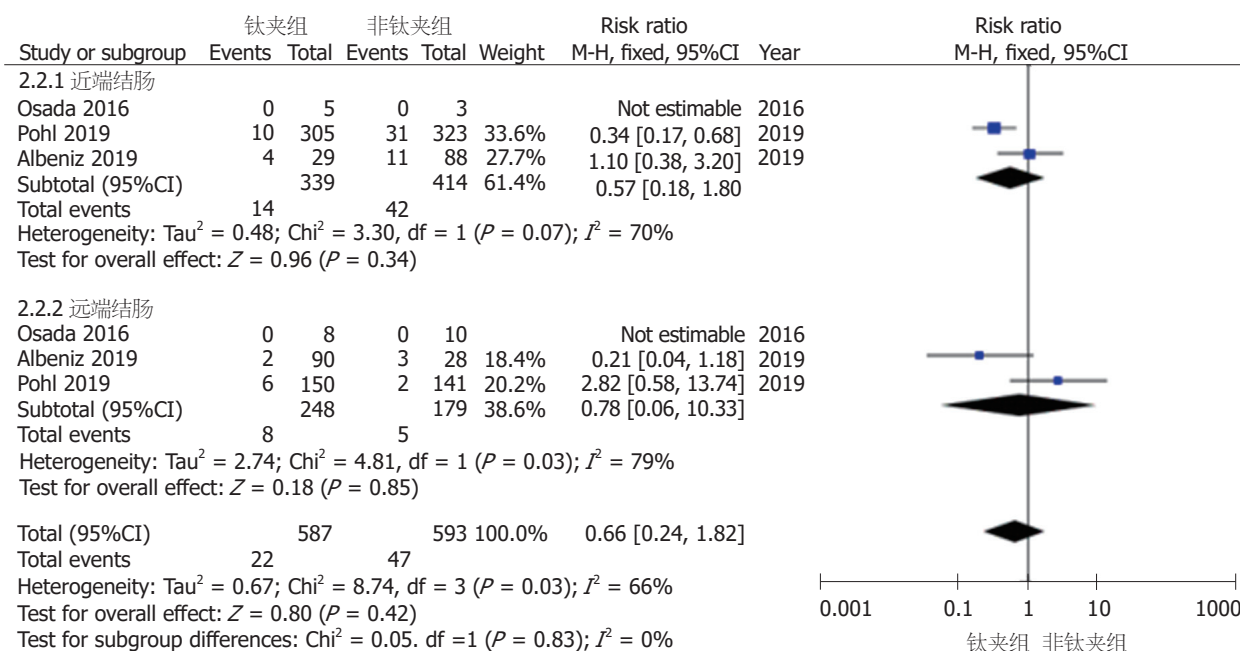


图 6 不同部位息肉对于术后迟发性出血发生率的亚组分析森林图。

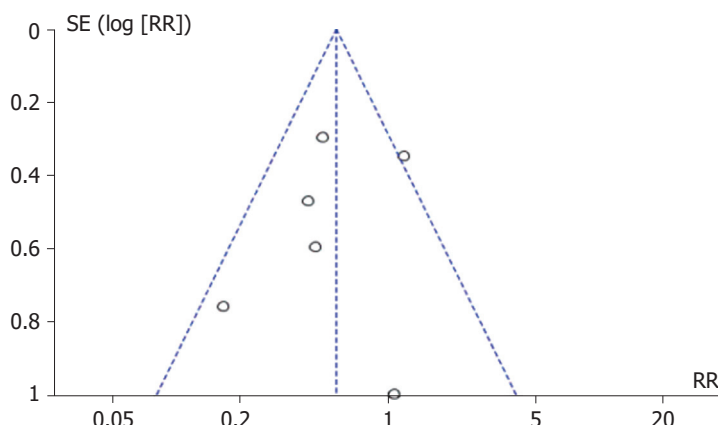


图 7 钛夹组与非钛夹组术后迟发性出血率比较的漏斗图。

中英文数据库, 收集钛夹预防结直肠息肉切除术后不良事件的所有文献, 应用Revman 5.3软件进行Meta分析。

## 实验结果

本项Meta分析结果显示, 钛夹预防性夹闭创面可以减少结直肠息肉切除术后迟发性出血的发生, 其中钛夹对不同大小的息肉的疗效不同, 对预防 $\geq 20$  mm的病变术后出血的效果更佳, 但钛夹对结直肠息肉术后穿孔的预防作用不大。

## 实验结论

既往已有研究试图明确钛夹对预防结直肠息肉切除术后不良事件的疗效, 但结论并不一致。本项研究结果显示钛夹可以预防息肉切除术后不良事件的发生, 尤其对

预防术后迟发性出血有明显疗效, 这为今后指导临床实践提供重要依据。

## 展望前景

本次的Meta分析有一些不足, 部分纳入研究数据获取不全, 质量不高, 导致部分结果存在异质性。因此今后研究中仍需要更多高质量的文献, 以进一步确息肉切除术后不良事件的风险因素, 并帮助实施具有成本效益的预防策略。

## 4 参考文献

- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- Song M, Emilsson L, Bozorg SR, Nguyen LH, Joshi AD, Staller

- K, Naylor J, Chan AT, Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: a Swedish record-linkage study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 537-547 [PMID: 32192628 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30009-1]
- 3 Zaubler AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
- 4 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569]
- 5 Sethi A, Song LM. Adverse events related to colonic endoscopic mucosal resection and polypectomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 55-69 [PMID: 25442958 DOI: 10.1016/j.giec.2014.09.007]
- 6 Burgess NG, Williams SJ, Hourigan LF, Brown GJ, Zanati SA, Singh R, Tam W, Butt J, Byth K, Bourke MJ. A management algorithm based on delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1525-1533 [PMID: 24480678 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.026]
- 7 Albéniz E, Fraile M, Ibáñez B, Alonso-Aguirre P, Martínez-Ares D, Soto S, Gargallo CJ, Ramos Zabala F, Álvarez MA, Rodríguez-Sánchez J, Múgica F, Nogales Ó, Herreros de Tejada A, Redondo E, Pin N, León-Brito H, Pardeiro R, López-Roses L, Rodríguez-Téllez M, Jiménez A, Martínez-Alcalá F, García O, de la Peña J, Ono A, Alberca de Las Parras F, Pellisé M, Rivero L, Saperas E, Pérez-Roldán F, Pueyo Royo A, Eguaras Ros J, Zúñiga Ripa A, Concepción-Martín M, Huelin-Álvarez P, Colán-Hernández J, Cubiella J, Remedios D, Bessa I, Caserras X, López-Viedma B, Cobian J, González-Haba M, Santiago J, Martínez-Cara JG, Valdivielso E, Guarner-Argente C; Endoscopic Mucosal Resection Endoscopic Spanish Society Group. A Scoring System to Determine Risk of Delayed Bleeding After Endoscopic Mucosal Resection of Large Colorectal Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1140-1147 [PMID: 27033428 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.021]
- 8 Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, Schulman J. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006; 145: 880-886 [PMID: 17179057 DOI: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00004]
- 9 Amato A, Radaelli F, Dinelli M, Crosta C, Cengia G, Beretta P, Devani M, Lochis D, Manes G, Fini L, Paggi S, Passoni GR, Repici A; SIED Lombardy group. Early and delayed complications of polypectomy in a community setting: The SPoC prospective multicentre trial. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 43-48 [PMID: 26493629 DOI: 10.1016/j.dld.2015.09.007]
- 10 Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefing R, Birkner B, Schmitt W; Munich Gastroenterology Group. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116-1122 [PMID: 16281142 DOI: 10.1055/s-2005-870512]
- 11 Chang K, Lee BS, Tekeste T, Nguyen A, Adeyemo M, Girgis A, Kwok KK, Crowson HM, Burris AO, Attam R, Chaya CT, Durbin TE, Giap AQ, Hunt GC, Iskander J, Kao KT, Lim BS. The effect of prophylactic hemoclips on the risk of delayed post-endoscopic mucosal resection bleed for upper and lower gastrointestinal lesions: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 60 [PMID: 32143633 DOI: 10.1186/s12876-020-01199-x]
- 12 Zhang QS, Han B, Xu JH, Gao P, Shen YC. Clip closure of defect after endoscopic resection in patients with larger colorectal tumors decreased the adverse events. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 904-909 [PMID: 25975527 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.005]
- 13 Albéniz E, Álvarez MA, Espinós JC, Nogales O, Guarner C, Alonso P, Rodríguez-Téllez M, Herreros de Tejada A, Santiago J, Bustamante-Balén M, Rodríguez Sánchez J, Ramos-Zabala F, Valdivielso E, Martínez-Alcalá F, Fraile M, Elosua A, Guerra Veloz MF, Ibáñez Beroiz B, Capdevila F, Enguita-Germán M. Clip Closure After Resection of Large Colorectal Lesions With Substantial Risk of Bleeding. *Gastroenterology* 2019; 157: 1213-1221.e4 [PMID: 31362007 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.037]
- 14 Shioji K, Suzuki Y, Kobayashi M, Nakamura A, Azumaya M, Takeuchi M, Baba Y, Honma T, Narisawa R. Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 691-694 [PMID: 12709699 DOI: 10.1067/mge.2003.193]
- 15 Dokoshi T, Fujiya M, Tanaka K, Sakatani A, Inaba Y, Ueno N, Kashima S, Goto T, Sasajima J, Tominaga M, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. A randomized study on the effectiveness of prophylactic clipping during endoscopic resection of colon polyps for the prevention of delayed bleeding. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 490272 [PMID: 25722979 DOI: 10.1155/2015/490272]
- 16 Mori H, Kobara H, Nishiyama N, Fujihara S, Matsunaga T, Ayaki M, Chiyo T, Masaki T. Simple and reliable treatment for post-EMR artificial ulcer floor with snare cauterization for 10- to 20-mm colorectal polyps: a randomized prospective study (with video). *Surg Endosc* 2015; 29: 2818-2824 [PMID: 25480613 DOI: 10.1007/s00464-014-3983-y]
- 17 Nishizawa T, Suzuki H, Goto O, Ogata H, Kanai T, Yahagi N. Effect of prophylactic clipping in colorectal endoscopic resection: A meta-analysis of randomized controlled studies. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 859-867 [PMID: 29026600 DOI: 10.1177/2050640616687837]
- 18 Ayoub F, Westerveld DR, Forde JJ, Forsmark CE, Draganov PV, Yang D. Effect of prophylactic clip placement following endoscopic mucosal resection of large colorectal lesions on delayed polypectomy bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2251-2263 [PMID: 31143075 DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2251]
- 19 Soh JS, Seo M, Kim KJ. Prophylactic clip application for large pedunculated polyps before snare polypectomy may decrease immediate postpolypectomy bleeding. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 68 [PMID: 32164613 DOI: 10.1186/s12876-020-01210-5]
- 20 Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, Elmunzer BJ, Khashab MA, Sanaei O, Al-Kawas FH, Gordon SR, Mathew A, Levenick JM, Aslanian HR, Antaki F, von Renteln D, Crockett SD, Rastogi A, Gill JA, Law RJ, Elias PA, Pellise M, Wallace MB, Mackenzie TA, Rex DK. Clip Closure Prevents Bleeding After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 977-984.e3 [PMID: 30885778 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.019]
- 21 Osada T, Sakamoto N, Ritsuno H, Murakami T, Ueyama H, Matsumoto K, Shibuya T, Ogihara T, Watanabe S. Closure with clips to accelerate healing of mucosal defects caused by colorectal endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2016; 30: 4438-4444 [PMID: 26895895 DOI: 10.1007/s00464-016-4763-7]
- 22 Matsumoto M, Kato M, Oba K, Abiko S, Tsuda M, Miyamoto



- S, Mizushima T, Ono M, Omori S, Takahashi M, Ono S, Mabe K, Nakagawa M, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Sakamoto N. Multicenter randomized controlled study to assess the effect of prophylactic clipping on post-polypectomy delayed bleeding. *Dig Endosc* 2016; 28: 570-576 [PMID: 27018874 DOI: 10.1111/den.12661]
- 23 Tominaga N, Tanaka Y, Higuchi T. The effect of hemostasis clipping post endoscopic mucosal resection of colorectal polyps. *Gastroenterol Endosc*, 2014; 56: 15-20
- 24 Turan AS, Ultee G, Van Geenen EJM, Siersema PD. Clips for managing perforation and bleeding after colorectal endoscopic mucosal resection. *Expert Rev Med Devices* 2019; 16: 493-501 [PMID: 31109217 DOI: 10.1080/17434440.2019.1618707]
- 25 Ponugoti PL, Rex DK. Clip retention rates and rates of residual polyp at the base of retained clips on colorectal EMR sites. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 530-534 [PMID: 27460391 DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.037]
- 26 Feagins LA, Smith AD, Kim D, Halai A, Duttala S, Chebaa B, Lunsford T, Vizuete J, Mara M, Mascarenhas R, Meghani R, Kundrotas L, Dunbar KB, Cipher DJ, Harford WV, Spechler SJ. Efficacy of Prophylactic Hemoclips in Prevention of Delayed Post-Polypectomy Bleeding in Patients With Large Colonic Polyps. *Gastroenterology* 2019; 157: 967-976.e1 [PMID: 31158369 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.003]
- 27 Park SK, Seo JY, Lee MG, Yang HJ, Jung YS, Choi KY, Kim H, Kim HO, Jung KU, Chun HK, Park DI. Prospective analysis of delayed colorectal post-polypectomy bleeding. *Surg Endosc* 2018; 32: 3282-3289 [PMID: 29344790 DOI: 10.1007/s00464-018-6048-9]
- 28 Jaruvongvanich V, Prasitlumkum N, Assavapongpaiboon B, Suchartlikitwong S, Sanguankeo A, Upala S. Risk factors for delayed colonic post-polypectomy bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1399-1406 [PMID: 28779355 DOI: 10.1007/s00384-017-2870-0]
- 29 Gimeno-García AZ, de Ganzo ZA, Sosa AJ, Pérez DN, Quintero E. Incidence and predictors of postpolypectomy bleeding in colorectal polyps larger than 10 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 520-526 [PMID: 22465971 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350fcd5]
- 30 Sawhney MS, Salafit N, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008; 40: 115-119 [PMID: 18253906 DOI: 10.1055/s-2007-966959]
- 31 Fujiya M, Sato H, Ueno N, Sakatani A, Tanaka K, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Moriichi K, Watari J, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of cold vs hot polypectomy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5436-5444 [PMID: 27340361 DOI: 10.3748/wjg.v22.i23.5436]
- 32 Ma MX, Bourke MJ. Complications of endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in the colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 749-767 [PMID: 27931634 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.09.009]
- 33 Chen WC, Wallace MB. Endoscopic management of mucosal lesions in the gastrointestinal tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 481-495 [PMID: 26581857 DOI: 10.1586/17474124.2016.1122520]
- 34 Amato A, Radaelli F, Correale L, Di Giulio E, Buda A, Cennamo V, Fuccio L, Devani M, Tarantino O, Fiori G, De Nucci G, De Bellis M, Hassan C, Repici A; Bowell Group. Intra-procedural and delayed bleeding after resection of large colorectal lesions: The SCALP study. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1361-1372 [PMID: 31839962 DOI: 10.1177/2050640619874176]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



## 中医药对肠道微生态的影响

唐圆, 谭周进

唐圆, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

唐圆, 硕士研究生, 主要从事微生物学研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由唐圆完成; 谭周进审核.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学. [tanzhijin@sohu.com](mailto:tanzhijin@sohu.com)

收稿日期: 2020-04-23

修回日期: 2020-06-24

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-08-08

### Influence of traditional Chinese medicine on intestinal microecology

Yuan Tang, Zhou-Jin Tan

Yuan Tang, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. [tanzhijin@sohu.com](mailto:tanzhijin@sohu.com)

Received: 2020-04-23

Revised: 2020-06-24

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-08-08

### Abstract

Traditional Chinese medicine (TCM) therapy (TCM therapy, acupuncture therapy, massage therapy, etc.) has been widely used in clinical practice with significant curative effects. Numerous studies show that the prevention, occurrence, and treatment of many diseases

are related to intestinal microecology, and more and more studies on the relationship between TCM and intestinal microecology are being conducted. The basic theory of TCM is consistent with many theories and viewpoints of microecology. Based on their basic theories, we review the relationship between traditional Chinese medicine treatment and intestinal microecology in this paper by exploring the mechanism of using TCM to treat clinical diseases from the perspective of intestinal microecology and discussing the influence of TCM treatment methods on intestinal microecology, with an aim to promote the modernization and wider application of TCM.

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

**Key Words:** Traditional Chinese medicine therapy; Intestinal microecology; Intestinal flora; Acupuncture

**Citation:** Tang Y, Tan ZJ. Influence of traditional Chinese medicine on intestinal microecology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 719-724

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/719.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.719>

### 摘要

中医药(traditional Chinese medicine, TCM)治疗(中药治疗、针灸治疗、推拿治疗等)在临床上应用广泛、疗效显著,同时越来越多的研究表明众多疾病的预防、发生和治疗都与肠道微生态有关,TCM与肠道微生态关系的研究也越来越多. TCM治疗的基础理论与微生物学的很多理论和观点一致,从两者一致的基础理论出发,对TCM治疗与肠道微生态的关系进行综述,对从肠道微生态出发探讨TCM治疗临床疾病的机理具有重要意义.本文论述TCM治疗与肠道微生态的关系,以及TCM治疗对肠道微生态的影响,以此为中医治疗的传统手段治疗肠道微生态相关的

疾病提供新的理论与依据.旨在促进TCM的现代化研究,促进TCM的临床应用和全球化.

