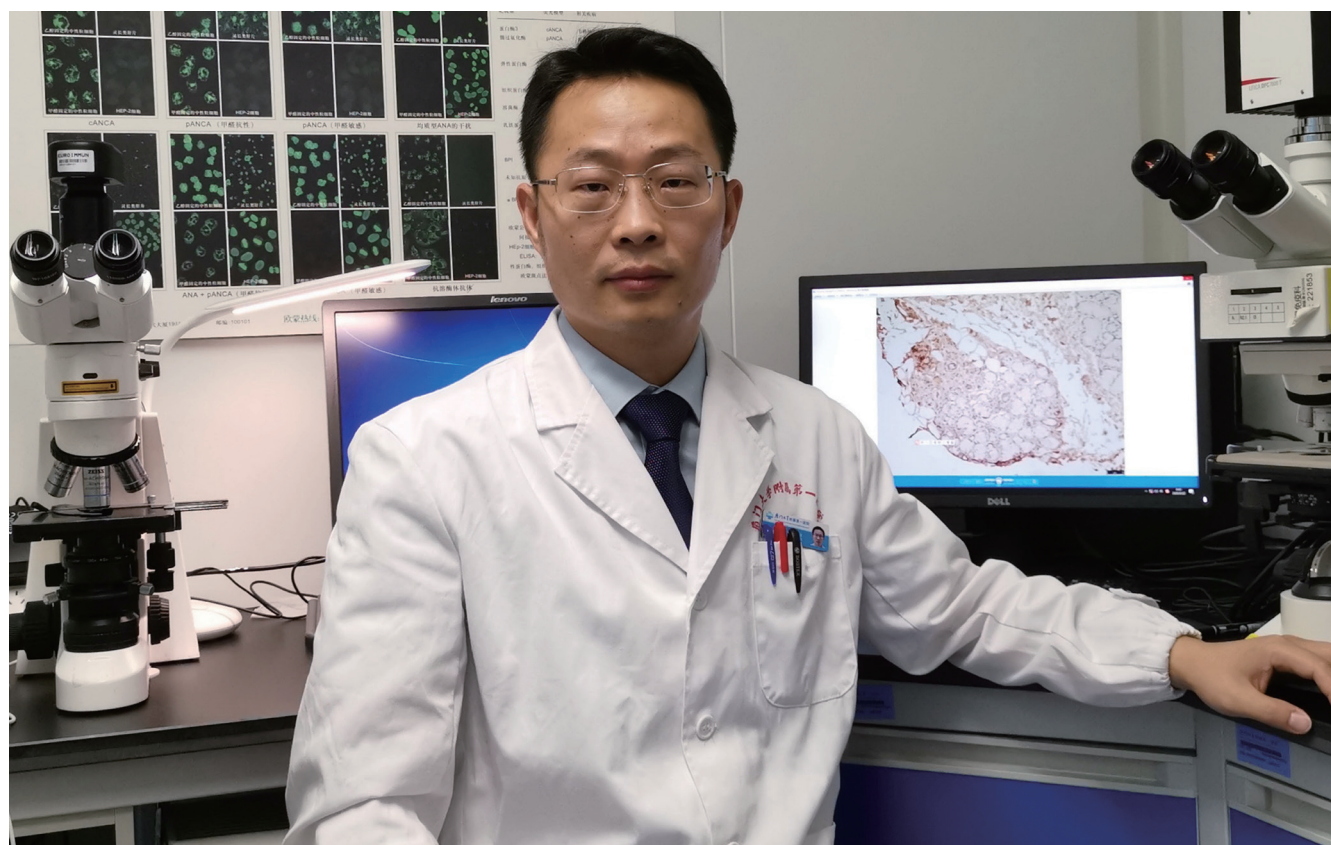


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 8 月 28 日 第 28 卷 第 16 期 (Volume 28 Number 16)



16/2020

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.



述评

- 745 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的临床应用
唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡
- 755 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理
李文宇, 李灵常, 霍介格

基础研究

- 765 PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系
孙建贺, 侯计平, 康永振

临床研究

- 777 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析
王青, 雷鑫明
- 782 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性
张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛

文献综述

- 789 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用
刘南斌, 许艳, 施宝民
- 796 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望
颜学波, 申鼎成
- 802 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展
高菲, 范恒

临床实践

- 807 原发性肝癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究
黄晓朕, 李浩

研究快报

- 813 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价
杜鹃, 郑维平, 冯银宏

消 息

- 754 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
764 《世界华人消化杂志》栏目设置
795 《世界华人消化杂志》参考文献要求
812 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
818 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

沈东炎, 厦门大学附属第一医院副主任检验技师, 厦门大学副教授, 厦门大学博士研究生导师, 厦门市A类创新人才, 中国抗癌协会肿瘤样本整合分会委员, 一直致力于消化道恶性肿瘤发病机制和抗药性机理研究, 并在结肠癌、胆管癌、抗胆管癌效应物筛选以及抗药性研究等方面取得了一定的研究成果. 主持国家自然科学基金三项, 以及多项省市级胆管癌课题, 以第一作者或通讯作者在 *Cancer Letters*, *Mol Cell Biol*, *Cancer Sci*, *Liver Int* 等SCI源杂志发表论文共34篇; 研究成果《有关胆管癌的耐药机制与药物筛选相关研究》项目作为第二完成人获得2013年厦门市科技进步二等奖, 以及《抗癌效应物及肿瘤耐药性标志物的应用研究》项目作为第一完成人获得2014年厦门市科技进步二等奖.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(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 16 August 28, 2020

EDITORIAL

- 745 Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases
Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY
- 755 Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors
Li WY, Li LC, Huo JG

BASIC RESEARCH

- 765 Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma
Sun JH, Hou JP, Kang YZ

CLINICAL RESEARCH

- 777 Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction
Wang Q, Lei XM
- 782 Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation
Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y

REVIEW

- 789 Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis
Liu NB, Xu Y, Shi BM
- 796 Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis
Yan XB, Shen DC
- 802 Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease
Gao F, Fan H

CLINICAL PRACTICE

- 807 Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study
Huang XY, Li H

RAPID COMMUNICATION

- 813 Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection
Du J, Zheng WP, Feng YH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 16 August 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong-Yan Shen, Associate Professor, Biobank, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, No. 55 Zhenhai Avenue, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: 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

<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.

胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的临床应用

唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡

唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡, 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)超声二科 湖南省长沙市 410000

唐振华, 主治医师, 主要从事腹部超声诊断。

作者贡献分布: 唐振华与张艳银对此文所作贡献均等; 本文写作由唐振华与张艳银完成; 危安审核; 邹倩与阳仔怡收集资料及图片。

通讯作者: 危安, 主任医师, 410000, 湖南省长沙市芙蓉区古汉路89号, 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)超声二科. weian1976@163.com

收稿日期: 2020-04-24

修回日期: 2020-06-11

接受日期: 2020-06-18

在线出版日期: 2020-08-28

Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases

Zhen-Hua Tang, An Wei, Yan-Yin Zhang, Qian Zou, Zi-Yi Yang

Zhen-Hua Tang, An Wei, Yan-Yin Zhang, Qian Zou, Zi-Yi Yang, Second Department of Ultrasound, Hunan People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410000, Hunan Province, China

Corresponding author: An Wei, Chief physician, the Second Department of Ultrasound, Hunan people's Hospital (the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), No. 89 Guhan Road, Furong District, Changsha 410000, Hunan Province, China. weian1976@163.com

Received: 2020-04-24

Revised: 2020-06-11

Accepted: 2020-06-18

Published online: 2020-08-28

Abstract

Gastrointestinal contrast-enhanced ultrasound examination is performed by giving patients an oral gastrointestinal

ultrasound developer to enhance the imaging of the gastrointestinal structure, which can significantly reduce or even eliminate the interference of gastrointestinal gas and effectively reflect the gastric and duodenal lesions as well as their size, shape, and echo, with high diagnostic accuracy. This article mainly expounds the application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in gastric and duodenal diseases to provide reference for clinicians.

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

Key Words: Ultrasonic diagnosis; Gastroduodenal disease; Gastrointestinal ultrasound developer

Citation: Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY. Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 745-754

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/745.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.745>

摘要

胃肠超声造影检查主要是通过给予患者口服胃肠超声助显剂, 强化患者胃肠结构显像, 明显降低甚至消除胃肠道气体的干扰, 有效反映出胃和十二指肠的病变情况以及病灶的大小、形态、回声情况, 诊断准确性较高。因此, 本文主要就近年来有关胃肠超声造影在胃、十二指肠疾病中的应用进行阐述, 以供临床医生参考。

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

关键词: 超声诊断; 胃十二指肠疾病; 胃肠超声助显剂

核心提要: 胃十二指肠疾病是临床常见病, 其诊断多依赖

胃镜及X线钡餐,但随着超声技术的发展,胃肠超声造影在胃肠疾病的诊断中崭露头角,了解胃肠超声造影的适应症和优势,有助于更好的服务临床及广大患者。

文献来源:唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡. 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的临床应用. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 745-754

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/745.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.745>

0 引言

胃十二指肠疾病在消化系统疾病中属于常见病,目前,胃肠道疾病临床首选的检查方法为消化道内镜检查,是确诊胃肠类疾病的“金标准”。但胃镜检查有一定的创伤性,不易被患者普遍接受。超声检查具有无创、操作简单、安全等优点,备受临床医师及患者青睐。但消化道内含有较多的气体及内容物等因素的干扰,让消化道疾病的超声检查成为盲区。随着超声技术的进步,人们对胃肠超声的探索不断发展,胃肠超声助显剂的使用有效提高超声检查的准确性,本文就胃肠超声造影在临床的应用进展作一总结。

1 胃肠超声助显剂的特点

根据胃肠超声助显剂在胃内超声成像效果分为无回声型及有回声型,无回声助显剂在胃腔内排泄较快,对于消除气体和黏液干扰的效果不理想,较难清晰地显示胃肠黏膜层的细微层次结构,有回声型助显剂充盈胃肠道后可以形成均匀分布的较强回声界面,其具有与腹部内脏器官相近的声衰减系数和声阻抗率,以减少甚至消除胃肠道内气体及黏液的干扰,使胃肠道形成最佳声学界面,从而提高胃肠壁与胃肠腔隙病理改变的对比度,增加胃肠层次显示的清晰度。因此,有回声型助显剂在临床上应用更为广泛。有回声型助显剂主要成分为山药、藕粉、陈皮、薏仁,经特殊工艺制作,属于食品安全级助显剂,具有安全、无毒副作用、便捷等优点。在高龄、重症患者、幼儿、残胃等特殊人群中亦适用^[1-4]。

2 胃肠超声造影检查在胃部疾病诊断中的临床应用

胃肠超声造影安全有效、简便易行,在胃和十二指肠疾病中的价值已经被认可,尤其是溃疡性病变、实质占位性病变、反流性病变、功能性病变、胃周病变的诊断,也有学者将其用于健康人群胃疾病筛查研究^[5]。桑亮等^[6]对9320例胃部不适进行超声造影检查,阳性检出率为91.82%,以病理结果为金标准,超声造影检查结果与病理结果一致性好($K = 0.814$),与胃镜检查结果比较差异无统计学意义。储蓉蓉等^[7]对3240例无症状人群行胃肠超声造影进行筛查,贲门部、胃底部、胃体部、胃窦

部、幽门管、十二指肠球部有效显示率分别为93.1%、89.1%、99.8%、99.7%、98%、85.67%,总有效显示率为94.22%。筛查结果与胃镜或(和)手术病理检查一致性好。

2.1 炎性病变 临床上急、慢性胃炎十分常见。超声诊断胃炎与胃镜病理活检一致性较好,诊断符合率达95.73%^[8],儿童为89.4%^[9],慢性萎缩性胃炎图像中胃壁较薄、蠕动缓慢、皱襞小、张力低,慢性浅表性胃炎则显示局部胃壁轻度增厚,有低回声区,胃壁层次清晰,黏膜欠平滑,皱襞粗大。急性胃炎患者胃壁呈对称性弥漫水肿增厚,回声减低,厚度 $>8\text{ mm}$,黏膜皱襞粗大,胃蠕动减弱,但增厚的胃壁层次清晰、黏膜无紊乱等,经消炎、抗酸治疗后复查,超声声像图所见可减轻或消失。但是,由于慢性胃炎缺乏特征性声像图表现,胃炎超声诊断准确性和临床意义有待进一步验证。

2.2 消化性溃疡病变 消化性溃疡是胃溃疡和十二指肠溃疡的合称,是消化系统最常见的疾病之一。声像图表现主要特点表现为^[10]:病变处胃、十二指肠球部管壁呈局限性低回声增厚隆起,厚度一般 $<15\text{ mm}$,近中央处黏膜破溃中断,呈现大小、深浅不等的缺损性黏膜凹陷,直径 $5-15\text{ mm}$,表面见强回声斑点附着,不移动,后方无明显声影,其周围管壁层次结构清晰完整(图1-3)。胃溃疡好发于胃角、胃小弯和胃窦部,病灶处胃壁蠕动常减弱或消失。十二指肠溃疡好发于十二指肠球部前壁和小弯侧壁,常伴有球部变形、面积缩小、助显剂充盈不良等。胃超声造影检查能显示直径 $3-5\text{ mm}$ 的小溃疡和浅表溃疡,诊断的敏感性、特异性均较高,消化性溃疡超声诊断符合率在84.4%-91.5%^[11,12],儿童溃疡超声造影诊断准确率92.0%^[9]。它可动态观察病灶处胃肠壁蠕动情况、胃腔、球部形态变化,有无发生狭窄梗阻,并可动态监测消化性溃疡药物治疗的效果,弥补了X线钡餐检查的一些不足,是胃镜有价值的补充检查方法^[13]。不足之处是超声检查不能作出定性诊断,需依赖胃镜活检。

2.3 占位性病变 随着胃超声检查技术的逐渐成熟,其对胃实质性占位病变^[14,15]的诊断逐渐得到认可,各超声声像图特征如下。

胃癌:早期胃癌病变局限于黏膜或黏膜下层,胃壁轻度增厚或隆起伴回声减低,黏膜表面不光滑或凹凸不平,局部胃壁黏膜层和黏膜肌层破坏、层次不清,与周围正常黏膜界限不清,有时可出现浅而大的黏膜凹陷,深可达黏膜下层,凹陷周缘胃壁水肿增厚,病变处胃壁蠕动减弱,局部有僵硬感(图4)。按照Bormann分型^[15],进展期胃癌可分为:Ⅰ型(肿块型癌),肿块呈低回声团块突向胃腔,形态不规则,表面黏膜层隆起,不平整,一般边界较清(图5);Ⅱ型(溃疡型癌),病变壁黏膜面显示不规则凹陷,形态不对称,凹陷表面附不规则高回声,凹陷

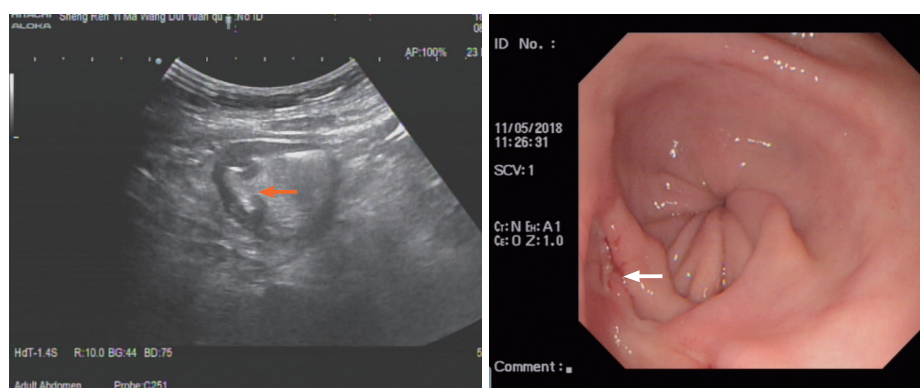


图 1 胃窦部溃疡声像图及胃镜所见.

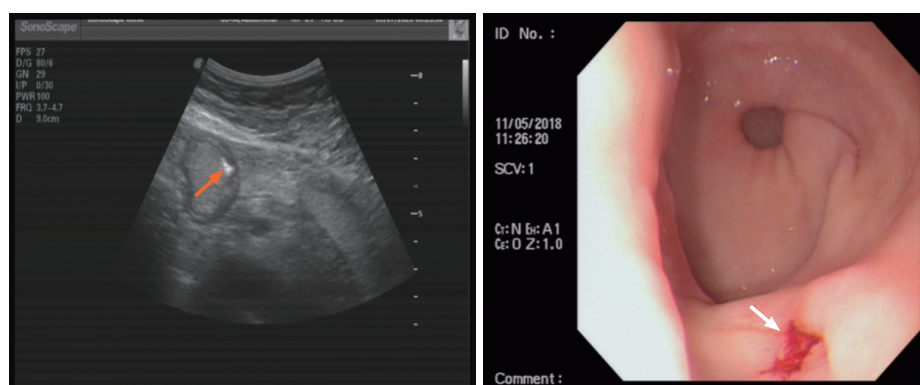


图 2 胃角溃疡声像图及胃镜所见.

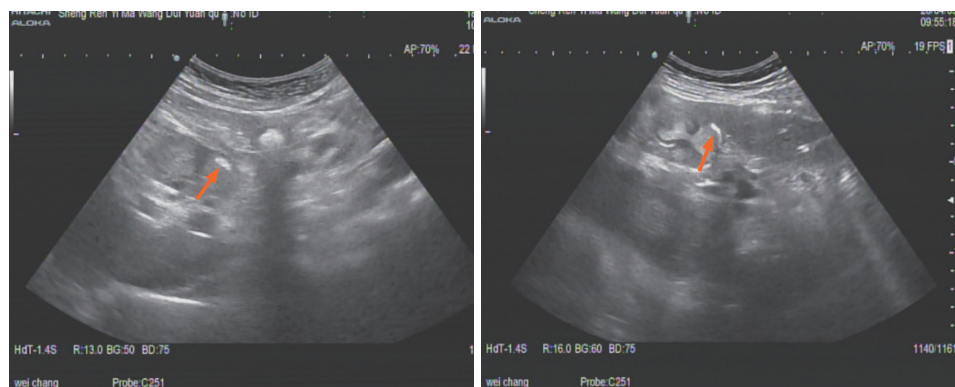


图 3 十二指肠球前壁溃疡声像图.

口僵直, 凹陷底不光滑. 单纯溃疡型溃疡周围隆起, 呈火山口样, 病变范围局限(图6); III型(浸润溃疡型癌), 癌肿呈溃疡状, 溃疡四周胃壁增厚明显, 为癌组织向周围扩散所致, 并与正常黏膜分界不清(图7); IV型(弥漫浸润型癌), 胃壁显著增厚, 呈弱回声, 胃壁五层正常结构消失, 胃腔狭窄, 可呈假肾征或靶环征, 胃壁蠕动减弱或消失(图8-10); V型, 未分类型, 任何不属于以上4种形态的胃癌病变. 此外, 超声检查还可显示胃周淋巴结及远处转移等情况.

胃恶性淋巴瘤: 胃壁明显增厚, 胃腔狭窄不明显, 呈低或弱回声, 内可见大小不等的更弱回声结节, 质地较软, 血流信号较丰富, 常伴有周围淋巴结肿大, 脾脏可同时有肿瘤发生(图11).

胃肠间质瘤: 消化道间叶组织来源的具有恶性倾向的黏膜下肿瘤, 可发生在胃、小肠、大肠及胃肠外等部位, 均存在局部复发和转移可能性^[16], 临床上将其分为低度恶性倾向(<5 cm)和高度恶性(≥ 5 cm), 而内镜检查常难以发现黏膜下病变, 胃肠造影的出现提高了其诊断

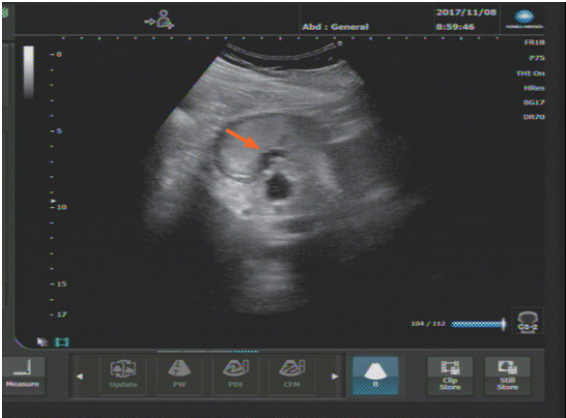


图 4 胃体后壁早期胃癌声像图.

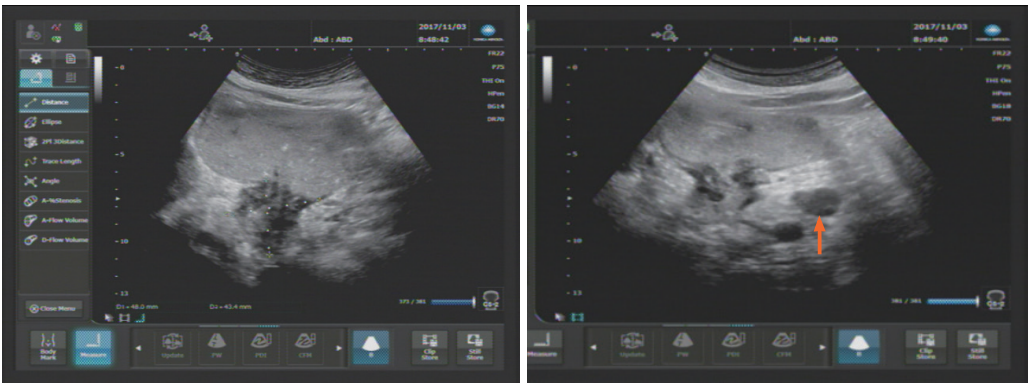


图 5 胃窦部肿块型癌伴周围淋巴结肿大声像图(Borrmann I).

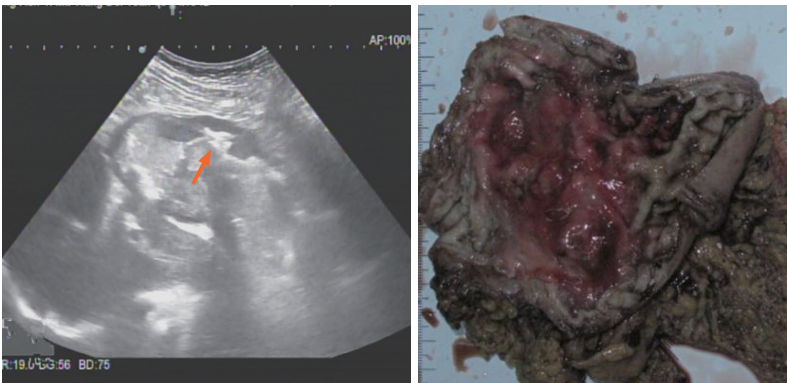


图 6 胃窦前壁溃疡型癌声像图及手术标本(Borrmann II).

能力, 声像图表现为以肿块形态为特征的低回声肿瘤, 较小者为圆形或类椭圆形, 随体积增大, 形态呈分叶或不规则型, 较小的内生型表面有黏膜覆盖, 随体积增大, 黏膜不清楚或不完整, 可出现黏膜面溃疡, 内部出血坏死时, 表现为内部回声不均或可见无回声暗区, 肿块以乏血供为主(图12-14).

胃平滑肌肉瘤: 体积较大, 边界不清且不规则, 内部常发生液化及溃疡, 血流信号常不丰富.

胃息肉: 胃壁黏膜层向腔内突出的类圆球形或椭圆形小肿物, 边界清晰, 内部呈均匀低回声, 基底部较狭窄, 成蒂状, 彩色多普勒不易检出血流信号, 病变可以多发, 直径0.5-2.0 cm不等(图15). 胃息肉为常见病, 好发于胃窦部, 很小的胃息肉超声检查可能漏诊, 其敏感性不及胃镜检查.

胃平滑肌瘤: 为黏膜下肿瘤, 可向腔内生长并将黏膜顶起, 多为圆形或椭圆形实质均匀的低回声结节, 一



图 7 胃体前壁浸润溃疡型癌声像图, 显示多凹征(Borrmann III)。

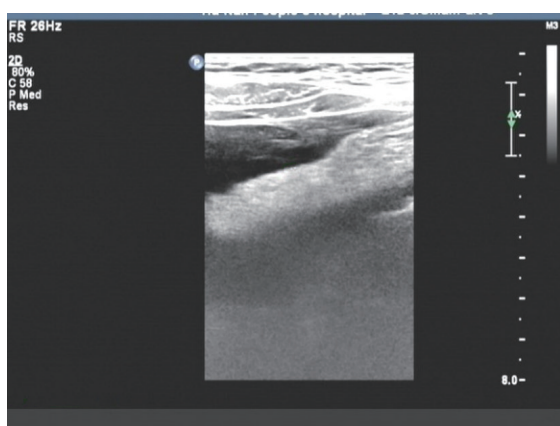


图 8 胃弥漫浸润型癌声像图(Borrmann IV)。



图 9 胃窦部弥漫浸润型癌伴胃腔变形、狭窄声像图。

般小于5 cm, 内部发生坏死、出血等变性一般较少。

胃脂肪瘤: 一般体积较小, 为黏膜下类圆形肿块, 边界清楚, 内部呈均匀的强回声。

口服胃肠超声造影检查有助于早期胃癌的发现, 但目前诊断敏感性尚不高, 有研究显示超声对早期胃癌诊断符合率68.4%, 进展期胃癌符合率92.94%^[8,17], 姬亚敏等^[18]报道胃超声造影在胃癌定性诊断符合率为

90.38%, 胃超声造影T、N、M分期诊断符合率分别为73.68%、86.21%、100%。文献报道^[19]胃肠超声造影检查对胃肠间质瘤的检出的敏感性(86.4%)较常规经腹超声检查(50%)显著增高。姜迎阁等^[20]报道经胃镜及病理证实胃超声造影检出胃癌符合率为93%, 胃息肉符合率为83%, 胃间质瘤符合率为100%。

2.4 反流性病变 胃食管反流病^[21]是胃内容物反流进入食管, 引起烧心、反酸等不适症状或并发症的一种慢性疾病, 主要依靠胃镜进行检查。因其早期多呈非糜烂性反流, 所以内镜结果往往呈现出假阴性。胃肠超声造影因可以动态、直观显示贲门口助显剂往返情况(图16), 可对生理性和病理性胃食管反流做出初步判断。生理性的反流指5 min 内研究对象的胃食管反流总持续时间 ≤ 2 s, 频数 ≤ 2 次, 相反的, 有临床症状且5 min 内反流频数 ≥ 3 次和(或)总反流时间 ≥ 3 s, 超声提示病理性胃食管反流, 可作为胃食管反流病的筛查手段^[22,23], 胃食管反流病与胃镜及病理检查结果符合率约88.9%^[12]。十二指肠胃反流^[24]指十二指肠内容物反流入胃内的现象。当胃反流量增大或反流时间延长时, 会引起胃黏膜损伤, 且胆汁反流可促进肠化生, 增加癌变风险^[25]。当前临床上针对十二指肠胃反流性疾病缺乏金标准, 多因辐射、有创、高成本, 无特异性等难以在临床普及^[26,27]。胃超声造影简单易行, 可重复, 经济、可以动态直观观察幽门口有无反流(图17), 有学者研究认为^[28-30], 通过测量幽门口内径、反流次数、反流时间, 可以辅助诊断病理性十二指肠胃反流。

2.5 胃运动功能 胃运动功能检测方法较多, 如放射性核素显相法、呼气试验、SPECT和药物吸收试验等^[31-33]。一般饮入流质食物, 在第1小时可以排空50%以上, 第2小时, 大部分排空, 因此随着胃超声造影的发展, 部分学者运用胃超声助显剂评估糖尿病、尿毒症等患者胃排空功能, 结果表明胃超声造影可实时观察胃蠕动情况, 是检测胃排空功能的一种可靠手段^[34-37]。Liu等^[38]研究胃超声助显剂对胃排空的影响, 结果显示口服胃超声助显剂和金标准核素扫描^[39]在检测胃排空时间方面有较高的一致性。胃超声造影检查不仅能诊断器质性病变而且能发现功能性病变, 值得临床推广。

2.6 壶腹周围病变 壶腹区一般包括胰头部、胆总管下端、壶腹部、十二指肠乳头及其周围2 cm内的组织。胃超声助显剂在胃腔内停留时间长, 造影后祛除胃、十二指肠气体干扰, 在胆总管下段周边形成一个良好透声窗, 从而获得较清晰的超声图像, 有学者研究发现胃肠超声助显剂对胆总管全程及胆管病灶显像明显优于常规超声, 与磁共振胰胆管造影、内窥镜逆行胰胆管造相比无显著差异, 极大提高了胆总管下段的显现能力和对

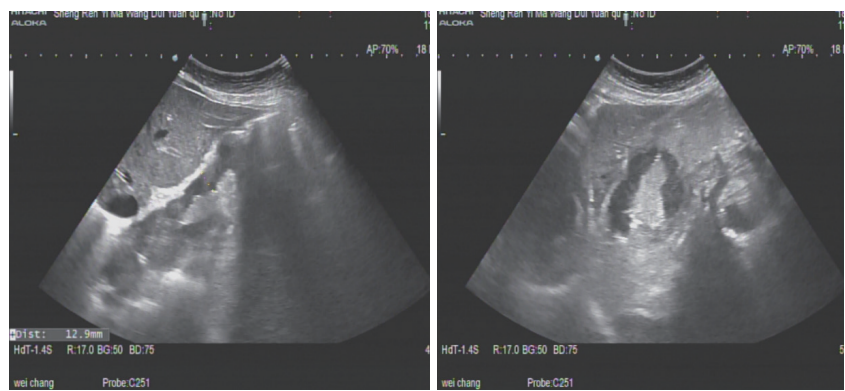


图 10 胃底及贲门处弥漫浸润型癌声像图.

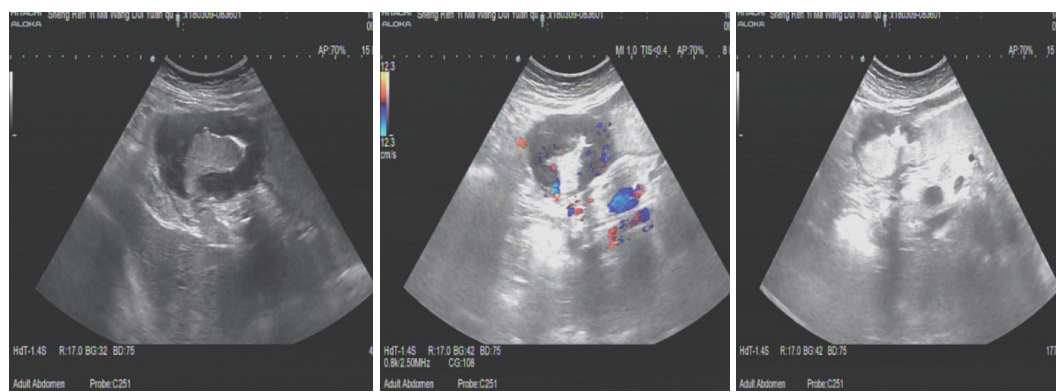


图 11 胃窦部淋巴瘤伴周围淋巴结肿大声像图, 病变内部可见丰富血流.

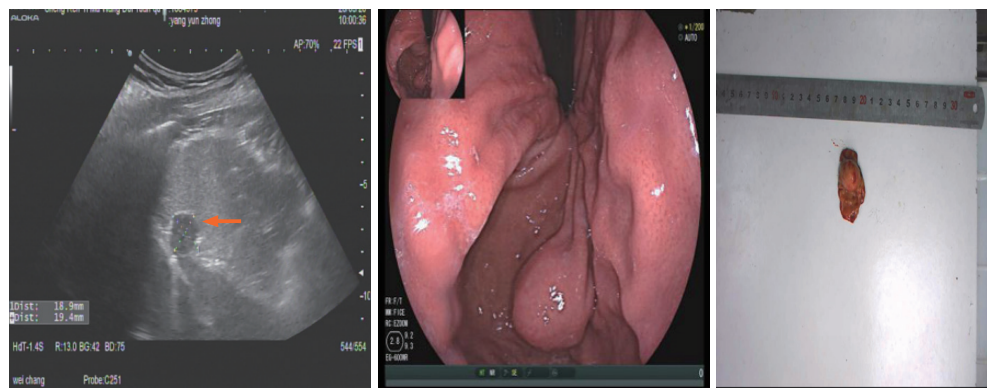


图 12 胃底部间质瘤声像图(腔内型).

病变的鉴别诊断能力^[40,41]. 张婷等^[42]等回顾性分析发现胃肠超声助显剂下的双重超声造影对早期壶腹部病灶的检出率大幅提高, 其检出能力与增强 MRI 相近, 敏感性高达98%.

2.7 胃双重超声造影 随着超声造影技术的不断进步, 超声双重造影检查(double contrast ultrasonography, DCUS)被广泛应用于胃肠疾病诊断. DCUS是基于口服胃超声助显剂显示病灶的基础上进一步运用静脉超声造影技术对病灶的微循环灌注进行分析, 同时判断周边淋巴

结的转移情况, 此法可提高胃占位病变的超声诊断准确率, 帮助胃癌术前分期, 临床应用价值较高^[43,44].

2.8 其他病变 此外, 胃肠超声造影对胃肠的一些少见疾病如: 食管裂孔疝(图18)、贲门失弛缓症、胃下垂、胃石症、胃底静脉曲张、十二指肠淤滞症等的诊断也提供了无创的检查手段.

3 小儿胃超声临床应用

上消化道疾病是儿科临床最常见疾病, 目前纤维胃镜

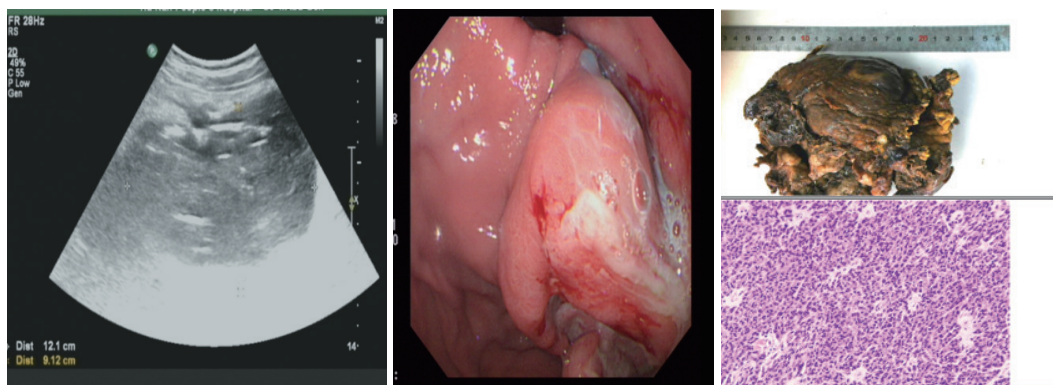


图 13 胃体间质瘤声像图(腔内型).

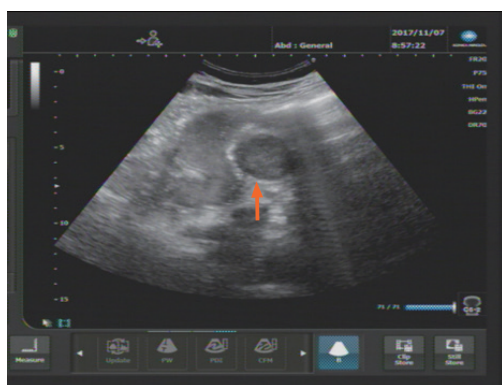


图 14 胃窦后壁间质瘤声像图(外生型).

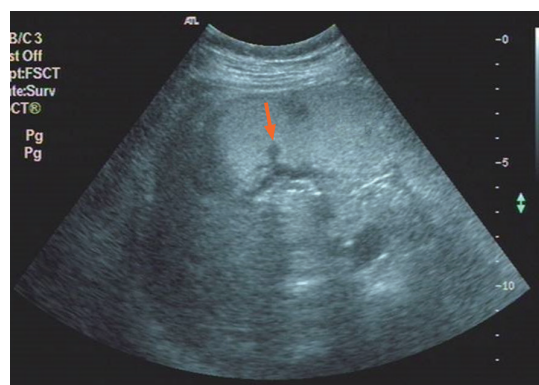


图 15 胃体后壁呈“豆芽状”小息肉声像图.

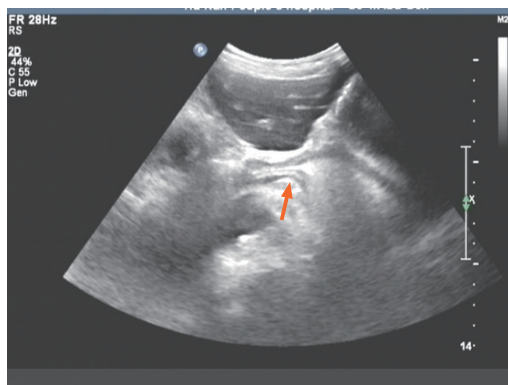


图 16 正常食管下端、贲门及胃底声像图(箭头所示为贲门口).

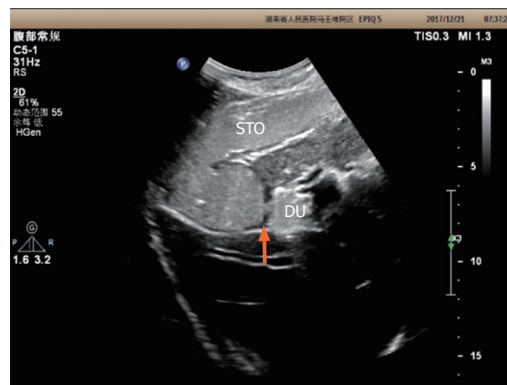


图 17 正常胃体、胃窦、幽门口及十二指肠球部声像图(箭头所示为幽门口). DU: 十二指肠溃疡; STO: 胃.

