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

世界华人消化杂志

https://www.wjgnet.com

二零二零年十月八日

第二十八卷

第十九期

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020年10月8日 第28卷 第19期 (Volume 28 Number 19)

19/2020

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

ISSN 1009-3079
19>
9 771009 307056

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年10月8日 第28卷 第19期 (总第663期)

消 息

封面故事

孙诚谊, 医学博士, 二级教授, 主任医师, 博士生导师、博士后指导教授, 就职于贵州医科大学附属医院. 贵州省肝胆胰脾疾病研究所所长, 贵州医科大学附属医院肝胆外科学术带头人, 贵州省核心专家、贵州省高层次创新型人才"十层次". 发表核心期刊论文250篇, SCI发表31篇, 出版学术专著20部, 获省部级奖7项, 在研国家自然科学基金3项, 省部级以上科研项目20余项, 国家级专利4项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2020-10-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 19 October 8, 2020

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 19 October 8, 2020

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cheng-Yi Sun, MD, PhD, Second-Grade Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor and Master Supervisor, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. No. 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 8, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 933-950

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.933
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

非酒精性脂肪性胰病研究现状与进展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

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

收稿日期: 2020-06-08
修回日期: 2020-07-02
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-10-08

Research status and prgoress of nonalcoholic fatty pancreatic disease

Zhao-Chun Chi

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

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

Received: 2020-06-08
Revised: 2020-07-02
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-10-08

Abstract

Nonalcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) is a disease characterized by an increase in pancreatic fat accumulation. It is a component of the metabolic syndrome and often coexists with nonalcoholic fatty liver disease. Once the diagnosis is established, it is closely related to acute and chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, pancreatic fibrosis, and pancreatic cancer. In recent years, it has been confirmed that NAFPD is closely related to cardiovascular disease, liver fibrosis, and liver cancer. The prevalence of NAFPD ranges between 11% and 69%, and increases with age. It is worth noting that the prevalence in obese children is twice as high as that in non-obese children. The high prevalence rate and complexity of the disease have aroused people's high attention. Therefore, to improve the understanding of NAFPD, fully understand the clinical significance of NAFPD, and further study its pathogenesis, diagnosis, and treatment require the collaboration and joint efforts of multiple disciplines, including hepatopathy, gastroenterology, endocrine metabolism, cardiovascular disease, imaging, pathology, and others. In this paper, we review the clinical significance, pathogenesis, and imaging diagnosis of NAFPD and propose our personal understanding of the key points in future research.

Key Words: Nonalcoholic fatty pancreatic disease; Pathogenesis; Imaging diagnosis; Prospect

Citation: Chi ZC. Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 933-950
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/933.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.933

摘要

非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是以胰腺脂肪堆积增加为特征的一种疾病, 它是代谢综合征的组成部分, 且常与代谢相关脂肪性肝病并存. 一旦诊断成立则与急、慢性胰腺炎、2型糖尿病、胰腺纤维化和胰腺癌密切相关. 近年研究证实与心血管病、肝纤维化及肝癌密切相关. NAFPD人群流行率高达11%-69%之间, 且随年龄增长而增加. 值得注意的是肥胖儿童患病率为非肥

胖儿童的2倍多. 流行率之高, 疾病复杂多端, 引起了人们的高度重视. 因此, 提高 NAFPD的认识, 全面了解NAFPD的临床意义, 进一步深入研究其发病机制和诊治则需要多科合作, 包括肝病科、消化科、内分泌代谢科、心血管病科、影像科、病理科等的通力协作和共同努力. 本文就NAFPD的临床重要性、发病机制、影像诊断进行文献综述, 并对今后研究的重点提出个人的认识.

关键词: 非酒精性脂肪性胰病; 发病机制; 影像诊断; 展望

核心提要: 非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是近几年来被人们重视和开展广泛研究的一种代谢疾病, 研究证据表明除与胰腺本身疾病相关外, 与MAFLD、肝纤维化、肝炎、肝癌、心血管疾病、肿瘤等密切相关, 对其他系统疾病的发生和影响目前知之甚少. NAFPD人群流行率高达11%-69%, 尤其肥胖儿童比非肥胖儿童发病率高2倍多, 值得重视. 有关NAFPD 的发病机制尚未完全明了, 目前认为与肥胖、胰岛素抵抗、表观遗传和遗传倾向、氧化应激和内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、肠道微生物等有关. B超瞬时弹性成像和磁共振质子密度脂肪分数是目前最常用无创有效的胰腺脂肪诊断方法. 合理饮食、改变生活方式、加强体育锻炼是NAFPD当前最有效的治疗方法, 目前 对NAFPD 尚无特效的药物治疗.

文献来源: 池肇春. 非酒精性脂肪性胰病研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 933-950

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/933.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.933

0 引言

脂肪胰腺的定义现与以前的研究有所不同, 但直至目前为止没有一个公认的定义[1,2]. 胰腺的正常回声与正常肝脏相似. 然而, 随着脂肪在胰腺中积聚, 它变得更具回声. 因此, 我们通过超声(ultrasound, US)检查确定脂肪性胰腺的US表现为胰腺的回声高于肝脏左叶的回声, 这两种情况都是使用相同的US窗口观察的.

非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是一种新的临床实体, 有证据表明胰腺实质中存在明显的脂肪浸润, 无明显的酒精摄入. 从胰腺的单纯脂肪浸润、脂肪性胰腺炎到胰腺癌发生的可能性的临床途径还没有得到很好的研究. 然而, 有人假设这种情况与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)状态密切相关.

胰腺脂肪变性是一种以胰腺脂肪堆积增加为特征的状态的名称. 最常见的原因是肥胖和代谢综合征, 其他病因可能包括一些先天性综合征、有毒物质或病毒性疾病. 本文论述的是非酒精性、非药物性、非创伤性而与肥胖、代谢、IR相关的胰腺脂肪. 诊断是基于无创成像方法. 最容易接受的是腹部US, 也可以使用内窥镜US, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI). 在临床实践中, NAFPD尤其重要, 因为它与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢性相关脂肪性肝病(metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)和心血管疾病、肿瘤等密切相关. 这种疾病可能加重急性胰腺炎的负担, 其也与胰腺癌相关.

在临床上常以体检数据进行诊断. 基线数据包括社会人口统计学变量, 如年龄和性别; 基本变量, 如身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压和舒张压; 病史变量, 如糖尿病、中风、肾病和贫血; 实验室测试结果, 如天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸转氨酶、γ-谷氨酰转移酶、淀粉酶、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白(high density liptein, HDL)、低密度脂蛋白、空腹血糖和血红蛋白A1c; 抗高血压药、口服降糖药和降脂药等药物; 以及生活方式因素, 如饮酒量、Brinkman指数(每天吸烟的数量乘以吸烟的年数)、体重增加、锻炼、体育活动、步行速度、体重循环、睡前进食、晚餐后进食、不吃早餐和充足的睡眠等[3].

如果Brinkman指数为0, 吸烟状态被视为非吸烟者; 轻度吸烟者的布林克曼指数<0和<200; 中度吸烟者的布林克曼指数≥200和<400; 重度吸烟者的布林克曼指数≥400. 一些基于先前研究的变量被用于与其他变量组合的分析. 根据日本卫生、劳工和福利部制定的标准, 乙醇摄入量分为4组, 分别为0 g/wk、1-139 g/wk、140-279 g/wk或≥280 g/wk.

1 流行病学

有关NAFPD的流行率尚无大样本的分析报告. 综合文献报道NAFPD的发病率在11.05%-69.7%之间. 一份来自中国的报告, 共纳入4418名受试者. 共诊断出488例NAFPD病例, 3930名受试者无NAFPD. 检测率为11.05%. 总体而言, 2287名受试者为男性, 2131名受试者为女性, 男女比例为1.07:1. 其中, 1433例<45岁, 1492例45-54岁, 2个年龄组男性多于女性($P<0.05$), 1493例>54岁, 该年龄组男性与女性差异无显著性($P>0.05$). 488名NAFPD患者包括277名男性和211名女性. 男性患病率高于女性($P<0.05$). 分析不同的年龄组时, 发现55岁以下男性的NAFPD患病率高于女性, 但55岁以上女性的NAFPD患病率增加, 因此55岁以上男性和女性的NAFPD患病率没有显著差异[4].

由于缺乏标准的筛查工具, 关于普通人群中NAFPD患病率普查的数据有限. 因此NAFPD的患病率根据人群的种族和所采用的诊断方法有很大差异. 在美国接受US内镜检查的230名患者中, 27.8%的患者有脂肪胰腺. Wang等[5]报告受检人群中脂肪胰腺的患病率约为2.7%. 年龄增加、中心性肥胖和脂肪性肝病是脂肪性胰腺的独立危险因素. 印度尼西亚的一项研究报告称, 901名接受常规体检的成年人中, 有35%的人通过腹部US检测到了NAFPD, 而韩国的另一项研究表明, 在293名去肥胖诊所就诊的人中, NAFPD的患病率高达61.4%. 相比之下, 在台湾一项大型队列研究中, 8097名接受健康检查者腹部US检测报告了NAFPD的患病率为16%. 台湾的人口患病率与香港研究报告的相似, 该研究使用MRI来量化胰腺脂肪含量[6]. 此外, 发现NAFPD可在儿童中发生. 美国一项回顾性单中心研究表明, 在接受腹部CT的232名2-18岁儿童患者中, 约10%的人患有胰腺脂肪变性[7].

像MAFLD一样, NAFPD的风险随着年龄的增长而增加, 男性发生的频率比女性多. Saisho等发现, 胰腺脂肪含量随年龄增长呈线性增长, 并在50岁左右达到平稳状态. Wang等[5]表明, 男性在40-49岁时的NAFPD发病率最高, 而女性在早期的NAFPD发病率很低, 但在绝经后迅速增加. 这些研究表明, 性别可能反映了胰腺异位脂肪沉积倾向的差异. 衰老和激素变化似乎与NAFPD的发展有关, 但需要更多的研究来检验这一推测.

Singh等[8]从9项研究(1209名接受MRI的健康人)收集胰腺脂肪百分比数据, 得出加权平均值和加权标准差分别为4.48%和0.87%. 从11项研究(12675人)收集NAFPD的数据, 得出总患病率为33% (95%CI, 24%-41%).

Lesmana等[9]报告共纳入1054例, 其中男性720例(68.3%), 153例(14.5%)胰腺未显影, 其余901例中, 315例(35%)患者出现脂肪胰腺. 报告男性脂肪胰腺与年龄>35岁、收缩压和舒张压较高、空腹血糖>100 mg/dL、三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著相关. 研究结果提出, 在印度尼西亚, NAFPD的患病率很高, 并且与其他代谢条件密切相关. Pham等[7]报告肥胖儿童(19%)的胰腺脂肪变性患病率是非肥胖儿童(8%)的两倍多. 香港的一份报告香港成年中国志愿者中有16.1%的社区人群有脂肪胰腺. 中枢性肥胖、高三酰甘油血症和高铁素血症与脂肪性胰腺有关. 脂肪性胰腺患者的IR增加.

由于采用诊断方法不同, 标准不一, 因此, 各研究报告的流行率差异很大. 有待今后统一诊断标准后进一步完善.

2 发病机制

NAFPD的发病机制与MAFLD有很多相似之处, 它们的发生均与高脂饮食、运动不足、肥胖 、IR、胰岛β细胞功能受损、表观遗传、遗传倾向和基因多态性、氧化应激和ER应激、众多细胞因子以及肠道微生物密切相关. 且两者往往同时并存, 也有人提出NAFPD发生在代谢相关脂肪性肝病之前, 下面就用目前的文献研究资料进行剖析与评述.

2.1 *肥胖与NAFPD* 肥胖是世界卫生组织承认的一种全球性流行病. 世界1/3的人口超重或肥胖, 在过去的二十年里, 这一数字翻了一番, 从2000年到2010年, 病态肥胖的患病率惊人地增长了70%.

肥胖的发病率被定义为BMI (kg/m^2)为30及以上, 在过去几十年中在许多国家急剧增加, 是一个巨大的健康问题. 在美国, 最新数据表明, 2011-2012年, 超过2/3的成年人超重或肥胖(BMI≥25), 6.4%的人极度肥胖(BMI≥40; 三级肥胖)[10]. 肥胖与一些慢性疾病有关, 如高血压、高脂血症、T2DM、心血管疾病、代谢综合征和癌症. 2010年, 据估计, 全世界有340万人死于肥胖, 目前全球肥胖对经济的影响约为2万亿美元.

重要的是, 肥胖也被认为是多种实体癌的主要危险因素. 流行病学研究表明, 肥胖与子宫内膜癌、绝经后乳腺癌、食管腺癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌和前列腺癌的发病率增加有关[11,12]. 特别是, 肥胖与胰腺癌发病率的增加有关, 胰腺癌几乎是一个世界性的癌症.

肥胖是一种具有多种心理社会因素的慢性病, 在成人、青少年和儿童中的患病率随着时间的推移显得越来越高. 考虑到全球超重和肥胖人口的惊人增长, 世界卫生组织创造了“全球性”一词. 根据世界卫生组织的统计, 全世界大约有2亿肥胖成年人, 另外还有1800万5岁以下儿童被归类为超重, 2000年发展中国家有1.15亿肥胖成年人[13]. 2014年, 超过10亿18岁及以上的成年人超重. 其中超过6亿人肥胖. 总体而言, 2014年, 全球约13%的成年人口(11%的男性和15%的女性)肥胖. 从1980年到2014年, 全球肥胖率翻了一番. 2013年, 有4200万5岁以下儿童超重或肥胖[14]. 根据国家健康和营养检查调查的数据, 美国的肥胖率为34.9%. 全球平均BMI有所上升, 其中36.9%估计BMI≥25 kg/m^{2}的男性和38%的女性[15].

肥胖, 特别是腹部肥胖与IR有关, 导致T2DM, 高胰岛素状态与高血糖相关可导致血管内皮功能障碍、血脂异常和动脉粥样硬化性心血管疾病的发展. 它还导致脂肪在心脏、肾脏、肝脏和胰腺等器官的渗透沉积[16].

大型流行病学研究表明肥胖与胰腺癌之间存在联系. 一项基于人群的大型胰腺癌病例对照研究表明, 肥胖与胰腺癌风险增加50%-60%的统计学显著相关. 有人

提出了几种机制来解释肥胖增加的癌症风险, 包括炎症、IR、循环脂质、细胞因子和微生物群的变化. 慢性炎症是许多癌症(如食管腺癌、胃癌、结直肠癌和肝细胞癌)的一个已知的主要危险因素. 肥胖的标志是脂肪组织炎症, 它可以引起胰腺癌. 通过促炎细胞因子的分泌促进癌症的生长. 脂肪组织包含(前)脂肪细胞、免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞和干/祖细胞, 其中许多可以释放多种促炎细胞因子, 例如肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、转化生长因子β (transforming growth factor-β, TGF-β)、白介素(interleukin, IL) -6和瘦素. 这些因素反过来会刺激癌细胞的增殖, 提示肥胖诱导的脂肪组织炎症在胰腺癌发展中的重要作用. 肥胖还常常与IR和T2DM有关, 胰岛素和胰岛素样生长因子1水平升高. 糖尿病与癌症风险增加有关[17].

有研究表明, 有益减肥可以降低女性癌症的发病率. 一些回顾性临床研究表明, 减肥手术降低了多种癌症的发病率.

异位内脏脂肪是肥胖并发症的主要危险因素, 包括IR和代谢综合征.

肥胖儿童的研究结果58%的肥胖儿童有脂肪胰腺. 肥胖儿童脂肪性胰腺的代谢综合征(P = 0.013)和IR的发生率高于非脂肪性胰腺(P = 0.012). 回归分析显示, 脂肪胰腺是代谢综合征和IR的独立预测因子. 脂肪性胰腺增加肥胖儿童代谢综合征(OR: 11.40; 95%CI: 2.69-48.22)和IR (OR: 7.85; 95%CI: 2.20-28.05)的风险[18].

胰腺脂肪沉积可能导致胰腺细胞胰岛素分泌失调. 在肥胖的人中, 脂肪溶解的增加导致胰腺和其他身体器官中的游离脂肪酸增加. 加上脂肪相关的前炎症, 反应性长链脂肪酰基辅酶, 毒性代谢物, 蛋白激酶C的活化和增加的氧化应激都有助于IR和代谢综合征[19].

动物组织解剖实验研究的证据表明, 与增加的前炎性细胞因子和减少β-细胞质量相关的胰腺脂肪发生. 成年人和青少年的研究显示了脂肪胰腺与心脏代谢事件的重要关系, 包括IR.

与成人不同, 儿童的研究结果显示, 脂肪性胰腺与中枢性肥胖有显著相关性, 但与BMI无关. 这与以前在青少年中的一份报告相似[20], 该报告指出胰腺中的脂肪沉积与中枢性肥胖有关, 而不是与全身脂肪有关. 中枢性肥胖与包括胰腺在内的某些器官的异位脂肪沉积有关.

此外, 研究显示高脂血症和脂肪胰腺之间有很强的相关性, 这与之前的报告一致, 即肥胖儿童高脂血症和脂肪胰腺之间存在显著的正相关. Fraulob等[21]在系统回顾和荟萃分析中, 显示血清三酰甘油、HDL胆固醇、糖化血红蛋白、胰岛素和稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)与胰腺脂肪沉积密切相关. 在动物中, 高脂肪饮食诱导脂肪胰腺[8], 而在人类中, 高胆固醇血症可能诱导胰腺脂肪沉积[22]. 此外, 肥胖相关的IR导致脂肪分解增加, 这在胰腺脂肪浸润中起到作用, 导致B细胞功能进一步受损, 使这些患者易患T2DM.

我们发现脂肪胰腺和代谢综合征之间有很强的相关性. 脂肪性胰腺的存在增加了肥胖儿童发生代谢综合征的风险, 这表明在代谢失代偿过程中, 胰腺中的脂肪积累较早, 表明肥胖儿童的脂肪胰腺与代谢综合征相关, 并与代谢综合征的一些参数相关. Maggio通过MRI发现胰腺脂肪>5%的肥胖青少年有较高的代谢综合征发生风险.

根据研究数据, 代谢综合征、IR和脂肪性胰腺之间有很强的相关性; 然而, 由于缺乏此类儿童的随访, 我们无法解决脂肪性胰腺和其他肥胖并发症之间的因果关系. 然而, 以前的组织病理学研究已经证实胰腺脂肪积累和炎症对β细胞功能障碍的影响. Singh等[8]报告称体重减轻可显著降低胰腺脂肪, 从而降低IR和高脂血症.

总之, 肥胖儿童比瘦儿童胰腺脂肪堆积更高. 脂肪性胰腺与中枢性肥胖密切相关. 患有脂肪性胰腺的肥胖儿童更易患IR和代谢综合征.

1933年Oligvie首次描述了NAFPD. 它与年龄和肥胖等不太常见的易感因素有关, 由于命名的不同和缺乏统一的诊断标准, 不同研究中的患病率各不相同[23]. 据报道, NAFPD在亚洲成年人口中的患病率为16%-35%[24].

胰腺脂肪积聚的拟议机制是脂肪替代, 由腺泡细胞死亡和脂肪细胞替代, 脂肪渗透, 脂肪细胞内脂肪积聚. NAFPD可加重急性胰腺炎的严重程度, 可能影响胰腺内分泌和外分泌功能, 易患胰腺癌, 增加胰腺手术后的术中和术后发病率, 并增加胰腺癌的死亡率[25].

胰腺脂肪变性加上急性胰腺炎也被证明会加剧炎症级联反应, 并在肥胖的情况下造成更严重的实质损害[26]; 然而, 没有足够的证据表明NAFPD与慢性炎症或慢性胰腺炎的发生有关.

2.2 IR、β细胞功能与NAFPD 脂肪毒性在IR和胰腺β细胞功能障碍中起作用. 循环中脂质水平的增加以及脂肪酸利用和细胞内信号的代谢改变与肌肉和肝脏的IR有关. 不同的途径, 如新蛋白激酶C途径和JNK-1途径, 参与了脂肪毒性如何导致非双糖组织器官(如肝脏和肌肉)IR的机制. 线粒体功能障碍在IR的发病机制中起着重要作用. ER应激主要通过增加氧化应激, 在IR的病因中也起着重要作用, 特别是在MAFLD和NAFPD中. 内脏肥胖和IR都增加了心脏代谢风险和脂肪毒性, 似乎在这些关联的病理生理学中起着关键作用[27].

2.2.1 IR与NAFPD: 机体对胰岛素敏感性降低称谓IR.

体内脂肪沉积包括胰脂肪沉积是一种慢性炎症和IR状态, 且炎症与IR互为因果, 炎症系由脂肪组织释放的各种细胞因子和炎性因子引起. IR是NAFPD的始动及中心环节. 关于IR、葡萄糖诱导的高胰岛素血症、血清三酰甘油水平升高和胰脂肪变性之间的关系研究较少, 目前认为IR可能通过脂解作用和高胰岛素血症两种机制引起.

NAFPD与IR的关系仍有争议. 在健康的单卵双胞胎中, 胰腺脂肪含量与胰岛素敏感性指数和血浆脂联素有关, 脂联素在维持胰岛素敏感性方面发挥独特作用[28]. 此外, Della等[29]发现, 肥胖的MAFLD合并NAFPD的儿童比未合并NAFPD的儿童有更高的IR和TNF-α和IL-1β的循环水平. 同样, 一项社区队列研究也证明, NAFPD和MAFLD患者的HOMA-IR高于单独患有这两种疾病的患者. 即使调整了肝脏脂肪含量和BMI, 胰腺脂肪含量也与HOMA-IR相关. 一项涉及空腹血糖受损和/或糖耐量受损患者的研究表明, 胰腺脂肪含量与胰岛素敏感性呈负相关[30]. 此外, Lee等[3]发现HOMA-IR随着NAFPD的严重程度而增加. 在多元logistic回归分析中, 经年龄、BMI和血脂谱调整后, HOMA-IR与NAFPD相关. 然而, 在进一步调整内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)后, NAFPD与HOMA-IR之间的显著相关性消失, 这表明VAT可能是一个更强的相关因素或介导NAFPD与IR之间的联系.

相反, Lê等[31]没有发现肥胖年轻人胰腺脂肪含量与IR标志物之间的任何关系. Rossi等[32]的一项研究也得到了类似的结果, 他们发现肥胖成年人的IR与肝脂肪而不是胰腺脂肪有关. 由于现有研究结果不一致, NAFPD是否是导致IR的一个原因, 或者只是肥胖过程中一系列异常的一部分, 仍然是一个值得进一步研究确定的问题.

2.2.2 β细胞功能与NAFPD: 几项研究表明血糖异常、NAFPD和β细胞功能障碍之间存在潜在的相互作用. 关于NAFPD与β细胞功能障碍的关系, 最常见的解释是基于葡萄糖脂质毒性. 在β细胞中, 高血糖通过增加丙二酰辅酶A、减少线粒体β-氧化、从而促进细胞内三酰甘油积累来抑制肉碱-棕榈酰转移酶-1. 此外, IR降低了胰岛素对外周脂肪分解的抑制作用, 从而增加了循环中的游离脂肪酸. β细胞长期暴露于高浓度的游离脂肪酸会导致三酰甘油含量增加、胰岛素基因表达减少、葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少和凋亡风险增加[33]. 糖脂毒性的不良影响导致β细胞功能障碍, 并导致糖代谢状态持续恶化的恶性循环.

几项体外和动物研究表明胰腺脂肪变性与β细胞功能障碍之间存在联系. 胰腺腺泡细胞胰岛素原信号的减少, 如糖尿病, 可能会影响细胞的生存能力和生长, 凋亡, 以及随后的脂肪替代. 在大鼠中, 长期高脂肪饮食可导致胰腺游离脂肪酸增加, 急性炎症反应, 导致腺泡细胞和胰岛受损, 以及胰腺脂肪浸润. 然而, 人类胰腺脂肪变性与β细胞功能障碍之间的关系仍然研究结果不一致. 先前的研究发现糖尿病患者的胰腺体积减少和脂肪变性. 在患有羧基酯脂肪酶突变的非糖尿病非肥胖儿童中, 胰腺脂肪变性反映了糖尿病发病机制中的早期事件. 另外, 一些研究表明, 空腹血糖受损或糖耐量受损的个体的胰腺脂肪含量与胰岛素分泌呈负相关, 但正常血糖或T2DM个体的胰腺脂肪含量与胰岛素分泌呈负相关[34]. 同样, 在年轻肥胖正常血糖个体中, 胰腺脂肪含量与β细胞功能之间没有显著相关性. 这些结果表明, 胰腺脂肪变性的概念在葡萄糖稳态恶化中起着至关重要的作用. 一旦糖尿病发展, 其他叠加胰腺脂肪变性效应的因素可能导致β细胞功能逐渐下降[35].

相比之下, 一些研究发现NAFPD与β细胞功能没有关联. 香港的社区队列研究显示, 在调整肝脏脂肪含量和BMI后, NAFPD与稳态模型评估的β细胞功能之间没有显著的相关性. van der Zijl等[30]使用高血糖钳夹作为β细胞功能的金标准测量方法, 无法在胰腺脂肪含量和β细胞功能之间建立联系, 尽管葡萄糖代谢受损个体的β细胞功能受损伴有胰腺脂肪沉积. Begovatz等[36]的一项研究也获得了类似的结果, 他们发现无论葡萄糖耐量如何, 胰腺脂肪组织浸润和胰岛素对口服葡萄糖激发的第一阶段反应之间没有关联. 关于NAFPD和β细胞功能障碍之间关系的这些矛盾的发现可能是由于方法的差异(包括测量胰腺脂肪含量的技术和评估β细胞功能的方法)或人群年龄和种族的差异所致.

尽管许多研究表明, 随着糖尿病的发展, 胰腺脂肪变性呈上升趋势, 但没有明确的证据表明人类胰腺脂肪变性与β细胞功能障碍之间存在因果关系. 不一致的结果使人怀疑胰腺脂肪变性是否会对β细胞造成脂肪毒性, 或其存在是否仅仅是β细胞功能紊乱的标志[37]. 进一步的大规模纵向研究将有助于研究进展性β细胞衰竭期间胰腺脂肪变性的作用.

2.3 表观遗传与NAFPD和胰腺癌

2.3.1 营养诱导β细胞增殖的表观遗传调控: 基因表达受转录机制和染色质相互作用的调节. 染色质是一种由DNA、RNA和组蛋白组成的复合物, 受到多种表观遗传修饰的影响, 这些修饰在随后的细胞分裂甚至生殖系中都是稳定的. DNA甲基化、组蛋白乙酰化和甲基化是最广泛研究的表观遗传修饰, 尽管其他组蛋白修饰, 包括泛素化、磷酸化、小泛素样修饰剂、核糖基化和氧连接的乙酰葡糖胺以及微小RNA (microRNA, miRNA)和长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)也起

作用.

表观遗传修饰的营养调控: 细胞的表观遗传状态对营养物质的有效性很敏感, 是细胞适应代谢环境的基础. 营养代谢产生关键中间产物, 包括S-腺苷甲硫氨酸、乙酰辅酶A (acetyl coenzyme A, CoA)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸和α-酮戊二酸等, 它们作为修饰染色质和相关因子的所谓"写入者"和"擦除者"的共基质[38-40].

β细胞增殖的表观遗传调控: 染色质甲基化主要在β细胞增殖能力的年龄依赖性下降的背景下进行研究, β细胞增殖能力受表观遗传事件的控制. p16/INK4a (周期蛋白依赖性激酶抑制因子)、p18/INK4c、p14/ARF、p27/KIP1是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 其表达与β细胞增殖下降有关. 组蛋白3赖氨酸(histone H3 lysine, H3K)4和H3K27在INK4a启动子处的甲基化分别被多梳抑制复合物、主要应答细胞(prime responder cell, PRC) 1和PRC2抑制和激活. 在幼年啮齿动物和人类β细胞中, PRC1环指蛋白(ring finger protein, BMI1)和PRC2 zeste增强子同源物2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)高度表达, 导致INK4a抑制. 相反, 在成人β细胞中, BMI1的降低导致组蛋白甲基转移酶混合系白血病的招募, 增加了INK4a启动子的H3K4甲基化. 然而, EZH2在成人β细胞中也会降低, 导致在INK4a启动子处H3K27甲基化缺失. 这些组蛋白标记一起增加了调节β细胞增殖的INK4a基因表达[41]. 与这些发现一致的是, EZH2在成年转基因小鼠中的持续表达阻止了INK4a基因表达的增加和β细胞增殖的相关损失[42]. 此外, PTEN的β细胞特异性缺失(一种PI3K/AKT信号的抑制剂)通过上调细胞周期蛋白D1/E2F/EZH2通路和抑制INK4a的表达来防止老年β细胞的增殖下降[43]. 除了INK4a的年龄依赖性调节外, LIM同源域转录因子Islet-1通过招募组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferase, HMT)来促进β细胞增殖, 后者在细胞周期蛋白D1启动子处增加H3K4甲基化, 增加其转录, 这一途径在老龄大鼠中被下调[44]. 在一项比较青春期和成年小鼠β细胞DNA整体甲基化状态的综合研究中, 发现许多参与增殖的基因的从头甲基化和转录抑制增加[45]. 在这种情况下, 令人惊讶的是, DNA-甲基转移酶3的β细胞特异性缺失对β细胞功能成熟是必要的, 它不会影响β细胞的增殖[46], 并表明与其他DNA甲基转移酶的补偿有关.

调节控制组蛋白乙酰化的酶的活性也会影响β细胞的增殖. 糖结合蛋白(carbohydrate-binding protein, CBP)中丝氨酸436的突变导致了CBP相互作用的增强和CBP反应基因的激活. 这种突变与β细胞增殖和质量增加有关, 但与葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少也有关. 此外, 通过增加组蛋白3/4乙酰化, 暴露于丁酸盐[一种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂]可增加糖尿病大鼠的β细胞增殖和功能, 并改善葡萄糖稳态[47]. 值得注意的是, HDAC的活性不仅限于组蛋白, 而且通过暴露于胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)降低沉默信息调节因子2相关酶1脱乙酰基酶活性, 导致FoxO1转录因子乙酰化增加, 下调其活性并促进β细胞增殖[48].

尽管有充分的证据表明β细胞表观基因组的状态影响了增殖, 但很少有研究涉及表观基因修饰在β细胞增殖营养控制中的作用. 在体内长期暴露于高葡萄糖浓度或棕榈酸酯可改变β细胞功能重要基因的表达模式和相关表观遗传标记[49]. 不幸的是, 在这些研究中没有研究控制增殖的基因. 然而, 参与HMT复合物的肿瘤抑制蛋白多发性内分泌腺瘤蛋白通过PI3K/AKT/FoxO1途径抑制大鼠胰岛体外葡萄糖治疗或成年大鼠葡萄糖输注, 释放对β细胞增殖的抑制作用[50].

β细胞的发育规划: 影响个体长期代谢健康和对糖尿病性损伤反应的表观遗传修饰不仅是新生营养环境的产物, 而且可以在生命早期建立, 特别是在胎儿发育和围产期. 来自荷兰饥荒(1944-1945年冬季)的数据已经成为研究人员解读早期营养不良对成年期代谢性疾病风险的长期影响的温床. 这些研究发现, 孕期的母亲营养不良, 以及产后的中度到重度营养不良, 会增加肥胖和相关并发症的风险, 包括成年T2DM[51]. 在大鼠子宫动脉结扎宫内生长迟缓模型中, 研究了产前发育过程中营养不良对β细胞的影响. 由于β细胞功能和质量的降低, 这些大鼠成年后会患糖尿病. 然后, 作者分析了胰腺-十二指肠同源框(pancreatic duodenal homobox-1, PDX1)转录因子启动子的表观遗传标记, 该基因与β细胞的发育、功能和增殖密切相关. 这些研究强调了组蛋白修饰的改变以及组蛋白脱乙酰基转移酶1 (histone deacetylase l, HDAC1)在胎儿和出生后发育过程中对PDX1转录抑制的作用. 在成年糖尿病发生后, 发现PDX1基因由于启动子甲基化而完全沉默. 有趣的是, 新生儿宫内生长迟缓大鼠对HDAC的抑制逆转了表观遗传学的改变和PDX1表达的减少, 这表明在某些情况下代谢失调可以被逆转. 暴露于母亲营养过剩和糖尿病的后代, 糖尿病风险和β细胞功能和质量也受到影响. 母亲在小鼠中暴露于高脂肪饮食会使雄性后代易患葡萄糖不耐症、IR和β细胞功能和质量下降, 其特征是胰岛素含量和PDX1基因表达降低[52]. 在人类中, 暴露在宫内糖尿病环境中的后代显示出类似的肥胖和胰岛素敏感性, 但与母亲被诊断为糖尿病之前出生的兄弟姐妹相比, 胰岛素对葡萄糖的反应降低. 同样, 在啮齿类动物中, 通过胚胎移植到

Goto Kakizaki大鼠母亲体内, 与移植到正常Wistar大鼠体内的对照组相比, 在胎儿发育过程中暴露在糖尿病环境中的Wistar大鼠在成年期的β细胞质量降低, 葡萄糖耐量受损[53]. 除了发育规划, 在一项开创性的研究中, Ng等[54]结果表明, 大鼠的父系高脂肪喂养通过改变参与β细胞功能和质量的数百个基因的表达, 使其雌性后代易受胰岛素分泌和葡萄糖耐受的损害.

2.3.2 与饮食摄入和胰腺癌风险相关的表观遗传改变: 除了已知的遗传修饰外, 表观遗传修饰在癌症的发展和进展中的作用也变得更加明显. 然而, 仍有有限的证据表明, 在多个研究中或在细节上存在关联.

表观遗传学可以被描述为基因的可遗传变化而不改变DNA序列[55]. DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNA表达是已知的影响基因表达和修饰的表观遗传机制, 与癌症有关[55]. 目前, 关于饮食摄入如何影响胰腺癌的发展和进展存在两个主要假设: (1)某些饮食成分影响IR和胰岛素不敏感的途径; (2)饮食成分通过减少DNA损伤和突变降低氧化应激和炎症[56].

DNA甲基化: DNA甲基化是将甲基(CH3-)添加到胞嘧啶残基的5-碳上. 这种机制是由DNA甲基转移酶家族中的酶催化的. DNA甲基化的主要模式发生在具有高CG核苷酸含量(CpG岛)的DNA片段中, 并且通常位于基因启动子区域附近[57].

在胰腺癌中, CG二核苷酸(CpG岛)的甲基化发生变化时, 经常观察到表观遗传沉默, 这种甲基化发生在肿瘤抑制基因的调节区域和关键的稳态通路中. DNA甲基化模式与癌症发生有关, 已知会干扰基因稳定性和转录[58]. 虽然DNA甲基化的总体效果是改变基因表达, 但它也参与了抑制染色质状态的维持[58,59]. 此外, 有证据表明, 供应和再生甲基群的营养素, 如叶酸, 会影响DNA甲基化的模式.

对DNA甲基化的修饰可以导致细胞内的高甲基化或低甲基化状态. 高甲基化通过影响转录因子的亲和力与过度调节和基因沉默相关[59]. 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2a是第一个在启动子区域进行高甲基化并导致胰腺癌基因沉默的公认肿瘤抑制基因之一. 低甲基化也与胰腺腺癌有关. 低甲基化与染色体丢失增加和基因组不稳定有关, 导致基因和蛋白质表达的调控和促进缺失. 叶酸缺乏与低甲基化有关[60].

一项涉及胰腺导管腺癌(adenocarcinoma of pancreatic duct, PDAC)的通路分析揭示了受DNA甲基化显著影响的通路[61]. 细胞粘附信号通路、刺猬信号通路、TGF-β信号通路、整合素信号通路和Wnt/Notch信号通路是众所周知的关键癌症信号通路, 在胰腺癌中异常甲基化. 腺癌中的DNA甲基化显著影响星状细胞的激活和轴突的引导[62]. 此外, DNA甲基化与糖尿病的发展有关, 影响胰岛、β和α细胞, 导致恶性细胞转化[62].

组蛋白修饰: 组蛋白决定染色质的结构, 并且这种结构的变化影响基因的表达. 组蛋白可进行翻译后修饰, 修饰可促进或阻碍DNA修复蛋白和转录因子[63]. 组蛋白乙酰化和甲基化代表两种表观遗传修饰[64]. 然而, 很少有研究对胰腺癌组蛋白修饰所调节的特定基因进行的研究.

通过组蛋白乙酰化进行的修饰由两个酶家族控制: 组蛋白乙酰转移酶转移一个乙酰基, HDAC转移一个乙酰基. 这些酶在功能中是必不可少的, 包括: 染色体重塑、基因转录和细胞增殖[65]. 业已证明组蛋白甲基化的变化与癌症易感性有关. 在人胰岛细胞中, 组蛋白修饰与基因的激活或抑制有关. 由于组蛋白的改变, 引起粘蛋白家族的基因在胰腺癌中过度表达.

miRNA: miRNA参与基因沉默途径中生物过程的调节[66,67]. 这些分子根据其靶点分为癌基因或肿瘤抑制基因, 从而结合癌基因或肿瘤抑制基因[67]. 少数miRNA在胰腺癌中的表达发生了变化[65,68,69]. 例如, Torrisani等发现肿瘤抑制因子let-7 miRNA在正常胰腺细胞中表达, 但在PDAC样本中明显下调. let-miRNA抑制了多种细胞功能, 包括kras的表达[67]. 在胰腺癌细胞周期和增殖、DNA修复、凋亡、侵袭性和转移过程中发现其他miRNA也有作用[67,68,70-72]. 一些miRNA也与β细胞功能障碍有关, 从而影响与T2DM和潜在胰腺癌相关的胰岛素调节[73,74].

lncRNA: lncRNA是长度超过200个核苷酸的RNA分子, 但不能转化为蛋白质. 只有少数lncRNA具有特征, 但最近的研究发现某些lncRNA与某些癌症特别相关, 如乳腺癌、前列腺癌、肝癌和结直肠癌. lncRNA的表达水平与这些癌症的复发、转移和预后有关[75]. 研究表明, lncRNA具有与表观遗传、转录、细胞生长和凋亡相关的调节功能相关[75,76]. 一些lncRNA即同源框转录反义RNA, HULC, MALAT1, HOXA在末端转录物(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)与胰腺癌有关[76-79]. Chang等人的研究证明了热空气作为支架组装组蛋白修饰复合物的能力. 热空气通过表观遗传修饰调节功能并表现出促肿瘤活性[80]. 然而lncRNA在肝癌高度上调的作用和功能在胰腺癌时的作用则了解甚少. 在Peng等[81]的一项研究中, 与周围正常组织相比, 胰腺癌组织中的HULC上调. HULC也与肿瘤大小、血管侵犯和淋巴结转移有关. MALAT1在胰腺癌中高度表达, 被认为可增强干细胞样表型[77], 其表达与胰腺癌患者的恶性程度显著相关[76]. 据观察, HOTTIP在胰腺癌中具有促癌功能, 与HOTTIP相似, 尽管它们通过不同的途径引起效应, 导致不同基

因组的表达[78]. 越来越多的证据表明lncRNA参与了肿瘤发生和发展的所有阶段. 然而, lncRNA影响胰腺癌的分子机制仍不清楚, 值得进一步研究.