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

关键词: 中医药治疗; 肠道微生态; 肠道菌群; 针灸

**核心提要:** 本文总结了常见中医药(traditional Chinese medicine, TCM)治疗手段在治疗不同疾病时,对肠道微生态的影响.基于肠道微生态与机体的关系和中医的整体理论,建立不同TCM治疗手段与肠道微生态的关系,以建立TCM治疗与肠道微生态更加完善的理论体系.

**文献来源:** 唐圆, 谭周进. 中医药对肠道微生态的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 719-724

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/719.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.719>

## 0 引言

中医微生态学使中医与现代医学产生了一个新的结合点,中医学基本理论在很大程度上与微生物学的很多基本观点存在着许多方向一致的观点<sup>[1]</sup>,如微生态学中的微生态系统论与中医学中的中医脏象学说、微生态系统失调与中医中的邪正盛衰等都存在着诸多相似的理论,为现代医学的研究提供了新的理论方法<sup>[2]</sup>.

古老中医学博大精深,主要从整体出发,把天、地、人三者合为一个整体,对人体的生理病理、发病原因、以及治疗方法进行了系统阐述,有了一个比较完整的理论体系,微生态学很多理论也要借用中医学理论,以中医学理论为依据<sup>[3]</sup>.机体的肠道微生态是机体整体生态系统的子系统之一,微生态系统与机体存在着整体与局部的关系,同样,肠道微生态系统与机体也是整体与局部的关系,局部与整体相互联系.

中医药(traditional chinese medicine, TCM)是运用中医基本理论治疗各类疾病的手段,包括药物治疗<sup>[4]</sup>、针灸疗法<sup>[5]</sup>、推拿疗法、外治疗法、饮食疗法、意疗法等<sup>[6]</sup>.肠道微生态的调节与这些中医治疗手段的“扶正祛邪”理论具有相通之处.疾病状态肠道微生物群失调,有害菌(邪气)取胜,微生态系统由正气(平衡)转化为邪气(失平衡),而通过各种中医治疗方法可以“扶正祛邪”,纠正肠道微生态系统紊乱,达到治疗疾病的目的<sup>[7]</sup>.

## 1 肠道微生态与机体的关系

20世纪70年代出现的新型学科微生态学给人类深入探究生理、病理以及临床疾病的研究开辟了新的道路、提供了新的方法和思路.微生态学的出现促进了医学的

发展,具有良好的发展前景<sup>[8]</sup>.人类肠道微生态是由数以万计的微生物组成的微生物生态系统,肠道微生态中细胞的数量约是机体细胞数量的十倍<sup>[9]</sup>,机体肠道中存在着种类丰富、数量繁多的微生物,细菌、古生菌和真菌是肠道微生物的主要组成部分<sup>[10]</sup>,参与肠道内的各种消化反应以及免疫反应<sup>[11]</sup>.肠道微生态系统由微生物群、宿主以及肠道环境组成,三者构建了一个有机整体,三者相互依存、相互影响,三者之间存在着一个动态平衡,当受到外来因素影响时,稳态被打破,机体会出现一系列反应,最终会影响机体健康,如2型糖尿病的发生是由饮食结构导致营养过剩引起肠道微生态系统紊乱,影响肠道微生物参与胆汁酸、短链脂肪酸等的代谢,引发低水平炎症,最终影响机体代谢功能,诱发2型糖尿病<sup>[12]</sup>.由于肠道微生物生态系统的菌群种类繁多、数量巨大,作用强大,肠道微生态具有拮抗、免疫、营养、抗肿瘤以及抗衰老等生理作用<sup>[13]</sup>,可以影响机体的代谢、免疫、营养等功能.人体的肠道微生物生态系统已经成为了预防和治疗众多疾病的靶点.

## 2 中医中药对肠道微生态的影响

**2.1 中药与肠道微生态的相互影响** 中医治疗中有很多中草药及其复方对肠道菌群具有调节作用,中草药及其复方中的化学成分与肠道微生态之间相互作用、相互影响,在药物疗效发挥过程中具有关键作用.一方面,肠道菌群对中药进行代谢,中药的药效会增加或降低,甚至代谢产物会出现毒性作用<sup>[14]</sup>.肠道菌群对口服药物进行水解(水解糖苷键、酯键)、氧化、还原、脱酰基、脱烷基反应等,如栀子苷在肝脏中不能分解,但在肠道菌群的催化下水解为京尼平发挥药效<sup>[15]</sup>;人参皂苷具有抗血栓、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化等多种药理作用,口服进入机体后在肠道菌群的作用下发生脱糖反应,产生便于吸收、发挥药效的次级苷或苷元,如人参皂苷Rg1经肠道微生物代谢后产生脱糖基的人参皂苷Rd,从而发挥抗癌活性<sup>[16]</sup>.

另一方面,药物能通过调节肠道微生物结构来治疗疾病,与此同时,菌群结构的改变也会影响肠道菌群对中药的代谢能力,从而影响中药与肠道菌群的相互作用.如纳米山药多糖能够提高盐酸林可霉素导致的肠道菌群失调大鼠体内优势菌群的数量,从而恢复肠道微生物结构<sup>[17]</sup>.已经有大量研究发现,中草药及其复方的化学成分可以通过调节肠道微生态系统,与肠道微生态系统之间相互作用来调节机体的生理,从而达到治疗疾病的目的<sup>[15]</sup>.中药在肠道内可以发挥“扶正祛邪的作用”,即对有益菌有利,促进益生菌的生长,而抑制有害菌的生长和繁殖如补益类中药如党参、茯苓等能够



促进益生菌的生长和繁殖, 有研究证明, 口服党参, 机体肠道内乳杆菌明显增加, 而有害大肠杆菌的水平明显降低<sup>[18]</sup>; 高云等研究人员通过给予小鼠口服含有党参、茯苓等的中草药后, 小鼠肠道内的有益菌如双歧杆菌以及乳酸杆菌等的数量均明显增加, 而大肠杆菌等有害菌的数量却减少<sup>[19,20]</sup>. 因此, 肠道菌群与中药之间的作用是双向的.

**2.2 针灸治疗对肠道微生态的影响** 针灸在中国的历史已有几千年, 是中国最受青睐的辅助疗法和替代疗法, 《黄帝内经》中包括阴阳理论、五元素、气血、脉络等, 其中记载着针灸主要依据经络理论<sup>[21]</sup>, 通过针刺或点燃的艾丝刺激身体表面的某些特定的穴位, 来实现相关疾病的治疗<sup>[22]</sup>. 针灸对胃肠道的影响已经被广泛研究, 很多研究已经证明针灸对胃肠疾病有很好的疗效, 如用电针治疗胃肠动力障碍已经取得疗效, 研究发现电针刺激可以增厚胃粘膜屏障、稳定肥大细胞以及使胃泌素水平降低来保护胃粘膜等<sup>[23,24]</sup>. 针灸治疗胃肠道疾病还可以通过调节肠道微生态系统来实现, 研究发现针灸可以升高溃疡性结肠炎小鼠的肠道物种丰富度及肠道有益菌的含量, 恢复肠道微生物稳态<sup>[25]</sup>.

针灸作为治疗胃肠道疾病的手段, 不仅可以使患者的病情得到改善, 而且无毒副作用, 患者比较容易接受, 在临床的应用也十分广泛, 虽然现在针灸对肠道微生态的影响的研究还比较少, 但是临床已经报道, 溃疡性结肠炎的患者通过针灸结合微生态制剂比单用微生态制剂的疗效显著<sup>[26]</sup>. 有研究已经初步报道, 针灸可以改善机体对益生菌的利用, 而增强益生菌的疗效. 如用电针治疗结肠炎大鼠, 可提高大鼠肠道中乳酸杆菌、毛螺杆菌的含量, 降低双酶梭菌的含量, 降低结肠炎大鼠的疾病指数, 增加肠道菌群的丰度值及多样性指数<sup>[27]</sup>. 针灸刺激穴位可以使阴阳平衡, 泄其有余, 而补齐不足, 阴平阳秘, 从而达到调整虚实, 防治疾病的目的. 针灸对肠道微生态的影响是针灸治疗肠道疾病的作用机理<sup>[28,29]</sup>.

**2.3 推拿治疗对肠道微生态的影响** 推拿也是以中医基础理论为指导, 通过各种手法对人体的特定部位进行推拿, 从而达到防治疾病的目的. 中医推拿治疗胃肠道疾病主要是通过刺激腹部重要穴位, 温肾壮阳、健脾调肠和疏肝理气等途径来改善患者的肝气郁结, 气机不畅等, 不仅可以起到物理作用, 而且还起到神经方面的作用, 从而改善患者的胃肠道功能, 缓解患者腹痛、腹胀等病症, 从而实现治标又治本的目的<sup>[30]</sup>. 研究发现推拿治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrom, IBS)患者时, 使患者肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的数量增加<sup>[31]</sup>; 对2型糖尿病大鼠的肠道菌群结构有调节作用, 可增加拟杆菌、有益菌如双歧杆菌、苏黎世杆菌等

的相对丰度, 降低有害菌如布劳特氏菌、沃氏嗜胆菌、瘤胃菌等的相对丰度<sup>[32]</sup>. 推拿疗法对儿科的部分肠道疾病也具有显著疗效, 小儿推拿治疗腹泻在临床已经有了显著疗效, 有相关报道提出小儿推拿对肠道菌群有调节作用, 刘华等人通过研究证明推拿疗法可调节微生态系统, 恢复肠道微生态环境<sup>[33]</sup>. 梁锦俊等通过研究小儿非细菌性腹泻发现, 推拿可影响腹泻患者肠道中大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌等的含量<sup>[34]</sup>. 由此我们可以得知, 推拿可以通过刺激与肠道微生态相关的部位恢复肠道微生态环境来调节肠道微生态系统, 从而达到治疗疾病的目的.

中药治疗、针灸治疗、推拿治疗等的疗效与肠道微生态具有密切的关系, 其药理作用及其作用机制如表1.

### 3 中医治疗对肠道微生态的影响

**3.1 机理研究中的应用** 近年来, 宏基因组学、宏转录组学及其代谢组学、高通量测序在肠道微生态中的应用越来越广泛, 而且能够较全面的描述微生物的全貌, 我们可以通过众多方法探究肠道微生物与机体之间的生理病理, 揭示多种肠道疾病相关的分子机制, 为TCM治疗肠道微生态系统相关疾病提供理论依据, 为更好探究TCM与肠道微生物的关系提供研究基础<sup>[35]</sup>. 如对阿尔茨海默症小鼠的肠道进行宏基因测序, 发现疾病小鼠肠道微生物丰度下降, 总体而言, 宏基因组学刻画了疾病状态下小鼠肠道微生物组成及功能<sup>[36]</sup>. 中医学认为机体脏腑的生理活动是通过经络联系的, 相互协调、配合, 共同运作维持机体的正常生理活动, 若一个脏器发生病理改变, 也会影响其他脏器. 如中医中认为: “元气之充足皆由脾胃之气无所伤, 而后能滋养元气. 若胃气之本弱, 饮食自倍, 则脾胃之气既伤, 而元气亦不能充”. 脾胃影响精气, 运化食物为水谷精微, 脾胃失调会影响肠道微生态系统中微生物的营养、代谢、免疫等生理作用, 会导致菌群代谢紊乱, 稳态失衡<sup>[37]</sup>.

**3.2 相关制剂及技术** 从魏曦教授创建微生态学并提出“微生态学很可能成为打开中医奥秘大门的一把钥匙”开始, 肠道微生态学与中医的研究就开始深入<sup>[37]</sup>. 临床上有很多通过调节肠道微生态来治疗相关疾病的治疗手段, 如健脾方剂(四君子汤、参苓白术散)、七味白术散<sup>[38,39]</sup>等可优化肠道菌群结构, 修复受损肠道黏膜; 针刺加微生态制剂可通过改善有益菌与有害菌的比例、恢复肠道微生物的丰度和多样性等治疗IBS<sup>[26]</sup>; 推拿结合微生态制剂调节肠道菌群治疗小儿便秘<sup>[40]</sup>等. 现阶段众多制剂和技术通过肠道微生态治疗消化系统相关疾病, 但对其他种类疾病的研究较少且不够深入.

表 1 部分中医药影响肠道微生态的机制

| 中医药    | 作用机制                                                                                                 | 疾病                                     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 党参     | 恢复脾脏指数和IFN- $\gamma$ 、IL-2以及血清免疫球蛋白水平, 提高肠道免疫球蛋白A、乳酸菌、乙酸等的分泌量, 保护黏膜免疫损伤, 抑制病原菌的定植                    | 降血压、增强免疫力、缺血再灌注 <sup>[41,42]</sup>     |
| 茯苓     | 增加肠道中产生丁酸盐的细菌毛螺菌属和梭菌属, 改善肠道黏膜完整性和激活肠道PPAR- $\gamma$ 信号通路                                             | 高血糖、高血脂症 <sup>[43]</sup>               |
| 四君子汤   | 激活IEC的模式识别受体以及内质网压力信号, 导致IEC扩散、产生抗菌肽和粘液以及细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-25等的分泌, 增加肠球菌和乳酸菌数量, 降低拟杆菌和链球菌数量 | 结肠炎、消化性溃疡 <sup>[44,45]</sup>           |
| 七味白术散  | 促进黏膜上皮释放炎症抑制因子IL-4、IL-10, 抑制IFN- $\alpha$ 的表达, 减少肠道炎症反应, 修复受损肠道黏膜; 促进肠道中乳酸菌、真菌的生长, 恢复肠道菌群结构          | 溃疡性结肠炎、菌群失调腹泻 <sup>[46-48]</sup>       |
| 参苓白术散  | 调节肠道中乳杆菌的数量                                                                                          | 泄泻 <sup>[49]</sup>                     |
| 痛泻药方   | 降低肠道内容物微生物活性, 增加肠黏膜中、后段微生物活性                                                                         | 肝气乘脾泄泻 <sup>[50]</sup>                 |
| 保和丸    | 降低小鼠食积引起的细菌、乳酸菌等的数目增加, 降低蛋白酶、蔗糖酶等的活性                                                                 | 食积 <sup>[51]</sup>                     |
| 铁皮石斛多糖 | 增强机体免疫力、调节肠道微生态系统、促进肠道微生物酶活性                                                                         | 脾虚便秘 <sup>[52]</sup>                   |
| 四磨汤口服液 | 增加肠道绒毛高度、黏膜厚度, 保护肠黏膜, 促进肠道对营养的吸收                                                                     | 便秘 <sup>[53]</sup>                     |
| 针灸技术   | 增加肠道有益菌的数量, 降低肠道致病菌的含量                                                                               | 2型糖尿病、肥胖、高血压、缺血性脑卒中 <sup>[54,55]</sup> |
| 推拿技术   | 增加双歧杆菌数量, 降低肠杆菌数量, 调节肠道微生态平衡, 恢复肠道微生态环境                                                              | 消化不良、过敏性哮喘 <sup>[56]</sup>             |

IEC: 肠道上皮细胞.

4 结论

中医的核心是辨证论治, 判断证型的手段是“望闻问切”, 多主观判断, 少客观证据, 通过研究肠道微生态可能会获取更多中医辨证论治的客观证据. 据报道, 腹泻、肥胖、结肠炎、功能性胃肠病、肝硬化、糖尿病等的发生及其治疗都与肠道微生态有关. 中医学术研究的症候表型如脾虚证、湿热证等都与肠道微生态系统失调有关. 本文总结了TCM中中药、针灸、推拿三方面与肠道微生态的联系以及相关消化系统疾病的治疗机制, 对从中医角度思考肠道微生态有一定的理论价值. 现阶段肠道微生态与消化系统疾病的研究较多, 与其他方面的疾病研究尚且较少, 后续研究可以探索肠道微生态与其他疾病的联系. 消化系统疾病与肠道微生态的研大多是动物研究, 临床研究数据支撑较少, 还需要进一步研究完善其与人体的联系, 将动物研究与临床研究相结合.