在大型医院开展较广泛,但基层医院开展受限,且儿童自主性差,胃镜常需要在麻醉下进行,增加了风险.胃肠超声造影检查提供了一种安全、有效评估儿童胃肠疾病的影像方法.研究显示^[9],儿童口服胃肠助显剂后超声诊断结果与胃镜诊断结果符合率达到94.4%,其中胃炎、十二指肠炎诊断准确率分别为89.4%、82.8%,胃溃疡、十二指肠溃疡诊断准确率分别为92.0%、88.9%.但儿童其病灶相对较小,且溃疡较为表浅,底部光滑,溃疡周边胃壁增厚不明显,因此儿童胃、十二指肠溃疡较成年人难显示,容易漏诊^[45].另外,超声检查已作为诊断先

天性肥厚性幽门狭窄的首选方法^[46],空腹检查时,超声检查显示幽门管长度 ≥ 15 mm,幽门肌厚度 > 4 mm可明确幽门肌肥厚^[47],胃幽门区纵切呈“宫颈征”为特征性声像表现.胃助显剂充盈后检查,幽门管结构层次较普通超声显示更加清晰,患儿可伴有幽门管狭窄和胃内容物通过困难,胃排空延迟,通过动态观察可准确检测胃内助显剂通过幽门管的时间、次数及幽门管内径,为临床评估肥厚幽门管的狭窄程度提供更客观的依据.胃窗超声造影较X线无辐射、可重复,对术后随访有独特

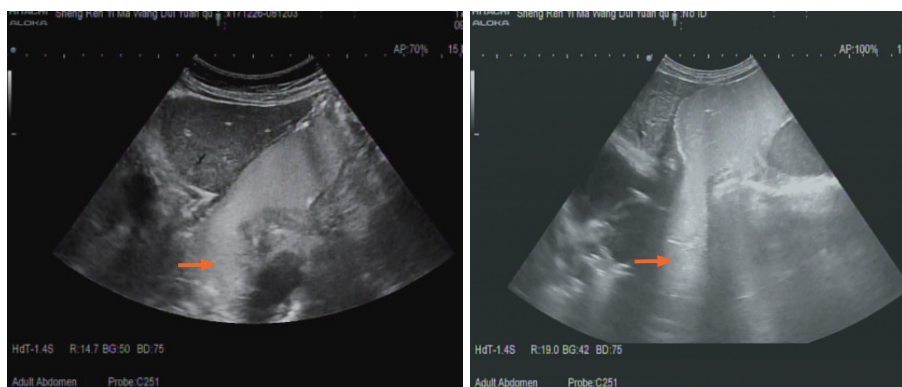


图 18 食管裂孔疝声像图。

优势, 临床应用价值已受到儿科医师关注和肯定。

4 妊娠期胃超声临床应用

妊娠期体内激素分泌发生变化, 易发生多种消化道疾病, 如呕吐、便秘、炎症性肠病、反流性食管炎等, 妊娠期特殊的生理状态容易与疾病早期表现混淆, 妊娠合并胃癌漏诊、误诊病例均有报道^[48,49], 妊娠合并胃癌预后差, 早期诊断是避免母婴不良结局的关键。目前可用于诊断妊娠相关胃癌的检查主要有胃窗超声和胃镜, 如何在保证母体和胎儿安全的前提下实施诊疗, 是诸多临床医师面临的困惑, 考虑孕妇的特殊性, 胃镜检查会十分谨慎, 胃窗超声造影无创、对胎儿无不利影响, 易于被患者接受。文献报道通过早期超声检查提示胃壁占位, 行胃镜检查明确诊断^[49], 说明早期超声检查对于进一步的胃镜检查具有指导意义, 但超声对于胃底部病灶、微小胃癌及小胃癌的诊断意义仍有局限性。

5 危重患者胃超声临床应用

危重症病人因病情重, 存在的多器官功能障碍、严重感染及体内代谢紊乱等, 易出现胃肠道功能障碍, 当危重症病人病情相对稳定时, 需要尽早启用营养支持, 经鼻肠管实施肠内营养是危重症病人进行营养支持治疗的重要手段之一, 但前提是鼻肠管的准确置入。叶瑞忠等^[50]通过向鼻肠管内快速注射胃超声助显剂充盈局部肠管, 并清晰显示鼻肠管头端, 实现快速准确定位。并进一步创新研究将微泡超声造影剂及胃超声助显剂配置呈混合超声造影剂应用于重症患者鼻肠管定位, 实现快速、准确定位鼻肠管走行及头端, 具有较高的定位效能。另外, 对于危重症患者临床需了解胃部情况而无法行胃镜检查时, 经鼻胃管注入胃超声助显剂检查, 具有较好的临床应用价值。

6 上消化道疾病常见影像方法的比较

当前临床诊断上消化道疾病比较常用的影像方法有胃

镜、X线钡餐、超声内镜、超声。胃镜一直是消化道疾病诊断的首选方法, 其可直观地窥视胃腔组织表层病灶形状、大小、颜色和性质, 并能取样活检。超声内镜是将内镜和超声相结合的技术, 无腹壁衰减和胃肠道气体的影响, 不仅可清晰显示胃壁的5层结构, 利用高频超声能够精确探查肿瘤的起源层次、肿瘤细胞浸润度、淋巴结和器官是否有转移进行准确判断, 而且能够在超声内镜的引导下进行介入性诊断和治疗。但消化道内镜检查也有一定的局限性: 胃镜只能看到胃腔黏膜表面的病变, 无法判断黏膜下病变、胃壁的浸润深度、邻近组织器官、周围淋巴结和远处脏器转移的情况。消化道内镜检查有创、部分患者不耐受, 不利于上消化道疾病的早期发现。对于上消化道存在狭窄的患者, 内镜一般无法通过。尽管消化道内镜检查有很高的安全性, 但在高龄、孕妇、小儿、心肺功能不全等特殊群体中应用受限。

X线钡餐检查的主要原理为借助患者胃壁的蠕动情况和柔软度情况, 来确定其疾病的病变程度以及病变累及的范围, 钡餐检查在对功能以及相关形态学异常的相关疾病有明显的效果, 同时该方法也具有简单、有效、花费少的优点。但是有一定辐射, 其对微小病变检出率低, 且存在引起儿童吸入性肺炎的风险。

胃肠超声造影不仅能较好的显示腔内结构, 也能观察胃壁的层次、胃周毗邻组织、淋巴结转移情况及病灶区域的血流灌注信息, 弥补了消化内镜的不足。此外, 胃肠超声造影简便、无刺激、可重复, 在肿瘤预后估测、良性胃溃疡药物治疗疗效评价、胃运动功能检测和胃疾病筛查等方面具有独特的优势。但胃肠超声造影存在一定的限制与不足, 干扰因素较多, 包括胃肠道气体、助显剂充盈情况、皮下脂肪厚度、操作者经验丰富程度等, 无法直观的观察胃粘膜的表面情况, 胃肠探测盲区及小的病变易漏诊, 且无法获取组织进行病理活检, 不能对病灶进行定性, 对胃炎及良恶性溃疡的判断等有较大争议, 在一定程度上限制了其应用, 这也为

今后的研究与努力提供了方向。

7 结论

综上所述, 随着胃肠超声技术和超声助显剂的不断发展和普及, 胃、肠疾病早期超声检出率越来越高, 其在胃十二指肠疾病的诊治上起着越来越重要的作用, 在临床应用中, 应注意结合临床、其他影像学方法综合分析, 为临床提供更多的诊断信息, 确诊需病理组织学检查。

8 参考文献

- Hamada SR, Garcon P, Ronot M, Kerever S, Paugam-Burtz C, Mantz J. Ultrasound assessment of gastric volume in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 965-972 [PMID: 24841699 DOI: 10.1007/s00134-014-3320-x]
- Welsh C, Jarrin J, Daneman A, Belik J. In vivo ultrasound assessment of gastric emptying in newborn mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 322-326 [PMID: 25714576 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000611]
- Sümpelmann AE, Sümpelmann R, Lorenz M, Eberwien I, Dennhardt N, Boethig D, Russo SG. Ultrasound assessment of gastric emptying after breakfast in healthy preschool children. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 816-820 [PMID: 28675504 DOI: 10.1111/pan.13172]
- 庞书科, 王广鹏, 牛振利. 胃肠超声造影诊断胃十二指肠疾病的价值研究. *现代消化及介入诊疗* 2015; 20: 39-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.01.015]
- 张丽, 沈理, 陆殿元, 周俊宇, 赵丽英, 陈玉华. 胃肠充盈超声造影在普查胃十二指肠病变临床应用初步报告. *中国超声医学杂志* 2014; 30: 130-133
- 桑亮, 王学梅. 胃部不适患者口服速溶胃肠超声助显剂超声造影检查的临床意义与可行性. *中华医学超声杂志(电子版)* 2014; 11: 977-980 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2014.12.008]
- 储蓉蓉, 张丽, 陆殿元, 蔡建荣, 刘岚, 沈理. 农村无症状人群口服超声造影筛查胃十二指肠疾病的临床应用价值. *中华医学超声杂志(电子版)* 2017; 14: 676-679 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.09.009]
- 达婷, 罗建梅, 牛春燕, 闫红林. 胃肠超声助显剂诊断上消化道常见疾病的价值. *实用医学杂志* 2014; 30: 1950-1952 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.12.030]
- 许祥丽, 黄丽媛, 杨红, 朱芳芳, 韩柳. 胃肠超声造影在儿童上消化道疾病筛查中的应用价值. *中华医学超声杂志(电子版)* 2012; 9: 999-1001 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6448.2012.11.016]
- 陆文明. 临床胃肠疾病超声诊断学. 西安: 第四军医大学出版社 2004; 43-53
- 陆安时, 陆文明. 速溶胃肠超声助显剂诊断消化性溃疡的临床价值. *浙江创伤外科* 2010; 15: 99 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2010.01.071]
- 罗建梅, 达婷, 崔煜, 牛春燕. 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的应用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2016; 25: 681-682 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.06.022]
- 朱继红, 陈英红, 文珂, 夏辉. 胃肠超声造影与X线钡餐检查对消化性溃疡的诊断价值. *中国现代医学杂志* 2015; 25: 67-69 [DOI: 10.1111/isj.12060]
- 沈理, 汪晓虹, 王怡. 我国胃疾病超声诊断的现状与展望. *中华医学超声杂志(电子版)* 2016; 13: 401-405 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2016.06.001]
- 郭心璋, 张武. 口服胃肠超声造影的临床应用. *中华医学超声杂志(电子版)* 2010; 7: 334-365
- Li J, Shen L. The current status of and prospects in research regarding gastrointestinal stromal tumors in China. *Cancer* 2020; 126 Suppl 9: 2048-2053 [PMID: 32293728 DOI: 10.1002/cncr.32684]
- 袁帆, 陆文明, 傅娟, 陈华. 胃超声助显剂胃充盈检查在进展期胃癌诊断的临床应用探讨. *中国超声医学杂志* 2013; 29: 693-697 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2013.08.007]
- 姬亚敏, 陆文明, 戴元颖, 范晓华. 胃腔超声造影在胃癌诊断及分期诊断中的应用. *临床超声医学杂志* 2013; 15: 616-618 [DOI: 10.12968/nrec.2013.15.9.616]
- 庄华, 张明智, 蕾蕾, 张琼, 李朝霞, 夏霖, 罗燕. 胃肠超声造影检查法对胃肠间质瘤的诊断价值. *生物医学工程学杂志* 2013; 30: 493-498 [DOI: 10.7507/1001-5515.20130092]
- 姜迎阁, 李亚珂, 时贵阁, 岳湘竹. 胃肠超声造影诊断胃占位性疾病的临床价值. *中国临床医学影像杂志* 2017; 28: 594-595 [DOI: 10.1097/SCS.00000000000003472]
- Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1-15 [PMID: 28370768 DOI: 10.1111/nmo.13067]
- 曾宪辉, 郭子玉, 高素芳, 周菊, 覃罗好, 刘美娟, 胡沙, 孙江连. 胃肠超声造影诊断胃食管反流病的可行性研究. *中国超声医学杂志* 2014; 30: 81-84
- 伍燕, 郭洪礼, 张凌燕. 胃肠超声造影对胃食管反流病的诊断价值分析. *中国中西医结合消化杂志* 2017; 25: 219-222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2017.03.15]
- Eldredge TA, Myers JC, Kiroff GK, Shenfine J. Detecting Bile Reflux-the Enigma of Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2018; 28: 559-566 [PMID: 29230622 DOI: 10.1007/s11695-017-3026-6]
- Chang WK, Lin CK, Chuan DC, Chao YC. Duodenogastric reflux: proposed new endoscopic classification in symptomatic patients. *J Med Sci (Taiwan)* 2016; 36: 15-16 [DOI: 10.4103/1011-4564.177165]
- 周银斌, 陈东风. 胆汁反流性胃炎研究现状. *胃肠病学和肝病学杂志* 2019; 28: 689-692 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.06.020]
- 赵亚男, 许翠萍. 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1886-1892 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i32.1886]
- 汪惠鹏, 王学梅, 王云忠. 超声测量幽门管内径对诊断十二指肠胃反流的临床意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 4014-4018 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i35.4014]
- 夏琼, 危安, 张艳银. 胃超声造影对老年人十二指肠胃反流的诊断价值. *中国现代医学杂志* 2019; 29: 74-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.016]
- 毛建强, 吕建蓉, 曹宪伟. 超声造影对十二指肠胃反流的诊断价值. *浙江医学* 2015; 37: 425-427 [DOI: 10.1007/s10357-015-2848-z]
- Muangchan N, Kooptiwut S, Tapechum S, Akarasereenont P, Vongsopanagul N, Pongwattanapakin K, Chaikomin R. ¹³C-Acetic Acid Breath Test Monitoring of Gastric Emptying during Disease Progression in Diabetic Rats. *Biol Pharm Bull* 2017; 40: 1506-1514 [PMID: 28867733 DOI: 10.1248/bpb.b17-00320]
- Amiriani T, Javadi H, Raiatnavaz T, Pashazadeh AM, Semnani S, Tabib SM, Assadi M. Assessment of Gastric Accommodation in Patients with Functional Dyspepsia by ^{99m}Tc-Pertechnetate Single Photon Emission Computed Tomography Imaging: Practical but not Widely Accepted. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2015; 24: 105-109 [PMID: 27529885 DOI: 10.4274/mirt.36854]
- Henrichon S, Seltzer M, Siegel A. Use of SPECT/CT to confirm inconclusive gastric emptying scintigraphy results. *Clin Nucl Med* 2015; 40: e341-e342 [PMID: 25783518 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000777]
- 吴俊, 赵志军, 赵改平, 胡玉藏. 胃肠超声造影对尿毒症患者胃壁结构和胃排空功能的评价. *中国中西医结合影像学杂志* 2016; 14: 43-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2016.01.013]

- 35 贺雪梅, 孙婧, 尹江燕, 程重庆, 王田田. 经腹超声诊断胃常见疾病及评估胃排空功能的应用体会. 临床超声医学杂志 2019; 21: 795-798
- 36 孙柏馨, 高晓军, 魏广玉, 张鹏宇, 曲虹, 贾莉, 宋涛. 超声胃功能检测诊断糖尿病胃轻瘫的临床研究. 中国临床保健杂志 2019; 22: 86-89 [DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.023]
- 37 Muresan C, Surdea Blaga T, Muresan L, Dumitrascu DL. Abdominal Ultrasound for the Evaluation of Gastric Emptying Revisited. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 329-338 [PMID: 26405705 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.243.mur]
- 38 Liu Z, Liu Z, Li Y, Guo J, Li J, Ren W, Tang S, Xie L, Huang Y, Huang L, Sun S, Zhao Y. Evaluation of Gastric Emptying by Transabdominal Ultrasound after Oral Administration of Semisolid Cellulose-Based Gastric Ultrasound Contrast Agents. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 2183-2188 [PMID: 30006214 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.019]
- 39 Hafeez M, Hussain F, Salamat A, Khan MB. Gastric emptying scintigraphy in postprandial distress syndrome. *Pak J Med Sci* 2018; 34: 27-31 [PMID: 29643873 DOI: 10.12669/pjms.341.14137]
- 40 李加平, 孙宇, 朱婷, 龙劲松, 雷震, 程春生. 口服胃肠超声助显剂对胆总管显像的影响. 中国医学影像学杂志 2013; 21: 222-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2013.03.018]
- 41 刘得余, 杨玲, 陆大军, 叶新华. 口服胃窗超声造影剂对胆总管下段梗阻性病变的超声诊断价值. 南京医科大学学报(自然科学版) 2015; 35: 74-75 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20150117]
- 42 张婷, 郑荣琴, 许尔蛟, 鞠金秀, 苏中振, 吴涛. 双重对比超声造影与增强磁共振成像检出壶腹周围病变的效果比较. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 3: 165-169 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2014.03.009]
- 43 王亮, 杨琰, 王小花, 何慧玲, 陈浩, 郑志强, 王宗敏. 超声双重造影与超声内镜评估胃癌术前区域淋巴转移的价值比较. 中华医学超声杂志(电子版) 2017; 14: 423-427 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.06.006]
- 44 王倩, 周华玲, 张东东, 李强. 超声双重造影对胃癌术前分期的诊断意义. 中华危重症医学杂志(电子版) 2015; 8: 100-103 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2015.02.006]
- 45 Huang SC, Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Yang YJ. Etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease in Taiwan: a single center 9-year experience. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 75-81 [PMID: 20123589 DOI: 10.1016/s0929-6646(10)60024-1]
- 46 Costa Dias S, Swinson S, Torrao H, Gonçalves L, Kurochka S, Vaz CP, Mendes V. Hypertrophic pyloric stenosis: tips and tricks for ultrasound diagnosis. *Insights Imaging* 2012; 3: 247-250 [PMID: 22696086 DOI: 10.1007/s13244-012-0168-x]
- 47 Said M, Shaul DB, Fujimoto M, Radner G, Sydorak RM, Applebaum H. Ultrasound measurements in hypertrophic pyloric stenosis: don't let the numbers fool you. *Perm J* 2012; 16: 25-27 [PMID: 23012595 DOI: 10.1016/j.ajem.2015.04.042]
- 48 李瑞丽, 于伟. 胃癌误诊为妊娠剧吐1例. 中国计划生育和妇产科 2017; 9: 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2017.10.20]
- 49 周鑫, 谢凌铎, 谢海艇, 傅卫. 妊娠相关胃癌三例并文献复习. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 2701-2703 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.06.072]
- 50 叶瑞忠, 杨向红, 冯治文, 呼邦传, 刘景全, 吕智全, 王力, 彭成忠. 混合超声造影在重症患者鼻肠管定位中的应用价值. 中华医学超声杂志(电子版) 2019; 16: 87-94 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2019.02.003]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理

李文字, 李灵常, 霍介格

李文字, 南京中医药大学第三临床医学院 江苏省南京市 210028

李灵常, 霍介格, 南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省南京市 210028

李文字, 在读研究生, 主要从事恶性肿瘤的中西医结合临床与科研.

基金项目: 江苏省中医药领军人才项目, No. SLJ0211; 国家中医临床研究基地课题, No. JD2019SZXYB04.

作者贡献分布: 本述评由李文字与李灵常完成, 对此文所作贡献量均等; 霍介格审校.

通讯作者: 霍介格, 教授, 主任中医师, 210028, 江苏省南京市红山路十字街100号, 南京中医药大学附属中西医结合医院. huojiege@jstcm.com

收稿日期: 2020-05-06

修回日期: 2020-06-22

接受日期: 2020-06-24

在线出版日期: 2020-08-28

Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors

Wen-Yu Li, Ling-Chang Li, Jie-Ge Huo

Wen-Yu Li, The Third Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Ling-Chang Li, Jie-Ge Huo, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Leading Talent Program for Traditional Chinese Medicine, No. SLJ0211; Project of National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, No. JD2019SZXYB04.

Corresponding author: Jie-Ge Huo, Professor, Chief Physician, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, No. 100 Shizi Street, Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. huojiege@jstcm.com

Received: 2020-05-06

Revised: 2020-06-22

Accepted: 2020-06-24

Published online: 2020-08-28

Abstract

Immune checkpoint inhibitors, which exert their antitumor effects by targeting suppressive immune molecules, are a class of monoclonal antibody drugs based on certain immune checkpoints. Cancer immunotherapies lead to unique toxicity profiles distinct from the toxicities of other cancer therapies, depending on their mechanism of action. Immune-related adverse events can involve any organ or system. These effects are frequently low grade and reversible, affecting the skin, gastrointestinal tract, liver, endocrine system, and lung most commonly. However, some adverse effects can be severe and life-threatening. Therefore, the effective management of immune-related adverse events and reducing the occurrence of grade 3-4 treatment-related adverse events are critical in optimizing treatment outcomes. In this review, we summarize the clinical guidelines and the latest studies, and focus on the common toxic effects and management of the adverse events related to anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 or programmed death-1/programmed death-ligand-1 monoclonal antibody drugs, in order to provide better management of immune-related adverse events.

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

Key Words: Immune checkpoint inhibitor; Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; Programmed death-1; Immune-related adverse event; Toxicity management

Citation: Li WY, Li LC, Huo JG. Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 755-764

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/755.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.755>

摘要

免疫检查点抑制剂是针对相应免疫检查点的一些单抗类药物, 发挥阻断肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用。基于免疫治疗特有的作用机制, 其相关性毒副反应不同于其他癌症疗法, 机体的所有器官均可累及, 以皮肤、胃肠道、肝脏、内分泌和肺部毒性为多见, 通常是轻微、可逆的, 但严重的毒副反应可危及生命。因此, 加强对其相关性不良事件的管理, 减少中重度毒副反应的发生, 对于提高免疫治疗的疗效至关重要。本文汇总各临床指南和最新研究, 分别从临床表现和管理措施两个方面对抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4单抗和抗程序性死亡受体1及其配体1单抗在治疗中的常见毒副作用进行综述, 为临床更有效地处理免疫相关毒性事件提供参考。

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

关键词: 免疫检查点抑制剂; 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4; 程序性死亡受体1; 免疫相关不良事件; 毒性管理

核心提要: 免疫检查点抑制剂的毒性管理重点在于早期发现和诊断, 临床医生需结合各指南管理和最新进展, 对免疫治疗相关的皮肤、胃肠道和内分泌毒性, 尤其是高致命风险的神经毒性、心脏毒性和肺毒性做出准确评估。在治疗上应注重多学科相互协作, 尤其对于需长期接受激素治疗的患者, 应考虑激素带来的不良反应。

文献来源: 李文宇, 李灵常, 霍介格. 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 755-764

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/755.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.755>

0 引言

近年来, 免疫疗法的发展为肿瘤治疗开辟了新途径, 特别是以细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体1 (programmed death-ligand-1, PD-L1) 为治疗靶点的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 已广泛用于各种实体瘤的治疗。ICI类药物以免疫系统为靶点, 通过与T细胞或肿瘤细胞表面免疫负性调节因子结合, 影响T细胞活性, 继而发挥抑制肿瘤免疫耐受和逃逸的作用^[1]。当前, 随着ICI治疗适应症的扩大, 临床运用越来越广泛, 其毒副作用 (immune-related adverse events, irAEs) 日渐凸显。鉴于irAEs的复杂性及其管理的必要性, 欧洲临床肿瘤协会^[2]、美国临床肿瘤学^[3]、美国国家综合癌症网络^[4]、国际肿瘤免疫治疗协会^[5]和中国

临床肿瘤学会^[6]相继发布了irAEs管理指南。但随着ICI在临床大量使用, 新的联合方案不断出现, 因而一些新的、少见的毒性反应也逐渐显现。本文结合各临床指南和最新研究, 分别从临床表现和管理措施两个方面对抗CTLA-4单抗和抗PD-1/PD-L1单抗在治疗中的常见irAEs进行综述, 以期临床提供借鉴。

1 irAEs及其管理概述

irAEs的发生率及严重程度通常与药物种类、肿瘤类型、irAEs既往史及其他免疫相关性病史有关。如在抗CTLA-4单抗单药治疗中任何级别的irAEs发生率为72%^[7], 在抗PD-1/PD-L1单抗单药治疗中为66%^[8], ICI联合治疗中具有更高的发病率^[9,10]; 在单药治疗中, CTLA-4阻断剂诱导的3-5级不良事件较PD-1/PD-L1阻断剂而言更为常见 (20%-25% vs 7%-12%)^[11,12]; 不同肿瘤患者常见的毒性类型也不尽相同, 如与非小细胞肺癌患者相比, 恶性黑色素瘤患者的胃肠道毒性和皮肤毒性更为常见, 而肺炎相对少见^[13]; 此外, 既往有自身免疫性疾病或既往有irAEs病史的患者, 在接受ICI治疗后, 可有原发病症状恶化、既往irAEs复发或新生irAEs发展的风险^[14]。

irAEs通常发生于ICI疗程的前4 mo内^[15], 但第一次用药后的急性发生事件和ICI治疗结束后数年的迟发性事件亦有报道^[2,3]。irAEs可影响机体的所有器官, 由轻到重可表现为对生活质量的轻微影响到对生命的威胁。常见的irAEs包括皮肤、胃肠道和内分泌毒性, 高致命风险的irAEs包括神经毒性、心脏毒性和肺毒性^[16]。同时, irAEs相关性死亡事件通常发生于治疗早期, 其在ICI联合治疗和单药治疗中的中位发生时间分别为14.5 d和40 d^[14]。

irAEs的管理是多方面, 应注重多学科相互协作。主要包括特殊人群筛查、基线评估、定期监测、鉴别诊断、治疗管理等。前期筛查评估重点是围绕ICI禁忌者、irAEs高风险者及原发病预后差者展开, 临床医生必须充分权衡利弊, 谨慎选择ICI治疗。当前, 由于缺乏irAEs相关病理学确诊依据, 对于免疫相关毒性的早期诊断主要在于对肿瘤进展、基础疾病和感染等并发症的鉴别。irAEs的治疗管理普遍遵照常见不良反应事件评价标准4.03版的处理原则, 在很大程度上依赖于糖皮质激素的使用 (内分泌相关毒性除外)。临床医生应根据毒性分级来判断是否使用糖皮质激素, 以及使用激素方式、剂量和剂型^[6]。特别是对于严重的毒性反应, 例如心脏、肺及神经系统毒性, 要首选静脉滴注高剂量糖皮质激素^[17]。若糖皮质激素治疗无效, 应考虑使用其他免疫抑制剂, 包括TNF- α 抑制剂 (如英夫利西单抗)、吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、他克莫司及生物性免疫制剂如抗胸腺细胞免疫球蛋白 (anti-thymocyte

globulin, ATG)等^[6].

2 皮肤毒性

皮肤毒性是ICI治疗中出现时间早且发生率高的毒副反应^[18], 通常于ICI治疗后的3-6 wk出现^[19]. 据报道, 在接受PD-1/PD-L1阻断剂治疗的患者中, 约30%-40%的患者会发生皮肤毒性反应, 而CTLA-4检查点抑制剂具有更常见且严重的皮肤毒性, 总发生率及3-5级毒性发生率分别约为47%-68%和2%. 此外, CTLA-4和PD-1/PD-L1联合阻断的皮肤毒性发病率高达58%-71%^[19-22].

皮肤毒性常表现为皮疹、瘙痒和白癜风. 皮疹以红斑、丘疹或丘脓疱疹为主要特征, 多分布于四肢和躯干, 常合并瘙痒^[23]. 白癜风多见于黑色素瘤患者的抗PD-1单抗治疗中, 白癜风的发生率和药物疗效呈正相关^[24,25]. 在一项关于PD-1阻断剂的Meta分析中显示, 白癜风在帕博利珠单抗和纳武单抗单药治疗中的发病率分别为8.3%和7.5%, 且都见于黑色素瘤患者, 极少见于其他恶性肿瘤的ICI治疗^[23]. 严重的皮肤毒性文献亦有涉及, 但发生率极低, 包括大疱性天疱疮(bullous pemphigoid, BP)、约翰-史蒂文斯综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)及伴嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptom, DRESS)等^[18,26].

大部分的皮肤毒性的程度(表1)都是低级别的(1-2级), 无需停止ICI治疗, 可采取局部使用润肤剂、口服抗组胺药和/或局部使用中效皮质类固醇激素对症处理^[27]. 对于经治疗的2级皮肤毒性患者, 若症状未见改善, 应考虑停止ICI治疗. 3-4级的皮肤毒性反应较为罕见, 需暂停ICI治疗, 改用高效皮质类固醇激素局部积极治疗^[24], 并组织皮肤科专家会诊. 对于出现SJS、TEN或DRESS等严重的毒性反应, 应永久性停止ICI治疗, 可在皮肤活检、专家会诊前考虑全身性的应用皮质类固醇激素^[28].

3 胃肠道毒性

胃肠道毒性是ICI治疗中的第二大常见毒副反应, 其并发症在ICI相关毒性死亡中占有较高比例, 3-4级的胃肠道毒性反应是导致ICI治疗停止的最常见原因^[29]. 据文献报道, 不同检查点抑制剂的胃肠道毒性具有不同的发病特点, 如抗CTLA-4单抗的胃肠道毒性发生率及严重程度明显高于抗PD-1/PD-L1单抗^[30,31], 胃肠道毒性可出现于抗CTLA-4单抗治疗过程中的任意时间点, 甚至结束治疗后的数月^[32], 而抗PD-1/PD-L1单抗的胃肠道毒性中位发病时间为开始治疗后的2-4 mo^[33]. 此外, 相同药物在不同肿瘤治疗中的胃肠道毒性发病率也具有差异

性, 如PD-1抑制剂在黑色素瘤患者中的胃肠道毒性发生率高于非小细胞肺癌和肾细胞癌患者^[13].

腹泻和结肠炎是最常见的胃肠道毒性表现, 其在抗CTLA-4单抗的治疗中的发生率分别为27%-54%和8%-22%^[29], 主要症状为腹泻、腹痛、血便、黏液便及发热等. 实验室检查可显示贫血、C反应蛋白升高和低蛋白血症^[32]. 大多数病变部位发生于乙状结肠和直肠^[32], 内镜下可见黏膜红斑、血管形态丧失、糜烂和溃疡. 接受CTLA-4阻断剂治疗的患者结肠组织病理学特征主要为黏膜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 弥漫性或局灶性片状隐窝脓肿, 部分病例可表现为炎症性肠病的特征, 包括隐窝结构的破坏、基底浆细胞增多甚至肉芽肿. 而接受PD-1/PD-L1阻断剂治疗的患者可见有固有层扩张、绒毛缩短、上皮内中性粒细胞性和淋巴细胞浸润. 现有研究发现, ICI介导的结肠炎与非甾体抗炎药物的使用、炎症性肠病史、肠道菌群之间存在相关性^[32,34,35]. 此外, 部分患者还可伴有多种肠外病变, 如上消化道病变(口腔溃疡、呕吐、吞咽困难)、肛门病变、胰腺炎、肝炎、内分泌紊乱等. 上述实验室检查、内镜和组织病理学特征有助于ICI介导胃肠道毒性的诊断、评估及治疗. 同时, 腹部和盆腔的CT检查有助于对症状的分析和炎症的评估, 粪便的病原学检查常用于对感染性胃肠炎的鉴别诊断.

治疗免疫相关性结肠炎应早期发现, 积极地治疗, 及时地升级策略以改善预后. 治疗措施是根据腹泻/结肠炎的严重程度分级对待(表2), 轻度(1级)胃肠道毒性患者临床可使用洛哌丁胺或苯乙哌啶以减轻腹泻, 并密切观察、及时补液. 对于持续2级或更高级的胃肠道毒性患者, 应停止ICI治疗, 开始使用糖皮质激素. 并组织胃肠道专家会诊和内镜评估, 以确认诊断并评估炎症的严重程度. 在激素治疗有效的患者中, 中度(2级)胃肠道炎症的治疗通常可以在2-4 wk内逐渐减量, 重度(3级)患者的治疗通常可以在4-8 wk内逐渐减量. 对于激素治疗无效者, 可加用英夫利昔单抗或维多珠单抗治疗. 现有研究表明, 与长期激素治疗相比, 短期激素加英夫利昔单抗治疗可降低各种机会性感染的风险^[36]. 粪便菌群移植可用于对激素、英夫利昔单抗或维多珠单抗耐药的胃肠道感染病例中^[37].

4 肝脏毒性

免疫介导的肝脏毒性常发生于ICI治疗开始的8-12 wk^[38], 其发病率约为5%-30%, 相较于PD-1/PD-L1抑制剂, 抗CTLA-4单抗具有更明显的肝脏毒性. 据报道, 在接受CTLA-4抑制剂的患者中, 肝脏毒性的发生率高达15%, 而在PD-1/PD-L1的患者中, 其发生率为5%-10%^[39].

表 1 免疫相关性皮肤毒性的分级

分级	毒性表现 ^[2-6]
斑丘疹/皮疹	
1级	斑疹/丘疹区域<10%全身BSA, 伴或不伴症状(如: 瘙痒、灼痛或紧绷)
2级	斑疹/丘疹区域占10%–30%全身BSA, 伴或不伴症状(如: 瘙痒、灼痛或紧绷); 日常使用工具受限
3级	斑疹/丘疹区域>30%全身BSA, 伴或不伴症状(如: 红斑、紫癜或表皮脱落); 日常生活自理受限
瘙痒	
1级	轻微或局限的
2级	强烈或广泛的, 间歇性, 抓挠致皮肤受损(如: 水肿、丘疹、脱屑、苔藓化、渗出/结痂); 日常使用工具受限
3级	强烈或广泛的, 持续性; 日常生活自理明显受限或影响睡眠
大疱性皮炎/SJS/TEN	
1级	无症状, 水疱区域<10%全身BSA
2级	水疱区域占10%–30%全身BSA, 伴疼痛; 日常使用工具受限
3级	水疱区域>30%全身BSA; 日常生活自理明显受限; SJS或者TEN
4级	水疱区域>30%全身BSA; 合并水、电解质紊乱; 致死性SJS或者TEN

BSA: 体表面积; SJS: 约翰逊–史蒂文斯综合征; TEN: 中毒性表皮坏死松解症.

表 2 免疫相关性胃肠道毒性的分级

分级	毒性表现 ^[5,6]
腹泻/结肠炎	
1级	无症状; 只需临床或诊断性观察(1级腹泻≤4次/d)
2级	腹痛; 大便黏液或带血(2级腹泻频率4–6次/d)
3级	剧烈腹痛; 大便习惯改变; 需要药物干预治疗; 腹膜刺激征(3级腹泻频率≥7次/d)
4级	症状危及生命; 需要紧急干预治疗

表 3 免疫相关性肝脏毒性的分级

分级	毒性表现 ^[2-4,6]
1级	AST或ALT<3倍ULN, 总胆红素<1.5倍ULN
2级	AST或ALT为3–5倍ULN, 总胆红素为1.5–3倍ULN
3级	AST或ALT为5–20倍ULN, 总胆红素为3–10倍ULN
4级	AST或ALT>20倍ULN, 总胆红素>10倍ULN

AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ULN: 正常值上限.

在联合治疗(伊匹利单抗联合纳武单抗)的患者中, 肝炎发生率为25%-30% (其中15%的患者表现为3级及以上的肝脏毒性)^[30,40].

免疫相关性肝脏毒性缺乏特定的临床特征, 通常表现为血清转氨酶的升高, 伴有或不伴有高胆红素血症, ICI介导的急性肝衰竭文献亦有报道^[41]. 因此, 定期的肝功能检查对早期发现和毒性评估具有重大意义. ICI相关性肝脏毒性的诊断具有挑战性, 其重点在于其他病因的排除, 主要包括药物性肝炎、急性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、肝转移、胆道阻塞、肝门静脉血栓. 临床

症状、血清学检测及相关影像学检查可予以鉴别, 必要时可进行肝活检^[42].

基于血清转氨酶的升高水平, 对肝脏毒性患者采取分级治疗管理(表3). 对于1级肝炎患者, ICI治疗可继续进行, 应在治疗过程中应密切监测患者肝功能变化^[5]. 对出现2级及以上的肝炎患者, 需暂停ICI治疗, 在排除其他病因后, 应使用皮质类固醇治疗(建议持续4 wk以上, 并逐渐减量)^[43,44]. 当肝功能损伤改善至1级, 患者可考虑恢复ICI用药. 若患者出现3-4级肝功能损伤或伴有胆红素升高, 应永久停止ICI治疗, 升级皮质类固醇治疗

的初始剂量, 并组织肝病专家会诊及肝活检^[5]. 对3 d内肝功能未见明显改善的皮质类固醇治疗无效患者, 应考虑添加MMF治疗^[45]. 由于英夫利昔单抗具有潜在的肝脏毒性, 因此不推荐用于ICI介导的肝炎治疗^[46,47]. ATG被报道可成为皮质类固醇和MMF不耐受者的替代药物^[48], 常用于爆发性肝炎的治疗^[49].

5 内分泌相关毒性

ICI治疗可以引起多种内分泌不良反应, 总发病率约为10%^[50], 包括甲状腺功能障碍、垂体炎、原发性肾上腺功能不全和I型糖尿病. 其中, 内分泌相关毒性以垂体炎和甲状腺功能障碍为多见, 而I型糖尿病和原发性肾上腺功能不全则相对少见^[51,52].

5.1 甲状腺功能障碍 甲状腺功能障碍多见于抗PD-1/PD-L1单抗治疗和联合治疗中, 其发病率分别为5%-10%和20%^[11,40,53,54]. 甲状腺功能障碍的中位发病时间是开始治疗的第4周以后^[55], 在停药数年后发病的病例亦有报道^[56,57]. 大多数患者是无症状的, 通常是在血液常规检查中发现, 包括甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退. 甲状腺功能减退比甲状腺功能亢进更为常见, 总发病率分别为6.6%和2.9%^[50]. 此外, 与PD-L1抑制剂相比, 在使用PD-1抑制剂单药治疗的患者中, 甲状腺功能亢进更为多见^[50]. 甲状腺功能亢进通常是暂时性的, 多进展为甲状腺功能减退^[2]. 在一项对45例抗PD-1单抗或联合治疗中出现甲状腺功能障碍患者的回顾性研究中发现, 22%的患者最初表现为甲状腺功能减退, 其余78%的患者最初表现为甲状腺功能亢进, 其中80%甲亢患者发展为甲状腺功能减退^[58]. 甲状腺功能障碍的毒性分级如表4所示, 患者应定期进行甲状腺功能检查, 其中, 有症状的甲减患者(2级及以上), 应考虑使用甲状腺激素替代治疗(老年、心脏病患者应从低剂量开始使用), 必要时可组织内分泌专家会诊. 对于有症状的甲亢患者(2级及以上), 需使用 β 受体阻滞剂对症治疗, 但需注意通过实验室检查、影像学检查与甲状腺炎、毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)作鉴别.

5.2 垂体炎 与PD-1/PD-L1抑制剂相比, 垂体炎多见于使用CTLA-4抑制剂治疗的患者中^[59]. 据报道, 在CTLA-4抑制剂治疗的患者中, 垂体炎多发生于男性和老年患者^[60], 中位发病时间在8-9 wk的治疗后^[61], 且呈剂量依赖性, 如3 mg/kg和10 mg/kg的伊匹利单抗单药治疗中垂体炎的发病率分别为1%-4%和16%^[53,62,63]. 而垂体炎在PD-1/PD-L1抑制剂治疗中较为少见, 其中在纳武单抗和帕博利珠单抗单药治疗中, 垂体炎的中位发病时间分别是在开始治疗后第4.9个月(范围为1.4-11 mo)和第3.3个月(范围为1 d至7.2 mo)^[57].

垂体炎的症状表现与下丘脑-垂体-靶细胞轴的功能紊乱有关, 主要包括中枢性甲状腺功能减退、低促性腺激素性功能减退和中枢性肾上腺功能不全^[57], 尿崩症、低泌乳素血症和生长激素水平异常亦有发生, 但较为罕见^[64]. 临床上, 垂体炎患者多以头痛、疲倦为首发症状^[65], 可伴有一种或多种垂体激素缺乏的相关症状, 少数病例可有视觉障碍(垂体增大压迫视神经). 有上述临床特征的患者应进行甲状腺、肾上腺和性腺轴的检查及垂体影像学检查, 以有助于诊断^[4]. 通常, 垂体的影像学异常先于实验室和临床特征出现^[66], 约60%以上的患者表现有垂体增大^[67]. 垂体炎继发的肾上腺功能不全通常是永久性的, 继发性甲状腺功能减退和性腺功能减退的恢复率分别在6%-64%和11%-57%之间^[64]. 垂体炎的治疗主要是糖皮质激素(甲泼尼龙或泼尼松)的应用和缺乏激素的替代支持^[2,4], 但目前尚缺乏足够数据证明糖皮质激素对垂体功能的改善^[14].

5.3 I型糖尿病和原发性肾上腺功能不全 I型糖尿病和原发性肾上腺功能不全的患者相对罕见, 发病率分别为0.2%和0.7%^[50]. 对于ICI诱导的高血糖患者, 需通过C肽水平、抗谷氨酸脱羧酶抗体(anti-glutamic acid decarboxylase antibody, GABA)和胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)的检测以进行I和II型糖尿病的鉴别, 并对是否存在糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)进行评估. 根据免疫相关性糖尿病的毒性分级(见表5), 其治疗主要通过饮食调整和注射胰岛素来控制, 由于糖皮质激素的高血糖作用, 以及缺乏改善ICI相关性糖尿病的数据支持, 故不适宜应用^[2,4]. 若存在DKA, 应停止免疫治疗, 并住院管理, 待DKA得以纠正且血糖平稳, 可考虑恢复免疫治疗^[67].

