

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 10 月 28 日 第 28 卷 第 20 期 (Volume 28 Number 20)



20 / 2020

ISSN 1009-3079



20>

9 771009 307056

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



述评

- 999 胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展
李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰
- 1004 提高对胆石性肠梗阻的认识
孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦

基础研究

- 1009 内质网应激-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预
凌江红, 文一惠, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣

临床研究

- 1016 益生菌应用于重症急性胰腺炎治疗效果的Meta分析
陈炜, 谢思明, 龚菊, 徐若欣, 黄坚

文献综述

- 1025 生物节律与肝脏能量代谢
高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉
- 1036 胃底腺息肉的临床特征及其与结直肠肿瘤相关性的研究进展
杨雪梅, 徐红

临床实践

- 1042 增强CT与超声双重造影术前评估胃癌T分期的对比研究
沈伟芬, 周华玲, 李阳

病例报告

- 1048 失代偿期肝硬化合并感染性心内膜炎瓣膜穿孔1例
项艺, 王曦, 梅雪灿, 韩怡, 孔德润

消 息

- 1003 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1015 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1024 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1041 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

胥萍, 主任技师, 苏州市第五人民医院. 苏州大学硕士生导师, 中国医院协会传染病医院管理分会自身免疫肝病管理学组常委、江苏“卫生拔尖人才”, 苏州市姑苏卫生重点人才. 近年来承担各级自然科学基金20余项, 获省市科技奖项多次, 发明专利1项, 实用新型专利3项, 任《世界华人消化杂志》、《抗感染药理学》杂志编委, 以第一作者或通讯作者在国内外统计源期刊发表文章60余篇, SCI 30余篇. 主要从事临床医学检验工作, 主要研究方向为感染免疫(肝炎、结核、艾滋等)及细胞免疫治疗.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 20 October 28, 2020

EDITORIAL

- 999 Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors

Li Y, An ZJ, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Zhao XF

- 1004 Focus on management of gallstone ileus

Song HW, Yan HF, Song PM, Cui Y

BASIC RESEARCH

- 1009 Reproduction of an SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy: Impact on interventional effect of Smilax China L

Ling JH, Wen YH, Zhou FM, Chen JM, Guo JR

CLINICAL RESEARCH

- 1016 Efficacy of probiotics for treatment of severe acute pancreatitis: A meta-analysis

Chen W, Xu RX, Gong J, Xie SM, Huang J

REVIEW

- 1025 Circadian clock and liver energy metabolism

Gao WK, Shu YY, Ye J, Pan XL

- 1036 Clinical features of fundic gland polyps and their correlation with colorectal tumors

Yang XM, Xu H

CLINICAL PRACTICE

- 1042 Contrast-enhanced CT vs double contrast-enhanced ultrasound for preoperative evaluation of T stage of gastric cancer

Shen WF, Zhou HL, Li Y

CASE REPORT

- 1048 Decompensated cirrhosis with valve perforation due to infective endocarditis: A case report

Xiang Y, Wang X, Mei XC, Han Y, Kong DR

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 20 October 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ping Xu, Full Senior Technologist, The Fifth People's Hospital of Suzhou. No. 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215137, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展

李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰

李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰, 河北医科大学第四医院普外科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献评价及主体论文撰写工作; 安昭杰、檀碧波、赵群、范立侨及赵雪峰负责本文的文献收集、英文摘要撰写及论文编辑工作。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院普外科. liyong1958@hebm.edu.cn

收稿日期: 2020-06-04

修回日期: 2020-06-29

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-10-28

Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors

Yong Li, Zhao-Jie An, Bi-Bo Tan, Qun Zhao, Li-Qiao Fan, Xue-Feng Zhao

Yong Li, Zhao-Jie An, Bi-Bo Tan, Qun Zhao, Li-Qiao Fan, Xue-Feng Zhao, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Corresponding author: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, No. 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. liyong1958@hebm.edu.cn

Received: 2020-06-04

Revised: 2020-06-29

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-10-28

Abstract

Targeted drug therapy is another effective treatment for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in addition to surgical treatment, which has significantly improved the

prognosis of GIST patients, but drug resistance in some patients is still a tough problem in clinical work. This article reviews the mechanism of primary and secondary drug resistance in first-line treatment of GIST patients and the progress of second-line and third-line treatment, and describes the current problems faced by drug-resistant GIST patients and the direction of future efforts.

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

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Targeted therapy; Drug resistance; Imatinib

Citation: Li Y, An ZJ, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Zhao XF. Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 999-1003
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/999.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.999>

摘要

靶向药物治疗使胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)除手术治疗外的另一个有效治疗手段,使GIST患者的预后有了显著的改善,但部分患者的耐药仍是临床工作中的棘手问题。本文综述了GIST患者一线治疗原发和继发耐药的机制以及二线、三线治疗的进展情况,并对GIST耐药患者目前面临的问题及以后的努力方向进行了阐述。

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

关键词: 胃肠间质瘤; 靶向治疗; 耐药; 伊马替尼

核心提要: 本文综述了胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)患者一线治疗原发和继发耐药的机制以及二线、三线治疗的进展情况,并对GIST耐药患者目前面临的问题及以后的努力方向进行了阐述。

文献来源: 李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立桥, 赵雪峰. 胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 999-1003