5 参考文献

1 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3287-3291 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i34.3287]  
2 梁雪, 李玲孺, 王鑫, 秦月华, 董阳, 李博泽, 胡艳, 孙健翔, 姚海强, 王琦. 肠道微生物——痰湿体质与代谢疾病研究的新视角. 中华中医药杂志 2020; 35: 1081-1085  
3 杨化冰, 邹小娟, 孔明望, 刘洪涛. 肠道微生态与传统中医思想内涵. 中医杂志 2017; 58: 1070-1072 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.12.023]  
4 Cheng YC. Why and how to globalize traditional chinese medicine. J Tradit Complement Med 2011; 1: 1-4 [PMID: 24716099 DOI: 10.1016/s2225-4110(16)30050-5]

5 Yang ES, Li PW, Nilius B, Li G. Ancient Chinese medicine and mechanistic evidence of acupuncture physiology. Pflugers Arch 2011; 462: 645-53 [PMID: 21870056 DOI: 10.1007/s00424-011-1017-3]  
6 李倩, 井夫杰. 中医治疗小儿功能性便秘的临床研究进展. 广州中医药大学学报 2019; 36: 766-769 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.05.034]  
7 高乐女, 钟兵, 王勇. 基于扶正祛邪探讨针灸疗法对肠道菌群的影响. 中医杂志 2018; 59: 1252-1254 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.14.020]  
8 张华玲, 谭周进, 蔡光先, 蔡莹. 肠道菌群失调调控技术研究进展. 中国微生态学杂志 2011; 23: 1033-1036 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2011.11.025]  
9 Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics 2011; 5: 71-86 [PMID: 21847343 DOI: 10.2147/BTT.S19099]  
10 Carroll IM, Chang YH, Park J, Sartor RB, Ringel Y. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gut Pathog 2010; 2: 19 [PMID: 21143915 DOI: 10.1186/1757-4749-2-19]  
11 Long C, Liu Y, He L, Tan Q, Yu Z, Xiao N, Tan Z. Bacterial lactase genes diversity in intestinal mucosa of mice with dysbacterial diarrhea induced by antibiotics. 3 Biotech 2018; 8: 176 [PMID: 29556430 DOI: 10.1007/s13205-018-1191-5]  
12 贺云, 杨丽霞, 邱连利. 从肠道微生态角度探讨2型糖尿病的发病机制以及治疗措施. 中国实验方剂学杂志 2020 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201538]  
13 张玉, 张军峰, 杨亚平. 近十五年来肠道微生态的中医药研究概况. 辽宁中医杂志 2016; 43: 2442-2445 [DOI: 10.13192/j.jissn.1000-1719.2016.11.071]  
14 糜迪, 方明月, 李德利, 郑时奇, 乔姗姗, 王如峰, 杜力军. 中药与肠道微环境相互作用研究进展. 中国科学: 生命科学 2018; 48: 379-389 [DOI: 10.1360/N052017-00213]  
15 Feng W, Ao H, Peng C, Yan D. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines. Pharmacol Res 2019; 142: 176-191 [PMID: 30818043 DOI: 10.1016/



- j.phrs.2019.02.024]
- 16 Kang A, Zhang S, Zhu D, Dong Y, Shan J, Xie T, Wen H, Di L. Gut microbiota in the pharmacokinetics and colonic deglycosylation metabolism of ginsenoside Rb1 in rats: Contrary effects of antimicrobials treatment and restraint stress. *Chem Biol Interact* 2016; 258: 187-96 [PMID: 27613481 DOI: 10.1016/j.cbi.2016.09.005]
  - 17 孟德欣, 于莲, 李雪欣, 苏瑾, 马淑霞, 张涛, 许月明. 纳米山药多糖合生元结肠靶向微生态调节剂对大鼠肠道菌群的影响. *中国新药杂志* 2016; 25: 2756-2760
  - 18 宋克玉, 江振友, 严群超, 陈琛, 施珊珊. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. *中国临床药理学杂志* 2011; 27: 142-145 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2011.02.003]
  - 19 高云, 梁尚栋, 穆松牛, 张玉珍, 许宝华, 刘征宇, 姜建梅. 调节肠道菌群和预防肠道菌群失调动物模型探讨. *中国比较医学杂志* 2005; (03): 164-166
  - 20 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1022-1028 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i17.1022]
  - 21 任秀梅. 中医针灸哲学思想源起与辨思. *中国针灸* 2017; 37: 1323-1327 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.12.018]
  - 22 Lim MY, Huang J, Zhao B, Ha L. Current status of acupuncture and moxibustion in China. *Chin Med* 2015; 10: 12 [PMID: 27408616 DOI: 10.1186/s13020-015-0041-1]
  - 23 Song G, Fiocchi C, Achkar JP. Acupuncture in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1129-1139 [PMID: 30535303 DOI: 10.1093/ibd/izy371]
  - 24 He QD, Huang YP, Zhu LB, Shen JC, Lian LY, Zhang Y, Zhang LB, Qian LC, Meng XJ, Liu M, Liu CC, Yang ZB. Difference of Liver and Kidney Metabolic Profiling in Chronic Atrophic Gastritis Rats between Acupuncture and Moxibustion Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018; 2018: 6030929 [PMID: 30310411 DOI: 10.1155/2018/6030929]
  - 25 魏大能. 针灸对UC模型小鼠焦虑情绪的改善作用及其与肠道菌群的关系研究. 成都市: 成都中医药大学 2017
  - 26 Yin J, Chen JD. Gastrointestinal motility disorders and acupuncture. *Auton Neurosci* 2010; 157: 31-7 [PMID: 20363196 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.03.007]
  - 27 龙泽荣, 于存海, 于洋, 王怀宁, 池晓霞. 针刺加微生态制剂治疗便秘型肠易激综合征临床观察. *中国针灸* 2006; (06): 403-405 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2006.06.008]
  - 28 侯天舒, 韩晓霞, 杨阳, 赵纪岚, 任亚东, 余曙光, 吴巧凤. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用. *针刺研究* 2014; 39: 27-34 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2014.01.006]
  - 29 侯天舒. 电针对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道微生态及宿主代谢的影响研究. 成都市: 成都中医药大学 2012
  - 30 陈彦, 李长辉, 张坤木, 许卫平, 林志辉, 周桂飞. 推拿治疗消化系统疾病的临床概况. 第十三次中医推拿学术年会暨推拿手法治疗脊柱相关疾病高级培训班论文汇编 2012; 345-348
  - 31 王雅琴, 张瑞春. 中医推拿对治疗肠易激综合征的疗效. *世界最新医学信息文摘* 2018; 18: 144+146 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.61.103]
  - 32 薛恬珏. 振腹推拿疗法对2型糖尿病大鼠肠道菌群及糖脂代谢的影响. 北京市: 北京中医药大学 2019
  - 33 刘华. 中医药疗法对小儿急性非细菌性腹泻病的系统评价及随机对照试验. 广州市: 广州中医药大学 2010
  - 34 梁锦俊. 虚实推拿治疗小儿急性非细菌性腹泻的临床研究. 广州市: 广州中医药大学 2010
  - 35 刘瑶, 李伟. 基于肠道微生态探讨高血压肾损害的发病机制及其中医药防治. *中华中医药学刊* 2019; 37: 2137-2140 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.09.021]
  - 36 叶福强. 胆总管结石患者胆道和阿尔茨海默症小鼠肠道的宏基因组学研究. 北京市: 中国人民解放军军事医学科学院 2016
  - 37 马祥雪, 王凤云, 符竣杰, 唐旭东. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考. *中国实验方剂学杂志* 2017; 23: 210-215 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017050210]
  - 38 蒋婕, 郭抗萧, 龙玲, 李丹丹, 谭周进, 袁振仪. 超微七味白术散体外抑菌作用研究. *中国中医药信息杂志* 2013; 20: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.11.011]
  - 39 He L, Liu Y, Guo Y, Shen K, Hui H, Tan Z. Diversity of intestinal bacterial lactase gene in antibiotics-induced diarrhea mice treated with Chinese herbs compound Qi Wei Bai Zhu San. *3 Biotech* 2018; 8: 4 [PMID: 29242764 DOI: 10.1007/s13205-017-1024-y]
  - 40 朱梅, 黄琼. 推拿配合微生态制剂治疗小儿便秘. *中国医药科学* 2012; 2: 69-70 [DOI: 10.1007/s12513-012-0076-2]
  - 41 Fu YP, Feng B, Zhu ZK, Feng X, Chen SF, Li LX, Yin ZQ, Huang C, Chen XF, Zhang BZ, Jia RY, Song X, Lv C, Yue GZ, Ye G, Liang XX, He CL, Yin LZ, Zou YF. The Polysaccharides from *Codonopsis pilosula* Modulates the Immunity and Intestinal Microbiota of Cyclophosphamide-Treated Immunosuppressed Mice. *Molecules* 2018; 23: 1801 [PMID: 30037030 DOI: 10.3390/molecules23071801]
  - 42 Li Z, Zhu L, Zhang H, Yang J, Zhao J, Du D, Meng J, Yang F, Zhao Y, Sun J. Protective effect of a polysaccharide from stem of *Codonopsis pilosula* against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Carbohydr Polym* 2012; 90: 1739-1743 [PMID: 22944441 DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.07.062]
  - 43 Sun SS, Wang K, Ma K, Bao L, Liu HW. An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota. *Chin J Nat Med* 2019; 17: 3-14 [PMID: 30704621 DOI: 10.1016/S1875-5364(19)30003-2]
  - 44 Gao B, Wang R, Peng Y, Li X. Effects of a homogeneous polysaccharide from Sijunzi decoction on human intestinal microbes and short chain fatty acids in vitro. *J Ethnopharmacol* 2018; 224: 465-473 [PMID: 29890316 DOI: 10.1016/j.jep.2018.06.006]
  - 45 陈新君. 复方四君子汤及党参多糖调节溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的作用研究. 兰州市: 兰州大学 2016
  - 46 Huang X, Sun X, Yu X, Qian H. Efficacy and safety of Sijunzi Decoction for peptic ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences* 2018; 5: 237-254 [DOI: 10.1016/j.jtcm.2018.11.001]
  - 47 孙必强, 周英, 刘卫东, 伍参荣. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$  mRNA表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2016; 22: 84-88 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060084]
  - 48 Long CX, Shao HQ, Luo CY, Yu R, Tan ZJ. Bacterial Diversity in the Intestinal Mucosa of Dysbiosis Diarrhea Mice Treated with Qiweibaizhu Powder. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020: 9420129 [PMID: 32256567 DOI: 10.1155/2020/9420129]
  - 49 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响. 北京市: 北京中医药大学 2019 [DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2019.000088]
  - 50 唐圆, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 痛泻要方对肝气乘脾泄泻小鼠肠道微生物活度的影响. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 17-20 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001004]
  - 51 何云山, 谭周进, 李丹丹, 惠华英. 保和丸对食积小鼠的肠道微生物及酶活性的影响. *中国微生态学杂志* 2019; 31: 763-767 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201907004]
  - 52 龙承星, 贺璐, 郭艳芳, 刘又嘉, 于子真, 任婷, 谭周进. 铁皮石斛多糖对脾虚便秘小鼠免疫、肠道微生物及酶活性的影响. *天然产物研究与开发* 2017; 29: 1020-1024+1034 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.6.020]
  - 53 惠华英, 李丹丹, 张雪, 谭周进. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠道黏膜厚度、隐窝深度和绒毛高度的影响. *中国微生态学杂志* 2018; 30: 10-13 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201801003]
  - 54 马继红, 彭拥军, 孙建华, 朱冰梅. 基于“肠道菌群-免疫反应”探讨针灸治疗缺血性脑卒中的作用机制. *针刺研究* 2019; 44: 538-542 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.180786]
  - 55 Xu Z, Li R, Zhu C, Li M. Effect of acupuncture treatment



for weight loss on gut flora in patients with simple obesity. *Acupunct Med* 2013; 31: 116-117 [PMID: 22961606 DOI: 10.1136/acupmed-2012-010209]

56 毛玉琳, 张昊, 陈志伟. 基于肠道菌群调控改善肺肠功能的小儿推拿作用途径探讨. *中医药导报* 2017; 23: 40-42 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.14.013]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.

## 中医药对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障调控作用的研究进展

陈继超

**陈继超**, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310051

陈继超, 在读硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的研究。

**作者贡献分布:** 综述由陈继超独立完成。

**通讯作者:** 陈继超, 310051, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. 1302231795@qq.com

**收稿日期:** 2020-04-20

**修回日期:** 2020-06-08

**接受日期:** 2020-06-18

**在线出版日期:** 2020-08-08

### Research progress on regulation of intestinal mucosal barrier of patients with ulcerative colitis with traditional Chinese medicine

Ji-Chao Chen

**Ji-Chao Chen**, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Ji-Chao Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China. 1302231795@qq.com

**Received:** 2020-04-20

**Revised:** 2020-06-08

**Accepted:** 2020-06-18

**Published online:** 2020-08-08

### Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic intestinal inflammatory disease. Intestinal mucosal barrier structure damage and functional imbalance are important mechanisms for its occurrence and development. Modern research has confirmed that many traditional Chinese medicines have

the functions of regulating inflammatory cells, promoting the secretion of immunologically active substances, and maintaining the intestinal microbial ecology. They are of great significance for the maintenance and repair of the intestinal mucosal barrier. This article elaborates the regulatory effect and mechanisms of single compositions of Chinese materia medica and compound prescriptions on the mucosal barrier of patients with UC.

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

**Key Words:** Ulcerative colitis; Intestinal mucosal barrier; Traditional Chinese medicine; Literature review

**Citation:** Chen JC. Research progress on regulation of intestinal mucosal barrier of patients with ulcerative colitis with traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 725-729  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/725.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.725>

### 摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性肠道炎症性疾病, 肠黏膜屏障结构损伤和功能失衡是其发生发展的重要机制, 现代研究证实许多中医药具有调节炎性细胞、促进免疫活性物质分泌和维护肠内微生物生态等作用, 对于肠黏膜屏障的维护和修复具有重要意义. 本文结合中外文献, 对中药单药成分和复方对UC黏膜屏障的调控作用及其机理作一阐述。

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

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 肠黏膜屏障; 中医药; 文献综述

**核心提要:** 肠黏膜屏障的结构及功能受损与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的进展密切相关, 中医药具有保

护肠黏膜屏障作用. 本文就中药单药成分和复方维护肠黏膜屏障的机制及临床应用进行综述, 为中医药进一步治疗UC提供一定参考.

**文献来源:** 陈继超. 中医药对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障调控作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 725-729

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/725.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.725>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种难治性慢性非特异性肠道炎症疾病, 其特征为直肠及结肠的肠黏膜炎症和局部溃疡<sup>[1]</sup>. 目前, 用于UC治疗的主要药物是5-氨基水杨酸药物、类固醇类、免疫抑制剂和生物制剂. 肠黏膜屏障作为肠内首层防御系统, 其结构和功能的失衡与UC的发病密切相关. 先前的临床和实验研究证明, 中医药治疗UC疗效可靠, 可明显缓解UC症状且防止复发, 现就中医药对UC肠黏膜屏障的调控作用做一综述.

## 1 肠黏膜屏障与UC

肠黏膜屏障主要由机械屏障、免疫屏障、生物屏障及化学屏障组成<sup>[2]</sup>, 具有抵御外界有害物质入侵, 维护肠道结构完整和功能稳定等重要作用. 肠黏膜屏障的破坏在UC的发病中扮演重要角色.

**1.1 机械屏障与UC** 机械屏障由肠黏膜上皮细胞和细胞间连接构成. 肠黏膜上皮细胞有吸收性肠上皮细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞和潘氏细胞等多种细胞类型<sup>[3]</sup>, 它们分泌产生黏蛋白、抗菌肽等免疫物质, 保护肠上皮免受外来病原体的侵害. 细胞间的连接方式多样, 包括紧密连接、粘附连接、间隙连接和桥粒等, 其中紧密连接起主要连接作用, 其属于多蛋白复合体, 主要由跨膜蛋白(Occludin、Claudin和JAM蛋白)、胞质蛋白(ZO家族蛋白)和细胞骨架3部分共同构成, 对于维持肠黏膜屏障完整性和肠上皮屏障通透性具有重要意义<sup>[4]</sup>. 若机械屏障受损, 肠上皮细胞异常脱落, 细胞间连接难以发挥其连接防御作用, 致使毒素内侵, 触发炎症反应, 将加速UC的发生和发展<sup>[5-7]</sup>.

**1.2 化学屏障与UC** 化学屏障由黏液、消化液、糖蛋白和各种抑菌物质形成. 黏液层主要分布黏蛋白和免疫活性物质, 其分为内外两层, 外层是肠道共生菌群的栖息场所, 具有维护肠道菌群稳态的功能. 内层可识别和粘附有害病菌, 抵御病原微生物的入侵和定植<sup>[8,9]</sup>. 消化液以胃液和胆汁为主, 胃液中的胃酸能腐蚀细菌, 胆汁可增加细菌菌膜通透性, 溶解细菌胞壁, 从而促进细菌凋亡. 抗菌肽由潘氏细胞分泌, 主要有 $\alpha$ -防御素5和 $\alpha$ -防御素6, 具有一定抗菌性, 能调节肠道微生物的数量和种

类, 维护局部内环境的平衡<sup>[10]</sup>. UC患者肠黏膜组织中营养及免疫物质分泌减少, 化学屏障受损, 肠道有害菌群和外界病菌可直接穿透屏障损害黏膜<sup>[11]</sup>.

**1.3 免疫屏障与UC** 免疫屏障由肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)和分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)构成. GALT是人体最大的外周免疫组织, 包含派尔集合淋巴结(peyer patch, PP)、孤立淋巴滤泡(isolated lymphoid follicle, ILF)和肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)三种不同淋巴组织<sup>[12]</sup>. PP多位于回肠末端, ILF在大肠和小肠中均有分布, 二者皆由B细胞滤泡和T细胞区包围而成<sup>[13,14]</sup>. MLN主要是肠黏膜固有层与上皮细胞层中的淋巴细胞组成. 正常状态下, 这些淋巴细胞对炎症信号反应较弱, 仅产生一定数量的抗炎介质. UC时结肠黏膜免疫反应显著, 诱导分化出多种T细胞亚群及细胞因子<sup>[15,16]</sup>, 各炎症因子相互合作, 促炎因子IL-1、IL-6、IL-9、IL-13和TNF- $\alpha$ 向相关炎症细胞传递信号诱发炎症反应, 抗炎因子IL-4、IL-10、IL-37和IL-1 $\beta$ 调节炎症和免疫反应, IL-8等其他细胞因子启动白细胞募集, 激活炎症<sup>[17]</sup>. 此外, 固有层中的效应B细胞分泌出多聚免疫球蛋白A(polymeric immunoglobulin A, pIgA), pIgA与相应受体结合产生sIgA, 由固有层主动转运并释放到肠腔, 发挥免疫防御作用<sup>[12]</sup>. 当这些炎症因子间的平衡被打破, 炎症反应进一步加剧, UC患者的肠黏膜损害持续加重, 进而诱发更多并发症的出现.