对考虑有肾上腺功能减退的患者, 需通过检测清晨空腹促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和血浆皮质醇水平来评估肾上腺功能^[2,4], 并警惕肾上腺危象的发生. 对于原发性肾上腺功能不全者, 需停止ICI治疗, 在替代治疗前优先使用皮质类固醇避免肾上腺危象的发生.

6 肺毒性

肺炎是ICI治疗中最常见的肺部毒性^[5], 中位起病时间为治疗开始的第2.8个月^[68], 常见于PD-1/PD-L1单药治疗或联合疗法中^[68], 且具有致命风险, 其引起的死亡事件约占PD-1/PD-L1抑制剂相关性死亡的35%^[16]. 此外, 联合治疗诱导的肺炎可表现有更高的发病率、更早的起病时间及更严重的毒性反应^[69]. 亦有研究表明, 非小细胞肺癌中ICI相关性肺炎的发病率高于其他恶性肿瘤^[70]. PD-1抑制剂相关性肺炎的发生率和严重程度高于PD

表 4 免疫相关性甲状腺功能障碍的毒性分级

分级	毒性表现 ^[2-6]
甲状腺功能减退/亢进	
1级	无症状; 只需临床或诊断性检查; 无需治疗
2级	有症状; 需要治疗; 日常使用工具受限
3级	严重症状; 个人自理能力受限; 需要住院治疗
4级	危及生命; 需要紧急干预

表 5 免疫相关性糖尿病的毒性分级

分级	毒性表现 ^[2-6]
高血糖(首选空腹血糖)	
1级	空腹血糖<8.9 mmol/L
2级	空腹血糖8.9–13.9 mmol/L
3级	空腹血糖13.9–27.8 mmol/L; 需要住院治疗
4级	空腹血糖>27.8 mmol/L; 危及生命

表 6 免疫相关肺毒性的分级

分级	毒性表现 ^[2-6]
1级	无症状; 局限于单个肺叶或<25%的肺实质
2级	出现新的症状/或症状恶化(如: 呼吸短促、咳嗽、胸痛、发热和缺氧); 涉及多个肺叶且达到25%–50%的肺实质, 影响日常生活, 需要使用药物干预治疗
3级	严重的新发症状; 累及所有肺叶或>50%肺实质, 个人自理能力受限, 需吸氧及住院治疗
4级	危及生命的呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征, 需要插管等紧急干预措施

-L1抑制剂^[71]。同时, 潜在的肺部疾病(如间质性肺病、哮喘和慢性阻塞性肺病)、先前的胸部放疗及吸烟史可能是ICI相关性肺炎的危险因素^[72,73]。

ICI相关性肺炎患者的临床表现和影像学结果是复杂多样的, 不具有特异性。通常, 患者可表现为咳嗽、气促、缺氧和胸痛等呼吸道症状。然而亦有文献报道, 约33%的患者在诊断时无症状表现^[68], 极少数的病例病情可迅速进展为呼吸衰竭^[3]。影像学检查可有多种肺炎类型表现, 包括隐源性机化性肺炎、非特异性间质性肺炎、急性间质性肺炎及过敏性肺炎等^[74]。ICI诱导性肺炎的诊断重点在于其他病因(感染、肿瘤进展)的排除, 可通过鼻拭子、痰培养、支气管镜和肺泡灌洗等予以鉴别。

对怀疑有免疫相关性肺炎的患者, 应暂停ICI治疗, 通过病史、临床表现、体格检查、病原学检查、胸部CT等进行严重程度评估(见表6)。对于有症状或肺部病灶超过肺实质25%的患者(≥2级), 应使用糖皮质激素(甲泼尼龙或泼尼松)治疗, 若感染无法排除, 需经验性地添用抗生素。通常, 经治疗后症状会在3 d内改善, 无

效者应加用英夫利昔单抗、MMF以及环磷酰胺等其他免疫抑制剂^[11,68], 并永久停止免疫治疗。

7 结论

本文综述了常见irAEs的临床表现及管理, 罕见irAEs, 包括心脏毒性、神经系统毒性、肾毒性和血液毒性等, 同样需要引起临床医生的重视。临床毒性管理重点在于早期发现和诊断, 患者应在多学科相互协作下积极接受治疗。关于毒性管理的分级依据, 各指南略有不同, 需要临床医生根据自己的经验积累, 对患者做出准确的评估。此外, 对于需长期接受激素治疗的严重irAEs患者(3-4级), 临床医生应考虑激素带来的不良反应, 如机会性感染、骨质疏松及消化道出血等。当前, irAEs相关领域仍存在许多问题有待解决, 如发生机制尚不清晰, 评估体系尚不完善、激素使用剂量存在争议等, 且irAEs的相关研究多来自于国外报道, 国产ICI的相关研究多是小样本、回顾性的, 并不能完全反应中国人群的毒性特征。未来, 随着ICI治疗的广泛应用及相关试验的开展, 人们对irAEs将会有更充分的认识, 管理措施也将会更

加成熟。

8 参考文献

- Garrett MD, Collins I. Anticancer therapy with checkpoint inhibitors: what, where and when? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 308-316 [PMID: 21458083 DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.014]
- Haanen J, BLAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv264-iv266 [PMID: 29917046 DOI: 10.1093/annonc/mdy162]
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768 [PMID: 29442540 DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385]
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, Budde LE, Costa L, Davies M, Dunnington D, Ernstoff MS, Frigault M, Kaffenberger BH, Lunning M, McGettigan S, McPherson J, Mohindra NA, Naidoo J, Olszanski AJ, Oluwole O, Patel SP, Pennell N, Reddy S, Ryder M, Santomaso B, Shofer S, Sosman JA, Wang Y, Weight RM, Johnson-Chilla A, Zuccarino-Catania G, Engh A. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 230-241 [PMID: 32135517 DOI: 10.6004/jnccn.2020.0012]
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95 [PMID: 29162153 DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z]
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南. 北京: 人民卫生出版社 2019
- Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13: 211 [PMID: 26337719 DOI: 10.1186/s12916-015-0455-8]
- Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1008-1019 [PMID: 31021376 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393]
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhole R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-1356 [PMID: 28889792 DOI: 10.1056/NEJMoa1709684]
- Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, Postow MA, Callahan MK, Momtaz P, Panageas KS, Wolchok JD, Chapman PB. Measuring Toxic Effects and Time to Treatment Failure for Nivolumab Plus Ipilimumab in Melanoma. *JAMA Oncol* 2018; 4: 98-101 [PMID: 28817755 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2391]
- Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375-2391 [PMID: 26371282 DOI: 10.1093/annonc/mdv383]
- Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, Larkin J, McArthur G, Atkinson V, Millward M, Khou M, Diem S, Ramanujam S, Kong B, Liniker E, Guminski A, Parente P, Andrews MC, Parakh S, Cebon J, Long GV, Carlino MS, Klein O. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 2016; 114: 1084-1089 [PMID: 27124339 DOI: 10.1038/bjc.2016.107]
- Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* 2017; 28: 2377-2385 [PMID: 28945858 DOI: 10.1093/annonc/mdx286]
- Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 86-104 [PMID: 31944278 DOI: 10.3322/caac.21596]
- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 785-792 [PMID: 28068177 DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389]
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1721-1728 [PMID: 30242316 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923]
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559-574 [PMID: 26715621 DOI: 10.1093/annonc/mdv623]
- Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, Duvic M, Hwu WJ, Wargo JA, Torres-Cabala CA, Rapini RP, Prieto VG. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 158-176 [PMID: 27859479 DOI: 10.1111/cup.12858]
- Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2017; 41: 125-128 [PMID: 28190531 DOI: 10.1016/j.cup.2016.12.001]
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P,

- Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8: 49 [PMID: 28228726 DOI: 10.3389/fphar.2017.00049]
- 21 Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e121-e128 [PMID: 23357570 DOI: 10.1016/j.jaad.2012.12.963]
- 22 Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 254-263 [PMID: 27136138 DOI: 10.1097/CCO.0000000000000290]
- 23 Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, Motzer RJ, Wu S, Busam KJ, Wolchok JD, Lacouture ME. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12-25 [PMID: 27043866 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.010]
- 24 Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, Viollet R, Thomas M, Roy S, Benannoune N, Tomasic G, Soria JC, Champiat S, Texier M, Lanoy E, Robert C. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 45-51 [PMID: 26501224 DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.2707]
- 25 Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, Luiten RM. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 773-781 [PMID: 25605840 DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4756]
- 26 Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, Chang ALS. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 1047-1052 [PMID: 29857011 DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.035]
- 27 Zimmer L, Vaubel J, Livingstone E, Schadendorf D. Side effects of systemic oncological therapies in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 475-486 [PMID: 22571234 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.07942.x]
- 28 de La Rochefoucauld J, Noël N, Lambotte O. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a patient-centred approach. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 587-598 [PMID: 32144552 DOI: 10.1007/s11739-020-02295-2]
- 29 Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 406-417 [PMID: 26079306 DOI: 10.1111/apt.13281]
- 30 Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532 [PMID: 25891173 DOI: 10.1056/NEJMoa1503093]
- 31 Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853-1862 [PMID: 28822576 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X]
- 32 Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Rahier JF, Bourdier de Beauregard M, Mortier L, Coutzac C, Soularue E, Lanoy E, Kapel N, Planchard D, Chaput N, Robert C, Carbonnel F. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 395-401 [PMID: 26783344 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv227]
- 33 Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, Collins M, Chaput N, Robert C, Carbonnel F. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2018; 67: 2056-2067 [PMID: 30131322 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316948]
- 34 Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, Guminski A, Puzanov I, Lawrence DP, Buchbinder EI, Mudigonda T, Spencer K, Bender C, Lee J, Kaufman HL, Menzies AM, Hassel JC, Mehnert JM, Sosman JA, Long GV, Clark JI. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2: 234-240 [PMID: 26633184 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4368]
- 35 Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, No D, Gobourne A, Littmann E, Huttenhower C, Pamer EG, Wolchok JD. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10391 [PMID: 26837003 DOI: 10.1038/ncomms10391]
- 36 Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Ali FS, Qiao W, Lum P, Raju G, Shuttlesworth G, Stroehlein J, Diab A. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 37 [PMID: 29747688 DOI: 10.1186/s40425-018-0346-6]
- 37 Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, Jiang ZD, Abu-Sbeih H, Sanchez CA, Chang CC, Parra ER, Francisco-Cruz A, Raju GS, Stroehlein JR, Campbell MT, Gao J, Subudhi SK, Maru DM, Blando JM, Lazar AJ, Allison JP, Sharma P, Tetzlaff MT, Wargo JA, Jenq RR. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018; 24: 1804-1808 [PMID: 30420754 DOI: 10.1038/s41591-018-0238-9]
- 38 De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, Roche B, Antonini TM, Coilly A, Laghouati S, Robert C, Marabelle A, Guettier C, Samuel D. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018; 68: 1181-1190 [PMID: 29427729 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.033]
- 39 Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer* 2017; 141: 1018-1028 [PMID: 28263392 DOI: 10.1002/ijc.30678]
- 40 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34 [PMID: 26027431 DOI: 10.1056/NEJMoa1504030]
- 41 Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int* 2018; 38: 976-987 [PMID: 29603856 DOI: 10.1111/liv.13746]
- 42 Tian Y, Abu-Sbeih H, Wang Y. Immune Checkpoint

- Inhibitors-Induced Hepatitis. *Adv Exp Med Biol* 2018; 995: 159-164 [PMID: 30539511 DOI: 10.1007/978-3-030-02505-2_8]
- 43 Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 190-209 [PMID: 27085692 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.025]
- 44 Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60 [PMID: 26874776 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001]
- 45 Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 760-765 [PMID: 28749795 DOI: 10.1097/COC.0000000000000374]
- 46 Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 3 [PMID: 28124291 DOI: 10.1007/s11894-017-0540-6]
- 47 Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1346-1353 [PMID: 27367787 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1051]
- 48 McGuire HM, Shklovskaya E, Edwards J, Trevillian PR, McCaughan GW, Bertolino P, McKenzie C, Gourlay R, Gallagher SJ, Fazekas de St Groth B, Hersey P. Anti-PD-1-induced high-grade hepatitis associated with corticosteroid-resistant T cells: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 563-573 [PMID: 29289977 DOI: 10.1007/s00262-017-2107-7]
- 49 Chmiel KD, Suan D, Liddle C, Nankivell B, Ibrahim R, Bautista C, Thompson J, Fulcher D, Kefferd R. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: e237-e240 [PMID: 21220617 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2206]
- 50 Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173-182 [PMID: 28973656 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064]
- 51 Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovanella L, Trimarchi F, Cannavò S. Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 745-756 [PMID: 30471004 DOI: 10.1007/s40618-018-0984-z]
- 52 Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, Redman B, Gianchandani R. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 5: 1 [PMID: 30693099 DOI: 10.1186/s40842-018-0073-4]
- 53 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JL, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
- 54 Gupta K, Afonin KA, Viard M, Herrero V, Kasprzak W, Kagiampakis I, Kim T, Koyfman AY, Puri A, Stepler M, Sappe A, KewalRamani VN, Grinberg S, Linder C, Heldman E, Blumenthal R, Shapiro BA. Bolaamphiphiles as carriers for siRNA delivery: From chemical syntheses to practical applications. *J Control Release* 2015; 213: 142-151 [PMID: 26151705 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.041]
- 55 Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 614-620 [PMID: 28028828 DOI: 10.1111/cen.13297]
- 56 Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 625-638 [PMID: 29238906 DOI: 10.1007/s40618-017-0778-8]
- 57 Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, Veloski C, Robert C. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017; 58: 70-76 [PMID: 28689073 DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002]
- 58 Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Buchbinder EI, Haq R, Tolaney S, Barroso-Sousa R, Zhang K, Donahue H, Davis M, Gargano ME, Kelley KM, Carroll RS, Kaiser UB, Min L. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 1133-1140 [PMID: 29079654 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0208]
- 59 de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019; 51: 145-156 [PMID: 30861560 DOI: 10.1055/a-0843-3366]
- 60 Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, Nachtigall L. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4078-4085 [PMID: 25078147 DOI: 10.1210/jc.2014-2306]
- 61 Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2092-2099 [PMID: 25918278 DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0379]
- 62 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauder TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813 [PMID: 26406148 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665]
- 63 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciu S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-1855 [PMID: 27717298 DOI: 10.1056/NEJMoa1611299]
- 64 Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 195-207 [PMID: 28106152 DOI: 10.1038/nrendo.2016.205]
- 65 Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, Grob JJ, Brue T. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 195-

- 204 [PMID: 25416723 DOI: 10.1530/EJE-14-0845]
- 66 Alessandrino F, Shah HJ, Ramaiya NH. Multimodality imaging of endocrine immune related adverse events: a primer for radiologists. *Clin Imaging* 2018; 50: 96-103 [PMID: 29348053 DOI: 10.1016/j.clinimag.2017.12.014]
- 67 Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolane SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer* 2018; 124: 1111-1121 [PMID: 29313945 DOI: 10.1002/cncr.31200]
- 68 Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaff JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J, Voss MH, Rudin CM, Rizvi H, Hou X, Rodriguez K, Albano M, Gordon RA, Leduc C, Rekhtman N, Harris B, Menzies AM, Guminski AD, Carlino MS, Kong BY, Wolchok JD, Postow MA, Long GV, Hellmann MD. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-717 [PMID: 27646942 DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005]
- 69 Asher N, Marom EM, Ben-Betzalel G, Baruch EN, Steinberg-Silman Y, Schachter J, Shapira-Frommer R, Markel G. Recurrent Pneumonitis in Patients with Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist* 2019; 24: 640-647 [PMID: 30777894 DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0352]
- 70 Ma K, Lu Y, Jiang S, Tang J, Li X, Zhang Y. The Relative Risk and Incidence of Immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1430 [PMID: 30618738 DOI: 10.3389/fphar.2018.01430]
- 71 Sternschein R, Moll M, Ng J, D'Ambrosio C. Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. Incidence, Risk Factors, and Clinical and Radiographic Features. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 951-953 [PMID: 30095979 DOI: 10.1164/rccm.201803-0525RR]
- 72 Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, Garon EB, Lee P. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 895-903 [PMID: 28551359 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7]
- 73 Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Park JS. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018; 125: 150-156 [PMID: 30429014 DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.09.015]
- 74 Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics* 2019; 39: 1923-1937 [PMID: 31584861 DOI: 10.1148/rg.2019190036]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系

孙建贺, 侯计平, 康永振

孙建贺, 侯计平, 康永振, 天津市宝坻区人民医院肝胆外科 天津市 301800

孙建贺, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科临床工作.

作者贡献分布: 此课题由康永振设计; 研究过程由孙建贺完成; 侯计平进行数据分析; 本论文写作由孙建贺与康永振共同完成.

通讯作者: 康永振, 主治医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津市宝坻区人民医院肝胆外科. guzu272@163.com

收稿日期: 2020-05-06

修回日期: 2020-06-27

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-08-28

Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma

Jian-He Sun, Ji-Ping Hou, Yong-Zhen Kang

Jian-He Sun, Ji-Ping Hou, Yong-Zhen Kang, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Baodi District, Tianjin 301800, China

Corresponding author: Yong-Zhen Kang, Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Baodi District, No. 8 Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 301800, China. guzu272@163.com

Received: 2020-05-06

Revised: 2020-06-27

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor with a poor prognosis. In this study, we evaluated

the expression of the *PPP1R105* gene in HCC and its relationship with prognosis through bioinformatics analysis. Then, we used immunohistochemistry to verify the expression of *PPP1R105* protein.

AIM

To investigate the expression of *PPP1R105* (Ki-67 or MKI67) in HCC and its clinical significance.

METHODS

The relative expression data of the *PPP1R105* gene in various tumor tissues were retrieved from the tumor protein database and TCGA database and compared between cancer and paired normal tissues. The protein-protein interaction network (PPI) of *PPP1R105* was constructed by using the STRING database. The progression free survival (DFS) and overall survival (OS) between the high and low *PPP1R105* expression groups were compared. Eighty-one HCC patients who underwent surgery were retrospectively included in the study, and *PPP1R105* protein expression was detected by immunohistochemistry. The relationship between *PPP1R105* protein expression and patients' features was evaluated.

RESULTS

The expression levels of *PPP1R105* mRNA in different tumors were not significantly different. In HCC, the expression level of *PPP1R105* mRNA was significantly higher than that of normal liver tissue, and the expression level was related with clinical stage. The aggregation index of PPI was 0.99, and the enrichment of protein interaction network was significant ($P < 0.01$). *PPP1R105* was mainly enriched in cell cycle, cell aging, virus carcinogenesis, and p53 signaling pathway. The positive correlation between KIF18B and *PPP1R105* was the most

significant ($r_{\text{person}} = 0.91, P < 0.05$), while the negative correlation between MCELL and PPP1R105 was the most significant ($r_{\text{person}} = -0.59, P < 0.05$). DFS (HR = 1.90, $P < 0.01$) and OS (HR = 1.90, $P < 0.01$) in the high PPP1R105 expression group were significantly shorter than those in the low expression group. PPP1R105 protein was mainly expressed in the cytoplasm and nucleolus of the cells. Of the included 81 patients, 30 (37.0%) showed high expression of PPP1R105 protein. The proportion of patients with high expression of PPP1R105 protein was higher than that of patients with low expression of MIK67 protein ($P < 0.05$).

CONCLUSION

PPP1R105 is highly expressed in patients with HCC, which is related to a poor DFS and OS. PPP1R105 can be used as a poor prognostic molecular marker in HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Overall survival; Progression free survival; Bioinformatics; Immunohistochemistry

Citation: Sun JH, Hou JP, Kang YZ. Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 765-776

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/765.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.765>

摘要

背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上常见的实体恶性肿瘤, 预后较差. 本文拟采用生物信息学技术分析PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系. 同时, 采用免疫组织化学法对PPP1R105生物信息数据进行验证.

目的

探讨PPP1R105基因(Ki-67或MKI67)在HCC中的表达及其临床意义.

方法

在TCGA数据中, 检索PPP1R105基因在各个肿瘤组织中的相对表达情况; 分析PPP1R105基因在肝细胞癌组织和癌旁组织中的相对表达水平, 并比较是否存在差异. 应用蛋白相互作用数据库STRING构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络. 比较PPP1R105高低表达组患者无疾病进展生存(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)是否存在差异. 选取我院手术治疗的原发性肝细胞癌患者81例进行回顾性分析, 采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况, 并与患者

的临床特征进行相关性分析.

结果

PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著, 其表达不具备肿瘤间特异性. 在肝细胞癌中, 癌组织PPP1R105mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织($P < 0.05$), 且表达水平与患者临床分期有关($P < 0.05$). 蛋白相互作用网络区域聚集指数为0.99, 蛋白相互作用网络富集明显($P < 0.01$). PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路. KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著($r_{\text{pearson}} = 0.91, P < 0.05$); 而MCELL基因与PPP1R105负相关表达最为显著($r_{\text{pearson}} = -0.59, P < 0.05$); PPP1R105高表达组OS (HR = 1.90, $P < 0.01$)和DFS(HR = 1.90, $P < 0.01$)显著低于低表达组. PPP1R105蛋白主要表达于细胞核质及核仁, 81例患者中高表达者30例(37.0%). PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者($P < 0.05$).

结论

肝细胞癌患者PPP1R105高表达, 其与患者总生存和无疾病进展生存较短有关, 可作为肝细胞癌患者预后不良分子标志物.

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

关键词: 肝细胞癌; 总生存; 无疾病进展生存; 生物信息分析; 免疫组化

核心提要: PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中表达水明显上调, 其信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53. PPP1R105高表达组无疾病进展生存和总生存显著低于低表达组. PPP1R105高表达可能是HCC患者预后不良的危险因素.

文献来源: 孙建贺, 侯计平, 康永振. PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系. *世界华人消化杂志* 2020; 28(16): 765-776

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/765.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.765>

0 引言

在全球范围内, 肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 尤其是东亚人群, 由于乙肝慢性肝炎患者数量巨大, 乙肝-肝硬化-肝癌的发生率显著高于欧美国家^[1,2]. 目前, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)已经成为一个重大的全球健康问题. HCC在亚洲和非洲等地区发病率较高, 主要归因于黄曲霉毒素的膳食暴露及慢性乙型肝炎病

毒感染^[3,4],而西方欧美国家发病率相对较低^[5]。

众所周知,转移是大多数癌症患者的最终死因,转移和复发也是HCC患者死亡和治疗失败的主要原因。近年来研究显示,PPP1R105 (Ki-67或MKI67)编码种与细胞增殖有关的核蛋白。PPP1R105编码蛋白(也称为MKI67)是细胞增殖的标志物,在细胞静息期,PPP1R105抗原只能在细胞核内检测到,而在有丝分裂过程中,大部分蛋白质被重新定位到染色体表面。PPP1R105蛋白存在于细胞周期的所有活跃阶段(G1、S、G2和有丝分裂),但静息(静止)细胞(G0)中不存在PPP1R105蛋白。已有研究显示,在多种肿瘤中高表达并与患者的预后不良有关^[6,7]。PPP1R105编码蛋白是一种核蛋白,并作为肿瘤细胞增殖相关标记物。已有研究也发现PPP1R105与肿瘤转移密切相关^[8]。但PPP1R105作为肝细胞癌患者预后分子标记物及其作为肝细胞癌治疗靶点的研究报道较少。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 PPP1R105表达水平分析:在肿瘤蛋白数据库^[9]和TCGA数据中(<https://portal.gdc.cancer.gov/>),检索PPP1R105基因在各个肿瘤组织中的相对表达情况;在TCGA数据库在线分析软件GEPIA^[10](<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php>)中分析PPP1R105基因在肝细胞癌组织和癌旁组织中的相对表达情况,并比较是否存在差异。同时分析其PPP1R105 mRNA相对表达水平与患者临床分期的关系。

1.1.2 PPP1R105蛋白-蛋白相互作用网络:应用蛋白相互作用数据库STRING^[11](<http://string-db.org/cgi/input.pl>)构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络,网络构建条件为,蛋白间相互作用信度0.7,相互作用蛋白不高于20个(前20),相互作用来源为共表达、基因功能和比邻关系。

1.1.3 共表达分析:采用Pearson相关检验对PPP1R105共表达基因进行了聚类分析,同时对PPP1R105正相关和负相关共表达的top2基因进行了相关性检验。

1.1.4 生存分析:TCGA数据库中,根据PPP1R105 mRNA在肝细胞癌组织中表达的中位数将患者分为PPP1R105高表达(>PPP1R105 mRNA中位数)和低表达(≤PPP1R105 mRNA中位数)组。依据风险比例模型绘制高低表达组患者的生存曲线,对曲线进行log-rank检验,计算风险比。

1.2 方法

1.2.1 IHC检测PPP1R105表达:选取我院手术治疗的原发性肝细胞癌患者81例进行回顾性分析,同时于病理科

选取对应患者的组织蜡块标本,采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况,并与患者的临床特征进行相关性分析。PPP1R105蛋白表达按试剂盒说明进行(PPP1R105兔多克隆抗体,购自Abcam中国公司,上海市浦东新区伽利略路338号)。

1.2.2 PPP1R105高低表达标准:选取2个高倍视野,通过基于强度和异质性的快速评分法(Q-score)进行半定量评分,具体评分标准及分值见表1。每份样本的Q-score得分是染色强度和阳性染色细胞百分比评分的总和,总评分范围为0-7分, Q-score≥2分为高表达, Q-score<2分为低表达^[12]。

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料应用mean±SD表示, ANVOA检验;计数资料采用n表示,χ²检验;生存分析采用K-M法, P<0.05为存在统计学差异。

2 结果

2.1 PPP1R105基因mRNA表达 PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著,其表达特不具备肿瘤间特异性(图1A)。但在大多数肿瘤组织中,其表达水平平均高于对应的正常组织(图1B)。在肝细胞癌中,癌组织中PPP1R105 mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织(图1C)且表达水平与患者临床分期有关(图1D)。

2.2 PPP1R105基因蛋白相互作用网络 PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络中筛选出20个相关基因,相互作用关系为191,平均相互作用指数为18.2,区域聚集指数为0.99,蛋白相互作用网络富集明显(P<0.01),图2。

2.3 GO富集 PPP1R105及其相关基生物学功能、细胞成分和分子功能富集见表2。因生物学过程主要富集于有丝分裂染色体向纺锤体极运动、减数分裂姐妹染色单体结合,着丝粒和有丝分裂纺锤体装配检查点,图3。细胞成分主要富集于染色体复合体、纺锤体中间区和纺锤体微管等,图4。分子功能主要富集于微管运动活性、蛋白C末端结合和组蛋白脱乙酰酶结合等,图5。

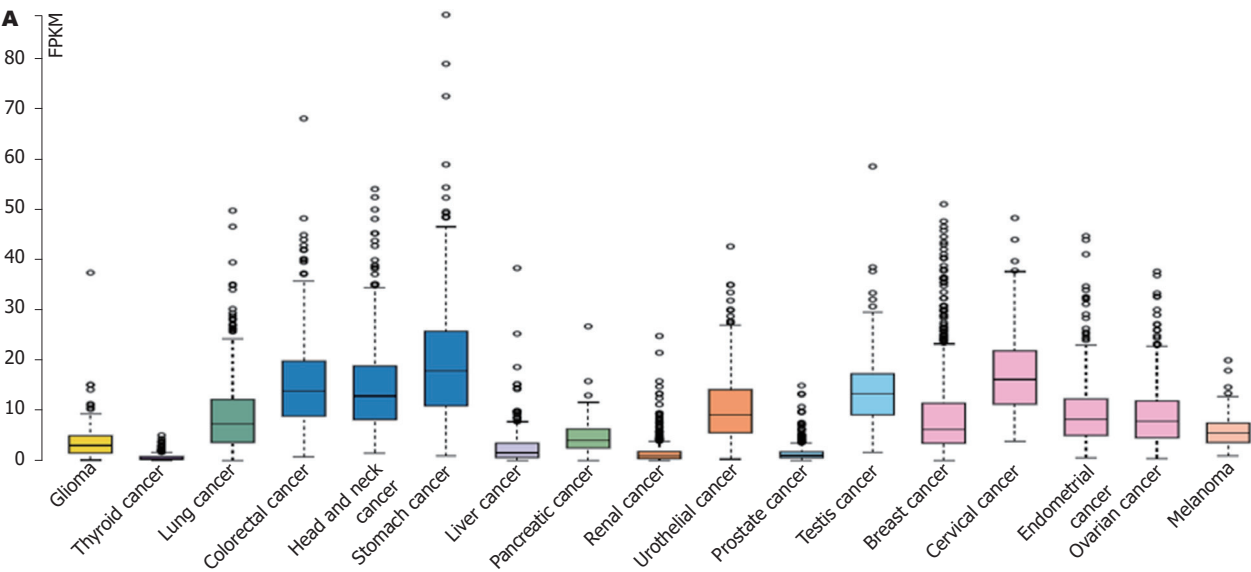
2.4 PPP1R105及其相关基因KEGG信号通路富集 PPP1R105及其相关基因KEGG信号通路富集见表3。PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路,图6。

2.5 与PPP1R105共表达基因分析 对与PPP1R105共表达基进行分析,并采用聚类热图(图7)进行表示。同时发现KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著($r_{\text{pearson}} = 0.91, P < 0.05$);而MCELL基因与PPP1R105负相关表达最为显著($r_{\text{pearson}} = -0.59, P < 0.05$),图8。

2.6 生存分析 TCGA数据库中,根据PPP1R105 mRNA在肝细胞癌组织中表达的中位数将患者分为PPP1R105高

表 1 PPP1R105高低表达评分标准

标准(染色强度)	分值
不着色	0
浅黄	1
棕黄	2
棕褐色	3
阳性染色肿瘤细胞百分比	
0%	0
1%–25%	1
26%–50%	2
51%–75%	3
76%–100%	4

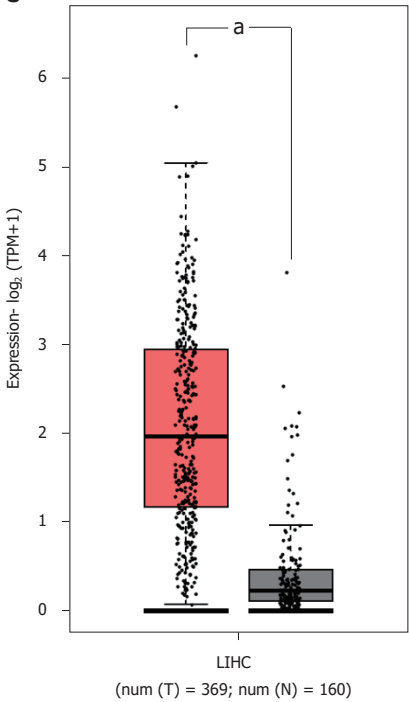


B Disease Summary for MKI67

Analysis Type by Cancer	Cancer vs Normal		Cancer vs Normal	
	Cancer	Normal	Cancer histology	Multi-cancer
Bladder Cancer	2			1
Brain and CNS Cancer	3	1	2	1
Breast Cancer	5	1		
Cervical Cancer	3			1
Colorectal Cancer	4			2
Esophageal Cancer	1			1
Gastric Cancer	2		1	1
Head and Neck Cancer	5			
Kidney Cancer		1	1	1
Leukemia		6	2	2
Liver Cancer	2		1	1
Lung Cancer	8		3	4
Lymphoma	6		2	3
Melanoma				1
Myeloma				
Other Cancer	7		1	1
Ovarian Cancer	2		3	3
Pancreatic Cancer	1			
Prostate Cancer				2
Sarcoma	6		3	3
Significant Unique Analyses	56	9	18	20
Total Unique Analyses	455		748	268



C



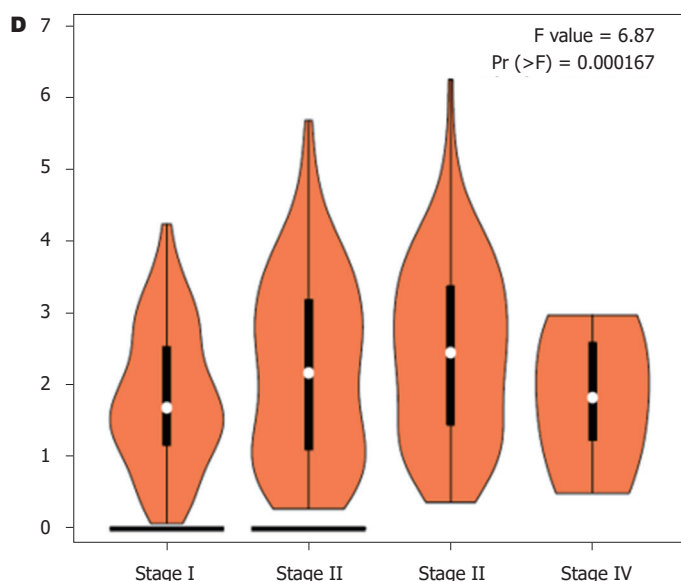


图 1 PPP1R105基因在不同肿瘤及肝细胞癌中的表达情况. A: PPP1R105 mRNA在不同肿瘤中的表达; B: PPP1R105基因在多种肿瘤组织于癌旁组织中的表达比较; C: PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌和正常肝组织中的表达比较; D: PPP1R105 mRNA在不同临床分期患者中的表达水平比较.

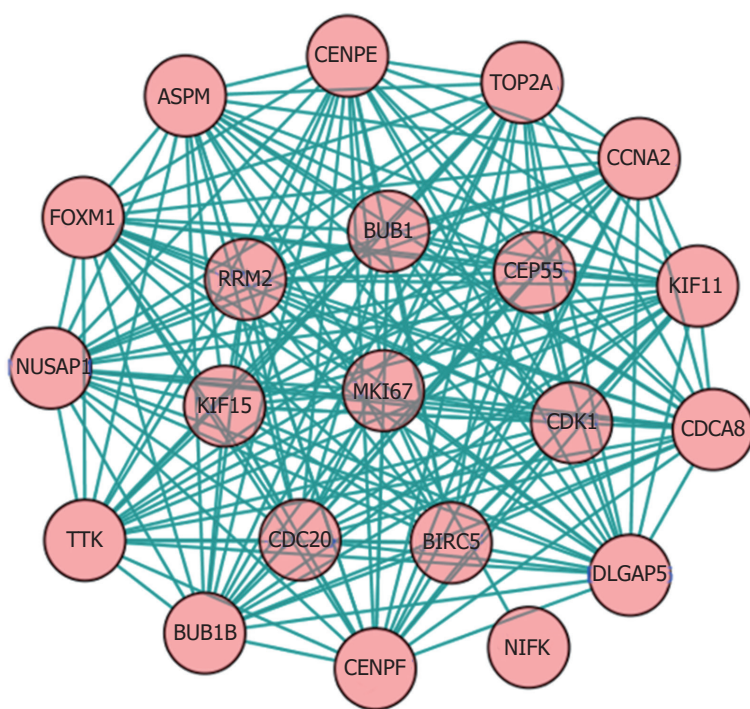


图 2 PPP1R105蛋白相互作用网络信号通路图.

表达($>$ PPP1R105 mRNA中位数)和低表达(\leq PPP1R105 mRNA中位数)组. PPP1R105高表达组DFS (HR = 1.90, $P < 0.01$)和OS (HR = 1.90, $P < 0.01$)显著低于低表达组, 图9.

2.7 免疫组化检测PPP1R105表达 免疫组织化学染色显示, PPP1R105蛋白主要表达于细胞质及细胞核, 阳性表达呈现黄棕色颗粒状, 均匀分布于细胞核内. 81例患者中高表达者30例(37.0%)低表达者51 (63.0%)例, 图10.

2.8 PPP1R105蛋白表达与肝细胞癌患者特征 PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表4.

3 讨论

PPP1R105基因定位于人10号染色体, 编码一种核蛋白,

表 2 PPP1R105及其相关基因GO富集

GO功能富集	基因数	P值	基因比例
生物学过程			
有丝分裂染色体向纺锤体极运动	2	0.00012	0.666667
减数分裂姐妹染色单体结合, 着丝粒	2	0.00018	0.5
有丝分裂纺锤体装配检查点	5	2.09E-09	0.238095
蛋白质定位	3	9.88E-06	0.214286
有丝分裂中后期转换的调控	7	7.25E-12	0.142857
减数分裂细胞周期的调控	4	3.00E-06	0.088889
后期促进复杂依赖性分解代谢过程	3	0.0001	0.085714
染色体分离的调控	8	6.50E-12	0.082474
染色体分离	2	0.0029	0.08
姐妹染色单体粘连	3	0.00013	0.076923
有丝分裂纺锤体组装	3	0.00014	0.075
有丝分裂纺锤体组织	5	2.49E-07	0.071429
雌核减数分裂	2	0.0036	0.071429
细胞成分			
染色体复合体	2	0.0001	0.4
纺锤中间区	3	3.28E-05	0.096774
纺锤体微管	4	1.90E-06	0.085106
细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物	2	0.0019	0.060606
运动蛋白复合物	3	0.00011	0.057692
凝聚染色体动粒	5	9.02E-07	0.048077
动粒	6	6.22E-08	0.046154
有丝分裂纺锤体	4	1.46E-05	0.045977
中身	7	9.80E-09	0.042424
主轴	13	2.09E-16	0.040373
染色体, 着丝粒区	7	1.65E-08	0.037037
细胞间桥	2	0.0048	0.035088
分子功能			
微管运动活性	3	0.0019	0.027273
蛋白C末端结合	4	0.00084	0.020619
微管结合	5	0.00084	0.019763
组蛋白脱乙酰酶结合	2	0.0271	0.018182
atp酶活性	4	0.0046	0.010204
蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性	4	0.0067	0.009009
蛋白激酶结合	5	0.0028	0.008347
ATP结合	9	0.00084	0.006156
含蛋白质复合物结合	5	0.0155	0.005165
蛋白质均聚活性	4	0.0397	0.004819
酶结合	7	0.0271	0.003186
杂环化合物结合	12	0.0171	0.002262
有机环状化合物结合	12	0.0188	0.00223
蛋白质结合	14	0.0112	0.00212

该蛋白与细胞增殖相关, 可能是细胞增殖所必需的蛋白因子. 在细胞分裂增殖的过程中, 除G0期外PPP1R105蛋白在其他细胞周期各个阶段均有不同程度的表达, 因此PPP1R105蛋白被认为是反映细胞增殖活性的标志物.