2.4 遗传倾向与NAFPD 脂肪胰腺的遗传易感性尚不清楚. 病例对照研究已经提出了几个MAFLD的致病基因[82,83], 并且含有3个基因变异体rs738409(C>G)(I148M)的pattin样磷脂酶结构域与代谢相关脂肪性肝炎和MAFLD相关的肝细胞癌的发展和进展有很强的关联[84]. MAFLD是NAFPD的一个危险因素[85], 因此MAFLD的致病基因可能与NAFPD的发病有关.

作为T2DM的一个功能性候选基因, CD44基因位于11号染色体短臂, 它是与肿瘤侵袭和转移的相关基因, 已通过一项基于表达的全基因组关联研究进行了鉴定. 众所周知, CD44变异表达与胰腺癌预后不良有关. 此外, 肥胖脂肪组织炎症细胞中CD44表达增加, 抗CD44抗体治疗降低. 在饮食诱导的肥胖小鼠中, 高血糖和改善IR、脂肪炎症和肝脂肪变性, 在缺氧时, CD44在脂肪组织衍生的间充质干细胞中与干细胞抗原-1共同表达, 并增强脂肪分化. 此外, 脂联素基因(adiponectin, ADIPOQ)中的糖尿病相关基因变异体rs1501299(A>C)在ADIPOQ基因中表达. 在日本患者中, 与胰腺癌呈正相关. 这种变异与脂联素水平相关, 低脂联素水平有助于IR.

KK-A^y小鼠由糖尿病KK小鼠与肥胖的A^y小鼠杂交培育而成, 表现出严重的高三酰甘油血症, 该血症源于KK小鼠. 非胰岛素依赖性T2DM在KK小鼠中是多基因的, Suto等发现了导致这些小鼠高脂血症的数量性状位点(quantitative trait loci, QTL). 载脂蛋白A-Ⅱ基因多态性是KK细胞胆固醇QTL产生的原因. 胰腺癌患者血清载脂蛋白A-Ⅱ水平下降. 载脂蛋白A-Ⅱ缺乏可能参与脂肪胰腺的病因学. 正如Yazdi等[86]所评论的, 许多基因突变/单核苷酸多态性与小鼠/人类的肥胖有关, 特别是瘦素-黑素皮质素途径相关基因通过食物摄入和能量消耗与单基因肥胖有关. 其中一些基因也可能参与脂肪胰腺的发生.

据报道, 过度表达丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(异位脂肪储存、肝组织和骨骼肌炎症和纤维化的关键调节因子)的转基因小鼠证实加重了饮食诱导的胰腺脂质的储存[87,88].

业已证明, 脾脏源性IL-10是一种抗炎性细胞因子, 在MAFPD的发展中具有保护作用, 高脂肪饮食诱导的肥胖降低了脾脏的IL-10合成能力, 并加重了小鼠胰腺中的脂肪积累和炎症反应. 因此, IL-10缺乏也可能与脂肪胰腺的病因有关[89].

2.5 氧化应激与ER应激在NAFPD中的作用 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是在正常的生理过程中随着氧的消耗而产生的. 当ROS发挥信号作用时, 当它们的产生超过正常的抗氧化能力时, 这可能会对细胞造成致病性损伤. 这种氧化主要发生在蛋白质中的多不饱和脂肪酸和巯基中, 分别导致脂质过氧化和蛋白质折叠错误. 在氧化应激条件下, ER中错误折叠蛋白的积累增强, 导致ER应激, 这共同导致细胞内稳态的功能障碍. 在快速应激下, 多种类型的防御机制在未折叠蛋白反应(unfolding protein response, UPR)中被激活, 以解决这一不利情况. ER应激引起蛋白质分泌障碍, 并与多种致病性疾病有关, 包括胰腺β细胞胰岛素分泌缺陷和胰腺脂质滴形成加速[90].

ER中错误折叠的蛋白质的积累导致ER应激, 进而导致ER的功能失效. 如果没有适当的ER应激的解决, 受影响的细胞会变得功能紊乱, 如果不能正确解决, 它们就会死亡. 为了避免这种不利的情况, 在这种情况下激活多个防御机制, 称为UPR, 并在防止这种情况下发挥作用, 使细胞从这种致命情况中恢复[90].

内因或外因的多种因素都可能导致ER中错误折叠的蛋白质积累. ROS是在传统的生理过程中伴随着耗氧量产生的, 在炎症、高温和抗氧化系统缺陷等多种病理条件下, ROS的水平会提高, 并导致氧化应激的发生[91]. 低分子量抗氧化化合物和抗氧化酶都能控制ROS的水平, 并将其降低到可接受的范围. 然而, 与细胞质或其他细胞器相比, ER中的抗氧化物水平相对较低, 尽管通过活性还原氧化(氧化还原)反应产生大量过氧化氢[92]. 氧化应激扰乱了通常的氧化蛋白折叠, 导致ER应激和器官衰竭. 因此, 在各种应激状态中, 氧化应激可以发生在任何细胞中, 并且也是ER应激的原因, 它们共同导致致病状态的发展.

2.5.1 氧化应激和ER应激: 超氧化物自由基主要是通过向分子氧的单电子捐赠产生的, 分子氧是介导的酶反应, 如氧合酶或非酶反应, 如糖氧化[93,94]. 虽然过多产生的ROS, 特别是作为信号调节器的刺激功能所产生的过氧化氢, 会导致氧化应激, 从而对细胞功能产生各种影响. 将一个不成对的电子和氧一起转移到不饱和脂质中会引起脂质过氧化, 然后引发一个自由基连锁反应. 超氧化物作为自由基不具有反应性, 但它可能通过一种称为Fenton化学的反应引发更具反应性的自由基的产生, 这种反应是由一个电子向过渡金属离子(如Fe^{3+})捐赠而引发的[95]. 生成的Fe^{2+}与过氧化氢反应, 产生羟基自由基, 羟基自由基是最有害的分子之一, 它氧化含有不饱和脂肪酸的脂质、核酸中的碱和蛋白质.

2.5.2 ER中氧化应激的来源: 根据消耗的氧分子数量, 线粒体通常被认为是产生ROS的主要来源. 线粒体相关膜似乎是这些细胞器从线粒体向ER传递和提供ROS

的地方[96]. NADPH氧化酶(reduced coenzyme II oxidase, NOX)是ROS的另一个来源, 经常引起氧化应激, 特别是在炎症条件下[97]. 在线粒体之后, ER是消耗分子氧最多的细胞器, 因为有几个氧合酶与这个细胞器有关. 虽然大多数氮氧化物分子位于质膜中, 并作为主要的ROS产生超氧化物, 但作为一种ER驻留酶, NOX4面对ER腔, 通过氧分子的两个电子还原释放过氧化氢[98]. 细胞色素P450主要与ER膜相关, 并将ROS释放到细胞质[99]. 然而, 这些基因选择性地表达在组织中, 如肝脏和类固醇生成器官. 同时, ER氧化酶1 (endoplasmic reticulum oxidase 1, ERO1)也消耗了ER内部的氧分子, 它参与了大多数细胞中的氧化蛋白质折叠, 如上所述. 事实上, ER是产生最高水平过氧化氢的细胞器. 由于ERO1介导的氧化蛋白折叠, 在蛋白质分泌增强的条件下, 过氧化氢水平增加[100]. 在长期的高血糖条件下, 胰岛素生成维持在高水平, 过氧化氢水平也保持在高水平, 这可能导致氧化应激和胰腺β细胞内的ER应激, 最终导致胰岛素分泌异常. 过氧化氢也可能来自除ERO1催化蛋白二硫异构酶氧化以外的其他细胞室或反应[101].

2.5.3 保持ER平衡以抵抗氧化应激的机制: 为了避免氧化应激, ROS要么通过与低分子量抗氧化剂(如谷胱甘肽和维生素C)的相互作用而消除, 要么通过抗氧化酶转化为活性较低的化合物. 超氧化物被超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)完全转化为过氧化氢. 在消除过氧化氢的情况下, 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH peroxidase, GPX)和过氧化物还原蛋白(peroxiredoxin, PRDX)(由各自的基因家族编码)在很大程度上有助于过氧化氢的还原性解毒传统的GPX利用GSH作为电子供体, 而PRDX主要利用硫氧还蛋白[102]. 细胞外SOD3和血浆型GPX (GPX3)在ER中的产生方式与其他分泌蛋白相同. 然而, 虽然其中一些可能被保留在ER腔内, 但大多数是排泄出来的. 因此, 与细胞质和线粒体相比, ER中的抗氧化系统只有少数.

2.5.4 氧化/ER应激在NAFPD中的作用: 目前尚无胰脂肪变性中氧化应激与ER应激的协同作用的报道. 鉴于MAFLD与NAFPD在发病机制上有许多相似之处, 因此推测有相似的应激机制. 从MAFLD研究来看, ER应激诱导类固醇调节元素-结合蛋白(sterolregulatory element-binding protein, SREBP)的激活, 这一事实反过来表明, 在氧化应激条件下, SREBP介导的脂肪生成也被激活. 事实上, 氧化应激诱导SREBP1C活化和脂质积累. 因此, 氧化应激和ER应激相互依赖地刺激三酰甘油和胆固醇的从头合成和积累, 但在另一方面, 抑制脂蛋白的分泌. 由于细胞培养通常在大气氧气下进行, 因此在原代肝细胞中观察到SREBP 1的自发激活以及基因脂肪酸合成酶、CoA羧化酶和硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl CoA desaturase, SCD)1的相关表达, 并且在SCD1敲除肝细胞中这一现象得到了显著增强[103]. 为了排泄富含三酰甘油的脂蛋白, 适当氧化折叠载脂蛋白是必不可少的. 事实上, 氧化应激似乎抑制脂蛋白分泌, 这很可能是由于载脂蛋白B折叠错误和微粒体转移蛋白功能受损引起的[104]. 刺激脂肪生成和抑制脂蛋白分泌将协同提高脂滴积累, 从而导致肝脏脂肪变性的发生. 最近的观察表明, 与单基因敲除小鼠相比, SOD1和PRDX4的双基因敲除导致肝脏损伤加重, 这进一步支持了处理肝脏脂肪变性中氧化应激和ER应激的相互依赖的工作[105].

过多的ROS会导致ER中蛋白质折叠错误, 从而导致ER应激. ER膜中激活转录因子6 (activating transcription factor 6, ATF6)和SREBP的前体形式通过一个独立的机制转运到高尔基体, 但通过位点1蛋白酶和位点2蛋白酶在高尔基体被蛋白水解激活, 转录活性ATF6和SREBP随后转移到细胞核. 当ATF6通过激活参与UPR的基因发挥保护作用时, SREBPS激活参与脂肪生成和类固醇生成的基因, 这可能导致非酒精性脂肪肝的发展.

对MAFLD患者脂肪酸代谢的检查表明, EF在从禁食状态向喂养状态转变过程中无法调节脂肪生成的变化是导致这一现象的潜在机制. 禁食不仅会在其他主要参与活性β-氧化的组织中诱导脂质滴的形成. 与野生型小鼠相比, 喂食高脂肪饮食会导致SOD1基因敲除小鼠胰腺和肠上皮中的脂质滴积聚更强烈[106], 空腹不仅会对胰腺造成严重和不可逆转的损害, 还会对其他有氧器官造成严重和不可逆转的损害[107,108]. 因此, 禁食可能也加重这些器官的氧化损伤, 成为NAFPD的严重致病因素.

在MAFLD研究发现, 如果脂质积累对肝脏不利, 为什么在ER应激的情况下, 不饱和脂肪酸会导致脂肪生成升高?我们有一个线索可以证明, 与正常饮食的小鼠相比, 食用含高热量饮食的猪油会增加脂质滴的积累, 但会延长SOD1缺乏小鼠的寿命[109]. 这是出乎意料的, 因为脂肪的积累通常被认为是肝功能恶化的因素. 基于这些观察, 我们假设在氧化应激下积累的脂质滴可能对ROS的肝毒性作用具有保护作用. 事实上, 实验数据表明, 短暂积累在肝脏中的脂质具有保护作用, 可以防止由小鼠体内的肝毒性硫代乙酰胺和培养细胞中的过氧化氢造成的氧化损伤[110]. 因此, ER应激条件下脂质的积累也可被视为肝细胞对氧化应激条件的适应性反应[111], 尽管处于更高级阶段的肝脂肪变性是危险的, 应适当治疗. NAFPD时胰脂肪变性中氧化应激与ER应激的协同作用有待研究.

2.6 肠道微生物与NAFPD 胰腺传统上被认为是一个无菌器官, 长期以来人们一直认为大多数微生物不能在含

有大量蛋白酶的高碱性胰液中存活. 然而, 与正常胰腺组织相比, 使用16S rRNA荧光探针和qPCR发现PDAC患者胰腺内细菌增加了1000倍. 提示胰腺内细菌增加可能与胰腺癌发病相关.

已往认为胰腺不存在微生物, 经过近几年的研究发现胰腺存在自己的微生物群, 且通过鼠实验模型发现得到证实, 并认为这些微生物群在各种胰腺疾病的发病中起到至关重要的作用. 但胰腺的正常菌群组成至今尚未确立. 总之, 人类胰腺含有一个微生物群, 但其群落组成无法区分正常和疾病状态. 现有证据表明, 肠道微生物群的改变决定了生态失调和细菌易位, 然而, 肠道生态失调是否是这种病理状况的原因或影响尚不清楚.

有关NAFPD时的菌群改变到目前为止仍很少研究报告, 大多是与胰腺炎、胰腺癌的胰腺菌群组成和肠道菌群方面改变的研究.

尽管目前尚无肠道菌群与NAFPD相关的直接证据, 但从有关研究证实了肠道菌群在NAFPD 发病上的作用[112]. NAFPD时肠道菌群失调, 由于肠道屏障功能障碍, 造成内毒素血症、大量炎性小体各种细胞因子的释放、先天和适应免疫改变等在NAFPD发病机制上的作用值得深入研究.

3 NAFPD影像诊断现状

组织学和生化测量是评估胰腺脂肪变性的最直接和有效的方法. 与三酰甘油在肝细胞中积聚的肝脏不同, 胰腺脂肪变性在组织学上以脂肪细胞浸润和腺泡和胰岛细胞中的细胞内脂肪沉积为特征. 然而, 由于在尸检中很难获得足够的胰腺标本和快速的自溶, 因此没有使用二分法的组织病理学来定义“脂肪胰腺”. 最近, 一些成像技术, 包括US、CT、MRI和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS). MRS已被用于检测胰腺脂肪变性. 然而, 对于胰腺脂肪含量的体内定量“金标准”还没有达成共识.

在动物研究中, US检查是唯一适用的影像学检查方法, 因此, 胰腺US诊断具有很高的实用性.

腹部US检查是一种无创、成本较低的NAPFD诊断方法. 在大多数研究中, 使用腹部US诊断NAPFD的标准是胰腺体的回声高于肾脏的回声, 后者在代谢上比肝脏更稳定. 胰腺脂肪变性的主要特征是胰腺内脂肪细胞数量增加, 脂肪细胞的产生可能比三酰甘油渗入肝细胞容易. 脂肪细胞的大小更适合于散射超声波束, 用来形成实质器官的US图像, 而不是细胞内三酰甘油. 这可能是肝脏和胰腺US检查结果不同的原因. 由于胰腺不能在同一声窗内直接与肾脏进行比较, 因此检查人员需要比较肝脏和肾脏之间以及肝脏和胰腺之间的回声差异, 以获得一个客观的胰腺-肾脏回声对比. 然而, 由于胰腺位于腹膜后间隙, 上覆的肠道气体或肥胖会使胰腺变得模糊. 因此, 腹部US对胰腺的评估高度依赖于操作人员的技能以及机器的质量[113].

US内镜可以提供整个胰腺的详细图像, 同时实时比较胰腺与相邻器官的回声. 根据胰腺实质和胰管边缘的回声, 利用US内镜对NAFPD强度进行分类的一些分级系统已被报道. 虽然腹部US和US内镜是筛查NAFPD的经济有效的方法, 但它们不能准确地量化胰腺脂肪变性的程度. Lesmana等[114]共招募162名患者(75名女性和87名男性)进行数据库分析. 43名患者(26.5%)发现胰腺恶性肿瘤, 53名患者(32.7%)发现脂肪性胰腺, 这在胰腺癌患者中很常见. 基于逻辑回归分析, 年龄、性别、糖尿病和慢性胰腺炎等因素均未被发现是胰腺恶性肿瘤的重要危险因素, 其中脂肪性胰腺是胰腺癌的唯一重要危险因素.

结论是胰腺癌患者中NAFPD的患病率很高. 未来的研究可以证明, US内镜是否可以作为早期检测NAPD患者胰腺恶性肿瘤的筛查工具; 还需要一项队列前瞻性研究, 以明确脂肪胰腺和胰腺癌之间的因果关系.

CT的胰腺脂肪变性量可以用Hounsfield单位进行评估. CT显示, 与脾脏相比, 脂肪胰腺的衰减率有所降低. 然而, CT在NAFPD诊断中的临床价值仍有争议. 一些研究表明, CT对判断胰腺脂肪变性的价值比其他图像低. 为了比较腹部US的回声和客观的Hounsfield单位的CT, Lee等发现, 有或没有NAPFD的个体在临床和生化参数上没有统计学上的显著差异. 腹部US和CT中的这种不一致的发现可能是由于胰腺脂肪组织浸润的分布不均匀, 导致不同的模式, CT的Hounsfield单位差异很大. 相反, Kim等报道了CT时胰腺的衰减与组织学胰腺脂肪分数呈良好的负相关, 认为CT是定量胰腺脂肪含量的可靠方法.

MRI评价, 为了确定胰腺脂肪变性的严重程度, 采用T1W和T2W序列测量脂肪变性面积占总胰腺体积的百分比, 并分为3个等级: 整个胰腺组织的脂肪变性评分为1: 0%-33%, 整个胰腺组织的脂肪变性评分为2: 34%-66%, 整个胰腺组织的脂肪变性评分为3: 67%-100%[115].

有关胰腺脂肪堆积的研究表明, 脂肪变性的几率随着年龄的增长而增加. 在胰腺退化过程中发现的脂肪积累被认为是导致随着年龄增长脂肪变性发病率增加的原因.

目前, 有强有力的证据表明, MRI和MRS可用于胰腺脂肪变性的检测和量化. 与CT一样, MRI和MRS是非侵入性和可重复性的技术, 用于测量整个胰腺的脂肪含量. MRI是基于脂肪和水之间的信号差异, 而MRS是基

于质子共振频率的差异. MRS测量的胰腺脂肪含量与胰岛内三酰甘油浓度的生化测定有很好的相关性, 考虑到MRS测量的整个胰腺中的脂肪含量是胰岛脂肪含量的一个有用的替代标记物. 然而, MRI和磁共振波谱仍有一些局限性, 如成本高、扫描时间长以及周围内脏脂肪对磁共振化学位移伪影的敏感性有关等.

评估胰腺脂肪变性的最佳成像技术是MRI. MRI可以通过多种方法测量胰腺脂肪. 三种最常见的方法是相位对相法、Dixon法和光谱空间激发技术. Wong等[116]使用脂肪水MRI和质子磁共振波谱, 发现香港中国志愿者的脂肪变性患病率约为16%. 在这项研究中, 发现中心性肥胖、高三酰甘油血症和高铁蛋白血症与脂肪胰腺有关. 他们还指出, 患有脂肪性胰腺的人IR增加, 但没有明显的β细胞功能障碍. 质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)技术主要包括基于MRS的PDFF (MRS-PDFF)和基于MRI的PDFF (MRI-PDFF)两大类. 研究提示, MRI-PDFF检测脂肪变的能力优于CAP.

在3.0-T磁共双回声成像是一种常规的临床磁共振序列, 受脂肪定量中T1和T2*松弛效应的影响. 振成像下, T1和T2*松弛效应对胰腺脂肪定量的单独影响尚未详细报道. Yuan等[115]通过3.0-T磁共振双回波成像, 验证T1和T2*弛豫对胰腺脂肪定量的影响, 并探讨简化的校正策略, 以便于临床应用.

Weisbeck等[117]对来自普通人群的685名健康志愿者分别进行了脂水磁共振和质子磁共振波谱测量. 在没有明显饮酒或代谢综合征的受试者中, 90%的受试者的胰腺脂肪含量在1.8%-10.4%之间. 使用正常上限10.4%, 110例(16.1%; 95%CI 13.3%-18.8%)受试者有脂肪胰腺. 在多变量分析中, 高铁蛋白、中心性肥胖和高三酰甘油血症是脂肪性胰腺的独立因素. 同时患有脂肪胰腺和脂肪肝的受试者比单独患有这两种疾病的受试者有更高的HOMA-IR. 调整肝脏脂肪和BMI后, 脂肪胰腺与HOMA-β无相关性.

最近, 各种MRI和MRS技术被用于测量胰腺脂肪. 不少学者推荐选择基于化学位移的梯度回波MRI技术来测量PDFF, 因为它比传统方法更精确.

4 结论

随着肥胖的流行, NAFPD已成为日益严重的健康问题, 值得进一步关注. 新的研究表明, NAFPD不仅应被视为脂肪的惰性积累, 而且还应被视为糖代谢紊乱的早期标志物.

目前人们对非酒精性胰病的研究刚刚起步, 它对胰腺疾病和系统疾病尤其是与代谢疾病的相关性了解甚少, 有待今后大力开展研究. NAFPD的名称与代谢相关脂肪性肝病一样, 也存在许多不确切之处, 有待今后研究认识提高的基础上得到合理的修正.

4.1 加强NAFPD发病机制的研究 关于NAPFD还有很多问题尚不清楚. 需要进一步的纵向研究来探索NAPFD的详细机制并验证其临床意义. 未来的研究必须集中于追踪胰腺脂肪变性动态变化中病理生理事件的时间序列, 从而揭示NAFPD在糖尿病和相关代谢紊乱发展中以及癌相关机制中的作用. 当今关于胰腺脂肪变性的研究很少, 其病理生理机制仍不清楚. 许多以前的研究表明, 慢性高脂肪饮食增加了胰腺游离脂肪酸和脂质过氧化, 这与胰腺损伤和激活的胰腺星状细胞合成胶原有关, 并诱导大鼠胰腺细胞的氧化损伤和纤维化[117,118]. 与大鼠的研究结果相似, 人胰腺中的脂肪积累可能是纤维化的危险因素, 包括急性和慢性炎症.

肠道微生物群是黏膜免疫系统发育和调节的关键. 它在几种生理功能、炎症信号的调节和对感染的保护中起着中心作用. 在健康状态下, 共生体和病原体之间有一个完美的平衡, 微生物群和免疫系统相互作用以维持肠道内环境平衡. 这种平衡的改变被称为生态失调, 它决定了肠道细菌的过度生长, 从而导致肠道屏障的破坏和病原体的系统易位. 人们认为影响胰腺的炎症和肿瘤过程可能与肠道生态失调有关. 越来越多的研究证据证实肠道生态失调与各种胰腺疾病之间存在相关性, 但尚不清楚生态失调是病因还是后果.

肠道微生物群是黏膜先天和适应性免疫系统发育和调节的核心, 通过维持肠道完整性和调节肠道屏障通透性, 在预防病原微生物方面发挥着重要作用. 肠道微生物群、免疫系统和肠上皮屏障之间平衡的破坏导致了一种称为生态失调的病理状态. 近年来, 有几种疾病和功能失调与肠生态失调有关, 包括乳糜泻、炎症性肠病和肠易激综合征以及其他疾病. 以类似的方式, 肠道微生物群可能参与胰腺疾病的发病机制[112]. 新近几年的研究指出, NAFPD与胰腺的炎症和癌密切相关. 当前的研究认为NAFPD时由于肠道微生物生态失调, 肠道屏障功能障碍引起肠通透性增高(肠漏), 产生细菌过度生长, 内毒素血症, 细菌易位, 先天和适应免疫异常, 大量细胞因子的生成与释放, 造成细胞和机体损伤, 致使疾病发生或加[119]. 此外, 一些研究还研究了急性胰腺炎期间炎症模式与微生物群组成之间的关系. 一般来说, 在急性胰腺炎期间, 肠杆菌科和厚壁杆菌科的病原菌增加, 有益的拟杆菌和乳酸杆菌减少. 一项多中心前瞻性临床研究, 结果表明, 厚壁杆菌门(乳酸杆菌目)的致病性肠球菌增加, 而放线菌门(双歧杆菌目)的双歧杆菌减少. 此外, IL-6血清水平直接与肠杆菌科和肠球菌数呈负相关, 与双歧杆菌和梭状芽孢杆菌群XI数成反比. 证

明肠道微生物群改变的程度可以预测胰腺炎的严重程度和系统并发症的发生. 肠道微生物生态失调可影响体重和肥胖、组织促炎活性、外周IR等. NAFPD可加重急性胰腺炎的严重程度, 可能影响胰腺内分泌和外分泌功能, 易患胰腺癌[120].

目前尚无肠道微生物引起NAFPD的详细报道, 有待今后作更深入的研究.

4.2 搞清NAFPD在糖尿病和相关代谢中的作用 体外和动物研究表明, NAFPD可能通过影响IR和β细胞功能障碍而导致糖代谢紊乱. 然而, 人类的数据仍然没有定论. 迄今为止, 支持NAFPD对葡萄糖稳态的长期影响的证据还不充分, 关于NAFPD与糖代谢之间的关系还有很多尚不清楚之处. 需要进一步的从纵向研究来探索NAFPD的详细机制并验证其临床意义[120]. 相比之下, 过去大多数关于NAFPD的研究仅仅集中在一个时间点上的胰腺脂肪含量, 忽略了个体脂敏感性程度的影响. 未来的研究必须集中于追踪胰腺脂肪变性动态变化中病理生理事件的时间序列, 从而揭示NAFPD在糖尿病和相关代谢紊乱发展中的作用.

4.3 脂肪代谢-β细胞功能与NAFPD 饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)与不良健康影响有关, 包括棕榈酸、肉豆蔻酸和硬脂酸. 棕榈酸是人体内最常见的饱和脂肪酸. 另一方面, 不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid, UFA)一般与预防β细胞凋亡、调节血浆葡萄糖浓度、提高胰岛素敏感性等保护作用有关, 可分为单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFAs)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs).

SFA与细胞凋亡有广泛的关系, 这与包括T2DM在内的几种代谢疾病有关, 特别是细胞凋亡增加引起的β细胞质量下降与棕榈酸有关. 棕榈酸引发的脂肪毒性影响β细胞对细胞外葡萄糖的反应, 导致胰岛素原的积聚和ER应激, 从而导致机体能量代谢失衡. 另一方面, 棕榈油酸和油酸等UFA可以逆转或防止过量SFA造成的损害. MUFAs已经证明可以控制β细胞参数, 如葡萄糖刺激胰岛素分泌和胰岛素含量. 此外, 控制性补充PUFAs可优化血浆胆固醇和三酰甘油水平, 提高胰岛素敏感性. 考虑到新生脂肪生成是棕榈酸盐的一个重要来源, 这可能会导致T2DM患者的健康和改善饮食治疗的发展. 进一步的研究需要确认UFAs在疾病中的治疗作用. 尽管如此, 证据明确表明, 饮食方法, 而不是药理学, 可以改善并可能阻止T2DM和其他代谢疾病的发展[121].

证据表明, 营养环境通过改变β细胞表观基因组影响糖尿病风险. 从这个角度来看, 需要解决一些问题. 首先, 尽管高脂血症和β细胞补偿之间的因果关系在多年前就已被假定, 但尚未对其潜在机制进行彻底的分析. 应用非靶向脂源性方法在血浆样本和与人类和啮齿动物β细胞补偿相关的胰岛中识别脂质种类, 并结合阐明控制β细胞增殖的脂质信号的研究, 可能有助于解决这一问题. 其次, 尽管在β细胞中加入了多种途径, 包括LKB1/AMPK/MTOR、碳水化合物反应元件结合蛋白和Ca^{2+}信号, 并参与了葡萄糖诱导的增殖, 但将这些信号与胰岛素需求驱动信号(如ER应激)以及IR诱导因子, 如丝氨酸蛋白酶抑制剂整合在一起的统一假设. 最后, 需要利用这些途径的知识及其与β细胞表观基因组的相互作用, 寻找新的途径来增强β细胞补偿, 以预防或延缓糖尿病的发生[122].

4.4 做好无创影像诊断 目前US技术在脂肪变定量检测中的主要进展是受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP). 超声波在脂肪变的肝实质传播过程中, 会出现显著的衰减, 而且脂肪变越严重, 这种声波衰减越显著. 因此, 检测超声波的衰减值, 根据物理学原理就可以计算出肝脂肪变的程度, 这就是CAP建立的基本原理. 由于研究人群的差异, 各个队列得到的CAP诊断界值并不完全一样, 各指南目前也尚未推荐一个公认的诊断界值. 目前尚无大系列NAFPD CAP的检查分析报告, 需要加强这一方面的检查工作, 力求早日得到统一诊断标准.

评估胰腺脂肪变性的最佳成像技术是MRI. 磁共振PDFF可见基于磁共振的肝脏脂肪定量检测技术其准确性仅次于作为金标准的病理学. 目前需要积累更多的检查数据.

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)是一种新近出现的纤维化无创诊断技术. MRE检查不会受到肥胖、腹水和间位结肠的限制, 不受操作者影响, 而且可以观察整个肝脏、胰腺及其他腹腔脏器的情况. 由于MRE也是测量的胰腺硬度, 因此也会受到胰腺炎症的影响, 研究显示MRE值与炎症活动度显著相关. 目前MRI-PDFF的诊断尚未普遍开展, 需要积累更多检查及时总结经验.

4.5 加强NAFPD的防治 尽管目前对NAFPD的治疗研究不多, 但饮食和运动是NAFPD防治的中心环节, 并得到一致的共识. 有关饮食制度应结合各地区和民族的生活习惯加以分配, 不能千篇一律, 以达到能量总要求为标准. 运动也应量力而行, 结合各自的身体状况选择切实可行的运动方式, 不管采取何种形式以有氧运动为准则, 避免剧烈运动和疲劳.

药物治疗上目前无重大进展. 针对微生物为基础的治疗当前集中在益生菌的治疗上. 可显著减少氧化应激和细胞因子的产生, 改善患者的胰腺功能. 一个潜在的机制是益生菌改变肠道微生物群的组成, 从而减少生态

失调、肠道通透性、细菌移位、内毒素血症, 从而改善NAFPD. 但缺乏大系列临床对照研究加以验证. 并期待开发新的益生菌菌株和相关产品出现. 靶向炎症治疗包括虾青素、亚麻子油、石榴、槲皮素、水甘油卟啉等值得进一步研究和开发应用.

近年提出GLP-1受体激动剂治疗糖尿病和NAFPD有新的进展. 当肠促胰岛素激素-GLP-1随后被证明在对营养摄入的反应中占胰岛素分泌的70%时, 其作为T2DM治疗靶点的潜力得以实现[123].

研究证实GLP-1不仅可降低血糖, 还具有减肥和降低心血管风险作用. 目前, 全球范围内已经上市的GLP-1激动剂有7种, 据2017年销售统计来看, 以利拉鲁肽和杜拉鲁肽销售最多, 分别占销售量的56.4%和20.3%. 值得开发和进一步研究[124,125].

胰纤维化是NAFPD的重要病理结局, 因此, 一直不能放松对纤维化的治疗. 过去常用的抗氧化剂可以使用, 但疗效并不确切. 新近降低胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)增殖与活化, 目前正在研究或应用的药物有: 索拉非尼、沙格雷、人类骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cell, BMSC). BMSC通过细胞间的接触抑制Toll样受体4/NF-κB通路而抑制PSC活化和增殖.

基因治疗的疗效也不确切, 目前研究和使用较多的是病毒性载体, 占全部载体70%以上. 但也缺乏大数据临床对照研究, 许多问题有待进一步研究.

随着对胰纤维化机制的认识深入, 越来越多纤维化起始阶段和进展阶段的调节基因将被逐渐发现. 胰纤维化过程是一个复杂动态多基因参与的过程, 已经发现针对不同环节靶点基因调控可以呈现出协同效应, 所以在将来, 应大力加强胰纤维化基因治疗的研究, 逐步实现胰纤维化逆转、结构重建和恢复正常的最终治疗目的. 相信在不久的将来, 基因治疗将为胰纤维化的治疗提供新的治疗策略.

总之, 随着NAFPD研究的深入, 对NAFPD认识的提高, 这为全面开展对NAFPD的研究打下了基础. NAFPD从目前流行病学资料来看, 是一种常见病、多发病, 初步认为它是代谢综合征的组成部分, 但它对人类健康与疾病的影响的了解相差甚远, 因此, 为了人类健康, 全面开展NAFPD的研究刻不容缓, 今后需要我们加强从基础到临床作全方位、多学科深入地开展研究, 期待不久将来能在NAFPD 的防治上有新的突破.