**1.4 生物屏障与UC** 生物屏障是由肠道内微生物相互作用形成的一个微生态屏障. 人肠道菌群主要有厚壁菌门、拟杆菌门、变形杆菌门和放线菌门4个门类<sup>[18]</sup>, 按其分布层次可分为表层、中层和深层三个生物层, 表层主要是大肠杆菌、肠球菌等非定植菌, 在特定条件下可侵入内层致病. 中层和深层多为消化链球菌、粪杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌等肠道有益菌, 它们能合成维生素或短链脂肪酸等能量物质为机体提供营养支持, 促进IgA的产生和诱导辅助性T细胞分化来调节肠道免疫稳态, 此外, 部分共生细菌还具有营养竞争与诱导产生免疫抑制性物质作用, 从而阻止病原体的定植<sup>[19]</sup>. 与健康人相比, UC患者肠道菌群发生变化, 大肠杆菌、梭状芽孢杆菌等促炎细菌增多, 抗炎菌群如粪杆菌属明显减少<sup>[20,21]</sup>, 细菌多样性总体下降. 生物屏障遭到破坏, 有害菌群迁移, 进一步促进肠道炎症的发展.

## 2 中医药对肠黏膜屏障的调控作用

溃疡性结肠炎属中医“泄泻”、“便血”、“肠癖”、“大瘕泄”范畴, 湿热瘀毒内蕴为其主要病机, 治宜清热燥湿, 解毒化瘀, 涩肠生肌, 后期常出现脾肾



亏虚,需辅以补脾益肾.现代研究发现,黄芩、穿心莲、姜黄、丹参、儿茶、青黛等中药单药及部分复方可促进UC患者的肠黏膜修复,并进一步研究其机制和治疗作用.

**2.1 中药单药成分研究** 利用现代工艺对中药有效成分进行提取和加工,便于各单一成分的研究及有效药物的生产与贮存.近年来,通过对UC治疗中药化学组成的分析,不断挖掘出许多与肠黏膜调控相关的中药成分,在一个至多个黏膜屏障层次上参与肠黏膜的保护和修复.前期的研究表明,UC患者肠黏膜屏障通透性升高,ZO-1、Claudin-1和F-actin等紧密连接蛋白表达减少,黏膜机械屏障的完整性受损<sup>[22]</sup>.He等<sup>[23]</sup>建立枳实黄酮治疗UC小鼠的动物模型,发现枳实黄酮可显著上调UC小鼠结肠黏膜中Claudin-2、Occludin和ZO-1的表达,保护结肠黏膜层的结构完整性从而改善UC症状.作为慢性肠道炎症性疾病,UC的发病与肠道免疫调节失衡密切相关,青蒿琥酯可抑制NF- $\kappa$ B $\alpha$ 和NF- $\kappa$ Bp65的磷酸化,从而抑制NF- $\kappa$ B活性,减轻炎症<sup>[24]</sup>.乌药成分去甲异波定能调节MLN中Treg和Th17细胞的数量<sup>[25]</sup>,调节免疫反应.小檗枸杞提取物在促进抗炎细胞因子IL-4、IL-10、IgA表达的同时,可降低Th1、Th2及Th17细胞因子的表达,它们通过调节炎症细胞来抑制肠道炎症反应,可明显改善硫酸葡聚糖钠盐(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠UC症状<sup>[26]</sup>.此外,有文献报道部分中药成分具有调节肠道生物屏障的作用,Liao等<sup>[27]</sup>予UC大鼠小檗碱(100 mg/kg)灌服,1 wk后分析其肠道菌群的组成,与饮水对照组相比,小檗碱组大鼠肠道产乳酸菌和碳水化合物水解菌的有益细菌数量丰富,条件致病菌明显减少,表明小檗碱能调节肠道微生物种类以减轻DSS诱导的UC大鼠的结肠损伤.同时,小檗碱可增强美沙拉嗪在结肠组织中的抗炎作用,临床I期试验中,小檗碱与美沙拉嗪联合治疗UC患者效果良好<sup>[28]</sup>,为UC药物治疗提供新的思路.一些中药提取物还具有多重调控机制,UC患者肠道中厚壁菌的数量较正常人减少,雷公藤甲素不仅能抑制UC小鼠血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17和TNF- $\alpha$ 的表达,调节免疫反应,还能减少拟杆菌、增加厚壁菌数目,促进菌群种类的恢复,对UC小鼠发挥良好的治疗作用<sup>[29,30]</sup>.山姜素、栀子苷既可以抑制促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的产生和炎性信号通路的激活,减轻肠道炎症,也能上调Occludin和ZO-1的表达水平,促进黏膜机械屏障的修复<sup>[31,32]</sup>.

## 2.2 中药复方研究

**2.2.1 经典复方研究:** 中医方剂遵循“君臣佐使”的配伍原则,历代医家依据药物的性效进行遣药组方,形成了许多经典用方.在UC的临床治疗中,芍药汤、白头翁

汤、乌梅丸等经典复方被广泛应用,辨证施治后可快速缓解UC临床症状,现代研究对中药复方与肠黏膜屏障的关系进行分析.Yuan等<sup>[33]</sup>观察黄连解毒汤对UC小鼠的治疗作用,与模型组相对照,中药复方处理后的小鼠血浆中IL-10显著上调,而TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的水平明显降低,炎症反应受限.此外,黄连解毒汤还增加了小鼠结肠黏膜中黏蛋白的分泌,促进ZO-1和Occludin蛋白的表达,维护黏膜屏障结构和功能.Luo等<sup>[34]</sup>用大黄牡丹汤治疗UC小鼠,发现小鼠结肠中TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-10等促炎因子的水平降低,Treg相关细胞因子数量增加,并呈一定剂量依赖性.同时,治疗组小鼠肠道菌群种类也发生变化,厚壁菌和放线菌的相对丰度升高,而拟杆菌属、变形杆菌和疣状微生物等条件致病菌的丰度降低,表明大黄牡丹汤具有维护机械屏障和生物屏障双重作用.吴东升等<sup>[35]</sup>发现芍药汤可以增加UC大鼠肠黏膜中CD4<sup>+</sup> T细胞数量,促进sIgA的表达,保护肠黏膜免疫屏障.Wang等<sup>[36]</sup>研究白头翁汤治疗UC小鼠的作用机制,发现白头翁汤不仅能抑制促炎因子IL-5和IL-13的分泌和表达,还能促进结肠上皮细胞中的Occludin、ZO-1和Claudin-2蛋白的表达水平恢复,同时抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活,从多个方面治疗UC.此外,动物实验表明,半夏泻心汤能改善UC小鼠结肠上皮细胞中ZO-1和Occludin蛋白的表达水平,促进黏膜机械屏障的恢复<sup>[37]</sup>.真人养脏汤可抑制肠黏膜sIgA合成,促进ZO-1和Occludin蛋白的表达,对免疫屏障和机械屏障均有一定修复作用<sup>[38,39]</sup>.参苓白术颗粒能促进DSS诱导的UC小鼠肠道黏液分泌,提高Occludin蛋白的表达量,维护肠黏膜化学屏障和机械屏障<sup>[40]</sup>.

**2.2.2 经验复方研究:** 现代医家在经典方基础上进行化裁,结合临床中的辨证应用总结出一些治疗UC的有效经验复方,并对其机理进行解释.连草泻痢胶囊由香连丸化裁而出,战晶玉等<sup>[41]</sup>对60例大肠湿热型活动期UC患者进行分组治疗,对照组予美沙拉嗪肠溶片口服治疗(1 g/次, qid),治疗组在对照组基础上加用连草泻痢胶囊口服(1.5 g/次, tid),8 wk后比较两组患者临床症状缓解情况,治疗组和对照组总有效率分别为90%和73.3%,且治疗前后的中医症状积分和疾病活动指数治疗组均优于对照组.与用药前相比,两组经治后的患者TNF- $\alpha$ 、IL-17均有所减少,IL-10相对增多,但治疗组表现更显著,推测连草泻痢胶囊可能与调节肠道免疫因子的平衡相关.陈晓伟等<sup>[42]</sup>探究清肠温中方(黄连,炮姜,苦参,三七,木香,青黛,地榆炭,甘草)对寒热错杂、湿热瘀阻型UC的治疗效果,对照组予美沙拉嗪肠溶片口服治疗,8 wk后单纯中药治疗组与对照组在临床症状、改良Mayo评分及生活质量评分上无明显差异,且副作用相对较少.动物实验表明<sup>[43,44]</sup>,清肠温中方不仅能下调UC大鼠

血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平, 调控溃疡性结肠炎Th17/Treg免疫平衡, 还能升高肠黏膜Occludin、ZO-1蛋白总量的表达, 促进受损肠黏膜屏障的修复, 从而发挥UC治疗作用. Lin等<sup>[45]</sup>发现清柏汤(板蓝叶, 板蓝根, 黄柏, 苦参, 薏苡仁, 乌贼骨)对UC小鼠疗效显著, 其机制主要与其增强紧密连接蛋白和黏蛋白的表达, 抑制NF- $\kappa$ B信号传导和促炎细胞因子的表达相关. 祁燕等<sup>[46]</sup>观察溃结康(白术, 茯苓, 白芍, 陈皮, 防风, 三七, 槐花, 地榆, 甘草等)对UC小鼠的治疗作用, 与模型组相比, 溃结康组小鼠结肠黏膜中IL-4、IL-10含量增加, IL-1 $\beta$ 水平降低, Occludin蛋白表达明显增强, 表明溃结康可通过调节UC中炎症因子平衡, 修复黏膜免疫屏障和机械屏障来达到治疗UC的目的. 此外, Xu等<sup>[16]</sup>自制的复方苦参汤(苦参, 地榆, 板蓝, 白芍, 甘草, 三七)具有调节Th17/Treg炎症细胞平衡作用, 广中医研制方肠炎清口服液(牛耳枫, 辣蓼, 白术, 茯苓, 广藿香)能调节ZO-1、Occludin、Claudin-1多个紧密连接蛋白的表达, 改善肠道黏膜通透性<sup>[47]</sup>, 在UC小鼠实验中均表现出良好的治疗作用.

### 3 结论

目前UC尚无治愈的药物和方法, 其治疗目标以改善症状、促进黏膜愈合和防治并发症为主<sup>[48,49]</sup>. 中药单药成分和复方具有调节炎症、促进免疫活性物质分泌和维护肠道微生态等作用, 可以维护肠黏膜屏障的结构和功能, 促进UC黏膜损伤修复, 为UC的治疗提供新的思路. 此前与中医药治疗UC相关的实验研究较多, 然而针对中医药对UC肠黏膜屏障的调控作用尚缺乏大规模的临床试验研究, 更多相关机制也有待进一步探讨. 但值得肯定的是中医药治疗UC经济有效, 因而探索出更多优化治疗UC的方药方法是未来重要的研究方向.

### 4 参考文献

- 1 Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 1357-1373 [PMID: 31272578 DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018]
- 2 Wang K, Wu LY, Dou CZ, Guan X, Wu HG, Liu HR. Research Advance in Intestinal Mucosal Barrier and Pathogenesis of Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9686238 [PMID: 27651792 DOI: 10.1155/2016/9686238]
- 3 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]
- 4 Turner JR, Buschmann MM, Romero-Calvo I, Sailer A, Shen L. The role of molecular remodeling in differential regulation of tight junction permeability. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 204-212 [PMID: 25263012 DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.022]
- 5 Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4: 33-46 [PMID: 28560287 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.007]
- 6 Yu XT, Xu YF, Huang YF, Qu C, Xu LQ, Su ZR, Zeng HF,

- Zheng L, Yi TG, Li HL, Chen JP, Zhang XJ. Berberubine attenuates mucosal lesions and inflammation in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *PLoS One* 2018; 13: e0194069 [PMID: 29538417 DOI: 10.1371/journal.pone.0194069]
- 7 Garcia-Carbonell R, Yao SJ, Das S, Guma M. Dysregulation of Intestinal Epithelial Cell RIPK Pathways Promotes Chronic Inflammation in the IBD Gut. *Front Immunol* 2019; 10: 1094 [PMID: 31164887 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01094]
- 8 Pei LY, Ke YS, Zhao HH, Wang L, Jia C, Liu WZ, Fu QH, Shi MN, Cui J, Li SC. Role of colonic microbiota in the pathogenesis of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 10 [PMID: 30642266 DOI: 10.1186/s12876-019-0930-3]
- 9 Schoultz I, Keita ÅV. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells* 2019; 8 [PMID: 30813280 DOI: 10.3390/cells8020193]
- 10 Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 119-147 [PMID: 28125357 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424]
- 11 van der Post S, Jabbar KS, Birchenough G, Arike L, Akhtar N, Sjoval H, Johansson MEV, Hansson GC. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut* 2019; 68: 2142-2151 [PMID: 30914450 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317571]
- 12 Ahluwalia B, Magnusson MK, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1185-1193 [PMID: 28697651 DOI: 10.1080/00365521.2017.1349173]
- 13 Da Silva C, Wagner C, Bonnardel J, Gorvel JP, Lelouard H. The Peyer's Patch Mononuclear Phagocyte System at Steady State and during Infection. *Front Immunol* 2017; 8: 1254 [PMID: 29038658 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01254]
- 14 Senda T, Dogra P, Granot T, Furuhashi K, Snyder ME, Carpenter DJ, Szabo PA, Thapa P, Miron M, Farber DL. Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life. *Mucosal Immunol* 2019; 12: 378-389 [PMID: 30523311 DOI: 10.1038/s41385-018-0110-8]
- 15 Sahin A, Artas H, Eroglu Y, Tunc N, Oguz G, Demirel U, Poyrazoglu OK, Yalniz M, Bahcecioglu IH. A Neglected Issue in Ulcerative Colitis: Mesenteric Lymph Nodes. *J Clin Med* 2018; 7 [PMID: 29890635 DOI: 10.3390/jcm7060142]
- 16 Xu M, Duan XY, Chen QY, Fan H, Hong ZC, Deng SJ, Nan Z, Wu H, Dong YL, Liu YJ, Zhou CZ. Effect of compound sophorae decoction on dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis in mice by regulating Th17/Treg cell balance. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 2396-2408 [PMID: 30551499 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.087]
- 17 Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2018; 30: 1-10 [PMID: 30063466 DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0036]
- 18 田慧, 赵红靓, 杨琳, 王娜. 肠道微生态与肠黏膜屏障研究进展. *基础医学与临床* 2018; 38: 418-421 [DOI: 10.16352/j.jissn.1001-6325.2018.03.026]
- 19 Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 1-10 [PMID: 29285689 DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5]
- 20 Burge K, Gunasekaran A, Eckert J, Chaaban H. Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31003422 DOI: 10.3390/ijms20081912]
- 21 Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice.