在本研究中, 我们发现PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著, 但在大多数肿瘤组

织中均呈现较高水平的表达, 这与肿瘤细胞增殖活跃有关. 在肝细胞癌中, 癌组织中PPP1R105 mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织, 且表达水平与患者临床分期有关. 提示肝癌中, PPP1R105 mRNA呈现上调, 且分期越晚, 表达水平越高. 同时信号通路富集也证实PPP1R105信号通路富集于细胞周期. 从上述多个方面

表 3 MIK67及其相关基因功KEGG信号通路富集

信号通路	基因数	背景基因	P值	基因比例
细胞周期	6	123	7.26E-08	0.04878
孕酮介导的卵母细胞成熟	3	94	0.0015	0.031915
卵母细胞减数分裂	3	116	0.0018	0.025862
细胞衰老	3	156	0.0031	0.019231
病毒致癌	3	183	0.004	0.016393
p53信号通路	2	68	0.0084	0.029412

表 4 PPP1R105蛋白表达与肝细胞癌患者临床特征

分组特征	n = 81	PPP1R105蛋白		χ^2	P值
		高表达(n = 30)	低表达(n = 51)		
性别[n, (%)]				0.24	0.63
男性	72	26	46		
女性	9	4	5		
年龄(yr)				0.81	0.37
≤60	53	20	23		
>60	28	10	18		
肿瘤大小(cm)				5.18	0.02
≤5	29	6	23		
>5	52	24	28		
组织分化程度				2.86	0.09
高中分化	60	19	41		
低分化	21	11	10		
AFP(μg/L)				1.89	0.17
≤400	46	20	26		
>400	35	10	25		
TNM分期					
I / II	56	16	40	5.58	0.02
IIIa	25	14	11		
位置				2.72	0.10
左侧	19	4	15		
右侧	62	26	36		

证实PPP1R105基因编码蛋白主要生物学功能与细胞分裂增殖有关. 进一步免疫组化显示, PPP1R105高表达患者肿瘤较大、TNM分期较晚. 这些特征均为肝细胞癌预后不良的危险因素. 生存分析也同时证实, PPP1R105高表达患者总生存期和无疾病进展生存期均低于低表达者, 提示PPP1R105是肝细胞癌预后不良的独立危险因素.

尽管PPP1R105的表达与细胞增殖密切相关, 但在分子功能研究中, PPP1R105在细胞周期不同阶段的生物学功能也不尽相同. 在早期研究中, 注射抗PPP1R105抗体可抑制小鼠3T3细胞的增殖^[13]. 同时, 小干扰RNA下调IM-9多发性髓鞘瘤和RT-4膀胱癌细胞系中PPP1R105

基因表达后, 细胞的增殖能力明显降低^[14,15]. 然而, 新近的研究表明, PPP1R105缺失对人类细胞周期进程不同阶段影响不同, 其功能与G1/S检查点的状态有关. 人成纤维细胞(WI-38、IMR90和HFF)以及非肿瘤来源的二倍体细胞(hTERT-RPE1和hTERT-BJ)在PPP1R105缺失时能够诱导细胞产生周期蛋白依赖性激酶抑制剂检查点蛋白p21^[16]. 因此, 这些细胞被称为“PPP1R105敏感细胞”与“PPP1R105敏感”细胞相比, 肿瘤细胞系(HeLa、U2OS和293T细胞)在PPP1R105缺失时不诱导p21或显示S期改变^[17]. 因此认为PPP1R105蛋白的生物学功能是细胞周期依赖的.

本研究对PPP1R105在肿瘤尤其是肝细胞癌中的

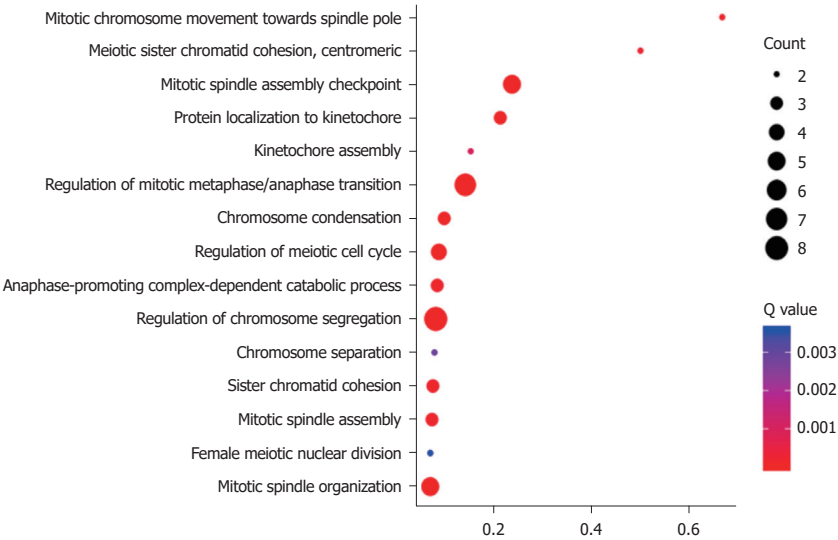


图 3 PPP1R105及其相关基因生物学过程富集气泡图.

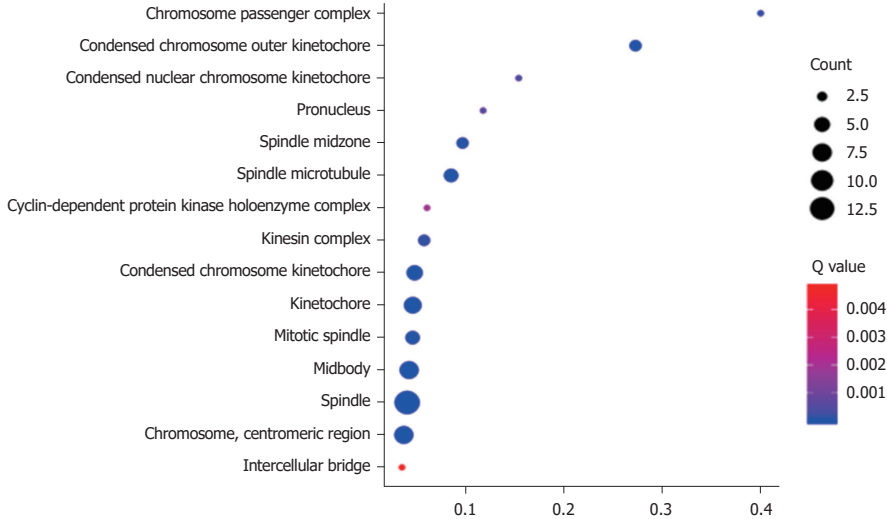


图 4 PPP1R105及其相关基因细胞成分富集气泡图.

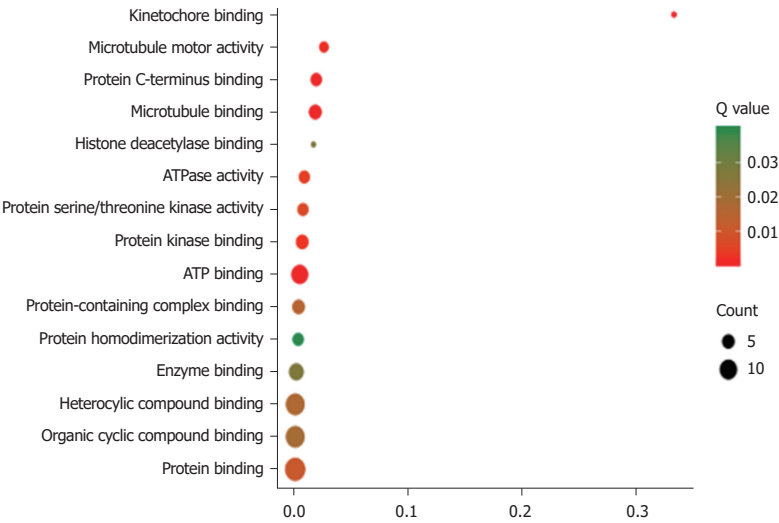


图 5 PPP1R105及其相关基因分子功能富集气泡图.

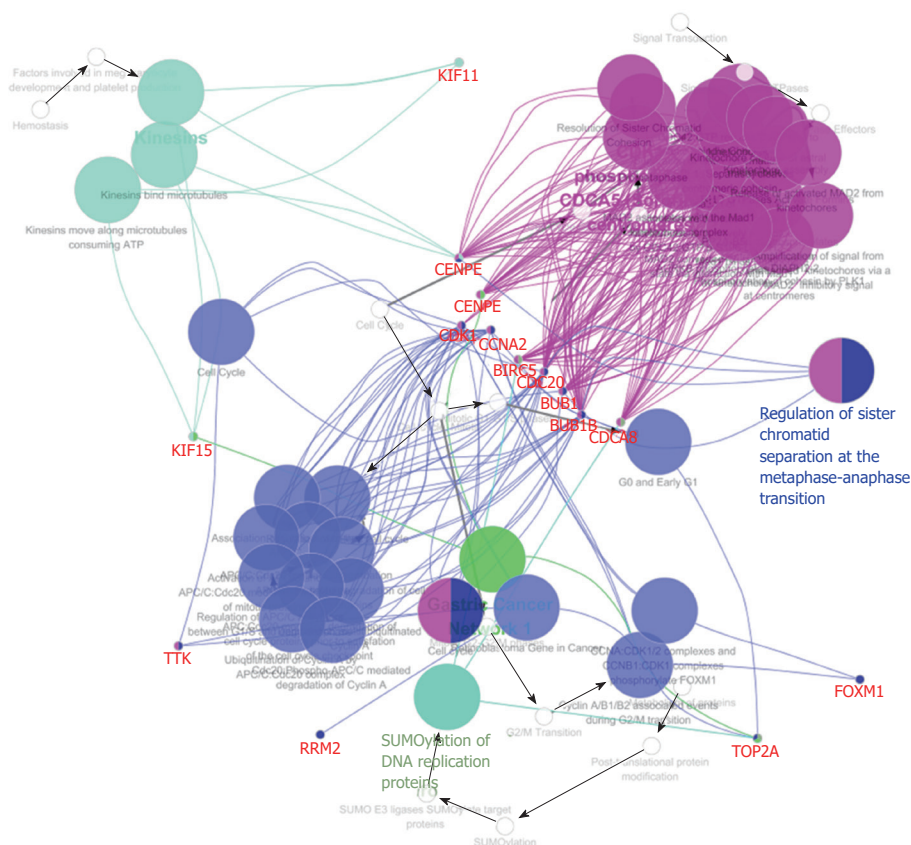
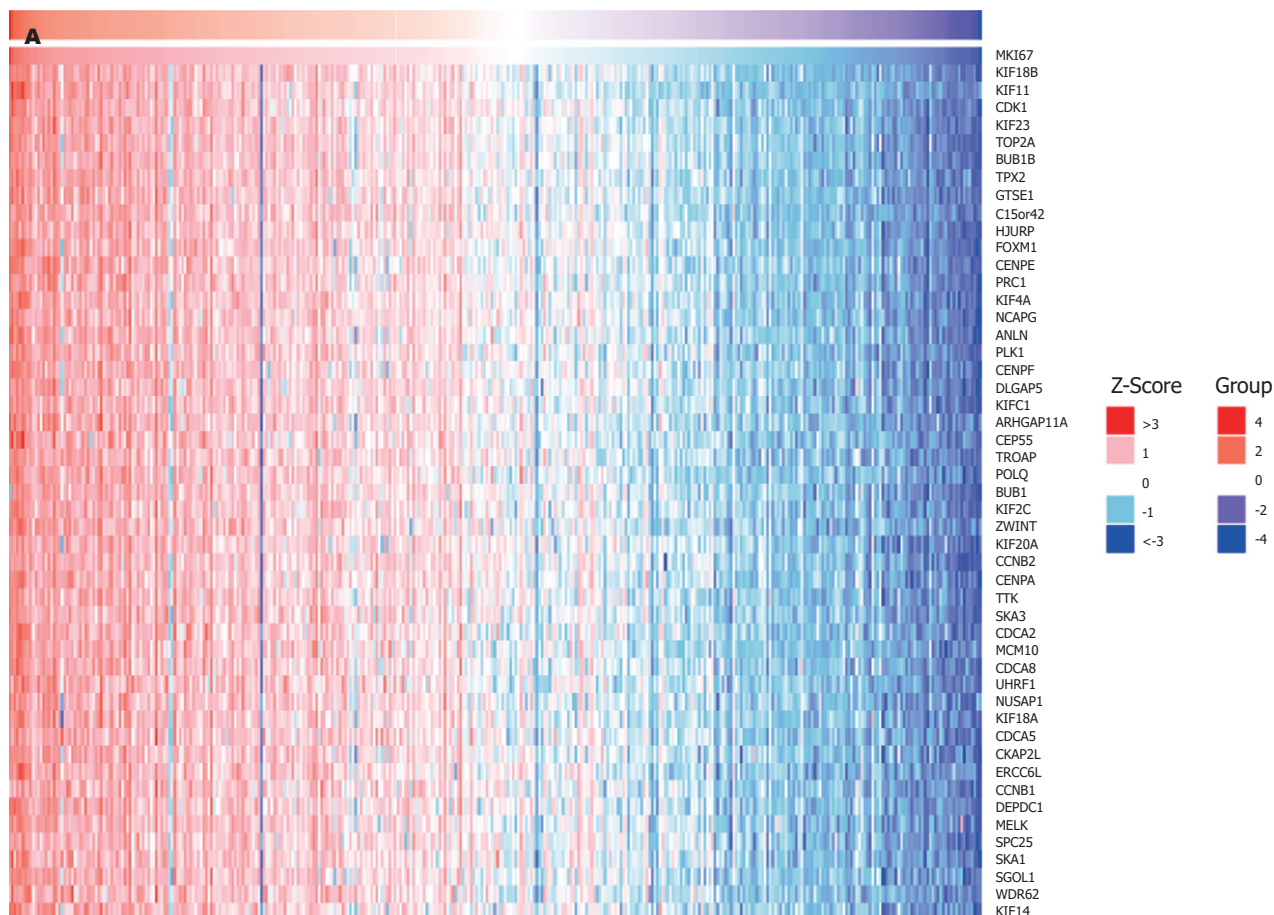


图 6 KIF105及其相关基因KEGG信号通路富集图.



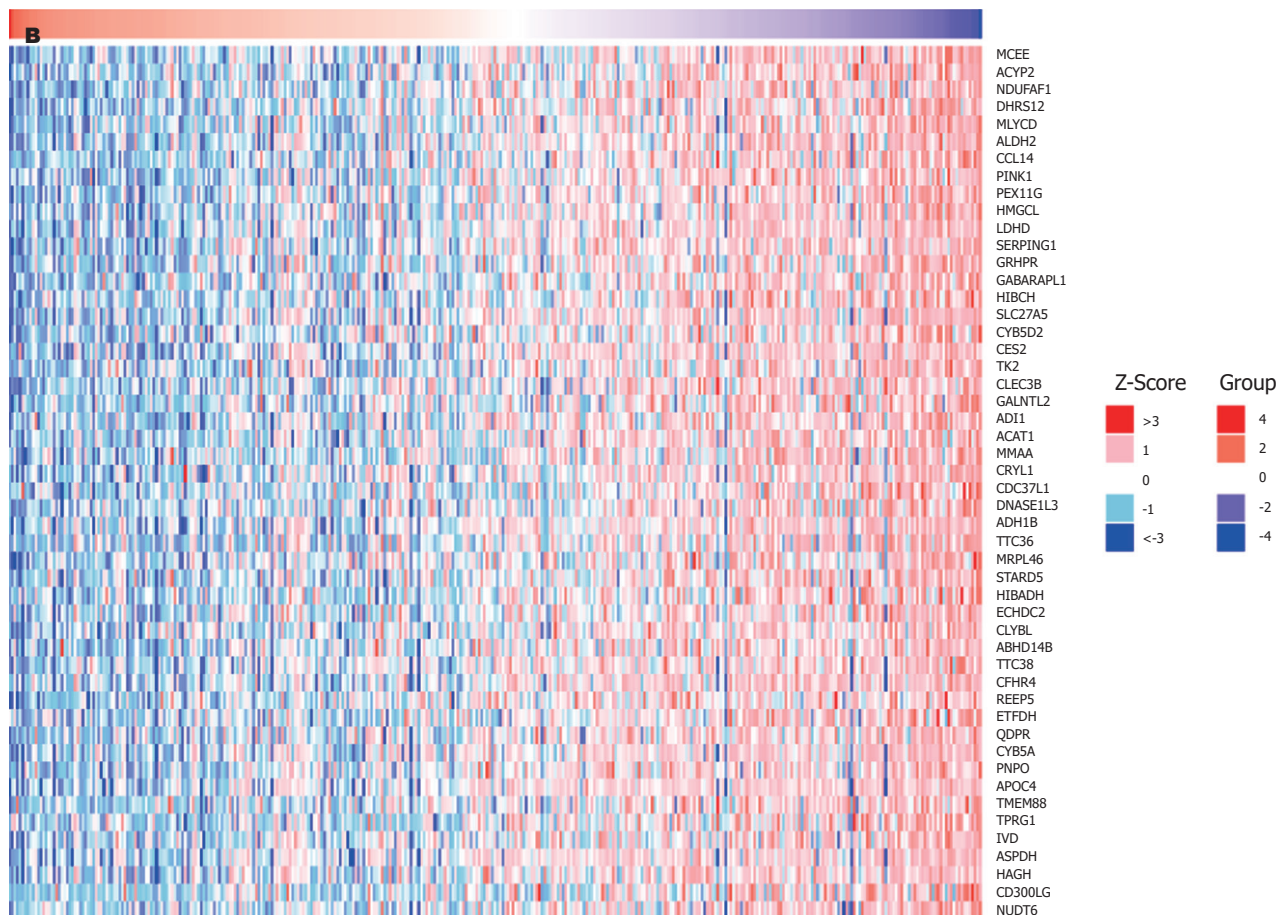


图 7 与PPP1R105共表达基因聚类热图. A: 正相关共表达聚类热图; B: 负相关共表达聚类热图.

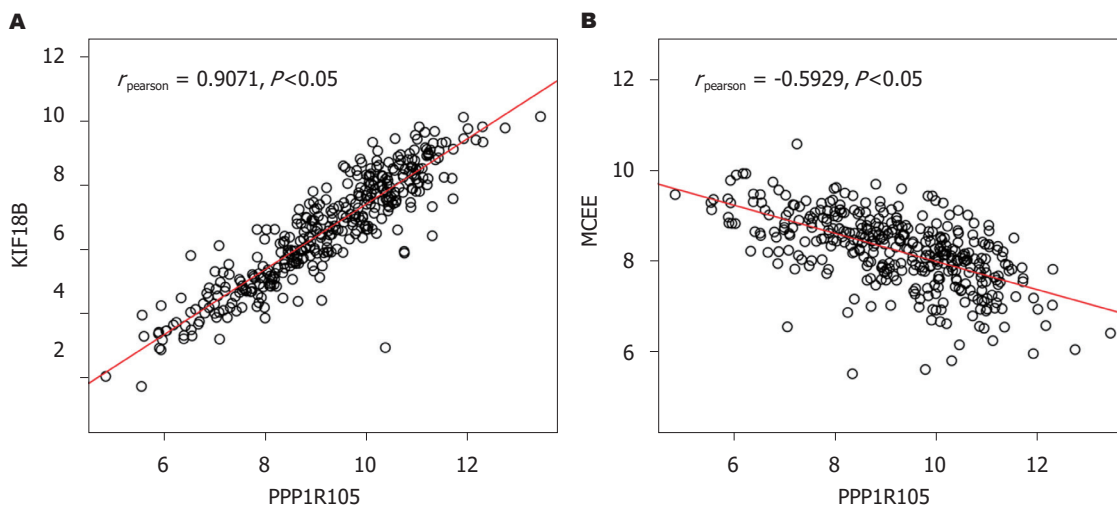


图 8 与PPP1R105正负相关表达基因散点图. A: KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著; B: MCEE基因与PPP1R105负相关表达最为显著.

表达情况及生物学功能进行生物信息学分析, 证实 PPP1R105 主要与细胞周期有关. 同时证实, PPP1R105 是肝细胞癌预后不良的危险因素. 同时, 随着大数据和人工智能在医学尤其是肿瘤领域的应用, 大数据深入挖掘有望为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新的思路和方法.

文章亮点

实验背景

PPP1R105 基因 mRNA 在多种恶性肿瘤中表达水平上调, PPP1R105 基因 mRNA 在肝细胞癌 (hepatocellular

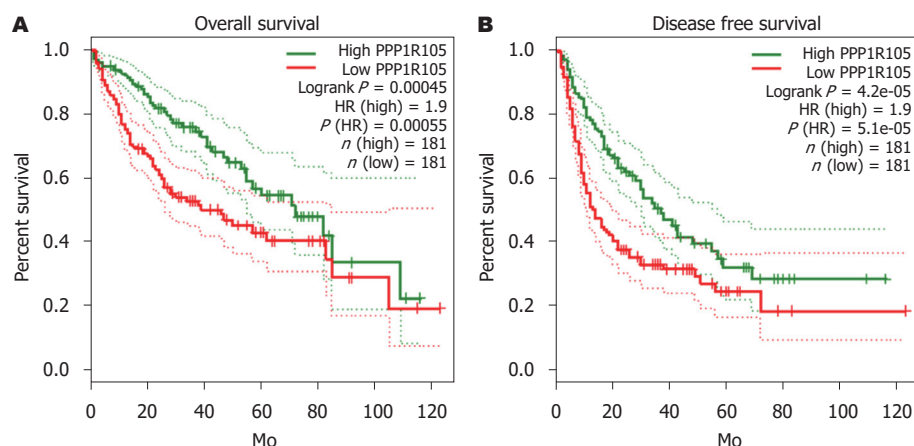


图 9 PPP1R105 mRNA高低表达组肝细胞癌患者总生存和无疾病进展生存曲线。

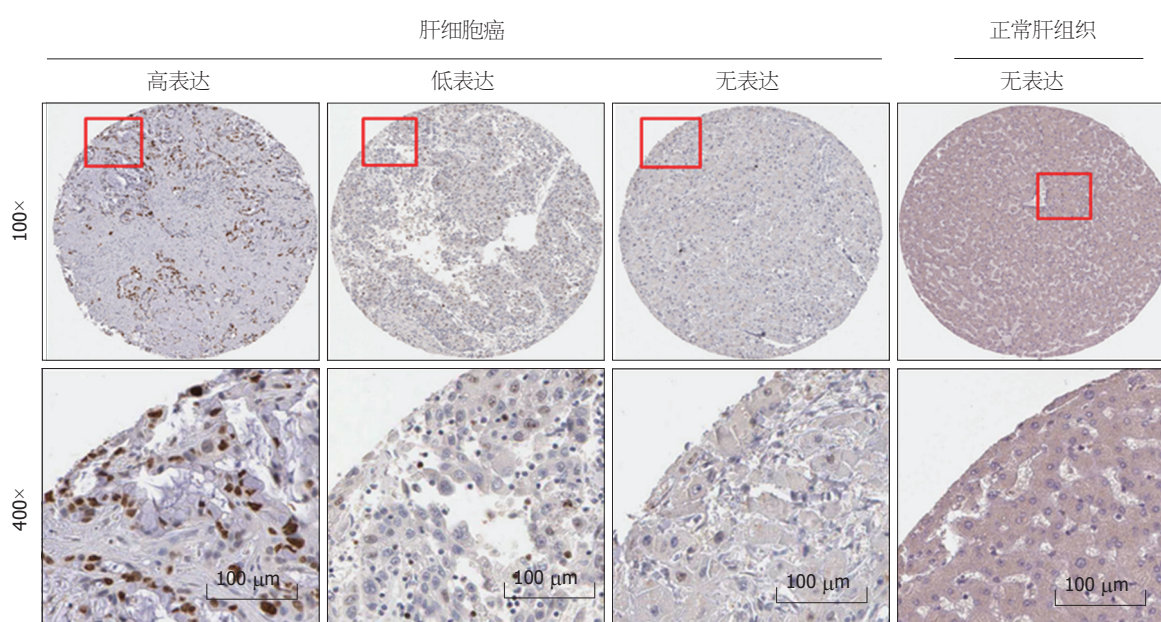


图 10 免疫组化检测PPP1R105蛋白在肝细胞癌和正常肝组织中的表达。

carcinoma, HCC)中表达、生物学功能及其表达水平与患者预后关系研究鲜有报道。

实验动机

通过本研究进一步明确PPP1R10基因mRNA在HCC中的表达水平、相关生物学功能、信号通路及其作为HCC预后分子标志物的可行性。

实验目标

评价PPP1R10基因mRNA在HCC中的表达及其临床意义。

实验方法

对比PPP1R105基因在HCC及其他各个肿瘤组织中的相对表达情况。构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络。比较PPP1R105高低表达组患者无疾病进展生存

(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)是否存在差异。采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况, 并与患者的临床特征进行相关性分析。

实验结果

PPP1R105基因mRNA在HCC癌组织达水平显著上调, 并与患者的DFS和OS降低有关。PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路。PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者。

实验结论

肝细胞癌患者PPP1R105高表达, 其与患者总生存和无

疾病进展生存较短有关, 可作为肝细胞癌患者预后不良分子标志物。

展望前景

PPP1R105可能是HCC预后不良独立危险因素, 进一步对PPP1R105相关信号通路进行研究, 为开发抑制PPP1R105表达的HCC靶向治疗药物提供了新的靶点。

4 参考文献

- 1 高春. 肝癌分子病理流行病学. 世界华人消化杂志 2018; 26: 557-563. [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i9.557]
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 3 Mouchli MA, Singh S, Loftus EV Jr, Boardman L, Talwalkar J, Rosen CB, Heimbach JK, Wiesner RH, Hasan B, Poterucha JJ, Kymberly WD. Risk Factors and Outcomes of De Novo Cancers (Excluding Nonmelanoma Skin Cancer) After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Transplantation* 2017; 101: 1859-1866 [PMID: 28272287 DOI: 10.1097/TP.0000000000001725]
- 4 Lee S, Jung Y, Bae Y, Yun SP, Kim S, Jo H, Seo HI. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in breast cancer patients. *Tumori* 2017; 103: 187-192 [PMID: 27647227 DOI: 10.5301/tj.5000536]
- 5 Kamath GR, Taioli E, N Egorova N, Llovet JM, Perumalswami PV, Weiss JJ, Schwartz M, Ewala S, Bickell NA. Liver Cancer Disparities in New York City: A Neighborhood View of Risk and Harm Reduction Factors. *Front Oncol* 2018; 8: 220 [PMID: 29963497 DOI: 10.3389/fonc.2018.00220]
- 6 张月严, 李强, 栗海涛, 张勇. Ki67表达比例对乳腺癌患者预后影响的Meta分析. 现代肿瘤医学 2019; 27: 1890-1894 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.11.010]
- 7 覃超群, 高枫, 黄斌等. 晚期肺癌ki-67表达水平与生存期的相关性研究. 吉林医学 2019; 40: 622-624 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2019.03.099]
- 8 Mohamed WS, Omar MM, Khayri TM, Fakhr IM. Assessment of the Proliferative Marker Ki-67 and p53 Protein Expression in HBV- and HCV-related Hepatocellular Carcinoma Cases in Egypt. *Int J Health Sci (Qassim)* 2008; 2: 27-34 [PMID: 21475468 DOI: 10.1080/23744235.2018.1510184]
- 9 Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D,

- Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, Cooke MP, Walker JR, Hogenesch JB. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6062-6067 [PMID: 15075390 DOI: 10.1073/pnas.0400782101]
- 10 Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: W98-W102 [PMID: 28407145 DOI: 10.1093/nar/gkx247]
- 11 Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, Mering CV. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: D607-D613 [PMID: 30476243 DOI: 10.1093/nar/gky1131]
- 12 彭绍华, 杨剑峰, 谢平平, 邓虹, 厉浩, 冯德云. 肝细胞肝癌组织中survivin和caspase 3、Ki67的表达及意义. 肿瘤 2005; 25: 243-245, 253 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2005.03.013]
- 13 Starborg M, Gell K, Brundell E, Höög C. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996; 109: 143-153 [PMID: 8834799 DOI: 10.1038/sj.eye.6700400]
- 14 Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol* 1993; 123: 513-522 [PMID: 8227122 DOI: 10.1083/jcb.123.3.513]
- 15 Kausch I, Lingnau A, Endl E, Sellmann K, Deinert I, Ratliff TL, Jocham D, Sczakiel G, Gerdes J, Böhle A. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2003; 105: 710-716 [PMID: 12740923 DOI: 10.1002/ijc.11111]
- 16 Fischer M, Grossmann P, Padi M, DeCaprio JA. Integration of TP53, DREAM, MMB-FOXO1 and RB-E2F target gene analyses identifies cell cycle gene regulatory networks. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 6070-6086 [PMID: 27280975 DOI: 10.1093/nar/gkw523]
- 17 Sun X, Bizhanova A, Matheson TD, Yu J, Zhu LJ, Kaufman PD. Ki-67 Contributes to Normal Cell Cycle Progression and Inactive X Heterochromatin in p21 Checkpoint-Proficient Human Cells. *Mol Cell Biol* 2017; 37: e00569-16 [PMID: 28630280 DOI: 10.1128/MCB.00569-16]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析

王青, 雷鑫明

王青, 义乌市中心医院重症医学科 浙江省义乌市 322000

雷鑫明, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

王青, 护师, 研究方向为胃肠道肿瘤术后护理.

作者贡献分布: 病例收集、数据分析及文章起草由王青完成; 课题设计、文章修改及审阅由雷鑫明完成.

通讯作者: 王青, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院重症医学科. heliutougao@163.com

收稿日期: 2020-05-25

修回日期: 2020-06-27

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-08-28

Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction

Qing Wang, Xin-Ming Lei

Qing Wang, Intensive Care Unit, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xin-Ming Lei, Department of Gastroenterology, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qing Wang, Primary Nurse, Intensive Care Unit, Yiwu City Central Hospital, No. 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. heliutougao@163.com

Received: 2020-05-25

Revised: 2020-06-27

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

It has been found that the psychological status and quality of life of patients could be improved effectively

by nursing intervention. The purpose of this study was to analyze the effects of quality nursing intervention in patients with gastrointestinal stenosis or obstruction.

AIM

To evaluate the effects of quality nursing intervention in patients with gastrointestinal stenosis or obstruction.

METHODS

From January 2016 to February 2020, 96 patients with gastrointestinal stenosis or obstruction at our hospital were selected, and all of them underwent endoscopic stent implantation. They were randomly divided into either a control group (receiving routine care) or an observation group (receiving high quality nursing intervention); the improvement of anxiety and depression, vital signs, nursing satisfaction, incidence of adverse reactions such as pain, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, the self-rating anxiety scale score and self-rating depression scale score in the observation group were 47.22 ± 3.51 and 45.80 ± 1.33 , respectively, which were significantly lower than those of the control group (60.00 ± 3.14 and 55.23 ± 3.15 , respectively; $P < 0.05$). The visual analogue scale score of the observation group was 3.15 ± 0.55 , which was significantly lower than that of the control group (5.31 ± 0.67 ; $P < 0.05$). The vital signs, nursing satisfaction, and scores of physiological function, psychological function, mental state, and social function in the observation group were significantly higher than those of the control group, while the incidence of adverse reactions was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High-quality nursing intervention has significant effects in patients with gastrointestinal stenosis or obstruction

treated by stent placement.

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

Key Words: Gastrointestinal stenosis; Obstruction; Stent implantation; Nursing intervention; Analysis

Citation: Wang Q, Lei XM. Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 777-781
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/777.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.777>

摘要

背景

调查发现在患者实施胃肠道支架术后辅以相关护理干预,可有效改善患者心理状况并提升生活质量。本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果。

目的

研究分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果。

方法

选取我院胃肠道狭窄或梗阻内患者(2016-01/2020-02,共96例)展开研究,均给予内镜下支架植入术治疗。而后按照措施不同将其分为对照(常规护理)和观察组(优质护理干预);对比分析两组患者焦虑抑郁情绪、疼痛、生命体征、护理满意度、不良反应发生率及生活质量改善情况。

结果

干预后观察组焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分分别为47.22分±3.51分、45.80分±1.33分,显著低于对照组的60.00分±3.14分、55.23分±3.15分;观察组视觉模拟量表评分为3.15分±0.55分,显著低于对照组的5.31分±0.67分($P<0.05$),观察组入院后生命体征、护理满意度、生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著好于对照组,不良反应发生率小于对照组,以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论

对接受胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术治疗的患者实施优质护理干预效果显著,值得广大护理人员在护理工作中进一步推广。

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

关键词: 胃肠道狭窄; 梗阻; 支架植入术; 护理干预; 分析

核心提要: 优质护理的核心是“以人为本”的先进护理概念,将患者当做一个集生理、身体及心理的一个整体。在护理疾病本身同时,更为注重对于心理、情感方面的护理,对患者关爱、理解、支持,体现人文关怀。本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果。

文献来源: 王青, 雷鑫明. 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(16): 777-781

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/777.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.777>

0 引言

胃肠道狭窄或梗阻是胃肠道疾病的常见并发症,临床研究证实:炎症反应、胃肠道肿瘤以及瘢痕性创伤等因素均可导致胃肠道狭窄;腹痛、腹胀、恶心呕吐和身体消瘦等均为患者主要临床表现,所以患者在治疗期间均存在极大的心理压力^[1]。过去对于此类疾病基本上以手术治疗为主,但有相当多的病人失去手术机会。近年来,随着我国临床医疗技术的不断发展和完善,致使内镜下支架植入术被临床广泛用于治疗胃肠道狭窄或梗阻,上述措施在治疗患者的同时还能有效提高患者生存质量^[2]。调查发现在治疗期间对患者辅以相关护理干预,可有效改善患者心理状况并提升生活质量^[3]。本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取我院接受内镜下支架植入术治疗的胃肠道狭窄的患者(2016-01/2020-02,共96例)分为二组,其中对照组($n=48$):男/女(24/24),年龄53-82岁,平均67.59岁±11.45岁。观察组($n=48$):男/女(24/24),年龄53-83岁,平均67.66岁±11.22岁。其中两组患者中上消化道梗阻患者共50例,病因包括:原发性胃窦部肿瘤、胃癌术后引起吻合口狭窄,胰头占位所致十二指肠降部、水平部梗阻,其中下消化道梗阻患者共46例,原因包括:不同部位的结肠肿瘤引起的梗阻,结肠癌术后引起的吻合口狭窄,腹腔内脏器的外压引起的梗阻,其中3例梗阻部位大于2个。所有上消化道梗阻的患者主要表现为反复恶心呕吐,上消化道出血,贫血^[4],而下消化道梗阻主要表现为腹痛、腹胀、恶心呕吐、肛门排气排便减少,下消化道出血,贫血等症状^[5]。所有病例术前经内镜,造影,电子计算机断层扫描(computed tomography, CT),磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等检查证实存在消化道梗阻,对比分析两组患者的上述基线

资料, $P>0.05$, 差异无统计学意义。

1.1.2 纳入标准: (1)入选患者均经内镜、造影等影像学检查明确存在消化道梗阻; (2)能正常交流能够配合治疗者; (3)患者或患者家属同意参加本研究且签署知情同意书。

1.1.3 排除标准: (1)入院后存在严重肝肾功能、心肺功能异常无法耐受支架置入术的患者; (2)存在麻醉药物过敏的患者; (3)无法正常交流且无法配合治疗的患者。

1.2 方法 对照组: 常规护理。术前口头宣教, 术中严格执行无菌操作, 术后给予生活干预; 观察组: 优质护理干预。术前干预: (1)环境: 听取患者需求, 营造温馨干净的病房环境, 保持病房温湿度, 定时开窗通风确保空气清新。充分收集患者身体状况、既往病史等, 提前展开调查与评估, 分析潜在的风险从而确立护理重点; (2)健康教育: 向患者普及疾病知识, 通过图片、视频等方式将手术治疗的相关内容以及重要性介绍给患者, 强调其积极配合。发放健康手册, 指导患者阅读; (3)术前准备: 先对基础疾病展开积极治疗, 指导其完善术前检查, 给予术前评估, 确保患者身心均处于最佳状态。术前漱口, 12 h清洁牙齿并禁食, 给予肠外营养, 增强耐受力。术中干预: 密切观察患者神色, 配合医生操作。术后干预: (1)心理: 第一时间将手术结果告知患者, 加强观察生命体征并做好记录。告知患者在金属支架的异物刺激下会导致其出现疼痛表现, 这属于正常现象, 患者切勿过度担心。若疼痛难忍, 遵医嘱给予止痛药; (2)不良反应: 1-3 d内密切观察大便形状。若出现发热、呕血、黑便等表现, 立即采取处理措施; 若体温异常, 则给予抗生素治疗; (3)饮食指导: 24 h内禁食禁水, 24 h后食用流食, 鼓励其饮水。尽量选择高营养、易消化食物, 禁止食用生冷食物。叮嘱患者进食时细嚼慢咽, 切勿暴饮暴食。

1.2.1 观察指标: (1)对比分析两种措施下两组患者焦虑抑郁情绪改善情况: 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评价焦虑, 轻度焦虑记50-59分, 中度焦虑记60-69分, 重度焦虑记 ≥ 70 分。采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评价抑郁, 轻度抑郁记53-62分, 中度抑郁记63-72分, 重度抑郁记 ≥ 73 分; (2)对比分析两种措施下两组患者生活质量改善情况: 采用健康调查简表, 分值和生活质量成正比, 分值越高, 生活质量越好; (3)对于分析两种措施下两组患者生命体征、护理满意度及不良反应发生率。

统计学处理 SPSS 22.0软件计算, 其中计量资料用 t 值计算 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。计数资料用 χ^2 检验, 百分数(%)表示。两组数据以 P 值在0.05区间表示统计学存在显著差异。

2 结果

2.1 对比焦虑抑郁情绪改善情况 数据显示经干预后观察组焦虑抑郁情况显著较对照组好, SAS、SDS、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分显著较低, $P<0.05$ 。见表1。

2.2 对比生活质量改善情况 数据显示经干预后观察组生活质量情况显著较对照组好, 生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著较高, $P<0.05$ 。见表2。

2.3 对比生命体征、护理满意度及不良反应发生率 干预前两组患者的收缩压、舒张压、心率及护理满意度相比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 干预后观察组患者的上述指标水平与对照组相比均较优, 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后常见不良反应为恶心呕吐、腹胀、腹痛、心率失常等, 对照组患者总发生率为18.96% (9/48); 观察组患者总发生率为5.17% (2/48), 由此可见观察组患者总发生率较低, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.199, P = 0.023$)。

3 讨论

胃肠道狭窄或梗阻非常常见, 目前已有多项临床研究证实应用内镜下支架植入术治疗胃肠道狭窄患者疗效显著, 可以有效缓解患者临床症状^[6]; 并且上述术式具有操作简单、创伤小、安全性高等优势, 所以患者术后并发症较少, 因此临床应用价值较高^[7]。在临床实际治疗中, 为进一步提高治疗效果, 需结合患者实际情况实施临床护理措施, 从而促进患者更好康复^[8]。

优质护理的核心是“以人为本”的先进护理概念, 将患者当做一个集生理、身体及心理的一个整体^[9]。在护理疾病本身同时, 更为注重对于心理、情感方面的护理, 对患者关爱、理解、支持, 体现人文关怀^[10]。这样就能通过提供优质护理, 进而帮助患者在疾病康复的同时, 明显改善患者心理、生理、社会功能。随着医学时代的飞速发展, 在临床医学技术发展的同时, 优质护理的理念已经广泛运用与日常护理中。目前多项研究发现^[11-15], 在注重临床工作的同时, 优质护理能有效的提高患者的满意度, 改善患者的心理状态, 进而促进患者疾病的恢复, 这在现在的医疗环境中非常重要。试想, 目前的医疗形势下, 在日常的临床及护理工作中, 与患者的交流和人文关怀及其重要, 若缺失了交流, 关爱和理解, 将使得医护人员在沟通上存在障碍, 进而导致患者不理解, 甚至有出现医疗纠纷的可能。平时的护理工作中, 护理人员不仅需要在患者疾病本身上制定护理方案, 更重要的是需要密切关注患者的心理健康, 懂得理解和关爱患者, 建议良好的医患关系及其重要^[16]。所以, 在护理工作中开展优质护理的理念至关重要。

表 1 干预前后两组焦虑抑郁情况对比

组别	SAS (分)		SDS (分)		VAS (分)	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组(<i>n</i> = 23)	71.17 ± 6.42	60.00 ± 3.14	70.53 ± 6.00	55.23 ± 3.15	2.91 ± 0.63	5.31 ± 0.67
观察组(<i>n</i> = 24)	71.36 ± 6.25	47.22 ± 3.51	70.43 ± 6.11	45.80 ± 1.33	2.88 ± 0.65	3.15 ± 0.55
<i>t</i>	0.1028	13.1357	0.0565	13.4712	0.2289	13.534
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; VAS: 视觉模拟量表.