5 参考文献

1 Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 10 [PMID: 30732577 DOI: 10.1186/s12199-019-0763-2]

2 Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2658-2667 [PMID: 28791556 DOI: 10.1007/s10620-017-4700-1]

3 Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, Son BK, Kim SH, Jo YJ, Park YS, Kim YS. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1869-1875 [PMID: 19370785 DOI: 10.3748/wjg.15.1869]

4 Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11293 [PMID: 29953011 DOI: 10.1097/MD.0000000000011293]

5 Wang D, Yu XP, Xiao WM, Jiao XP, Wu J, Teng DL, Wu KY, Zhang M, Zhu QT, Liu XN, Ding YB, Lu GT. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatology* 2018; 18: 263-268 [PMID: 29477252 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.004]

6 Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 735-747 [PMID: 28371475 DOI: 10.1111/jdi.12665]

7 Pham YH, Bingham BA, Bell CS, Greenfield SA, John SD, Robinson LH, Eissa MA. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med J* 2016; 109: 196-198 [PMID: 26954660 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000432]

8 Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017; 69: 1-13 [PMID: 28285638 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.012]

9 Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 174 [PMID: 26652175 DOI: 10.1186/s12876-015-0404-1]

10 Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311: 806-814 [PMID: 24570244 DOI: 10.1001/jama.2014.732]

11 Kredel LI, Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 2014; 5: 462 [PMID: 25309544 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00462]

12 Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, Boffetta P, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Palli D, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, van den Berg S, Peeters PH, Braaten T, Weiderpass E, Quirós JR, Travier N, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Lindkvist B, Regner S, Werner M, Sund M, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Norat T, Wark PA, Riboli E, Nöthlings U. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013; 132: 645-657 [PMID: 22618881 DOI: 10.1002/ijc.27645]

13 WHO. Controlling the global obesity epidemic, 2003. Available from URL: http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/

14 WHO. Obesity and overweight, 2015. Available from: URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

15 Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS,

Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-781 [PMID: 24880830 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8]

16 Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006; 38: 64-80 [PMID: 16448990 DOI: 10.1080/07853890500401234]

17 Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res* 2016; 9: 87-91 [PMID: 28058076 DOI: 10.14740/gr731w]

18 Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7660-7675 [PMID: 27678349 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7660]

19 Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, Dahlbom M, Roomp K, Anderwald CH, Meissnitzer M, Schneider R, Forslund A, Widhalm K, Bergquist J, Ahlström H, Bergsten P, Weghuber D, Kullberg J. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity. *Pancreas* 2017; 46: 358-365 [PMID: 27941426 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000771]

20 Singh RG, Yoon HD, Poppitt SD, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33 [PMID: 28730683 DOI: 10.1002/dmrr.2918]

21 Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, AguilaMB, Mandarim-de-Lacerda CA. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 212-223 [PMID: 20490316 DOI: 10.3164/jcbn.09-83]

22 Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Zoico E, Bambace C, Antonioli A, Pozzi Mucelli R, Zamboni M. Effect of moderate weight loss on hepatic, pancreatic and visceral lipids in obese subjects. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e32 [PMID: 23449531 DOI: 10.1038/nutd.2012.5]

23 Malli A, Li F, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z, Hussan H, Krishna SG. The Burden of Systemic Adiposity on Pancreatic Disease: Acute Pancreatitis, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease, and Pancreatic Cancer. *JOP* 2017; 18: 365-368 [PMID: 29491829]

24 Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, Li JT, Song LY, Peng H, Wen MM. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology* 2016; 16: 578-583 [PMID: 27050733 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.008]

25 Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, Caccialanza R, Gianotti L. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016; 32: 1231-1237 [PMID: 27261062 DOI: 10.1016/j.nut.2016.04.002]

26 Sturk A, van Deventer SJ, Wortel CH, Levels JH, ten Cate JW, Büller HR, Sanders GT. Detection and clinical relevance of human endotoxemia. *Z Med Lab Diagn* 1990; 31: 147-158 [PMID: 2368470 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.012]

27 Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 277-304 [PMID: 28585204 DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_12]

28 Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomäki V, Kalliokoski KK, Kujala UM, Kaprio J, Heinonen OJ, Komu M, Parkkola R, Ahotupa M, Lehtimäki T, Huupponen R, Iozzo P, Nuutila P. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol* 2011; 54: 545-552 [PMID: 21112658 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.029]

29 Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, Monti L, Stronati L, Alisi A, Nobili V. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 656-662 [PMID: 26201937 DOI: 10.1111/cen.12862]

30 van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, van Raalte DH, Muskiet MH, Pouwels PJ, Blaak EE, Diamant M. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 459-467 [PMID: 21084401 DOI: 10.1210/jc.2010-1722]

31 Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490 [PMID: 21270204 DOI: 10.2337/dc10-0760]

32 Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, Di Francesco V, Barillari M, Pozzi Mucelli R, Zamboni M. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1747-1754 [PMID: 21593811 DOI: 10.1038/oby.2011.114]

33 Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontés G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 289-298 [PMID: 19715772 DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.08.006]

34 Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 200-205 [PMID: 20225188 DOI: 10.1002/dmrr.1073]

35 Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490 [PMID: 21270204 DOI: 10.2337/dc10-0760]

36 Begovatz P, Koliaki C, Weber K, Strassburger K, Nowotny B, Nowotny P, Müssig K, Bunke J, Pacini G, Szendrödi J, Roden

M. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia* 2015; 58: 1646-1655 [PMID: 25740696 DOI: 10.1007/s00125-015-3544-5]
37 van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 478-485 [PMID: 20489606 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef]
38 Fan J, Krautkramer KA, Feldman JL, Denu JM. Metabolic regulation of histone post-translational modifications. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 95-108 [PMID: 25562692 DOI: 10.1021/cb500846u]
39 Janke R, Dodson AE, Rine J. Metabolism and epigenetics. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2015; 31: 473-496 [PMID: 26359776 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100814-125544]
40 Su X, Wellen KE, Rabinowitz JD. Metabolic control of methylation and acetylation. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 30: 52-60 [PMID: 26629854 DOI: 10.1016/j.cbpa.2015.10.030]
41 Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic β-cell proliferation. *Biochimie* 2017; 143: 10-17 [PMID: 28987628 DOI: 10.1016/j.biochi.2017.09.017]
42 Zhou JX, Dhawan S, Fu H, Snyder E, Bottino R, Kundu S, Kim SK, Bhushan A. Combined modulation of polycomb and trithorax genes rejuvenates β cell replication. *J Clin Invest* 2013; 123: 4849-4858 [PMID: 24216481 DOI: 10.1172/JCI69468]
43 Zeng N, Yang KT, Bayan JA, He L, Aggarwal R, Stiles JW, Hou X, Medina V, Abad D, Palian BM, Al-Abdullah I, Kandeel F, Johnson DL, Stiles BL. PTEN controls β-cell regeneration in aged mice by regulating cell cycle inhibitor p16ink4a. *Aging Cell* 2013; 12: 1000-1011 [PMID: 23826727 DOI: 10.1111/acel.12132]
44 Yang Z, Zhang Q, Lu Q, Jia Z, Chen P, Ma K, Wang W, Zhou C. ISL-1 promotes pancreatic islet cell proliferation by forming an ISL-1/Set7/9/PDX-1 complex. *Cell Cycle* 2015; 14: 3820-3829 [PMID: 26176407 DOI: 10.1080/15384101.2015.1069926]
45 Avrahami D, Li C, Zhang J, Schug J, Avrahami R, Rao S, Stadler MB, Burger L, Schübeler D, Glaser B, Kaestner KH. Aging-Dependent Demethylation of Regulatory Elements Correlates with Chromatin State and Improved β Cell Function. *Cell Metab* 2015; 22: 619-632 [PMID: 26321660 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.025]
46 Dhawan S, Tschen SI, Zeng C, Guo T, Hebrok M, Matveyenko A, Bhushan A. DNA methylation directs functional maturation of pancreatic β cells. *J Clin Invest* 2015; 125: 2851-2860 [PMID: 26098213 DOI: 10.1172/JCI79956]
47 Khan S, Jena GB. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat. *Chem Biol Interact* 2014; 213: 1-12 [PMID: 24530320 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.02.001]
48 Bastien-Dionne PO, Valenti L, Kon N, Gu W, Buteau J. Glucagon-like peptide 1 inhibits the sirtuin deacetylase SirT1 to stimulate pancreatic β-cell mass expansion. *Diabetes* 2011; 60: 3217-3222 [PMID: 22013015 DOI: 10.2337/db11-0101]
49 Ishikawa K, Tsunekawa S, Ikeniwa M, Izumoto T, Iida A, Ogata H, Uenishi E, Seino Y, Ozaki N, Sugimura Y, Hamada Y, Kuroda A, Shinjo K, Kondo Y, Oiso Y. Long-term pancreatic beta cell exposure to high levels of glucose but not palmitate induces DNA methylation within the insulin gene promoter and represses transcriptional activity. *PLoS One* 2015; 10: e0115350 [PMID: 25658116 DOI: 10.1371/journal.pone.0115350]
50 Zhang H, Li W, Wang Q, Wang X, Li F, Zhang C, Wu L, Long H, Liu Y, Li X, Luo M, Li G, Ning G. Glucose-mediated repression of menin promotes pancreatic β-cell proliferation. *Endocrinology* 2012; 153: 602-611 [PMID: 22166975 DOI: 10.1210/en.2011-1460]
51 van Abeelen AF, Elias SG, Bossuyt PM, Grobbee DE, van der Schouw YT, Roseboom TJ, Uiterwaal CS. Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 2012; 61: 2255-2260 [PMID: 22648386 DOI: 10.2337/db11-1559]
52 Yokomizo H, Inoguchi T, Sonoda N, Sakaki Y, Maeda Y, Inoue T, Hirata E, Takei R, Ikeda N, Fujii M, Fukuda K, Sasaki H, Takayanagi R. Maternal high-fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic β-cell function in adult offspring with sex differences in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E1163-E1175 [PMID: 24691028 DOI: 10.1152/ajpendo.00688.2013]
53 Portha B, Giroix MH, Tourrel-Cuzin C, Le-Stunff H, Movassat J. The GK rat: a prototype for the study of non-overweight type 2 diabetes. *Methods Mol Biol* 2012; 933: 125-159 [PMID: 22893405 DOI: 10.1007/978-1-62703-068-7_9]
54 Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs β-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010; 467: 963-966 [PMID: 20962845 DOI: 10.1038/nature09491]
55 Neureiter D, Jäger T, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7830-7848 [PMID: 24976721 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7830]
56 Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, Bamlet WR, de Andrade M, Oberg AL, Hammer TJ, Rabe KG, Anderson KE, Olson JE, Sinha R, Petersen GM. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1613-1625 [PMID: 21915615 DOI: 10.1007/s10552-011-9838-0]
57 De Jesus DF, Kulkarni RN. Epigenetic modifiers of islet function and mass. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 628-636 [PMID: 25246382 DOI: 10.1016/j.tem.2014.08.006]
58 Thompson MJ, Rubbi L, Dawson DW, Donahue TR, Pellegrini M. Pancreatic cancer patient survival correlates with DNA methylation of pancreas development genes. *PLoS One* 2015; 10: e0128814 [PMID: 26039411 DOI: 10.1371/journal.pone.0128814]
59 De S, Shaknovich R, Riester M, Elemento O, Geng H, Kormaksson M, Jiang Y, Woolcock B, Nathalie Johnson N, Polo JM, Cerchietti L, Gascoyne RD, Melnick A, Michor F. Aberration in DNA methylation in B-cell lymphomas has a complex origin and increases with disease severity. *PLoS genetics* 2013; 9: e1003137 [PMID: 23326238 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003137]
60 Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 716-727 [PMID: 21631264 DOI: 10.1043/2010-0566-RA.1]
61 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APGI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, ITGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]
62 Quilichini E, Haumaitre C. Implication of epigenetics in pancreas development and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 883-898 [PMID: 26696517 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.010]
63 Golson ML, Kaestner KH. Epigenetics in formation, function, and failure of the endocrine pancreas. *Mol* Metab 2017; 6: 1066-

1076 [PMID: 28951829 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.05.015]
64 Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Zinab HE, Farrokhzad S, Rahimi R, Malekzadeh R, Pourshams A. Dietary food groups intake and cooking methods associations with pancreatic cancer: a case-control study. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 225-232 [PMID: 26063308 DOI: 10.1007/s12664-015-0573-4]
65 Deutsch M, Rewers AB, Redgate S, Fisher ER, Boggs SS. Intra-cerebral ventricular infusion of 5-iodo-2-deoxyuridine (IUDR) as a radiosensitizer in the treatment of a rat glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 85-87 [PMID: 2380099 DOI: 10.1038/nrm3611]
66 Park JY, Helm J, Coppola D, Kim D, Malafa M, Kim SJ. MicroRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 817-827 [PMID: 21412491 DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.817]
67 Cooper MD, Moticka EJ. Cellular immune responses during gonococcal and meningococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 Suppl: S29-S34 [PMID: 2497960 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000814]
68 Neureiter D, Jäger T, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7830-7848 [PMID: 24976721 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7830]
69 Koutsounas I, Giaginis C, Patsouris E, Theocharis S. Current evidence for histone deacetylase inhibitors in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 813-828 [PMID: 23430136 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.813]
70 Rachagani S, Macha MA, Menning MS, Dey P, Pai P, Smith LM, Mo YY, Batra SK. Changes in microRNA (miRNA) expression during pancreatic cancer development and progression in a genetically engineered KrasG12D;Pdx1-Cre mouse (KC) model. *Oncotarget* 2015; 6: 40295-40309 [PMID: 26516699 DOI: 10.18632/oncotarget.5641]
71 Macha MA, Seshacharyulu P, Krishn SR, Pai P, Rachagani S, Jain M, Batra SK. MicroRNAs (miRNAs) as biomarker(s) for prognosis and diagnosis of gastrointestinal (GI) cancers. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5287–5297 [PMID: 24479799 DOI: 10.2174/1381612820666140128213117]
72 Radosavljević B. [Presence of biotypes of “Streptococcus mutans group” in the mouth of Belgrade children]. *Stomatol Glas Srb* 1989; 36: 19-23 [PMID: 2489989 DOI: 10.1155/2014/386561]
73 Eng J, Pradhan GN, Sabanathan S, Mearns AJ. Malignant melanoma metastatic to the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 287-288 [PMID: 2669651 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.010]
74 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APGI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, ITGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]
75 Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol* 2013; 34: 613-620 [PMID: 23359273 DOI: 10.1007/s13277-013-0658-6]
76 Pang EJ, Yang R, Fu XB, Liu YF. Overexpression of long non-coding RNA MALAT1 is correlated with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2403-2407 [PMID: 25481511 DOI: 10.1007/s13277-014-2850-8]
77 Jiao F, Hu H, Han T, Yuan C, Wang L, Jin Z, Guo Z, Wang L. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 6677-6693 [PMID: 25811929 DOI: 10.3390/ijms16046677]
78 Yu X, Zheng H, Chan MT, Wu WK. HULC: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 410-417 [PMID: 27781386 DOI: 10.1111/jcmm.12956]
79 Cheng Y, Jutooru I, Chadalapaka G, Corton JC, Safe S. The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration. *Oncotarget* 2015; 6: 10840-10852 [PMID: 25912306 DOI: 10.18632/oncotarget.3450]
80 Beckedorff FC, Amaral MS, Deocesano-Pereira C, Verjovski-Almeida S. Long non-coding RNAs and their implications in cancer epigenetics. *Biosci Rep* 2013; 33: e00061 [PMID: 23875687 DOI: 10.1042/BSR20130054]
81 Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 346 [PMID: 25412939 DOI: 10.1007/s12032-014-0346-4]
82 Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, Mutoh M, Imai T, Nakagama H. Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. *Cancer Sci* 2018; 109: 3013-3023 [PMID: 30099827 DOI: 10.1111/cas.13766]
83 Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018; 68: 268-279 [PMID: 29122391 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003]
84 Salameh H, Hanayneh MA, Masadeh M, Naseemuddin M, Matin T, Erwin A, Singal AK. *PNPLA3* as a Genetic Determinant of Risk for and Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Spectrum. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 175-191 [PMID: 27777887 DOI: 10.14218/JCTH.2016.00009]
85 Wang D, Yu XP, Xiao WM, Jiao XP, Wu J, Teng DL, Wu KY, Zhang M, Zhu QT, Liu XN, Ding YB, Lu GT. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatology* 2018; 18: 263-268 [PMID: 29477252 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.004]
86 Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ* 2015; 3: e856 [PMID: 25825681 DOI: 10.7717/peerj.856]
87 Pacifico L, Di Martino M, Anania C, Andreoli GM, Bezzi M, Catalano C, Chiesa C. Pancreatic fat and β-cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4688-4695 [PMID: 25914480 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4688]
88 Nuñez-Durán E, Chanclón B, Sütt S, Real J, Marschall HU, Wernstedt Asterholm I, Cansby E, Mahlapuu M. Protein kinase STK25 aggravates the severity of non-alcoholic fatty pancreas disease in mice. *J Endocrinol* 2017; 234: 15-27 [PMID: 28442507 DOI: 10.1530/JOE-17-0018]
89 Gotoh K, Inoue M, Shiraishi K, Masaki T, Chiba S, Mitsutomi K, Shimasaki T, Ando H, Fujiwara K, Katsuragi I, Kakuma T, Seike M, Sakata T, Yoshimatsu H. Spleen-derived interleukin-10 downregulates the severity of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty pancreas disease. *PLoS One* 2012; 7: e53154 [PMID: 23285260 DOI: 10.1371/journal.pone.0053154]
90 Fujii J, Homma T, Kobayashi S, Seo HG. Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Biol Chem* 2018; 9: 1-15 [PMID: 30364769 DOI: 10.4331/wjbc.v9.i1.1]
91 Meyer T, Wirtz PH. Mechanisms of Mitochondrial Redox Signaling in Psychosocial Stress-Responsive Systems: New Insights into an Old Story. *Antioxid Redox Signal* 2018; 28: 760-772 [PMID: 28558479 DOI: 10.1089/ars.2017.7186]
92 Csala M, Margittai E, Bánhegyi G. Redox control of endoplasmic reticulum function. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 77-108 [PMID: 20001734 DOI: 10.1089/ars.2009.2529]

93 Boyer F, Vidot JB, Dubourg AG, Rondeau P, Essop MF, Bourdon E. Oxidative stress and adipocyte biology: focus on the role of AGEs. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 534873 [PMID: 25878764 DOI: 10.1155/2015/534873]
94 He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 532-553 [PMID: 29145191 DOI: 10.1159/000485089]
95 Toyokuni S, Ito F, Yamashita K, Okazaki Y, Akatsuka S. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2017; 108: 610-626 [PMID: 28433662 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.024]
96 Vance JE. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 595-609 [PMID: 24316057 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.11.014]
97 Svegliati S, Spadoni T, Moroncini G, Gabrielli A. NADPH oxidase, oxidative stress and fibrosis in systemic sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2018; 125: 90-97 [PMID: 29694853 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.554]
98 Laurindo FR, Araujo TL, Abrahão TB. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 2755-2775 [PMID: 24386930 DOI: 10.1089/ars.2013.5605]
99 Hrycay EG, Bandiera SM. Monooxygenase, peroxidase and peroxygenase properties and reaction mechanisms of cytochrome P450 enzymes. *Adv Exp Med Biol* 2015; 851: 1-61 [PMID: 26002730 DOI: 10.1007/978-3-319-16009-2_1]
100 Zito E. ERO1: A protein disulfide oxidase and H2O2 producer. *Free Radic Biol Med* 2015; 83: 299-304 [PMID: 25651816 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.011]
101 Konno T, Pinho Melo E, Lopes C, Mehmeti I, Lenzen S, Ron D, Avezov E. ERO1-independent production of H2O2 within the endoplasmic reticulum fuels Prdx4-mediated oxidative protein folding. *J Cell Biol* 2015; 211: 253-259 [PMID: 26504166 DOI: 10.1083/jcb.201506123]
102 Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3289-3303 [PMID: 23201771 DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020]
103 Lee J, Homma T, Kurahashi T, Kang ES, Fujii J. Oxidative stress triggers lipid droplet accumulation in primary cultured hepatocytes by activating fatty acid synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 229-235 [PMID: 26116535 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.121]
104 Kurahashi T, Konno T, Otsuki N, Kwon M, Tsunoda S, Ito J, Fujii J. A malfunction in triglyceride transfer from the intracellular lipid pool to apoB in enterocytes of SOD1-deficient mice. *FEBS Lett* 2012; 586: 4289-4295 [PMID: 23098755 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.09.047]
105 Homma T, Kurahashi T, Lee J, Nabeshima A, Yamada S, Fujii J. Double Knockout of Peroxiredoxin 4 (Prdx4) and Superoxide Dismutase 1 (Sod1) in Mice Results in Severe Liver Failure. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 2812904 [PMID: 30050648 DOI: 10.1155/2018/2812904]
106 Steenson S, Umpleby AM, Lovegrove JA, Jackson KG, Fielding BA. Role of the Enterocyte in Fructose-Induced Hypertriglyceridaemia. *Nutrients* 2017; 9: 349 [PMID: 23871915 DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.009]
107 Kurahashi T, Hamashima S, Shirato T, Lee J, Homma T, Kang ES, Fujii J. An SOD1 deficiency enhances lipid droplet accumulation in the fasted mouse liver by aborting lipophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 866-871 [PMID: 26474701 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.052]
108 Lee J, Homma T, Kobayashi S, Ishii N, Fujii J. Unveiling systemic organ disorders associated with impaired lipid catabolism in fasted SOD1-deficient mice. *Arch Biochem Biophys* 2018; 654: 163-171 [PMID: 30056077 DOI: 10.1016/j.abb.2018.07.020]
109 Ito J, Ishii N, Akihara R, Lee J, Kurahashi T, Homma T, Kawasaki R, Fujii J. A high-fat diet temporarily renders Sod1-deficient mice resistant to an oxidative insult. *J Nutr Biochem* 2017; 40: 44-52 [PMID: 27855316 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.018]
110 Lee J, Homma T, Fujii J. Mice in the early stage of liver steatosis caused by a high fat diet are resistant to thioacetamide-induced hepatotoxicity and oxidative stress. *Toxicol Lett* 2017; 277: 92-103 [PMID: 28642009 DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.005]
111 Welte MA, Gould AP. Lipid droplet functions beyond energy storage. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017; 1862: 1260-1272 [PMID: 28735096 DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.07.006]
112 Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64 [PMID: 31811279 DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7]
113 Li S, Su L, Lv G, Zhao W, Chen J. Transabdominal ultrasonography of the pancreas is superior to that of the liver for detection of ectopic fat deposits resulting from metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8060 [PMID: 28906401 DOI: 10.1097/MD.0000000000008060]
114 Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open* 2018; 2: 4-7 [PMID: 30483555 DOI: 10.1002/jgh3.12032]
115 Yuan F, Song B, Huang Z, Xia C, Liu X. Quantification of pancreatic fat with dual-echo imaging at 3.0-T MR in clinical application: how do the corrections for T1 and T2* relaxation effect work and simplified correction strategy. *Acta Radiol* 2018; 59: 1021-1028 [PMID: 29260576 DOI: 10.1177/0284185117745908]
116 Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, Chim AM, Shen J, Ho CS, Woo J, Chu WC, Chan HL. Fatty pancreas, insulin resistance, and β-cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 589-597 [PMID: 24492753 DOI: 10.1038/ajg.2014.1]
117 Weisbeck A, Jansen RJ. Nutrients and the Pancreas: An Epigenetic Perspective. *Nutrients* 2017; 9: 283 [PMID: 28294968 DOI: 10.3390/nu9030283]
118 Storck LJ, Imoberdorf R, Ballmer PE. Nutrition in Gastrointestinal Disease: Liver, Pancreatic, and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med* 2019; 8: 1098 [PMID: 31349549 DOI: 10.3390/jcm8081098]
119 Miyake H, Sakagami J, Yasuda H, Sogame Y, Kato R, Suwa K, Dainaka K, Takata T, Yokota I, Itoh Y. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One* 2018; 13: e0209448 [PMID: 30571730 DOI: 10.1371/journal.pone.0209448]
120 Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 735-747 [PMID: 28371475 DOI: 10.1111/jdi.12665]
121 Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic β-cell proliferation. *Biochimie* 2017; 143: 10-17 [PMID: 28987628 DOI: 10.1016/j.biochi.2017.09.017]
122 Moullé VS, Vivot K, Tremblay C, Zarrouki B, Ghislain J, Poitout V. Glucose and fatty acids synergistically and reversibly promote beta cell proliferation in rats. *Diabetologia* 2017; 60: 879-888 [PMID: 28078385 DOI: 10.1007/s00125-016-4197-8]
123 Méndez-Giménez L, Becerril S, Camões SP, da Silva IV, Rodrigues C, Moncada R, Valentí V, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Miranda JP, Soveral G, Frühbeck G, Rodríguez

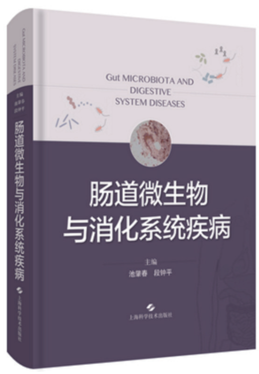
A. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic β-cell function after sleeve gastrectomy in obese rats. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1394-1402 [PMID: 28584298 DOI: 10.1038/ijo.2017.135]
124 Méndez-Giménez L, Becerril S, Camões SP, da Silva IV, Rodrigues C, Moncada R, Valentí V, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Miranda JP, Soveral G, Frühbeck G, Rodríguez A. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic β-cell function after sleeve gastrectomy in obese rats. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1394-1402 [PMID: 28584298 DOI: 10.1038/ijo.2017.135]
125 Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, Cao X, Streutker CJ, Butany J, Cappola TP, Margulies KB, Drucker DJ. GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart. *Endocrinology* 2018; 159: 1570-1584 [PMID: 29444223 DOI: 10.1210/en.2018-00004]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 951-958
DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.951
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展

谭晓勇, 赵在林, 林 芳, 罗 茂

谭晓勇, 赵在林, 四川省宣汉县人民医院 四川省达州市 636150

林芳, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

谭晓勇, 研究生, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81800434; 四川省科学技术厅项目, No. 2019YJ0487; 泸州市-西南医科大联合项目, No. 2017LZXNYD-T05.

作者贡献分布: 本文述评由谭晓勇、赵在林及林芳完成; 罗茂审校.

通讯作者: 罗茂, 博士, 副研究员, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心. luomao20050908@163.com

收稿日期: 2020-05-09
修回日期: 2020-06-25
接受日期: 2020-07-15
在线出版日期: 2020-10-08

Role of circular RNAs in digestive system tumors

Xiao-Yong Tan, Zai-Lin Zhao, Fang Lin, Mao Luo

Xiao-Yong Tan, Zai-Lin Zhao, Pharmaceutical Department, Xuanhan County People's Hospital, Dazhou 636150, Sichuan Province, China

Fang Lin, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81800434; the Scientific Research Fund of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2019YJ0487; and Luzhou-Southwest Medical University Joint Project, No. 2017LZXNYD-T05.

Corresponding author: Mao Luo, PhD, Associate Fellow, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, No. 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2020-05-09
Revised: 2020-06-25
Accepted: 2020-07-15
Published online: 2020-10-08

Abstract

Circular RNAs (circRNAs), a class of endogenous closed-loop noncoding RNAs, are expressed widely in all kinds of eukaryotic cells and have the characteristics of stable structure, high conservation, cell specificity, and tissue specificity. Several studies have revealed that circRNAs are closely related to the occurrence and development of cardiovascular system diseases, nervous system diseases, tumors, and other diseases. Recently, more and more studies have indicated that circRNAs have good clinical efficacy in the diagnosis and treatment of digestive system tumors, and they are expected to become biomarkers for early diagnosis and new therapeutic targets for the development of novel anticancer drugs. Therefore, it has become a hot topic of the current and future development direction in clinical research. circRNAs play a dual role in the pathological evolution of digestive system tumors, wherein they acting as miRNA sponges could play significant roles in carcinogenesis and anticarcinogenesis. This paper reviews the biological characteristics of circRNAs, summarizes the research progress of circRNAs in digestive system tumors, and discusses the potential use of circRNAs as targets for prevention, diagnosis, and treatment of digestive system tumors in the future.

Key Words: circRNA; miRNA; Epigenetics; Biomarker; Digestive system tumors

Citation: Tan XY, Zhao ZL, Lin F, Luo M. Role of circular RNAs in digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 951-958
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/951.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.951

摘要

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类广泛表达于各种真核细胞, 具有高度稳定性、保守性和特异性的内源性闭合环状非编码RNA. 研究揭示, circRNA与心血管系统疾病、神经系统疾病、肿瘤等众多疾病的发生、发展过程密切相关. 越来越多的研究表明, circRNA在消化系统肿瘤的诊断、治疗中有着巨大的潜能, 有望成为该类疾病诊断的生物标志物和治疗药物研发的新靶点, 而这一方向已成为当前研究者们关注的热点. 在消化系统肿瘤的病理衍变过程中, circRNA主要以微小RNA"海绵"的形式发挥调控作用. 本文简单介绍了circRNA的生物学功能, 详细综述了circRNA在消化系统肿瘤中的研究进展, 展望了未来circRNA成为消化系统肿瘤预防、诊断和治疗新靶点的潜力.

关键词: 环状RNA; 微小RNA; 表观遗传学机制; 生物标志物; 消化系统肿瘤

核心提要: 本文综述了近年来环状RNA(circular RNA, circRNA)在消化系统恶性肿瘤如食管癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌、胰腺癌中的研究进展, 展望了未来circRNA成为消化系统恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗药物研发靶点的广阔应用前景.

文献来源: 谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂. 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 951-958

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/951.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.951

0 引言

环状RNA (circular RNA, circRNA)是一类由5'末端帽子结构和3'末端poly(A)尾巴以共价键形式结合而成的高度保守的闭合环状非编码RNA, 1976年, circRNA首次被发现表达于植物病毒中[1]. 目前, circRNA的形成机制尚不明确, 主要有以下几种理论: (1)外显子跳读; (2)内含子配对驱动环化; (3)内含子套索及剪接驱动环化; (4)RNA结合蛋白驱动环化. 根据来源及构成序列不同circRNA分为3类: 外显子circRNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子circRNA (intronic circRNA, ciRNAs)及由外显子和内含子共同形成的circRNA (exon-intron circRNA, ElciRNA), 其中, ecircRNA主要存在于细胞质中, 而EIciRNA和ciRNA主要表达于细胞核中. 越来多的研究表明, circRNA具有微小RNA (microRNA, miRNA) "海绵"、RNA结合蛋白及核转录调节等功能. 作为一种特殊的"中间体", circRNA在诸如心血管系统疾病[2]、神经系统疾病[3]、椎间盘退变[4]和肿瘤[5]等众多疾病的发生和发展过程中扮演着十分重要的角色. 有研究者提出circRNA可作为较为理想的诊断肿瘤的分子标志物, 通过敲除或者过表达细胞中的circRNA, 调控其下游靶基因的表达, 从而达到预防、治疗肿瘤性疾病发生的目的.

随着我国社会经济的不断发展, 人们生活水平不断提高, 生活习惯、饮食结构逐步改变, 我国居民的疾病谱亦发生了明显的变化. 近年来, 我国食管癌(esophageal cancer, EC)、胃癌(gastric carcinoma, GC)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率均逐步上升至我国恶性肿瘤的前5位. 消化系统肿瘤俨然已成为危害我国人民生命健康最主要的疾病之一. 因此, 探索消化系统肿瘤的病理发生机制以及其中的分子调控网络、信号通路, 进而研发新型诊断、预防和治疗消化系统肿瘤的药物已成为公共卫生最重要的任务之一. 越来越多的证据表明, circRNA能通过吸附、结合消化系统组织细胞内多种miRNA, 抑制miRNA对下游靶基因的调控作用, 进而直接参与调控消化系统肿瘤的病理发生过程[6]. 本文综述了circRNA的特点及功能, 详细介绍了circRNA在消化系统肿瘤中的研究进展, 揭示了circRNA参与调控消化系统肿瘤发生、发展的分子调控机制, 展望了circRNA作为消化系统恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗药物研发靶点的广阔应用前景.

1 circRNA的主要功能

1.1 miRNA海绵作用 作为内源性竞争RNA, circRNA包含多个miRNA结合位点, 能通过吸附、结合游离miRNA, 抑制miRNA与其靶mRNA结合, 阻断miRNA对靶基因的调控作用, 从而改变靶基因的表达水平, 这种功能称为"miRNA海绵", 研究发现, 小脑变性相关蛋白-1反义转录物(circular RNA sponge for miR-7, ciRS-7)含有70多个miR-7结合位点, 能通过调控miR-7/miR-671/ciRS-7轴在肿瘤等疾病中发挥重要作用[6]. Yang等[7]研究发现circ-Foxo3作为8个miRNA的海绵, 含有25个miRNA结合位点, 能通过调控miRNA靶基因表达, 抑制癌细胞增殖、浸润和肿瘤生长. 然而, 关于circRNA的miRNA海绵作用一直争论不断. 如Jeck等[8]研究表明哺乳动物细胞中的circRNA很少含有一个miRNA的10个以上结合位点, 多数外显子circRNA亦含有少量的miRNA结合位点. 同时, Guo等[9]认为circRNA丰度低, 长度小, 起不了miRNA海绵的作用. 因此, circRNA是否是真核细胞生物miRNA活性的调节者, 以及circRNA、miRNA和

ceRNA构成的分子网络是如何调节细胞内稳态的, 还有待于进一步深入研究.

1.2 调控转录和剪接 表达于细胞核内的EIciRNA和ciRNA可作为基因表达的调控因子广泛参与机体的转录调控, 在人体众多生命活动中发挥着重要的作用. Li等[10]研究揭示, circEIF3J和circPAIP2可能通过U1小核糖核蛋白颗粒和EIciRNA之间特异的RNA-RNA相互作用显著提高其亲本基因的聚合酶Ⅱ的转录效率. ciRNA作为circRNA的一种亚型, 含有很少的miRNAs结合位点, 广泛表达于细胞核内, 参与基因表达的调控. 如ci-ankrd52和ci-sirt7等ciRNA分子作为聚合酶Ⅱ的调节因子, 在其亲本基因的高效转录中发挥重要作用[11]. 研究表明, circRNA能通过与pre-mRNA的剪接位点竞争性结合来调节线性剪接. 如甘露聚糖结合凝集素蛋白可以直接与circMbl结合并促进circMbl的生成, 竞争性抑制经典剪接[12]. 与经典剪接产生线性转录不同, ecircRNA主要由同源结构域相互作用蛋白激酶2/3的外显子通过"选择性"剪接而来, 而ecircRNA的环化将抑制正常的蛋白编码和转录过程[13].

1.3 与RNA结合蛋白相互作用 研究表明, 部分circRNA作为蛋白质海绵, 含有一个或多个RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)结合位点, 可与RBPs结合形成RNA蛋白复合体进而影响机体基因表达水平. 如Hansen[14]等研究发现, ciRS-7广泛表达于人和小鼠大脑细胞中, 能以miR-7依赖的方式与AGO蛋白高度结合, 进而抑制miR-7的活性, 上调miR-7靶基因的表达. Du等[15]研究发现由Foxo3基因编码的circ-Foxo3能与细胞周期蛋白依赖性激酶2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1, p21)等5种蛋白结合, 而异常表达的circ-Foxo3能与CDK2和p21结合形成circ-Foxo3-p21-CDK2三元复合物, 抑制肿瘤细胞增殖, 阻断肿瘤细胞周期衍变进程.

1.4 蛋白质翻译 传统观念认为, 蛋白质是先由DNA转录成线性mRNA, 然后在mRNA的基础上翻译而来. 但近几年来, 越来越多的研究表明, 作为单链闭合环状的circRNA也具备翻译蛋白质的功能. 2014年, AbouHaidar等[16]研究发现共价闭合circRNA含有核糖进入位点, 并通过两个或三个完全重叠的开放阅读框被真核细胞核糖体直接翻译. 目前, circ-ZNF609[17]、circMbl[18]、circ-FBXW7[19]和circ-SHPRH[20]等4种circRNA已被证实具有翻译蛋白质的功能. Yang等[21]研究揭示, N6甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)能直接参与启动circRNA的翻译, 而热休克条件下m6A启动的circRNA翻译显著增强, 表明circRNA编码的蛋白质在机体内环境改变的情况下, 可能发挥着保护机体的重要作用. 众多研究表明, circRNA翻译蛋白质的功能在肿瘤细胞中可能普遍存在, 而研究这其中的具体分子机制和调控网络将拓展人类转录基因的编码领域, 为今后的circRNA研究提供新的方向.

2 circRNA与消化系统肿瘤

越来越多的研究表明, circRNA广泛参与细胞增殖、凋亡和自噬, 与消化系统肿瘤的病理过程密切相关, 有望成为此类疾病诊断的生物标记物和治疗药物研发的新靶点(表1总结了circRNA与消化系统肿瘤关系的详细信息).

2.1 circRNA与EC 研究表明, EC已成为世界上最常见的六大恶性肿瘤之一, 是一类发生于食管上皮组织细胞的恶性肿瘤, EC的早期发生隐匿, 发生到中晚期后存在预后效果差、死亡率高等问题, 因此, 探寻特异性的早期诊断分子标记物以及研发后期治疗药物对降低EC患者的发生率和死亡率具有重大意义. Li等[22]利用RT-qPCR技术对我国684例食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者癌细胞中的circRNA进行定量分析发现, 与邻近非肿瘤细胞相比, ESCC细胞中cir-ITCH的表达水平显著降低, 进一步研究发现, cir-ITCH能作为miR-7、miR-17和miR-214的海绵, 显著上调atrophin 1相互作用蛋白4 (atrophin 1 interacting protein 4, ITCH)的表达, 促进磷酸化Dvl2的泛素化和降解, 通过抑制Wnt/β-catenin途径, 抑制ESCC细胞的增殖, 在EC的发生过程中扮演着重要角色. 相反, Xia等[23]研究证实, hsa-circ-0067934能促进ESCC细胞的增殖和迁移. 此外, circRNA已被证实与EC的放疗抵抗密切相关. 如Su等[24]研究揭示, 人EC耐药细胞株KYSE-150R中57个circRNA表达显著上调, 而17个circRNA表达显著下调, 进一步研究发现circRNA可通过影响Wnt信号通路来调节癌细胞放疗敏感性. 最近, Sun等[25]利用RNA测序和生物信息学分析技术已探明EC细胞中circRNA表达谱, 证实了circRNA广泛参与EC细胞的代谢、凋亡、增殖和迁移. Niu等[26]通过荟萃分析技术对4篇circRNA与EC相互关系的研究进行分析发现, circRNA在EC患者与健康人鉴别诊断中具有较高的诊断价值, 提出, 它们可能成为EC诊断的潜在临床生物标志物.

2.2 circRNA与GC GC是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在全球癌症发病率中高居第五位, 是癌症患者死亡的三大原因之一. 近几年来, 我国每年有近40万人确诊为GC患者, 而死亡人数约30万人. 研究发现, 早期诊治的GC患者, 5年生存率超过90%. 因此, 寻找有效的早期诊断方法对于提高GC患者的生活质量、诊断率和生存率至关重要. 而circRNA与GC的相互关系则成为最新的研究焦点. Chen等[27]研究揭示, GC细胞

表 1 部分消化系统肿瘤相关环状RNA

circRNA	肿瘤类型	表达情况	信号通路	功能	Ref.
cir-ITCH	ESCC	下调	cir-ITCH-miR-7/miR-17/miR-214-ITCH-Wnt	降低ESCC细胞活力和增殖能力	Yang等[21]
	CRC	下调	cir-ITCH-Wnt	抗肿瘤	Huang等[35]
	HCC	下调	-	抑制HCC发生, 增加HCC患者存活率	Guo等[51]
hsa_circ_0067934	ESCC	上调	-	促进ESCC细胞增殖和迁移	Xia等[23]
circPVT1	GC	上调	circPVT1-miR-125-E2F2	影响GC细胞增殖	Chen等[27]
ciRS-7 (CDR1as)	GC	上调	ciRS-7-miR-7-PTEN/PI3K/AKT	产生更具侵略性的致癌表型	Pan等[28]
	CRC	上调	ciRS-7-miR-7-EGFR/RAF1/MAPK	肿瘤患者生存率的独立影响因素	Weng等[36]
	HCC	上调	ciRS-7-miR-7-EGFR or PI3K/AKT/mTOR	肝脏微血管浸润的独立影响因素, 促进HCC细胞增殖	Yang等[44]
hsa_circ_0001895	GC	下调	-	影响GC细胞分化、浸润	Shao等[29]
circLARP4	GC	下调	circLARP4-miR-424-LATS1-YAP	抑制GC细胞增殖、浸润, 与肿瘤大小、淋巴转移有关	Zhang等[30]
hsa_circ_0000745	GC	下调	hsa_circ_0000745-miRNAs	影响肿瘤分化	Huang等[31]
hsa_circ_000984	CRC	上调	hsa_circ_000984-miR-106bCDK6	促进CRC细胞增殖、迁移、浸润和肿瘤形成	Xu等[38]
hsa_circ_001569	CRC	上调	hsa_circ_001569-miR-145-E2F5/BAG4/FMNL2	促进CRC细胞增殖和浸润	Xie等[39]
circCCDC66	CRC	上调	circCCDC66-miRNAs-oncogenes	促进CRC细胞增殖、迁移和浸润	Hsiao等[40]
circHIPK3	CRC	上调	c-Myb-circHIPK3-miR-7-FAK,IGF1R, EGFR, YY1	促进CRC细胞转移	Zeng等[37]
circMTO1	HCC	下调	circMTO1-miR-9-p21	抑制HCC细胞增殖和浸润	Han等[45]
hsa_circ_0004018	HCC	下调	hsa_circ_0004018-miR-30e-5p/miR-626-MYC	与HCC细胞分化、分期密切相关	Fu等[46]
circZKSCAN1	HCC	下调	circZKSCAN1-miRNA-Mrna	抑制HCC细胞生长、迁移和浸润	Yao等[47]
cSMARCA5	HCC	下调	cSMARCA5-miR-17-3p/miR-181b-5p-TIMP3	抑制HCC细胞增殖、迁移	Yu等[48]
circRNA_100338	HCC	上调	circRNA_100338-miR-141-3p	影响合并乙肝患者的HCC转移	Huang等[49]
circARSP91	HCC	下调	AR-ADAR1-CircARSP91	抑制肿瘤生长	Shi等[50]
hsa-circRNA-0007334	PC	上调	hsa-miR-144-3p/hsa-miR-577-MMP7/COL1A1	促进癌细胞的侵袭作用	Yang等[52]
hsa-circ-0000977	PC	上调	hsa-miR-874-3p-PLK1	促进PC的发生和发展	Huang等[53]

circRNA: 环状RNA; ESCC: 食管鳞状细胞癌; GC: 胃癌; CRC: 结直肠癌; HCC:肝细胞癌; PC: 胰腺癌.