- Gastroenterology* 1990; 98: 694-702 [PMID: 1688816 DOI: 10.1016/0016-5085(90)90290-h]
- 22 葛君, 李亚俊, 刘爱琴, 黄文宇, 杨峰, 马玲, 翟惠虹. 慢性溃疡性结肠炎小鼠的肠黏膜屏障受损的研究. *中华医学杂志* 2018; 98: 3950-3953 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.48.009]
  - 23 He W, Liu M, Li Y, Yu H, Wang D, Chen Q, Chen Y, Zhang Y, Wang T. Flavonoids from *Citrus aurantium* ameliorate TNBS-induced ulcerative colitis through protecting colonic mucus layer integrity. *Eur J Pharmacol* 2019; 857: 172456 [PMID: 31220438 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172456]
  - 24 Yin S, Yang H, Tao Y, Wei S, Li L, Liu M, Li J. Artesunate ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by protecting intestinal barrier and inhibiting inflammatory response. *Inflammation* 2020; 43: 765-776 [PMID: 31897917 DOI: 10.1007/s10753-019-01164-1]
  - 25 Lv Q, Qiao SM, Xia Y, Shi C, Xia YF, Chou GX, Wang ZT, Dai Y, Wei ZF. Norisoboldine ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice through induction of regulatory T cells in colons. *Int Immunopharmacol* 2015; 29: 787-797 [PMID: 26363976 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.08.040]
  - 26 Sharma A, Tirpude NV, Kulurkar PM, Sharma R, Padwad Y. Berberis lycium fruit extract attenuates oxi-inflammatory stress and promotes mucosal healing by mitigating NF- $\kappa$ B/c-Jun/MAPKs signalling and augmenting splenic Treg proliferation in a murine model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis. *Eur J Nutr* 2019 [PMID: 31620885 DOI: 10.1007/s00394-019-02114-1]
  - 27 Liao Z, Xie Y, Zhou B, Zou B, Xiao D, Liu W, Cai Y, Liu D, Liao Q, Xie Z. Berberine ameliorates colonic damage accompanied with the modulation of dysfunctional bacteria and functions in ulcerative colitis rats. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104: 1737-1749 [PMID: 31867696 DOI: 10.1007/s00253-019-10307-1]
  - 28 Xu L, Zhang Y, Xue X, Liu J, Li ZS, Yang GY, Song Y, Pan Y, Ma Y, Hu S, Wen A, Jia Y, Rodriguez LM, Tull MB, Benante K, Khan SA, Cao Y, Jovanovic B, Richmond E, Umar A, Bergan R, Wu K. A Phase I Trial of Berberine in Chinese with Ulcerative Colitis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020; 13: 117-126 [PMID: 31619442 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0258]
  - 29 Zhang H, Gong C, Qu L, Ding X, Cao W, Chen H, Zhang B, Zhou G. Therapeutic effects of triptolide via the inhibition of IL-1 $\beta$  expression in a mouse model of ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1279-1286 [PMID: 27588050 DOI: 10.3892/etm.2016.3490]
  - 30 Wu H, Rao Q, Ma GC, Yu XH, Zhang CE, Ma ZJ. Effect of Triptolide on Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis and Gut Microbiota in Mice. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1652 [PMID: 32063856 DOI: 10.3389/fphar.2019.01652]
  - 31 Tan Y, Zheng C. Effects of Alpinetin on Intestinal Barrier Function, Inflammation and Oxidative Stress in Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis Mice. *Am J Med Sci* 2018; 355: 377-386 [PMID: 29661352 DOI: 10.1016/j.amjms.2018.01.002]
  - 32 Xu B, Li YL, Xu M, Yu CC, Lian MQ, Tang ZY, Li CX, Lin Y. Geniposide ameliorates TNBS-induced experimental colitis in rats via reducing inflammatory cytokine release and restoring impaired intestinal barrier function. *Acta Pharmacol Sin* 2017; 38: 688-698 [PMID: 28260798 DOI: 10.1038/aps.2016.168]
  - 33 Yuan Z, Yang L, Zhang X, Ji P, Hua Y, Wei Y. Huang-Lian-Jie-Du Decoction Ameliorates Acute Ulcerative Colitis in Mice via Regulating NF- $\kappa$ B and Nrf2 Signaling Pathways and Enhancing Intestinal Barrier Function. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1354 [PMID: 31849642 DOI: 10.3389/fphar.2019.01354]
  - 34 Luo S, Wen R, Wang Q, Zhao Z, Nong F, Fu Y, Huang S, Chen J, Zhou L, Luo X. Rhubarb Peony Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance. *J Ethnopharmacol* 2019; 231: 39-49 [PMID: 30170079 DOI: 10.1016/j.jep.2018.08.033]
  - 35 吴东升, 曹晖, 张彧, 高亚, 宾东华. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障的干预作用. *中国实验方剂学杂志* 2019; 25: 6-11 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190936]
  - 36 Wang X, Fan F, Cao Q. Modified Pulsatilla decoction attenuates oxazolone-induced colitis in mice through suppression of inflammation and epithelial barrier disruption. *Mol Med Rep* 2016; 14: 1173-1179 [PMID: 27278299 DOI: 10.3892/mmr.2016.5358]
  - 37 徐凤, 毛艺纯, 周淑芬, 商华. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜屏障功能保护作用及ZO-1和Occludin表达的影响. *中国中医基础医学杂志* 2019; 25: 44-47, 51
  - 38 王慧, 许惠玉, 官杰, 吴艳敏, 谭佳音. 真人养脏汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜IgA、 $\gamma$   $\delta$  T细胞和超微结构的影响. *中国老年学杂志* 2016; 36: 1565-1567 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.07.013]
  - 39 王慧, 毛晶磊, 吴艳敏, 王琪, 罗晓庆, 官杰. 真人养脏汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障功能的保护作用. *中国病理生理杂志* 2017; 33: 2053-2059 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.11.021]
  - 40 姜旭光, 王成文, 梁新婧, 王枫, 郝光平, 沙莉, 怀立春, 薛霖. 参苓白术颗粒对溃疡性结肠炎模型小鼠的保护作用. *中国实验方剂学杂志* 2016; 22: 144-148 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016230144]
  - 41 战晶玉, 房莹莹, 于卓, 张雅丽. 连草泻痢胶囊对活动期溃疡性结肠炎患者血清炎症因子及肠道黏膜屏障的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2019; 27: 509-513, 519 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.07.07]
  - 42 陈晓伟, 高康丽, 李世荣, 毛堂友, 李晓红, 史瑞, 王志斌, 魏仕兵, 程佳伟, 孙中美, 李军祥. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎56例. *环球中医药* 2018; 11: 1826-1829 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.11.056]
  - 43 刘丽娟, 王允亮, 魏仕兵, 杨美娟, 李军祥. 清肠温中方对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导结肠炎大鼠肠黏膜屏障的作用研究. *中华中医药杂志* 2015; 30: 3266-3269
  - 44 孙中美, 丁庞华, 王文婷, 史瑞, 裴文静, 郭一, 谢添弘, 姜慧, 石磊, 原文静, 毛堂友, 李军祥. 清肠温中方通过miR-675-5p/VDR信号通路调控溃疡性结肠炎Th17/Treg免疫平衡及肠黏膜屏障的机制研究. *中国中医急症* 2019; 28: 94-97, 108 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.01.027]
  - 45 Wang X, Fan F, Cao Q. Modified Pulsatilla decoction attenuates oxazolone-induced colitis in mice through suppression of inflammation and epithelial barrier disruption. *Mol Med Rep* 2016; 14: 1173-1179 [PMID: 27278299 DOI: 10.3892/mmr.2016.5358]
  - 46 祁燕, 万春平, 李小丝, 张丽君, 王华宁. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜炎症因子及肠屏障功能相关蛋白的影响. *中药药理与临床* 2017; 33: 120-124 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyy.2017.06.031]
  - 47 顾鉴秋, 邵梦茹, 陈家艺, 梁志健, 赖焕玲. 肠炎清口服液改善小鼠溃疡性结肠炎肠道黏膜通透性的作用机制. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 133-137 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230133]
  - 48 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). *中华消化杂志* 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
  - 49 Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1245-1255.e8 [PMID: 26829025 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.01.015]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





# 不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响

姜景平, 盛锦义, 方聪

姜景平, 盛锦义, 方聪, 景德镇市第一人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

姜景平, 主治医师, 研究方向为急性胰腺炎。

基金项目: 景德镇市科技局计划项目, No. 20191SFZC006.

作者贡献分布: 此课题由姜景平与盛锦义设计; 研究过程由姜景平、盛锦义及方聪参与完成; 数据分析由姜景平与方聪完成; 本论文写作由姜景平完成。

通讯作者: 姜景平, 主治医师, 333000, 江西省景德镇市中华北路317号, 景德镇市第一人民医院消化内科. 18907983691@189.cn

收稿日期: 2020-04-20

修回日期: 2020-06-27

接受日期: 2020-07-04

在线出版日期: 2020-08-08

## Effect of different degrees of hypertriglyceridemia on severity of acute pancreatitis

Jing-Ping Jiang, Jin-Yi Sheng, Cong Fang

Jing-Ping Jiang, Jin-Yi Sheng, Cong Fang, Department of Gastroenterology, Jingdezhen First People's Hospital, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Jingdezhen Science and Technology Bureau Project. No. 20191SFZC006.

Corresponding author: Jing-Ping Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingdezhen First People's Hospital, No. 317 Zhonghua North Road, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. 18907983691@189.cn

Received: 2020-04-20

Revised: 2020-06-27

Accepted: 2020-07-04

Published online: 2020-08-08

## Abstract BACKGROUND

Too much free fatty acids in the body can damage pancreatic acinar cells and result in the generation of a large number of inflammatory factors, leading to multiple organ dysfunction. By observing the influence of different degrees of hypertriglyceridemia (HTG) on the severity of acute pancreatitis, this study confirmed that the risk of severe pancreatitis increases with the increase of blood lipid level.

## AIM

To investigate the effect of different degrees of HTG at the early onset stage on the severity of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP).

## METHODS

Eighty-seven patients with HLAP treated from June 2016 to December 2019 at our hospital were retrospectively analyzed. According to the levels of serum triglyceride (TG) on admission, they were divided into three groups: (1) Moderate HTG group (TG: 5.65-11.30 mmol/L); (2) severe HTG group (TG: 11.3-22.3 mmol/L); and (3) very severe HTG group (TG:  $\geq$  22.4 mmol/L). The changes in biochemical indicators, the modified CT severity index (MCTSI) score, and disease severity were observed.

## RESULTS

Compared with the moderate HTG group, MCTSI scores, the levels of C-reactive protein (CRP), and the incidence of moderately severe acute pancreatitis/severe acute pancreatitis were significantly higher in the severe HTG group and very severe HTG group, but there was no significant difference in MCTSI or CRP between the severe HTG group and very severe HTG group.

## CONCLUSION

The level of TG within 24 h after onset has an effect on HLAP severity, and the severity of acute pancreatitis induced by moderate HTG is mild and the risk of severe pancreatitis is low. Severe/very severe HTG may be associated with a high risk of severe HLAP.

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

**Key Words:** Hypertriglyceridemia; Hyperlipidemic acute pancreatitis; Severity degree

**Citation:** Jiang JP, Sheng JY, Fang C. Effect of different degrees of hypertriglyceridemia on severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 730-734

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/730.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.730>

## 摘要

### 背景

体内过多的游离脂肪酸可损伤胰腺腺泡细胞、产生大量炎症因子, 导致多器官功能损伤. 本研究通过观察不同程度高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情严重性的影响, 从而证实随着血脂水平升高, 重症化风险亦随之增加.

### 目的

探讨在发病初期不同程度的HTG对于高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)病情严重性的影响.

### 方法

回顾性分析2016-06/2019-12我院收治的87例HLAP患者临床资料, 根据患者入院时血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平, 分为三组: (1)中度HTG组(TG 5.65-11.30 mmol/L); (2)重度HTG组(TG 11.3-22.3 mmol/L); (3)极重度HTG组(TG ≥ 22.4 mmol/L), 对比观察三组患者各项生化指标、改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分、病情严重程度变化.

### 结果

与中度HTG组相比, 重度、极重度HTG组患者MCTSI评分、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)明显增加, 中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)/重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发生率显著上升; 但MCTSI评分、CRP在重度、极重度HTG组之间的差异无统计学意义.

### 结论

在发病24 h内血清TG的水平影响HLAP的病情严重

程度, 中度HTG诱发AP的病情程度轻, 出现重症化转变的风险较低; 而重度/极重度HTG可能是HLAP重症化的高危因素之一.

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

**关键词:** 高甘油三酯血症; 高脂血症型急性胰腺炎; 病情严重程度

**核心提要:** 本研究根据高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)患者发病24 h内血清甘油三酯水平进行程度分级, 观察不同程度高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)组的生化指标、改良CT严重指数评分以及重症化的发生率, 以探讨在发病早期不同水平HTG对于HLAP病情严重性的影响.

**文献来源:** 姜景平, 盛锦义, 方聪. 不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(15): 730-734

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/730.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.730>

## 0 引言

在我国, 胆石症是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的首要病因, 但近年来, 高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病率呈明显上升趋势, 国内多中心的研究数据显示高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)发病率达到17.9%-22.2%左右, 仅次于胆源性, 已经成为我国AP的第二位发病因素<sup>[1-3]</sup>. 与其他病因诱发的AP比较, HLAP是否更易导致多器官功能衰竭、具有更高的重症转化率? 发病初期血清甘油三酯(triglyceride, TG)的水平与疾病的严重程度是否呈正相关? 如何早期预测HLAP病情的重症化风险? 快速降低血脂是否能够有效控制病情、改善预后? 虽然越来越多的学者正在致力于探索HLAP的发病机制、临床特点以及治疗措施等方面, 但目前诸多问题仍存在争议, 不少研究结果显示出不一致性. 本研究通过回顾性分析我院87例HLAP患者的临床数据资料, 目的为探讨在发病初期不同水平的HTG对于HLAP病情严重程度的影响.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 收集2016-06/2019-12在我院收治的HLAP患者临床数据资料进行回顾性分析, 选择年龄18-75岁, 并排除妊娠及哺乳期患者.

1.1.2 纳入标准: (1)HLAP的诊断《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海)》(即符合以下3项特征中的2项):

与AP符合的腹痛、血清淀粉酶(或脂肪酶) $\geq$ 正常上限3倍、影像学[计算机断层扫描(computed tomography, CT), 磁共振成像或腹部超声]发现AP特征性改变; (2) TG $\geq$ 11.3 mmol/L或TG 5.65-11.3 mmol/L, 并排除其他原因引起的AP。

1.1.3 排除标准: (1)胆源性、酒精性、自身免疫性、妊娠、药物性、肿瘤、外伤等其他原因引起的AP; (2)既往患有严重心肺肝肾等基础疾病。

## 1.2 方法

1.2.1 分组: 根据美国内分泌协会规定的血脂分级标准<sup>[4]</sup>, 将患者发病24 h内血清TG水平分为三组: (1)A组(中度HTG组): TG 5.65-11.30 mmol/L; (2)B组(重度HTG组): TG 11.3-22.3 mmol/L; (3)C组(极重度HTG组): TG $\geq$ 22.4 mmol/L。根据2012年“修订版”亚特兰大标准<sup>[5]</sup>对AP患者进行病情严重程度分级: 轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。

1.2.2 观察指标: (1)发病24 h内各项实验室指标: 血清TG、白细胞计数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血糖、血淀粉酶、血钙; (2)住院期间改良CT严重度指数(modified CT severity index, MCTSI)<sup>[6]</sup>评分最高值; (3)不同血脂水平组中MSAP、SAP的发生率; (4)比较轻症、中度重症、重症HLAP患者血清TG、CRP以及MCTSI评分的变化。

**统计学处理** 应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 计量数据以mean $\pm$ SD表示, 组间比较采用 $t$ 检验, 计数数据比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者一般资料 共纳入87例HLAP患者, 平均年龄42.5岁 $\pm$ 11.6岁, 其中男性53例, 女性34例; 本研究中患者以重度HTG (TG 11.3-22.3 mmol/L)为主, 共40例(占45.9%); 合并糖尿病或糖耐量受损患者53例(占60.9%); 既往有发作胰腺炎病史者16例(占18.3%)。

2.2 入院24 h内的主要实验室指标比较 A组、B组、C组在血糖、血白细胞计数、血淀粉酶之间的差异, 无统计学意义; C组的血钙下降、CRP水平明显升高, 与A组相比, 具有统计学差异(表1)。

2.3 住院期间MCTSI最高评分以及病情严重程度比较与A组相比, B组、C组的MCTSI评分明显增加, 重症患者的发生率也显著上升, 差异有统计学意义(表2)。

2.4 不同病情严重程度患者血清TG、CRP及MCTSI评分的比较 MSAP组、SAP组与MAP组相比, 血清TG、CRP及MCTSI评分明显升高, 有统计学意义; MSAP组与

SAP组之间的差异无统计学意义(表3)。

## 3 讨论

HLAP的临床表现与其他类型AP极为相似, 但仍然具有一些自身的临床特点。研究显示HLAP患者多伴有糖代谢异常、脂肪肝, 而且90%的病例血淀粉酶明显升高, 少数病例由于重度脂血标本干扰了试剂检测, 从而表现为假性胰酶正常<sup>[7]</sup>。我们在此次研究中发现, 大约2/3患者血清淀粉酶水平升高, 60.9%患者合并糖尿病或糖耐量受损, 18.3%患者既往有反复发作AP病史, 我国不少研究数据证实HLAP的复发率显著高于胆源性AP<sup>[8]</sup>, 分析其原因可能与近些年人们饮食结构的改变(高脂、高蛋白食物摄入增多); 糖尿病平素血糖未控制、家族性HTG等因素密切相关。

迄今为止, 关于血清TG水平与HLAP病情的严重程度确切关系尚未形成统一共识。虽然一些学者的实验结果显示两者无明显相关性<sup>[9]</sup>, 但越来越多的研究证明血清TG水平与病情程度成正相关<sup>[10,11]</sup>, 而且相比其他类型AP更容易出现持续性全身炎症反应综合征及器官功能衰竭, 导致重症转化率升高, 预后更差<sup>[10,12]</sup>。如何早期预测病情、识别高危因素, 从而及时监控, 是减少并发症, 改善预后的关键。赵志伶等<sup>[13]</sup>在研究中选择患者住院期间MCTSI评分最高值, 结果表明TG与MCTSI有相关性, 较客观地反映了血脂水平和胰腺炎局部并发症的关系, 他们认为血清TG、MCTSI均是判断HLSAP预后的敏感指标。上述结论与我们的研究结果相一致。本研究发现, 当发病24 h内的血清TG水平达到重度、极重度升高(11.3-22.3 mmol/L、 $\geq$ 22.4 mmol/L)时, 患者MCTSI评分、CRP水平明显上升、血清钙浓度随之下降, 同时MSAP/SAP发生的比率亦显著增加, 我们分析这些情况可能与体内过量的三酰甘油分解产生的游离脂肪酸触发全身炎症反应、造成胰腺及胰周脂肪组织的损伤相关。因此, 我们推测: HLAP患者在发病初期, 血清TG的水平明显影响病情的严重程度; 中度HTG诱发AP的病情程度轻, 出现重症化转变的风险较低, 属于低危组; 而重度/极重度HTG是重症AP的高危因素之一。

由于此次研究的样本量相对较小, 且为回顾性的数据分析, 结果可能存在一定偏倚, 我们需要在今后的实验研究中, 扩大样本数量、开展一些前瞻性随机对照试验研究, 为进一步分析HLAP的临床特点, 寻找早期预测指标, 降低重症化风险, 提供更好的循证学依据。

## 文章亮点

## 实验背景

近年来, 在我国高脂血症型急性胰腺炎(hyperlipidemic



表 1 三组不同甘油三酯水平组实验室指标的比较

| 组别 | 例数 | TG mmol/L                    | CRP $\mu\text{g/L}$          | WBC $\times 10^9/\text{L}$ | 血钙mmol/L                     | 血糖mmol/L       | 血AMY U/L          |
|----|----|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------|-------------------|
| A组 | 19 | 8.4 $\pm$ 1.5                | 28.4 $\pm$ 12.4              | 11.8 $\pm$ 4.3             | 2.21 $\pm$ 0.36              | 8.6 $\pm$ 4.7  | 235.7 $\pm$ 170.6 |
| B组 | 40 | 16.2 $\pm$ 5.7 <sup>a</sup>  | 46.5 $\pm$ 28.1              | 13.6 $\pm$ 5.0             | 2.07 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup> | 11.3 $\pm$ 4.5 | 433.5 $\pm$ 318.4 |
| C组 | 28 | 43.9 $\pm$ 16.3 <sup>a</sup> | 70.7 $\pm$ 22.5 <sup>a</sup> | 14.9 $\pm$ 5.7             | 1.83 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup> | 12.9 $\pm$ 5.3 | 456.3 $\pm$ 321.7 |

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与A组比较. TG: 甘油三酯; CRP: C-反应蛋白; WBC: 白细胞计数; AMY: 淀粉酶.