表 2 干预前后两组生活质量情况对比

组别	生理功能(分)		心理功能(分)		精神状态(分)		社会功能(分)	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组(<i>n</i> = 23)	50.42 ± 1.22	78.34 ± 5.41	65.33 ± 3.24	85.74 ± 5.51	52.00 ± 3.16	80.45 ± 6.22	63.61 ± 1.52	86.48 ± 5.22
观察组(<i>n</i> = 24)	50.38 ± 2.22	88.35 ± 7.25	65.00 ± 3.15	92.47 ± 5.75	52.33 ± 3.22	93.00 ± 2.59	63.00 ± 1.14	93.40 ± 5.22
<i>t</i>	0.0760	5.3461	0.3540	4.0937	0.3544	9.0990	1.5608	4.5431
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

对于胃肠道支架置入术的患者, 为了提高护理水平, 在实际护理干预中, 我们必须围绕手术治疗前后展开一定的干预措施^[17]. 术前通过宣教与心理干预措施, 从而显著缓解患者负性情绪, 提高患者对自身疾病的认知和了解, 确保其以积极乐观的心态面对疾病并接受治疗^[18]. 术中做好配合措施, 确保手术可以顺利进行, 在有效缩短手术时间的同时降低患者术后并发症发生率. 术后通过饮食和药物等干预措施来促进患者早日康复^[19].

此研究结果显示观察组患者SAS、SDS、VAS评分显著较低, 生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著较高, 入院后生命体征、护理满意度、生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著好于对照组, 不良反应发生率小于对照组, 以上差异均有统计学意义($P<0.05$), 可见较常规护理来说, 优质护理干预措施更具优势.

综上所述, 对接受胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术治疗的患者实施优质护理干预效果显著, 值得广大护理人员在护理工作中进一步推广^[20].

文章亮点

实验背景

胃肠道狭窄或梗阻是胃肠道疾病的常见并发症, 在临床实际治疗中, 为进一步提高治疗效果, 需结合患者实际情况实施临床护理措施, 从而促进患者更好康复.

实验动机

调查发现在治疗期间对患者辅以相关护理干预, 可有效改善患者心理状况并提升生活质量, 为了提高护理水平, 在实际护理干预中, 我们必须围绕手术治疗前后展开一定的干预措施.

实验目标

本研究旨在分析对胃肠道狭窄或梗阻内患者实施优质护理干预的效果.

实验方法

选取我院胃肠道狭窄或梗阻内患者(2016-01/2020-02, 共96例)展开研究, 均给予内镜下支架植入术治疗. 而后按照措施不同将其分为对照(常规护理)和观察组(优质护理干预); 对比分析两组患者焦虑抑郁情绪、疼痛、生命体征、护理满意度、不良反应发生率及生活质量改善情况.

实验结果

此研究结果显示观察组患者焦虑自评量表、抑郁自评量表、视觉模拟量表评分显著较低, 生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著较高, 入院后生命体征、护理满意度、生理功能、心理功能、精神状态、社会功能各指标评分显著好于对照组, 不良反应发生率小于对照组, 以上差异均有统计学意义($P<0.05$), 可见较常规护理来说, 优质护理干预措施更具优势.

实验结论

对接受胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术治疗的患者实施优质护理干预效果显著。

展望前景

优质护理值得在护理工作中进一步推广。

4 参考文献

- Hussain Z, Quigley EM. Gastrointestinal issues in the assessment and management of the obese patient. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007; 3: 559-569 [PMID: 21960865]
- Tokuda T, Yamawaki M, Mori S, Takimura H, Sakamoto Y, Kobayashi N, Araki M, Hirano K, Ito Y. Risk Factors and Clinical Impacts of Peri-Stent Contrast Staining After Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *J Interv Cardiol* 2016; 29: 179-187 [PMID: 26822952 DOI: 10.1111/joic.12282]
- 傅友琦. 护理干预对初产妇产后心理状况及盆底康复护理依从性的影响. *中国当代医药* 2018; 25: 161-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2018.14.050]
- Btaiche IF, Chan LN, Pleva M, Kraft MD. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 32-49 [PMID: 20130156 DOI: 10.1177/0884533609357565]
- Delgadillo X, Belpaire-Dethiou MC, Chantrain C, Clapuyt P, Veyckemans F, de Ville de Goyet J, Otte JB, Reding R. Arteriomesenteric syndrome as a cause of duodenal obstruction in children with cerebral palsy. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1721-1723 [PMID: 9434008 DOI: 10.1016/s0022-3468(97)90515-7]
- Hwang JJ, Jeong YS, Park YS, Yoon H, Shin CM, Kim N, Lee DH. Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy and Endoscopic Stent Implantation With Self-Expandable Metal Stent in Treating Postsurgical Gastroesophageal Leakage. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3416 [PMID: 27100431 DOI: 10.1097/MD.0000000000003416]
- 孟凡敏, 徐忠华, 徐英民, 张京东, 熊升远. 后腹腔镜与小切口肾囊肿去顶术治疗肾囊肿的对比研究. *中外医学研究* 2013; (03): 1-4 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2013.03.080]
- Kleinpell R, Kapu AN. Quality measures for nurse practitioner practice evaluation. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017; 29: 446-451 [PMID: 28649737 DOI: 10.1002/2327-6924.12474]
- Izumi S, Baggs JG, Knafl KA. Quality nursing care for hospitalized patients with advanced illness: concept development. *Res Nurs Health* 2010; 33: 299-315 [PMID: 20572095 DOI: 10.1002/nur.20391]
- 周丽梅. 浅谈血液透析患者护理中的人文关怀. *中国医药指南* 2015; 13: 248-249 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2015.33.198]
- 韦婷婷. 优质护理改善脑肿瘤患者心理状态及护理满意度的效果观察. *家庭医药: 就医选药* 2017; (11): 11 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4954.2017.11.012]
- 冻丁丁, 陈科. 优质护理服务在尿结石患者中的护理措施和患者满意度分析. *黑龙江中医药* 2018; 47: 148-149 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2010.04.001]
- 田怡. 常规护理基础上实施优质护理对改善脑梗死患者心理状态及护理满意度的影响. *饮食保健* 2018; 5: 210-211 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.24.195]
- 李丽. 优质护理服务对PICC患者心理健康状况及护理满意度的影响. *医学信息* 2013; 26: 197 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2013.03.187]
- 李翠云. 优质护理在消化性溃疡所致上消化道出血患者中的临床价值. *中国保健营养* 2018; 28: 281 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2018.33.259]
- Ghadami A, Memarian R, Mohamadi E, Abdoli S. Patients' experiences from their received education about the process of kidney transplant: A qualitative study. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012; 17: S157-S164 [PMID: 23833599]
- 张慧, 李维佳. 颅脑术后颅内感染的危险因素分析及临床护理研究. *中外医疗* 2018; 37: 127-130 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.09.127]
- 余文华. 浅谈高龄产妇的分娩护理及心理干预措施. *中国卫生标准管理* 2017; 8: 190-191 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2017.10.112]
- 何小东, 林秋莲, 李群. 三种治疗及护理方法在食管癌切除术患者手术护理配合中的应用效果分析. *护理实践与研究* 2018; 15: 54-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2018.23.023]
- 高丽英. 护理干预在预防胃肠道术后粘连性肠梗阻中的应用效果. *齐齐哈尔医学院学报* 2015; 36: 4644-4645

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性

张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛

张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 扬州大学护理学院
江苏省扬州市 225009

袁媛, 扬州大学附属医院第一人民医院 江苏省扬州市 225009

张瑜, 博士, 副教授, 主要从事肠道急慢性炎症的机制与护理的相关研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目, No. BK20160479.

作者贡献分布: 此课题由张瑜设计; 研究过程由张露、李双、吴夏鑫、胡旭及陈雨晴操作完成; 数据分析由吴夏鑫与毕雅昕完成; 本论文写作由张瑜与袁媛完成.

通讯作者: 张瑜, 博士, 副教授, 225009, 江苏省扬州市邗江区江阳中路136号, 扬州大学护理学院. 582956814@qq.com

收稿日期: 2020-05-20

修回日期: 2020-07-13

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-08-28

Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation

Yu Zhang, Lu Zhang, Shuang Li, Xia-Xin Wu, Ya-Xin Bi, Xu Hu, Yu-Qing Chen, Yuan Yuan

Yu Zhang, Lu Zhang, Shuang Li, Xia-Xin Wu, Ya-Xin Bi, Xu Hu, Yu-Qing Chen, School of Nursing, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Yuan Yuan, First People's Hospital of Yangzhou University Affiliated Hospital, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Province Science Foundation for Youths, No. BK20160479.

Corresponding author: Yu Zhang, PhD, Associate Professor, School of Nursing, Yangzhou University, No. 136 Jiangyang Middle Road, Hanjiang District, Yangzhou 225009, Jiangsu Province,

China. 582956814@qq.com

Received: 2020-05-20

Revised: 2020-07-13

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-28

Abstract BACKGROUND

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder, and the pathogenetic mechanism is still not clear at present. Recent studies have shown that low-grade inflammation plays important roles in the occurrence and progression of IBS. However, the exact inflammatory markers of IBS and the relationship between the non-specific inflammatory marker hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and the diagnosis and classification of IBS are not clear.

AIM

To investigate the serum levels of hs-CRP, a non-specific inflammatory marker, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in different subtypes of IBS and their correlation under Rome IV criteria.

METHODS

One hundred and seventy-seven IBS patients who were treated at the Affiliated Hospital of Yangzhou University and Subei People's Hospital and 174 normal controls who received physical examinations at the same hospitals from January 2017 to January 2019 were selected as subjects in this study. The levels of hs-CRP and TNF- α in serum of the subjects were detected by transmittance turbidity method and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively.

RESULTS

The serum levels of TNF- α and hs-CRP in IBS patients

were significantly higher than those in healthy controls ($P < 0.001$). Among five different IBS subtypes, the levels of TNF- α and hs-CRP in the postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) groups were significantly higher than those in the other three subtypes ($P < 0.001$). Hs-CRP levels were positively correlated with the levels of TNF- α in the IBS-D ($P < 0.001$) and PI-IBS groups ($P < 0.05$), and the correlation coefficients were 0.814 and 0.432, respectively.

CONCLUSION

Hs-CRP may be used as a potential inflammatory marker for the diagnosis and treatment of IBS-D and PI-IBS.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Subtypes; Hs-CRP; Inflammatory cytokine

Citation: Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y. Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 782-788

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/782.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.782>

摘要

背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)为功能性胃肠病, 目前机制不清。新近研究表明低度炎症在其发生发展中起重要作用, 然而IBS确切炎症标志物是什么, 非特异性炎症标志物超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)与IBS的诊断和分型之间有何关联均不清楚。

目的

探讨罗马IV标准下非特异性炎症标志物hs-CRP在不同亚型IBS中的表达及其与炎症因子的关联。

方法

选取2017-01/2019-01期间在扬州大学附属医院及江苏省苏北人民医院就诊的IBS患者177例及同时期体检的正常对照174例作为研究对象, 分别采用免疫透射比浊法和酶联免疫吸附法对其血清hs-CRP和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF α)的表达进行检测。

结果

与健康对照相比, IBS患者血清TNF α 、hs-CRP水平均显著增高($P < 0.001$); 在5种不同的IBS亚型中, 感染后IBS (postinfectious irritable bowel syndrome, PI-

IBS)和腹泻型IBS (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D) 组血清TNF α 和hs-CRP水平较其他三种亚型显著增高($P < 0.001$); 并且IBS-D组($P < 0.001$)和PI-IBS组($P < 0.05$)血清hs-CRP水平与TNF α 水平呈显著正相关, 相关系数分别为0.814和0.432。

结论

Hs-CRP可能可以作为潜在的炎症标志物用于IBS-D和PI-IBS的辅助诊断和治疗。

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

关键词: 肠易激综合征; 亚型; 超敏C反应蛋白; 炎症因子

核心提要: 本研究通过探讨罗马IV诊断标准下非特异性炎症标志物超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)在5种不同亚型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)中的表达及其与炎症因子的关联, 提示hs-CRP可能可以作为潜在的炎症标志物用于腹泻型IBS和感染后IBS的辅助诊断和治疗。

文献来源: 张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛. 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性. *世界华人消化杂志* 2020; 28(16): 782-788

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/782.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.782>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)被认为是一种以慢性腹痛、腹胀和肠道习惯改变为特征的功能性胃肠道疾病^[1-3]。亚洲和西方国家报告的IBS发病率均越来越高^[4-6]。根据罗马IV诊断标准^[7], 将IBS划分为腹泻为主型(diarrhea-predominant IBS, IBS-D)、便秘为主型(constipation-predominant IBS, IBS-C)、混合型(mixed IBS, IBS-M)以及不确定型(unclassifiable IBS, IBS-U), 还有感染后的IBS (postinfectious IBS, PI-IBS)。尽管传统上认为IBS存在一些可能的机制, 例如遗传易感性、下丘脑-垂体-肾上腺轴异常、肠动力异常、神经内分泌和内脏高敏感性发生改变, 但这种综合征的确切机制仍不十分清楚^[8,9]。近年来, 越来越多的证据表明, 低度炎症在IBS的发生、发展中起着重要作用^[10]。但IBS的确切炎症标志物是什么, 这些炎症标志物与IBS的诊断和分型之间有何关联均不清楚。本研究旨在了解IBS血清炎症标志物肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF α)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的表达情况及其与IBS亚型的关联, 以期为不同亚型IBS患者开展针对性治疗和护理打下基础。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 收集2017-01/2019-01期间在扬州大学附属医院及江苏省苏北人民医院两家三甲医院就诊的IBS患者177例(女性123例, 男性54例), 年龄均大于18岁, 所有患者均经血常规检查及结肠镜检查排除器质性疾病。健康对照选自上述医院的健康体检者174例(女性124例, 男性50例), 性别、年龄与病例组相匹配。

1.1.2 纳入标准: 病例组需符合诊断标准并自愿加入本研究, 同时签定“知情同意书”; 对照组年龄、性别等一般资料与病例组相匹配, 具有可比性, 大便习惯正常, 无胃肠道症状和胃肠疾病, 无腹部手术史, 无免疫性疾病、感染病史, 无近期服用药物史, 结肠镜检查肠黏膜无异常。

1.1.3 排除标准: 病例组和对照组均排除以下情况: 如孕妇或哺乳期女性, 手术或其他应激情况下的患者, 合并严重肝、肾功能损害、严重心脑血管疾病、内分泌疾病、各种急性感染性疾病患者; 所有精神病患者。

1.2 方法 IBS的诊断和分型采用罗马IV标准^[7]: 反复发作的腹痛, 在过去3 mo内每周发作至少1 d, 伴有以下两项或两项以上: (1)与排便有关; (2)发作伴随排便频率的改变; (3)发作伴随大便性状的改变。在诊断之前症状出现至少6 mo, 且近3 mo症状必须符合诊断标准。

1.2.1 研究方法: (1)标本采集及酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测: 采集患者及正常对照者空腹静脉血5 mL, 置于EDTA抗凝管中, 3000 r/min离心15 min, 离心半径为11 cm, 收集上清液, 购买武汉基因美科技有限公司的人TNF α ELISA试剂盒, 根据说明书步骤采用ELISA技术检测血清TNF α 浓度, 购买上海麦瑞生物技术公司的hs-CRP检测试剂盒, 利用免疫透射比浊法检测血清hs-CRP的浓度; (2)心理评估: 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对病例组和对照组的焦虑、抑郁状况进行评估^[11-13]。

统计学处理 所有数据采用SPSS 22.0软件进行处理, 病例组和对照组人口学资料的分析用 χ^2 检验, 病例组和对照组血清TNF α 、hs-CRP表达水平的差异分析用 t 检验, hs-CRP与TNF α 的相关性分析用Pearson相关分析。

2 结果

2.1 一般资料分析 本研究共招募了375人, 其中IBS患者191人, 正常对照184人, 但由于资料收集不全、TNF α 或hs-CRP检测明显错误以及中途有人退出, 最后纳入分析的IBS患者共177人, 正常对照174人。从表1的结果来看, IBS组和正常对照组性别、年龄、体重指数等一般

资料相匹配; IBS组与正常对照组相比较, 受教育程度较高($P = 0.037$, 表1)但家庭收入较低($P = 0.042$, 表1); 通过心理状态的评估, 发现IBS组较正常对照组焦虑、抑郁的比例均显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。在177例IBS患者中, 共分为五种亚型, 分别为IBS-D ($n = 77$, 43.5%)、IBS-C ($n = 27$, 15.3%)、IBS-M ($n = 11$, 6.2%)、IBS-U ($n = 30$, 16.9%)以及PI-IBS ($n = 32$, 18.1%), 如图1所示。

2.2 IBS患者和健康对照者血清TNF α 、hs-CRP水平的比较研究 本研究发现, 与健康对照组相比, IBS患者血清非特异性炎症标志物hs-CRP表达水平及促炎因子TNF α 的水平均显著增高, 差异有显著统计学意义($P < 0.001$, 见表2和图2)。

2.3 不同IBS亚型患者血清TNF α 、hs-CRP表达水平的比较研究 为进一步了解在新的罗马IV诊断标准下, 两种炎症标志物在5种不同IBS亚型中的表达差异, 我们对5种IBS亚型血清TNF α 和hs-CRP水平进行了F检验, 发现PI-IBS和IBS-D组血清TNF α 和hs-CRP水平较其他三种亚型显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.001$, 见表3和图3)。

2.4 PI-IBS与IBS-D组患者血清hs-CRP、TNF α 表达水平的相关性分析 根据结果2.3的提示, IBS-D组和PI-IBS组为与炎症密切相关的亚型, 为进一步了解这两种炎症相关亚型中炎症非特异性标志物hs-CRP与促炎因子TNF α 的表达相关性, 我们将两者进行了Pearson相关分析, 发现IBS-D组血清hs-CRP的水平与TNF α 的水平呈显著正相关($P < 0.001$), 相关系数为0.814, PI-IBS组血清hs-CRP的水平与TNF α 的水平呈显著正相关($P < 0.05$), 相关系数为0.432 (见图4)。

3 讨论

本研究发现, 在新的罗马IV诊断标准下, IBS患者血清非特异性炎症标志物hs-CRP的表达水平显著高于正常对照组, 并且在五种不同类型的IBS亚型中, IBS-D和PI-IBS亚型患者血清TNF α 、hs-CRP的表达水平高于IBS-C、IBS-M及IBS-U亚型。在IBS-D和PI-IBS亚型中, 血清hs-CRP的表达水平与促炎细胞因子TNF α 呈正相关。

在新的罗马IV诊断标准下, 扬州地区诊断的177例IBS患者中, 绝大多数为IBS-D和PI-IBS, 分别占43.5%和18.1%, 这与前期的一些研究相一致^[14-17]。从一般资料来看, IBS患者与正常对照相比, 高中以下水平的占比反而降低, 说明学历层次高可能是IBS的一个危险因素, 但在低收入范围内, IBS占比较正常对照高, 说明收入低可能也是IBS的一个危险因素, 当然这都是单因素分析的结果, 需要多元回归进一步确证。而新的诊断标准下, IBS患者焦虑、抑郁水平远远高于正常对照, 这也与以

表 1 肠易激综合征患者和正常对照者一般资料分析

	IBS (<i>n</i> = 177)	HC (<i>n</i> = 174)	<i>P</i> value ¹
特征			
性别-女性, <i>n</i> (%)	123 (69.5)	124 (71.4)	NS
年龄(mean ± SD) (岁)	39.12 ± 15.23	40.56 ± 14.28	NS
体重指数(mean ± SD) (kg/m ²)	23.24 ± 2.15	24.16 ± 2.92	NS
教育-低于高中, <i>n</i> (%)	66 (37.35)	84 (48.3)	0.037
家庭收入-<7000\$/年, <i>n</i> (%)	82 (46.32)	62 (35.71)	0.042
心理状态			
焦虑, <i>n</i> (%)	48 (27.81)	12 (6.98)	0.000
抑郁, <i>n</i> (%)	16 (8.91)	1 (0.56)	0.000

¹连续变量采用*t*检验, 分类变量采用 χ^2 检验. NS: 无显著性差异. IBS: 肠易激综合征; HC: 正常对照.

表 2 肠易激综合征患者和健康对照者血清肿瘤坏死因子 α 、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究

	IBS患者(mean ± SD)	健康对照(mean ± SD)	<i>P</i> 值
TNF α (pg/mL)	18.35 ± 7.61	8.79 ± 2.00	<0.001
hs-CRP (mg/L)	4.06 ± 2.56	1.26 ± 0.50	<0.001

IBS: 肠易激综合征; TNF α : 肿瘤坏死因子 α ; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

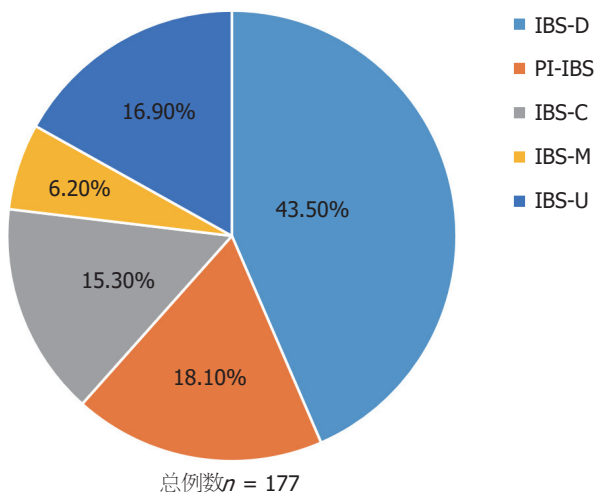


图 1 肠易激综合征分型(Rome IV 标准). IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; PI-IBS: 感染后肠易激综合征; IBS-C: 便秘型肠易激综合征; IBS-M: 混合型肠易激综合征; IBS-U: 不定型肠易激综合征.

往的多项研究相一致.

此外, 我们的研究发现, IBS患者血清炎症标志物TNF α 、hs-CRP的表达水平显著高于正常对照组, 这与以往的研究结果是一致的^[18,19], 进一步说明先天免疫系统功能障碍和低度炎症可能在IBS的发生发展中起着重要作用^[9]. 从我们的研究结果来看, 在五种不同类型的IBS亚型中, IBS-D和PI-IBS亚型患者血清hs-CRP的表达水平高于IBS-C、IBS-M及IBS-U亚型. 虽然以往的研

究中也有研究者发现IBS-D血清TNF α ^[18]或者hs-CRP^[19]的表达水平高于正常对照组和IBS-C组, 这可能可以用炎症反应是IBS-D的突出的病理生理学特征来解释^[20], 但未有研究纳入PI-IBS亚型与其他亚型的比较, 也很少有研究系统的对比五种不同亚型IBS炎症因子的表达异同. 我们的研究证实, 在所有亚型的IBS患者中, 只有IBS-D和PI-IBS患者炎症标志物的表达明显升高, 高于正常对照和其他三种亚型, 充分说明IBS-D和PI-IBS亚型与慢性和持续性肠道炎症密切相关. 前期有学者也通过其他炎症因子证明了IBS-D或PI-IBS与肠道慢性炎症的关系. 例如, Yang等^[21]发现在PI-IBS小鼠模型中干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ), 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β , IL-17和IL-12的表达水平较正常组小鼠均显著增高, 而IL-10和IL-4的水平显著降低; Chen等^[14]发现PI-IBS患者肠道粘膜IFN- γ 的水平增高而IL-10水平降低, 这表明感染可能影响Th1/Th2平衡, 而免疫反应的失调可能是IBS的一个重要原因. Hod等^[19]研究发现hs-CRP水平与IBS-D患者症状的严重程度密切, 但该研究只纳入了IBS-D和IBS-C两种亚型. HsCRP是一种非特异性的炎症标志物, 虽然有研究发现其与IBS相关, 但在IBS-D和PI-IBS两种亚型中其是否与公认的促炎因子TNF α 相关联尚未有报道. 我们的研究发现, 在炎症相关的这两种亚型中, hs-CRP和TNF α 呈显著正相关, 说明非特异性的炎症标志物hs-CRP能很好的反映这两种亚型患者的炎症

表 3 不同肠易激综合征亚型患者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究

	TNFα (pg/mL, mean ± SD)	F	P值	hs-CRP (mg/L, mean ± SD)	F	P值
IBS-D	23.92 ± 2.29			5.66 ± 1.62		
PI-IBS	24.65 ± 1.52			5.92 ± 2.08		
IBS-C	8.89 ± 1.70			1.34 ± 0.58		
IBS-M	9.78 ± 2.17			1.43 ± 0.70		
IBS-U	8.98 ± 1.61	611.9	<0.001	1.38 ± 0.48	97.31	<0.001

TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; PI-IBS: 感染后肠易激综合征; IBS-C: 便秘型肠易激综合征; IBS-M: 混合型肠易激综合征; IBS-U: 不定型肠易激综合征.

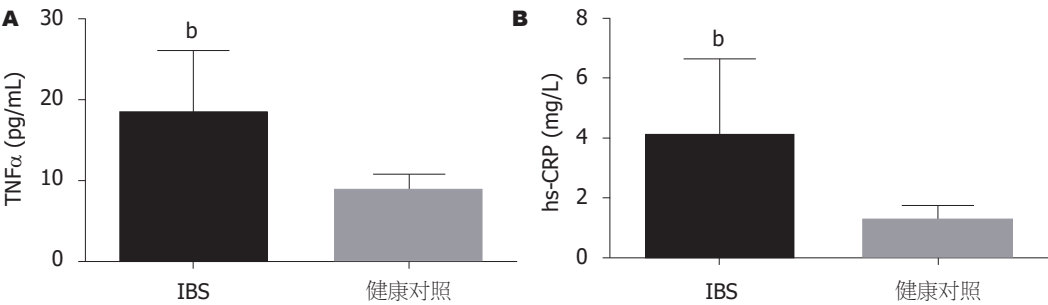


图 2 肠易激综合征患者和健康对照者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究. A: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者较健康对照者血清肿瘤坏死因子α的表达水平显著增高($P<0.001$); B: IBS患者较健康对照者血清超敏C反应蛋白的表达水平显著增高($P<0.001$). IBS: 肠易激综合征; TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

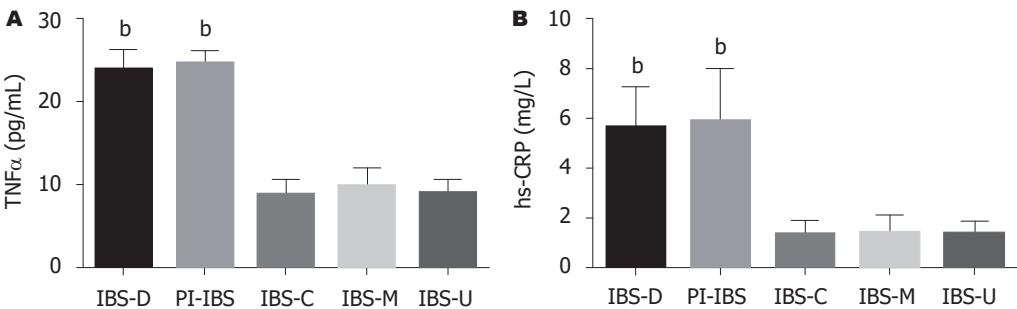


图 3 不同肠易激综合征亚型患者血清肿瘤坏死因子α、超敏C反应蛋白表达水平的比较研究. A: 腹泻型IBS(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)和感染后IBS (postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)亚型较其他三种亚型患者血清肿瘤坏死因子α的表达水平显著增高($P<0.001$); B: IBS-D和PI-IBS亚型较其他三种亚型患者血清超敏C反应蛋白的表达水平显著增高($P<0.001$). IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; PI-IBS: 感染后肠易激综合征; IBS-C: 便秘型肠易激综合征; IBS-M: 混合型肠易激综合征; IBS-U: 不定型肠易激综合征; TNFα: 肿瘤坏死因子α; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

状态.

综上所述,在新的罗马IV诊断标准下,扬州地区IBS患者存在明显的低度炎症反应,并且在五种亚型中,PI-IBS和IBS-D亚型的炎症状态更明显,提示临床根据不同亚型给予积极有效的抗炎治疗.

当然本研究还存在一定的局限性,比如我们只观察了外周血炎症因子的表达,有时不能代表肠道炎症局部的表现,未来研究中最好通过肠道组织样本的收集来丰富今天的结果.另外一个局限性为本次研究总样本量不大,导致某些亚型的病例数只有十几例,可能在某种程度上会造成部分研究结果存在偏倚.期待未来进一步扩

大样本量加以确证.

文章亮点

实验背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以慢性腹痛、腹胀和肠道习惯改变为特征的功能性胃肠道疾病,但其确切的发病机制仍不十分清楚.近年来,越来越多的证据表明,低度炎症在IBS的发生发展中起着重要作用.但IBS的确切炎症标志物是什么,这些炎症标志物与IBS的诊断和分型之间有何关联均不清楚.

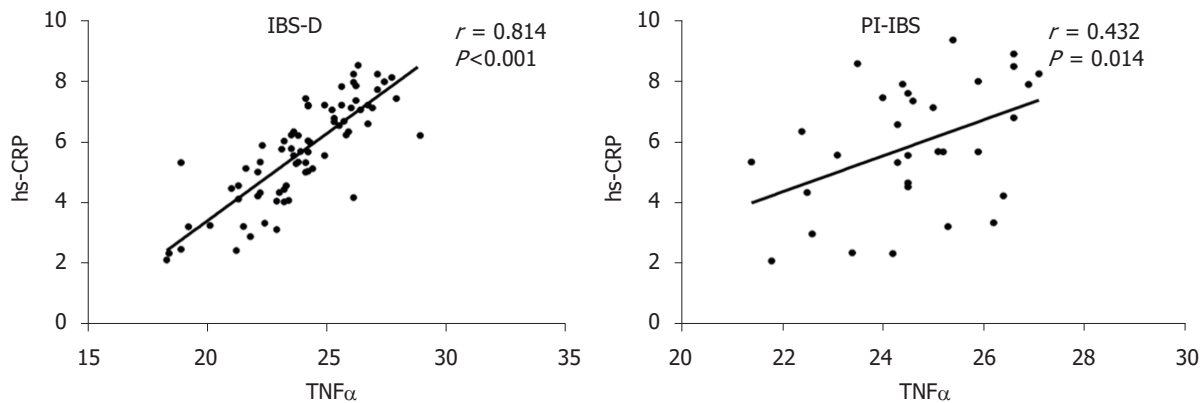


图 4 感染后肠易激综合征与腹泻型肠易激综合征患者血清肿瘤坏死因子 α 、超敏C反应蛋白表达水平的相关性分析. A: 腹泻型肠易激综合征患者血清超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF α)的表达呈高度正相关($r = 0.814$, $P < 0.001$); B: 感染后肠易激综合征患者血清hs-CRP和TNF α 的表达呈中度正相关($r = 0.432$, $P = 0.014$). IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; PI-IBS: 感染后肠易激综合征; TNF α : 肿瘤坏死因子 α ; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

实验动机

明确肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF α)和超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)是否可以成为IBS诊断和分型的潜在生物标记物.

实验目标

本研究旨在了解IBS血清炎症标志物TNF α 、hs-CRP的表达情况及其与IBS亚型的关联, 以为不同亚型IBS患者开展针对性治疗和护理提供实验基础.

实验方法

本研究采用酶联免疫吸附法检测血清TNF α 浓度, 利用免疫透射比浊法检测血清hs-CRP的浓度; 采用焦虑自评量表和抑郁自评量表对病例组和对照组的焦虑、抑郁状况进行评估. 在此基础上采用 χ^2 检验、 t 检验及相关分析创新性的研究非特异性炎症标志物hs-CRP与IBS诊断和分型之间的关联.

实验结果

本研究达到预期的研究目标并发现, 在新的罗马IV诊断标准下, IBS血清炎症标志物TNF α 、hs-CRP的高表达与腹泻型IBS (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)和感染后IBS (postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)亚型密切相关. 在IBS-D和PI-IBS亚型中, 血清hs-CRP的表达水平与促炎细胞因子TNF α 呈正相关.

实验结论

本研究通过实验证实hs-CRP可能可以作为潜在的炎症标志物用于IBS-D和PI-IBS的辅助诊断和治疗. 在新的罗马IV诊断标准下, 扬州地区IBS患者存在明显的低度炎症反应, 并且在五种亚型中, PI-IBS和IBS-D亚型的炎

症状态更明显, 提示临床根据不同亚型给予积极有效的抗炎治疗.

展望前景

本研究只观察了外周血炎症因子的表达, 有时不能代表肠道炎症局部的表现, 在未来研究中将通过肠道组织样本的收集和实验来丰富今天的结果. 另外本次研究总样本量不大, 导致某些亚型的病例数只有十几例, 可能在某种程度上会造成部分研究结果存在偏倚, 未来将进一步扩大样本量加以明确.

4 参考文献

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]
- Keshteli AH, Madsen KL, Mandal R, Boeckstaens GE, Bercik P, De Palma G, Reed DE, Wishart D, Vanner S, Dieleman LA. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 723-732 [PMID: 30706502 DOI: 10.1111/apt.15141]
- Lee OY. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 5-7 [PMID: 20535320 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.5]
- Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1149-72.e2 [PMID: 25224525 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.002]
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, Lembo AJ, Parkman HP, Rao SS,

- Sperber A, Spiegel B, Tack J, Vanner S, Walker LS, Whorwell P, Yang Y. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144634 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.014]
- 8 Lucak S, Chang L, Halpert A, Harris LA. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: evidence-based treatment in practice. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 253-275 [PMID: 28203283 DOI: 10.1177/1756283X16663396]
- 9 Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133-146 [PMID: 28404070 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1]
- 10 Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 171-187 [PMID: 29507464 DOI: 10.20524/aog.2018.0229]
- 11 Jegede RO. Psychometric attributes of the Self-Rating Anxiety Scale. *Psychol Rep* 1977; 40: 303-306 [PMID: 840986 DOI: 10.2466/pr0.1977.40.1.303]
- 12 Liao J, Zhu S, Li X. Anxiety and depression in paradoxical insomnia: a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 231-238 [PMID: 29386896 DOI: 10.2147/NDT.S156058]
- 13 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379 [PMID: 5172928 DOI: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0]
- 14 Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]
- 15 De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS, Jewell DP, de Silva HJ. Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 619-624 [PMID: 22486731 DOI: 10.3109/00365521.2012.666672]
- 16 Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Moolhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526 [PMID: 12631663 DOI: 10.1136/gut.52.4.523]
- 17 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
- 18 Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine* 2017; 93: 34-43 [PMID: 28506572 DOI: 10.1016/j.cyt.2017.05.005]
- 19 Hod K, Ringel-Kulka T, Martin CF, Maharshak N, Ringel Y. High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 227-232 [PMID: 25930973 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000327]
- 20 Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6593-6627 [PMID: 29085207 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593]
- 21 Yang B, Zhou X, Lan C. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 43 [PMID: 25886744 DOI: 10.1186/s12876-015-0272-8]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用

刘南斌, 许艳, 施宝民

刘南斌, 许艳, 施宝民, 同济大学附属同济医院普通外科 上海市 154000

刘南斌, 硕士在读, 从事肝胆系统肿瘤发生、发展分子机制研究.

作者贡献分布: 本文综述由刘南斌与许艳完成; 施宝民审校.

通讯作者: 施宝民, 教授, 主任医师, 154000, 上海市普陀区新村路389号, 同济大学附属同济医院普通外科. baominsph@163.com

收稿日期: 2020-05-14

修回日期: 2020-06-25

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-08-28

Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis

Nan-Bin Liu, Yan Xu, Bao-Min Shi

Nan-Bin Liu, Yan Xu, Bao-Min Shi, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 154000, China

Corresponding author: Bao-Min Shi, Professor, Chief physician, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, No. 389 Xincun Road, Putuo District, Shanghai 154000, China. baominsph@163.com

Received: 2020-05-14

Revised: 2020-06-25

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-08-28

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is often diagnosed at an advanced stage and easy to metastasize, and therefore it has a poor prognosis, greatly threatening the lives of patients. Recurrence and metastasis are the key points and difficulties in PC prevention and treatment. Recent studies have shown that exosomes participate in and regulate the metastasis and invasion of PC cells, which

may become a new target for the prevention and treatment of PC metastasis. Exosomes and their various components may be involved in the following processes: Destroying the tight junctions of tumor cells, enhancing the invasiveness of PC cells, promoting epithelial-mesenchymal transition of PC cells, promoting niche formation before metastasis, affecting energy metabolism of PC cells, and inhibiting host immune response. In this paper, we give a brief overview of the role that exosomes play in PC metastasis.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Exosomes; Metastasis

Citation: Liu NB, Xu Y, Shi BM. Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(16): 789-795

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/789.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.789>

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)发现晚、易转移、预后差,是威胁人类健康的重大疾病. 其中复发和转移是防治的重点和难点. 近期的研究表明,外泌体参与和调控了PC细胞的转移和侵袭能力,可能成为防治PC转移的新靶点. 外泌体及其各类成分可能参与了以下过程:破坏肿瘤细胞紧密连接、增强侵袭力、促进上皮-间充质转化、促进转移前生态位形成、影响细胞能量代谢、抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸等. 现将外泌体在PC转移中如何发挥作用的研究进展做一简要概述.

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

关键词: 胰腺癌; 外泌体; 转移

核心提要: 外泌体及其成分参与调控了胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞的转移. 可能机制如下: 破坏PC细胞紧密连接; 增强PC细胞侵袭力; 促进PC细胞上皮-间充质转化; 促进转移前生态位形成; 影响肿瘤细胞能量代谢; 抑制宿主免疫反应等.

文献来源: 刘南斌, 许艳, 施宝民. 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 789-795

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/789.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.789>

0 引言

2018年全球癌症统计显示, 在185个国家中胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是导致死亡的第七大恶性肿瘤^[1]. PC多起源于胰腺导管上皮细胞和腺泡细胞. 患者早期无特异性症状, 就诊时多已发生转移, 手术切除率低, 预后极差. 5年生存率低, 约5%-10%^[2]. 虽然研究众多, 却收效甚微.

近期的许多研究表明^[3], 外泌体参与和调控了PC细胞的转移和侵袭性, 可能成为预防PC转移的新靶点. 本文将对目前的研究进展做一综述.

1 外泌体研究背景

外泌体起源于溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体, 可通过胞吐作用分泌至细胞间隙. 早在1979年, Trams等^[4]就首次使用“exosomes”描述源自正常细胞和肿瘤细胞质膜的微囊泡. 1983年, Johnstone等^[5]在探索网织红细胞向成熟红细胞转变的过程中发现了外泌体, 但没有给予正式命名, 直到1987年, 他们在实验中分离出外泌体并给予了正式命名.