中存在大量异常表达的circRNA, circPVT1在GC细胞中的表达水平显著提高; circPVT1能通过充当miR-125家族成员的海绵促进GC细胞增殖. Pan等[28]通过检测102个原发性GC组织细胞和癌旁组织细胞中ciRS-7的表达水平发现, ciRS-7在GC细胞中的表达水平显著上调, 而多因素生存分析显示ciRS-7可能是影响总生存率的独立危险因素; 进一步研究证实, ciRS-7作为miR-7的海绵, 能通过拮抗miR-7介导的PTEN/PI3K/AKT通路, 阻断miR-7诱导的MGC-803和HGC-27细胞的肿瘤抑制, 产生更具侵袭性的致癌表型, 提示ciRS-7可作为GC预后的生物学标志物和一个有前途的治疗靶点. 同样的, 三项独立研究揭示, 与邻近的非癌组织相比, GC组织中hsa-u-circh-0001895[29]、circLARP4[30]和hsa-u-circh-0000745[31]的表达水平均显著下调. Zhang等[30]研究证明, circLARP4主要位于GC细胞的胞浆中, 表达水平显著下调, 能通过调控miR-424靶基因大肿瘤抑制基因的表达抑制GC细胞的增殖和侵袭. 最新研究揭示, hsa-u-circh-0000745与GC细胞分化和TNM分期密切相关, 结合癌胚抗原的表达, GC患者血浆中hsa-circ-u0000745的表达水平可能成为诊断GC较有希望的指标[31]. 而Zhang等[32]建立四个圆环的分类模型可以预测根治术后III期GC的早期复发, 与传统TNM分期相结合, 可进一步提高其准确性. 总之, circRNA在GC发生过程中起着重要作用, 是临床GC早期诊断、预后评估的潜在生物标志物.

此外, circRNA表达的组织特异性结合常用的生物标志物可能有助于提高GC筛查的敏感性和特异性. 谢富佳等[33]利用基因芯片技术查明GC相关circRNA表达谱, 发现与正常人相比, GC患者血浆中566种circRNA存在差异表达, 其中68种circRNA表达水平差异超过2倍; 进一步研究表明, hsacirc0033634通过circ-0033634/miR-331-3p/RAS-ERK调控网络促进GC细胞增殖, 并增强GC细胞的迁移和侵袭能力, 在肿瘤发生发展过程中发挥正性调控作用. 潘志宏等[34]利用Stata 15.0软件荟萃学分析发现circRNA在GC的诊断中表现出较高的效率.

2.3 circRNA与CRC 越来越来的研究表明, 在CRC的发生发展过程中, circRNA既可作为抑癌基因, 又可作为癌基因. Huang等[35]利用PCR技术, 分析了45例CRC和配对癌旁组织中cir-ITCH表达水平与CRC发生的关系. 研究发现, 与癌周组织相比, CRC细胞中cir-ITCH的表达水平明显下调; 后续研究表明, cir-ITCH可以增加ITCH的表达水平, 而这与抑制Wnt/β-catenin途径密切相关. Weng等[36]研究表明, 多变量生存分析显示ciRS-7是影响总生存率的独立危险因素, 而与匹配的正常粘膜相比, CRC组织细胞中ciRS-7显著上调, 其过度表达与患者生存率低呈正相关; 进一步研究显示, ciRS-7在HCT116和HT29细胞中的过表达能显著下调miR-7的表达, 随后激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和RAF1癌基因, 从而导致更具侵袭性的致癌表型产生. 最新研究显示, circHIPK3在结肠癌组织细胞中显著上调, 过表达的circHIPK3能促进CRC细胞的增殖、迁移、侵袭和诱导凋亡, 促进CRC的生长和体内转移; 这一作用可能与circHIPK3高表达促进miR-7靶向癌基因EGFR等表达水平显等著上调; 有效地逆转miR-7诱导的CRC细胞恶性表型的衰减. 提出, 通过敲除circHIPK3基因抑制c-Myb/circHIPK3/miR-7轴可能是治疗CRC患者很有希望的治疗方法[37]. 在CRC的发生过程中, 还有其他几种可作为癌基因的circRNA, 如hsa-circ-000984[38]、hsa-circ-001569[39]和circCCDC66[40], 一方面, 它们能促进CRC细胞的增殖、侵袭, 和转移; 另一方面, 它们通过circRNA/miRNA/靶基因轴或直接调控癌基因亚群发挥功能. Li等[41]研究表明, 大肠癌组织中有48个circRNA存在差异表达, 其中上调的394个, 下调的54个, 进一步研究显示, circDDX17在CRC组织中表达明显下调. 体外实验表明, 沉默circDDX17能促进大肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭和抑制凋亡. Tian等[42]研究表明, hsa-circ-0004585在大肠癌患者组织和外周血中的表达均显著上调, 并且hsa-circu-0004585与肿瘤大小呈正相关, 提示hsa-circu-0004585在大肠癌的发生、转移中扮演着重要的作用.

2.4 circRNA与HCC HCC是肝脏中最常见的恶性肿瘤, 具有高复发率、高转移率和高致死率等特点. 目前, 早期HCC主要以外科手术切除或肝移植治疗为主, 生存率为70%, 然而, 到临床就诊的患者多数已发展成为中晚期HCC, 已发生血行转移, 治疗效果和预后极差. 因此, 寻找新的HCC早期特异性的筛查、诊断标志物对提高HCC治愈率显得尤为迫切. 近年来, 许多miRNAs被发现与HCC的发生密切相关[43]. 虽然circRNA在HCC中的具体功能和调控机制尚不清楚, 但越来越多的证据表明circRNA参与了HCC的发生发展. ciRS-7是迄今为止最为人所熟知的circRNA, 作为miR-7的海绵ciRS-7在HCC中高表达, 与肝微血管侵犯、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平及年龄的增长密切相关. 同样的, Yang等[44]研究证明, ciRS-7可通过抑制miR-7的表达靶向调控EGFR在HCC细胞中的表达, 发挥其致癌的功能. 研究表明, circMTO1在HCC细胞中显著下调, circMTO1能充当癌基因miR-9的海绵, 促进p21的表达来抑制HCC的进展. 肝细胞癌组织中低水平的circMTO1表达可能是患者生存期缩短的预后预测因子[45]. 同样, Fu等[46]研究表明hsa_circ_0004018在HCC细胞中的表达亦明显减少, hsa_circ_0004018的低表达与AFP水平、HCC直径、分化程度、巴塞罗那临床HCC分期、TNM分期密切相关, 更重要的是, hsa-circ-0004018在从慢性肝炎、肝硬化到HCC的各种慢性肝病中显示出阶段特异性表达的特征, 提示, hsa_circ_0004018在HCC细胞的转移和致癌作用中扮演着重要的角色. Yao等[47]研究表明ZKSCAN1基因及其相关的circRNA通过不同的下游信号途径抑制HCC细胞的生长、迁移和侵袭. 最新研究表明, circRNA-cSMARCA5能通过刺激miR-17-3p和miR-181b-5p的表达, 显著上调金属蛋白酶组织抑制因子的表达, 抑制HCC细胞的增殖和迁移, 进而抑制HCC的发生; 在HCC中cSMARCA5表达的下调与HCC的侵袭性密切相关, 它可能是HCC患者肝切除术后总生存率和无复发生存率的独立危险因素[48]. Huang等[49]研究表明HCC细胞中高表达的circRNA_100338与HCC合并乙型肝炎患者的低累积生存率和高转移率密切相关, 同时证实雄激素受体(androgen receptor, AR)能通过显著上调RNA依赖性腺嘌呤脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1)的表达, 进而抑制circRNA的表达. Shi等[50]研究表明AR可以通过上调ADAR1 p110抑制hsacirc0085154的表达, ADAR1的异常高表达与HCC的AR呈正相关; 提示, ADAR1的表达可以有效预测HCC患者的预后. Guo等[51]利用流行病学随访研究调查分析高表达的circ-ITCH与HCC患者的生存率呈正相关.

2.5 circRNA与胰腺癌 Yang等[52]利用RNA测序技术分析

了10个胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)组织及其相邻非肿瘤组织中circRNA的表达谱, 发现278个circRNA在PDAC组织中差异表达. 其中, hsa-circRNA-0007334显著上调, 可作为一种竞争性内源性RNA竞争性吸附hsa-miR-144-3p和hsa-miR-577调节PDAC中基质金属肽酶7和胶原Ⅰ型α1链的表达和功能. Huang等[53]利用高通量微阵列分析发现hsa-circ-0000977在胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)组织中显著上调, 并利用qRT-PCR技术对这一发现进行了验证, 进一步研究发现沉默hsa-circ-0000977能通过与hsa-miR-874-3p相互作用抑制Polo样激酶1蛋白(Polo-like kinase 1, PLK1)的表达, 进而抑制PC的进展, 提出对hsa-circ-0000977的深入研究可能成为未来PC诊断和治疗提供一个有希望的新思路. 黄文杰等[54]研究表明, circRNA NOL10在PC组织中异常高表达, 并且circRNA NOL10表达高的患者预后均较差, 进一步研究揭示, circRNA NOL10可以通过"海绵效应"吸附miR-874-3p引起PLK1表达水平升高并促进PC的生长. 张水生等[55]研究揭示Hsacirc0007564在PC患者的外周血中高表达, 可作为一个新的诊断标志物用于PC的诊断及鉴别, 同时证实在PC患者中, hsacirc0007564的高表达是预后不良的独立影响因素.

3 结论

circRNA曾被认为是基因转录过程中的副产物, 为深入探索circRNA的潜在功能, 研究者在不同的细胞类型和组织中进行了大量的研究, 诸如cRNA_finder, CIRCexplorer, find_circ, UROBORUS, KNIFE, CIRI, MapSplice, segemehl和NCLscan等circRNA研究工具应运而生. 目前, circRNA已被证实具有调节转录、剪接、充当miRNA海绵、与RBPs相互作用、翻译蛋白质等多种生物学功能, 广泛参与人体多种疾病尤其是肿瘤性疾病的发生发展过程. 随着越来越多消化系统肿瘤相关circRNA的发现, circRNA已成为消化系统肿瘤诊断、治疗的一个新靶点研究的突破口, 越来越多的研究表明, 消化系统组织细胞中异常表达的circRNA与肿瘤细胞的增殖、迁移、分化、浸润密切相关. circRNA可作为促癌或抑癌基因在消化系统肿瘤的发生、发展以及转归过程中发挥十分重要的作用. 众多研究表明, circRNA能在消化系统肿瘤患者组织细胞中差异表达, 而在外周血中稳定并持续表达, 有望成为消化系统肿瘤性疾病诊断、治疗的新一代生物分子标志物. 因circRNA的非侵入性、结构稳定性、组织特异性和发育阶段特异性, 在未来消化系统肿瘤的综合治疗中circRNA有望替代传统的生化指标来指导临床医生制定治疗方案.

尽管circRNA参与调控消化系统肿瘤性疾病发生发展过程的分子作用机制及信号通路研究已取得较大进步, 然而circRNA最终发展成为临床上有效的诊断、治疗消化系统肿瘤性疾病的生物标志物还存在许多困难, 其主要原因是, 单个circRNA的表达还不能作为特定消化系统肿瘤的生物标志物, 因为单个circRNA的异常表达不仅与多种类型的消化系统肿瘤有关, 还参与对其他系统的肿瘤或疾病的调控; 并且, 部分circRNA在不同的肿瘤性疾病中存在相反的表达情况. 同时, 单个消化系统肿瘤中存在多个异常表达的circRNA, 而具体选择哪一个circRNA作为肿瘤的生物标记物有待进一步深入研究. 因此, 只有全面深入地挖掘消化系统肿瘤中circRNA的表达情况, 找出某种消化系统肿瘤中特异性表达的circRNA才能给临床医生提供更可靠的参考依据.

综上所述, circRNA与消化系统肿瘤相互关系的研究拓展了当前研究的视野, 增加了消化系统肿瘤分子调控机制研究的复杂性. circRNA为解释消化系统肿瘤发病机制提供了新的可能性, 深入了解circRNA在消化系统肿瘤中的作用, 无疑将为消化系统肿瘤的发病机理提供有益的见解, 并产生新的假说, 最终可能在临床应用上取得突破.

4 参考文献

1 Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269 DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852]

2 Holdt LM, Stahringer A, Sass K, Pichler G, Kulak NA, Wilfert W, Kohlmaier A, Herbst A, Northoff BH, Nicolaou A, Gäbel G, Beutner F, Scholz M, Thiery J, Musunuru K, Krohn K, Mann M, Teupser D. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nat Commun* 2016; 7: 12429 [PMID: 27539542 DOI: 10.1038/ncomms12429]

3 Bai Y, Zhang Y, Han B, Yang L, Chen X, Huang R, Wu F, Chao J, Liu P, Hu G, Zhang JH, Yao H. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates Ischemic Stroke Outcomes by Targeting miR-143 to Regulate Endothelial-Mesenchymal Transition Associated with Blood-Brain Barrier Integrity. *J Neurosci* 2018; 38: 32-50 [PMID: 29114076 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017]

4 Cheng X, Zhang L, Zhang K, Zhang G, Hu Y, Sun X, Zhao C, Li H, Li YM, Zhao J. Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through targeting miR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 770-779 [PMID: 29343508 DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212056]

5 闫宁宁, 徐迎春, 张凤春. 环状RNA与肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5670-5676 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5670]

6 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]

7 Yang W, Du WW, Li X, Yee AJ, Yang BB. Foxo3 activity

promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Oncogene* 2016; 35: 3919-3931 [PMID: 26657152 DOI: 10.1038/onc.2015.460]
8 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]
9 Guo JU, Agarwal V, Guo H, Bartel DP. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol* 2014; 15: 409 [PMID: 25070500 DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z]
10 Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
11 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
12 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2014; 56: 55-66 [PMID: 25242144 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019]
13 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID: 23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]
14 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
15 Du WW, Yang W, Liu E, Yang Z, Dhaliwal P, Yang BB. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 2846-2858 [PMID: 26861625 DOI: 10.1093/nar/gkw027]
16 AbouHaidar MG, Venkataraman S, Golshani A, Liu B, Ahmad T. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14542-14547 [PMID: 25253891 DOI: 10.1073/pnas.1402814111]
17 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Mol Cell* 2017; 66: 22-37.e9 [PMID: 28344082 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017]
18 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wyler E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Shenzis S, Samson M, Dittmar G, Landthaler M, Chekulaeva M, Rajewsky N, Kadener S. Translation of CircRNAs. *Mol Cell* 2017; 66: 9-21.e7 [PMID: 28344080 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021]
19 Yang Y, Gao X, Zhang M, Yan S, Sun C, Xiao F, Huang N, Yang X, Zhao K, Zhou H, Huang S, Xie B, Zhang N. Novel Role of FBXW7 Circular RNA in Repressing Glioma Tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 304-315 [PMID: 28903484 DOI: 10.1093/jnci/djx166]
20 Zhang M, Huang N, Yang X, Luo J, Yan S, Xiao F, Chen W, Gao X, Zhao K, Zhou H, Li Z, Ming L, Xie B, Zhang N. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene* 2018; 37: 1805-1814 [PMID: 29343848 DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9]
21 Yang Y, Fan X, Mao M, Song X, Wu P, Zhang Y, Jin Y, Yang Y, Chen LL, Wang Y, Wong CC, Xiao X, Wang Z. Extensive translation of circular RNAs driven by N^6-methyladenosine. *Cell Res* 2017; 27: 626-641 [PMID: 28281539 DOI: 10.1038/cr.2017.31]
22 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/β-catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389 DOI: 10.18632/oncotarget.3469]
23 Xia W, Qiu M, Chen R, Wang S, Leng X, Wang J, Xu Y, Hu J, Dong G, Xu PL, Yin R. Circular RNA has_circ_0067934 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and promoted proliferation. *Sci Rep* 2016; 6: 35576 [PMID: 27752108 DOI: 10.1038/srep35576]
24 Su H, Lin F, Deng X, Shen L, Fang Y, Fei Z, Zhao L, Zhang X, Pan H, Xie D, Jin X, Xie C. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in radioresistant esophageal cancer cells. *J Transl Med* 2016; 14: 225 [PMID: 27465405 DOI: 10.1186/s12967-016-0977-7]
25 Sun J, Yuan X, Li X, Wang D, Shan T, Wang W, Wan Q, Wang X, Yan J, Gao S. Comparative transcriptome analysis of the global circular RNAs expression profiles between SHEE and SHEEC cell lines. *Am J Transl Res* 2017; 9: 5169-5179 [PMID: 29218114]
26 Niu C, Zhao L, Guo X, Shen Y, Shao Y, Liu F. Diagnostic Accuracy of circRNAs in Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 9673129 [PMID: 31534563 DOI: 10.1155/2019/9673129]
27 Chen J, Li Y, Zheng Q, Bao C, He J, Chen B, Lyu D, Zheng B, Xu Y, Long Z, Zhou Y, Zhu H, Wang Y, He X, Shi Y, Huang S. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer. *Cancer Lett* 2017; 388: 208-219 [PMID: 27986464 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.006]
28 Pan H, Li T, Jiang Y, Pan C, Ding Y, Huang Z, Yu H, Kong D. Overexpression of Circular RNA ciRS-7 Abrogates the Tumor Suppressive Effect of miR-7 on Gastric Cancer via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 440-446 [PMID: 28608528 DOI: 10.1002/jcb.26201]
29 Shao Y, Chen L, Lu R, Zhang X, Xiao B, Ye G, Guo J. Decreased expression of hsa_circ_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317699125 [PMID: 28443463 DOI: 10.1177/1010428317699125]
30 Zhang J, Liu H, Hou L, Wang G, Zhang R, Huang Y, Chen X, Zhu J. Circular RNA_LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression. *Mol Cancer* 2017; 16: 151 [PMID: 28893265 DOI: 10.1186/s12943-017-0719-3]
31 Huang M, He YR, Liang LC, Huang Q, Zhu ZQ. Circular RNA hsa_circ_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6330-6338 [PMID: 28974900 DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6330]
32 Zhang Y, Li J, Yu J, Liu H, Shen Z, Ye G, Mou T, Qi X, Li G. Circular RNAs signature predicts the early recurrence of stage III gastric cancer after radical surgery. *Oncotarget* 2017; 8: 22936-22943 [PMID: 28206972 DOI: 10.18632/oncotarget.15288]
33 谢富佳. 胃癌相关circRNA的筛选、验证及hsa_circ_0033634的功能、机制研究. 兰州市: 兰州大学 2018
34 潘志宏, 程鎏, 闻立伟, 曲韬, 杜志娜. circRNA作为胃癌诊断标记物可行性的meta分析. 肿瘤预防与治疗 2019; 32: 675-681
35 Huang G, Zhu H, Shi Y, Wu W, Cai H, Chen X. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/β-catenin pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0131225 [PMID: 26110611 DOI: 10.1371/journal.pone.0131225]
36 Weng W, Wei Q, Toden S, Yoshida K, Nagasaka T, Fujiwara T, Cai S, Qin H, Ma Y, Goel A. Circular RNA ciRS-7-A Promising Prognostic Biomarker and a Potential Therapeutic

Target in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3918-3928 [PMID: 28174233 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2541]

37 Zeng K, Chen X, Xu M, Liu X, Hu X, Xu T, Sun H, Pan Y, He B, Wang S. CircHIPK3 promotes colorectal cancer growth and metastasis by sponging miR-7. *Cell Death Dis* 2018; 9: 417 [PMID: 29549306 DOI: 10.1038/s41419-018-0454-8]

38 Xu XW, Zheng BA, Hu ZM, Qian ZY, Huang CJ, Liu XQ, Wu WD. Circular RNA hsa_circ_000984 promotes colon cancer growth and metastasis by sponging miR-106b. *Oncotarget* 2017; 8: 91674-91683 [PMID: 29207676 DOI: 10.18632/oncotarget.21748]

39 Xie H, Ren X, Xin S, Lan X, Lu G, Lin Y, Yang S, Zeng Z, Liao W, Ding YQ, Liang L. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 26680-26691 [PMID: 27058418 DOI: 10.18632/oncotarget.8589]

40 Hsiao KY, Lin YC, Gupta SK, Chang N, Yen L, Sun HS, Tsai SJ. Noncoding Effects of Circular RNA CCDC66 Promote Colon Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Res* 2017; 77: 2339-2350 [PMID: 28249903 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1883]

41 Li XN, Wang ZJ, Ye CX, Zhao BC, Li ZL, Yang Y. RNA sequencing reveals the expression profiles of circRNA and indicates that circDDX17 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 325 [PMID: 30591054 DOI: 10.1186/s13046-018-1006-x]

42 Tian J, Xi X, Wang J, Yu J, Huang Q, Ma R, Zhang X, Li H, Wang L. CircRNA hsa_circ_0004585 as a potential biomarker for colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 5413-5423 [PMID: 31354349 DOI: 10.2147/CMAR.S199436]

43 罗宇霖, 任美萍, 罗茂. 消化系肿瘤循环微小RNA研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1446-1453 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i16.1446]

44 Yang X, Xiong Q, Wu Y, Li S, Ge F. Quantitative Proteomics Reveals the Regulatory Networks of Circular RNA CDR1as in Hepatocellular Carcinoma Cells. *J Proteome Res* 2017; 16: 3891-3902 [PMID: 28892615 DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00519]

45 Han D, Li J, Wang H, Su X, Hou J, Gu Y, Qian C, Lin Y, Liu X, Huang M, Li N, Zhou W, Yu Y, Cao X. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Hepatology* 2017; 66: 1151-1164 [PMID: 28520103 DOI: 10.1002/hep.29270]

46 Fu L, Yao T, Chen Q, Mo X, Hu Y, Guo J. Screening differential circular RNA expression profiles reveals hsa_circ_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 58405-58416 [PMID: 28938566 DOI: 10.18632/oncotarget.16881]

47 Yao Z, Luo J, Hu K, Lin J, Huang H, Wang Q, Zhang P, Xiong Z, He C, Huang Z, Liu B, Yang Y. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways. *Mol Oncol* 2017; 11: 422-437 [PMID: 28211215 DOI: 10.1002/1878-0261.12045]

48 Yu J, Xu QG, Wang ZG, Yang Y, Zhang L, Ma JZ, Sun SH, Yang F, Zhou WP. Circular RNA cSMARCA5 inhibits growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68: 1214-1227 [PMID: 29378234 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.012]

49 Huang XY, Huang ZL, Xu YH, Zheng Q, Chen Z, Song W, Zhou J, Tang ZY, Huang XY. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 5428 [PMID: 28710406 DOI: 10.1038/s41598-017-05432-8]

50 Shi L, Yan P, Liang Y, Sun Y, Shen J, Zhou S, Lin H, Liang X, Cai X. Circular RNA expression is suppressed by androgen receptor (AR)-regulated adenosine deaminase that acts on RNA (ADAR1) in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2017; 8: e3171 [PMID: 29144509 DOI: 10.1038/cddis.2017.556]

51 Guo W, Zhang J, Zhang D, Cao S, Li G, Zhang S, Wang Z, Wen P, Yang H, Shi X, Pan J, Ye H. Polymorphisms and expression pattern of circular RNA circ-ITCH contributes to the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 48169-48177 [PMID: 28636993 DOI: 10.18632/oncotarget.18327]

52 Yang J, Cong X, Ren M, Sun H, Liu T, Chen G, Wang Q, Li Z, Yu S, Yang Q. Circular RNA hsa_circRNA_0007334 is Predicted to Promote MMP7 and COL1A1 Expression by Functioning as a miRNA Sponge in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Oncol* 2019; 2019: 7630894 [PMID: 31428151 DOI: 10.1155/2019/7630894]

53 Huang WJ, Wang Y, Liu S, Yang J, Guo SX, Wang L, Wang H, Fan YF. Silencing circular RNA hsa_circ_0000977 suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma progression by stimulating miR-874-3p and inhibiting PLK1 expression. *Cancer Lett* 2018; 422: 70-80 [PMID: 29454093 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.014]

54 黄文杰. CircRNA NOL10通过”海绵效应”吸附miR−874−3p进而促进胰腺导管腺癌增殖的机制研究. 广州市: 南方医科大学, 2019

55 张水生. 胰腺癌临床病理特点及预后/Hsa_circ_0007564:胰腺痛诊断和预后新的标志物. 北京市: 北京协和医学院, 2018

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 959-963

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.959

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探

孙萍胡, 丁小云

孙萍胡, 丁小云, 宁波市第一医院消化内科 浙江省宁波市 315000

孙萍胡, 博士, 主要从事消化道肿瘤和消化内镜研究.

作者贡献分布: 孙萍胡与丁小云对此文所做贡献均等; 此课题由丁小云设计; 研究过程由丁小云与孙萍胡完成; 数据分析由孙萍胡与丁小云完成; 本论文写作由孙萍胡与丁小云完成.

通讯作者: 丁小云, 主任医师, 315000, 浙江省宁波市海曙区柳汀街76号, 宁波市第一医院消化内科. dyyyding@126.com

收稿日期: 2020-05-08
修回日期: 2020-08-17
接受日期: 2020-08-31
在线出版日期: 2020-10-08

Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study

Ping-Hu Sun, Xiao-Yun Ding

Ping-Hu Sun, Xiao-Yun Ding, Department of Digestive Medicine, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Yun Ding, Chief Physician, Department of Digestive Medicine, Ningbo First Hospital, No. 76 Liuting Street, Haishu District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China. dyyyding@126.com

Received: 2020-05-08
Revised: 2020-08-17
Accepted: 2020-08-31
Published online: 2020-10-08

Abstract

BACKGROUND

Submucosal tunneling endoscopic septum division (STESD) is a new endoscopic technique for the treatment of esophageal diverticulum. However, there are few studies on the application of STESD, so its safety and feasibility need to be further evaluated.

AIM

To evaluate the feasibility and efficacy of STESD for esophageal diverticulum.

METHODS

Three patients who underwent STESD at Ningbo First Hospital from November 2017 to January 2019 were enrolled in this study, and the clinical data were analyzed retrospectively. The symptoms including dysphagia, heartburn, regurgitation, weight loss, and retrosternal pain were scored using a system modified according to Eckardt score, with the score of each symptom ranging from 0 to 3 (maximum total score 15, minimum total score 0; the higher the score, the more severe the symptoms).

RESULTS

One patient had epiphrenic diverticulum, and two had Zenker's diverticula. All the three patients underwent STESD successfully. No major adverse events such as perforation or bleeding were found in the perioperative period. The patients were followed for at least 9 mo, and the longest follow-up time was 23 mo. The preoperative symptom scores for the three patients were 4, 7, and 8, and the postoperative scores declined to 0, 0, and 2, respectively. No recurrence or aggravation of symptoms was observed.

CONCLUSION

STESD is efficient and safe to relieve symptomatic esophageal diverticulum in short term.

Key Words: Esophageal diverticulum; Tunnel endoscopic technique; Endoscopic treatment

Citation: Sun PH, Ding XY. Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 959-963
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/959.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.959

摘要

背景

经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术(submucosal tunneling endoscopic septum division, STESD)为治疗食管憩室的新型内镜技术, 但目前国内外对于该技术应用的研究开展得尚不多, 其安全性及有效性需进一步评估.

目的

探讨STESD治疗食管憩室的可行性及安全性.

方法

回顾性分析我院2017-11/2019-01的3例STESD患者的临床资料、手术经过及手术疗效评估(使用改良Eckardt评分系统, 包括吞咽困难、烧心、反流、体重减轻和胸骨后疼痛5项症状, 每项评分0-3分, 最高15分, 最低0分, 评分越高, 症状越严重).

结果

全组2例Zenker憩室, 1例膈上憩室; 全组3例患者均顺利完成STESD, 无术中及术后穿孔、出血等严重并发症的发生. 3例患者术前症状评分分别为4分、7分和8分; 术后评分为分别为0分、0分和2分. 至随访截止日(随访时间>9 mo)症状未见加重及复发.

结论

STESD治疗食管憩室短期疗效好, 安全性高.

关键词: 食管憩室; 隧道内镜技术; 内镜治疗

核心提要: 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术是隧道内镜技术新的应用, 该技术治疗食管憩室创伤小, 安全性高, 且短期疗效好.

文献来源: 孙萍胡, 丁小云. 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 959–963
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/959.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.959

0 引言

食管憩室是指先天性或获得性因素引起的食管管壁全层或部分向腔外呈盲袋样的病理性膨出, 但其具体的病因和发病机制尚未完全清楚[1,2]. 临床上按发生的部位分为: 咽食管憩室(又称Zenker憩室)、食管中段憩室和膈上憩室(膈上远端4-10 cm食管). 一般认为咽食管憩室和膈上憩室是由食管运动功能异常所造成, 并与该部位解剖结构相对薄弱有关. 此两种膨出性憩室的形成是由于食管腔内压力增高, 引起部分食管壁的黏膜和黏膜下层组织越出肌层, 被推出食管壁外, 实为假性憩室, 憩室壁不是食管壁的全层组织结构. 无症状或轻微症状的食管憩室不需要治疗, 对于症状较重的食管憩室, 传统治疗为外科手术治疗. 近年, 有学者采用胃镜下微创治疗食管憩室, 采用黏膜下隧道憩室间脊切开术(submucosal tunneling endoscopic septum division, STESD)[3,4], 初步显示良好的手术疗效, 但此后罕见相关报道. 本文回顾性总结了我院行STESD手术治疗3例的手术效果及初步随访结果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2017-11/2019-01期间, 我院共对3例食管憩室患者行STESD治疗. 其中女2例、男1例, 年龄分别为62岁、72岁和66岁. 2例Zenker憩室, 1例膈上憩室. 患病时间为分别为2 mo、26 mo和30 mo. 既往均未接受过任何治疗.

1.2 *方法*

1.2.1 术前准备: 术前常规行血常规及凝血功能等检查, 禁食禁饮8 h, 所有患者在术前均已签署知情同意书.

1.2.2 手术器械: 采用Olympus GIF-H290胃镜及主机; Olympus KD-620LR 钩刀; Olympus KD-650L Dual刀; MTW 0910518211一次性黏膜下注射针; 南京微创ROCC-D-26-195金属夹.

1.2.3 操作步骤: 患者平卧位, 行气管插管. STESD具体手术步骤如下(图1): (1)术前清洗: 胃镜观察食管憩室具体位置以及与食管管腔的相对关系(图1A). 如憩室内大量食物残留, 则大量生理盐水冲洗清洁食管和憩室, 并吸尽残留液体; (2)黏膜切开(图1B): 距憩室间脊上方3 cm处行黏膜下注射肾上腺素+生理盐水加美兰混合溶液. 钩型刀纵行切开黏膜层建立隧道入口, 显露黏膜下层; (3)建立隧道: 分离黏膜下层, 建立黏膜下“隧道”直至食管憩室脊部基层(图1C); (4)横断间脊: 完整暴露憩室间脊(图1D); 在胃镜直视下用Dual在间脊中间横断肌层至憩室底部(图1E); (5)创面电凝钳处理, 金属夹夹闭黏膜层切口(图1F). 术中未见穿孔及活动性出血. 所有手术均由同一位内镜治疗经验丰富的医师完成.

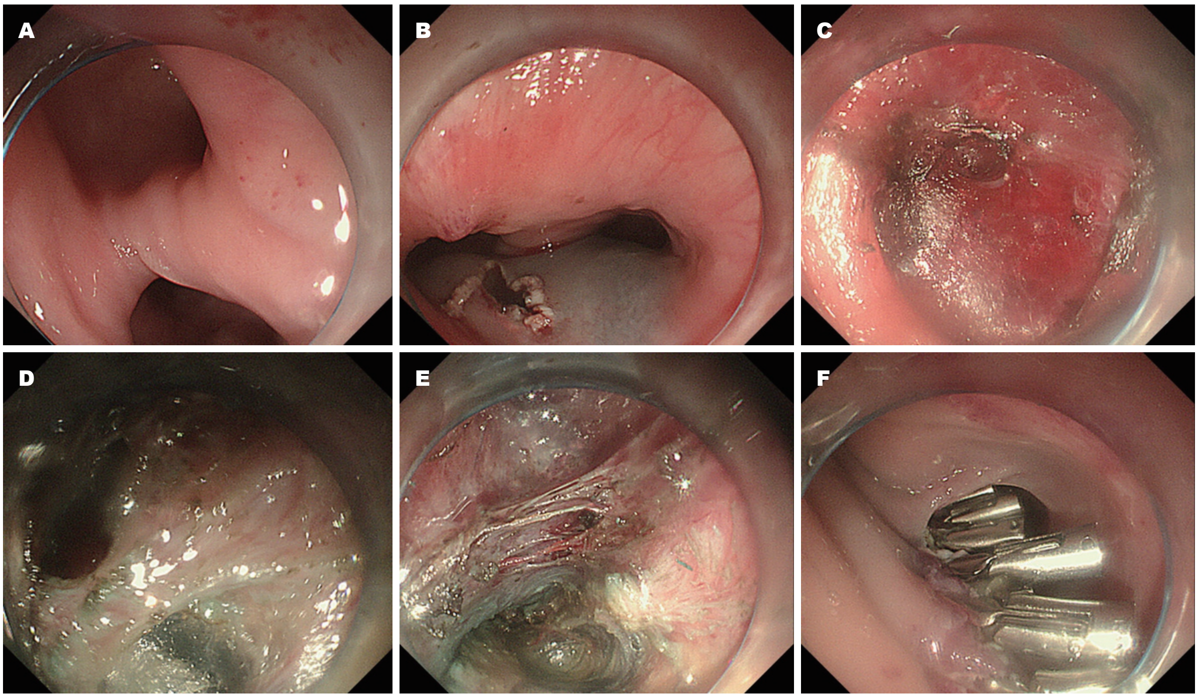


图 1 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术手术过程. A: 胃镜观察食管憩室具体位置以及与食管管腔的相对关系; B: 纵行切开黏膜层建立隧道入口, 显露黏膜下层; C: 建立黏膜下"隧道"; D: 完整暴露憩室间脊; E: 横断肌层至憩室底部; F: 创面处理, 夹闭黏膜层切口.

1.2.4 *术后治疗及护理*: 术后禁食水2-3 d, 并给予补液、营养支持治疗, 密切观察病情变化.

1.2.5 *症状评分*: 由于对于食管憩室的症状无统一的评分系统, 各种评分大多改良贲门失弛缓症的Eckardt评分体系. 因此本研究采用改良Eckardt评分: 即主要根据吞咽困难、烧心、反流、体量减轻和胸骨后疼痛5类症状进行评分, 每项评分0-3分(无: 0分, 偶尔: 1分, 每天: 2分, 每餐: 3分; 体重无减轻: 0分, 体重减轻<5 kg: 1分, 体重减轻5-10 kg: 2分, 体重减轻>10 kg: 3分), 症状评分总分最高15分, 最低0分; 评分越高, 症状越严重.

1.2.6 *术后随访*: 术后1 mo开始每月以电话方式对患者进行症状评分的随访, 与术前评分比较, 以判断是否有改善, 如连续两次评分稳定, 则可延长电话随访时间至每3 mo或每6 mo. 随访时间截止至2019-10-31, 术后随访时间大于9 mo, 最长至23 mo.

2 结果

2.1 *手术情况* 全组3例患者均顺利完成STESD术, 无术中术后穿孔、出血等严重并发症. 手术时间(自黏膜下开始注射至完成黏膜切口金属夹缝合时间)分别为: 78 min、61 min、51 min. 金属夹使用个数分别为4个、6个、4个. 3例患者的一般资料及手术情况见表1.

2.2 *术后随访* 全组患者术后至少随访9 mo, 出院后均无严重不良事件的发生. 全组患者随访9 mo-23 mo. 术后1 mo症状评分分别为0分、0分和2分; 至随访截止日症状未见加重及复发. 患者术前术后症状评分对比见表2.

3 讨论

食管憩室虽为良性疾病, 但一些患者有突出症状和严重合并症, 故对这部分患者需积极实施治疗. 文献中报道的以对Zenker憩室治疗较多. 既往治疗方法以传统外科手术如单纯憩室切除术、憩室黏膜内翻缝合术、憩室悬吊术等为主[5]. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜手术已延伸到Zenker憩室的治疗中, 其目的在于连通憩室与食管壁, 扩大路径使憩室颈与食管管腔自由相通[6-8]. 有学者自制带有前后唇的特殊食管憩室内镜. 通过不断改进及超声刀或CO2激光的应用, 发展为将镜前唇放入食管腔内, 后唇置于憩室腔内, 使憩室内壁固定于前后唇之间, 用两排平行的钉子钉住憩室嵴部, 于钉子间用超声刀或CO2激光切除嵴部即内镜下Zenker憩室食管融合术, 取得满意的疗效[9,10], 但此种自制内镜并未在国内外普及. 软性憩室镜辅助内镜切除憩室间脊治疗Zenker憩室有较好的效果, 降低穿孔风险并改善止血效果, 但长期复发率仍有25%左右[11].

近年来一些新型的内镜技术如内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucoal dissection, ESD)、消化内镜隧道技术(digestive endoscopic tunnel technique, DETT)等在消化道疾病治疗中取得了重要的突破. Li等[3]对隧道内镜进行了一种新尝试, 率先在国内外报道了一种新型的经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的技

表 1 患者的一般资料及手术情况

病例	性别	年龄(岁)	病程(mo)	憩室类型	手术时间(min)	金属夹使用个数	并发症
1	女	62	2	Zenker	78	4	无
2	女	72	26	Zenker	61	6	无
3	男	66	30	膈上	51	4	无

手术时间: 自黏膜下开始注射至完成黏膜切口金属夹缝合时间.

表 2 患者术前术后症状评分分析

病例	术前症状评分						术后症状评分					
	吞咽困难	烧心	反流	体重减轻	胸骨后疼痛	总分	吞咽困难	烧心	反流	体重减轻	胸骨后疼痛	总分
1	1	1	1	0	1	4	0	0	0	0	0	0
2	3	0	2	1	1	7	0	0	0	0	0	0
3	2	1	1	2	2	8	1	0	1	0	0	2

术, 该技术通过建立黏膜下隧道, 分离至食管憩室间脊, 并在隧道内行间脊切开; 建立隧道后, 保留了憩室的黏膜层, 避免穿孔并发症, 并能使间脊切开更彻底, 甚至可以延伸至正常食管肌层, 避免了不彻底地切开而造成的憩室复发. 蔡明琰等[4]应用STESD术对6例食管憩室病例进行研究分析, 初步显示了STESD方法治疗食管憩室的良好效果及安全性. 但此后罕见其他研究单位有相关报道, 考虑到需要治疗的食管憩室患者本身较少是一方面原因, 但另一方面原因是否与STESD方法存在技术上限制有关, 故本研究进行了初步探索.

4 结论

本研究共对3例有症状的食管憩室患者进行了黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗, 手术均由同一位擅长内镜下黏膜下剥离术及隧道技术的医师操作完成. 术中术后均无穿孔、大出血等并发症发生, 其中两例患者术后症状评分下降到了0分, 另1例患者降为2分, 仅表现为偶尔的吞咽困难和反流症状. 本研究显示经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室疗效好, 安全性高. 但因本研究纳入的研究病例数量少, 存在一定的局限性, 有待于今后进一步的大样本临床研究论证.