表 2 三组不同甘油三酯水平组改良CT严重指数评分及严重程度比较

| 组别 | 例数 | MCTSI评分                      | MAP | MSAP | SAP | 重症率(MSAP+SAP) %    |
|----|----|------------------------------|-----|------|-----|--------------------|
| A组 | 19 | 2.21 $\pm$ 0.34              | 17  | 2    | 0   | 10.5%              |
| B组 | 40 | 4.85 $\pm$ 2.15 <sup>a</sup> | 23  | 14   | 4   | 45.0% <sup>a</sup> |
| C组 | 28 | 6.79 $\pm$ 2.37 <sup>a</sup> | 12  | 12   | 3   | 53.5% <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与A组比. MCTSI: 改良CT严重指数; MAP: 轻症急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎.

表 3 三组患者甘油三酯、C-反应蛋白及改良CT严重指数评分的比较

| 组别    | 例数 | TG (mmol/L)                  | CRP $\mu\text{g/L}$          | MCTSI评分                      |
|-------|----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| MAP组  | 53 | 16.1 $\pm$ 11.3              | 30.3 $\pm$ 16.3              | 2.11 $\pm$ 0.73              |
| MSAP组 | 26 | 30.5 $\pm$ 16.5 <sup>a</sup> | 61.5 $\pm$ 37.5              | 4.82 $\pm$ 1.55 <sup>a</sup> |
| SAP组  | 8  | 34.9 $\pm$ 18.9 <sup>a</sup> | 93.8 $\pm$ 40.2 <sup>a</sup> | 7.03 $\pm$ 2.16 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与轻症急性胰腺炎组比较. MAP: 轻症急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; MCTSI: 改良CT严重指数; TG: 甘油三酯; CRP: C-反应蛋白.

acute pancreatitis, HLAP)呈现显著上升趋势, 已成为业内学者们研究的热点问题. 但是, 目前关于HLAP的发病机制尚未十分明确, 不少研究结论存在不一致性, 例如血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平对病情严重程度的影响、快速降脂治疗对于缓解病情、改善预后的作用等问题尚未达成共识, 因此需要多中心、大数据的实验研究来进一步探讨如何早期预测重症HLAP的发生发展、寻找更加优化的治疗方案.

### 实验动机

本论文研究的主题是通过观察各组HLAP患者的炎症指标、改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分、重症化的发生率等变化, 来探讨不同程度的HTG对于HLAP病情严重程度的影响, 为下一步进行快速降脂治疗的必要性提供一定的循证学依据.

### 实验目标

本研究通过观察三组患者的各项指标变化, 分析不同程度的HTG所诱发急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病

情严重性, 为早期评估病情、预测重症化风险提供实验依据, 从而帮助临床对于具有高危因素的患者进行密切监控、及时处理.

### 实验方法

本研究纳入患者在发病24 h内TG的水平, 并参考依据美国内分泌协会血脂的分级标准, 将高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)分为三种程度: 中度、重度、极重度, 来对比观察各项指标的变化, 以此更加科学、客观的分析在HLAP发病的早期阶段, 不同程度HTG对AP病情严重性的影响.

### 实验结果

此次研究达到了实验目标, 研究结果显示中度HTG组的病情程度轻, 绝大部分患者为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、预后良好, 而重度和极重度HTG组的各项炎症指标、MCTSI评分、重症病例的发生率与中度HTG相比均明显上升, 本论文研究结果为证实血脂水平与HLAP的病情严重程度具有相关性、以

及早期进行降脂治疗的必要性提供一定的临床依据。

### 实验结论

本研究证实在起病24 h内患者TG的水平影响HLAP病情的严重程度, 中HTG的患者多为MAP, 而重度/极重度HTG患者病情程度加重, 进展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的比率明显上升, 从而推测在HLAP发病早期血清TG的浓度是早期评估病情、预测重症风险的重要依据之一。而且, 也为下一步进行有效的降脂治疗, 提供了一定的临床依据。但同时我们在研究中也发现, 极重度HTG组的MCTSI评分、SAP发生率比较重度HTG组患者有所升高, 但两者之间差异无统计学意义, 这可能与我们的研究对象数量较少有关, 且此次为回顾性病例分析, 患者入院后的具体治疗措施难以做到标准化、统一化, 因此得到的结果存在一定偏倚。另外, 我们推测导致HLAP病情重症化转变的原因是多因素的结果, 除了重度/极重度HTG, 我们应在未来的实验研究中进一步探寻相关的危险因素, 为早期预测病情进展提供及时、可靠的循证学依据。

### 展望前景

本研究中的经验教训: 在收集病例数据资料时, 没有对比观察重要器官功能在不同程度HTG组中的损伤情况; 不同血清TG水平没有与疾病严重程度指标(如多器官功能障碍综合征、急性生理和慢性健康估测评分II评分等)进行相关性统计分析。本研究未来的方向: 进一步探索能够早期预测HLAP患者可能出现重症化进展的风险因素(例如体重指数、腰臀比例、血清低密度脂蛋白等); 进一步探讨早期的药物降脂治疗(如低分子改善、胰岛素、贝特类药物)对于缓解病情、改善预后的作用。未来研究的最佳方法: 设计前瞻性的随机对照实验研究, 扩大样本数量, 采用更加科学、严谨的统计学处理方法进行数据分析, 为进一步探寻HLAP的临床特征、治疗方案提供一定的实验依据。

### 4 参考文献

1 朱亮, 祝荫, 何文华, 吕农华. 江西省2625例急性胰腺炎临床特

征分析. 中华消化杂志 2014; 34: 531-534 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.08.006]

- 2 Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, Zhang T, Liao Q, Ye Y, Zhang Z, Yang Y, Wang Z, Zhang Z, Yang J, Li F. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas* 2015; 44: 409-414 [PMID: 25438072 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000273]
- 3 郑秉礼, 彭洁, 多鲁坤·买买提明. 新疆地区500例急性胰腺炎患者病因学及严重度的危险因素分析. 实用临床医药杂志 2017; 21: 75-89 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-2353.2017.05.006]
- 4 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989 [PMID: 22962670 DOI: 10.1210/jc.2011-3213]
- 5 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 6 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年、沈阳). 中华胰腺病杂志 2019; 19: 321-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]
- 7 Charlesworth A, Steger A, Crook MA. Acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridaemia; A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 23: 23-27 [PMID: 26391596 DOI: 10.1016/j.jisu.2015.08.080]
- 8 王志毅, 许春芳, 陆婷, 张煜. 高脂血症性与胆源性胰腺炎的临床特点分析. 临床医药实践 2019; 28: 587-591 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2019.08.010]
- 9 林婵娟, 肖海滨. 探讨C反应蛋白、甘油三酯对急性胰腺炎病情的早期预测价值. 医学检验与临床 2016; 27: 4-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2016.07.002]
- 10 何文华, 祝荫, 朱勇, 刘丕, 曾皓, 夏亮, 黄鑫, 雷宇鹏, 吕农华. 高甘油三酯血症性胰腺炎(HTGP)与其他病因引起的急性胰腺炎(AP)在病情严重程度及预后的比较. 中华医学杂志 2016; 96: 2569-2572 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011]
- 11 Zhang XL, Li F, Zhen YM, Li A, Fang Y. Clinical Study of 224 Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2045-2049 [PMID: 26228216 DOI: 10.4103/0366-6999.161361]
- 12 Bosques-Padilla FJ, Vázquez-Elizondo G, González-Santiago O, Del Follo-Martínez L, González OP, González-González JA, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis and risk of persistent systemic inflammatory response syndrome. *Am J Med Sci* 2015; 349: 206-211 [PMID: 25545390 DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000392]
- 13 赵志伶, 王芳, 孟超, 么改琦. 血脂水平对高脂血症性急性胰腺炎严重性的影响. 中国中西医结合急救杂志 2018; 25: 379-382 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.011]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



# 心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用分析

丁妙慧, 叶雅玲, 严莉

丁妙慧, 叶雅玲, 严莉, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

丁妙慧, 主管护师, 曾在老年科工作, 现在就职供应室.

**作者贡献分布:** 本文由丁妙慧完成; 研究过程由丁妙慧、叶雅玲及严莉操作完成.

**通讯作者:** 丁妙慧, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. [dingmiaohui@126.com](mailto:dingmiaohui@126.com)

**收稿日期:** 2020-03-09

**修回日期:** 2020-06-02

**接受日期:** 2020-06-18

**在线出版日期:** 2020-08-08

## Mediating effect of mental resilience on depression level and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease

Miao-Hui Ding, Ya-Ling Ye, Li Yan

Miao-Hui Ding, Ya-Ling Ye, Li Yan, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Miao-Hui Ding, Supervisor Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158 Fangyan street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. [dingmiaohui@126.com](mailto:dingmiaohui@126.com)

**Received:** 2020-03-09

**Revised:** 2020-06-02

**Accepted:** 2020-06-18

**Published online:** 2020-08-08

## Abstract

### BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disease of the digestive system. With the development of health models, mental resilience has attracted more

attention from clinical doctors and nurses.

### AIM

To investigate the mediating effect of mental resilience on depression and sleep disturbance in elderly patients with GERD.

### METHODS

One hundred and twenty GERD patients treated at Jinhua Second Hospital from June 2018 to December 2019 were selected using convenience sampling method. The sleep quality index scale, mental resilience scale, and depression scale were used to assess the sleep quality, mental resilience, and depression of these patients, respectively. Regression analysis and the Bootstrap method were adopted for statistical analysis.

### RESULTS

The sleep quality score of GERD patients was  $6.57 \pm 2.92$ . The score of mental resilience was  $52.04 \pm 7.58$ . The depression score was  $18.39 \pm 4.15$ . Pearson correlation analysis showed that mental resilience in elderly GERD patients was negatively correlated with sleep quality ( $r = -0.272, P < 0.01$ ), depression was positively correlated with sleep quality index ( $r = 0.179, P < 0.01$ ), and depression was negatively correlated with mental resilience ( $r = -0.251, P < 0.01$ ). Multiple regression analysis was used to establish model 1 with depression level as dependent variable and different demographic characteristics as independent variables. Model 2 was established by introducing sleep quality index and model 3 by introducing mental resilience. Sleep quality index and mental resilience had positive and negative predictive effects on depression level, respectively. Multiple linear regression analysis combined with the Bootstrap method suggested that mental resilience had a mediating effect between sleep quality and depression.



## CONCLUSION

Mental resilience plays a mediating role between depression and sleep disorder in elderly patients with GERD. It is of great significance to monitor sleep quality and mental resilience in elderly GERD patients and formulate reasonable intervention measures in clinical work to improve the mental health of elderly GERD patients.

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

**Key Words:** Mental resilience; Old age; Gastroesophageal reflux disease; Depression level; Sleep disorders; Intermediary role

**Citation:** Ding MH, Ye YL, Yan L. Mediating effect of mental resilience on depression level and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 735-739

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/735.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.735>

## 摘要

### 背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一,烧心、反流症状的反复发作将严重影响患者生活质量,并增加负面情绪。随着有益健康模型的提出心理弹性已备受临床医护人员的关注和重视。

### 目的

旨在探讨心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用。

### 方法

采用便利抽样法,选择2018-06/2019-12在浙江省金华市第二医院住院治疗的老年GERD患者120例为研究对象,使用睡眠质量指数量表、心理弹性量表和流调中心抑郁量表进行调查,运用SPSS 23.0分析数据,采用回归分析与Bootstrap法进行数据统计分析。

### 结果

老年GERD患者睡眠质量指数得分为6.57分 $\pm$ 2.92分;心理弹性得分为52.04分 $\pm$ 7.58分;抑郁得分为18.39分 $\pm$ 4.15分。通过Pearson相关分析表明,老年GERD患者心理弹性与睡眠质量指数显著负相关( $r = -0.272, P < 0.01$ ),抑郁水平与睡眠质量指数呈正相关( $r = 0.179, P < 0.01$ ),抑郁水平与心理弹性呈显著负相关( $r = -0.251, P < 0.01$ )。采用多元回归分析法,以抑郁水平为因变量,以不同人口学特征为自变量建立模型1,引入睡眠质量指数建立模型2,引入心理弹性建立模型3,睡眠质量指数和心理弹性对抑郁水平分别有正向预测作用和负向预测作用。在多元线性回归分析

的基础上,采用的Bootstrap法进行检验表明,心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析。

## 结论

心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间具有中介作用,在临床工作中关注老年GERD患者睡眠质量和心理弹性水平并制定合理的干预措施,对促进老年GERD患者心理健康有重要意义。

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

**关键词:** 心理弹性; 老年; 胃食管反流病; 抑郁水平; 睡眠障碍; 中介作用

**核心提要:** 胃食管反流病是消化系统常见疾病之一。随着有益健康模型的提出心理弹性已备受临床医护人员的关注和重视,其主要作用是个体抵御应激,促进良好适应的积极心理品质去面对问题。

**文献来源:** 丁妙慧, 叶雅玲, 严莉. 心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(15): 735-739

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/735.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.735>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一,烧心、反流症状的反复发作将严重影响患者生活质量,并增加负面情绪<sup>[1]</sup>。

有研究表明,老年GERD患者抑郁发生率达57.2%<sup>[2]</sup>,其中睡眠障碍对抑郁水平影响较大<sup>[3]</sup>,再加上老年患者年龄因素的影响,睡眠质量整体下降,发生抑郁明显增多<sup>[4]</sup>。随着有益健康模型的提出心理弹性已备受临床医护人员的关注和重视,其主要作用是个体抵御应激,促进良好适应的积极心理品质去面对问题<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨心理弹性在老年GERD患者睡眠障碍和抑郁之间的关系,为临床采取干预措施提供重要价值。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2018-06/2019-12在浙江省金华市第二医院住院治疗的老年GERD患者120例。其中男73例,女47例;年龄60-78岁,平均年龄68.5岁 $\pm$ 9.2岁;病程3-10年,平均病程6.2年 $\pm$ 3.5年;文化程度:初中及以下32例,高中及中专35例,大专及以上53例;配偶情况:已婚100例,丧偶12例,离异8例。

1.1.2 纳入标准: (1)均符合胃食管反流病诊断者,均为老年患者; (2)有一定的语言沟通交流能力; (3)均知情同意

并愿意参加者;(4)经医院伦理委员会批准同意者。

1.1.3 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者,或有手术史者;(2)有严重心肝肾疾病者,或精神、神经系统疾病者;(3)有意识障碍,或语言沟通障碍者;(4)近1 wk内服用安眠药物者;(5)有恶性肿瘤疾病者。

1.2 方法 采用问卷调查法,调查前采用统一术语向患者认真讲解调查目的、意义和注意事项,对于患者不理解的条目要给予耐心解释,当场回收问卷。具体问卷如下: (1)匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)<sup>[6]</sup>该量表有7个维度,分别为睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物的使用和日间功能障碍,每个条目按0-3计分,得分越高PSQI越差。Cronbach  $\alpha$ 系数=0.75; (2)心理弹性量表(resilience scale-14, RS-14)<sup>[7]</sup>该量表包括积极认知和个人能力,共14个条目,每个条目按1-7计分,得分越高心理弹性水平越高。Cronbach  $\alpha$ 系数=0.93; (3)流调中心抑郁量表(center for epidemiologic studies depression scale, CES-D)<sup>[8]</sup>该量表包含抑郁情绪、积极情绪、躯体症状和人际关系4个维度,共20个条目,每个条目按0-3计分,总分越高抑郁水平越高。Cronbach  $\alpha$ 系数=0.83。本研究共发放问卷120份,回收问卷120份,有效回收率为100.0%。

**统计学处理** 建立Excel数据管理库,分别以量表名称命名,数据分析采用SPSS 23.0软件。计量资料以mean $\pm$ SD表示,采用 $t$ 检验;采用Pearson相关分析睡眠质量、心理弹性和抑郁之间的相关;采用中介效应检验方程分析心理弹性在抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用,并通过Bootstrap法进行中介作用验证。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 老年GERD患者PSQI、RS-14与CES-D的得分情况 老年GERD患者睡眠质量指数得分为6.57分 $\pm$ 2.92分;心理弹性得分为52.04分 $\pm$ 7.58分;抑郁得分为18.39分 $\pm$ 4.15分。

2.2 老年GERD患者PSQI、RS-14与CES-D的相关分析 通过Pearson相关分析表明,老年GERD患者RS-14与PSQI显著负相关( $r = -0.272, P<0.01$ ),抑郁水平与睡眠质量指数呈正相关( $r = 0.179, P<0.01$ ),抑郁水平与心理弹性呈显著负相关( $r = -0.251, P<0.01$ ) (表1)。

2.3 老年GERD患者抑郁水平与各变量的多元线性回归分析 以抑郁水平为因变量,以不同人口学特征为自变量建立模型1,引入睡眠质量指数建立模型2,引入心理弹性建立模型3,睡眠质量指数和心理弹性对抑郁水平分别有正向预测作用和负向预测作用(表2)。

2.4 心理弹性在老年GERD患者PSQI与CES-D间的中介效应分析 通过多元线性回归分析,采用的Bootstrap法进行检验。结果表明心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析(表3)。