外泌体含有大量的蛋白质、核酸、脂质等生物活性物质. 外泌体中的蛋白质按照功能可以分为两类: 一类具体参与外泌体的形成, 另一类能表达细胞类型特异. 外泌体中的核酸包括多种类型的RNA, 如微小RNA(microRNA, miRNA)、环状RNA、长链非编码RNA等, 以及少量DNA. 外泌体中的脂质大多集中在膜表面, 其类型丰富包括胆固醇、神经鞘磷脂、神经酰胺、磷脂酰丝氨酸等(图1)

外泌体广泛参与到了各类肿瘤的转移当中, 例如Le等^[6]报道乳腺癌中乳腺癌细胞源性外泌体中miR-200可改变癌细胞的基因表达; Chen等^[7]报道肝细胞癌中MHCC97H细胞分泌的外泌体可介导上皮间质细胞的转化; Umezumi等^[8]报道黑色素瘤细胞系的外泌体miR-135b可促进内皮血管形成等. 不同来源的外泌体在PC转移过程中更是发挥了重要作用.

2 外泌体在PC转移中作用的研究进展

2.1 破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移 紧密连接是相邻细胞的细胞膜共同构成的一种细胞连接复合物, 紧密连接的存在有利于将两个细胞连接在一起防止大分子穿过间隙. Panc02和Panc02-H7是两株等基因但转移潜能不同的胰腺导管细胞腺癌(pancreatic ductal cell adenocarcinoma, PDAC)细胞, 后者的转移潜能明显高于前者. Yu等^[9]将PKH 67标记的Panc02-H7源性外泌体与Panc02细胞共培养. 发现Panc02细胞可吸收该外泌体, 随后他们利用细胞粘附实验证明吸收该外泌体的Panc02细胞系粘附性明显降低, 说明Panc02-H7源性外泌体可破坏细胞之间的紧密连接, 增加迁移. 在胆管癌中也存在相似机制, 郇铮铮等^[10]研究表明, 胆管癌细胞源性外泌体可以通过内质网应激而使得内皮细胞紧密连接蛋白ZO-1及CLDN5明显下调, 导致血管内皮细胞屏障破坏, 促进胆管癌细胞发生转移(表1). 上述研究表明, 外泌体能破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移. 但PC细胞源性外泌体(pancreatic cancer cell-derived exosomes, PC-EXOS)破坏肿瘤细胞间的紧密连接的机制尚不清楚, 深入探索关键分子, 有利于明确其转移机制, 为抑制转移带来可能.

2.2 增强PC细胞的侵袭力 外泌体可以在细胞之间介导信息传递, 细胞间信息传递可以促使受体细胞的侵袭能力增强, 有助于肿瘤的转移.

Wang等^[11]报道低氧条件下, 外泌体miR-301a可以通过PTEN/PI3K通路介导巨噬细胞向M2型极化, 促进PC细胞转移能力的提高. Masamune等^[12]报道PC-EXOS能在胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)中激活PI3K/Akt和MAP信号通路促进肿瘤的发展和侵袭力的增强. Li等^[13]对PC患者血浆中外泌体提取、分离后发现, PC-EXOS分泌的miR-222可直接调节p27, 促进细胞的侵袭和增殖, 还可通过抑制PPP2R2A的表达而激活AKT, 从而诱导p27磷酸化和胞质p27的表达, 促进细胞的生存和转移. Pessolano等^[14]对体外PC模型中外泌体进行研究发现, 外泌体蛋白Annexin A1可以促进PC侵袭、迁移和新生血管形成. Zhang等^[15]通过体外小鼠实验证明, PC-EXOS可分泌蛋白Ling28B, 并将其转移到其他PC细胞, 激活Ling28B/Let-7/HMGA2/PDGFB途径将循环中的PSC聚集, 最终导致远处转移能力的提高(表2).

关于外泌体增强PC细胞侵袭力的研究已有很多, 不同细胞源性外泌体增强肿瘤细胞侵袭力的方式不尽相同, 具有复杂性. 可以肯定外泌体能增强PC细胞的侵袭力, 但外泌体内部不同成分间是否会相互作用, 从而影响外泌体对PC细胞的作用仍不清楚, 需要进一步研究.

表 1 破坏肿瘤细胞的紧密连接, 促进转移

Ref.	关键机制
Yu等 ^[9] , 2017	胰腺癌细胞Panc02-H7源性外泌体降低受体细胞粘附性
酃铮铮等 ^[10] , 2019	胆管癌细胞源性外泌体下调紧密连接蛋白ZO-1及CLDN5

表 2 增强胰腺癌细胞的侵袭力

Ref.	关键机制
Wang等 ^[11] , 2020	miR-301a介导巨噬细胞向M2型极化
Li等 ^[13] , 2018	miR-222直接或间接调节p27
Masamune等 ^[12] , 2018	PC-EXOS激活PI3K/Akt 和 MAP信号
Pessolano等 ^[14] , 2018	外泌体蛋白 Annexin A1促进侵袭
Zhang等 ^[15] , 2019	PC-EXOS激活Ling28B/Let-7/HMGA2/PDGFB途径

PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体。

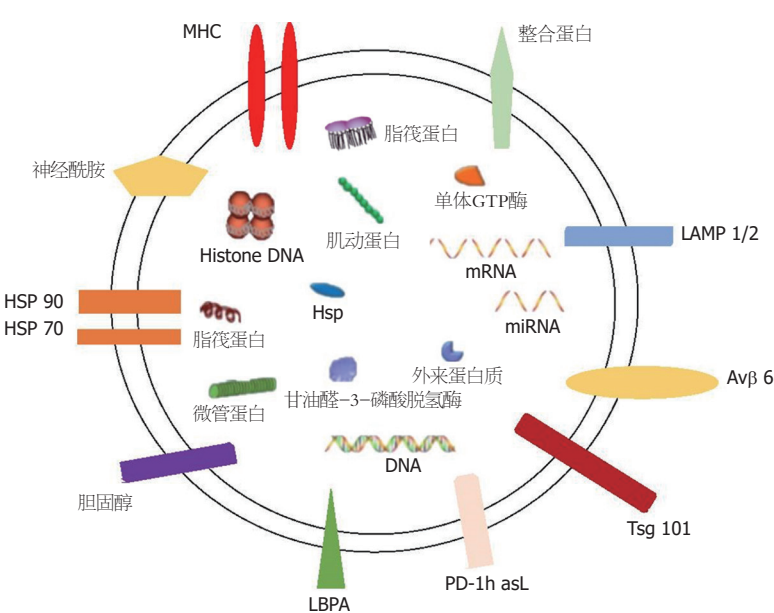


图 1 外泌体的结构与成分。

2.3 促进肿瘤细胞上皮-间充质转化 上皮-间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞经历多种生化反应, 转化为具有间充质表型细胞的过程. 与上皮细胞相比, 间充质表型的细胞的运动能力更强, 具有更强的细胞迁移力、侵袭力、对抗凋亡的抵抗力^[16].

Kikuta等^[17]将PC细胞与PC患者的胰腺组织中分离出的PSC在体外共培养后, 发现经过PSC的诱导, PC细胞逐渐具有成纤维细胞样外观和疏松的细胞连接, 说明PSC可促进PC细胞的EMT. Charrier等^[18]利用小鼠模型实验也证实该观点, 他们发现激活后的PSC可释放富含miR-21的外泌体, 作用于PC细胞, 促进EMT. 此外PC-

EXOS中包含了很多参与调控上皮间质转化的调控因子, 如 Annexin A2等. Wu等^[19]研究在PDAC中, 旁分泌IL-6信号的Stat3/Nrf2途径能促进PSC介导EMT相关基因表达, 增强上皮间充质转化(表3). 外泌体促进肿瘤细胞发生上皮间充质转化, 促进其发生转移的机制较为明确. 但是否所有细胞的来源的外泌体均可以促进PC细胞发生上皮间充质转化, 仍然需要进一步研究.

2.4 促进转移前生态位的形成 “转移前生态位”一词是用来描述在肿瘤细胞发生转移前, 在预转移器官形成的有利于肿瘤细胞转移的微环境. PSC、成纤维细胞、肌成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞和细胞外间质都在转移前生态位的构成中发挥作用^[20].

表 3 促进肿瘤细胞上皮-间充质转化

Ref.	关键机制
Kikuta等 ^[17] , 2010	PSC促进胰腺癌细胞上皮间充质转化
Charrier等 ^[18] , 2014	miR-21促进上皮间充质转化
You等 ^[116] , 2014	间充质表型的细胞的运动能力更强
Wu等 ^[19] , 2017	Stat3/Nrf2途径促进上皮间充质转化相关基因表达

PSC: 胰腺星状细胞。

PC-EXOS可对拟转移器官微环境中的间质细胞进行改造并刺激血管再生, 促进适宜肿瘤细胞远处定植的转移前生态位的形成。Nazarenko等^[21]将富含Tspan8蛋白的PC-EXOS注入PC小鼠模型, 分析小鼠PC细胞增殖、转移行为后发现, Tspan8蛋白可通过参与内皮细胞活化通路, 刺激原发部位的血管生成, 进而促进原发部位肿瘤细胞的转移。Costa-Silva等^[22]将PC细胞注射入实验鼠脾内, 通过观察其肝脏的变化, 证明肝库普弗细胞可选择性吸收PC细胞分泌的外泌体, 诱导自身释放转化生长因子 β , 该因子促进肝星状细胞产生纤维连接蛋白, 有助于产生适合PC转移的生态位。Rana等^[23]研究指出, PC-EXOS中miRNA和四天半胱氨酸也对转移前生态位的形成有调节作用。

此外, 其他肿瘤细胞来源的外泌体在转移前生态位的形成中也有类似作用。Chowdhury等^[24]将前列腺癌细胞来源的外泌体与间充质干细胞共培养后发现, 后者可分化为 α -SMA阳性的肌成纤维细胞, 该细胞既可促进血管生成又可增强肿瘤细胞侵袭能力, 有助于转移前生态位的形成(表4)。

上述研究表明, 外泌体可发挥信使作用, 在远隔器官形成适合肿瘤生长的“生态位”, 促进其发生转移。但其机制仍然不是很明确, 不同细胞来源的外泌体是否都促进转移前“生态位”的形成, 仍然需要深度挖掘以明确。

2.5 影响肿瘤细胞的能量代谢 肿瘤细胞在许多方面不同于正常细胞, 细胞代谢改变是肿瘤的特征之一。Zhao等^[25]检测PC组织中癌症相关成纤维细胞源性外泌体(cancer-associated fibroblast-derived exosomes, CAF-EXOS)内容物后发现, 其含有氨基酸、脂类和三羧酸循环中间体在内的完整的代谢物。通过¹³C标记实验证实CAF-EXOS为缺乏营养的PC细胞提供能量的多种机制, 包括破坏正常细胞的线粒体氧化代谢通路, 为PC细胞提供现有代谢物质等。Sousa等^[26]发现, PDAC在缺乏能量物质时, 可刺激肿瘤微环境中PSC发生自噬效应并分泌丙氨酸, 维持肿瘤代谢水平。

此外, 单个肿瘤细胞产生的外泌体可给其他肿瘤细

胞供能。Yan等^[27]利用细胞实验证明乳腺癌细胞胞外囊泡的miR-105, 能在肿瘤微环境中传递至肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblast, CAF), 诱导CAF根据代谢水平的不同而表现出不同的代谢状态。Fong等^[28]利用乳腺癌小鼠模型研究发现, 乳腺癌细胞所分泌的富含miR-122的外泌体可通过下调丙酮酸激酶活性而抑制非乳腺癌细胞对葡萄糖的摄取(表5)。

外泌体影响肿瘤细胞的能量代谢研究成果较少, 现有的研究对其具体作用途径不甚明了。正常细胞发生癌变以后, 其能量代谢本身也会发生变化, 外泌体及其成分如何参与到这一过程, 发挥了什么样的作用, 仍然需要进一步阐明。

2.6 抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸 Zhou等^[29]研究发现, PC-EXOS可释放miR-203下调树突状细胞中TLR4受体的表达, 并抑制TNF- α 、IL-12等因子的分泌, 从而干扰正常的免疫应答。Javeed等^[30]将PC-EXOS导入CD14单核细胞后发现, PC-EXOS可通过调节STAT3信号通路, 将正常单核细胞转化为具有免疫抑制作用的单核细胞。Whiteside等^[31]研究发现, 包括PC在内的大多数肿瘤源性外泌体都可以通过调控T细胞和NK细胞的活性, 活化TCR信号通路而抑制免疫反应。巨噬细胞有M1和M2两种亚型, M1型促进炎症反应, M2型抑制炎症反应; Hu等^[32]研究发现, 在PC组织侵袭边界巨噬细胞多为M2型, 有利于减弱免疫系统对肿瘤细胞的吞噬作用(表6)。

外泌体对免疫功能的调控具有复杂性。根据外泌体来源、内部成分、靶向细胞的不同, 可发挥完全相反的作用。外泌体内部成分之间、外泌体与PC细胞之间均存在复杂的相互作用, 需要深入研究, 以明确其机制。

外泌体及其某些结构或者成分, 可能通过以下通路对PC的转移和侵袭能力进行调控。据推测, 不同通路之间会有所交叉, 不会孤立性发挥作用, 各种通路之间是不是联合或者序贯发挥作用, 有待于进一步研究证实(图2)。

3 结论

外泌体自发现以来备受关注, 已证实在PC转移等方面

表 4 促进转移前生态位的形成

Ref.	关键机制
Nazarenko等 ^[21] , 2010	Tspan8蛋白参与内皮细胞活化通路
Rana等 ^[23] , 2012	miRNA和四天半胱氨酸调节生态位形成
Chowdhury等 ^[24] , 2015	PSC可分化为 α -SMA阳性的肌成纤维细胞
Costa-silva等 ^[22] , 2015	肝库普弗细胞吸收PC-EXOS
查秀芳等 ^[20] , 2018	多种细胞参与转移前生态位形成

miRNA: 微小RNA; PSC: 胰腺星状细胞; PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体.

表 5 影响肿瘤细胞的能量代谢

Ref.	关键机制
Fong等 ^[28] , 2015	下调丙酮酸激酶活性
Zhao等 ^[25] , 2016	破坏正常细胞的线粒体氧化代谢通路
Sousa等 ^[26] , 2016	PSC发生自噬
Yan等 ^[27] , 2018	miR-105诱导CAF代谢改变

PSC: 胰腺星状细胞; CAF: 肿瘤相关成纤维细胞.

表 6 抑制宿主免疫反应导致免疫逃逸

Ref.	关键机制
Whiteside等 ^[31] , 2013	PC-EXOS活化TCR信号通路
Zhou等 ^[29] , 2014	PC-EXOS释放miR-203
Javeed等 ^[30] , 2017	PC-EXOS调节STAT3信号通路
Hu等 ^[32] , 2020	胰腺癌组织侵袭边界巨噬细胞多为M2型

PC-EXOS: 胰腺癌细胞源性外泌体.

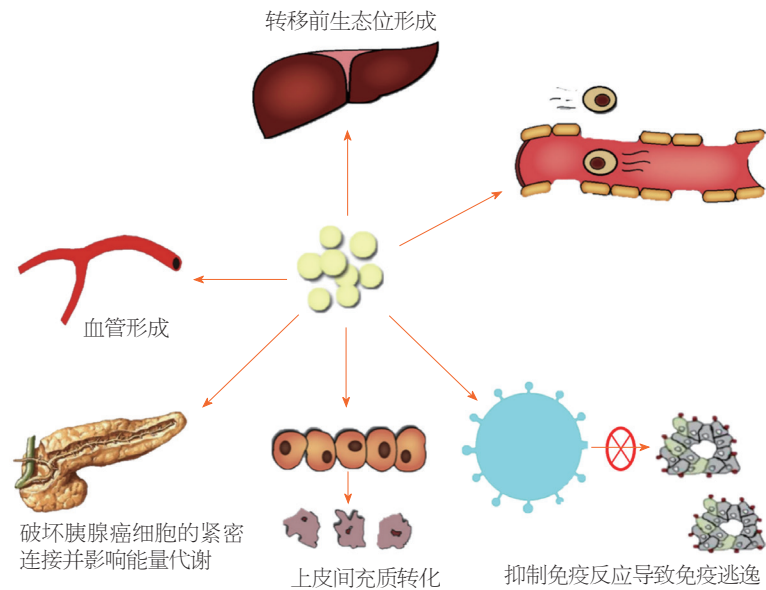


图 2 外泌体在胰腺癌转移中作用途径示意图.

发挥重要作用. 但还有很多问题亟待解决: (1)对不同细胞外泌体分泌机制及其调控因素尚不甚明了; (2)外泌体内部发挥调控作用的具体结构或者成分亦有待于进一步研究; (3)多种机制或者途径中间, 到底是联合、还是序贯发挥作用, 仍需要进一步证实; (4)目前研究仅局限于细胞或动物模型中, 距离临床应用研究还有待时日. 另外, 从技术角度看, 尽管已经趋向成熟, 但外泌体制备和提纯等相关实验技术还不能满足更广泛、更深入的研究. 相信不久的将来, 外泌体及结构成分可能会对PC的治疗研究揭开新的篇章.

4 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- Steinbichler TB, Dudás J, Riechelmann H, Skvortsova II. The role of exosomes in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 2017; 44: 170-181 [PMID: 28215970 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.02.006]
- Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645: 63-70 [PMID: 6266476 DOI: 10.1016/0005-2736(81)90512-5]
- Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]
- Le MT, Hamar P, Guo C, Basar E, Perdigão-Henriques R, Balaj L, Lieberman J. miR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis. *J Clin Invest* 2014; 124: 5109-5128 [PMID: 25401471 DOI: 10.1172/JCI75695]
- Chen L, Guo P, He Y, Chen Z, Chen L, Luo Y, Qi L, Liu Y, Wu Q, Cui Y, Fang F, Zhang X, Song T, Guo H. HCC-derived exosomes elicit HCC progression and recurrence by epithelial-mesenchymal transition through MAPK/ERK signalling pathway. *Cell Death Dis* 2018; 9: 513 [PMID: 29725020 DOI: 10.1038/s41419-018-0534-9]
- Umezaki T, Tadokoro H, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1. *Blood* 2014; 124: 3748-3757 [PMID: 25320245 DOI: 10.1182/blood-2014-05-576116]
- Yu Z, Zhao S, Ren L, Wang L, Chen Z, Hoffman RM, Zhou J. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation. *Oncotarget* 2017; 8: 63461-63483 [PMID: 28969005 DOI: 10.18632/oncotarget.18831]
- 郇铮铮, 孙洪伟, 张楠, 苏华芳. 胆管细胞癌来源的外泌体通过内质网应激破坏血管. *温州医科大学学报* 2019; 49: 235-242 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.04.001]
- Wang X, Luo G, Zhang K, Cao J, Huang C, Jiang T, Liu B, Su L, Qiu Z. Correction: Hypoxic Tumor-Derived Exosomal miR-301a Mediates M2 Macrophage Polarization via PTEN/PI3Ky to Promote Pancreatic Cancer Metastasis. *Cancer Res* 2020; 80: 922 [PMID: 32060228 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3872]
- Masamune A, Yoshida N, Hamada S, Takikawa T, Nabeshima T, Shimosegawa T. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce activation and profibrogenic activities in pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 71-77 [PMID: 29111329 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.141]
- Li Z, Tao Y, Wang X, Jiang P, Li J, Peng M, Zhang X, Chen K, Liu H, Zhen P, Zhu J, Liu X, Liu X. Tumor-Secreted Exosomal miR-222 Promotes Tumor Progression via Regulating P27 Expression and Re-Localization in Pancreatic Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 610-629 [PMID: 30458449 DOI: 10.1159/000495281]
- Pessolano E, Belvedere R, Bizzarro V, Franco P, Marco I, Porta A, Tosco A, Parente L, Perretti M, Petrella A. Annexin A1 May Induce Pancreatic Cancer Progression as a Key Player of Extracellular Vesicles Effects as Evidenced in the In Vitro MIA PaCa-2 Model System. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 3878 [PMID: 30518142 DOI: 10.3390/ijms19123878]
- Zhang YF, Zhou YZ, Zhang B, Huang SF, Li PP, He XM, Cao GD, Kang MX, Dong X, Wu YL. Pancreatic cancer-derived exosomes promoted pancreatic stellate cells recruitment by pancreatic cancer. *J Cancer* 2019; 10: 4397-4407 [PMID: 31413760 DOI: 10.7150/jca.27590]
- You Y, Shan Y, Chen J, Yue H, You B, Shi S, Li X, Cao X. Matrix metalloproteinase 13-containing exosomes promote nasopharyngeal carcinoma metastasis. *Cancer Sci* 2015; 106: 1669-1677 [PMID: 26362844 DOI: 10.1111/cas.12818]
- Kikuta K, Masamune A, Watanabe T, Ariga H, Itoh H, Hamada S, Satoh K, Egawa S, Unno M, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 380-384 [PMID: 21081113 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.040]
- Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J Cell Commun Signal* 2014; 8: 147-156 [PMID: 24464300 DOI: 10.1007/s12079-014-0220-3]
- Wu YS, Chung I, Wong WF, Masamune A, Sim MS, Looi CY. Paracrine IL-6 signaling mediates the effects of pancreatic stellate cells on epithelial-mesenchymal transition via Stat3/Nrf2 pathway in pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2017; 1861: 296-306 [PMID: 27750041 DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.10.006]
- 查秀芳, 朱峰毅, 倪金良. 外泌体对胰腺癌的诊疗价值及应用前景. *国际消化病杂志* 2018; 38: 166-169 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.03.004]
- Nazarenko I, Rana S, Baumann A, McAlear J, Hellwig A, Trendelenburg M, Lochnit G, Preissner KT, Zöller M. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation. *Cancer Res* 2010; 70: 1668-1678 [PMID: 20124479 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2470]
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- Rana S, Yue S, Stadel D, Zöller M. Toward tailored exosomes: the exosomal tetraspanin web contributes to target cell selection. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 1574-1584 [PMID: 22518142 DOI: 10.1016/j.bbcb.2012.05.001]

- 22728313 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.06.018]
- 24 Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6: 715-731 [PMID: 25596732 DOI: 10.18632/oncotarget.2711]
- 25 Zhao H, Yang L, Baddour J, Achreja A, Bernard V, Moss T, Marini JC, Tudawe T, Seviour EG, San Lucas FA, Alvarez H, Gupta S, Maiti SN, Cooper L, Peehl D, Ram PT, Maitra A, Nagrath D. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. *Elife* 2016; 5: e10250 [PMID: 26920219 DOI: 10.7554/eLife.10250]
- 26 Sousa CM, Biancur DE, Wang X, Halbrook CJ, Sherman MH, Zhang L, Kremer D, Hwang RF, Witkiewicz AK, Ying H, Asara JM, Evans RM, Cantley LC, Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature* 2016; 536: 479-483 [PMID: 27509858 DOI: 10.1038/nature19084]
- 27 Yan W, Wu X, Zhou W, Fong MY, Cao M, Liu J, Liu X, Chen CH, Fadare O, Pizzo DP, Wu J, Liu L, Liu X, Chin AR, Ren X, Chen Y, Locasale JW, Wang SE. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 597-609 [PMID: 29662176 DOI: 10.1038/s41556-018-0083-6]
- 28 Fong MY, Zhou W, Liu L, Alontaga AY, Chandra M, Ashby J, Chow A, O'Connor ST, Li S, Chin AR, Somlo G, Palomares M, Li Z, Tremblay JR, Tsuyada A, Sun G, Reid MA, Wu X, Swiderski P, Ren X, Shi Y, Kong M, Zhong W, Chen Y, Wang SE. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 183-194 [PMID: 25621950 DOI: 10.1038/ncb3094]
- 29 Zhou M, Chen J, Zhou L, Chen W, Ding G, Cao L. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203. *Cell Immunol* 2014; 292: 65-69 [PMID: 25290620 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.09.004]
- 30 Javeed N, Gustafson MP, Dutta SK, Lin Y, Bamlet WR, Oberg AL, Petersen GM, Chari ST, Dietz AB, Mukhopadhyay D. Immunosuppressive CD14⁺HLA-DR^{lo/neg} monocytes are elevated in pancreatic cancer and "primed" by tumor-derived exosomes. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1252013 [PMID: 28197368 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1252013]
- 31 Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes). *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 245-251 [PMID: 23356291 DOI: 10.1042/BST20120265]
- 32 Hu H, Tu W, Chen Y, Zhu M, Jin H, Huang T, Zou Z, Xia Q. The combination of PKM2 overexpression and M2 macrophages infiltration confers a poor prognosis for PDAC patients. *J Cancer* 2020; 11: 2022-2031 [PMID: 32127930 DOI: 10.7150/jca.38981]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望

颜学波, 申鼎成

颜学波, 申鼎成, 中南大学湘雅医学院附属株洲医院肝胆胰脾外科 湖南省株洲市 412007

颜学波, 在读研究生, 从事肝胆胰脾的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由颜学波完成; 申鼎成审核.

通讯作者: 申鼎成, 412007, 湖南省株洲市天元区长江南路116号, 中南大学湘雅医学院附属株洲医院肝胆胰脾外科. 1131425768@qq.com

收稿日期: 2020-05-29

修回日期: 2020-06-07

接受日期: 2020-06-24

在线出版日期: 2020-08-28

Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis

Xue-Bo Yan, Ding-Cheng Shen

Xue-Bo Yan, Ding-Cheng Shen, Department of Hepatobiliary and Pancreatobiliary Surgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital Xiangya Medical College of Central South University, Zhuzhou 412007, Hunan Province, China

Corresponding author: Ding-Cheng Shen, Department of Hepatobiliary and Pancreatobiliary Surgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital Xiangya Medical College of Central South University, No. 116 South Changjiang Road, Tianyuan District, Zhuzhou 412007, Hunan Province, China. 1131425768@qq.com

Received: 2020-05-29

Revised: 2020-06-07

Accepted: 2020-06-24

Published online: 2020-08-28

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common and potentially fatal emergencies of the digestive system. Aseptic inflammation of the pancreas caused by self-digestion of trypsin is considered to be the main

pathogenesis of AP. The clinical course and prognosis of AP with different degrees of severity vary greatly, so early prediction of the severity of AP is of great significance to the diagnosis and treatment of this disease. In recent years, great progress has been made in the early risk assessment and severity stratification of AP patients with serum markers. This article gives an overview and discuss the prospects of serum markers for early prediction of the severity of AP.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Prediction; Severity; Serum markers

Citation: Yan XB, Shen DC. Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 796-801

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/796.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.796>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统最常见且具有潜在致命性的急症之一. 胰酶的自身消化引起的胰腺无菌性炎症被认为是目前AP最主要的发病机制. 不同严重程度的AP其临床病程及预后有较大的差异, 因此早期预测AP的严重程度对该病的诊治意义重大. 近年来, 血清标志物用于AP患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文就早期预测AP严重程度的血清标志物概况及展望进行综述.

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

关键词: 急性胰腺炎; 预测; 严重程度; 血清标志物

核心提要: 近年来,血清标志物用于急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文就早期预测AP严重程度的血清标志物概况及展望进行综述.

文献来源: 颜学波, 申鼎成. 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 796-801

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/796.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.796>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是最常见的消化系统急症之一,其发病率有逐年上升的趋势^[1]. AP的临床病程经过和预后呈现出极大的异质性. 根据2012年国际胰腺病协会发布的AP《亚特兰大分类标准(修订版)》^[2], AP按病情严重程度分为轻型AP (mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症AP (moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重症AP (severe acute pancreatitis, SAP). 临床上绝大部分(>90%)病例为MAP或MSAP, 主要表现为自限性的病程、胰腺局部并发症或短暂性的器官功能衰竭, 患者往往预后较好, 病死率低于5%. 而SAP患者往往伴有一个或多个持续性器官功能衰竭, 病死率高达15%-20%^[3]. 因此早期预测AP的严重程度, 对预测进展为SAP的病人及时进行病情监测并进行有针对性的预防性治疗, 对提高AP患者的总体生存率和减轻经济负担具有至关重要的作用. 为了早期预测AP的严重程度, 国内外已做了较多的临床和基础研究. 近年来, 血清标志物用于AP患者的早期风险评估和严重程度分层的相关研究取得了很大进展. 本文通过总结近年来报道的关于早期预测AP严重程度有价值的血清标志物的研究成果, 将各血清标志物按照急性期蛋白、细胞因子、胰蛋白酶原激活肽、抗蛋白酶、粘附分子、促血管生成素和潜在预测价值的标志物等进行分类做一综述, 为进一步探索AP严重程度预警指标提供方向.

1 急性期蛋白

急性期蛋白是不同类型的细胞之间的炎症介质, 临床上关于预测AP严重程度最常用的急性期蛋白是C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT), 脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)和血清穿透素-3 (pentraxin-3, PTX-3)以及其它急性期蛋白在临床实践中不太常用. 然而, 这些急性期蛋白均不是AP疾病特异性的标志物.

1.1 CRP 一项针对SAP患者的多中心临床试验中, Rau等^[4]发现无论SAP患者是否伴有全身多器官功能障碍综合

征(MODS), 无菌性或感染性胰腺坏死组、存活或死亡组之间患者的血清CRP水平均无明显差异. 当最佳截取值为430 mg/L时, CRP预测SAP患者发生感染性胰腺坏死或死亡的敏感度和特异度分别为40%和100%. 另有研究显示^[5], 当AP患者入院时血清CRP值大于上限值90 mg/L以上或者起病48 h内绝对血清CRP值大于190 mg/L时, 其预测SAP的敏感度为83.3%, 特异性为69.5%. 总而言之, CRP在预测感染性胰腺坏死、持续性器官功能衰竭以及死亡等方面无明显疾病特异性, 因为大多数感染或炎症性疾病都伴随着CRP水平的升高. 国内外现有的诊治指南中均未提及CRP在AP病程中的作用^[1,6]. 然而, 目前仍有许多教材将CRP视为评估AP严重程度的金标准.

1.2 PCT PCT是降钙素的前体, 由甲状腺、肝细胞和外周单核细胞释放, 其血清浓度与细菌、真菌感染以及脓毒症密切相关^[4,7]. 与CRP相比, PCT在区分细菌性炎症和非感染性炎症方面更为敏感(88% vs 75%)且更具特异性(81% vs 67%)^[7]. PCT在AP病程中的作用目前研究较多, 一项纳入104例AP病例的欧洲多中心临床研究发现, 感染性胰腺坏死、MODS和死亡患者血清PCT水平明显升高, AP患者起病96 h内血清PCT浓度大于3.8 ng/mL时预测后期继发感染性胰腺坏死的敏感度和特异度分别为93%和79%^[4]. PCT在早期预测AP严重程度中的价值已被诸多学者报道^[4,8-10], 但是它们的研究结论不尽相同. 有研究发现起病36 h内SAP患者较MAP患者血清PCT水平明显升高, 且血清PCT浓度大于0.5 ng/mL时预测SAP的灵敏度和特异度分别为81%和86%^[8], 近期Bezmarevic等^[9]纳入起病24 h内的AP病例也同样证实了这一结论, 即血清PCT对早期预测SAP具有一定的价值. 然而, Modrau等^[10]通过前瞻性连续收集75例起病48 h内的AP病例却得出了相反的结论, 研究发现APACHEII评分、Ranson评分和血清CRP水平预测SAP的价值明显高于PCT. 这些不同研究结果之间的差异性可能与纳入病例的时间点不同以及各研究样本中AP严重程度的分布比例差别较大有关. 由于PCT可在30 min内通过全自动分析或半定量条带试验进行检测, 因此PCT应在AP症状出现后早期使用, 为早期预警AP严重程度提供参考.

1.3 LBP 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌外膜的一部分, 它能激活免疫活性细胞, 尤其是单核巨噬细胞产生促炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukins-1 β , IL-1 β)和IL-6. 由于人体血浆中多种物质的干扰, 临床上无法直接进行LPS浓度测定, 但LPS与血清蛋白的结合体LBP可被准确检测^[11]. 尽管AP急性期主要表现为非感染性炎症反应, 但是实验室检查却发现血

清LBP水平明显升高, 非感染性胰腺炎的内毒素血症被认为是肠道细菌易位的结果. LBP在肝脏中产生, 它能增强LPS的毒性, 并通过结合高密度脂蛋白来中和LPS. Rau等^[12]通过分析71例AP患者起病早期血清LBP和CRP水平, 发现两者在胰腺坏死、单个或多个器官功能衰竭患者中均明显升高, 血清LBP(截取值23 $\mu\text{g/mL}$)预测坏死性胰腺炎的敏感度和特异度分别为78%和60%. 进一步多因素分析发现血清LBP升高是呼吸功能衰竭和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)的独立危险因素. 然而, 总体来说, LBP预测AP严重程度的敏感度和特异度均不高, 有待后期大样本研究进一步明确其预测价值.

1.4 PTX-3 PTX-3是一种急性期蛋白, PTX-3可由中性粒细胞在炎症刺激下直接释放, 也可由其他细胞从头合成^[13]. 研究表明^[14]高血清PTX-3水平与全身炎症反应综合征、脓毒症及恶性肿瘤疾病的进展和高病死率有关. 2017年Deng等^[15]报道重症AP患者PTX-3水平明显高于MAP患者, PTX-3预测重症AP的曲线下面积(area under curve, AUC)值为0.897可作为AP严重程度的独立预测因子. 2018年Simsek等^[16]将PTX-3水平与44名AP患者的其它生物标志物比较, 发现AP积极治疗后PTX-3水平显著降低, 并预测其可作为AP炎症严重程度的诊断指标. 尽管结果令人振奋, 但PTX-3检测并没有在临床实践中常规使用, 因其检测过程繁琐且昂贵. 如果能实现自动化测量, PTX-3可能会在临床常规中发挥更重要的作用.

2 细胞因子

细胞因子是诱导细胞生长和分化的蛋白质, 细胞因子家族有五个亚类: 干扰素(interferons, IFNs)、ILs、集落刺激因子、TNFs和趋化因子. 大量不同类型的细胞因子被报道可用于AP严重程度的分层, 但是大多数主要是在病理生理学机制方面效能较大, 而在临床实践中应用较少.

2.1 IL-6 IL-6是机体应对组织损伤时由巨噬细胞释放的一类具有促炎作用的细胞因子, 它能诱导急性期蛋白如CRP、血清淀粉样蛋白A和LBP等合成, 因此, 它的血清浓度峰值比CRP早24-36 h. 当无感染性胰腺坏死或器官功能衰竭时, IL-6血清水平在48 h内会迅速下降^[17], 这一现象使IL-6不仅能被用于早期危险度分层, 而且还能早期预测感染等相关并发症的发生. 在一些单位血清IL-6水平被用于早期筛选SAP病人, 许多研究报道SAP患者血清IL-6水平明显增高, 但是它们预测的准确性差异较大^[18]. 最近发表^[19]的一项前瞻性研究显示AP患者起病1 d内的血清IL-6临界值为211 pg/mL 时预测SAP的敏感度和特异度为57%和82%, 而Aoun等^[20]发表的荟萃

分析报告的结果显示起病1 d内的预测敏感性和特异性分别为83.6%和75.6%. 尽管许多学者均对IL-6很感兴趣, 但荟萃分析也提出了一些疑问, 即它是否能成为早期预测SAP理想的单一血清标志物并在临床实践中应用.

2.2 TNF- α TNF- α 作为上游炎症调控介质, 它能直接从受损的胰腺细胞和许多类型的免疫细胞中释放出来^[21]. 诸多研究报道血清TNF- α 能在起病24 h内区分轻型和重症AP, 但是与IL-6相比它的预测效能较弱^[22]. 但是Surbatovic等^[23]发表了截然相反的结果, 他们的研究显示SAP患者发生MODS的比未发生MODS的血清TNF- α 水平低、死亡患者比存活患者的血清TNF- α 水平低, 认为TNF- α 水平越低, 患者的预后往往越差. 而在1995年Paajanen等^[24]研究认为血清TNF- α 对预测AP严重程度无临床价值, 当然这或许与当年的免疫分析不如当今准确有关. 因此, 由于各研究数据的相互矛盾、预测效能低于IL-6或IL-8和它会迅速被肝细胞清除等原因, 使得TNF- α 不太可能成为目前常规临床应用的候选细胞因子.

2.3 巨噬细胞移动抑制因子 当机体应对感染和炎症时, 单核巨噬细胞大量释放巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF), 一旦释放, MIF会诱导巨噬细胞表达促炎性介质(TNF- α 、IL-6、IL-8和IFN- γ 等), 并激活T淋巴细胞, 从而强烈促进炎症和免疫反应^[25]. Sakai等^[26]于2003年报道在重症胰腺炎病人中血清MIF水平明显高于轻型胰腺炎和健康人群, 来自Dambrauskas等^[27]的数据证明AP病人起病数小时或数天内循环MIF水平的明显增高是区分重症胰腺炎和坏死性胰腺炎病人的强有力证据, 且该部分病人预后往往更差. 当血清MIF浓度大于1185 pg/mL 时预测SAP的敏感度为47%、特异度达93%. 而另一研究^[28]报道血清MIF浓度大于420 ng/L 时预测SAP的敏感度和特异度分别为79%和75%, 该研究认为MIF不仅能早期预测AP的严重程度, 同时能早期预测胰腺坏死的发生. 近期一项研究^[29]表明MIF水平与AP病情严重程度呈正相关. MIF在AP预后的预测方面似乎比较有前景, 但是仍需要后期大样本临床研究进一步证实.

3 胰蛋白酶原和胰蛋白酶原激活肽

胰蛋白酶原通过肠激酶被胰蛋白酶原激活肽(trypsinogen activation peptide, TAP)分解激活, 产生胰蛋白酶, 而胰蛋白酶反过来通过切断TAP来激活十二指肠中不活跃的消化性胰蛋白酶原^[30]. 由于胰腺的炎症伴随着胰腺内酶原的激活和随后胰腺组织的自身消化, 胰蛋白酶进入血液循环. 1999年有研究首次报道AP患者血清中可检测到TAP水平的升高^[31], 此后Tenner等^[32]和Neoptolemos等^[33]的多中心临床研究进一步证实TAP是

早期预测AP严重程度有价值的标志物. 由于胰蛋白酶原在AP的发病机制中起着关键作用, 并先于系统免疫反应起作用, 因此TAP在发病过程的早期即会升高. 最近一项研究发现TAP区分MAP和SAP的阳性预测值、阴性预测值、敏感度和特异度分别为91.9%、54.3%、68%和86.4%, 然而该研究的最主要的目的是用来诊断AP而不是用来给疾病严重程度进行分层.

4 α 1/2抗胰蛋白酶

胰蛋白酶原的胰腺内激活在AP的发病机制中起着至关重要的作用, 然后激活的胰蛋白酶与 α 1抗胰蛋白酶 (antitrypsin, AAT) 和 α 2巨球蛋白结合, 形成胰蛋白酶 2-AAT复合物, 这一血清复合物会在AP起病数小时内迅速升高并维持数天^[34]. Hedstrom等^[35]研究发现该复合物的水平可用于鉴别MAP、胰外并发症和SAP, 胰蛋白酶 2-AAT复合物受试者工作特征AUC较胰蛋白酶原-2和CRP均大(AUC 0.819 vs 0.756、0.726). Lempinen等^[36]研究内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后AP血清标志物的早期变化时发现AAT复合物往往在ERCP术后24-48 h达到峰值浓度, 而胰蛋白酶原-2在2 h后即达到峰值并迅速, 因此作者认为AAT复合物用来早期诊断AP可能时效性不足. 但是, 临床实践发现这一不足往往影响甚微, 因为大部分病人一般不会起病后马上到医院就诊. AAT复合物临床检测较为简便, 采用双抗体夹心法检测, 两小时内可得到结果, 通过自动化的分析, 结果可以在几分钟内得到. 因此, AAT值得进一步研究并应用于临床AP严重程度的预测.