文章亮点

实验背景

食管憩室既往治疗方法以传统外科手术为主, 现内镜手术已延伸到食管憩室的治疗中. 软性憩室镜治疗Zenker憩室有较好的效果, 但长期复发率仍有25%左右. 近年报道了一种新型的经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术(submucosal tunneling endoscopic septum division, STESD)治疗食管憩室的技术, 但因相关研究少, 其安全性及有效性尚不明确.

实验动机

本研究应用STESD技术治疗食管憩室, 探讨其可行性及安全性.

实验目标

通过对STESD技术治疗食管憩室的临床病例资料的分析, 初步明确该技术的可行性及安全性, 为以后进一步大规模的研究奠定基础.

实验方法

回顾性分析经STESD治疗的患者的临床资料及手术疗效评估.

实验结果

本研究全组3例患者均顺利完成经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术, 无术中及术后穿孔、出血等严重并发症的发生. 患者术后评分较术前评分明显降低. 至随访截止日症状未见加重及复发.

实验结论

本研究显示了经STESD技术治疗食管憩室具有较高的安全及良好的疗效.

展望前景

本研究尚存在病例数较少等不足, 未来需纳入更多的病例并通过长期随访进一步证实STESD技术对食管憩室

患者的长期治疗疗效价值.

5 参考文献

1 Aravinthan A, Nikolic M, Ouyang X, Lee YM. The hidden cause of dysphagia--epiphrenic diverticulum and esophageal motility disorders. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 68-69 [PMID: 22312603 DOI: 10.1155/2012/426415]

2 Matthews BD, Nelms CD, Lohr CE, Harold KL, Kercher KW, Heniford BT. Minimally invasive management of epiphrenic esophageal diverticula. *Am Surg* 2003; 69: 465-470 [PMID: 12852502]

3 Li QL, Chen WF, Zhang XC, Cai MY, Zhang YQ, Hu JW, He MJ, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD. Submucosal Tunneling Endoscopic Septum Division: A Novel Technique for Treating Zenker's Diverticulum. *Gastroenterology* 2016; 151: 1071-1074 [PMID: 27664512 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.064]

4 蔡明琰, 徐美东, 李全林, 陈巍峰, 诸炎, 张丹枫, 姚礼庆, 周平红. 内镜经黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室初探. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 530-534 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.011]

5 Achkar E. Zenker's diverticulum. *Dig Dis* 1998; 16: 144-151 [PMID: 9618133 DOI: 10.1159/000016858]

6 Albers DV, Kondo A, Bernardo WM, Sakai P, Moura RN, Silva GL, Ide E, Tomishige T, de Moura EG. Endoscopic versus surgical approach in the treatment of Zenker's diverticulum: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2016; 4: E678-E686 [PMID: 27556078 DOI: 10.1055/s-0042-106203]

7 Al-Kadi AS, Maghrabi AA, Thomson D, Gillman LM, Dhalla S. Endoscopic treatment of Zenker diverticulum: results of a 7-year experience. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 239-243 [PMID: 20670862 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.04.011]

8 Wilken R, Whited C, Scher RL. Endoscopic staple diverticulostomy for Zenker's diverticulum: review of experience in 337 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124: 21-29 [PMID: 25026961 DOI: 10.1177/0003489414542421]

9 Chang CW, Burkey BB, Netterville JL, Courey MS, Garrett CG, Bayles SW. Carbon dioxide laser endoscopic diverticulotomy versus open diverticulectomy for Zenker's diverticulum. *Laryngoscope* 2004; 114: 519-527 [PMID: 15091228 DOI: 10.1097/00005537-200403000-00025]

10 Miller FR, Bartley J, Otto RA. The endoscopic management of Zenker diverticulum: CO2 laser versus endoscopic stapling. *Laryngoscope* 2006; 116: 1608-1611 [PMID: 16954989 DOI: 10.1097/01.mlg.0000233508.06499.41]

11 Huberty V, El Bacha S, Blero D, Le Moine O, Hassid S, Devière J. Endoscopic treatment for Zenker's diverticulum: long-term results (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 701-707 [PMID: 23394840 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.008]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 964-971
DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.964
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析

曹 娟, 王冠华, 伍 静, 赵 丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君

曹娟, 杨文君, 宁夏医科大学公共卫生与管理学院环境卫生与慢性病防控重点实验室 宁夏回族自治区银川市 750004

王冠华, 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院心胸外科 宁夏回族自治区银川市 750002

赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

伍静, 杨文君, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室 宁夏回族自治区银川市 750004

曹娟, 在读博士, 主要从事上消化道肿瘤流行病学与病因学相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81760525.

作者贡献分布: 此课题由杨文君与阮继刚设计; 数据收集由曹娟、王冠华、王文凡、赵丹、张晓旭及伍静完成; 数据处理由曹娟完成; 意见建议由杨文君完成; 本论文写作由曹娟与杨文君完成.

通讯作者: 杨文君, 博士, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街1160号, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室. ywj007@yeah.net

收稿日期: 2020-07-01
修回日期: 2020-08-16
接受日期: 2020-08-31
在线出版日期: 2020-10-08

Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia

Juan Cao, Guan-Hua Wang, Jing Wu, Dan Zhao, Wen-Fan Wang, Xiao-Xu Zhang, Ji-Gang Ruan, Wen-Jun Yang

Juan Cao, Wen-Jun Yang, Key Laboratory of Environmental Health and Chronic Disease Prevention and Control, School of Public Health and Management, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Guan-Hua Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Dan Zhao, Wen-Fan Wang, Xiao-Xu Zhang, Ji-Gang Ruan, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jing Wu, Wen-Jun Yang, Key laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81760525.

Corresponding author: Wen-Jun Yang, PhD, Professor, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. ywj007@yeah.net

Received: 2020-07-01
Revised: 2020-08-16
Accepted: 2020-08-31
Published online: 2020-10-08

Abstract

BACKGROUND

Ningxia is located in the northwest of China, which is a high incidence area of gastric cancer (GC), and GC is the top cause of malignancy related death in this area. However, epidemiological data on the prevalence and prognosis of GC in Ningxia are very limited.

AIM

To retrospectively analyze the clinicopathologic features of 5022 patients with GC in Ningxia to understand the epidemiological characteristics and identify prognostic risk factors in patients with GC.

METHODS

A total of 5022 hospitalized GC patients from January 2009 to December 2017 were involved. Clinicopathologic data and survival status were collected. Overall survival (OS) was calculated from the time of initial diagnosis to either the date of death due to GC or the last follow-up date. OS was generated by the Kaplan-Meier method, and the differences between subgroups were compared using the log-rank test. Multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazards model. Relative risk was estimated by calculating hazard ratios and 95%CI. The prevalence of GC in this area was then analyzed, and the main risk factors affecting its prognosis were identified.

RESULTS

Among the 5022 cases of GC in Ningxia, 3888 (77.4%) were male and 1134 (22.6%) were female, with a male-to-female ratio of 3.43:1. The patients ranged in age from 15-93 years, with a median age of 61 (15) years. Totally, 1734 patients died of GC, with a mortality rate of 34.5%. The mortality rate of patients with GC increased with age. Multivariate survival analysis showed that age, Tumor-Node-Metastasis (TNM) stage, tumor location, tumor size, and tumor differentiation were independent risk factors for the prognosis of GC patients in Ningxia, and surgery and postoperative radiochemotherapy were protective factors.

CONCLUSION

The majority of GC patients in Ningxia are elderly men. The overall mortality rate of GC patients in Ningxia is high and the prognosis is poor. Age, TNM stage, and tumor location are independent risk factors for prognosis of GC patients in this region, and surgery and postoperative chemoradiotherapy are protective factors.

Key Words: Gastric cancer; Prognosis; Survival; Risk factor

Citation: Cao J, Wang GH, Wu J, Zhao D, Wang WF, Zhang XX, Ruan JG, Yang WJ. Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 964-971
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/964.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.964

摘要

背景

宁夏地处我国西北, 是我国胃癌(gastric cancer, GC)的高发区, GC位于宁夏地区恶性肿瘤死亡原因首位. 但目前关于宁夏地区GC患者流行现状、分布特征及预后的大样本量的流行病学资料非常有限.

目的

回顾性分析5022例宁夏籍GC住院患者的临床病理资料, 了解宁夏地区GC流行现状, 明确影响其预后的独立危险因素.

方法

收集2009年至2017年在宁夏医科大学总医院住院治疗的5022例宁夏籍GC患者的临床病理资料及预后生存信息. 以患者确诊日期为观察起点, 以因GC死亡日期为观察终点, 随访截止日期为2019-01-24, 建立数据库. 一般人口学资料及临床病理资料描述用率表示. Kaplan-Meier法计算中位生存时间, 生存分析组间比较用log-rank法, Cox比例风险模型分析GC患者预后影响因素. 通过计算危险比和95%CI计算相对风险. 分析GC在该地区的流行现状, 明确影响其预后的主要危险因素.

结果

5022例宁夏籍GC患者中, 男性3888例(77.4%), 女性1134例(22.6%), 男女比为3.43: 1, 年龄范围为15-93岁, 中位年龄为61 (15)岁; 1734例患者因GC死亡, 死亡率为34.5%. GC患者死亡率随年龄增加呈增长的趋势; 单因素生存分析显示, 年龄、肿瘤(Tumor-Node-Metastasis, TNM)分期、肿瘤位置、大小、分化程度等是宁夏籍GC患者预后的独立危险因素, 手术和术后放化疗是其保护因素; Cox生存分析显示, 年龄、TNM分期、肿瘤位置、大小、分化程度均是GC患者预后的危险因素, 手术和术后放化疗是其保护因素(P<0.01).

结论

宁夏地区GC患者以男性和老年患者为主; 宁夏地区GC患者整体死亡率较高, 预后较差; 年龄、TNM分期、肿瘤位置等均是该地区GC患者预后的独立危险因素, 手术和术后放化疗是其保护因素.

关键词: 胃癌; 预后; 生存; 危险因素

核心提要: 回顾性分析地处我国西北胃癌(gastric cancer, GC)高发地区宁夏近十年5022例GC患者的流行特征. 研究揭示宁夏GC患者以老年男性人群为主, 且大多数就诊时已经处于进展期, 预后相对较差, 提示在该地区仍需加大预防GC的宣教和防控工作.

文献来源: 曹娟, 王冠华, 伍静, 赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君. 宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 964-971
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/964.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.964

0 引言

据最新的数据显示, 在2018年, 全球约有782685例患者因胃癌(gastric cancer, GC)死亡, GC位居全球恶性肿瘤死亡原因的第三位[1]. 根据2018年国际癌症研究机构数据结果显示, 我国有390182例患者死于GC, 约占全球因GC死亡病例的49.85%[2].

宁夏地处我国西北部, 是我国GC高发区. 林慧芝

等[3]、兰蓝等[4]研究显示: 宁夏地区GC死亡率位居全国前三, 死亡率高达39/100000. 源自张惠宁等[5]、杨霞等[6]在1997-2002及2002-2014年间的宁夏地区恶性肿瘤住院病例分布结果显示, GC位居宁夏地区恶性肿瘤住院患者人数分布的首位. 近三十年来, 有关宁夏地区GC患者患病现状及影响其预后的危险因素的流行病学资料仍然有限. 因此, 本课题拟通过对宁夏医科大学总医院2009-2017年连续九年GC住院患者临床病理资料进行回顾性分析, 了解本地区GC的流行现状, 明确影响其预后的独立危险因素, 为宁夏地区GC的临床诊治及预后评估提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009年至2017年九年间于宁夏医科大学总医院住院治疗的宁夏籍GC患者, 进行回顾性分析. 患者纳入标准: (1)患者为宁夏常住人口; (2)经胃镜加病理证实的GC患者; (3)对于混合肿瘤(例如GC合并食管癌), 以其原始病发灶为分类标准; (4)无其他器官恶性肿瘤史者. 排除标准: (1)排除其他非GC患者, 排除可疑、误诊、复诊的患者; (2)无法明确肿瘤原始病发灶者; (3)患有其他系统严重疾病及因非GC死亡者.

1.2 *方法* 确定GC患者后, 在临床及病案室医生的指导和监督下, 由经过统一专业培训并通过考核的调查员收集研究对象的一般人口学信息、临床病理资料及预后生存信息.

1.2.1 *基线调查*: 抽取宁夏医科大学总医院病案室数据库中2009-01-01/2017-12-31九年间国际疾病分类-10编码为C16.9的GC患者病案号, 收集患者一般人口学信息(包括姓名, 性别, 年龄, 联系方式, 吸烟史, 饮酒史等), 临床病理资料, 包括肿瘤大小、位置、分化程度, 肿瘤(Tumor-Node-Metastasis, TNM)分期, 临床分期, 淋巴结转移, Borrmann's分型, 是否手术, 是否放疗, 是否化疗等.

1.2.2 *随访*: 以患者的确诊日期作为观察起点, 以因GC死亡或随访截至日期作为观察终点.通过医院病案系统、病历或采用电话的方式收集纳入本次研究的GC患者的预后生存信息. 随访内容包括患者的生存状态、生存时间, 若已死亡, 查找或询问其具体的死亡原因及时间, 排除非因GC死亡患者. 以月为测度单位, 总生存时间定义为从入院确诊日期至死亡或末次随访时间. 对于电话随访的患者一次电话未接通者至少联系三次, 仍未联系到或被告知是错误号码者, 视为失访. 随访的截止日期为2019-01-24.

统计学处理 一般人口学资料及临床病理资料描述用率表示, 组间率的比较用χ^2检验或Fisher确切概率检验.Kaplan-Meier法计算中位生存时间, 生存分析组间比较用log-rank法, Cox比例风险模型分析GC患者预后影响因素, 将单因素生存分析中有统计学差异的因素纳入多因素生存分析中. 通过计算危险比和95%CI计算相对风险. SPSS 23.0进行统计分析, GraphPad Prism 6.01做生存曲线, 所有检验均为双侧检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *研究对象基本特征* 此次共纳入5022例于宁夏医科大学总医院就诊的宁夏籍GC住院患者, 收集患者一般人口学资料和临床病理资料. 男性患者3888例(77.4%), 女性患者1134例(22.6%), 男女比为3.43:1; 年龄范围为15-93岁, 中位年龄为61(15)岁, 随年龄的增长, GC患病人数呈明显上升趋势, 年龄大于50岁患者共4007例(79.8%); 肿瘤位置位于上部、中部和下部者分别为1038 (20.7%)、1010 (20.1%)和2044 (40.7%). 有淋巴结转移者2023 (40.3%); GC病理类型分析显示, 4039例(80.4%)腺癌患者, 155例(3.1%)为印戒细胞癌患者, 91例(1.8%)粘液腺癌患者; 早期患者691例(13.8%), 3455例(68.9%)为中晚期患者.

2.2 *GC患者生存分析* 研究结果显示, 因GC死亡患者为1734例, 死亡率为34.5%. 由表1单因素生存分析结果可知, 年龄是影响GC患者预后的因素; TNM分期是GC患者预后的影响因素, 且随着分期的增加, GC患者死亡率增加; 肿瘤直径越大, 位置越接近贲门, 分化程度越低, 其死亡率越高; 手术是GC患者的保护性因素.

Cox分析结果显示, 年龄、TNM分期、肿瘤大小、位置、分化程度、治疗方式均是GC患者预后的独立影响因素(图1). 年龄越大, 预后越差, 与41-50岁患者相比, 51-60岁组、61-70岁组、>70岁组, GC患病风险分别增加了1.405倍, 1.645倍和2.196倍($P<0.05$); 与T1期比, T2、T3、T4期GC不良预后增加了1.918倍, 2.979倍和3.589倍($P<0.05$); 与N0期相比, N1、N2、N3期GC患者不良预后增加了1.613倍, 1.855倍和2.518倍($P<0.05$); 有远端器官转移者, GC不良预后增加了1.937倍. 手术和术后放化疗是GC患者的保护性因素, 与未接受治疗者相比, 接受手术治疗或术后放化疗者, 发生不良预后分别降低了0.533倍和0.371倍(表2).

3 讨论

本研究通过对宁夏地区5022例GC患者临床病理资料分析, 结果显示: 宁夏地区GC患者1-、3-、5-年生存率分别为70.3%, 47.5%, 24.1%(数据未展示). 既往研究表明, 年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、尤其是远端转移和TNM分期是影响GC患者预后的独立因素[7-9]. Song

表 1 胃癌患者死亡相关因素的单因素生存分析

变量	总体	死亡人数(%)	χ^2	*P*值
年龄(岁)			144.643	0.000
≤40	273	68 (38.4)		
41-50	742	169 (31.6)		
51-60	1457	396 (37.8)		
61-70	1756	637 (45.9)		
>70	794	388 (60.0)		
性别			0.893	0.345
男	3888	1305 (44.1)		
女	1134	353 (42.3)		
吸烟			0.635	0.425
是	2151	722 (44.8)		
否	2844	917 (42.4)		
饮酒			0.119	0.730
是	1047	343 (42.7)		
否	3943	1294 (43.6)		
T分期			335.315	0.000
T1	691	53 (10.8)		
T2	520	80 (21.3)		
T3	592	176 (42.0)		
T4	2343	949 (53.2)		
N分期			299.075	0.000
N0	1553	223 (20.2)		
N1	914	278 (43.2)		
N2	776	297 (50.1)		
N3	588	283 (57.8)		
M分期			367.340	0.000
M0	3657	968 (36.1)		
M1	548	309(71.7)		
肿瘤大小(cm)			180.435	0.000
<5	1817	325 (23.4)		
≥5	1789	612(49.9)		
肿瘤位置			27.229	0.000
上部	1038	409 (47.7)		
中部	1010	294 (37.9)		
下部	2044	548 (37.5)		
淋巴结转移			233.671	0.000
是	2023	738 (48.6)		
否	1433	198 (19.7)		
分化程度			36.508	0.000
高	375	81 (28.1)		
中	1359	416 (38.8)		
低	2279	768 (47.4)		
混合型	179	105 (33.5)		
Borrmann's分型			66.430	0.000
I	526	135 (31.7)		
II	1299	273 (35.0)		
III	1222	403 (43.3)		
IV	1008	424 (50.2)		
病理分型			6.915	0.075
腺癌	4039	1270 (42.5)		

粘液腺癌	91	36 (50.7)		
印戒细胞癌	155	50 (39.7)		
其他	114	32 (33.3)		
临床分期			524.026	0.000
Ⅰ	706	72 (21.5)		
Ⅱ	638	152 (27.2)		
Ⅲ	1248	515 (47.3)		
Ⅳ	548	311 (68.8)		
手术			577.366	0.000
是	3390	799 (32.0)		
否	1631	859 (66.1)		
化疗			0.370	0.543
是	1295	435 (39.7)		
否	1617	579 (41.7)		
放疗			3.232	0.072
是	124	58 (52.3)		
否	2398	835 (41.1)		
治疗方式			151.445	0.000
根治性切除术	2397	526 (32.0)		
放化疗	277	147 (61.9)		
术后放化疗	986	271 (32.1)		

表 2　5022例胃癌患者预后生存相关危险因素的多因素生存分析

变量	β	SE	Wald	*P*值	HR (95%CI)
年龄					
41–50	1.000				
≤40	0.154	0242	0.407	0.532	1.167 (0.727, 1.873)
51–60	0.340	0.155	4.780	0.029	1.405 (1.036, 1.9905)
61–70	0.498	0.153	10.579	0.001	1.645 (1.219, 2.221)
>70	0.786	0.178	19.530	0.000	2.196 (1.549, 3.112)
T分期					
T1	1.000				
T2	0.651	0.267	5.948	0.015	1.918 (1.136, 3.237)
T3	1.092	0.258	17.894	0.000	2.979 (1.797, 4.941)
T4	1.278	0.244	27.347	0.000	3.589 (2.223, 5.794)
N分期					
N0	1.000				
N1	0.478	0.196	5.939	0.015	1.613 (1.098, 2.369)
N2	0.618	0.194	10.162	0.001	1.855 (1.269, 2.712)
N3	0.923	0.203	20.746	0.000	2.518 (1.692, 3.747)
M分期					
M0	1.000				
M1	0.661	0.225	8.663	0.003	1.937 (1.247, 3.008)
肿瘤大小					
<5 cm	1.000				
≥5 cm	0.353	0.095	13.856	0.000	1.423 (1.182, 1.713)
肿瘤位置					
上部	1.000				
中部	–0.269	0.127	4.497	0.034	0.764 (0.596, 0.980)
下部	–0.219	0.106	4.277	0.039	0.803 (0.653, 0.989)
淋巴结转移					

否	1.000				
是	0.095	0.172	0.306	0.580	1.100 (0.785, 1.539)
分化程度					
低	1.000				
中	–0.221	0.096	5.228	0.022	0.802 (0.664, 0.969)
高	–0.467	0.202	5.314	0.021	0.627 (0.422, 0.933)
Borrmann分型					
I	1.000				
II	0.169	0.152	1.235	0.267	1.184 (0.879, 1.595)
III	0.222	0.148	2.242	0.134	1.248 (0.934, 1.669)
IV	–0.132	0/162	0.665	0.415	0.876 (0.638, 1.204)
治疗方式					
无	1.000				
放化疗	0.380	0.744	0.261	0.610	1.462 (0.340, 6.283)
术后放化疗	–0.993	0.173	33.078	0.000	0.371 (0.264, 0.520)
根治性切除术	–0.629	0.166	14.288	0.000	0.533 (0.385, 0.739)

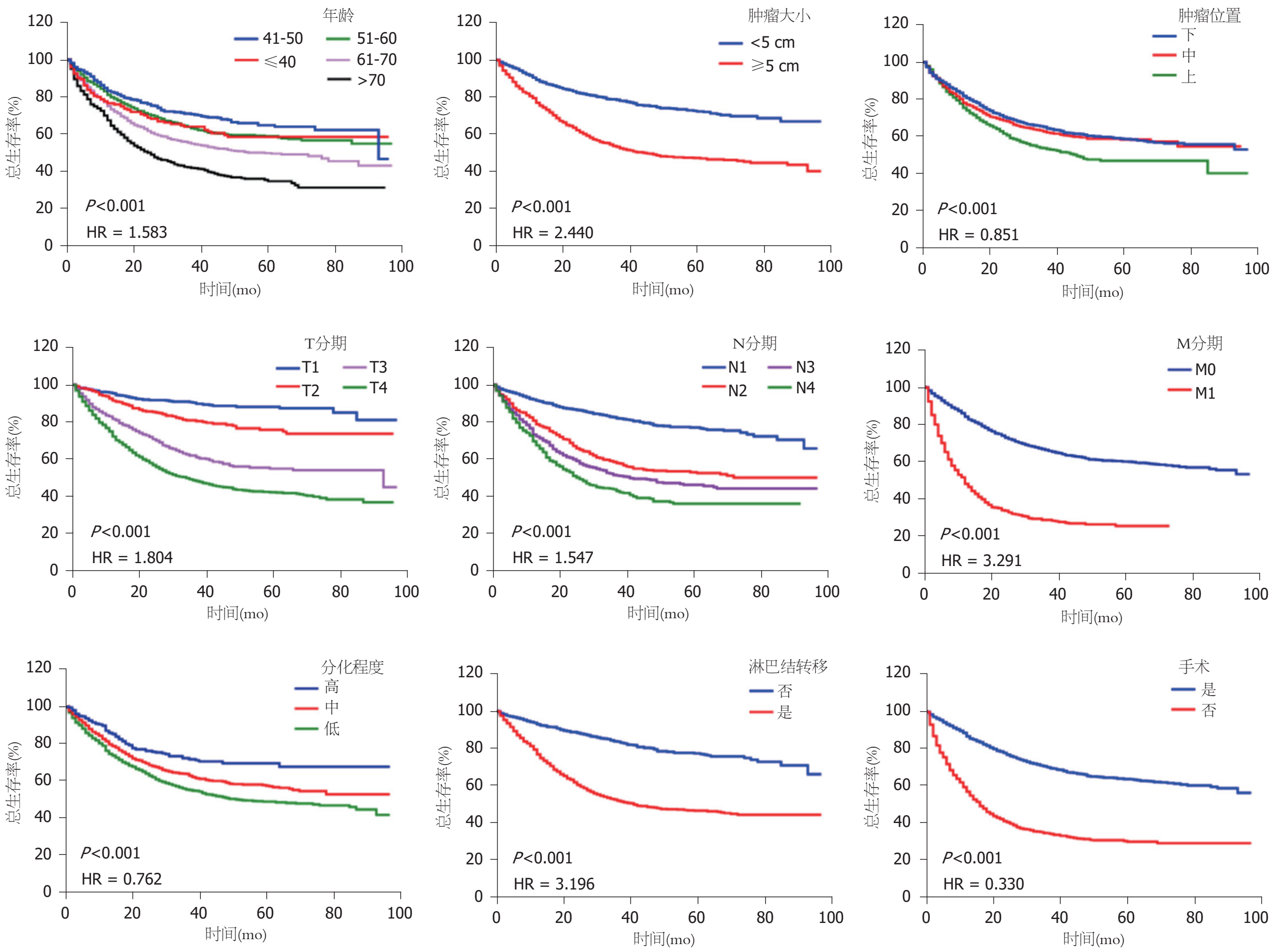


图 1 宁夏地区胃癌患者预后影响因素生存分析.

等[10]研究表明, 与50-59岁组相比, 年龄大于60岁组和年龄大于80岁组GC患病风险分别增加1.11倍和1.60倍. 本研究中大于50岁、60岁GC患者为4007 (79.8%)、2550 (50.78%), 其中男性患者分别为3204 (80.0%)和2038 (79.9%). 因此,宁夏GC患者年龄分布以中老年男性患者为主, 与杨婷等[11]研究结果一致[12,13].

此外, 本研究结果显示手术或术后放化疗都是宁夏地区GC患者预后的保护性因素. 手术切除是目前根治GC的首选方案[14], 而联合放化疗可减缓肿瘤的生长速度, 改善症状, 进一步提高术后病人的生存率[15]. Earle

等[16]研究发现, 与未接受化疗的GC患者相比, 术后接受化疗会使患者的死亡优势比为0.8, 是GC患者的保护性因素[17]. 本团队Zhang等[18]针对宁夏地区接受新辅助化疗GC患者进行回顾性研究, 结果显示: 接受术前化疗的患者预后生存情况明显优于术后接受化疗的患者. 因此, 随着放化疗及手术技术的改进和新辅助治疗的实施, 对于进展期患者, 有必要根据患者自身情况有针对性地制定综合治疗方案, 提升患者的预后生存时间和生活质量[19].

有报道显示: 早期GC患者的5年生存率可达90%[20]. 但临床上多数患者确诊时已到晚期, 错过了最佳治疗时期. 因此近些年来, 各国也越来越关注GC患者早筛早诊工作. 日本和韩国分别于1983和1999年进行全国性的GC早筛项目, 早筛率分别为70%和60%[21,22]. 一项来自于亚洲的关于342103例早期接受过至少一次内窥镜筛查的GC患者的研究发现, 内窥镜的使用使GC患者的死亡风险降低40%[23], GC患者的5年生存率约为50%, 远高于全球其它国家和/或地区[24]. 本研究显示, 早期和中晚期患者分别为691例(13.8%)和3455例(68.9%), 有待进一步加大早筛早诊的举措.

4 结论

总之, 在宁夏地区仍需加大预防GC的宣教和防控工作, 提高民众对GC的认识, 加强老年人管理, 降低其GC危险因素的暴露率; 此外, 应加强GC患者的健康管理和治疗, 定期进行体检, 以上措施将对于控制病情, 防止复发转移, 延长生存期和提高生存质量有积极作用.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是宁夏地区恶性肿瘤患者死亡的首要原因, 但目前关于宁夏地区GC患者患病现状、分布及预后影响因素的研究非常有限. 因此, 关于本地区GC患者流行现状及预后影响因素的研究显得尤为重要.

实验动机

基于目前宁夏地区GC患者患病率高的现状, 本研究拟通过9年的较大样本量, 了解宁夏地区GC患者分布及患病现状, 明确影响其预后的主要危险因素, 为进一步提高GC患者预后生存及更好的开展肿瘤防治工作提供参考.

实验目标

通过收集9年宁夏地区GC住院患者的临床病理资料, 了解该地区GC患者分布及患病现状, 明确影响其预后生存的主要危险因素, 为临床诊疗提供理论依据,进一步提高GC患者的预后, 防止GC患者复发转移.

实验方法

通过医院病案系统, 回顾性收集住院就诊的所有GC患者的临床病理资料, 通过病案系统或电话随访的方式收集患者生存信息, 建立数据库. Cox比例风险模型预测GC患者预后影响因素.

实验结果

5022例宁夏籍GC患者以男性老年患者为主, 早期和中晚期患者分别为691例(13.8%)和3455例(68.9%); GC患者死亡率为34.5%, 5-年生存率为24.1%; 年龄、肿瘤(Tumor-Node-Metastasis, TNM)分期、肿瘤大小、位置、分化程度均是GC患者预后的危险因素, 手术及术后放化疗是其保护性因素(P<0.05).

实验结论

宁夏地区GC患者以男性老年患者为主, 宁夏地区GC患者死亡率较高、预后较差. 年龄、TNM分期、肿瘤大小、位置、分化程度均是影响GC患者预后的危险因素, 手术和术后放化疗是GC患者预后的保护因素, 该研究结果对GC的治疗有一定的指导意义, 根据患者的临床病理特征, 筛选高危个体, 给予及时有效的治疗措施.

展望前景

宁夏地区GC患者患病现状仍不容乐观, 早诊率低. 一方面, 通过前瞻性研究明确GC病因及主要发病机制; 另一方面, 在宁夏地区仍需加大预防GC的宣教和防控工作, 提高民众对GC的认识, 降低GC危险因素的暴露率; 最后, 应加强GC患者的健康管理和治疗, 定期进行体检, 以上措施将对于控制病情, 防止复发转移, 延长生存期和提高生存质量有积极作用.

5 参考文献

1 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]

2 International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/

3 林慧芝, 张荫昌. 中国胃癌地理病理学. 中国医科大学学报 1985

4 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 武瑞仙, 孟群. 中国居民2015年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析. 中华流行病学杂志 2018; 39: 32-34 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.006]

5 张惠宁, 张卓鸣, 高志荣, 丁维. 我院1997~2006年10种恶性肿瘤住院病人分析. 中国卫生统计 2008; 25: 46-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2008.01.015]

6 杨霞, 王学伟, 李吴萍. 宁夏2002年−2014年恶性肿瘤住院患者

的病种分布及变化趋势分析. 中国病案 2016; 17: 62-66
7 Hallowell BD, Endeshaw M, Senkomago V, Razzaghi H, McKenna MT, Saraiya M. Gastric cancer mortality rates among US and foreign-born persons: United States 2005-2014. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1081-1085 [PMID: 30830640 DOI: 10.1007/s10120-019-00944-w]
8 van den Ende T, Ter Veer E, Mali RMA, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MCCM, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Prognostic and Predictive Factors for the Curative Treatment of Esophageal and Gastric Cancer in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 530 [PMID: 31013858 DOI: 10.3390/cancers11040530]
9 Ciesielski M, Kruszewski WJ, Szajewski M, Walczak J, Spychalska N, Szefel J, Zieliński J. Extremely High Mortality Rate after a Successful Gastrectomy for Cancer in Older Adults. *J Gastric Cancer* 2019; 19: 202-211 [PMID: 31245165 DOI: 10.5230/jgc.2019.19.e16]
10 Song P, Wu L, Jiang B, Liu Z, Cao K, Guan W. Age-specific effects on the prognosis after surgery for gastric cancer: A SEER population-based analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 48614-48624 [PMID: 27224925 DOI: 10.18632/oncotarget.9548]
11 杨婷, 王冠华, 杨明, 张瑞, 马占兵, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 杨文君. 宁夏回族自治区回、汉族胃癌临床病理特征及预后对比分析2106例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4880-4886 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4880]
12 Milano AF. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: *A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4)*. *J Insur Med* 2019; 48: 5-23 [PMID: 31609640 DOI: 10.17849/insm-48-1-1-19.1]
13 吴建平, 杨力, 王芳. 2123例胃癌发病特征及内镜病理分析. 宁夏医学杂志 2008: 418-419 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5949.2008.05.013]
14 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]
15 Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Fochessati F, Ravaioli A. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21-27 [PMID: 12004845]
16 Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064 [PMID: 10533448 DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00076-3]
17 Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635-1649 [PMID: 24587643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635]
18 Zhang Q, Zhang QH, Yan H, You YJ, Cao J, Wang WF, Zhao D, Zhang XX, Wu J, Chen ZQ, Yang WJ. Survival advantages in gastric cancer patients receiving preoperative SOX regimen chemotherapy. *Cancer Biother Radio* 2020
19 Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17036 [PMID: 28569272 DOI: 10.1038/nrdp.2017.36]
20 Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-490 [PMID: 19625077 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6]
21 Watanabe S. A mass-screening program as a cancer control strategy. *Asian Med J* 1993; 36
22 Choi KS, Kwak MS, Lee HY, Jun JK, Hahm MI, Park EC. Screening for gastric cancer in Korea: population-based preferences for endoscopy versus upper gastrointestinal series. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1390-1398 [PMID: 19383892 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0940]
23 Zhang X, Li M, Chen S, Hu J, Guo Q, Liu R, Zheng H, Jin Z, Yuan Y, Xi Y, Hua B. Endoscopic Screening in Asian Countries Is Associated With Reduced Gastric Cancer Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review. *Gastroenterology* 2018; 155: 347-354.e9 [PMID: 29723507 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.026]
24 Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-543 [PMID: 11905707 DOI: 10.1016/s1470-2045(01)00486-7]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.972

世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 972-978
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响

沈红利, 高雅萍, 王跃萍, 王 敏

沈红利, 湖州市第一人民医院手术室 浙江省湖州市 313000

高雅萍, 湖州市第一人民医院普外科 浙江省湖州市 313000

王跃萍, 王敏, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

沈红利, 护师, 研究方向为手术室护理.

作者贡献分布: 此课题由沈红利、高雅萍、王跃萍及王敏设计; 研究过程由沈红利、高雅萍、王跃萍及王敏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王跃萍与王敏提供; 数据分析由沈红利与高雅萍完成; 本论文写作由沈红利完成.

通讯作者: 沈红利, 本科, 护师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 湖州市第一人民医院手术室. weizicong19610311@163.com

收稿日期: 2020-07-14
修回日期: 2020-08-16
接受日期: 2020-08-31
在线出版日期: 2020-10-08

Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis

Hong-Li Shen, Ya-Ping Gao, Yue-Ping Wang, Min Wang

Hong-Li Shen, Department of Operating Room, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Ya-Ping Gao, Department of General Surgery, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Yue-Ping Wang, Min Wang, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Li Shen, Undergraduate Degree, Senior Nurse, Department of Operating Room, Huzhou First People's Hospital, No. 158 Guangchang Hou Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. weizicong19610311@163.com

Received: 2020-07-14
Revised: 2020-08-16
Accepted: 2020-08-31
Published online: 2020-10-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic atrophic gastritis (CAG) is a kind of life related disease. Its occurrence and development are obviously related to individuals' disease cognition level, mental state, and healthy behavior pattern. Peer support education is a mutual support system composed of individuals with the same background or experience, and its effect is worthy of affirmation in the management of chronic diseases. But there are few reports on the application of peer support education in CAG as well as the healthy behavior of CAG patients.

AIM

To investigate the effect of peer support education on health behavior and quality of life in patients with CAG.

METHODS

A total of 107 patients with CAG diagnosed from January 2017 to December 2017 were divided into an intervention group (55 cases) and a control group (52 cases). Both groups were given routine health education, including disease cognition, health behavior, and complication prevention. The intervention group was additionally given peer support education. The patients were followed for 6 mo, and health behavior, quality of life, and degree of satisfaction with health education were compared between the two groups.

RESULTS

The percentages of patients with reasonable diet, movement exercise, emotional control, and smoking and drinking quitting were significantly higher in the intervention group than in the control group (87.27% *vs* 71.15%, 89.09% *vs* 73.08%, 85.45% *vs* 69.23%, and 89.09% *vs* 71.15%, respectively; χ^2 = 4.252, 4.510, 4.044, and 5.4582, respectively; P < 0.05). Physiological function, general health, vitality, social function, emotional function, and mental health scores were significantly higher in the intervention group than in the control group (76.62 ± 8.21 *vs* 70.10 ± 8.32, 67.45 ± 7.26 *vs* 61.24 ± 7.32, 70.12 ± 8.23 *vs* 62.45 ± 7.41, 82.45 ± 8.36 *vs* 76.45 ± 8.45, 73.12 ± 8.42 *vs* 65.12 ± 7.56, and 72.65 ± 8.22 *vs* 64.78 ± 8.34, respectively; t = 4.079, 4.405, 5.056, 3.691, 5.161, and 4.915, respectively; P < 0.05). The degree of satisfaction with health was significantly higher in the intervention group than in the control group (96.36% *vs* 84.62%, χ^2 = 4.354, P < 0.05).

CONCLUSION
Peer support education is more likely to be accepted by patients with CAG, which is conducive to promoting the development of health behavior and improving quality of life.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Health education; Peer support; Healthy behavior; Life quality

Citation: Shen HL, Gao YP, Wang YP, Wang M. Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 972-978
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/972.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.972

摘要

背景
慢性萎缩性胃炎为临床常见疾病, 其病因及发病机制较为复杂, 不仅与某些病理因素有关, 个体对疾病的认知水平、心理状态、健康行为方式等也与之有关. 从心理学角度来讲, 适当的心理管理在疾病管理中的意义显著, 尤其是在慢性疾病管理中的效果值得肯定. 本研究以同伴支持教育为主要干预手段, 分析其对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响.

目的
探讨同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者健康行为及生活质量的影响.

方法
选择2017-01/2017-12符合标准的CAG患者107例为研究对象, 采用随机数字表法分为干预组55例、对照组52例. 对照组给予包括疾病认知、健康行为、并发症预防等在内的常规健康教育, 干预组联合应用同伴支持教育. 随访6 mo, 比较两组患者健康行为、生活质量、健康教育满意度等指标.

结果
干预组CAG患者合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒达标率明显高于对照组(87.27% *vs* 71.15%, 89.09% *vs* 73.08%, 85.45% *vs* 69.23%, 89.09% *vs* 71.15%, χ^2 = 4.252, 4.510, 4.044, 5.4582, P<0.05); 生理职能、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康评分明显高于对照组(76.62±8.21 *vs* 70.10±8.32, 67.45±7.26 *vs* 61.24±7.32, 70.12±8.23 *vs* 62.45±7.41, 82.45±8.36 *vs* 76.45±8.45, 73.12±8.42 *vs* 65.12±7.56, 72.65±8.22 *vs* 64.78±8.34, t = 4.079, 4.405, 5.056, 3.691, 5.161, 4.915, P<0.05), 健康教育满意度96.36%明显高于对照组84.62% (χ^2 = 4.354, P<0.05).