## 3 讨论

本研究老年GERD患者睡眠质量指数得分处于一个较低水平,由此说明老年GERD患者睡眠尚可。本研究患者抑郁得分处于稍高水平,说明症状的反复发作将增加患者负面情绪。有研究表明<sup>[9,10]</sup>,良好的身体功能水平和活动能力与老年患者抑郁水平呈负相关。由于老年GERD患者经常反流,影响患者生活质量,在一定程度上限制了患者活动能力,使患者生理和心理功能发生变化,促进抑郁发生。心理弹性是患者采取积极的心理防御措施去处理问题的能力,本研究患者心理弹性得分处于中等水平,说明有进一步提升的空间。所以在临床工作中医护人员要采取积极心理干预措施提高患者心理弹性水平。

本研究通过Pearson相关分析表明,老年GERD患者心理弹性与睡眠质量指数显著负相关( $P<0.01$ ),抑郁水平与睡眠质量指数呈正相关( $P<0.01$ ),抑郁水平与心理弹性呈显著负相关( $P<0.01$ ),由此说明,老年GERD患者心理弹性水平越高,抑郁水平越低,睡眠质量越好<sup>[11,12]</sup>。所以在临床工作中注重提高患者心理弹性水平非常重要,医护人员可通过健康宣教、心理疏导、鼓励患者参与社会活动等方式调节心情,减缓内心医院水平,从而改善睡眠质量。

本研究通过多元回归分析法,以抑郁水平为因变量,引入心理弹性建立模型3,结果表明睡眠质量指数对抑郁水平有正向预测作用,心理弹性对抑郁水平有显著的负向预测作用。由此说明,心理弹性水平越低,对老年患者的心理健康影响越大。本研究进而采用Bootstrap法对心理弹性的中介效应进一步验证,结果也证明心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析。

由于老年人是弱势群体,随着年龄的增加和身体机能不断衰退,多种慢性病伴随出现,再加上面对医院陌生的环境,均可导致患者睡眠质量的下降<sup>[13,14]</sup>。所以在临床工作中,要积极采取措施改善老年患者睡眠质量,医护人员与患者多沟通交流,尽快帮患者熟悉医院环境以消除内心陌生感。当然,提升老年患者的心理弹性水平也不容忽视<sup>[15]</sup>,高水平的心理弹性有利于患者积极面对问题,在维护和促进患者心理健康中发挥重要作用。

综上所述,心理弹性在老年胃食管反流病患者抑郁水平与睡眠障碍间具有中介作用,在临床工作中关注老年GERD患者睡眠质量和心理弹性水平并制定合理的

表 1 老年胃食管反流病患者睡眠质量指数、心理弹性与抑郁水平的相关分析(*r*值)

| 变量     | 积极认知                | 个人能力                | 心理弹性                | 睡眠质量指数             | 抑郁水平 |
|--------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------|
| 积极认知   | 1                   | —                   | —                   | —                  | —    |
| 个人能力   | 0.253 <sup>b</sup>  | 1                   | —                   | —                  | —    |
| 心理弹性   | 0.387 <sup>b</sup>  | 1                   | 1                   | —                  | —    |
| 睡眠质量指数 | -0.289 <sup>b</sup> | -0.235 <sup>b</sup> | -0.272 <sup>b</sup> | 1                  | —    |
| 抑郁水平   | -0.306 <sup>b</sup> | -0.284 <sup>b</sup> | -0.251 <sup>b</sup> | 0.179 <sup>b</sup> | 1    |

<sup>b</sup>*P* < 0.01.

表 2 老年胃食管反流病患者抑郁水平与各变量的多元线性回归分析

| 自变量                       | 模型1        |            | 模型2        |            | 模型3        |            |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                           | <i>B</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>B</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>B</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 性别                        | -0.023     | 0.576      | 0.065      | 0.021      | 0.049      | 0.016      |
| 年龄                        | 0.142      | 0.001      | -0.007     | 0.756      | 0.015      | 0.557      |
| 文化程度                      | 0.018      | 0.628      | 0.054      | 0.033      | 0.005      | 0.867      |
| 配偶情况                      | 0.183      | 0.002      | -0.038     | 0.213      | -0.045     | 0.845      |
| 睡眠质量指数                    | —          | —          | 0.732      | 0.001      | 0.502      | 0.000      |
| 心理弹性                      | —          | —          | —          | —          | 0.498      | 0.001      |
| <i>F</i> 值                | 8.764      |            | 58.892     |            |            | 102.65     |
| <i>P</i> 值                | 0.000      |            | 0.000      |            | 0.000      |            |
| Δ <i>R</i> <sup>2</sup> 值 | 0.053      |            | 0.573      |            | 0.684      |            |

表 3 心理弹性在匹斯堡睡眠质量指数量表与流调中心抑郁量表间的中介效应分析

| 项目   | 影响路径       | 标准化路径系数 | 标准误差  | 95%CI       |
|------|------------|---------|-------|-------------|
| 总效应  | PSQI→CES-D | 0.897   | 0.023 | 0.921-0.991 |
| 直接效应 | PSQI→CES-D | 0.365   | 0.034 | 0.274-0.463 |
| 间接效应 | PSQI→CES-D | 0.572   | 0.034 | 0.523-0.674 |

PSQI: 匹斯堡睡眠质量指数量表; CES-D: 流调中心抑郁量表.

干预措施, 对促进老年GERD患者心理健康有重要意义.

障碍间的关系.

### 文章亮点

#### 实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一, 烧心、反流症状的反复发作将严重影响患者生活质量, 并增加负面情绪. 再加上年龄因素的影响, 睡眠质量整体下降, 发生抑郁明显增多. 本研究旨在探讨心理弹性在老年GERD患者睡眠障碍和抑郁之间的关系, 为临床采取干预措施提供重要价值.

#### 实验动机

旨在探讨心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠

#### 实验目标

探讨心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间的中介作用.

#### 实验方法

采用便利抽样法, 对老年GERD患者使用睡眠质量指数量表、心理弹性量表和流调中心抑郁量表进行调查分析.

#### 实验结果

通过Pearson相关分析表明, 老年GERD患者心理弹性与睡眠质量指数显著负相关(*P* < 0.01), 抑郁水平与睡眠质



量指数呈正相关( $P<0.01$ ), 抑郁水平与心理弹性呈显著负相关( $P<0.01$ ). 在多元线性回归分析的基础上, 采用的Bootstrap法进行检验表明, 心理弹性在睡眠质量与抑郁水平间的中介效应分析.

### 实验结论

心理弹性在老年GERD患者抑郁水平与睡眠障碍间具有中介作用.

### 展望前景

在临床工作中关注老年GERD患者睡眠质量和心理弹性水平并制定合理的干预措施, 对促进老年GERD患者心理健康有重要意义.

## 4 参考文献

- 1 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 陈冬. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识. 中国医学前沿杂志(电子版) 2019; 11: 30-56 [DOI: 10.12037/YXQY.2019.09-06]
- 2 刘春芳, 程艳梅, 曹会杰, 王宏伟, 张秀莲, 朱生樑. 103例难治性胃食管反流病临床特征分析. 中医杂志 2016; 57: 504-507+526
- 3 李军祥, 陈諒, 李岩. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 221-226+232
- 4 李杰, 钟耕坤, 刘灏, 李国鹏, 厉萍. 抑郁症患者心理弹性、抑郁情绪与生活质量相关性调查分析. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.03.005]
- 5 唐婧琼, 雷阳, 霍继荣, 张静平. 老年抑郁患者心理弹性研究进展. 中国老年学杂志 2018; 38: 756-759 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.03.094]

- 6 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 王爱祯, 吴宏新, 赵贵芳, 高春霓, 李万顺. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究. 中华精神科杂志 1996; 29: 103-107 [DOI: 10.1007/BF02951625]
- 7 倪倩钰, 田俊. 心理弹性量表信度和效度评价及应用. 中国公共卫生 2013; 29: 1524-1527 [DOI: 10.11847/zgggws2013-29-10-38]
- 8 章婕, 吴振云, 方格, 李娟, 韩布新, 陈祉妍. 流调中心抑郁量表全国城市常模的建立. 中国心理卫生杂志 2010; 24: 139-143 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2010.02.015]
- 9 唐凤, 雷威, 陈晶, 梁雪梅, 刘可智. 心理弹性与抑郁症患者症状严重程度及其疗效之间的相关性研究. 西南医科大学学报 2017; 40: 410-413 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2017.04.021]
- 10 徐鑫, 吴大兴, 赵晓华, 陈俊香, 卢樟秀, 陈优巧. 医学生正念与心理弹性的关系: 抑郁、焦虑的中介作用. 中国健康心理学杂志 2016; 24: 1738-1742 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2016.11.036]
- 11 Navrady LB, Adams MJ, Chan SWY; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ritchie SJ, McIntosh AM. Genetic risk of major depressive disorder: the moderating and mediating effects of neuroticism and psychological resilience on clinical and self-reported depression. *Psychol Med* 2018; 48: 1890-1899 [PMID: 29183409 DOI: 10.1017/S0033291717003415]
- 12 Lee SW, Bae GY, Rim HD, Lee SJ, Chang SM, Kim BS, Won S. Mediating Effect of Resilience on the Association between Emotional Neglect and Depressive Symptoms. *Psychiatry Investig* 2018; 15: 62-69 [PMID: 29422927 DOI: 10.4306/pi.2018.15.1.62]
- 13 庞芳芳, 赵佳, 苏英, 官锐园. 老年人共情能力与抑郁: 领悟社会支持和心理弹性的多重中介作用. 中国临床心理学杂志 2019; 27: 330-333 [DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2019.02.025]
- 14 王梦娇, 宋丽萍, 宋保利, 杜巧荣, 何兴鑫, 白雪姣, 段雪薇, 王晓敏. 抑郁症患者心理弹性、防御机制与抑郁的相关性分析. 中国健康心理学杂志 2017; 25: 165-168 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2017.02.002]
- 15 张阔, 张秉楠, 吴捷. 老年人心理弹性、领悟社会支持与抑郁的结构方程模型. 中国老年学杂志 2013; 33: 3383-3385

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

# 胃癌根治术后迟发性大出血3例临床分析及防治策略

李龙龙, 李俊

李龙龙, 李俊, 德阳市人民医院胃肠外科 四川省德阳市 618000

李龙龙, 住院医师, 从事胃肠道肿瘤的发病及治疗.

作者贡献分布: 本文由李龙龙统计并撰写; 李俊审阅.

通讯作者: 李俊, 教授, 主任医师, 618000, 四川省德阳市旌阳区泰山北路一段173号, 德阳市人民医院胃肠外科. 511391806@qq.com

收稿日期: 2020-04-01

修回日期: 2020-07-01

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-08-08

## Clinical characteristics of and prevention strategies for delayed hemorrhage following radical gastrectomy for gastric cancer

Long-Long Li, Jun Li

Long-Long Li, Jun Li, Department of Gastroenterological Surgery, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Jun Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterological Surgery, Deyang People's Hospital, No. 173 Taishan North Road, Jingyang District, Deyang 618000, Sichuan Province, China. 511391806@qq.com

Received: 2020-04-01

Revised: 2020-07-01

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-08

## Abstract

### BACKGROUND

Delayed massive hemorrhage after gastric cancer surgery is clinically rare, but it is very dangerous once it occurs.

### CASE SUMMARY

The clinical data of three patients who underwent radical gastrectomy for gastric cancer were retrospectively

analyzed and the preventive strategies for this rare condition are summarized.

## CONCLUSION

The causes of hemorrhage after radical gastrectomy are complicated and the methods of hemostasis should be flexibly chosen according to different causes. Computed tomography, digital subtraction angiography, and endoscopy can be used for diagnosis and treatment. Intraoperative meticulous manipulation and postoperative close monitoring and effective support are essential for reducing delayed massive hemorrhage after gastric cancer surgery.

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

**Key Words:** Gastric cancer radical; Hemorrhage; Prevention strategies

**Citation:** Li LL, Li J. Clinical characteristics of and preventive strategies for delayed hemorrhage following radical gastrectomy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(15): 740-744

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/740.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i15.740>

## 摘要

### 背景

胃癌(gastric cancer, GC)手术后延迟大出血在临床上 是罕见的,但一旦发生就非常危险.

### 病例简介

回顾近期我院3例GC D2根治术后迟发性大出血患 者的临床资料,结合相关文献报道,分析原因、治疗方 案的利弊并总结相关治疗经验,提出防治策略.

## 结论

GC根治术后迟发性大出血原因复杂多样,死亡风险

高, 合并吻合口瘘及术区大血管损伤为主要原因, 一经发现应立即行胃镜、计算机断层扫描、数字剪影血管成像等检查明确出血部位, 并快速给予有效的止血措施, 强调术前准备充分、术中规范精细操作、术后密切监测及有效支持是减少出血相关并发症的有效措施。

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

关键词: 胃癌根治术; 迟发性大出血; 防治策略

**核心提要:** 胃癌根治术后迟发性大出血原因复杂多样, 死亡风险高, 合并吻合口瘘及术区大血管损伤为主要原因, 一经发现应立即行胃镜、计算机断层扫描、数字剪影血管成像等检查明确出血部位, 并快速给予有效的止血措施, 强调术前准备充分、术中规范精细操作、术后密切监测及有效支持是减少出血相关并发症的有效措施。

**文献来源:** 李龙龙, 李俊. 胃癌根治术后迟发性大出血3例临床分析及防治策略. 世界华人消化杂志 2020; 28(15): 740-744

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i15/740.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i15.740>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是目前全球最常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率仅次于肺癌, 高居第二位, 死亡率排第三位, 我国每年新发病例近50万, 占全球40%<sup>[1,2]</sup>. GC的治疗仍是以外科为主导的综合治疗策略, D2根治术则被认为是标准手术方式. 术后迟发性出血的发生率约0.3%-6%, 但其死亡率却高达10%-54%<sup>[3,4]</sup>, 术后迟发性出血与与血管夹松脱、血管损伤以及吻合口漏等有着直接关系<sup>[5-7]</sup>. 结合我单位近期3例GC根治术后迟发性大出血案例并查阅文献报道, 对其出血原因、诊疗方案选择进行讨论, 提出有效的防治策略。

## 1 病例简介

患者沈某, 男, 46岁, 身体质量指数(body mass index, BMI) 24, 2019-10因“吞咽困难1 mo”入院, 诊断为“胃底、贲门癌 cT3N0M0”, 行D2根治术(全胃切除+Roux-en-Y吻合), 术后第5天腹腔引流浑浊液体, 约50 mL, 腹部平软无异常体征, 口服美蓝后引流管见蓝色液体流出, 诊断吻合口瘘. 予引流管持续冲洗等保守治疗. 术后第15天下床活动时引流管突然持续引流暗红色液体约800 mL, 呕血2次, 约200 mL, 血常规示Hb 90 g/L, 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示: GC术后改变, 腹盆腔大量积血, 吻合口处见微小气泡影(图1). 随即腹痛、腹胀, 血压下降, 焦虑、心慌, 心率120次/分,

呼吸23次/分, 血压80/60 mmHg, 血氧饱和度95%.

患者黄某, 男, 61岁, BMI 22, 2019-11因“体检发现胃底病变1 wk”入院, 诊断“胃底癌 cT1-2N0M0”, D2根治术(近端胃切除+残胃空肠Roux-en-Y吻合), 术后第6天出现发热, 胸闷、胸痛不适, 体温37.5 °C-38.7 °C, 余生命体征稳定, 血常规提示白细胞计数(white blood cell, WBC)  $11.8 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞90%, 胸腹部CT提示左侧胸腔中量积液, 密度稍高, 腹部术后改变, 吻合口旁少量积液, 胸腔腔似有相通, 不排除吻合口漏, 请结合临床. 胸腔穿刺抽出约150 mL淡黄色稀薄脓液, 伴恶臭. 消化道造影显示造影剂于吻合口旁溢出并上行至左胸部脓腔, 远端胃肠、肠肠吻合口通畅, 未见明确造影剂外溢. 遂给予抗感染、胸部脓腔及腹腔持续冲洗引流、营养支持等对症治疗, 引流渐减少, 未再发热. 术后第16天腹腔引流管见鲜红色血液流出, 6 h达400 mL, 少量呕血, 考虑吻合口漏合并出血。

王某, 67岁, BMI 29, 2019-10因“上腹不适3 mo余”入院, 诊断“胃窦癌 cT2N0-1M0、2型糖尿病”, 行腹腔镜辅助D2根治术(远端胃切除, 毕Ⅱ氏+Braun吻合), 术后第4天出现便血, 量约400 mL, 腹部无明显症状、体征, 腹腔引流量、色正常, 腹部听诊肠鸣音亢进, 血常规提示Hb 87 g/L, 给予输红细胞悬液2U、止血、扩容等对症处理后仍间断解血便, 术后第6天血常规进行性下降至70g/L, 心率90次/分, 呼吸21次/分, 血压80/50 mmHg.