5 黏附分子

细胞粘附分子如细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 和选择素家族等, 位于内皮细胞和白细胞表面, 它们可促进白细胞粘附在内皮细胞上, 从而促进中性粒细胞的跨内皮迁移. 由于白细胞在胰腺炎的发病机制中起着关键作用, 内皮细胞作为其血管内的目标靶点已成为人们关注的焦点, 从而阐明其在疾病中的作用及其潜在的诊断价值. 在生理条件下, ICAM-1在内皮细胞和上皮细胞中表达较低, 而在AP病人中其被发现明显高表达. 在AP的病程中, ICAM-1在肺内表达上调, 这解释了AP患者出现急性肺损伤的分子机制. 循环ICAM-1水平被研究发现能在AP患者起病48 h内将坏死性胰腺炎和水肿性胰腺炎区分开来, 其敏感度和特异度高达75%和85%^[37]. 有研究^[38]发现起病24 h内AP患者血清ICAM-1水平(AUC 0.712)诊断SAP的效能与APACHE-II评分(0.770)相近并明显优于IL-6 (0.508). 综

合上述研究发现, 尽管ICAM-1可能不会成为早期AP严重程度分层的首选标志物, 但是其在预测AP患者发生呼吸功能衰竭这一方面有特殊的价值, 后期需要更多的研究来验证这一猜想.

6 促血管生成素

促血管生成素2 (Angiopoietin-2, Ang-2)由内皮细胞产生, 可调节血管通透性, 在毛细血管渗漏的发病机制中起关键作用^[39]. 它在凝血酶、组胺或氧化应激下爆发性分泌, 可诱导血管生成、血栓形成和炎症. Huang等^[40]的一项包含170例AP患者的前瞻性研究中发现, AP患者的血浆Ang-2水平高于健康对照组, 且与MAP患者相比SAP患者血浆Ang-2水平偏高($P<0.05$). 研究表明^[41], Ang-2比PCT或LBP更准确地预测SAP、MOF、感染并发症和肠缺血. 它对SAP的诊断准确率为85% (相比之下, PCT为72%, LBP为65%, CRP为66%). 但该研究的存在缺陷, 即研究患者的血液标本是在患者入院后5 d内的随机时段抽取, 因此后续研究有必要在AP早期集中采集血清学标本.

7 潜在预测价值的标志物

在此部分, 我们以褪黑素为例提出一些目前临床研究较少, 但有潜在预测价值的血清标志物, 包括硫氧化还原蛋白-1^[42]、和肽素^[43]、雌二醇^[44]以及褪黑素等^[45], 为进一步探索AP严重程度预警指标提供方向. 褪黑素因其在昼夜节律调节中具有重要作用而闻名, 同时它还能作为氧自由基和氮清除剂, 在激活抗氧化酶方面具有一定的价值. 此外, 它还被证明能够减少促炎细胞因子如TNF- α 、IL-6和IL-8等的合成和释放^[45]. 据推测, 褪黑素可能在AP疾病的发生和发展过程中起到一定的保护作用. Jin等^[45]通过单中心前瞻性纳入55例起病早期的AP病例, 研究发现MAP患者较SAP患者入院第一天血清褪黑素水平明显升高, 当取血清褪黑素浓度临界值为28.74 ng/L时, 预测SAP的灵敏度和特异度分别为73.8%和76.9%, 总体预测的准确率达75.8%. 然而, 值得注意的是, 尽管这些研究具有一定的新颖性, 但是目前关于褪黑素在早期预测AP严重程度的报道甚少, 需要后期大样本前瞻性临床研究进一步证实其预测价值.

8 结论

截至目前, 关于早期预测AP严重程度的血清标志物的研究不胜枚举, 但是仍然没有一个单一的标志物能够集高度可靠性、早期预测(起病24 h内)、检测方法简便且成本低廉和能在各级医院广泛推广使用等优点于一体. 而且目前较多的研究关于AP严重程度分级都是参照

1992版亚特兰大分型, 随着2012年修订版的亚特兰大分型标准的提出, SAP的定义更加明确且对预后的判断更为准确. 因此, 既往研究发现具有预测价值的血清标志物需要新的分型标准下进一步验证其有效性, 将来需要更多基于修订版的AP严重程度分型下的前瞻性、大样本临床研究来发现新的具有早期预测价值的血清标志物, 从而最大限度的提高AP的诊治水平, 最终改善AP患者的预后.

9 参考文献

- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101 [PMID: 29409760 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032]
- 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]
- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJMra1505202]
- Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754 [PMID: 17457167 DOI: 10.1097/01.sla.0000252443.22360.46]
- Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB (Oxford)* 2017; 19: 874-880 [PMID: 28693979 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.06.001]
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: e1-15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-217 [PMID: 15307030 DOI: 10.1086/421997]
- Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W, Naskalski JW, Kulig J. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 37: 449-453 [PMID: 18953261 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181706d67]
- Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
- Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1593-1597 [PMID: 15984987 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41456.x]
- Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Parejo NA, Pribble JP, Lemke JH. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180: 1584-1589 [PMID: 10515819 DOI: 10.1086/315093]
- Rau B, Steinbach G, Krüger CM, Baumgart K, Schilling M, Beger HG. Clinical value of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) determinations in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 181-188 [PMID: 12856185 DOI: 10.1007/s00423-003-0390-6]
- Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007; 204: 793-804 [PMID: 17389238 DOI: 10.1084/jem.20061301]
- Caironi P, Masson S, Mauri T, Bottazzi B, Leone R, Magnoli M, Barlera S, Mamprin F, Fedele A, Mantovani A, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L, Latini R; ALBIOS Biomarkers Study Investigators. Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest* 2017; 47: 73-83 [PMID: 27864924 DOI: 10.1111/eci.12704]
- Deng LH, Hu C, Cai WH, Chen WW, Zhang XX, Shi N, Huang W, Ma Y, Jin T, Lin ZQ, Jiang K, Guo J, Yang XN, Xia Q. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7312 [PMID: 28700471 DOI: 10.1097/MD.0000000000007312]
- Simsek O, Kocael A, Orhan A, Cengiz M, Balci H, Ulualp K, Uzun H. Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. *Arch Med Sci* 2018; 14: 288-296 [PMID: 29593801 DOI: 10.5114/aoms.2016.57886]
- Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-552 [PMID: 10986216 DOI: 10.1136/gut.47.4.546]
- Rau BM. Predicting severity of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 107-115 [PMID: 17418055 DOI: 10.1007/s11894-007-0004-5]
- Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Ceranowicz P, Pędziwiatr M, Maziarz B, Mazur-Laskowska M, Kuźniewski M, Sporek M, Walocha J. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis? *Int J Mol Sci* 2018; 19: [PMID: 29925813 DOI: 10.3390/ijms19061820]
- Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol* 2009; 9: 777-785 [PMID: 20110745 DOI: 10.1159/000214191]
- Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: S447-S463 [PMID: 8403983 DOI: 10.1097/00003246-199310001-00006]
- Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]
- Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 637-643 [PMID: 23470643 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828a6cfc]
- Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, Pulkki K, Niinikoski J, Nordback I. Serum tumour necrosis factor compared with

- C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 271-273 [PMID: 7749709 DOI: 10.1002/bjs.1800820244]
- 25 Calandra T, Spiegel LA, Metz CN, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of Gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11383-11388 [PMID: 9736745 DOI: 10.1073/pnas.95.19.11383]
- 26 Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 725-736 [PMID: 12612911 DOI: 10.1053/gast.2003.50099]
- 27 Dambraskas Z, Giese N, Gulbinas A, Giese T, Berberat PO, Pundzius J, Barauskas G, Friess H. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1845-1853 [PMID: 20397261 DOI: 10.3748/wjg.v16.i15.1845]
- 28 Rahman SH, Menon KV, Holmfeld JH, McMahon MJ, Guillou JP. Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 245: 282-289 [PMID: 17245183 DOI: 10.1097/01.sla.0000245471.33987.4b]
- 29 朱志强, 郑湘予, 张雯雯, 张业鹏, 毛宇径, 朱长举. 巨噬细胞迁移抑制因子与早期AP的关系研究. *中华危重病急救医学* 2020; 32: 221-225 [DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200113-00041]
- 30 Borgström A, Appelros S, Müller CA, Uhl W, Büchler MW. Role of activation peptides from pancreatic proenzymes in the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Surgery* 2002; 131: 125-128 [PMID: 11854688 DOI: 10.1067/msy.2002.116030]
- 31 Gudgeon AM, Heath DJ, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, Shenkin A, Austen BM, Imrie CW, Hermon-Taylor J. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4-8 [PMID: 1967341 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90135-r]
- 32 Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 105-110 [PMID: 9209951 DOI: 10.1007/BF02822381]
- 33 Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960 [PMID: 10859041 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02327-8]
- 34 Kemppainen E, Hietaranta A, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Stenman UH. Time course profile of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1216-1220 [PMID: 11145296 DOI: 10.1080/003655200750056727]
- 35 Hedström J, Sainio V, Kemppainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schröder T, Leinonen J, Stenman UH. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *BMJ* 1996; 313: 333-337 [PMID: 8760740 DOI: 10.1136/bmj.313.7053.333]
- 36 Lempiäinen M, Stenman UH, Halttunen J, Puolakkainen P, Haapiainen R, Kemppainen E. Early sequential changes in serum markers of acute pancreatitis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreatol* 2005; 5: 157-164 [PMID: 15849486 DOI: 10.1159/000085267]
- 37 Kaufmann P, Tilz GP, Smolle KH, Demel U, Krejs GJ. Increased plasma concentrations of circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with necrotizing pancreatitis. *Immunobiology* 1996; 195: 209-219 [PMID: 8877397 DOI: 10.1016/S0171-2985(96)80040-4]
- 38 Zhu HH, Jiang LL. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2554-2560 [PMID: 22654454 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2554]
- 39 Sporek M, Dumnicka P, Gala-Bladzinska A, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Stepień E, Walocha J, Drozd R, Kuzniewski M, Kusnierz-Cabala B. Angiopoietin-2 Is an Early Indicator of Acute Pancreatic-Renal Syndrome in Patients with Acute Pancreatitis. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 5780903 [PMID: 27022209 DOI: 10.1155/2016/5780903]
- 40 Huang Q, Wu Z, Chi C, Wu C, Su L, Zhang Y, Zhu J, Liu Y. Angiopoietin-2 Is an Early Predictor for Acute Gastrointestinal Injury and Intestinal Barrier Dysfunction in Patients with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020 [PMID: 32193858 DOI: 10.1007/s10620-020-06138-0]
- 41 Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, van Goor H, Nijmeijer RM, Gooszen H, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 26-32 [PMID: 24355874 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.021]
- 42 Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Fukui T, Kawasaki K, Watanabe N, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 264-270 [PMID: 16628081 DOI: 10.1097/01.mpa.0000203958.93758.bd]
- 43 Isman FK, Zulfikaroglu B, Isbilen B, Ozalp N, Ozmen MM, Bilgic I, Koc M. Copeptin is a predictive biomarker of severity in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 690-692 [PMID: 23332738 DOI: 10.1016/j.ajem.2012.12.016]
- 44 Lu CW, Liu LC, Hsieh YC, Yang LH, Chen RJ, Hsieh CH. Increased admission serum estradiol level is correlated with high mortality in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 374-381 [PMID: 22825551 DOI: 10.1007/s00535-012-0636-6]
- 45 Jin Y, Lin CJ, Dong LM, Chen MJ, Zhou Q, Wu JS. Clinical significance of melatonin concentrations in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4066-4071 [PMID: 23840154 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4066]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红



热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展

高菲, 范恒

高菲, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

高菲, 主要从事消化疾病相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81774093, 8190141912.

作者贡献分布: 本文综述由高菲完成; 范恒审校.

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2020-05-25

修回日期: 2020-06-05

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-08-28

Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease

Fei Gao, Heng Fan

Fei Gao, Heng Fan, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, Nos. 81774093, 8190141912.

Corresponding author: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2020-05-25

Revised: 2020-06-05

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-08-28

Abstract

Inflammatory bowel disease is a kind of chronic recurrent

intestinal inflammatory disease whose occurrence and development are affected by the integrity of the mucosal barrier. As the main component of the mucosal barrier, intestinal epithelial cells mainly include Paneth cells, goblet cells, etc. Heat shock protein 5 is a key factor for endoplasmic reticulum stress, and it affects the survival and apoptosis of intestinal epithelial cells mainly through endoplasmic reticulum stress pathways, and then participates in the process of inflammatory bowel disease.

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

Key Words: Heat shock protein 5; Inflammatory bowel disease; Endoplasmic reticulum homeostasis; Apoptosis; Inflammatory response

Citation: Gao F, Fan H. Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 802-806

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/802.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.802>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性肠道炎症性疾病, 黏膜屏障的完整性影响疾病的发生发展, 肠上皮细胞作为黏膜屏障的主要构成包括Paneth细胞、杯状细胞等. 热休克蛋白5是一种内质网应激的关键因子, 主要通过内质网应激途径对肠上皮细胞的存活及凋亡产生影响, 进而参与IBD的进程.

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

关键词: 热休克蛋白5; 炎症性肠病; 内质网稳态; 细胞凋亡; 炎症反应

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生时, 肠上皮细胞内质网过度应激, 热休克蛋白5(heat shock protein 5, HSPA5)的致细胞凋亡作用远大于其保护细胞的作用, 因此, 可以将过表达的HSPA5看作是IBD肠上皮细胞存活的危险因素。

文献来源: 高菲, 范恒. 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 802–806

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/802.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.802>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病, 是一种反复发作的慢性非特异性肠道炎性疾病, 其发病机制涉及遗传、环境、肠道屏障和免疫等多个方面, 目前并不十分明确。我国现有的流行病学资料统计数据显示, IBD患病率、发病率均呈上升趋势, 已成为我国的常见病和多发病。但目前针对IBD的治疗欠佳, 大部分治疗方法及药物只能缓解病情, 患者需要长期靠药物维持病情稳定, 然而疾病仍易复发。因此, 寻找新的研究方向以便更有效治疗IBD迫在眉睫。

热休克蛋白5 (heat shock protein 5, HSPA5)又名葡萄糖调节蛋白78 (glucose-regulated protein78, GRP78)和免疫球蛋白重链结合蛋白, 其主要存在于内质网中, 属于热休克蛋白70家族, 参与多种疾病的发生及发展^[1], 抑制HSPA5/GRP78对癌症和细菌及病毒感染都有治疗作用, 可作为多种疾病的治疗靶点, 在IBD治疗上也存在潜在可能^[2,3]。HSPA5 N端的ER信号序列和C端的KDEL检索序列是区别于其他Hsp70蛋白独特的结构特征, 使HSPA5能够转移到内质网并保持内质网蛋白的形式^[4]。HSPA5具有调控内质网稳态、介导内质网相关细胞凋亡、调控炎症信号通路等与IBD发病相关的作用。有研究表明HSPA5/GRP78 mRNA和蛋白表达水平在IBD患者及鼠的肠组织中显著高表达^[5,6], 尤其是在具有发达内质网结构的肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)中, 当IECs内质网稳态受到破坏时易发生内质网应激^[7]。但HSPA5在IBD发展过程中具体的作用机制仍不清楚, 本文从HSPA5的功能入手, 就HSPA5对IBD发病的影响作一概述。

1 HSPA调控内质网稳态

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)主要是指蛋白质合成受到病原体、炎症因子、缺血缺氧等持续性刺激后内质网内大量错误折叠或未折叠蛋白蓄积导

致的内质网生理功能紊乱^[7,8]。HSPA5作为内质网应激的关键因子, 能够通过多条途径减少内质网腔内的未/错折叠蛋白, 恢复内质网稳态。

未受刺激时, HSPA5与肌醇需要蛋白1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、活化转录因子6 (activating transcription factor-6, ATF6) 3种应激信号跨膜感受蛋白稳定结合并处于无活性状态; 当受到病原体、炎症因子、缺血缺氧等持续性刺激时诱导内质网应激, 在内质网中聚集的未折叠或错误折叠蛋白竞争结合内质网分子伴侣HSPA5, 使HSPA5与IRE1、PERK、ATF6解离, 激活下游信号转导, 引发一系列反应来处理错/未折叠蛋白, 恢复内质网稳态, 这些反应称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[9]。

首先, 当ERS发生时, HSPA5与PERK解离后使之发生磷酸化, 其激酶域结构被激活, 进一步活化eIF2 α , 活化的eIF2 α 在蛋白合成的早期与葡萄糖糖基转移酶及tRNA形成三聚体复合物, 从而导致整体翻译停滞, 但允许翻译适应性UPR必需的蛋白质^[10], 从而阻止ERS早期未/错折叠蛋白的合成。其次, HSPA5一方面可以通过核苷酸结合域和底物结合域两个结构域, 直接与未/错折叠蛋白结合使其正确折叠^[4]; 另一方面, HSPA5与IRE1、ATF6解离后使之发生磷酸化, 活化的IRE1激活下游因子XBP1形成有活性的转录因子-XBP1s, ATF6活化后释放出N末端片段与通用型核转录因子NF-Y片段结合形成异源二聚体, XBP1s和异源二聚体都作用于ERS元件(ERSE)的特定序列上调HSPA5^[11,12], 从而正确折叠未/错折叠蛋白。最后, HSPA5参与内质网相关降解(reticulum-associated degradation, ERAD), 即错误折叠的蛋白质则被识别后从内质网运输到胞浆中, 随后被蛋白酶泛素化和降解的过程。动物细胞中, IRE1 α 和IRE1 β 是IRE1的2种细胞亚型, IRE1 α 是UPR中的主要参与者, 新的研究表明, 内质网应激时, HSPA5与IRE1 α 解离, 激活IRE1 α 信号通路, 活化XBP1, XBP1s的过度表达增加了ERAD成分Sel1L、Hrd1和Os9的表达^[13], 促进未/错折叠蛋白的降解; 此外, HSPA5负责维持ER在蛋白质转运过程中的通透性屏障, 以错误折叠的蛋白质为靶点进行逆行转运, 使其能被蛋白酶体降解^[14]。HSPA5阻止未/错折叠蛋白的合成、使已合成的蛋白正确折叠, 促使不能正确折叠的蛋白降解, 从而减少内质网内未/错折叠蛋白, 恢复内质网稳态, 利于细胞存活。

IBD的一个主要特征是杯状细胞病理学, 通常被描述为杯状细胞耗竭。杯状细胞是肠粘膜屏障第一道防线黏液层的主要构成, 它的耗竭大大减弱了其阻止抗原接

触肠腔细胞的能力。MUC2是消化道中的杯状细胞主要分泌黏蛋白, 其合成的复杂性使其容易在内质网中错折叠, 杯状细胞凋亡由错误折叠的MUC2增加引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高所驱动的, 纠正MUC2折叠, 抑制活性氧, 减轻内质网应激, 挽救细胞凋亡^[15]。有研究发现小鼠的杯状细胞中MUC2蛋白错误折叠, 引起HSPA5上调, ERS和UPR被激活, 开始时HSPA5代偿性增高以处理错折叠的MUC2蛋白, 然而持续的ERS会导致肠黏膜屏障损伤并诱发肠道炎症, 其肠道病变表现为杯状细胞缺失、中性粒细胞浸润、肠上皮损伤, 与人的UC表现相似, 此时HSPA5过表达。杯状细胞对应激源高度敏感, 导致它们在早发性结肠炎期间优先凋亡, 这可能是使疾病持续发展的早期事件之一。内质网应激早期, HSPA5上调增强MUC2的折叠, 有助于缓解杯状细胞的损耗, 保持黏膜屏障的完整性, 更好地管理IBD^[16]。

2 HSPA5介导凋亡信号通路

当ERS剧烈持续时, 未折叠蛋白反应不能完全代偿缓解细胞损害, 为维持内稳态, UPR将激活细胞凋亡信号通路, 如C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)途径、Jun-N-末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)/p-JNK途径、Caspase途径等^[17]。

IRE1与GRP78/HSPA5解离后会触发IRE1寡聚化以促进激酶结构域发生自身磷酸化, 然后与肿瘤坏死因子受体相关因子2和凋亡信号调节激酶1结合形成复合物, 导致JNK下游激活^[18]。

PERK与GRP78/HSPA5解离后会自体磷酸化和低聚化, eIF2 α 磷酸化能够使ATF4表达增加, 使ATF4介导的CHOP活化。ATF6与GRP78/HSPA5解离后被转运至高尔基体, 由S1P和S2P两种蛋白酶顺序切割。被切下的ATF6 N端胞质结构域进入细胞核, 与ATF/cAMP反应元件SANO和内质网应激反应元件结合, 激活靶基因CHOP^[19]。IRE1途径激活的JNK可以上调CHOP的表达^[20]。ERS的3条通路都能诱导CHOP激活, 而ATF4被认为是主要诱导CHOP转录的因子。

正常状态下Caspase 12与GRP78/HSPA5形成复合体而滞留于内质网表面, 使Caspase 12处于无活性状态。当内质网应激持续24 h后, Caspase 12与GRP78/HSPA5发生解离, 游离的Caspase 12直接激活Caspase 9继而活化Caspase 3等引起一系列下游级联反应, 最终导致细胞凋亡, 因此游离的Caspase 12可不经线粒体细胞色素c和凋亡蛋白酶激活因子-1途径直接导致细胞凋亡^[21]。人类的Caspase4与鼠类的Caspase12是同源蛋白质, 二者具有基因序列同源性^[22]。

细胞凋亡本是ERS过强时的一种保护机制, 以清除多余的受损细胞, 可减少组织受损, 但对于IBD而言, 肠上皮细胞凋亡过度形成“凋亡漏”, 破坏了肠道屏障, 使病原体轻易进入肠道引发炎症, 未被吞噬清除的凋亡细胞引发免疫调节失常^[23-25], 伴随数量的减少, IECs抗菌、抗病毒、调节肠道内稳态等功能减弱^[7]。郭腾飞等^[26]发现与空白对照组比较, 葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的结肠炎小鼠结肠组织中GRP78/HSPA5、ATF6和CHOP mRNA和蛋白表达水平升高。GRP78/HSPA5主要表达于结肠上皮细胞的胞质及胞膜, ATF6主要表达于结肠上皮细胞的胞质及胞核, CHOP主要表达于结肠上皮细胞的胞核中, 表明GRP78/HSPA5-ATF6-CHOP通路相关分子可能在DSS诱导的小鼠结肠炎的发生、发展中起重要作用。沈雁等^[27]研究发现与DSS空白组比较, 模型组小鼠结肠组织IECs凋亡数明显增多, GRP78/HSPA5、Caspase-12和Caspase-3蛋白表达水平明显升高, GRP78mRNA的表达亦上调。而与模型组比较, 小檗碱(Berberine, BBR)组IECs凋亡数明显下降, 小鼠结肠组织GRP78/HSPA5、Caspase-12、Caspase-3蛋白表达水平与HSPA5mRNA的表达水平均下调, 表明BBR有效减轻UC小鼠的结肠炎症, 其机制可能与抑制HSPA5下调ERS水平, 抑制ERS介导的Caspase-12/Caspase-3凋亡信号通路活化有关。

3 HSPA5激活核转录因子 κ B炎症信号通路

应激状态下, HSPA5从内质网上解离和IRE1、PERK和ATF6链接状态, 激活这3个基因相关通路及其下游调控的核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)炎症信号通路, 引起炎症反应。当应激过度时, HSPA5过表达, 炎症反应也相应过度增强, 损伤机体组织器官, 引起病变。

PERK的激活和伴随的翻译抑制导致核转录因子 κ B抑制分子(inhibitor of NF- κ B, I κ B) α 合成减少, NF- κ B入核增加, 短寿命I κ B蛋白与长寿命NF- κ B蛋白的比例失衡, 从而致NF- κ B的激活, 独立于I κ B磷酸化^[28]。IRE-1与TRAF-2结合后能募集核因子 κ B抑制蛋白激酶触发I κ B激酶和I κ B磷酸化。ATF6通过蛋白激酶B磷酸化激活NF- κ B。

大量研究已经证实IBD的炎性损伤与NF- κ B过度或持续激活密切相关。激活后的NF- κ B入核诱导TNF- α 、IL-6、IL1 β 等炎症因子的表达, 使得肠道屏障破坏, 而这些细胞因子又能够作为NF- κ B的刺激剂, 可进一步活化NF- κ B, 造成持续或放大的炎症反应^[29]。Awada等^[30]研究发现长期食用氧化的n-3多不饱和脂肪酸的高脂饲料的小鼠小肠组织HSPA5/GRP78、NF- κ B、CHOP的表达显著升高伴随着Paneth细胞数量的减少。可能是由

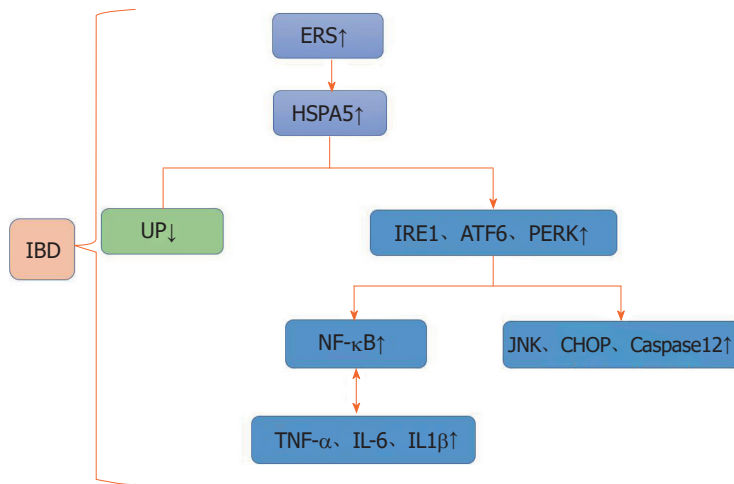


图1 热休克蛋白5在炎症性肠病中影响肠上皮细胞存活及凋亡的机制。ERS: 内质网应激; HSPA5: 热休克蛋白5; UP: 错/未折叠蛋白; IBD: 炎症性肠病; IRE: 肌醇需要蛋白; ATF: 活化转录因子; PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶; NF: 核转录因子; JNK: Jun-N-末端激酶; CHOP: C/EBP同源蛋白; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素。

于氧化因素的长期刺激使Paneth细胞处于过度应激状态, GRP78过度表达, 激活下游NF-κB、CHOP通路, 促使Paneth细胞凋亡。Paneth细胞是肠上皮细胞中重要的分泌细胞, 分泌抗菌肽维持肠道菌群动态平衡^[31], 缺少Paneth细胞, 肠黏膜屏障结构破坏, 防御病原功能减弱致IBD进展。

4 结论

在内质网应激早期即适应性应激状态下, HSPA5通过3条内质网应激途径代偿性高表达处理内质网的未/错折叠蛋白恢复内质网稳态, 从而保护肠上皮细胞, 但当应激时间过长或者强度过高即ER过度应激时, HSPA5处理蛋白的负荷过重, 它将激活凋亡信号通路和炎症信号通路凋亡通路和炎症通路激活, 促细胞凋亡作用占主导。IBD发生时, 肠上皮细胞内质网过度应激, HSPA5的致细胞凋亡作用远大于其保护细胞的作用。因此, 可以将过表达的HSPA5看作是IBD肠上皮细胞存活的危险因素(图1)。目前IBD领域的大多数研究主要集中在产生组织损伤的因子和过程上, 而很少考虑细胞保护和细胞修复的内在机制, HSPA5在IBD发病中的分子机制研究尚少, 我们需要进一步研究其在IBD肠上皮细胞存活中的相关作用机制, 探究其是否可以作为IBD的新的治疗靶点, 从而为IBD的治疗提供新的方向。本文仅就内质网中的HSPA5对细胞存活的影响作一阐述, 细胞外的HSPA5对细胞存活的影响尚需作进一步研究。

5 参考文献

- 1 Lee AS. Glucose-regulated proteins in cancer: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 263-276 [PMID: 24658275 DOI: 10.1038/nrc3701]
- 2 Booth L, Roberts JL, Cash DR, Tavallai S, Jean S, Fidanza A,

- Cruz-Luna T, Siembiba P, Cycon KA, Cornelissen CN, Dent P. GRP78/BiP/HSPA5/Dna K is a universal therapeutic target for human disease. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1661-1676 [PMID: 25546329 DOI: 10.1002/jcp.24919]
- 3 Hoter A, Naim HY. The Functions and Therapeutic Potential of Heat Shock Proteins in Inflammatory Bowel Disease-An Update. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5331 [PMID: 31717769 DOI: 10.3390/ijms20215331]
- 4 Wang J, Lee J, Liem D, Ping P. HSPA5 Gene encoding Hsp70 chaperone BiP in the endoplasmic reticulum. *Gene* 2017; 618: 14-23 [PMID: 28286085 DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.005]
- 5 Wu YY, Liu MJ, Yin SJ, Wang AY, Li JG. [Acupuncture reduce colonic inflammation by suppressing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rats with ulcerative colitis]. *Zhen Ci Yan Jiu* 2020; 45: 8-13 [PMID: 32144902 DOI: 10.13702/j.1000-0607.1806066]
- 6 Bogaert S, De Vos M, Olievier K, Peeters H, Elewaut D, Lambrecht B, Pouliot P, Laukens D. Involvement of endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease: a different implication for colonic and ileal disease? *PLoS One* 2011; 6: e25589 [PMID: 22028783 DOI: 10.1371/journal.pone.0025589]
- 7 Luo K, Cao SS. Endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cell function and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 328791 [PMID: 25755668 DOI: 10.1155/2015/328791]
- 8 Zhu X, Cui N, Yu L, Cheng P, Cui M, Zhu X, Wang J. Potential role of endoplasmic reticulum stress is involved in the protection of fish oil on neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Sci Rep* 2020; 10: 6448 [PMID: 32296092 DOI: 10.1038/s41598-020-63309-9]
- 9 Imai J, Ohashi S, Sakai T. Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation-Dependent Processing in Cross-Presentation and Its Potential for Dendritic Cell Vaccinations: A Review. *Pharmaceutics* 2020; 12: 153 [PMID: 32070016 DOI: 10.3390/pharmaceutics12020153]
- 10 Fels DR, Koumenis C. The PERK/eIF2alpha/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 723-728 [PMID: 16861899 DOI: 10.4161/cbt.5.7.2967]
- 11 Choi SJ, Lee E, Jeong JB, Akuzum B, Maeng YS, Kim TI, Kim EK. 4-Phenylbutyric acid reduces mutant-TGFB1p levels and ER stress through activation of ERAD pathway in corneal fibroblasts of granular corneal dystrophy type 2. *Biochem*

- Biophys Res Commun* 2016; 477: 841-846 [PMID: 27373828 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.146]
- 12 Lu Y, Xing QQ, Xu JY, Ding D, Zhao X. Astragalus polysaccharide modulates ER stress response in an OVA-LPS induced murine model of severe asthma. *Int J Biol Macromol* 2016; 93: 995-1006 [PMID: 27645929 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.058]
 - 13 Sun S, Shi G, Sha H, Ji Y, Han X, Shu X, Ma H, Inoue T, Gao B, Kim H, Bu P, Guber RD, Shen X, Lee AH, Iwakaki T, Paton AW, Paton JC, Fang D, Tsai B, Yates JR 3rd, Wu H, Kersten S, Long Q, Duhamel GE, Simpson KW, Qi L. IRE1 α is an endogenous substrate of endoplasmic-reticulum-associated degradation. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 1546-1555 [PMID: 26551274 DOI: 10.1038/ncb3266]
 - 14 Pobre KFR, Poet GJ, Hendershot LM. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends. *J Biol Chem* 2019; 294: 2098-2108 [PMID: 30563838 DOI: 10.1074/jbc.REV118.002804]
 - 15 Tawiah A, Cornick S, Moreau F, Gorman H, Kumar M, Tiwari S, Chadee K. High MUC2 Mucin Expression and Misfolding Induce Cellular Stress, Reactive Oxygen Production, and Apoptosis in Goblet Cells. *Am J Pathol* 2018; 188: 1354-1373 [PMID: 29545196 DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.007]
 - 16 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
 - 17 Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 681-696 [PMID: 28970584 DOI: 10.1038/nrneph.2017.129]
 - 18 Chen H, Yang H, Pan L, Wang W, Liu X, Ren X, Liu Y, Liu W, Zhang Y, Jiang L, Li K, Zhang B, Wang LX. The molecular mechanisms of XBP-1 gene silencing on IRE1 α -TRAF2-ASK1-JNK pathways in oral squamous cell carcinoma under endoplasmic reticulum stress. *Biomed Pharmacother* 2016; 77: 108-113 [PMID: 26796273 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.12.010]
 - 19 Hirsch I, Weiwad M, Prell E, Ferrari DM. ERp29 deficiency affects sensitivity to apoptosis via impairment of the ATF6-CHOP pathway of stress response. *Apoptosis* 2014; 19: 801-815 [PMID: 24370996 DOI: 10.1007/s10495-013-0961-0]
 - 20 Shigemi Z, Manabe K, Hara N, Baba Y, Hosokawa K, Kagawa H, Watanabe T, Fujimuro M. Methylseleninic acid and sodium selenite induce severe ER stress and subsequent apoptosis through UPR activation in PEL cells. *Chem Biol Interact* 2017; 266: 28-37 [PMID: 28161410 DOI: 10.1016/j.cbi.2017.01.027]
 - 21 Nam DH, Han JH, Kim S, Shin Y, Lim JH, Choi HC, Woo CH. Activated protein C prevents methylglyoxal-induced endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis via regulation of the AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 622-628 [PMID: 27794481 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.106]
 - 22 Cominacini L, Garbin U, Mozzini C, Stranieri C, Pasini A, Solani E, Tinelli IA, Pasini AF. The atherosclerotic plaque vulnerability: focus on the oxidative and endoplasmic reticulum stress in orchestrating the macrophage apoptosis in the formation of the necrotic core. *Curr Med Chem* 2015; 22: 1565-1572 [PMID: 25760090 DOI: 10.2174/0929867322666150311150829]
 - 23 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
 - 24 Nakahashi-Oda C, Udayanga KG, Nakamura Y, Nakazawa Y, Totsuka N, Miki H, Iino S, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. *Nat Immunol* 2016; 17: 441-450 [PMID: 26855029 DOI: 10.1038/ni.3345]
 - 25 Lee CS, Penberthy KK, Wheeler KM, Juncadella IJ, Vandenabeele P, Lysiak JJ, Ravichandran KS. Boosting Apoptotic Cell Clearance by Colonic Epithelial Cells Attenuates Inflammation In Vivo. *Immunity* 2016; 44: 807-820 [PMID: 27037190 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.005]
 - 26 郭腾飞, 轩青霞, 吴玉丹, 董仕桢, 高磊, 陈攀, 常永超, 高强. GRP78-ATF6-CHOP通路相关分子在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎中的表达. *郑州大学学报(医学版)* 2019; 54: 806-811 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.11.081]
 - 27 沈雁, 王章流, 郑华君, 钟继红, 江向红, 倪思忆, 李思. 小檗碱调控内质网应激水平影响UC结肠炎症反应的实验研究. *浙江医学* 2018; 40: 1526-1531 [DOI: 10.12056/j.isn.1006-2785.2018.40.14.2018-1231]
 - 28 Thakur PC, Davison JM, Stuckenholtz C, Lu L, Bahary N. Dysregulated phosphatidylinositol signaling promotes endoplasmic-reticulum-stress-mediated intestinal mucosal injury and inflammation in zebrafish. *Dis Model Mech* 2014; 7: 93-106 [PMID: 24135483 DOI: 10.1242/dmm.012864]
 - 29 Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 545-558 [PMID: 28580957 DOI: 10.1038/nri.2017.52]
 - 30 Awada M, Soulage CO, Meynier A, Debarb C, Plaisancié P, Benoit B, Picard G, Loizon E, Chauvin MA, Estienne M, Peretti N, Guichardant M, Lagarde M, Genot C, Michalski MC. Dietary oxidized n-3 PUFA induce oxidative stress and inflammation: role of intestinal absorption of 4-HHE and reactivity in intestinal cells. *J Lipid Res* 2012; 53: 2069-2080 [PMID: 22865918 DOI: 10.1194/jlr.M026179]
 - 31 Dupont A, Heinbockel L, Brandenburg K, Hornef MW. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. *Gut Microbes* 2014; 5: 761-765 [PMID: 25483327 DOI: 10.4161/19490976.2014.972238]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



原发性肝细胞癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究

黄晓映, 李浩

黄晓映, 杭州市余杭区中医院检验科 浙江省杭州市 311106

李浩, 杭州市中医院超声科 浙江省杭州市 310013

黄晓映, 主管技师, 主要从事医学检验工作.

作者贡献分布: 此课题由黄晓映设计; 研究过程由黄晓映与李浩共同操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由黄晓映提供; 数据分析与论文写作由黄晓映完成.

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

收稿日期: 2020-06-09

修回日期: 2020-07-01

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-08-28

Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study

Xiao-Yi Huang, Hao Li

Xiao-Yi Huang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Yuhang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311106, Zhejiang Province, China

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

Corresponding author: Hao Li, Associate Chief Physician, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hangzhou, No. 453 Tiychang Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. f2018smallsun@163.com

Received: 2020-06-09

Revised: 2020-07-01

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-28

Abstract BACKGROUND

The occurrence and development of tumors are closely related to microcirculation and high mobility group box protein 1 (HMGB1) expression levels. It is very important to predict the microvascular invasion (MVI) of hepatocellular carcinoma (HCC) before operation.

AIM

To quantitatively analyze the blood flow characteristics of HCC by contrast-enhanced ultrasound (CEUS), and to explore the correlation of the blood flow with HMGB1 and MVI.

METHODS

Seventy-eight patients with HCC who underwent surgical resection were included. According to the postoperative pathological results, the patients were divided into either an MVI group (45 cases) or a non-MVI group (33 cases). All patients underwent CEUS 3 d before operation. The enhancement intensity (EI) and area under the curve (AUC) in HCC were measured by time-intensity curve analysis. Serum HMGB1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Microvessel density was measured after operation. The correlation between EI, AUC, and serum HMGB1 was analyzed.