结论
同伴支持教育更容易被CAG患者所接受, 有助于促进患者健康行为方式的养成, 进而改善患者生活质量.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 健康教育; 同伴支持; 健康行为; 生活质量

核心提要: 本研究以健康行为、生活质量为切入点, 分析了同伴支持教育在慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者中的应用效果. 研究结果显示, 同伴支持教育有助于促进CAG患者健康行为方式的养成, 改善患者生活质量, 提高患者满意度.

文献来源: 沈红利, 高雅萍, 王跃萍, 王敏. 同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 972-978
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/972.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.972

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种以胃黏膜腺体萎缩为特征的消化系统疾病, 我国发病率约为23.2%, 且有病情隐匿、病程长、癌变率高的特点, 严重影响患者身心健康与生活质量[1]. 作为一种生活相关性疾病, CAG的发生发展与个体疾病认识水平、心理状态、健康行为方式等明显相关[2]. 针对该病目前临床消化内科主要采取药物进行治疗, 同时需要患者合理控制饮食, 才能使病情得到良好控制和治愈. 最新的研

究发现, 健康教育对于提高患者疾病认知水平、改善心理状态、促进健康行为方式养成效果值得肯定, 但对于CAG患者而言, 常规健康教育效果并不十分理想. 同伴支持教育是由具有相同背景或者经历的个体组成, 通过分享信息、观念、行为技能、共同激励等方式, 构建一种相互给予与接受的互助系统, 被广泛应用于各种慢性疾病的自我管理教育中[3,4]. 本文主要分析同伴支持健康教育对CAG患者健康行为及生活质量的影响, 旨在为拓宽CAG患者健康教育渠道提供参考.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选择2017-01/2017-12收治的CAG患者107例为研究对象, 男62例, 女45例, 年龄31-64岁, 病程2-10年. 均符合《中国慢性胃炎共识意见》[5]CAG诊断标准, 有正常沟通交流理解能力, 能熟练使用微信. 排除精神疾病或认知功能障碍者、严重听力障碍视力障碍者、中途退出或随访脱落者. 采用随机数字表法分为干预组55例、对照组52例. 两组CAG患者性别等一般资料比较(P>0.05). 见表1.

1.2 *方法*

1.2.1 *调查工具*: (1)健康行为: 参照孙淑红[6]、张英香[7]文献资料, 编制《慢性萎缩性胃炎患者健康行为调查问卷》, 包括遵医用药、合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒、定期复查, 均采用"是"、"否"回答. 量表经专家3次修订并通过预调查, 经检验Cronbach'α = 0.824. 达标率为回答"是"所占总例数百分比; (2)生活质量: 采用简明健康调查量表(36-Item Short Form Health Survey questionnaire, SF-36)中文版[8]进行测评, 包括生理功能等8个维度, 每个维度均采用百分制, 分值越高, 生活质量越好. 量表Cronbach'α = 0.786; (3)满意度: 随访6 mo, 采用自制《CAG患者满意度调查问卷》, 包括对健康教育方式的认可度、教育态度、教育技能、教育效果等, 采用百分制, 分为非常满意(总分>85分)、满意(总分65-85分)、不满意(总分<65分), 满意度为非常满意、满意例数所占总例数的百分比. 量表经专家3次修订并通过预调查, 经检验Cronbach'α = 0.912.

1.2.2 *干预方法*: 两组均给予CAG患者相同的健康教育内容, 参照邵丹杰等[9]、Guillem等[10]文献资料编制《CAG健康教育手册》及音视频资料, 包括疾病相关知识、用药管理、饮食指导、心理干预、运动锻炼、规范作息、并发症预防等. 对照组采用常规健康教育形式, 包括发放健康教育手册、集中宣教(3次, 60-90 min/次)、个体指导(利用护理间隙进行)、随访指导等. 干预组联合应用同伴支持教育.

(1)招募同伴支持教育者: 在CAG患者集中宣教期间, 发布同伴支持教育者招募令, 明确应聘条件(高中及以上学历、有较高CAG疾病认知水平、较强健康行为管理能力、良好组织沟通能力、愿意从事同伴支持教育者), 共招募8名初选同伴支持教育者; (2)同伴支持教育培训: 组织同伴支持教育相关专家、CAG主治医师、专科资深护士, 对初选同伴支持教育者进行培训(培训时间共1 wk, 2次/d, 120 min/次). 培训内容以《CAG健康教育手册》、同伴教育(方法与技巧)为主; 培训方式包括发放健康教育手册、集中教育、个体辅导、情景模拟训练等. 培训结束后进行考核, CAG相关知识与健康行为、同伴支持教育技能两项评分超过90分者聘为同伴支持教育者, 最终招募6名同伴支持教育应聘者; (3)评估分组: 为保证每个同伴支持教育小组患者的均衡性, 入院后1-2 d, 采用《慢性萎缩性胃炎患者健康行为调查问卷》、SF-36测评患者健康行为、生活质量, 结合患者文化程度、家庭经济状况、性趣爱好等因素, 将患者分为6个同伴支持教育小组(9-10名/组), 指定6名同伴支持教育者担任组长; (4)同伴支持教育: (1)设计活动主题: 由医护患小组共同设计CAG同伴支持教育活动主题, 包括疾病认知(4活动主题)、用药指导(2活动主题)、合理膳食(2活动主题)、运动锻炼(1活动主题)、情绪控制(1活动主题)、戒烟戒酒(1活动主题)、并发症预防(1活动主题)等12个活动主题. 45-60 min/个, 1次/2 wk, 共6 mo; (2)同伴支持教育活动组织: 在专科资深护士的指导下, 每次选择一个CAG活动主题, 同伴支持教育者首先介绍本次主题活动内容, 小组成员逐一讲述对该问题的认知、解决方法、遇到的困难、希望得到的帮助; 同伴支持教育者结合自身经验, 介绍应对方法, 纠正患者错误认知, 推广小组成员中好的经验, 并与同伴一起共同交流, 整理出一个小组成员都能接受的应对方案(90-120 min/次); (3)阶段式同伴支持教育: 将同伴支持教育分为院内(4个主题)、院外(8个主题)二个阶段, 院内同伴支持教育侧重于CAG相关知识的了解与掌握、健康行为方式的改变, 院外同伴支持侧重于患者健康行为方式的养成与巩固、并发症预防等; (4)微信支持: 组建"CAG之友"微信群, 将《慢性萎缩性胃炎健康教育手册》、12个活动主题发布到群中, 每天组织专科护士、同伴支持教育者采编1-2条CAG疾病相关知识、健康行为等小消息, 每周挑选1-2个群组成员感兴趣的话题展开讨论; (5)护士主导: 强调专科护士在CAG同伴支持教育的引领作用, 每个主题活动前, 专科护士采用情景模拟、微信视频教育等不同形式, 对同伴支持教育者进行指导, 主题活动结束后, 要求CAG同伴支持教育将小组活动视频上传到微信中, 从后台进行分析管理; (6)家属支持: 积极与CAG患者家属沟通, 实施家属

表 1 两组慢性萎缩性胃炎患者一般资料比较

一般资料	干预组/55	对照组/52	t/χ^2	P值
性别			0.536	0.402
男	30	32		
女	25	20		
年龄(岁)	47.02±6.24	45.78±6.31	1.022	0.084
病程(年)	4.52±0.74	4.38±0.65	1.037	0.082
腺体萎缩程度			1.372	0.076
轻度	18	20		
中度	32	30		
重度	5	2		
文化程度			0.784	0.153
初中及以下	20	18		
高中(含中专)	26	22		
大专及以上	9	12		
家庭经济状况			0.951	0.088
≥3000元/(月/人)	32	35		
<3000元/(月/人)	23	17		

同步健康教育, 发挥家属协助监督作用; (7)随访管理:采用门诊随访、微信随访(每周三下午15:00-17:00, 指定专科护士进行线上咨询)、电话随访(1次/mo)、家庭访视(出院后第3、6个月各1次)等形式进行随访管理.

1.2.3 观察指标: 教育前、随访6 mo, 采用《慢性萎缩性胃炎患者健康行为调查问卷》、SF-36评估患者健康行为达标率、生活质量. 随访6 mo, 采用自制《CAG患者满意度调查问卷》测评患者健康教育满意度.

统计学处理 所有数据分析使用SPSS 21.0软件, 生活质量等计量资料用mean±SD表, 采用t检验, 健康行为、满意度等计数资料用[n (%)]表示, 采用Z(有序资料)、χ^2检验(无序资料), P<0.05, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 健康行为达标率 与同组干预前比较, 除对照组情绪控制与干预前比较无统计学意义外, 两组患者遵医用药等其他健康行为达标率均明显升高(P<0.05, P<0.01); 随访6 mo, 干预组患者合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒、掌握CAG相关知识的达标率明显高于对照组(P<0.05). 见表2.

2.2 生活质量 与同组干预前比较, 两组CAG患者生理功能等生活质量评分均增加(P<0.05, P<0.01); 随访6 mo, 干预组CAG患者生理职能、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康评分明显高于对照组(P<0.05). 见表3.

2.3 满意度 干预组CAG患者健康教育满意度96.36%高于对照组84.62% (P<0.05). 见表4.

3 讨论

CAG临床主要症状表现为上腹饱胀、疼痛、嗳气、胃纳减退, 目前尚无有效治疗药物[11]. CAG发病机制影响因素很多, 但可以肯定的是与患者心理状态、健康生活方式有关, 有学者将CAG划归心身疾病范畴[12]. CAG的发生会加剧患者心理负担, 病程长、易复发、癌变率高等因素的影响, 也会导致患者健康行为方式的偏移. 如何寻找有效的健康教育方式, 以化解患者负性情绪、促进健康行为方式的养成就显得尤为重要.

常规健康教育多以发放健康教育资料、集中或个体口头宣教为主, 对于CAG这个特殊群体而言, 单纯以护理人员为主体的常规健康教育就显得力不从心. 同伴支持教育作为"专家教育"的一种有效补充形式, 能够缓解当下护理资源相对馈乏的弊端. 作为一种基于"尊重"原则下的互助式教育模式, 因群体间文化适宜性、疾病相似性、目标共同性的特点, 更能引起患者情感共鸣, 容易被患者所接受[13]. 通过相互支持、分享责任、共同激励等方式, 构建一种相互给予与接受的互助系统, 能够提高群组之间疾病认知水平[14]. 刘宏杰等[15]研究认为, 同伴支持教育有助于提高2型糖尿病患者(74例)遵医用药、规律运动、饮食控制、血糖监测、足部护理等自我管理行为能力. 同伴支持教育是近年来新兴的健康教育方式, 相关研究尚处于起步阶段, 因此在国内外未有涉及到同伴支持教育与慢性萎缩性胃炎的相关研究及报道. 因此本研究具有一定的创新性, 填补了相关研究的空白. 本文研究中, 在招募、培训同伴支持教育者的基础上, 设计12个CAG同伴支持教育活动主

表 2 两组慢性萎缩性胃炎患者干预前后健康行为达标率比较, n (%)

健康行为	干预前				随访6 mo			
	干预组/55	对照组/52	χ^2	P值	干预组/55	对照组/52	χ^2	P值
遵医用药	34 (61.82)	35 (67.31)	0.352	0.584	50 (90.91)^b	44 (84.62)^c	0.992	0.082
合理膳食	28 (50.91)	27 (51.92)	0.011	0.925	48 (87.27)^b	37 (71.15)^c	4.252	0.024
运动锻炼	29 (52.73)	28 (53.85)	0.013	0.922	49 (89.09)^b	38 (73.08)^c	4.510	0.020
情绪控制	27 (49.09)	29 (55.77)	0.478	0.464	47 (85.45)^b	36 (69.23)	4.044	0.026
戒烟戒酒	28 (50.91)	26 (50.00)	0.009	0.930	49 (89.09)^b	37 (71.15)^c	5.452	0.017
定期复查	41 (74.55)	40 (76.92)	0.082	0.912	53 (96.36)^b	48 (92.31)^c	0.831	0.102

干预组干预前、随访6 mo比较, χ^2 = 12.894, 17.028, 17.628, 16.517, 19.091, 10.532, ^bP<0.01; 对照组干预前、随访6 mo比较, χ^2 = 4.265, 4.063, 4.147, 4.872, 4.727, ^cP<0.05.

表 3 两组慢性萎缩性胃炎患者干预前后生活质量评分比较(mean ± SD)

生活质量	干预前				随访6 mo			
	干预组/55	对照组/52	t	P值	干预组/55	对照组/52	t	P值
生理功能	71.36 ± 9.12	72.45 ± 8.24	0.972	0.086	85.45 ± 7.84^b	83.72 ± 8.21^c	1.115	0.082
生理职能	58.45 ± 7.32	60.12 ± 7.45	1.169	0.080	76.62 ± 8.21^b	70.10 ± 8.32^c	4.079	0.025
躯体疼痛	64.52 ± 8.20	66.26 ± 8.12	1.102	0.082	78.62 ± 9.12^b	76.56 ± 8.65^c	1.197	0.080
总体健康	50.12 ± 6.45	51.54 ± 6.52	1.132	0.081	67.45 ± 7.26^b	61.24 ± 7.32^c	4.405	0.020
活力	52.14 ± 7.12	53.12 ± 7.20	0.708	0.224	70.12 ± 8.23^b	62.45 ± 7.41^c	5.056	0.016
社会功能	70.35 ± 9.20	72.41 ± 9.24	1.155	0.081	82.45 ± 8.36^b	76.45 ± 8.45^c	3.691	0.028
情感职能	51.45 ± 6.34	52.15 ± 6.21	0.577	0.464	73.12 ± 8.42^b	65.12 ± 7.56^d	5.161	0.014
精神健康	55.31 ± 7.20	56.75 ± 7.12	1.040	0.084	72.65 ± 8.22^b	64.78 ± 8.34^c	4.915	0.017

干预组干预前、随访6 mo比较, t = 8.712, 12.251, 8.526, 13.234, 12.253, 7.219, 15.248, 11.768, ^bP<0.01; 对照组干预前、随访6 mo比较, t = 6.987, 6.444, 6.260, 7.136, 7.971, 2.327, 9.560, 5.280, ^cP<0.05, ^dP<0.01.

表 4 两组慢性萎缩性胃炎患者健康教育满意度比较, n (%)

组别	例数	非常满意	满意	不满意	满意度
干预组	55	32 (58.18)	21 (38.18)	2 (3.64)	53 (96.36)
对照组	52	20 (38.46)	24 (46.15)	8 (15.38)	44 (84.62)
Z/χ^2			6.490		4.354
P值			0.008		0.021

题, 实施阶段式同伴支持教育, 辅以微信支持、护士支持、家属支持、随访管理, 结果表明, 干预组合理膳食(87.27%)、运动锻炼(89.09%)、情绪控制(85.45%)、戒烟戒酒(89.09%)均明显高于对照组, 说明同伴教育教育有助于提高CAG患者相关健康行为达标率.

健康行为作为一个中介因子, 在患者疾病管理与生活质量之间发挥着积极的效应作用[16]. 进一步分析表明, 同伴支持教育通过“朋辈效应”、“榜样效应”, 能激发患者自我潜能, 产生“攀比”行为, 提高患者自我管理效能[17]; 护士支持则是保证同伴支持教育得以持续进行的基础; 家属支持可以起到协助监督患者行为、畅通护患沟通渠道的作用; 微信作为人们不可或缺的交流工具, 可突破时间与空间的限制, 实现健康教育对象、教育内容的全覆盖[18]; 随访管理能够保证同伴支持教育的有效性与准确性. 相关研究表明, CAG生活质量状况不容乐观, 其中一个重要原因就在于患者健康行为能力(或遵医行为)低下[19]. 本文研究中, 随访6 mo, 干预组患者生理职能评分(76.62±8.21)、总体健康评分(67.45±7.26)、活力评分(70.12±8.23)、社会功能评分(82.45±8.36)、情感职能评分(73.12±8.42)、精神健康

评分(72.65±8.22)明显高于对照组, 万爱红等[20]将同伴支持应用于2型糖尿病患者(58例)、李莉[21]将同伴支持教育应用心内科患者(60例)也有类似的文献报道.

4 结论

本文研究结果表明, 同伴支持教育应用于CAG患者护理管理中, 更容易被患者接受与认同, 对于促进患者健康行为方式的养成、改善生活质量, 有积极的应用价值. 需要指出的是, CAG患者健康行为的养成是一个慢长的过程, 同伴支持教育也会因同伴支持者认知水平、沟通技巧等影响教育效果, 这也可能是两组遵医用药、定期复查达标率、生理功能、躯体疼痛评分比较无统计学意义的原因. 如何以同伴支持教育为主导, 构建一个多元化的健康教育体系, 以更好地服务于CAG患者, 仍是一个需要继续探讨的课题.

文章亮点

实验背景

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)作为一种生活相关性疾病, 其发生发展与个体疾病认识水平、心理状态、健康行为方式等明显相关. 同伴支持教育是由具有相同背景或者经历的个体组成互助式支持系统, 应用于慢性疾病管理中效果值得肯定. 但目前还少有同伴支持教育应用于CAG的文献报道, 也缺乏对CAG健康行为方式影响的研究. 本文以此为背景, 分析同伴支持教育对慢性萎缩性患者健康行为及生活质量的影响.

实验动机

本研究以健康行为、生活质量为切入点, 分析同伴支持教育在CAG患者中的应用效果.

实验目标

探讨同伴支持教育对CAG患者健康行为及生活质量的影响, 旨在为拓宽慢性萎缩性健康教育方法提供参考.

实验方法

采用随机对照研究的方法, 将118例CAG患者随机分为干预组和对照组各59例. 对照组给予包括疾病认知、健康行为、并发症预防等在内的常规健康教育, 干预组联合应用同伴支持教育, 比较两组患者健康行为达标率、生活质量、健康教育满意度.

实验结果

本文研究目的已经达到: 干预组CAG患者合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒达标率明显高于对照组(χ^2 = 4.252, 4.510, 4.044, 5.4582, P<0.05); 生理职能、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康评分明显高于对照组(t = 4.079, 4.405, 5.056, 3.691, 5.161, 4.915, P<0.05); 健康教育满意度96.36%明显高于对照组84.62% (χ^2 = 4.354, P<0.05).

实验结论

同伴支持教育有助于促进CAG患者健康行为方式的养成, 改善患者生活质量, 提高患者满意度.

展望前景

本文研究创新性在于将同伴支持教育应用于CAG疾病管理中, 并从健康行为角度分析同伴支持教育所带来的收益. 不足之处在于随访时间较短, 同时缺乏对同伴支持教育者的管理研究. 未来将医院角度出发, 从政策、资金、平台管理上, 探讨如何管理同伴支持教育者, 以保证同伴教育在慢性萎缩胃炎疾病管理中的可持续性开展.

5 参考文献

1 王暖凤, 初海坤, 黄树民, 徐亚军, 方今女. 慢性萎缩性胃炎患者临床流行病分析. 中国公共卫生 2017; 33: 1109-1111 [DOI: 10.11847/zgggws2017-33-07-20]

2 Endo K, Nakada H, Kadota Y, Mizutani Y, Shinkawa N, Onoe K, Yoshinaga N, Azuma M, Hirai T. Risk factors for atrophic gastritis in the Japanese young and middle-aged: a study using double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *Jpn J Radiol* 2018; 36: 706-711 [PMID: 30259311 DOI: 10.1007/s11604-018-0782-8]

3 Fikree FF, Abshiro WK, Mai MM, Hagos KL, Asnake M. The Effect of Peer Education in Dispelling Myths and Misconceptions about Long-Acting Reversible Contraception among Ethiopian Youth. *Afr J Reprod Health* 2018; 22: 90-99 [PMID: 30381936 DOI: 10.29063/ajrh2018/v22i3.10]

4 徐翠荣, 谢樱姿, 陈泳, 汤卫红, 李秀云, 卞红, 张东芳, 曹小彤, 王静静. 同伴支持对慢性心力衰竭患者焦虑、抑郁和心功能的影响. 解放军护理杂志 2018; 35: 37-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2018.04.007]

5 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 胃肠病学 2017; 22: 670-687 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.11.007]

6 孙淑红. 延伸性护理服务对慢性萎缩性胃炎患者遵医行为及生活质量的影响. 国际医药卫生导报 2017; 23: 3968-3970 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017-24.049]

7 张英香. 对慢性萎缩性胃炎伴糜烂患者健康教育干预的效果评价. 中国健康教育 2017; 33: 85-87 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2017.01.021]

8 方积乾. 生存质量测定方法及其应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 8-11

9 邵丹杰, 马伟明, 康年松, 高望望. 慢性萎缩性胃炎伴癌前病变155例健康需求调查. 中国乡村医药 2016; 23: 43-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2016.06.023]

10 Guillem P, Vlaeminck-Guillem V. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis. *Endocrine* 2015; 49: 867-868 [PMID: 25957667 DOI: 10.1007/s12020-015-0617-7]

11 Ajdarkosh H, Sohrabi M, Moradniani M, Rakhshani N,

Sotodeh M, Hemmasi G, Khoonsari M, Ameli M, Malekzadeh R, Zamani F. Prevalence of gastric precancerous lesions among chronic dyspeptic patients and related common risk factors. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 400-406 [PMID: 25793916 DOI: 10.1097/cej.0000000000000118]
12 张萍, 徐中芹, 陶婷, 诸雯. 熊戏在脾胃气虚型慢性萎缩性胃炎患者中的应用研究. 中华护理杂志 2017; 52: 967-971 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.08.014]
13 刘玉莹, 耿云平, 房芳, 马学霞. 同伴支持教育对直肠癌造口患者术后延续护理效果的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3321-3325 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i20.3321]
14 Yeung RO, Cai JH, Zhang Y, Luk AO, Pan JH, Yin J, Ozaki R, Kong APS, Ma R, So WY, Tsang CC, Lau KP, Fisher E, Goggins W, Oldenburg B, Chan J. Determinants of hospitalization in Chinese patients with type 2 diabetes receiving a peer support intervention and JADE integrated care: the PEARL randomised controlled trial. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018; 4: 5 [PMID: 29541481 DOI: 10.1186/s40842-018-0055-6]
15 刘宏杰, 石红梅, 邢丽丽, 彭晓霞. 同伴支持模式对2型糖尿病患者自我效能、自我管理及血糖控制的远期影响研究.中国全科医学 2018; 21: 861-866 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.07.022]
16 Hoare E, Crooks N, Hayward J, Allender S, Strugnell C. Associations between combined overweight and obesity, lifestyle behavioural risk and quality of life among Australian regional school children: baseline findings of the Goulburn Valley health behaviours monitoring study. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17: 16 [PMID: 30658630 DOI: 10.1186/s12955-019-1086-0]
17 张小琼, 张轶萍, 魏育英. 基于同伴支持的延续性护理对前列腺癌手术患者自我护理能力和生活质量的影响. 护理实践与研究 2017; 14: 67-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2017.04.028]
18 He C, Wu S, Zhao Y, Li Z, Zhang Y, Le J, Wang L, Wan S, Li C, Li Y, Sun X. Social Media-Promoted Weight Loss Among an Occupational Population: Cohort Study Using a WeChat Mobile Phone App-Based Campaign. *J Med Internet Res* 2017; 19: e357 [PMID: 29061555 DOI: 10.2196/jmir.7861]
19 尹凤霞, 李莉, 钟颂华. 不同护理模式对慢性萎缩性胃炎生活质量的影响. 国际护理学杂志 2017; 36: 373-376, 385 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.03.029]
20 万爱红, 韩玉琴, 宋爱华. 同伴支持教育对农村城市化2型糖尿病患者生活质量的影响. 中国实用护理杂志 2018; 34: 325-330 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2018.05.002]
21 李莉. 不同护理管理模式对心内科患者自我管理能力的影响. 中国医院统计 2016; 23: 390-392 [DOI: 3969/j.issn.1006-5253.2016.05.026]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, t = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. "空白"表示无此项或未测, "-"代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 979-985
DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.979
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用

王亚梅, 贾漪涛, 李中信

王亚梅, 河北医科大学研究生学院 河北省石家庄市 050017

王亚梅, 贾漪涛, 河北省人民医院肿瘤三科 河北省石家庄市 050051

李中信, 河北医科大学第四医院外二科 河北省石家庄市 050000

王亚梅, 主要从事肿瘤临床治疗.

作者贡献分布: 本文综述由王亚梅与贾漪涛完成; 李中信审校.

通讯作者: 李中信, 博士, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市高新技术开发区天山大街169号, 河北医科大学第四医院外二科. lizhongxin99@163.com

收稿日期: 2020-07-03
修回日期: 2020-07-18
接受日期: 2020-08-14
在线出版日期: 2020-10-08

Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases

Ya-Mei Wang, Yi-Tao Jia, Zhong-Xin Li

Ya-Mei Wang, Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Ya-Mei Wang, Yi-Tao Jia, Department of Oncology, Heibei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Zhong-Xin Li, the Second Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Corresponding author: Zhong-Xin Li, Professor, Chief Physician, the Second Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, No. 169 Tianshan Street, Hi-tech Development Zone, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. lizhongxin99@163.com

Received: 2020-07-03
Revised: 2020-07-18
Accepted: 2020-08-14
Published online: 2020-10-08

Abstract

Enteric glial cells, as a key component of the intestinal nervous system, not only have the function of nutrition and supporting intestinal neurons, but also participate in the regulation of various intestinal functions. Abnormal activation of enteric glial cells may also be one of the important pathogenic factors for inflammatory bowel disease, intestinal infection, intestinal obstruction, colon cancer, and other intestinal diseases. At present, the role of enteric glial cells in the occurrence and development of digestive system diseases remains to be elucidated. This paper reviews the research progress in this area.

Key Words: Enteric glial cells; Intestinal epithelial barrier; Intestinal immunity; Intestinal motility; Intestinal diseases

Citation: Wang YM, Jia YT, Li ZX. Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 979-985
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/979.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.979

摘要

肠神经胶质细胞是肠道神经系统的重要组成成分, 不仅具有营养和支持肠神经元的作用, 还能参与多种肠道功能的调控. 异常活化的肠神经胶质细胞还可能是炎症性肠病、感染性肠炎、结肠癌等肠道疾病的重要致病因素之一. 目前, 肠神经胶质细胞在消化系统疾病中所发挥的作用尚不完全清楚, 本文就这一方面的研究进展进行综述.

关键词: 肠神经胶质细胞; 肠道黏膜屏障; 免疫调节; 肠道动力; 肠道疾病

核心提要: 肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGC)是肠道神经系统的重要组成成分, 能以直接接触或间接释放介质的方式对肠道功能产生有利或有害的影响. EGC对肠道稳态所起的保护作用是毋庸置疑的, 但在特定条件下其对肠道的保护作用也可能转变为损伤作用.

文献来源: 王亚梅, 贾漪涛, 李中信. 肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 979-985
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/979.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.979

0 引言

肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGC)作为肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)的重要组成成分, 其形态与功能均类似于中枢神经系统中的星形胶质细胞, 并能表达与星形胶质细胞相同的标记物[1]. EGC既在调节肠道屏障功能、肠道免疫、胃肠动力等方面具有重要的作用, 又能参与多种肠道疾病的发生发展[2,3]. 有研究表明, EGC缺失会导致肠黏膜屏障的完整性丧失、肠道出血和坏死等病理改变[4,5]. 目前, EGC在肠道疾病中的作用正在引起人们越来越多的关注, 本文将对EGC在肠道功能和肠道疾病中的作用及研究进展做一综述.

1 EGC的概述

ENS是由肠壁内大量的神经元和EGC相互连接组成的神经系统, 横跨整个肠道, 其作为外周独立的神经系统, 可单独或协同其他神经元(副交感神经/交感神经)参与维持肠道的正常功能. 因此, ENS被形象地称作人类的"第二大脑". 肠神经元细胞和EGC均来源于神经外胚层. EGC的数量是肠神经元数量的4-10倍[6,7], 主要分布于黏膜下神经丛和肌间神经丛的神经节, 并伸出突触与周围细胞相互作用. 从分子学角度看, 成熟的EGC能表达与星形胶质细胞相似的分子标记物如中间丝胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)[8]、S100β[9]、SOX8/9/10[10]、43半通道蛋白(connexin-43, Cx43)[11]等. 虽然EGC被发现已超过一个世纪, 但长久以来人们对它的功能了解甚少[12]. 既往研究结果提示EGC主要有支持、营养、保护神经元和参与肠道内神经活动整合的功能. 近年来研究发现, EGC还是维持肠道内稳态的关键调节因子[13,14], 既能参与多种肠道生理功能的调节, 又能在某些肠道疾病如炎症性肠病[15]、感染性肠炎[16]、肠道肿瘤[17]等的发生发展过程中发挥重要作用.

2 EGC与肠道功能

2.1 EGC与肠道黏膜屏障 肠黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障组成. 肠黏膜屏障的维护受多种因素的调控, 其中ENS扮演着重要的角色. 肠上皮细胞也能通过表达三种连接复合物来维持肠黏膜屏障的完整性, 它们分别是紧密连接、黏着连接和桥粒[18]. 其中, 细胞间紧密连接由闭锁蛋白、胞质紧密连接蛋白(ZO-1, ZO-2和ZO-3)和紧密连接蛋白等组成[19]. 当肠黏膜屏障破坏时, 肠道微生物群可跨越肠黏膜屏障, 破坏肠道菌群与人体之间的动态平衡, 导致一系列疾病的发生发展.

研究表明, EGC作为ENS的重要组成部分, 不仅能将突触直接延伸至肠道黏膜层, 与肠上皮细胞相连接, 形成所谓的"神经元-胶质-上皮单元"[13,20]; 还能够与周围环境相互作用, 接收和处理来自神经元和其他非神经元细胞的信息, 通过产生和释放多种神经营养因子、炎性因子和不饱和脂肪酸代谢产物等参与肠上皮细胞的增殖、分化、成熟以及肠黏膜损伤与修复的过程[21]. 在生理状态下, EGC可以分泌多种神经营养因子或脂质代谢产物如胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosog lutathione, GSNO)、转化生长因子-β (transforming growth factor, TGF-β)、15-羟基膦酸(15-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE)和15-脱氧前列腺素-J2 (15-deoxyprostaglandin-J2, 15dPGJ2)等维护肠道的稳态. 研究证实, 多种EGC缺失的小鼠模型均会出现肠道血管和肠黏膜屏障通透性增加的现象. GFAP相关基因敲除的小鼠, 与正常小鼠相比, 其髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性增加、肌层神经元中度变性、管腔内出血和肠黏膜屏障完整性破坏, 严重时甚至可出现致命性的空肠回肠炎[22,23]. 在病理情况下, EGC能够被激活并释放S100β、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、白细胞介素(interleukin, IL) -6和IL-1β等改变肠黏膜屏障的功能(图1). 有研究表明, 在炎症或感染条件下, EGC可过度释放S100β, 促进NO的合成与释放, 导致肠黏膜屏障破坏[24]. 目前, 病理状态下的EGC在维护肠黏膜屏障功能方面所发挥的作用尚存在争议[9].

2.2 EGC与肠道免疫 在肠道微环境中, EGC被看作是肠道免疫系统中的重要调节因子. 在炎症性肠病患者体内, EGC衍生的S100β能与RAGE相互作用, 促进诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达和NO的释放, 影响外周血和肠道黏膜免疫细胞的应答[25,26]. Ibiza等[27]人发现, EGC可诱导3型固有淋巴细胞合成和分泌IL-22, 进而促进肠上皮细胞产生抗菌肽, 参

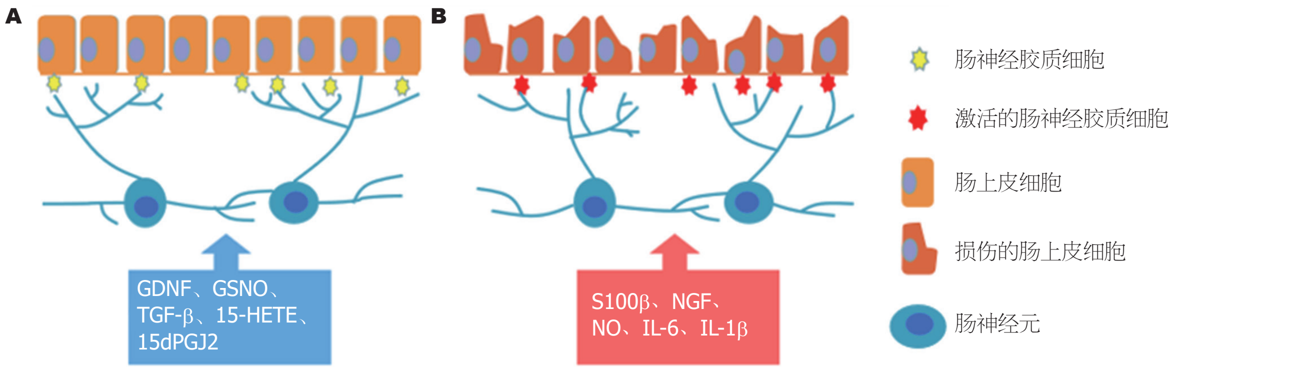


图 1 生理及病理状态下肠神经胶质细胞的功能模式图. A: 在生理状态下, 肠神经胶质细胞可以分泌多种神经营养因子或脂质代谢产物如胶质源性神经营养因子、亚硝基谷胱甘肽、转化生长因子-β、15-羟基脒酸和15-脱氧前列腺素-J2等维护肠道的稳态; B: 在病理情况下, 肠神经胶质细胞能够被激活并释放S100β、神经生长因子、一氧化氮、白细胞介素(interleukin, IL) -6和IL-1β等改变肠黏膜屏障的功能. GDNF: 胶质源性神经营养因子; GSNO: 亚硝基谷胱甘肽; TGF-β: 转化生长因子-β; 15-HETE: 15-羟基脒酸; 15dPGJ2: 15-脱氧前列腺素-J2; NGF: 神经生长因子; NO: 一氧化氮; IL: 白细胞介素.

与肠黏膜屏障的固有免疫. 促炎因子可上调EGC中IL-7 mRNA和蛋白的表达水平, 影响肠道免疫和防御功能[28]. 在炎症因子刺激下, EGC可分泌多种细胞因子和趋化因子, 募集免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞等参与黏膜屏障的先天免疫反应[15,29]. EGC不仅能够募集多种免疫细胞, 还可以通过表达不同的Toll样受体来区分病原体与益生菌, 并驱动促炎通路, 保护肠道免受病原菌侵害, 此过程与上调S100β的表达密切相关[30]. 在生理条件下, EGC仅能表达组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) Ⅰ类分子, 而不能表达MHCII. 但在炎性刺激下, EGC能够表达MHCⅡ和ICAM-1, 从而使其具有抗原提呈的能力[31]. 此外, EGC存在明显的异质性, 不仅可以通过抗原提呈激活T细胞, 还具有一定的免疫抑制作用. Kermarrec等[32]将从克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者体内分离出的EGC与活化的T细胞共培养, 发现其能够抑制T细胞的增殖. 对于炎症性肠病患者而言, 这种免疫抑制能力在维持肠道局部免疫稳态中起着重要的作用.

2.3 *EGC与肠道运动* EGC与肠神经元、Cajal间质细胞(interstritial cell of cajal, ICC)及平滑肌细胞相毗邻. 肠神经-ICC-平滑肌细胞网络作为胃肠道运动功能的基本单位, 对调节肠道运动起着关键性的作用[33,34]. EGC对肠神经元的保护作用保证了肠神经-ICC-平滑肌细胞网络的完整性, 因此EGC在肠道运动的调控中也起着重要作用. 研究人员在上世纪90年代已发现, 用6-氨基烟酰胺治疗后的小鼠不仅出现中枢及外周神经胶质细胞的破坏, 同时还出现严重的腹泻, 此实验首次揭示了EGC可参与胃肠动力的调控[35]. Nasser等[36]人也发现敲除了EGC的小鼠肠道排空延迟、传输速率减慢.

EGC数目或性状的异常均会导致肠道动力障碍, 导致肠道排空及运输减慢. 先天性巨结肠患者的肠神经节中FABP7与S100β的比值显著增加, 提示肠神经节中存在较多未成熟的EGC[37]. 此类未成熟的EGC可促进神经元凋亡, 造成肠道运动障碍. 慢传输性便秘和假性肠梗阻患者肠道内EGC细胞的大量丢失, 可加重肠道起搏信号的损害, 使得胃肠运动减弱. Stoffels等[38]人发现, IL-1R特异性地存在于肠道肌间神经丛的EGC上, 并通过IL-1R/MyD88信号通路导致IL-6及单核细胞趋化蛋白1的表达上调, 这可能是造成术后肠梗阻的重要机制.

EGC能够通过表达多种神经递质受体如腺苷、谷氨酸、5-羟色胺、肾上腺素等的受体, 对肠神经元来源的信号做出应答, 进而反馈性调节肠道运动. 例如ADP可与EGC上的P2Y1受体结合, 触发胞内Ca^{2+}信号, 并通过Cx43释放ATP[39], 最终增强肠道运动. 近期研究证实, EGC可表达M3和M5型毒蕈碱受体, 这表明EGC还可以接受胆碱能神经元的调控, 其中M3型受体激活可驱动胞质内Ca^{2+}信号活化[40].

3 EGC与炎症性肠病

炎症性肠病包括溃疡性结肠炎(ulcearative colitis, UC)和CD, 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病. 众所周知, EGC的缺失或功能障碍可造成肠道黏膜屏障和肠道微环境的破坏, 提示EGC的异常可能与炎症性肠病的发生发展存在着一定的联系[15,25].

由EGC分泌的神经生长因子GDNF是肠上皮细胞与EGC相互作用的重要介质[41]. 在用5%右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎小鼠模型中, GDNF可以通过PI3K/AKT信号通路减少炎性细胞因子TNF-α和IL-1β的产生、降低MPO的活性, 进而降低炎症性肠病小鼠的疾病活动指数, 缓解肠道炎症[42]. EGC分泌的GDNF能够

以旁分泌的方式作用于邻近肠上皮细胞的GFR-α2受体上, 抑制肠上皮细胞凋亡, 上调ZO-1的表达, 从而降低肠道黏膜屏障通透性[43]. 此外在CD患者的肠道黏膜中存在一个反馈性的GDNF自分泌环, 通过自分泌的方式有效防止EGC凋亡, 从而起到维护肠道黏膜屏障完整性、抑制炎症反应的作用[43]. 目前研究表明, GDNF无论是自分泌还是旁分泌, 其均依赖于cAMP/PKA或p38 MAPK信号通路挥抗细胞凋亡的作用[41,44]. GDNF还能够通过抑制肥大细胞中的JNK信号通路, 减少其脱颗粒及促炎因子的释放, 从而减轻实验小鼠结肠炎的严重程度[45].