## 2 最终诊断

病例1最终诊断: 胃底贲门癌(pT3N0M0)、术后吻合口瘘伴脾动脉出血; 病例2术后诊断: 胃底癌(pT1N0M0)、术后吻合口瘘伴出血、食管残端旷置、空肠造口、切口感染; 病例3术后诊断: 胃窦癌(pT2N1M0)、吻合口出血、2型糖尿病。

## 3 治疗

病例1立即输血、扩容抗休克后急诊剖腹探查, 术中见腹腔肠管粘连, 腹盆腔大量积血约1000 mL, 腹盆腔后见脾动脉近胃左动脉开口处虫噬样缺口, 约1.0 mm×0.5 mm, 血液呈喷射状涌出, 予普罗林线缝合. 检查吻合口见右侧壁约2.0 cm裂开, 粘膜外翻, 未见明确出血, 间断缝合并周围组织包埋, 留置空肠营养管, 吻合口旁、脾动脉出血处分别放置引流管, 术中输红细胞悬液4 U、血浆400 mL。

病例2急诊行胃镜示吻合口处血凝块附着, 明显血液外渗, 出血点不明, 胃镜下处理困难(图2), 遂急诊行剖腹探查, 术中见食管空肠吻合口周围组织炎症反应明显, 吻合口左后壁约半圈裂开, 空肠侧断端见渗血不止, 术中决定行吻合口修补+残胃造瘘+空肠造瘘术, 术中





图1 计算机断层扫描检查图像。

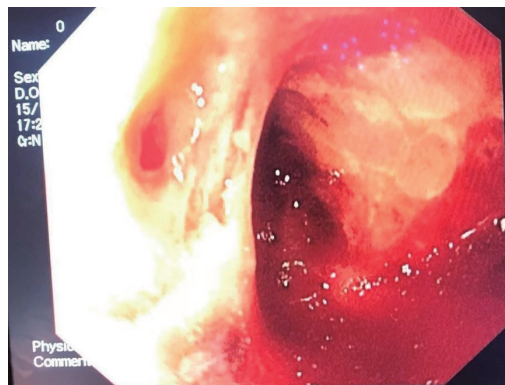


图2 胃镜检查图像。

出血300 mL, 输红悬2 U、血浆400 mL, 术后转重症监护病房继续治疗, 次日脱机拔管后躁动不安, 术后第二日转运病房途中再次出现腹腔引流血性液体, 给予对症止血等治疗后效果差, 24 h引流量约300 mL, 经科室讨论后再次急诊剖腹探查, 术中见吻合口修补处完全裂开, 空肠系膜缘见小动脉搏动性出血, 术中血压需大量升压药物维持、术区持续渗血不止、炎症反应重、肠壁水肿, 无法再次修补吻合, 遂行吻合口离断+食管旷置+远端封闭, 食管残端处留置胃管抽吸痰液, 保留胃造瘘、空肠造瘘。

病例3首先给以止血、补液等对症保守治疗, 血色素仍进行性下降, 遂行胃镜检查见吻合口处小血管搏动性出血, 给予胃镜下钛夹止血, 反复检查无误后退镜(图3)。

#### 4 结果和随访

病例1术后常规营养支持, 于术后18 d康复出院, 术后随访3 mo无特殊; 病例2术后给予肠内外营养支持治疗, 后出现腹壁切口感染, 经积极抗感染、换药等治疗后愈合, 于第三次手术后28 d出院, 术后随访3 mo恢复尚可, 拟术后6 mo择期行食管空肠吻合术; 病例3术后给予补液、营养支持等治疗, 术后第14天出院, 术后随访3 mo恢复良好。

#### 5 讨论

##### 5.1 原因分析

5.1.1 吻合口漏与出血: 多项研究表明, 吻合口漏是术后迟发性大出血的独立危险因素, 究其原因研究者认为由吻合口漏出的胃液、胆汁等强腐蚀性的液体侵蚀周围血管造成出血<sup>[8,9]</sup>, 如吻合口漏合并周围血管的损伤则出血很难避免。上述病例1、病例2均为吻合口漏合并迟发性大出血; 病例3亦为吻合口出血, 如处理不及时后期极有可能继发吻合口漏。临床上吻合口漏与迟发性出血常

相伴发生。

5.1.2 术区大血管与出血: 胃周血液供应网密布, 且均直接来自于腹腔大动脉分支, 血流压力大, 手术过程中需精细处理多处重要血管, 如游离不够充分时钳夹或结扎易导致结扎线松脱、血管夹滑落, 易引发大出血; 在清扫肝总动脉、脾动脉、胃左动脉淋巴结时需用电刀、超声刀等对血管完整、清晰暴露, 对其本身或周围组织血管造成热损伤, 后期假性动脉瘤形成会继发迟发性大出血<sup>[10,11]</sup>。

5.1.3 器械材料及个人因素: 电刀自上世纪90年代起已普遍应用于临床, 现代电外科的快速发展使得电刀、超声刀、结扎束等均在手术中必不可少。由国内李国新教授团队发起的CLASS-1研究结果表明腹腔镜GC根治术与传统开腹GC根治术在术后并发症及预后并没有明显差异<sup>[12,13]</sup>, 所以越来越多的医者开展微创手术, 而微创手术中超声刀的应用更加普遍。电刀、超声刀等对周围组织及血管热损伤使得动脉壁弹力膜受损, 血管壁变薄失去韧性, 在血流冲击的压力下易形成假性动脉瘤<sup>[12]</sup>; 由于使用寿命有限, 反复使用次数增加使得其切割、止血时间延长、效果下降, 造成出血隐患<sup>[11]</sup>; 腹腔镜手术学习曲线漫长, 对团队配合、助手辅助要求极高, 术后出血的发生也一定程度上与之相关; 快速康复外科的开展要求患者早期进食、早期活动、早期拔除引流, 在患者活动过程中引流管也会引起周围组织血管损伤, 严重时引起大出血; 引流物的材质、放置的位置及移位等均可能对周围组织产生慢性损伤, 最终形成出血<sup>[14]</sup>; 术中trocar的应用可损伤腹壁下血管, 术后出血位置不宜判断, 因发生率低, 极易忽视; 患者自身合并高血压、糖尿病、肝肾功能异常等均对其凝血功能产生影响, 合并上述多种因素也是术后迟发性出血的原因。

5.2 诊断及治疗 GC手术后迟发性出血分为静脉性出血和动脉性出血, 但个体差异大, 临床工作中并不易区分。如患者合并高血压、糖尿病等多种基础疾病使得心血

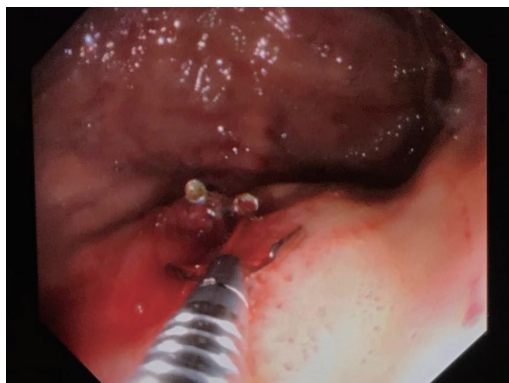


图3 胃镜下钛夹止血。

管韧性降低,加之手术创伤、应激对凝血功能的影响,术区弥漫渗血或小静脉出血,引流管可持续引流暗红色液体。此时患者生命体征稳定,血色素小幅度下降或下降不明显,可积极治疗基础疾病、应用止血药物、加强营养支持等,多数可通过保守治疗好转<sup>[15]</sup>。

如患者为吻合口出血或继发于吻合口漏的出血可通过局部应用冰去甲肾上腺素生理盐水等,同时静脉应用抑酸剂降低消化液酸度、生长抑素减少胃肠消化液分泌,控制出血。如效果欠佳可胃镜下定位,予钳夹止血或电凝止血等,但治疗指征需谨慎把握。若经上述治疗后仍反复出血者,如门静脉出血时,必须尽快手术,此时急诊手术仍是快速解决问题的有效手段<sup>[16]</sup>。

迟发性动脉性出血多数表现为短时间内消化道或引流管内大量新鲜血液流出,早期易发现。如继发于吻合口漏或腹腔感染的腹腔动脉出血首发症状不典型,可能为腹痛、腹胀、发热等。也有专家研究显示早期出现的一过性少量出血,后期约有70%继发迟发性大出血,如早期未重视则后果严重。如上述病例1中,患者吻合口漏合并腹腔动脉出血,便血、呕血、引流血性液体同时出现,患者生命体征变化快,早期即可出现休克。但如患者血压低或血肿物理压迫出血点,可使出血暂时停止,经过积极抗休克治疗后再次出现出血症状,这种出血称为迟发性间断性出血<sup>[17]</sup>。

一旦诊断为动脉性出血,需立即处理,此时急诊手术、数字剪影血管成像(digital subtraction angiographic, DSA)均可作为首选。DSA是明确出血部位的首选,有高达95%的准确率<sup>[18]</sup>,如出血速度 $>1.0\text{ mL/min}$ 可明确显示,还可发现假性动脉瘤等潜在出血风险因素,可早期给予处理,但其开展又受限于医院条件及操作人员等。由于术后患者腹腔合并慢性炎症,组织水肿明显、粘连严重,加之血肿弥漫,视野模糊,出血位置不宜发现,手术创伤巨大,而且患者出血后机体的一系列病理生理变化使得电解质紊乱、酸碱失衡、多器官功能障碍等接

连发生,是迟发性出血患者死亡率高的原因,此时开腹手术并不一定作为首选。根据损伤控制原则,如患者一般情况良好,生命体征尚稳定,可通过DSA下经导管动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)止血,否则急诊手术仍是首选。有专家建议将TAE作为GC术后迟发性大出血的首选治疗方案,但仍有一定局限性,如静脉出血或动脉性出血间歇期,DSA并不能发现且有再次出血风险。

上述病例2中患者反复出血后多次急诊手术,术中生命垂危,修补、吻合风险巨大,结合既往我单位相关病例均以失败告终的经验教训,给予旷置食管断端+胃造瘘+空肠造瘘处理,最终患者顺利出院,为患者保留了消化道重建的机会,查阅相关资料类似病例极少,我单位将持续跟踪治疗报道。

多学科综合治疗(multiple disciplinary team, MDT)为众多复杂、疑难、危重患者提供了良好的治疗措施,对出血位置不明的患者,MDT是最好选择,联合影像科、介入科、消化内镜科等多学科、多部门为患者制定治疗方案。目前我院迟发性大出血患者均采用MDT模式为患者提供全程救助。

**5.3 预防措施** GC手术后迟发性大出血及时发现及处理至关重要,但围术期提前预防是减少术后出血并发症、降低死亡率的重中之重。(1)如患者合并高血压、动脉硬化、肝肾功能不全等基础疾病,术前需及时纠正并有效控制。研究发现,高血压患者GC术后出血的风险高于正常患者3倍,是腹腔出血的独立危险因素;(2)术前使用病人提供的主观整体营养状况评估表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)联合营养风险筛查评估表(nutritional risk, NRS)-2002对患者进行营养风险筛查与评估,对于NRS-2002 $\geq 3$ 分或PG-SGA评分在2-8分的患者,术前根据实际情况给予10-14 d的营养支持术后获益明显,延迟手术是值得的;(3)对于肺功能不全及合并肺部疾患的GC患者围术期给予合理药物,可减少并发症、缩短住院时间、降低死亡风险;(4)术中对器械的合理选择并规范使用,是减少副损伤,防治假性动脉瘤形成的关键。对于超声刀使用次数过多影响止血效果的应及时更换;避免使用工作面分离、钳夹临近组织;对于 $<2\text{ mm}$ 的血管可直接用超声刀凝断,2-3 mm的血管近端凝固后远端再次凝断,对于 $>3\text{ mm}$ 的血管无论动脉静脉均予充分游离并止血夹夹闭。推荐使用超声刀“小步快跑”,切记“大刀阔斧”;闭合器需给予充分的闭合时间后激发;吻合器选择大小合适,避免过大引起肌层撕裂形成血肿;(5)术后对术区充分冲洗以检查止血,对于知名血管的处理尽可能缝扎或再次结扎;(6)吻合口处加强缝合可降低出血风险,缝合张力



需适度, 过紧易导致吻合口粘膜缺血坏死并脱落, 最终继发感染、溃疡形成, 甚至出血; (7)十二指肠残端充分游离、包埋并保持输入袢通畅避免肠管扭转, 否则易导致十二指肠残端漏; (8)引流物的选择需长短适宜、侧孔大小合适, 右侧需经过小网膜囊温氏孔通过吻合口两侧, 避免放置于血管断端处, 避免因后期拔管造成血管夹脱落; 左侧经结肠旁沟放置于脾窝, 禁忌选择质硬材质及有张力固定, 术后务必保持引流通畅, 必要时冲管; (9)围术期的液体管理及合理镇痛治疗尤为重要, 液体平衡能改善GC患者预后, 应避免低血容量造成的灌注不足和器官功能损害, 也应注意容量负荷过多导致的组织水肿及心脏负荷增加; 合理镇痛即可减轻患者痛苦、降低应激反应, 减少术后并发症发生率。我院均推荐采用联合硬膜外止痛的多模式镇痛; (10)术后合理应用肠内、肠外营养支持, 控制基础疾病、预防感染, 及时纠正低蛋白、贫血等, 及时复查血生化及影像学检查, 早发现早治疗是减少并发症、降低死亡率关键。

## 6 结论

GC手术后迟发性大出血原因复杂多样, 死亡风险高, 合并吻合口瘘及术区大血管损伤为主要原因, 一经发现应立即行胃镜、CT、DSA等检查明确出血部位, 并快速给予有效的止血措施, 强调术前准备充分、术中规范精细操作、术后密切监测及有效支持是减少出血相关并发症的有效措施。

## 7 参考文献

- 1 Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
- 3 Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Tokunaga M, Ono H, Terashima M. Early postoperative anastomotic hemorrhage after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 50-57 [PMID: 20373076 DOI: 10.1007/s10120-009-0535-6]
- 4 Huang Q, Gao K, Zhai RY. Endovascular management of two episodes of late intraperitoneal hemorrhage following laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 549-552 [PMID: 24940493 DOI: 10.3892/mco.2014.288]
- 5 李子禹, 李浙民, 李双喜, 李加孚. 腹腔镜胃癌根治术后出血的原因与处理策略. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2015; (2): 90-93 [DOI: 10.1055/s-0035-1547123]
- 6 Park JY, Kim YW, Eom BW, Yoon HM, Lee JH, Ryu KW, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ. Unique patterns and proper management of postgastrectomy bleeding in patients with gastric cancer. *Surgery* 2014; 155: 1023-1029 [PMID: 24856122 DOI: 10.1016/j.surg.2014.01.014]
- 7 Song W, Yuan Y, Peng J, Chen J, Han F, Cai S, Zhan W, He Y. The delayed massive hemorrhage after gastrectomy in patients with gastric cancer: characteristics, management opinions and risk factors. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1299-1306 [PMID: 24731269 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.03.020]
- 8 D'Ugo S, Gentileschi P, Benavoli D, Cerci M, Gaspari A, Berta RD, Moretto C, Bellini R, Basso N, Casella G, Soricelli E, Cutolo P, Formisano G, Angrisani L, Anselmino M. Comparative use of different techniques for leak and bleeding prevention during laparoscopic sleeve gastrectomy: a multicenter study. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 450-454 [PMID: 24448100 DOI: 10.1016/j.soard.2013.10.018]
- 9 Yang J, Zhang XH, Huang YH, Chen B, Xu JB, Chen CQ, Cai SR, Zhan WH, He YL, Ma JP. Diagnosis and Treatment of Abdominal Arterial Bleeding After Radical Gastrectomy: a Retrospective Analysis of 1875 Consecutive Resections for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 510-520 [PMID: 26666547 DOI: 10.1007/s11605-015-3049-z]
- 10 张宗利, 崔振华, 郑立杰, 王学栋. 胰十二指肠切除术后假性动脉瘤形成临床分析. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 163-165 [DOI: 10.1215/0961754X-2010-049]
- 11 Sah BK, Chen MM, Yan M, Zhu ZG. Reoperation for early postoperative complications after gastric cancer surgery in a Chinese hospital. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 98-103 [PMID: 20039455 DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.98]
- 12 Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, Xue Y, Suo J, Tao K, He X, Wei H, Ying M, Hu W, Du X, Chen P, Liu H, Zheng C, Liu F, Yu J, Li Z, Zhao G, Chen X, Wang K, Li P, Xing J, Li G. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1350-1357 [PMID: 26903580 DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7215]
- 13 Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, Wang K, Suo J, Tao K, He X, Wei H, Ying M, Hu W, Du X, Hu Y, Liu H, Zheng C, Li P, Xie J, Liu F, Li Z, Zhao G, Yang K, Liu C, Li H, Chen P, Ji J, Li G; Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1983-1992 [PMID: 31135850 DOI: 10.1001/jama.2019.5359]
- 14 Nomura S, Sasako M, Katai H, Sano T, Maruyama K. Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve. *Gastric Cancer* 2000; 3: 97-101 [PMID: 11984718 DOI: 10.1007/pl00011703]
- 15 刘文韬, 燕敏. 胃癌术后迟发性出血原因分析及处理. 中国实用外科杂志 2017; 37: 348-351 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.06]
- 16 Hummel R, Bausch D. Anastomotic Leakage after Upper Gastrointestinal Surgery: Surgical Treatment. *Visc Med* 2017; 33: 207-211 [PMID: 28785569 DOI: 10.1159/000470884]
- 17 王君辅, 李红浪. 胃癌根治术后迟发性出血的原因分析及其防治. 腹部外科 2018; 31: 33-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2018.01.008]
- 18 何志兵, 陈敏, 周洲. 急性动脉性出血介入诊疗的临床应用. 医学影像学杂志 2010; 20: 489-492 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2010.04.011]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





## 1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病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、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto:wcjd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [y.j.ma@wjgnet.com](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成t<sub>1/2</sub>或T, V<sub>max</sub>不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.glaber Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A<sub>r</sub>* (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/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、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把  $1 \times 10^{-3}$  g与  $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作

1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

### 3 手稿全文中文格式

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

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee 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致谢中. 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》要求所有署名人名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所



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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

#### 4 参考文献

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

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