RESULTS

EI and AUC in the MVI group were significantly higher than those in the non-MVI group ($P < 0.05$). Serum HMGB1 and VEGF were significantly higher than those of the non-MVI group ($P < 0.05$). EI and AUC were positively correlated with serum HMGB1 ($r = 0.729$ and

0.759, $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can quantitatively analyze the blood flow in HCC, and its blood flow parameters have a good correlation with serum HMGB1, which can provide reference for noninvasive assessment of MVI before operation.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Hepatocellular carcinoma; High mobility group box protein 1; Microvascular invasion

Citation: Huang XY, Li H. Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 807-812

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/807.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.807>

摘要

背景

肿瘤的发生发展与其微循环血供、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box protein 1, HMGB1)表达水平等因素关系密切。术前准确预测原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)情况有着重要临床意义。

目的

运用超声造影定量分析HCC的血流量特征, 探讨其与血清HMGB1及MVI的相关性。

方法

选取在我院行手术切除的78例HCC患者作为研究对象。根据术后病理结果分为: 微血管侵犯组(45例)和无微血管侵犯组(33例)。所有患者均在术前3 d内行超声造影检查, 运用时间-强度曲线测定HCC增强强度(enhancement intensity, EI)、曲线下面积(area under the curve, AUC)。采用酶联免疫吸附法测定患者血清HMGB1水平及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。术后测定组织标本的微血管密度(microvessel density, MVD)。分析EI、AUC与血清HMGB1水平的相关性。

结果

微血管侵犯组EI、AUC均明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 微血管侵犯组血清HMGB1水平、VEGF水平以及MVD明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关($r = 0.729$, $r = 0.759$, $P < 0.05$)。

结论

超声造影能定量分析HCC血流量状态, 其血流量参数与血清HMGB1水平相关性良好, 可为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供有价值的参考。

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

关键词: 超声造影; 肝癌; 高迁移率族蛋白B1; 微血管侵犯

核心提要: 超声造影是一种能实时动态反映肿瘤微循环血流状态的超声新技术。运用超声造影定量分析原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)血流动力学特征, 结合血清高迁移率族蛋白B1表达水平, 以期为临床无创性评估HCC微血管侵犯情况提供参考。

文献来源: 黄晓昉, 李浩. 原发性肝癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究. *世界华人消化杂志* 2020; 28(16): 807-812

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/807.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.807>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国有着较高发病率及病死率, 其起病隐匿, 早期症状不明显, 症状出现时往往处于晚期, 病情进展恶化迅速^[1]。早期评估其微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)状态, 有助于制定合适治疗方案及改善预后^[2]。近年研究显示高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1)与肿瘤的发生、发展密切相关^[3]。本研究运用超声造影定量分析HCC血流量特征, 并探讨其与血清HMGB1水平的相关性, 以期为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供有价值的参考。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2019-02/2020-03期间, 在我院行手术切除治疗的78例HCC患者作为研究对象。其中男61例, 女17例, 年龄 32-68岁, 平均 51.65 ± 10.69 岁。共计78个肿瘤, 最大直径1.65-7.64 cm, 平均 4.29 ± 1.16 cm。
1.1.2 纳入标准: (1)均经病理证实为HCC; (2)均为单一肿瘤病灶; (3)首次行手术切除治疗。

1.1.3 排除标准: (1)影像学检查明确胆管、肝静脉、门静脉存在侵犯者; (2)肝外转移者; (3)术前曾行HCC干预治疗者。根据术后病理结果分为: 微血管侵犯组(45例)和无微血管侵犯组(33例)。

1.2 方法

1.2.1 超声造影检查: 用Acuson S2000彩色超声诊断仪,

4C1探头, 频率4.0 MHz, 对比脉冲系列成像技术. 采用声诺维作为超声造影剂, 按说明书制备成混悬液备用. 首先行常规肝脏超声扫查, 观察病灶位置、大小、边界、内部回声、血流等情况. 在清楚显示病灶切面下, 启动超声造影模式, 经肘部浅静脉以团注法推注超声造影剂2.4 mL, 同步计时, 观察超声造影全过程并存储图像资料. 选取病灶作为感兴趣区, 系统自动绘制时间-强度曲线, 测量并记录血流量参数: 增强强度(enhancement intensity, EI)、曲线下面积(area under the curve, AUC). 超声造影由1名经验丰富的超声科副主任医师分析诊断. 见图1.

1.2.2 血清HMGB1、血管内皮生长因子以及病理学微血管密度测定: 术前, 清晨空腹状态, 抽取外周静脉血5 mL, 以 3000 r/min离心分离血清, 低温冰箱保存待测. 严格按照酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清HMGB1水平及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平. 术后组织标本行甲醛固定、常规石蜡包埋、病理切片, 采用Elivision™二步法免疫组化染色, 按照Weidner等^[4]的方法测定微血管密度(microvessel density, MVD).

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计量资料表示为mean±SD, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用方差分析. 两变量间相关性采用Pearson相关分析. 以病理结果作为金标准, 运用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析超声造影参数判定HCC微血管侵犯的诊断效能. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组间血流量参数比较 微血管侵犯组EI、AUC均明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表1.

2.2 两组间血清HMGB1、VEGF以及病理学MVD比较 微血管侵犯组血清HMGB1水平明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 微血管侵犯组血清VEGF水平明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 微血管侵犯组MVD明显高于无微血管侵犯组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.3 不同病理分级HCC的各参数比较 随着HCC病理分化程度下降, 其EI、AUC, 血清HMGB1, VEGF水平升高, 即高分化HCC的EI、AUC, 血清HMGB1水平, 血清VEGF水平<中分化HCC<低分化HCC, 各组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$). 见表3.

2.4 血流量参数、血清HMGB1水平以及VEGF水平之间的相关性 EI与血清HMGB1水平呈正相关($r = 0.729$,

$P<0.05$); AUC与血清HMGB1水平呈正相关($r = 0.759$, $P<0.05$). 见图2、3. EI、AUC分别与血清VEGF水平呈正相关($r = 0.801$, $r = 0.833$, $P<0.05$), 血清HMGB1水平与血清VEGF水平呈正相关($r = 0.706$, $P<0.05$).

2.5 ROC曲线分析 EI判定HCC微血管侵犯的ROC AUC为0.784, 临界值为23.75 (dB), 灵敏度为80.23%, 特异度为76.80%, 95%CI为0.735-0.833. AUC判定HCC微血管侵犯的ROC AUC为0.738, 临界值为1184.58, 灵敏度为81.30%, 特异度为72.00%, 95%CI为0.685-0.791.

3 讨论

HCC是一种富血供肝脏恶性肿瘤, 其恶性生物学行为以血管新生为基础, 血管新生是其发生、发展以及转移的关键因素^[5]. 大量研究表明VEGF在HCC血管生成中发挥着十分重要的作用, 致使其病理组织中微血管密度增高^[6]. 本研究结果显示, 微血管侵犯组血清VEGF水平以及MVD明显高于无微血管侵犯组($P<0.05$). 证实了VEGF表达与HCC血管生成密切相关. HCC异常表达VEGF, 促使病灶组织微小血管大量生成, 流经病灶组织的血流量增多, 反映了其转移侵袭能力的增强. 超声造影作为一种全新的无创性微循环血流监测手段, 可动态实时观察肿瘤组织血流灌注状态并对其作定量分析^[7]. 本研究结果显示, 微血管侵犯组EI、AUC均明显高于无微血管侵犯组($P<0.05$), 进一步提示HCC的转移侵袭能力与其血流供应量关系密切. 随着HCC血流量的增加, 有效保证了其发展转移所需的营养物质, 加速了其向周围组织血管转移侵袭的发生.

HMGB1是一种相对分子质量约为 25×10^3 的核蛋白, 包含着215个氨基酸残基^[8]. HMGB1在肺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤中呈高表达状态, 与肿瘤的发生发展密切相关. 孟玉娟等^[9]研究发现肝癌患者的HMGB1表达水平明显高于肝脏良性病变患者和正常人. 周宝勇等^[10]研究发现肝癌组织中HMGB1表达水平异常增高, 并与肿瘤的VEGF分泌和微血管生成过程密切相关. 本研究结果显示, 微血管侵犯组血清HMGB1水平明显高于无微血管侵犯组($P<0.05$). 提示HMGB1表达水平与HCC微血管侵犯状态关系密切, 即HMGB1表达水平增加, HCC更容易发生微血管侵犯. HMGB1作为一种细胞凋亡抑制蛋白, 肝癌细胞通过主动分泌大量的HMGB1, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞发生发展, 而且HMGB1可通过调节基因组转录水平, 调控细胞基因表达, 促进肿瘤细胞发生迁移^[11].

相关性分析结果显示, EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关($r = 0.729$, $r = 0.759$, $P<0.05$). 提示HCC血流量增加, 其HMGB1表达水平随之上升, 肿瘤细胞更易发

表 1 两组间血流量参数比较

组别	EI (dB)	AUC
微血管侵犯组	26.59 ± 4.15	1370.04 ± 245.58
无微血管侵犯组	20.85 ± 3.80	914.09 ± 172.37
t/P值	6.252/0.000	9.135/0.000

EI: 增强强度; AUC: 曲线下面积.

表 2 两组间高迁移率族蛋白B1、血管内皮生长因子及微血管密度比较

组别	HMGB1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)	MVD (条/200倍视野)
微血管侵犯组	122.89 ± 32.23	370.50 ± 77.74	91.72 ± 21.49
无微血管侵犯组	89.88 ± 23.07	212.56 ± 58.94	65.27 ± 18.11
t/P值	5.013/0.000	9.783/0.000	5.731/0.000

HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

表 3 不同病理分级HCC各参数比较

病理分级	例	EI (dB)	AUC	HMGB1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)
高分化	24	18.86 ± 1.59	848.75 ± 148.87	77.34 ± 10.91	192.01 ± 43.70
中分化	18	23.43 ± 1.70	1060.83 ± 158.86	105.01 ± 13.27	281.76 ± 42.29
低分化	36	28.07 ± 3.95	1454.22 ± 199.87	131.94 ± 32.63	389.08 ± 76.93
F/P值		75.642/0.000	106.688/0.000	40.398/0.000	76.010/0.000

EI: 增强强度; AUC: 曲线下面积; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; VEGF: 血管内皮生长因子.

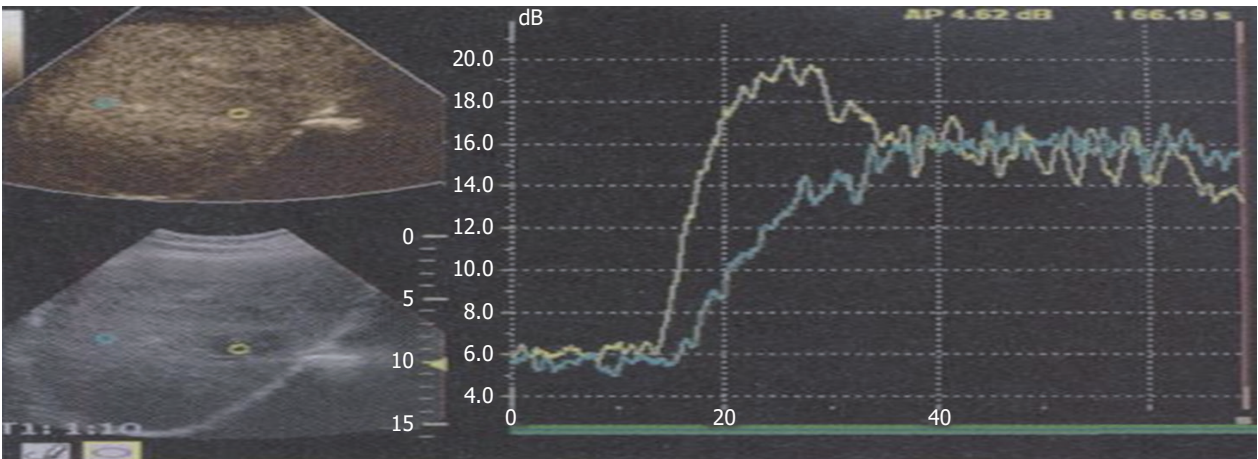


图 1 超声造影的时间-强度曲线. 黄线代表原发性肝细胞癌组织取样, 绿线代表正常肝组织取样.

生转移侵袭. HCC逐步发生发展过程中, 在多种因子作用下肿瘤组织的血管结构、血流动力学不断发生变化, 即门静脉血供逐渐减少, 动脉血供逐渐增加, 同时血管新生形成大量微小血管网, 肿瘤侵蚀血管壁形成大量动

静脉瘘, 致使肿瘤内血流量增加, 血流速度加快, 加速了肿瘤细胞向周围组织血管发生转移侵袭的进程.

总之, 超声造影能定量分析HCC血流量状态, 其血流量参数与血清HMGB1水平相关性良好, 可为临床术

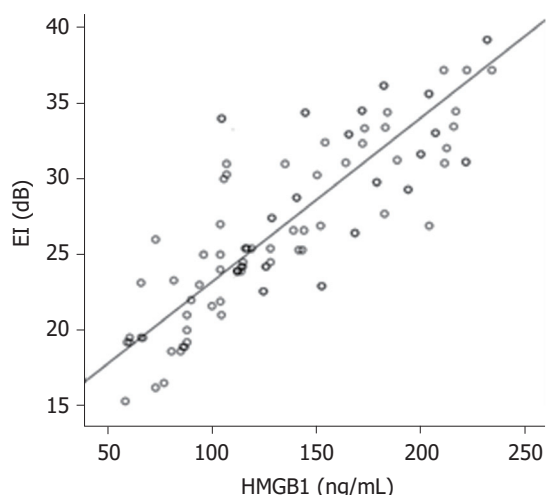


图 2 增强强度与血清高迁移率族蛋白B1水平散点图. EI: 增强强度; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

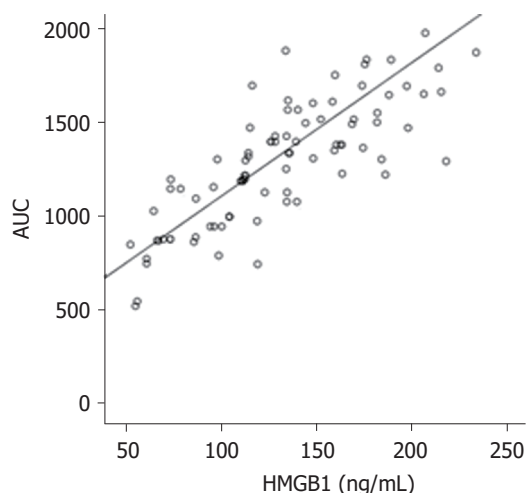


图 3 曲线下面积与血清高迁移率族蛋白B1水平散点图. AUC: 曲线下面积; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

前无创性评估HCC微血管侵犯提供有价值的参考。

文章亮点

实验背景

术前无创性评估原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)微血管侵犯情况, 有助于临床治疗和预后评估。

实验动机

运用超声造影定量分析HCC血流量状态, 探讨其与血清高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1)水平相关性, 间接评估HCC微血管侵犯情况。

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨HCC血流量状态与血清HMGB1水平、微血管侵犯的相关性。结果显示超声造影能评估HCC血流量情况, 其血流量参数与血清HMGB1水平相关性良好, 能有效评估HCC微血管侵犯状态。

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了超声造影定量评估HCC血流量状态。超声造影能定量分析病灶的微循环血供情况, 客观反映其血管新生状态。

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示微血管侵犯组增强强度(enhancement intensity, EI)、曲线下面积(area under the curve, AUC)、血清HMGB1水平、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平以及微血管密度(microvessel density, MVD)明显高于

无微血管侵犯组($P<0.05$); EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关。本研究结果说明超声造影能客观反映HCC血流量状态, 间接反映血清HMGB1水平, 可为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供一种新方法。

实验结论

HCC微血管侵犯与其血流量密切相关。超声造影能为HCC的鉴别诊断提供参考, 同时能定量分析其血流量状态。本研究采用超声造影测定HCC血流量状态, 分析其与血清HMGB1水平相关性, 间接评估HCC微血管侵犯状态。本研究发现, 微血管侵犯组EI、AUC、血清HMGB1水平、血清VEGF水平以及MVD明显高于无微血管侵犯组; EI、AUC分别与血清HMGB1水平呈正相关, 提示超声造影可为临床术前无创性评估HCC微血管侵犯提供一种新方法。

展望前景

肺部气体、肠道气体可对超声造影检查造成影响而导致结果发生偏差。未来研究的方向为超声评估HCC微血管侵犯的临床应用价值, 最佳方法是采用超声造影判定HCC微血管侵犯。

4 参考文献

- 1 雷海科, 李小升, 赵玉兰, 何美, 张维, 周宏, 吴永忠. 原发性肝癌患者生存预后及影响因素分析(附3106例报告). 中华消化外科杂志 2020; 19: 179-184 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.02.010]
- 2 陈霞, 李文柱, 陈旺生, 王飞, 李建军. 多模态MRI术前诊断肝细胞癌微血管浸润应用进展. 中国医学影像技术 2019; 35: 294-297 [DOI: 10.13929/j.1003-3289.201805034]
- 3 陈建安, 陈思玉, 刘丽文, 朱威威, 陈晓龙, 余炎, 何玉婷, 孙冉冉, 任志刚, 李娟, 崔光莹, 余祖江. 高迁移率族蛋白1在肝癌组织中的表达及对肝癌细胞生物学活性的影响. 郑州大学学报:医学版 2019; 54: 14-20 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.06.132]

- 4 Weidner N. Angiogenesis in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 83: 265-301 [PMID: 8826652 DOI: 10.1007/978-1-4613-1259-8_14]
- 5 Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int* 2019; 13: 125-137 [PMID: 30600478 DOI: 10.1007/s12072-018-9919-1]
- 6 Godin C, Bodeau S, Saidak Z, Louandre C, François C, Barbare JC, Coriat R, Galmiche A, Sauzay C. Early decrease in serum amphiregulin or vascular endothelial growth factor levels predicts sorafenib efficacy in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2019; 41: 2041-2050 [PMID: 30569112 DOI: 10.3892/or.2018.6922]
- 7 Lee SM, Kim JH, Yang HK, Kang HJ, Han JK. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound using perfluorobutane-containing microbubbles as a planning for percutaneous biopsies of focal hepatic lesions: a prospective feasibility study. *Med Ultrason* 2019; 21: 109-116 [PMID: 31063512 DOI: 10.11152/mu-1744]
- 8 Khambu B, Huda N, Chen X, Antoine DJ, Li Y, Dai G, Köhler UA, Zong WX, Waguri S, Werner S, Oury TD, Dong Z, Yin XM. HMGB1 promotes ductular reaction and tumorigenesis in autophagy-deficient livers. *J Clin Invest* 2018; 128: 2419-2435 [PMID: 29558368 DOI: 10.1172/JCI91814]
- 9 孟玉娟, 张国强, 费睿成, 王静, 元民. 研究肝细胞肝癌(HCC)患者血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平变化及临床意义. *中外医疗* 2016; 33: 67-68 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2016.33.026]
- 10 周宝勇, 郑军, 侯俊丞, 黄军伟. HMGB1在肝细胞癌中的表达及其与VEGF、MVD的关系. *重庆医科大学学报* 2012; 37: 409-412 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.05.008]
- 11 Kang R, Chen R, Zhang Q, Hou W, Wu S, Cao L, Huang J, Yu Y, Fan XG, Yan Z, Sun X, Wang H, Wang Q, Tsung A, Billiar TR, Zeh HJ 3rd, Lotze MT, Tang D. HMGB1 in health and disease. *Mol Aspects Med* 2014; 40: 1-116 [PMID: 25010388 DOI: 10.1016/j.mam.2014.05.001]

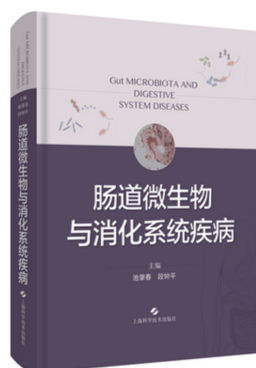
科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

书 讯



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

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

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

慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价

杜 鹃, 郑维平, 冯银宏

杜鹃, 郑维平, 浙江省余姚市妇幼保健院 浙江省余姚市 315400

冯银宏, 浙江省余姚市人民医院 浙江省余姚市 315400

杜鹃, 主管技师, 主要从事临床检验医学工作.

作者贡献分布: 本文写作由杜鹃完成; 研究过程及统计分析由杜鹃、郑维平及冯银宏操作完成.

通讯作者: 杜鹃, 主管技师, 315400, 浙江省余姚市兰江街道世南西路1072号, 浙江省余姚市妇幼保健院. dujuanyuyao@126.com

收稿日期: 2020-04-07

修回日期: 2020-07-02

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-08-28

Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection

Juan Du, Wei-Ping Zheng, Yin-Hong Feng

Juan Du, Wei-Ping Zheng, Yuyao Maternity and Child Care Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Yin-Hong Feng, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Juan-Du, Technologist-In-Charge, Yuyao Maternity and Child Care Hospital of Zhejiang Province, No. 1072 Shi'nanxi Road, Lanjiang Street, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. dujuanyuyao@126.com

Received: 2020-04-07

Revised: 2020-07-02

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-28

Abstract BACKGROUND

During pregnancy, decreased maternal liver blood supply and increased load metabolism make woman susceptible to hepatitis attack. Severe cases often develop liver failure, leading to coagulation mechanism abnormality, bleeding and infection, fetal distress, premature delivery, stillbirth, etc. Therefore, high attention to the treatment and management of pregnant women with chronic hepatitis B virus (HBV) infection is the key to reducing the mother-to-child transmission of HBV, representing an important issue of concern for clinical medical personnel. Therefore, the early diagnosis and treatment of hepatitis attack during pregnancy are particularly important.

AIM

To observe the clinical characteristics of HBV in pregnant women and evaluate the efficacy of antiviral therapy.

METHODS

A total of 180 pregnant women with chronic HBV infection who visited Yuyao Maternal and Child Health Center of Zhejiang Province from February 2017 to June 2019 were selected as study subjects. Liver function was tested every 4 to 12 wk during pregnancy, and HBV serum markers were checked to determine whether there was hepatitis attack during pregnancy. For those with a definite diagnosis, tenvirone was given orally at a dose of 600 mg once per day. The clinical characteristics, alanine aminotransferase (ALT), HBV serum markers, and HBV DNA changes in pregnant women with chronic HBV infection were recorded. ALT recovery rate, HBV DNA and hepatitis B e antigen (HBeAg)

negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate after antiviral treatment at different time points during pregnancy were also recorded.

RESULTS

Of the 180 pregnant women with chronic HBV infection included in this study, 48 (26.67%) had hepatitis attacks during pregnancy. The average age was 32.3 ± 2.4 years. The duration of hepatitis attacks ranged from 6 to 34 wk, with an average of 20.3 ± 7.8 wk. The mean value of ALT was 224.95 ± 19.6 U/L. Compared with pregnant women without hepatitis attack during pregnancy, ALT and HBV DNA changes were significant ($P < 0.05$), and hepatitis B surface antigen and HBeAg quantification were significantly reduced ($P < 0.05$). For hepatitis attacks during pregnancy, with the extension of treatment time, ALT recovery rate, HBV DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate had varying degrees of rise. Especially at 36 wk after treatment, the ALT recovery rate was 100.0%, HBV DNA negative conversion rate was 72.92%, HBeAg negative conversion rate was 41.67%, and HBeAg seroconversion rate was 37.5%, which were significantly higher than those at 6 wk, 12 wk, and 24 wk of treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Hepatitis attacks in pregnant women with chronic HBV infection usually occur in the second trimester.

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

Key Words: Chronic hepatitis B virus infection; Pregnant women; Pregnancy; Hepatitis attacks; Clinical characteristics; Antiviral therapy

Citation: Du J, Zheng WP, Feng YH. Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 813-818

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/813.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.813>

摘要

背景

妊娠期间母体肝脏血供减少, 负荷代谢增加等容易使妊娠期肝炎发作, 严重者将出现肝衰竭, 导致凝血机制异常, 引起大量出血和感染, 胎儿宫内窘迫, 早产, 死胎等。因此, 对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染孕妇治疗和管理的高度重视是降低HBV母婴传播的关键所在, 也是临床医护人员关注的重要问题, 尤其关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗尤为重要。

目的

观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价。

方法

选择2017-02/2019-06在浙江省余姚市妇幼保健院就诊的慢性HBV感染孕妇180例为研究对象, 在妊娠期每4-12 wk行肝功能, HBV血清标志物检查以判断是否有妊娠期肝炎发作。对于明确诊断者即可给予口服替比夫定600 mg, 1次/d。观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), HBV血清标志物和HBV DNA的变化, 以及妊娠不同时间点抗病毒治疗后ALT复常率, HBV DNA和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率及HBeAg血清学转换率。

结果

本研究纳入180例慢性HBV感染孕妇, 其中48例(26.67%)孕妇妊娠期肝炎发作。年龄26-36岁, 平均 32.3 ± 2.4 岁; 肝炎发作时间6-34 wk, 平均 20.3 ± 7.8 wk; ALT平均值为 224.95 ± 19.6 U/L。与妊娠期无肝炎发作孕妇比较, 妊娠期肝炎发作孕妇ALT, HBV DNA变化显著($P < 0.05$), 乙型肝炎表面抗原和HBeAg定量均明显降低($P < 0.05$)。妊娠期肝炎发作孕妇随着治疗时间的延长ALT复常率, HBV DNA阴转率, HBeAg阴转率及HBeAg血清学转换率均有不同程度的升高, 尤其在治疗36 wk时, 孕妇ALT复常率为100.0%, HBV DNA阴转率为72.92%, HBeAg阴转率为41.67%, HBeAg血清学转换率为37.5%, 均明显高于治疗6 wk时、治疗12 wk时和治疗24 wk的疗效, 差异比较均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作多发生在妊娠中期, 给予积极抗病毒治疗后在第36周时HBeAg血清学转换率高。

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

关键词: 慢性乙型肝炎病毒感染; 孕妇; 妊娠期; 肝炎发作; 临床特点; 抗病毒治疗

核心提要: 关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗是临床医务人员关注的重要问题, 早期诊断并采取抗病毒治疗, 既可恢复孕妇肝功, 又可防止肝衰竭, 保证胎儿足月妊娠和降低其他并发症发生, 保证母婴安全。

文献来源: 杜鹃, 郑维平, 冯银宏. 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2020; 28(16): 813-818

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/813.htm>DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.813>

0 引言

我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)传播的主要途径是通过母婴传播, 当慢性HBV感染时, 大多数孕妇均处于免疫耐受期^[1,2]. 由于肝脏是代谢旺盛的器官, 妊娠期间母体肝脏血供减少, 负荷代谢增加等容易使妊娠期肝炎发作, 严重者将出现肝衰竭, 导致凝血机制异常, 引起大量出血和感染, 胎儿宫内窘迫, 早产, 死胎等^[3,4]. 因此, 对慢性HBV感染孕妇治疗和管理的高度重视是降低HBV母婴传播的关键所在, 也是临床医护人员关注的重要问题, 尤其关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗尤为重要. 早期明确诊断并采取抗病毒治疗, 既可恢复孕妇肝功能, 又可防止肝衰竭, 保证胎儿足月妊娠和降低其他并发症发生, 保证母婴安全^[5-7]. 因此, 本研究对180例慢性HBV感染孕妇为研究对象研究其妊娠期间肝炎发作情况和在不同妊娠时间抗病毒药物治疗的临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2017-02/2019-06在浙江省余姚市妇幼保健院就诊的慢性HBV感染孕妇180例为研究对象, 年龄26-38岁, 平均32.1岁±3.2岁.

1.1.2 纳入标准: (1)慢性HBV感染者, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg), 乙型肝炎核心抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和HBV DNA阳性; (2)妊娠≥4 wk; (3)经患者及家属知情同意; (4)经医院伦理委员会批准同意者.

1.1.3 排除标准: (1)急性HBV感染者; (2)HBV合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV), 丙肝病毒等其它嗜肝病毒感染; (3)HIV感染者; (4)近1 mo内因其他疾病用过激素或细胞毒药物者; (5)同时参与其他研究者; (6)依从性差者, 或中途退出者.

1.2 方法

1.2.1 研究方法: 在妊娠期每4-12 wk行肝功能, HBV血清标志物检查以判断是否有妊娠期肝炎发作. 对于明确诊断者即可给予口服替比夫定600 mg, 1次/d, 并观察妊娠不同时间点疗效.

1.2.2 观察指标: 观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点和ALT, HBV血清标志物和HBV DNA的变化, 以及妊娠不同时间点抗病毒治疗后ALT复常率, HBV DNA和HBeAg阴转率及HBeAg血清学转换率.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计数资

料采用(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点 本研究纳入180例慢性HBV感染孕妇, 其中48例(26.67%)孕妇妊娠期肝炎发作. 年龄26-36岁, 平均32.3岁±2.4岁; 肝炎发作时间6-34 wk, 平均20.3 wk±7.8 wk; ALT平均值为224.95 U/L±19.6 U/L. 见表1.

2.2 妊娠期肝炎发作孕妇ALT, HBV DNA, HBsAg和HBeAg变化情况 与妊娠期无肝炎发作孕妇比较, ALT, HBV DNA变化显著($P<0.05$), HBsAg和HBeAg定量均明显降低($P<0.05$). 见表2.

2.3 妊娠期肝炎发作孕妇抗病毒治疗疗效 妊娠期肝炎发作孕妇随着治疗时间的延长ALT复常率, HBV DNA阴转率, HBeAg阴转率及HBeAg血清学转换率均有不同程度的升高, 尤其在治疗36 wk时, 孕妇ALT复常率为100.0%, HBV DNA阴转率为72.92%, HBeAg阴转率为41.67%, HBeAg血清学转换率为37.5%, 均明显高于治疗6 wk时、治疗12 wk时和治疗24 wk的疗效, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 见表3.

3 讨论

既往有研究表明^[8,9], 慢性HBV感染孕妇分娩后容易肝炎发作, 大多数在产后3 mo内发生, 发病率约为20%-35%, 这可能与分娩后孕妇免疫系统重建和内分泌水平改变有很大关系. 但是, 目前临床上关于孕妇妊娠期肝炎发作研究较少. 因此, 本研究对180例慢性HBV感染孕妇妊娠期间内肝炎发作情况及抗病毒治疗效果进行研究, 旨在为临床诊疗提供参考价值.

本研究纳入180例慢性HBV感染孕妇, 其中48例(26.67%)孕妇妊娠期肝炎发作; 年龄26-36岁, 平均32.3岁±2.4岁, 其中以30岁以下多见, 约占56.25%; 肝炎发作时间6-34 wk, 平均20.3wk±7.8 wk, 其中在13-24 wk妊娠中期多见, 共41例(85.42%). 本研究孕妇ALT平均值为224.95 U/L±19.6U/L, 其中58.33% ALT轻中度升高, 有12.5%的ALT显著升高, 但未发生肝衰竭, 所以在临床上对妊娠期慢性HBV感染孕妇肝功能密切监测非常重要, 对于肝功能损害严重者及时给予抗病毒药物治疗, 在一定程度上会保护肝脏, 防止病情加重, 出现爆发性肝衰竭^[10,11]. 本研究孕妇的HBV DNA病毒复制活跃, 其中31例孕妇(64.59%)的HBV DNA>7 Log₁₀ IU/mL. 但孕妇HBV DNA和HBsAg水平并不一致, HBsAg有明显的降低, 这可能与本研究样本量小有关系, 也可能与病毒变异有关, 在今后的研究中将进一步增加样本量以明确其

表 1 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点

项目	肝炎发作孕妇(<i>n</i> = 48)	平均
年龄(岁)		
26–30	27 (56.25)	27.83 ± 1.24
31–36	21 (43.75)	33.21 ± 1.62
肝炎发作时间(wk)		
<12	2 (4.17)	9.15 ± 1.61
13–24	41 (85.42)	19.34 ± 2.12
25–36	5 (10.42)	28.47 ± 1.91
ALT峰值(U/L) × 正常值		
2–5	28 (58.33)	3.65 ± 1.20
5–10	14 (29.17)	7.12 ± 1.63
>10	6 (12.5)	12.48 ± 0.82
HBV DNA(Log10 IU/mL)		
<6	10 (20.83)	4.96 ± 0.53
6–7	7 (14.58)	6.43 ± 0.32
>7	31 (64.59)	8.16 ± 1.23
HBsAg(Log10 IU/mL)		
<4	25 (52.08)	3.81 ± 0.32
4–5	22 (45.83)	4.45 ± 0.23
>5	1 (2.09)	5.27 ± 0.22
HBeAg(Log10 S/CO)		
<2	7 (14.58)	1.76 ± 0.31
2–3	24 (50.0)	2.58 ± 0.32
>3	17 (35.42)	3.26 ± 0.24

ALT: 丙氨酸转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎核心抗原.

表 2 妊娠期肝炎发作孕妇丙氨酸转氨酶、乙型肝炎病毒DNA、乙型肝炎表面抗原和乙型肝炎核心抗原变化情况(mean ± SD)

组别	<i>n</i>	ALT (IU/mL)	HBV DNA (Log ₁₀ IU/mL)	HBsAg (Log ₁₀ IU/mL)	HBeAg (Log ₁₀ S/CO)
肝炎发作组	48	43.67 ± 7.28	12.23 ± 3.25	4.02 ± 0.56	2.69 ± 0.57
无肝炎发作组	132	34.58 ± 4.34	7.18 ± 1.82	4.39 ± 0.48	2.93 ± 0.62
<i>t</i> 值		−0.482	0.823	−3.256	−2.246
<i>P</i> 值		0.007	0.001	0.001	0.025

ALT: 丙氨酸转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎核心抗原.

原因.

本研究对慢性HBV感染孕妇肝炎发作和无肝炎发作孕妇的ALT、HBV DNA、HBsAg和HBeAg定量进行对比分析,发现妊娠期肝炎发作孕妇的HBsAg和HBeAg定量低(*P*<0.05),ALT、HBV DNA变化显著(*P*<0.05).所以在临床上可通过HBsAg和HBeAg定量进行预测慢性HBV感染孕妇是否肝炎发作,但仅做参考.在今后的研究中将进一步通过logistic回归分析对影响孕妇肝炎发作的多因素分析,以提高对孕妇肝炎发作的独立危险因子准确预测.

既往有研究表明^[12,13],慢性HBV感染孕妇采用不同抗病毒药物治疗后HBV DNA阴转率,HBeAg血清阴转率,HBeAg血清学转换率均有不同程度的提高,但疗效不一.本研究给予口服替比夫定治疗,结果表明,在治疗36 wk时,孕妇ALT复常率为100.0%,HBV DNA阴转率为72.92%,HBeAg阴转率为41.67%,HBeAg血清学转换率为37.5% (*P*<0.05).由此可见,妊娠期肝炎发作孕妇抗病毒治疗短期效果好.本研究治疗36 wk,是否延长治疗时间能达到最佳效果有待进一步研究,在今后的研究中将延长治疗时间,并对分娩后继续抗病毒治疗以观察

表 3 妊娠期肝炎发作孕妇抗病毒治疗疗效, n (%)

时间(wk)	ALT复常率	HBV DNA阴转率	HBeAg阴转率	HBeAg血清学转换率
6	7 (14.58)	2 (4.17)	0 (0)	0 (0)
12	30 (62.5)	14 (29.17)	7 (14.58)	2 (4.17)
24	42 (87.5)	22 (45.83)	12 (25.0)	11 (22.92)
36	48 (100.0) ^a	35 (72.92) ^a	20 (41.67) ^a	18 (37.5) ^a

与治疗6 wk时、12 wk时、24 wk时比较, ^a $P<0.05$ 。ALT: 丙氨酸转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎核心抗原。

HBeAg定量变化, 从而为临床治疗提供客观依据^[14,15]。

综上所述, 慢性HBV感染孕妇在妊娠期应定期监测肝功能, HBV血清标志物和HBV DNA, 尤其在妊娠中期, 观察是否出现肝炎发作, 并积极给予抗病毒药物治疗, 以提高HBeAg血清学转换率。

文章亮点

实验背景

对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染孕妇治疗和管理的高度重视是降低HBV母婴传播的关键所在, 也是临床医护人员关注的重要问题, 尤其关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗尤为重要。

实验动机

观察HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点。

实验目标

观察HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价。

实验方法

选择慢性HBV感染孕妇180例为研究对象, 在妊娠期每4-12 wk行肝功能, HBV血清标志物检查以判断是否有妊娠期肝炎发作。观察慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作临床特点和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), HBV血清标志物和HBV DNA的变化, 以及妊娠不同时间点抗病毒治疗后ALT复常率, HBV DNA和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率及HBeAg血清学转换率。

实验结果

与妊娠期无肝炎发作孕妇比较, 妊娠期肝炎发作孕妇ALT, HBV DNA变化显著($P<0.05$), 乙型肝炎表面抗原和HBeAg定量均明显降低($P<0.05$)。妊娠期肝炎发作孕妇随着治疗时间的延长ALT复常率, HBV DNA阴转率, HBeAg阴转率及HBeAg血清学转换率均有不同程度的

升高, 尤其在治疗36 wk时, 孕妇ALT复常率为100.0%, HBV DNA阴转率为72.92%, HBeAg阴转率为41.67%, HBeAg血清学转换率为37.5%, 均明显升高($P<0.05$)。

实验结论

慢性HBV感染孕妇妊娠期肝炎发作多发生在妊娠中期, 给予积极抗病毒治疗后在第36周时HBeAg血清学转换率高。

展望前景

关注妊娠期肝炎发作的早期诊断和治疗是临床医务人员关注的重要问题。

4 参考文献

- Conte D, Colucci A, Minola E, Fraquelli M, Prati D. Clinical course of pregnant women with chronic hepatitis C virus infection and risk of mother-to-child hepatitis C virus transmission. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 366-371 [PMID: 11432518 DOI: 10.1016/s1590-8658(01)80094-3]
- Jaffe A, Brown RS Jr. A Review of Antiviral Use for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13: 154-163 [PMID: 28539842]
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 6-14 [PMID: 26454123 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.100]
- Ma X, Sun D, Li C, Ying J, Yan Y. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor(birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2018; 90: 93-100 [PMID: 28851115 DOI: 10.1002/jmv.24927]
- Niu B, Marzio DH, Fenkel JM, Herrine SK. Obstetricians' and gynecologists' knowledge, education, and practices regarding chronic hepatitis B in pregnancy. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 670-674 [PMID: 29118562 DOI: 10.20524/aog.2017.0196]
- Peters MG. Management of Autoimmune Hepatitis in Pregnant Women. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13: 504-506 [PMID: 28867984]
- Chang KC, Chang MH, Lee CN, Chang CH, Wu JF, Ni YH, Wen WH, Shyu MK, Lai MW, Chen SM, Hu JJ, Lin HH, Hsu JJ, Mu SC, Lin YC, Liu CJ, Chen DS, Lin LH, Chen HL; Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HBV (PreMIT study). Decreased neonatal hepatitis B virus (HBV) viremia by maternal tenofovir treatment predicts reduced chronic HBV infection in children

- born to highly viremic mothers. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 306-316 [PMID: 31271463 DOI: 10.1111/apt.15321]
- 8 Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-31 [PMID: 29939980 DOI: 10.15585/mmwr.rr6701a1]
- 9 Page K, Leeman L, Bishop S, Cano S, Bakhireva LN. Hepatitis C Cascade of Care Among Pregnant Women on Opioid Agonist Pharmacotherapy Attending a Comprehensive Prenatal Program. *Matern Child Health J* 2017; 21: 1778-1783 [PMID: 28699096 DOI: 10.1007/s10995-017-2316-x]
- 10 Sone LHE, Voufo RA, Dimodi HT, Kengne M, Gueguim C, Ngah N, Oben J, Ngondi JL. Prevalence and Identification of Serum Markers Associated with Vertical Transmission of Hepatitis B in Pregnant Women in Yaounde, Cameroon. *Int J MCH AIDS* 2017; 6: 69-74 [PMID: 28798895 DOI: 10.21106/IJMA.174]
- 11 Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in Pregnancy: Review of Current Knowledge and Updated Recommendations for Management. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72: 347-355 [PMID: 28661549 DOI: 10.1097/OGX.0000000000000442]
- 12 Ali Z. Asthma and Pregnancy: Possible to prevent complications? With Special reference to the impact of obesity and type of airway inflammation *Dan Med J* 2017; 64: B5428 [PMID: 29206100]
- 13 Newton ER, May L. Adaptation of Maternal-Fetal Physiology to Exercise in Pregnancy: The Basis of Guidelines for Physical Activity in Pregnancy. *Clin Med Insights Womens Health* 2017; 10: 1179562X17693224 [PMID: 28579865 DOI: 10.1177/1179562X17693224]
- 14 Power ML, Schulkin J. Obstetrician/Gynecologists' Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Weight Gain During Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26: 1169-1175 [PMID: 28604154 DOI: 10.1089/jwh.2016.6236]
- 15 Adam I, Salih MM, Mohammed AA, Rayis DA, Elbashir MI. Pregnant women carrying female fetuses are at higher risk of placental malaria infection. *PLoS One* 2017; 12: e0182394 [PMID: 28753649 DOI: 10.1371/journal.pone.0182394]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 ^a $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.glaber Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 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》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献^[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