特别是EGC可以通过释放GSNO来调控肠道屏障的功能[46]. Savidge等[47]人发现, GFAP敲基因小鼠体内EGC的数量减少, 肠道黏膜屏障通透性增加; 在补充外源性的GSNO后, 敲基因小鼠的肠道黏膜屏障损伤可明显修复. 另有研究表明, GSNO可通过改变Occludin、ZO-1和磷酸化肌球蛋白轻链的表达, 维持炎症期间肠道黏膜屏障的完整性. GSNO可还能够通过抑制NF-κB炎性通路, 减少炎性因子如IL-1β、IL-6和 TNF-α的产生, 对肠道黏膜屏障起到保护作用, 但其具体作用靶点仍有待确定[48].

肠道炎症中的大部分NO来自于EGC, 其与肠道黏膜屏障损伤之间的联系, 已在多种小鼠结肠炎模型中得到了证实[49,50]. 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可增加EGC胞内的iNOS活性和NO的含量, 导致肠道黏膜屏障功能受损[23]. MacEachern等[49]人发现, EGC中iNOS的表达增加可以导致结肠炎小鼠肠道离子转运失调, 破坏肠道黏膜屏障功能并增加细菌移位. 同时, 研究人员还发现无论是抑制NO的产生, 还是阻断胶质细胞的代谢, 均可改善结肠炎小鼠肠道的离子转运功能, 维持肠道黏膜屏障的完整性. NO还可引起肠上皮细胞间紧密连接相关蛋白ZO-1、ZO-2、ZO-3和Occludin的表达异常, 导致肠道黏膜屏障的渗透性增加. 另外, 在UC患者中, EGC能够通过S100β相关通路, 激活下游NF-κB通路, 促进黏膜NO的产生和释放, 加重肠道炎症反应[51].

在CD患者的EGC中, 多种不饱和脂肪酸代谢物的产生减少, 包括18-羟基异戊酸、15-HETE、15dPGJ2及11-β-前列腺素F2α等[52]. 其中, 15-HETE与11-β-前列腺素F2α对肠黏膜屏障的保护作用早已得到证实. 与正常肠道组织相比, CD患者EGC中15-HETE的产生减少, 不能稳定肠上皮细胞的屏障功能; 加入外源性15-HETE后, 可通过抑制腺苷一磷酸活化蛋白激酶的活性和增加ZO-1的表达维护肠道黏膜屏障功能[53].

随着研究的逐步深入, 人们认为EGC除了在生理状态下对肠道稳态的调节起着重要作用, 还在炎症性肠病的发生发展中发挥着关键作用. 进一步研究EGC的功能及作用机制, 有助于明确EGC在炎症性肠病不同阶段所发挥的作用, 或许将来能通过调控EGC而对炎症性肠病进行治疗.

4 EGC与其他肠道疾病

4.1 感染性肠炎 感染性肠炎是由病原菌感染引起的肠道疾病, 具有发病率高、流行范围广的特点, 是全球公共卫生问题之一. 弗氏志贺菌是导致肠道黏膜屏障破坏和肠道炎症反应的主要侵袭性病原体. EGC分泌的GSNO可使肠上皮细胞中Cdc42和phospho-PAK的表达显著降低、ZO-1的表达增加, 维持肠道黏膜屏障的完整性[12], 从而增强机体对弗氏志贺菌感染的抵抗力. 肠道黏膜屏障通透性的增加是轮状病毒引起腹泻的重要机制. 在轮状病毒感染性腹泻期间, GSNO能够增加ZO-1的表达[54]. 这些研究表明EGC在预防及治疗肠道疾病, 特别在感染性疾病中扮演着重要角色.

4.2 结肠癌 目前关于EGC与结肠癌的相关研究较少. Neunlist等[17]人发现, EGC可通过释放TGF-β1抑制结肠癌细胞Caco-2、HT-29和T84的增殖. 研究表明, EGC合成与释放的脂质代谢产物15dPGJ2能使肠上皮细胞上的PPARγ发生核移位, 抑制细胞的增殖、促进细胞的分化成熟, 改变肠黏膜屏障的特性, 最终抑制结肠癌的发生[55]. 此外, 神经胶质前列腺素D合酶活性的变化可改变肠道黏膜屏障的功能, 参与癌症、炎症性肠病等疾病的发生发展[56]. 最新研究发现,被肿瘤细胞劫持的EGC可转变为促进肿瘤发生的表型, 即EGC一旦被肿瘤激活后, 就可以通过PGE2/EP4/EGFR信号途径刺激结肠癌干细胞, 从而驱动结肠癌的发生[57].

5 结论

EGC不仅仅是一个简单的肠道“粘合剂”, 同时还与多种肠道疾病如炎症性肠病、感染性肠炎、结肠癌和术后肠梗阻等的发生发展密切相关. 研究证实, EGC能以直接接触或间接释放介质的方式对肠道功能产生有利或有害的影响. 这种异质性可使其对肠道的保护作用转变为损害作用. 但EGC对肠道稳态所起的保护作用也是不容忽视的. 在临床上, 靶向EGC来改善肠道功能、治疗肠道疾病仍面着临许多挑战. 因此, 我们需要对EGC进一步深入的认识和研究, 明确其在不同肠道疾病和疾病的不同时期中所发挥的作用, 且寻找靶向不同疾病状态下EGC的特异性药物.

6 参考文献

1 Wang Z, Ocadiz-Ruiz R, Sundaresan S, Ding L, Hayes M, Sahoo N, Xu H, Merchant JL. Isolation of Enteric Glial Cells from the Submucosa and Lamina Propria of the Adult Mouse.

J Vis Exp 2018; 57629 [PMID: 30175991 DOI: 10.3791/57629]
2 McMenamin CA, Clyburn C, Browning KN. High-Fat Diet During the Perinatal Period Induces Loss of Myenteric Nitrergic Neurons and Increases Enteric Glial Density, Prior to the Development of Obesity. *Neuroscience* 2018; 393: 369-380 [PMID: 30454864 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.033]
3 Meir M, Burkard N, Ungewiß H, Diefenbacher M, Flemming S, Kannapin F, Germer CT, Schweinlin M, Metzger M, Waschke J, Schlegel N. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2019; 129: 2824-2840 [PMID: 31205031 DOI: 10.1172/JCI120261]
4 Pochard C, Coquenlorge S, Freyssinet M, Naveilhan P, Bourreille A, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. The multiple faces of inflammatory enteric glial cells: is Crohn's disease a gliopathy? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G1-G11 [PMID: 29517926 DOI: 10.1152/ajpgi.00016.2018]
5 Reinshagen M, Rohm H, Steinkamp M, Lieb K, Geerling I, Von Herbay A, Flämig G, Eysselein VE, Adler G. Protective role of neurotrophins in experimental inflammation of the rat gut. *Gastroenterology* 2000; 119: 368-376 [PMID: 10930372 DOI: 10.1053/gast.2000.9307]
6 许英, 谢明征, 梁国刚. 肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1537-1544 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i26.1537]
7 Esposito G, Sarnelli G, Capoccia E, Cirillo C, Pesce M, Lu J, Calì G, Cuomo R, Steardo L. Autologous transplantation of intestine-isolated glia cells improves neuropathology and restores cognitive deficits in β amyloid-induced neurodegeneration. *Sci Rep* 2016; 6: 22605 [PMID: 26940982 DOI: 10.1038/srep22605]
8 Coelho-Aguiar Jde M, Bon-Frauches AC, Gomes AL, Veríssimo CP, Aguiar DP, Matias D, Thomasi BB, Gomes AS, Brito GA, Moura-Neto V. The enteric glia: identity and functions. *Glia* 2015; 63: 921-935 [PMID: 25703790 DOI: 10.1002/glia.22795]
9 Bishop AE, Carlei F, Lee V, Trojanowski J, Marangos PJ, Dahl D, Polak JM. Combined immunostaining of neurofilaments, neuron specific enolase, GFAP and S-100. A possible means for assessing the morphological and functional status of the enteric nervous system. *Histochemistry* 1985; 82: 93-97 [PMID: 3884555 DOI: 10.1007/BF00502095]
10 狄治杉, 杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 李利生, 徐敬东. 肠神经胶质细胞对肠上皮屏障的调节与功能紊乱疾病. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1013-1021 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i16.1013]
11 McClain J, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leinninger GM, Sévigny J, Parpura V, Gulbransen BD. Ca2+ responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]
12 Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]
13 Vergnolle N, Cirillo C. Neurons and Glia in the Enteric Nervous System and Epithelial Barrier Function. *Physiology (Bethesda)* 2018; 33: 269-280 [PMID: 29897300 DOI: 10.1152/physiol.00009.2018]
14 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000667]
15 Li H, Fan C, Lu H, Feng C, He P, Yang X, Xiang C, Zuo J, Tang W. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 447-461 [PMID: 32140391 DOI: 10.1016/j.apsb.2019.08.006]
16 Flamant M, Aubert P, Rolli-Derkinderen M, Bourreille A, Neunlist MR, Mahé MM, Meurette G, Marteyn B, Savidge T, Galmiche JP, Sansonetti PJ, Neunlist M. Enteric glia protect against Shigella flexneri invasion in intestinal epithelial cells: a role for S-nitrosoglutathione. *Gut* 2011; 60: 473-484 [PMID: 21139062 DOI: 10.1136/gut.2010.229237]
17 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-41 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]
18 Walsh KT, Zemper AE. The Enteric Nervous System for Epithelial Researchers: Basic Anatomy, Techniques, and Interactions With the Epithelium. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 369-378 [PMID: 31108231 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.05.003]
19 Fang Y, Wu C, Wang Q, Tang J. Farnesol contributes to intestinal epithelial barrier function by enhancing tight junctions via the JAK/STAT3 signaling pathway in differentiated Caco-2 cells. *J Bioenerg Biomembr* 2019; 51: 403-412 [PMID: 31845097 DOI: 10.1007/s10863-019-09817-4]
20 Rao M, Rastelli D, Dong L, Chiu S, Setlik W, Gershon MD, Corfas G. Enteric Glia Regulate Gastrointestinal Motility but Are Not Required for Maintenance of the Epithelium in Mice. *Gastroenterology* 2017; 153: 1068-1081.e7 [PMID: 28711628 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.002]
21 D'Antongiovanni V, Benvenuti L, Fornai M, Pellegrini C, van den Wijngaard R, Cerantola S, Giron MC, Caputi V, Colucci R, Haskó G, Németh ZH, Blandizzi C, Antonioli L. Glial A_{2B} Adenosine Receptors Modulate Abnormal Tachykininergic Responses and Prevent Enteric Inflammation Associated with High Fat Diet-Induced Obesity. *Cells* 2020; 9: 1245 [PMID: 32443525 DOI: 10.3390/cells9051245]
22 Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, Deng WL, Colombel JF, Lassmann H, Desreumaux P, Liblau RS. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13306-13311 [PMID: 11687633 DOI: 10.1073/pnas.231474098]
23 Langness S, Kojima M, Coimbra R, Eliceiri BP, Costantini TW. Enteric glia cells are critical to limiting the intestinal inflammatory response after injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G274-G282 [PMID: 28082286 DOI: 10.1152/ajpgi.00371.2016]
24 Xiao WD, Chen W, Sun LH, Wang WS, Zhou SW, Yang H. The protective effect of enteric glial cells on intestinal epithelial barrier function is enhanced by inhibiting inducible nitric oxide synthase activity under lipopolysaccharide stimulation. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46: 527-534 [PMID: 21182950 DOI: 10.1016/j.mcn.2010.12.007]
25 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Grosso M, Petruzzelli R, Izzo P, Calì G, D'Armiento FP, Rocco A, Nardone G, Iuvone T, Steardo L, Cuomo R. Increased mucosal nitric oxide production in ulcerative colitis is mediated in part by the enteroglial-derived S100B protein. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1209-e112 [PMID: 19558426 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01346.x]
26 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglial-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol*

2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]
27 Ibiza S, García-Cassani B, Ribeiro H, Carvalho T, Almeida L, Marques R, Misic AM, Bartow-McKenney C, Larson DM, Pavan WJ, Eberl G, Grice EA, Veiga-Fernandes H. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence. *Nature* 2016; 535: 440-443 [PMID: 27409807 DOI: 10.1038/nature18644]
28 Kermarrec L, Durand T, Gonzales J, Pabois J, Hulin P, Neunlist M, Neveu I, Naveilhan P. Rat enteric glial cells express novel isoforms of Interleukine-7 regulated during inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13467 [PMID: 30240048 DOI: 10.1111/nmo.13467]
29 Capoccia E, Cirillo C, Gigli S, Pesce M, D'Alessandro A, Cuomo R, Sarnelli G, Steardo L, Esposito G. Enteric glia: A new player in inflammatory bowel diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28: 443-451 [PMID: 26526203 DOI: 10.1177/0394632015599707]
30 Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, Palumbo I, De Giorgi F, D'Alessandro A, Cammarota M, Giuliano M, Cuomo R. Enteroglial-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut* 2014; 63: 105-115 [PMID: 23292665 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302090]
31 da Silveira AB, de Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Fujiwara RT, Oliveira RC, Brehmer A. Enteroglial cells act as antigen-presenting cells in chagasic megacolon. *Hum Pathol* 2011; 42: 522-532 [PMID: 21208643 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.016]
32 Kermarrec L, Durand T, Neunlist M, Naveilhan P, Neveu I. Enteric glial cells have specific immunosuppressive properties. *J Neuroimmunol* 2016; 295-296: 79-83 [PMID: 27235353 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.011]
33 Lee SE, Wi JS, Min YI, Jung C, Ahn KY, Bae CS, Kim BY, Park SS, Oh CS, Weninger WJ, Nam KI. Distribution and three-dimensional appearance of the interstitial cells of Cajal in the rat stomach and duodenum. *Microsc Res Tech* 2009; 72: 951-956 [PMID: 19455682 DOI: 10.1002/jemt.20743]
34 Aubé AC, Cabarrocas J, Bauer J, Philippe D, Aubert P, Doulay F, Liblau R, Galmiche JP, Neunlist M. Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut* 2006; 55: 630-637 [PMID: 16236773 DOI: 10.1136/gut.2005.067595]
35 Aikawa H, Suzuki K. Lesions in the skin, intestine, and central nervous system induced by an antimetabolite of niacin. *Am J Pathol* 1986; 122: 335-342 [PMID: 2936253]
36 Nasser Y, Fernandez E, Keenan CM, Ho W, Oland LD, Tibbles LA, Schemann M, MacNaughton WK, Rühl A, Sharkey KA. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G912-G927 [PMID: 16798727 DOI: 10.1152/ajpgi.00067.2006]
37 Tani G, Tomuschat C, O'Donnell AM, Coyle D, Puri P. Increased population of immature enteric glial cells in the resected proximal ganglionic bowel of Hirschsprung's disease patients. *J Surg Res* 2017; 218: 150-155 [PMID: 28985842 DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.062]
38 Stoffels B, Hupa KJ, Snoek SA, van Bree S, Stein K, Schwandt T, Vilz TO, Lysson M, Veer CV, Kummer MP, Hornung V, Kalff JC, de Jonge WJ, Wehner S. Postoperative ileus involves interleukin-1 receptor signaling in enteric glia. *Gastroenterology* 2014; 146: 176-87.e1 [PMID: 24067878 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.030]
39 Cerantola S, Caputi V, Marsilio I, Ridolfi M, Faggin S, Bistoletti M, Giaroni C, Giron MC. Involvement of Enteric Glia in Small Intestine Neuromuscular Dysfunction of Toll-Like Receptor 4-Deficient Mice. *Cells* 2020; 9: 838 [PMID: 32244316 DOI: 10.3390/cells9040838]
40 Delvalle NM, Fried DE, Rivera-Lopez G, Gaudette L, Gulbransen BD. Cholinergic activation of enteric glia is a physiological mechanism that contributes to the regulation of gastrointestinal motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G473-G483 [PMID: 29927320 DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2018]
41 Meir M, Flemming S, Burkard N, Bergauer L, Metzger M, Germer CT, Schlegel N. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G613-G624 [PMID: 26294673 DOI: 10.1152/ajpgi.00357.2014]
42 Liu GX, Yang YX, Yan J, Zhang T, Zou YP, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor reduces inflammation and improves delayed colonic transit in rat models of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 145-152 [PMID: 24462388 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.008]
43 Duarte Azevedo M, Sander S, Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *J Clin Med* 2020; 9: 456 [PMID: 32046031 DOI: 10.3390/jcm9020456]
44 Steinkamp M, Geerling I, Seufferlein T, von Boyen G, Egger B, Grossmann J, Ludwig L, Adler G, Reinshagen M. Glial-derived neurotrophic factor regulates apoptosis in colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1748-1757 [PMID: 12806607 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00404-9]
45 Xie Q, Chen X, Meng ZM, Huang XL, Zhang Q, Zhou JQ, Zhang L, He FQ, Zou YP, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor regulates enteric mast cells and ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis. *Int Immunopharmacol* 2020; 85: 106638 [PMID: 32470881 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106638]
46 Li Z, Zhang X, Zhou H, Liu W, Li J. Exogenous S-nitrosoglutathione attenuates inflammatory response and intestinal epithelial barrier injury in endotoxemic rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 80: 977-984 [PMID: 26891162 DOI: 10.1097/TA.0000000000001008]
47 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]
48 Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 387-393 [PMID: 24828283 DOI: 10.1089/sur.2013.103]
49 MacEachern SJ, Patel BA, Keenan CM, Dicay M, Chapman K, McCafferty DM, Savidge TC, Beck PL, MacNaughton WK, Sharkey KA. Inhibiting Inducible Nitric Oxide Synthase in Enteric Glia Restores Electrogenic Ion Transport in Mice With Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 445-55.e3 [PMID: 25865048 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.007]
50 Cochran KE, Lamson NG, Whitehead KA. Expanding the utility of the dextran sulfate sodium (DSS) mouse model to induce a clinically relevant loss of intestinal barrier function. *PeerJ* 2020; 8: e8681 [PMID: 32195049 DOI: 10.7717/peerj.8681]
51 Esposito G, Capoccia E, Turco F, Palumbo I, Lu J, Steardo A, Cuomo R, Sarnelli G, Steardo L. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR-α activation. *Gut* 2014; 63: 1300-1312 [PMID: 24082036 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305005]
52 Coquenlorge S, Van Landeghem L, Jaulin J, Cenac N, Vergnolle N, Duchalais E, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. The arachidonic acid metabolite 11β-ProstaglandinF2α

controls intestinal epithelial healing: deficiency in patients with Crohn's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 25203 [PMID: 27140063 DOI: 10.1038/srep25203]

53 Pochard C, Coquenlorge S, Jaulin J, Cenac N, Vergnolle N, Meurette G, Freyssinet M, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. Defects in 15-HETE Production and Control of Epithelial Permeability by Human Enteric Glial Cells From Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 168-180 [PMID: 26433161 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.038]

54 Hagbom M, De Faria FM, Winberg ME, Westerberg S, Nordgren J, Sharma S, Keita ÅV, Loitto V, Magnusson KE, Svensson L. Neurotrophic Factors Protect the Intestinal Barrier from Rotavirus Insult in Mice. *mBio* 2020; 11: e02834-19 [PMID: 31964731 DOI: 10.1128/mBio.02834-19]

55 Ponferrada A, Caso JR, Alou L, Colón A, Sevillano D, Moro MA, Lizasoain I, Menchén P, Gómez-Lus ML, Lorenzo P, Cos E, Leza JC, Menchén L. The role of PPARgamma on restoration of colonic homeostasis after experimental stress-induced inflammation and dysfunction. *Gastroenterology* 2007; 132: 1791-1803 [PMID: 17484875 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.032]

56 Bach-Ngohou K, Mahé MM, Aubert P, Abdo H, Boni S, Bourreille A, Denis MG, Lardeux B, Neunlist M, Masson D. Enteric glia modulate epithelial cell proliferation and differentiation through 15-deoxy-12,14-prostaglandin J2. *J Physiol* 2010; 588: 2533-2544 [PMID: 20478974 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.188409]

57 Valès S, Bacola G, Biraud M, Touvron M, Bessard A, Geraldo F, Dougherty KA, Lashani S, Bossard C, Flamant M, Duchalais E, Marionneau-Lambot S, Oullier T, Oliver L, Neunlist M, Vallette FM, Van Landeghem L. Tumor cells hijack enteric glia to activate colon cancer stem cells and stimulate tumorigenesis. *EBioMedicine* 2019; 49: 172-188 [PMID: 31662289 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.045]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 986-991

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.986

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

文献综述 REVIEW

去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状

徐榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波

徐榕, 康海锋, 钱俊波, 南通大学第二附属医院消化内科 江苏省南通市 226000

刘宏斌, 南通大学第二附属医院病理科 江苏省南通市 226000

徐榕, 研究生, 主要研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 本论文写作由徐榕完成; 康海锋与刘宏斌指导; 钱俊波审校.

基金项目: 南通市卫生和计划生育委员会科研课题专项, No. MB2019004.

通讯作者: 钱俊波, 研究生, 副教授, 主任医师, 226000, 江苏省南通市孩儿巷北路6号, 南通大学第二附属医院消化内科. ntyyqjb@163.com

收稿日期: 2020-07-15
修回日期: 2020-08-16
接受日期: 2020-08-31
在线出版日期: 2020-10-08

Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system

Rong Xu, Hai-Feng Kang, Hong-Bin Liu, Jun-Bo Qian

Rong Xu, Hai-Feng Kang, Jun-Bo Qian, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Hong-Bin Liu, Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Supported by: Nantong Health and Family Planning Commission Special Scientific Research Project, No. MB2019004.

Corresponding author: Jun-Bo Qian, Master's Degree, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, No. 6 North Haierxiang Road, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. ntyyqjb@163.com

Received: 2020-07-15
Revised: 2020-08-16
Accepted: 2020-08-31
Published online: 2020-10-08

Abstract

A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17), also known as tumor necrosis factor-alpha converting enzyme, is widely distributed in mammalian cells and closely related to cell adhesion, migration, leukocyte recruitment, proteolysis, and other functions. ADAM17 plays an important role in the development of malignant tumors. On the one hand, it activates signaling pathways by mediating membrane protein shedding to participate in cell proliferation and angiogenesis. On the other hand, it plays an important role in tumor invasion and metastasis by degrading the cell basement membrane and extracellular matrix. Therefore, ADAM17 may be used as a potential target for tumor therapy. This article reviews the role of ADAM17 in malignant tumors of the digestive system.

Key words: A disintegrin and metalloproteinase 17; Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme; Digestive system; Malignancies

Citation: Xu R, Kang HF, Liu HB, Qian JB. Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 986-991
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/986.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.986

摘要

去整合素-金属蛋白酶17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)即肿瘤坏死因子α转换酶, 在哺乳动物细

胞中广泛分布, 与细胞黏附、细胞迁移、白细胞募集、蛋白水解等功能密切相关. ADAM17在恶性肿瘤发生发展中起重要作用, 一方面通过介导膜蛋白脱落激活信号通路, 参与细胞增殖、血管生成等; 另一方面, 通过降解细胞基底膜和细胞外基质, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用. 因此, ADAM17可能作为肿瘤治疗的潜在靶点, 本文就ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的相关研究进行综述.

关键词: 去整合素-金属蛋白酶17; 肿瘤坏死因子α转换酶; 消化系统; 恶性肿瘤

核心提要: 去整合素-金属蛋白酶17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)为关键的裂解酶, 不仅在细胞增殖、血管生成等过程中发挥作用; 还可以通过降解细胞基底膜和细胞外基质, 与细胞侵袭、转移能力密切相关, 因此在许多恶性肿瘤中表达上调. ADAM17在消化系统恶性肿瘤中也有报道, 但实质性进展远未阐明.

文献来源: 徐榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波. 去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 986–991
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/986.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.986

0 引言

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重要疾病之一, 2018年全球十大常见恶性肿瘤有近一半来自消化系统. 主要消化系统恶性肿瘤如结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、胃癌(gastric carcinoma, GC)、肝癌和食管癌, 其死亡率分别位居所有恶性肿瘤的第2、3、4和6位[1]. 据预测, 随着我国经济科技发展, 与慢性感染、不健康饮食方式等相关的消化系统恶性肿瘤也将成为我国发病率和死亡率最高的癌症之一[2].

目前, 肿瘤的根治主要依靠手术, 由于大部分病人被确诊时已处于疾病的中晚期, 因此还需放化疗、免疫治疗等辅助方案, 但肿瘤病人的整体预后仍不理想. 鉴于临床上缺乏有效的抑制肿瘤生长和转移的药物治疗方案, 近年来, 靶向治疗上升为一个非常活跃的研究领域. 探寻肿瘤发生发展的分子生物学和分子遗传学特征, 发现早期敏感标记物和新型药物靶标, 对有效防治恶性肿瘤及其预后评估、提高肿瘤病人的生存质量, 具有重要的社会和科学意义.

去整合素-金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM)17, 又称肿瘤坏死因子α转换酶(tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE)是一种具有多功能的细胞膜表面糖蛋白. ADAM17不仅可以切割多种跨膜蛋白的胞外域, 使之脱落与相应配体结合从而激活信号通路, 在细胞增殖、血管生成等过程中发挥作用; 还可以通过降解细胞基底膜和细胞外基质, 与肿瘤的侵袭、转移能力密切相关. 正因如此, ADAM17被报道在许多恶性肿瘤中表达上调, 如脑胶质瘤[3]、肺癌[4]、乳腺癌[5]、肾透明细胞癌[6]、上皮性卵巢癌[7]等. 本文就近年来有关ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的表达情况及其功能进行综述.

1 ADAM17的概述

1.1 ADAM17的发现 1988年, 一些研究者在研究肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)时发现其是一种跨膜蛋白, 需要被某种剪切酶作用后才能发挥生物活性. 1994年, 另一些研究者报道, TNF-α过量释放可诱发感染性休克, 异羟肟酸酯作为TNF-α剪切酶的抑制剂, 恰好可以阻断这一疾病的发生. 由此人们猜想, TNF-α剪切酶是否可以作为疾病治疗的潜在靶点? 这是一个值得深入研究的问题. 1997年, 有两个研究小组从小鼠和人类体内纯化出这种剪切酶(称为TACE), 显示其是膜结合的整合素金属蛋白酶, 是哺乳动物adamalysins(或ADAMs)家族的新成员, 也就是后来的ADAM17[8].

1.2 ADAM17的结构与功能 ADAM17主要以两种形式存在: 前体形式(约100 kDa)和缺乏前结构域的活化形式(约80 kDa). 全长蛋白质(或前体形式)由824个氨基酸组成, 其编码基因位于染色体2p25, 长约50 kbp, 包含19个外显子[9]. 该蛋白是一种含有8个结构域的Ⅰ型跨膜蛋白, 从外向内依次为N端信号域、前结构域、类金属蛋白酶域、整合蛋白功能域、半胱氨酸富集域、类表皮生长因子域、跨膜域和C末端胞质尾区[10,11].

类金属蛋白酶域和整合蛋白功能域是ADAM17主要的结构域. 类金属蛋白酶域具有活性位点, 在该位点, HExGHxxGxxHD基序与Zn^{2+}结合, 显示出具有蛋白酶活性, 这也是ADAM17最突出的功能(图1). ADAM17负责对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF-α、白介素6 (interleukin 6, IL-6)、CX3C趋化因子配体1等膜蛋白的细胞外功能区进行水解脱落, 使之形成配体, 而后通过自分泌或旁分泌与相应的受体结合, 从而协调EGFR-PI3K-Akt途径、Notch信号通路、NF-κB信号通路等信号转移, 参与血管生成、细胞增殖、炎症反应等生物学过程. 整合蛋白功能域可与整合蛋白结合并抑制其功能, 由此影响细胞-细胞、细胞-基质之间的粘附, 这有利于细胞的迁移浸润, 因此赋予了恶性肿瘤的转移特性[10-12].

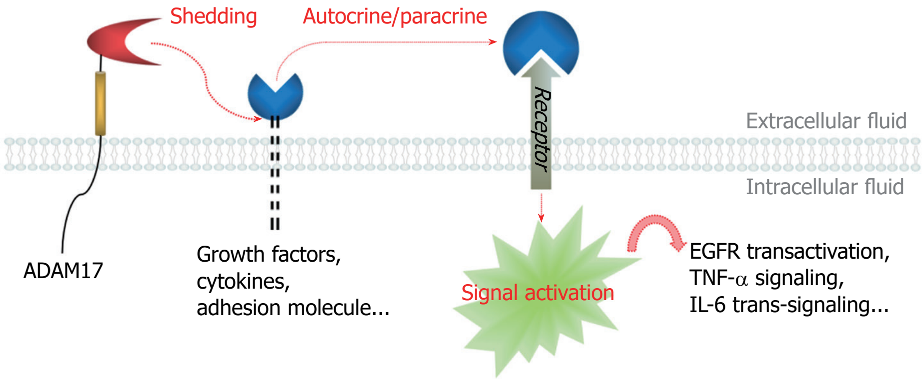


图 1 去整合素-金属蛋白酶17功能示意图. ADAM17: 去整合素-金属蛋白酶17; EGFR: 表皮生长因子受体; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素.

此外, N端域起分子伴侣的作用; 前结构域介导ADAM17的成熟和正确折叠; 半胱氨酸富集域和类表皮生长因子域可能与ADAM17的底物识别有关; 胞质域可能参与胞外域信号分子事件的响应, 缺乏跨膜域和胞质域的ADAM17可以切割跨膜蛋白, 但效率不高[8-10].

1.3 ADAM17活性的调节 由于涉及到复杂的生理、病理过程以及不同信号通路的耦合, ADAM17的活性受到多种方式严格调节, 包括磷酸化、各种构象变化以及内源性抑制剂. 例如C末端胞质域的Thr 735和Ser 819发生磷酸化, 可增强ADAM17脱落酶活性; 近膜端域的二硫键被蛋白质二硫键异构酶异构化, 导致开放构象转换为封闭构象, 这限制了磷脂酰丝氨酸的可及性, 磷脂酰丝氨酸可作为ADAM17的激活剂; ADAM17在稳态下以二聚体形式存在于细胞表面, 组织金属蛋白酶3抑制剂优先选择与二聚体构象的ADAM17结合, 从而抑制其活性. 另外, 非活性菱形蛋白(RHBDF1和RHBDF2)介导其从内质网向质膜转运, 被认为是ADAM17成熟的限速步骤[8,10,12,13].

2 ADAM17与消化系统肿瘤的关系

2.1 食管癌 我国的食管癌病例93%以上为鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). Liu等[14]通过RT-PCR检测50例癌及癌旁组织中ADAM17 mRNA的表达, 表达水平分别为0.937±0.241和0.225±0.077, 差异具有统计学意义(P<0.01). 采用免疫组化法检测80例癌及癌旁组织中ADAM17蛋白的表达情况, 阳性率分别为66.25%和6.25% (P<0.01). ADAM17 mRNA和蛋白的表达与淋巴结转移和TNM分期有关(P<0.05), 而与性别、年龄或组织学分级无关(P>0.05), 且与患者的总体生存率有关. 结果表明, ADAM17 mRNA和蛋白在ESCC中高表达, 在肿瘤的侵袭、转移以及预后中具有重要作用.

与我国不同, 西方发达国家的食管癌病理类型多为腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC). Kauttu等[15]报道, 在EAC组织和细胞系中, ADAM17 mRNA的表达水平均高于正常对照组, 而ADAM17蛋白的表达则无明显差异. 研究中还涉及到ADAMs家族的其他几个成员, 包括ADAM9、10、12、19, 结果显示这些分子表达的水平并不一致. 这可能与每个分子的异质性和独特性有关.

值得一提的是, 现有文献报道的ADAM17在食管癌中的研究仅限于定性研究, 体外细胞学以及体内实验尚未有人报道. ADAM17促进食管癌进展的具体机制尚不明确, 需要相关的实验数据来佐证.

2.2 GC Zhang等[16]用RT-PCR和免疫组化法分别对20组和220组癌及癌旁组织进行ADAM17表达检测, 结果发现RT-PCR测得的阳性水平为(0.88±0.40)和(0.0±0.03), 免疫组化的阳性率为82.73%和20.45%, 且ADAM17的表达水平与肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期有关. 此外, 多因素分析表明ADAM17是GC的独立预后指标. 说明ADAM17表达的增加与GC侵袭性进展和不良预后相关.

上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)被认为与癌细胞的迁移和侵袭能力有关, 是癌症转移中的关键细胞过程, 转化生长因子β (transforming growth factor-β, TGF-β)、Notch、Wnt等已被证明是诱导EMT发生的重要的蛋白分子[17]. 研究发现, ADAM17的表达与TGF-β及p-Smad呈正相关, 提示ADAM17可通过TGF-β/Smad通路促进GC细胞的EMT[18]. ADAM17还可通过Notch和Wnt信号通路促进GC转移和进展, 其基因沉默则降低了具有高转移潜能的SGC-7901细胞的活力和迁移能力[19]. 除此以外, ADAM17还可通过EGFR和TNF-α/NF-κB信号通路调节GC细胞增殖[20]. 这些结果都提示ADAM17可作为GC治疗的靶标候选物, 在临床实践中有一定的应用前景.

2.3 CRC 许多研究已证实ADAM17可促进CRC细胞的恶性生物学行为, 阐明其中涉及的分子机制是CRC防治的关键. Pelullo等[21]报道, 大约有50%的CRC病例存在

致癌性Ras突变, 在K-ras基因突变亚型细胞中, Jagged1配体被大量表达. 一方面, K-ras基因突变通过MEK/Erk通路调节ADAM17的活性和生长因子的释放, 参与肿瘤发生; 另一方面, Jagged1被ADAM17/PS-γ分泌酶复合物加工成Jag1-ICD, 在Kras-MEK/Erk-ADAM17轴的触发下发生Jag1-ICD核蓄积, 核内的Jag1-ICD通过CSL/RBP-J调节snail1和snail2启动子活性进而诱发内在的反向信号传导, 维持肿瘤进展. Wang等[22]证实, NADPH氧化酶1在CRC组织中高表达, 不仅在转录后调节ADAM17蛋白的表达水平, 还通过破坏ADAM17与潜在E3连接酶之间的相互作用而稳定ADAM17, 以激活ADAM17-EGFR-PI3K-Akt信号通路促进CRC细胞的增殖和侵袭. Park等[23]发现, 在CRC细胞中脂多糖与Toll样受体4结合, 通过ERK信号传导促进ADAM10、ADAM17以及EMT相关细胞因子(包括IL-8和血管内皮生长因子)表达, ADAM10、ADAM17还可调节MMP2和MMP9的激活, 共同促进CRC细胞转移.

此外, ADAM17还与CRC的化疗耐药性有关. Chen等[24]选用ADAM17高表达的SW480细胞株, 利用RNA干扰技术敲除ADAM17基因, 结果发现siRNA-ADAM17处理后的SW480细胞的迁移能力降低, 对西妥昔单抗诱导细胞凋亡的敏感性提高. 由此可见, ADAM17可以作为CRC耐药的一个治疗靶点.

2.4 肝癌 Ding等[25]实验发现ADAM17 mRNA在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中显著表达, 且与肿瘤分化程度相关. 使用抑制性单克隆抗体或抑制剂靶向ADAM17可削弱肝癌细胞的增殖、转移能力, 提高对化疗药物如索拉非尼的敏感性[26], 提示ADAM17在HCC进展中发挥了关键作用.

ADAM17可经多种途径促进HCC的发生. Li等[27]发现ADAM17裂解Notch信号通路的配体, 通过Notch-1信号介导整合素β活化, 激活下游的FAK/PI3K-Akt通路, 有利于细胞存活及粘附转移. 另外, Notch信号还可通过Notch/Snail/E-cadherin通路调节EMT过程, 从而增强癌细胞的迁移和侵袭[26]. Abo-El Fetoh[28]还提出Ros/ADAM17/HB-EGF/EGFR/ERK信号级联的机制. 活性氧诱导ADAM17水解肝素结合表皮生长因子(heparin binding-epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF), 产生可溶性HB-EGF与EGFR结合, 激活ERK通路, 后者与致癌蛋白过度表达有关, 导致癌症进展. 以上信号通路都足以证明ADAM17在癌症治疗中可以成为新的靶点.

2.5 胰腺癌 胰腺上皮内瘤变是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)重要的癌前病变. Ringel等[29]实验表明, ADAM17在胰腺高级别上皮内瘤变及PDA组织中显著表达, 在PDA细胞系中也如此, 敲除ADAM17基因可降低PDA细胞的侵袭能力, 提示ADAM17参与PDA的发生发展. 进一步研究发现, K-ras基因突变驱动了PDA癌前病变的形成[30]. K-ras基因突变诱导氧化应激, 激活Notch信号传导, 上调EGFR及其配体与ADAM17的表达, 使得腺泡细胞获得增殖与侵袭潜能. 最近有学者[31]提出构建特异性抗ADAM17抗体, 即A9(B8)IgG, 不但可减少ADAM17底物配体脱落, 抑制PanIN向PDA转化, 而且能有效抑止EMT, 这为ADAM17的靶向治疗提供了理论和技术支持.

2.6 胆囊癌 Wu等[32]通过ELISA和蛋白质印迹法分析表明, ADAM17表达水平的升高可发生在胆囊癌的早期临床阶段, 与肿瘤的组织学等级和pT分期密切相关, 可作为预测胆囊癌患者预后的独立因素. 然而, ADAM17参与胆囊癌发生发展的具体机制有待进一步研究.

3 讨论

ADAM17属于锌蛋白酶中的adamalysin蛋白家族, 从胚胎发育到成年, 在心脑血管、肾、睾丸、胎盘、卵巢、肺、脾、骨骼肌和中枢神经系统中广泛分布. ADAM17作为关键的裂解酶, 其底物覆盖了生长因子(如VEGF、EGF)、细胞因子(如TNF-α、TGF-α、IL-6)和黏附因子(如细胞间黏附分子ICAM-1、CX3CL-1)等80余种蛋白, 触发至少三条主要的信号传导途径, 即EGF受体、TNFα受体或IL-6受体信号传导. 同时, 通过比较ADAM17与锌蛋白酶超家族另一成员——基质金属蛋白酶的结构, 发现两者结构基本相同, 因此ADAM17还能够降解细胞基底膜和细胞外基质, 以干预组织重建来促进肿瘤的局部浸润和远处转移. 事实证明, ADAM17不但是器官(包括心脏瓣膜、眼睛等)正常发育所必需的, 而且在肿瘤发生发展、炎症反应、动脉粥样硬化、高血压等病理过程中发挥重要作用[9,33,34].

4 结论

目前, ADAM17已被证实在多种恶性肿瘤中表达上调, 与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭以及患者的预后密切关联. ADAM17有望成为恶性肿瘤新兴的分子标记物和独立预后指标. ADAM17在消化系统肿瘤中的实质性作用远未阐明. 进一步深入研究ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的相关信号通路不仅有助于阐明ADAM17在肿瘤中发生发展的分子机制, 还会为消化系统恶性肿瘤的靶向治疗提供新的思路.

5 参考文献

1 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]

2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]

3 Sun J, Li DM, Huang J, Liu J, Sun B, Fu DL, Mao GS. The correlation between the expression of ADAM17, EGFR and Ki-67 in malignant gliomas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 4595-4599 [PMID: 29131255]

4 Ni SS, Zhang J, Zhao WL, Dong XC, Wang JL. ADAM17 is overexpressed in non-small cell lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. *Tumour Biol* 2013; 34: 1813-1818 [PMID: 23475633 DOI: 10.1007/s13277-013-0721-3]

5 Shen H, Li L, Zhou S, Yu D, Yang S, Chen X, Wang D, Zhong S, Zhao J, Tang J. The role of ADAM17 in tumorigenesis and progression of breast cancer. *Tumour Biol* 2016; Epub ahead of print [PMID: 27658778 DOI: 10.1007/s13277-016-5418-y]

6 Li G, Forest F, Feng G, Gentil-Perret A, Péoc'h M, Cottier M, Mottet N. A novel marker ADAM17 for clear cell renal cell carcinomas: implication for patients' prognosis. *Urol Oncol* 2014; 32: 1272-1276 [PMID: 24996774 DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.05.011]

7 Hedemann N, Rogmans C, Sebens S, Wesch D, Reichert M, Schmidt-Arras D, Oberg HH, Pecks U, van Mackelenbergh M, Weimer J, Arnold N, Maass N, Bauerschlag DO. ADAM17 inhibition enhances platinum efficiency in ovarian cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 16043-16058 [PMID: 29662625 DOI: 10.18632/oncotarget.24682]

8 Zunke F, Rose-John S. The shedding protease ADAM17: Physiology and pathophysiology. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 2059-2070 [PMID: 28705384 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.07.001]

9 Xu J, Mukerjee S, Silva-Alves CR, Carvalho-Galvão A, Cruz JC, Balarini CM, Braga VA, Lazartigues E, França-Silva MS. A Disintegrin and Metalloprotease 17 in the Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Front Physiol* 2016; 7: 469 [PMID: 27803674 DOI: 10.3389/fphys.2016.00469]

10 Duffy MJ, Mullooly M, O'Donovan N, Sukor S, Crown J, Pierce A, McGowan PM. The ADAMs family of proteases: new biomarkers and therapeutic targets for cancer? *Clin Proteomics* 2011; 8: 9 [PMID: 21906355 DOI: 10.1186/1559-0275-8-9]

11 Düsterhöft S, Babendreyer A, Giese AA, Flasshove C, Ludwig A. Status update on iRhom and ADAM17: It's still complicated. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 1567-1583 [PMID: 31330158 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.017]

12 Saad MI, Rose-John S, Jenkins BJ. ADAM17: An Emerging Therapeutic Target for Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1218 [PMID: 31438559 DOI: 10.3390/cancers11091218]

13 Lambrecht BN, Vanderkerken M, Hammad H. The emerging role of ADAM metalloproteinases in immunity. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 745-758 [PMID: 30242265 DOI: 10.1038/s41577-018-0068-5]

14 Liu HB, Yang QC, Shen Y, Zhu Y, Zhang XJ, Chen H. A disintegrin and metalloproteinase 17 mRNA and protein expression in esophageal squamous cell carcinoma, as well as its clinicopathological factors and prognosis. *Mol Med Rep* 2015; 11: 961-967 [PMID: 25351873 DOI: 10.3892/mmr.2014.2802]

15 Kauttu T, Mustonen H, Vainionpää S, Krogerus L, Ilonen I, Räsänen J, Salo J, Puolakkainen P. Disintegrin and metalloproteinases (ADAMs) expression in gastroesophageal reflux disease and in esophageal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 58-66 [PMID: 27026568 DOI: 10.1007/s12094-016-1503-3]

16 Zhang TC, Zhu WG, Huang MD, Fan RH, Chen XF. Prognostic value of ADAM17 in human gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2684-2690 [PMID: 22139867 DOI: 10.1007/s12032-011-0125-4]

17 张风波, 李玲丽, 江欣星, 马燕琳, 李崎. 上皮间质转化在干细胞诱导分化及肿瘤发生中的作用. 中国组织工程研究 2017; 21: 2753-2758 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.17.021]

18 Xu M, Zhou H, Zhang C, He J, Wei H, Zhou M, Lu Y, Sun Y, Ding JW, Zeng J, Peng W, Du F, Gong A. ADAM17 promotes epithelial-mesenchymal transition via TGF-β/Smad pathway in gastric carcinoma cells. *Int J Oncol* 2016; 49: 2520-2528 [PMID: 27779657 DOI: 10.3892/ijo.2016.3744]

19 Li W, Wang D, Sun X, Zhang Y, Wang L, Suo J. ADAM17 promotes lymph node metastasis in gastric cancer via activation of the Notch and Wnt signaling pathways. *Int J Mol Med* 2019; 43: 914-926 [PMID: 30569104 DOI: 10.3892/ijmm.2018.4028]

20 Sun J, Jiang J, Lu K, Chen Q, Tao D, Chen Z. Therapeutic potential of ADAM17 modulation in gastric cancer through regulation of the EGFR and TNF-α signalling pathways. *Mol Cell Biochem* 2017; 426: 17-26 [PMID: 27878499 DOI: 10.1007/s11010-016-2877-9]

21 Pelullo M, Nardozza F, Zema S, Quaranta R, Nicoletti C, Besharat ZM, Felli MP, Cerbelli B, d'Amati G, Palermo R, Capalbo C, Talora C, Di Marcotullio L, Giannini G, Checquolo S, Screpanti I, Bellavia D. Kras/ADAM17-Dependent Jag1-ICD Reverse Signaling Sustains Colorectal Cancer Progression and Chemoresistance. *Cancer Res* 2019; 79: 5575-5586 [PMID: 31506332 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0145]

22 Wang HP, Wang X, Gong LF, Chen WJ, Hao Z, Feng SW, Wu YB, Ye T, Cai YK. Nox1 promotes colon cancer cell metastasis via activation of the ADAM17 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4474-4481 [PMID: 27874952]

23 Park GB, Kim D. TLR4-mediated galectin-1 production triggers epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells through ADAM10- and ADAM17-associated lactate production. *Mol Cell Biochem* 2017; 425: 191-202 [PMID: 27837433 DOI: 10.1007/s11010-016-2873-0]

24 Chen Y, Zheng K, Chen Z, Feng H, Fang W, Huang Z. [ADAM17 knockdown increases sensitivity of SW480 cells to cetuximad]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2018; 38: 1366-1371 [PMID: 30514687 DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2018.11.15]

25 Ding X, Yang LY, Huang GW, Wang W, Lu WQ. ADAM17 mRNA expression and pathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2735-2739 [PMID: 15309730 DOI: 10.3748/wjg.v10.i18.2735]

26 Lu HY, Chu HX, Tan YX, Qin XC, Liu MY, Li JD, Ren TS, Zhang YS, Zhao QC. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing epithelial-mesenchymal transition in vitro and in vivo. *Life Sci* 2020; 244: 117343 [PMID: 31978449 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117343]

27 Li Y, Ren Z, Wang Y, Dang YZ, Meng BX, Wang GD, Zhang J, Wu J, Wen N. ADAM17 promotes cell migration and invasion through the integrin β1 pathway in hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res* 2018; 370: 373-382 [PMID: 29966664 DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.039]

28 Abo-El Fetoh ME, Helal GK, Saleh IG, Ewees M, ElShafey M, Elnagar MR, Akool ES. Cyclosporin A activates human hepatocellular carcinoma (HepG2 cells) proliferation: implication of EGFR-mediated ERK1/2 signaling pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020; 393: 897-908 [PMID: 31907582 DOI: 10.1007/s00210-019-01798-w]

29 Ringel J, Jesnowski R, Moniaux N, Lüttges J, Ringel J, Choudhury A, Batra SK, Klöppel G, Löhr M. Aberrant expression of a disintegrin and metalloproteinase 17/tumor necrosis factor-alpha converting enzyme increases the malignant potential in human pancreatic ductal

adenocarcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 9045-9053 [PMID: 16982746 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-3287]
30 Liou GY, Döppler H, DelGiorno KE, Zhang L, Leitges M, Crawford HC, Murphy MP, Storz P. Mutant KRas-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Acinar Cells Upregulates EGFR Signaling to Drive Formation of Pancreatic Precancerous Lesions. *Cell Rep* 2016; 14: 2325-2336 [PMID: 26947075 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.029]
31 Ye J, Yuen SM, Murphy G, Xie R, Kwok HF. Anti-tumor effects of a 'human & mouse cross-reactive' anti-ADAM17 antibody in a pancreatic cancer model in vivo. *Eur J Pharm Sci* 2017; 110: 62-69 [PMID: 28554668 DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.057]
32 Wu K, Liao M, Liu B, Deng Z. ADAM-17 over-expression in gallbladder carcinoma correlates with poor prognosis of patients. *Med Oncol* 2011; 28: 475-480 [PMID: 20300969 DOI: 10.1007/s12032-010-9481-8]
33 Schumacher N, Rose-John S. ADAM17 Activity and IL-6 Trans-Signaling in Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1736 [PMID: 31694340 DOI: 10.3390/cancers11111736]
34 Hsia HE, Tüshaus J, Brummer T, Zheng Y, Scilabra SD, Lichtenthaler SF. Functions of 'A disintegrin and metalloproteases (ADAMs)' in the mammalian nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 3055-3081 [PMID: 31236626 DOI: 10.1007/s00018-019-03173-7]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
DOI: 10.11569/wcjd.v28.i19.992

世界华人消化杂志 2020年10月8日; 28(19): 992-998
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系

方顺金, 刘超平

方顺金, 刘超平, 湖州市第三人民医院重症医学科 浙江省湖州市 313000

方顺金, 主治医师, 研究方向为重症感染、营养.

作者贡献分布: 方顺金与刘超平对此文所作贡献两均等; 此课题由方顺金与刘超平设计; 研究过程由方顺金与刘超平操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由方顺金与刘超平提供; 数据分析由方顺金与刘超平完成; 本论文写作由方顺金完成.

通讯作者: 方顺金, 本科, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市苕溪东路2088号, 湖州市第三人民医院重症医学科. liaodui19650812@163.com

收稿日期: 2020-06-28
修回日期: 2020-08-20
接受日期: 2020-08-31
在线出版日期: 2020-10-08

Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis

Shun-Jin Fang, Chao-Ping Liu

Shun-Jin Fang, Chao-Ping Liu, Department of Critical Care Medicine, the Third People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shun-Jin Fang, Bachelor's Degree, Physician, Department of Critical Care Medicine, the Third People's Hospital of Huzhou, No. 2088 Tiaoxi East Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. liaodui19650812@163.com

Received: 2020-06-28
Revised: 2020-08-20
Accepted: 2020-08-31
Published online: 2020-10-08

Abstract

BACKGROUND

The dysfunction of the intestinal mucosal barrier plays an important role in the progression of severe acute pancreatitis (SAP), and immunosuppression and immune imbalance can lead to or exacerbate intestinal barrier dysfunction in this process. However, the relationship between various immune function factors and intestinal barrier function has not been characterized.

AIM

To explore the relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 and T cell subsets in patients with SAP.

METHODS

The clinical data of 52 patients with SAP diagnosed at our hospital were prospectively selected from January 2018 to January 2020. Plasma endotoxin and D-lactic acid levels, and urine lactulose/mannose (L/M) were detected on the first, second, third, and seventh days. Data on TLR9 levels, inflammation indicators [white blood cells (WBCs), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT)], and T cell subsets (CD_3^+, CD_4^+, and CD_8^+ T cell percentages) were collected. A healthy control group was also included to compare their TLR9 levels with those of SAP patients. The correlation between the intestinal mucosal barrier function and the expression levels of TLR9 and T cell subsets in SAP patients was analyzed.

RESULTS

According to DNA analysis of peripheral blood bacteria, the positive rate of bacteria in the 52 patients was 82.69%, including 87 DNA bands and 17 bacteria.

Escherichia coli and *Bacillus coagulans* accounted for the highest proportions (38.89% and 33.33%, respectively). The measurement of WBCs, CRP, and PCT in patients showed that WBC and CRP decreased with time, while PCT increased on the 1st to 3rd days, and decreased on the 7th day (P < 0.05). Serum TLR9 level was higher in SAP patients than in the healthy group, and it rose within 2-3 d after treatment, and decreased after 3 d. Endotoxin, L/M value, and D-lactic acid can well reflect the damage of the intestinal mucosa of patients. The degree of barrier damage after 3 d was lower than the measured value at 2 d. TLR9 was positively correlated with endotoxin (r = 0.792), L/M value (r = 0.668), and D-lactic acid (r = 0.535, P < 0.05). In SAP patients, the expression levels of T cell subgroups were different. The levels of CD_3^+ and CD_4^+ T cells showed an upward trend over time. CD_8^+ T cells declined slightly on the 2nd to 3rd days, and rose slightly after 3 d, showing a downward trend overall. There was a correlation between endotoxin and CD_3^+ (r = 0.680), CD_4^+ (r = 0.612), and CD_8^+ T cells (r = 0.595). The L/M value was significantly correlated with CD_3+ (r = 0.680, r = 0.585), CD_4^+ (r = 0.570), and CD_8^+ T cells (r = 0.534). D-lactic acid was also significantly correlated with CD_3^+ (r = 0.515), CD_4^+ (r = 0.586), and CD_8^+ T cells (r = 0.510).

CONCLUSION

Serum level of TLR9 of SAP patients can reflect the changes in their conditions. The increase in serum TLR9 level indicates the degree of damage to the intestinal mucosal barrier of the patients, and there is a positive correlation between them, suggesting that serum level of TLR9 can be used as a indicator for clinical judgment of the injury of the intestinal mucosal barrier in SAP patients. The correlation between mucosal injury and T cell subsets is significant, which indicates that the suppression of T cell subsets is a protective immune index for SAP patients.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Intestinal mucosal barrier; Toll-like receptor; T cell subsets; Correlation; Mucosal damage

Citation: Fang SJ, Liu CP. Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(19): 992-998

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/992.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.992

摘要

背景

肠黏膜屏障功能在急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者病情进展中具有重要作用, 而在此过程中, 免疫抑制与免疫失衡可能导致或加重肠黏膜屏障功能异常, 但免疫功能各因子与肠黏膜屏障功能之间的具体关系尚未清晰.

目的

探讨急性SAP患者的肠黏膜屏障功能与TLR9以及T细胞亚群的关系.

方法

前瞻性的选取本院2018-01/2020-01期间52例经确诊为SAP患者的临床资料, 检测其第1、2、3、7天的血浆内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇(L/M)值并收集TLR9水平、炎症指标[白细胞(white blood cell, WBC), C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 原降钙素(procalcitonin, PCT)]及T细胞亚群(CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+百分比), 设置健康组比较其与SAP组患者TLR9水平差异, 分别分析SAP患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群指标表达水平的相关性.

结果

SAP外周血细菌DNA分析, 52例患者细菌阳性率82.69%, 共87条DNA条带, 17种细菌, 以大肠杆菌、凝结芽孢杆菌占比最高, 分别为38.89%、33.33%; 患者炎症指标WBC、CRP、PCT经测量后显示, WBC、CRP随时间增加而下降, PCT在第1-3天上升, 第7天下降, P<0.05; SAP患者血清TLR9水平相对于健康组较高, 且在治疗后第2-3天内有所上升, 在3 d后参数下降; 内毒素、L/M值与D-乳酸能很好地反映患者肠黏膜屏障受损的程度, 指标在3 d后均低于2 d时测量值, TLR9与内毒素呈正相关(r = 0.792)、与L/M值呈正相关(r = 0.668)、与D-乳酸呈正相关(r = 0.535), P<0.05; SAP患者体内的T细胞亚群表达水平有所不同, CD_3^+、CD_4^+水平随着时间呈现上升趋势, CD_8^+在第2~3天稍下降, 3 d后稍上升, 总体呈现下降趋势; T细胞亚群与肠黏膜屏障受损存在相关性, 内毒素与CD_3^+相关性显著(r = 0.680)、与CD_4^+相关性显著(r = 0.612)、与CD_8^+相关性显著(r = 0.595); L/M值与CD_3^+相关性显著(r = 0.585), 与CD_4^+相关性显著(r = 0.570)、与CD_8^+相关性显著(r = 0.534); D-乳酸与CD_3^+相关性显著(r = 0.515), 与CD_4^+相关性显著(r = 0.586), 与CD_8^+相关性显著(r = 0.510).

结论

SAP患者血清中的TLR9水平可以反映其病情变化, 指数升高预示患者肠黏膜屏障受损程度, 两者之间存在正相关, 可以作为今后临床判断SAP患者肠黏膜屏障受损伤的参考依据; 且肠黏膜损伤与T细胞亚群的相关性显著, 预示抑制T细胞亚群是SAP患者的保护性免疫指标.

关键词: 急性重症胰腺炎; 肠黏膜屏障; Toll样受体; T细胞亚群; 相关性; 黏膜损伤

核心提要: 肠黏膜屏障与TLR9水平密切相关. 且在重症胰腺炎患者中, 以肠黏膜屏障损伤越严重其TLR9水平越高, 提示T细胞亚群可能参与了肠黏膜损伤过程.

文献来源: 方顺金, 刘超平. 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 992–998
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/992.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.992

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP) 是胰液对胰腺及其周围组织自身消化而引发的胰腺炎性损伤性疾病. SAP发病率快且进展速度惊人, 病情较为凶险[1,2], 若治疗不当易引发脏器衰竭甚至致死, 另因其治疗时间长及治疗成本过高, 给多数患者家庭及社会造成严重负担[3,4]. 目前对SAP的具体发生机制尚未完全清晰, 帮助临床医师从多方面认识SAP发生机制及提高对SAP的诊断效果也是当前学者研究的重点. SAP患者病发时体内的炎症因子会导致肠黏膜屏障受损, 严重则引起肠源性感染, 导致全身性炎症及多个器官功能受损. 而在此过程中, SAP患者的T细胞与肠黏膜功能障碍也存在相关性, 为TLR9能够介导SAP的发生与进展, 对其肠黏膜受损有一定的影响, 但目前此类研究较少. 因此, 笔者将52例SAP患者作为研究对象, 旨在探究TLR9及T细胞亚群与SAP患者肠黏膜功能障碍的相关性, 提高对于该疾病的相关诊断和认知, 为患者及临床提供更加科学的客观依据, 现将研究成果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性的选取2018-01/2020-01在我院诊断为SAP的52名患者作为研究对象. 其中男性29例, 女性23例, 年龄25-71岁, 平均年龄46.3岁±10.5岁. 纳入标准: (1)患者均符合2015年《重症急性胰腺炎的诊断标准》[5]; (2)发病至入院24 h之内; (3)无恶性肿瘤及传染性疾病等; (4)无孕妇及哺乳期妇女; (5)近期未使用影响本文检测的药物; (6)临床资料齐全; (7)家属及患者均知情且同意. 选择同期来我院健康体检的31例志愿者为健康组, 男19例, 女12例, 年龄29-75岁, 平均42.6岁±9.8岁.

1.2 方法

1.2.1 血清TLR9检测: 分别在患者入院第1、2、3、7天使用促凝管抽取3 mL静脉血, 将其放置温室内静置1-2 h, 在4 ℃下3000 r/min离心15 min, 而后放置零下80 ℃冷冻保存. 采用酶联免疫吸附测试法测定TLR9水平, 试剂盒产自武汉贝茵莱公司, 操作过程按照说明书严格执行.

1.2.2 肠黏膜损伤参数检测: (1)外周血细菌DNA片段: 患者入院后抽取外周血, 制取血液样本冻存, 取血样本invitrogen Trizol试剂盒(AMEKO, 中国)说明书提取总RNA, 以基因高变区通用引物上qPCR反应体系, 条件: 94 ℃预变性、94 ℃变性, 62 ℃退火, 68 ℃延伸, 12个循环; 94 ℃变性, 56 ℃退火, 68 ℃延伸, 28个循环; (2)内毒素检测: 抽取患者外周血1 mL, 通过2000 r/min的离心10 min, 取上清液放置无热源冷凝管, 按1:10的比例加入100 μg肝素无热源热水稀释, 对显色底物进行鉴定, 各孔吸光度405, 在90 min内每隔30 s进行一次测试, 绘制标准曲线, 得出样本的相应内毒素浓度值; (3)乳果糖与甘露醇之比(L/M)检测: 使用离子色谱法检测L/M值, 将25 μL待检测液体注入高压液相离子色谱仪, 对色谱图形结果进行分析处理, 得出L/M参数值; (4)D-乳酸检测: 使用氢氧化钾及高锰酸钾对患者的血清样本进行中和反应, 对不含蛋白质的血浆使用酶促分光光度测试; (5) CRP及PCT检测: 抽取患者静脉血5 mL, 常温下自然凝固两小时后, 13.5 cm离心半径, 2000 r/min离心十五分钟, 取上层血清, 放置在-80 ℃的冰箱保存, 另外使用乙二胺四乙酸真空采集患者外周静脉血2 mL, 参照上述过程备用于检测WBC. CRP通过散射比浊法检测, 选用购自贝克曼库尔特公司的全自动特定蛋白分析仪器及配套试剂(CRM470); PCT通过免疫荧光法检测, 选用购自法国生物梅里埃公司的全自动酶联荧光分析仪器及配套的试剂(BCR4700); WBC采用计数检测, 选用购自Sysmex公司的血细胞分析仪器及配套试剂(产品编号: DWX-50107, DWX-50111, DWX-50112, DWX-50114).

1.2.3 T细胞亚群检测: 采用流式细胞术在患者入院第1、2、3、7天测定其体内T细胞亚群, 分析CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+水平的变化.

统计学处理 使用SPSS 22.0统计学软件进行分析处理, 计量资料通过mean±SD表示, 进行t检验; 采用Pearson相关性分析TLR9水平及T细胞亚群分别与SAP患者肠黏膜损伤的关系, 以$P<0.05$存在差异且具有统计学意义.

2 结果

2.1 SAP外周血细菌DNA分析 52例SAP患者中细菌DNA阳性43例, 阳性率82.69% (43/52), 其中34例可见1-2条DNA条带, 9例可见2-4条DNA条带, 共87条DNA条带, 17种细菌, 大肠杆菌(28条, 38.89%)、凝结芽孢杆菌(24条, 33.33%)、恶臭假单胞菌(10条, 13.89%)、铜绿假单

胞菌(7条, 9.72%)、肺炎克雷伯菌(3条, 4.17%)、肺炎链球菌(3条, 4.17%)、金黄色葡萄球菌(2条, 2.78%)及其他.

2.2 患者不同时点炎症指标比较 测量SAP患者WBC、CRP、PCT结果显示, WBC、CRP有随时间增加而下降的趋势, 且在第3-7天较为明显, PCT在1-3天上升, 在第7天下降, 组间差异均具有统计学意义(P<0.05), 详见表1.

2.3 两组患者不同时点血清LIR9水平比较 血清TLR9检测结果显示, SAP组在第1、2、3、7天的指标均高于健康组, 且两组在第2-3天指标明显上升, 3-7 d间指标下降, 两组指标总体降低, 组间差异均具有统计学意义(P<0.05). 详见表2.

2.4 SAP患者不同时点肠黏膜损伤参数比较 测量SAP患者肠黏膜受损各指标结果显示, 内毒素、L/M值与D-乳酸指标均在第2天上升, 在第3、4天有所下降, 第2天时均较第1天测量时低, 差异具有统计学意义(P<0.05). 详见表3.

2.5 SAP患者T细胞亚群不同时点检测结果比较 测量SAP患者CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+百分比结果显示, CD_3^+、CD_4^+随着时间的增加而呈现上升趋势, CD_8^+在第2-3天有所下降, 在第3-4天有所上升, 组间差异具统计学意义(P<0.05). 详见表4.

2.6 SAP患者肠黏膜损伤与LIR9相关性分析 Person相关性结果显示, TLR9水平与患者内毒素、L/M值及D-乳酸水平均呈现显著正相关, 差异具有统计学上的意义(P<0.05). 详见表5.

2.7 SAP患者肠黏膜损伤与T细胞亚群相关性分析 采用Person相关性结果表明, 肠黏膜损伤(内毒素、L/M值、D-乳酸)与T细胞亚群(CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+百分比)相关性显著, 组间差异具统计学意义(P<0.05). 详见表6.

3 讨论

SAP容易引发身体多器官损伤, 是消化系统中较为严重的疾病, 其表现为病情较严重、发病较急、进程较快、并发症较多且病死率高[6-8]. 要提高临床治疗效果, 在于尽早诊断并及时对症处理, 因此, 寻找合适的评估指标对于早期预测SAP患者的病情具有重要的临床价值[9]. SAP患者在早期就会出现肠黏膜屏障受损的症状, 通过肠黏膜屏障受损程度可平局SAP病情. 目前可用于评价其屏障功能的参数指标包括内毒素、L/M值及D-乳酸等, 当患者肠黏膜损伤之后, 肠道内细菌会使其指标水平升高, 故可以作为反映其损失程度的参考指标[10]. T细胞作为肠道的免疫细胞, 已有多个研究表明[11,12], T细胞对于维护肠黏膜内稳定有着重要作用, 且T细胞指标水平对于SAP患者的恢复有所帮助.

本研究结果显示, TLR9与肠黏膜损伤多个指标呈现正相关性, 提示血清TLR9可能作为肠道屏障损害和感染的重要指标, 故今后临床中可以将此指标作为判断其病情的依据. 严苹等[13]在对急性胰腺炎患者血清中的TLR9等水平变化及意义的研究中表示, SAP患者在入院48 h时TLR9水平达到峰值, 在72 h下降, 其认为TLR9是一种促炎性细胞介质, 与SAP的肠黏膜屏障受损有关, 提示血清TLR9的表达水平与SAP严重程度相关; 另其研究表明TLR9水平与肠黏膜受损指标中的D-乳酸呈正相关, 表示其可以作为SAP患者肠黏膜损伤的参考指标, 与本文研究结果一致. 肠黏膜受损是SAP的重要因素, 因此减轻其损伤程度对于临床治疗次此疾病十分重要.

本研究中, CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+指标与肠黏膜损伤的指标都显著相关, 这可能是因为T细胞激活中需要CD4+分子直接参与, 而CD8+分子与SAP患者疾病的病情程度、病情及预后都有着密切的关系, 当其细胞百分比增大时, 反应机体免疫功能上升, 本研究结果说明SAP患者存在细胞免疫功能障碍, 容易增加患者全身感染的机会. 通过观察T细胞中的这几项免疫指标能够很好地观察其损伤程度, 在今后对于SAP患者的肠黏膜屏障受损时, 调节T细胞能够一定程度上抑制免疫系统的活性, 对于早期治疗SAP患者的免疫功能具有调节作用, 对患者全身的抗炎有很好的效果, 进一步还能够减少细菌感染的风险. 徐娟等[14]在对SAP患者的治疗效果及对免疫功能研究中表明, 细胞免疫主要是依靠T淋巴细胞发挥其免疫功能, 而CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+指标能够很好反应SAP患者的免疫功能, 通过营养治疗SAP能够增强患者机体免疫能力. 杜姗等[15]研究肠内营养治疗SAP患者的治疗结果中显示, 营养支持是目前治疗SAP患者最重要的方式, 对患者摄入充足的营养, 可以避免其体内环境的恶化, 最大程度上满足患者的机体需求, 其研究成果与本文一致.

4 结论

综上所述, SAP患者通过检测血清TLR9水平能反映其病况, 与肠黏膜屏障受损程度存在正相关, T细胞亚群是反映SAP患者的免疫功能指标, 与肠黏膜屏障受损程度显著相关, 在日后临床治疗时, 可以通过观察一系列指标更好了解患者病情, 为其预后良好提供科学参考.

文章亮点

实验背景

既往研究在动物模型、临床资料中均发现免疫系统的改变与急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情密切相关, 且认为免疫功能与肠道屏障功能障碍之间存在一定的关联性, 而TLR9激活固有免疫应答和适

表 1 患者不同时点炎症指标比较结果(n = 52)

参数	第1天	第2天	第3天	第7天	$F_{时点}$	$P_{时点}$值
WBC	17.45 ± 3.09	17.24 ± 3.01	16.79 ± 2.78	14.88 ± 1.69	49.000	0.000
CRP	100.23 ± 6.09	80.27 ± 5.38	79.08 ± 5.17	58.28 ± 7.41	3178.783	0.000
PCT	4.09 ± 1.21	4.96 ± 1.57	5.21 ± 1.09	3.94 ± 0.79	6.182	0.016

WBC: 白血细胞; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原.

表 2 两组患者不同时点血清TLR9水平结果

组别	n	第1天	第2天	第3天	第7天
SAP组	52	20.01 ± 1.12	24.74 ± 1.39	19.15 ± 1.00	19.01 ± 1.25
健康组	31	11.50 ± 1.04	11.67 ± 1.13	10.67 ± 0.51	10.23 ± 0.89
t值		34.374	44.315	43.861	34.238
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

SAP: 急性重症胰腺炎.

表 3 急性重症胰腺炎患者不同时点肠黏膜损伤参数结果(n = 52)

参数指标	第1天	第2天	第3天	第7天
内毒素	0.46 ± 0.09	0.47 ± 0.03	0.44 ± 0.08	0.41 ± 0.12
L/M	0.47 ± 0.11	0.48 ± 0.16	0.47 ± 0.10	0.43 ± 0.74
D−乳酸	4.17 ± 0.61	4.18 ± 0.82	4.06 ± 0.77	4.02 ± 0.84
F值	1819.549	1021.332	1109.188	531.663
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 患者T细胞亚群不同时点检测结果(n = 52)

参数	n	第1天	第2天	第3天	第7天
CD_3^+	52	60.41 ± 12.33	62.74 ± 10.24	68.39 ± 8.77	70.21 ± 9.37
CD_4^+	52	42.74 ± 7.69	44.18 ± 6.08	46.34 ± 8.11	49.66 ± 8.35
CD_8^+	52	27.09 ± 6.46	25.77 ± 5.13	26.53 ± 5.49	28.31 ± 5.71
F值		171.421	317.024	395.795	360.172
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

应性免疫应答, 与自身免疫性疾病相关, 则TLR9可能与SAP肠道屏障功能障碍存在相关.

实验动机

目前已有研究对Thl/Th2比、免疫球蛋白等水平与SAP患者肠黏膜屏障功能之间的关系加以研究, 本研究则从TLR9水平出发, 以期为全面理解SAP发生、进展的发生机制.

实验目标

探究TLR9及免疫功能指标对SAP患者肠黏膜屏障功能障碍的影响.

实验方法

前瞻性的选取符合入选标准SAP患者, 动态分析患者入院不同时点的肠黏膜屏障功能参数及免疫功能指标、TLR9水平, 并采用Pearson分析TLR9水平及免疫功能指标与肠黏膜屏障功能参数之间的关系.

实验结果

TLR9及免疫功能指标与SAP患者肠黏膜屏障受损程度显著相关, 且肠黏膜屏障障碍可能是多种细胞因子共同

表 5 急性重症胰腺炎患者肠黏膜损伤参数与LIR9相关性结果(n = 52)

		TLR9	内毒素	L/M值	D-乳酸
TLR9	Pearson 相关性	1.000	0.792[1]	0.668[1]	0.535[1]
	显著性(双尾)		0.000	0.000	0.000
内毒素	Pearson相关性	0.792[1]	1.000	0.632[1]	0.606[1]
	显著性(双尾)	0.000		0.000	0.000
L/M值	Pearson相关性	0.668[1]	0.632[1]	1.000	0.427[1]
	显著性(双尾)	0.000	0.000		0.002
D-乳酸	Pearson相关性	0.535[1]	0.606[1]	0.427[1]	1.000
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.002	

[1]在置信度(双测)为0.01时, 相关性是显著的.

表 6 急性重症胰腺炎患者肠黏膜损伤与T细胞亚群相关性结果(n = 52)

		内毒素	L/M值	D-乳酸	CD_3^+	CD_4^+	CD_8^+
内毒素	Pearson相关性	1	0.632[1]	0.606[1]	0.680[1]	0.612[1]	0.595[1]
	显著性(双尾)		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
L/M值	Pearson相关性	0.632[1]	1	0.427[1]	0.585[1]	0.570[1]	0.534[1]
	显著性(双尾)	0.000		0.002	0.000	0.000	0.000
D-乳酸	Pearson相关性	0.606[1]	0.427[1]	1	0.515[1]	0.586[1]	0.510[1]
	显著性(双尾)	0.000	0.002		0.000	0.000	0.000
CD_3^+	Pearson相关性	0.680[1]	0.585[1]	0.515[1]	1	0.596[1]	0.577[1]
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000
CD_4^+	Pearson相关性	0.612[1]	0.570[1]	0.586[1]	0.596[1]	1	0.484[1]
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000
CD_8^+	Pearson相关性	0.595[1]	0.534[1]	0.510[1]	0.577[1]	0.484[1]	1
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	

[1]在置信度(双测)为0.01时, 相关性是显著的.

作用下所导致的.

实验结论

结合前人经验, SAP患者肠黏膜屏障受损是在多种T细胞亚群下共同下所导致的结果, SAP患者免疫失衡可能与TLR9表达异常而影响抗自身DNA抗体、病理性免疫球蛋白及促炎性因子的产生, 这提示, 临床对于TLR9表达异常的患者, 可能通过干扰其信号通路使患者获益, 但这需要通过后续工作者严谨、可靠的动物模型及临床研究.

展望前景

SAP患者病情变化快是临床治疗的难点, 从多方面探讨其发病机制有利于临床医师更快的把握病情并及早做好预防措施, 除肠黏膜屏障外, 腹腔高压、全身炎症等都是临床研究的重点, 则TLR9是否参与了这些过程, 是今后的研究方向之一.

5 参考文献

1 李艳丽, 游丽, 李曦杨, 陈泽容, 梁立平, 张智荣, 黄媛. 早期免疫肠内营养支持在急性重症胰腺炎患者治疗中的应用研究. 实用医院临床杂志 2019; 16: 26-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2019.05.008]

2 Kryvoruchko IA, Boyko VV, Honcharova NN, Taraban IA. Evaluation of Intestinal Barrier Biomarker I-FABP and Severity of Patients in Acute Pancreatitis. *Novosti Khirurgii* 2019; 27: 640-649 [DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.640]

3 路建荣, 陈喆, 张福全. 两种肠内营养方案对重症急性胰腺炎患者肠道菌群及预后的影响. 中国微生态学杂志 2019; 31: 66-70 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201901014]

4 Simons-Linares CR, Chittajallu V, Sims A, Cuvillier C, Saleh MA, Simon R, Martin C, Stevens T, Walsh RM, Chaha PS. u1459 predictors of mortality and morbidity in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2020; **158**: S586-S587 [DOI: 10.1016/S0016-5085(20)32173-9]

5 中华医学会、中华医学会重症医学分会. 重症急性胰腺炎(SAP)的诊断标准. 中华医学会第二届重症心脏全国学术大会暨第三届西湖重症医学论坛、2015年浙江省重症医学学术年会论文汇编 2015; 3

6 陈炳勋, 李汉智, 王云龙, 李辰, 荀菲. 重症急性胰腺炎继发胰腺感染患者的临床特征和影响因素分析. 中华医院感染学杂志

2019; 29: 1069-1071+1075

7 Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffl W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore EE, Catena F. Executive summary: WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; **88**: 888-890 [PMID: 32459451 DOI: 10.1097/TA.0000000000002691]

8 Timmerhuis HC, Dijk SMV, Hollemans R, Boxhoorn L, Weiland CJ, Witteman B, Quispel R, Schwartz MP, Poley JW, Bruno M, Hooft JV, oermans R, Besselink M, Bollen T, Verdonk R, Santvoort HV. 115 disruption or disconnection of the pancreatic duct in patients with severe acute pancreatitis: a large prospective multi-center cohort. *Gastroenterology* 2020; **158**: S-19-S-20 [DOI: 10.1016/S0016-5085(20)30729-0]

9 覃敏珍, 姚敦卫, 唐国都. 血清C反应蛋白/白蛋白比值对重症急性胰腺炎的预测价值. 广西医学 2019; 41: 2576-2579 [DOI: 11675/j.issn.0253-4304.201920.07]

10 鲜黎明, 王秀蓉, 张巡. 血清HMGB1、TLR9与急性胰腺炎肠粘膜屏障损伤的关系. 热带医学杂志 2019; 19: 1111-1115 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2019.09.012]

11 弥亮钰, 吴自谦, 潘新亭, 万有栋, 吕韶燕, 朱青云, 宋婧宇, 王芸芸, 林天娇. PARP-1通过NF-κB信号通路对重症急性胰腺炎致肠黏膜屏障损伤的作用机制. 中华急诊医学杂志 2020; 29: 675-681 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.05.013]

12 李伟伟, 冯慧远, 田昭涛, 刘瑞瑞, 崔云亮. 早期肠内营养对急性重症胰腺炎肠黏膜屏障及炎症指标的影响. 实用医学杂志 2018; 034: 2722-2725 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.021]

13 严苹, 柏超, 周翔宇, 陈霞. 急性胰腺炎患者血清HMGB1、TLR4、TLR9、DAO水平变化及意义. 山东医药 2019; 59: 13-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.01.004]

14 徐娟, 王英. 综合营养干预对急性重症胰腺炎的治疗效果及对患者免疫功能的影响. 中国食物与营养 2019; 25: 70-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2019.03.017]

15 杜姗, 卜爱. 肠内营养治疗在重症监护室重症急性胰腺炎治疗中的临床研究. 陕西医学杂志 2019; 48: 913-915 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.07.028]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的"分子量"应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); "原子量"应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以"/kg"表示.

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

2.6 *数字用法* 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括"0")且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第3套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 *作者* 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079