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/999.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.999>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)源于消化道的间叶组织, 是具有多向分化潜能的原始间质干细胞及潜在恶性生物学行为的肿瘤, 可以发生在消化的任何部位, 但最常发生于胃. 胃肠道间质瘤是一个随着病理临床技术发展而逐渐被认识的诊断概念, 是消化道最常见的间叶源性肿瘤, 组织学上富于梭形细胞、上皮样细胞、偶尔为多形性细胞, 呈束状、弥漫状排列, 具有非定向分化的特性. 间质瘤危险分级标准基于肿瘤大小及核分裂数目. 人们目前认为Cajal间质细胞以及肠壁神经丛的梭形细胞是GIST肿瘤细胞的来源细胞, 而这两种细胞和GIST肿瘤细胞的一个最显著的共同点就是能被检测到高含量的C-Kit蛋白(CD117). 在众多的实体肿瘤中人类对GIST的认知水平经历了从病理形态到蛋白质组学, 再至分子机制层层深入的过程, 并开展了针对特异分子靶点的靶向药物治疗, 取得了举世瞩目的疗效, 一举成为肿瘤靶向治疗界的标杆, 得到了全世界肿瘤研究者的广泛关注.

1 靶向治疗的机制

人们从最初发现GIST到将其树立为肿瘤靶向治疗界的标杆, 期间经历了一个漫长而复杂的过程. GIST在1960年最早被人们发现时是以“胃上皮样平滑肌瘤”的名称被命名的. 随后在1962年, Stout指出这种所谓的“胃上皮样平滑肌瘤”应该被称作“奇异型平滑肌瘤”或“平滑肌母细胞瘤”; 1969年, “上皮样平滑肌母细胞瘤”出现在世界卫生组织的肿瘤分类中^[1]. 随着电子显微镜技术以及免疫组化技术的发展, GIST在细胞水平的结构才最终被人类所揭晓. 1983年, Mazur等^[2]借助电子显微镜观察到这种胃肠道间质肿瘤的细胞大多无平滑肌细胞的特征, 不应被称作“上皮样平滑肌母细胞瘤”, 故将这种胃肠道间叶源性肿瘤称为胃肠道间质瘤. 此后, 人类在真正意义上确认了GIST的名称. 然而人们发现除手术治疗外, GIST对其它治疗手段(诸如放疗、化疗)效果的敏感性极低且具有相当高的转移率和复发率, 预后较差. 除手术治疗以外, 人们对这种发病率最高的消化道间叶源性肿瘤的有效治疗手段一度遇到瓶颈. 这个瓶颈直到GIST的发病机制被人们破译后才被突破. 1998年, Kindblom等^[3]发现GIST的肿瘤细胞起源于胃肠道肌间神经丛周围的Cajal细胞, 且高度表达

CD117及CD34. Hirota等^[4]研究发现大多数GIST肿瘤细胞中的C-Kit基因存在功能获得性突变, 这种突变即为GIST发病过程的关键因素. 自此, 人类在真正意义上认识了GIST的发病机制, 即KIT或PDGFRA基因突变导致KIT蛋白CD117表达异常, 从而通过后续细胞传导信号的逐步活化导致了细胞周期的变化, 细胞的增生越发活跃而凋亡水平不断下降, 从而导致GIST的发生. 随后针对抑制C-Kit的伊马替尼靶向治疗应运而生, 人类终于找到了治疗GIST的另一个有效手段. 伊马替尼靶向治疗GIST使得患者的预后得到了显著的改善, 其所获得的成就跟以往相比有了长远的进步, 因而成为了肿瘤靶向治疗的标杆.

跟其它实体肿瘤的药物化疗一样, 即使身为肿瘤靶向治疗界的“明星”, GIST的伊马替尼治疗也同样要面对药物治疗的棘手问题-耐药. 虽然伊马替尼能给约80%的无法切除或转移的GIST患者提供近3年的肿瘤控制时间, 研究发现近一半的患者会在2年内出现继发耐药. 即使这部分患者此后接受舒尼替尼与瑞戈非尼的二、三线治疗, 其无进展生存期(progression-free survival, PFS)也仅有24.1 wk^[5]. 况且仍有20%无法切除或转移的GIST患者无法从伊马替尼的靶向治疗中获益, 故伊马替尼耐药依然是目前GIST治疗的主要难题.

2 一线治疗耐药

2.1 原发性耐药 原发性耐药是指GIST患者在接受伊马替尼治疗后疾病稳定(stable disease, SD)时间<6 mo或者疾病进展(progressive disease, PD), 约有10%-14%的GIST患者为原发耐药. 研究表明GIST患者对伊马替尼的敏感程度取决于其基因突变的类型, 其中C-Kit基因11外显子突变的GIST患者应用伊马替尼的有效率最高, 约为80%, 9外显子突变GIST患者的有效率则为40%, 伊马替尼对野生型GIST患者有效率仅为14%, 而在PDGFRA基因突变的GIST患者中(18外显子D842v突变除外)伊马替尼的有效率可达到66%^[6]. 故我们不难得出结论: 存在C-Kit基因9外显子或PDGFRA基因的18外显子D842v突变的GIST患者以及基因检测结果为野生型GIST的患者对伊马替尼原发耐药的概率相对较大. Indio等^[7]的研究证实C-Kit基因外显子9突变使得受体激酶区结合同伊马替尼结合的紧密程度大大降低, 故后续研究证实了对于此类GIST患者在应用伊马替尼治疗时提高其初始剂量能增加其对伊马替尼的敏感性. 对于PDGFRA基因18外显子突变的GIST患者, Smrke等^[8]的研究发现了其耐药原因为D842V的点突变使得TK2的活化环得到了激活, 从而使伊马替尼无法结合这种保持活性的KIT蛋白. 而Hedenström等^[9]的研究报告显示一些PDGFRA基因18

外显子D842v突变的GIST患者对伊马替尼治疗敏感, 说明了PDGFR基因突变在GIST对伊马替尼原发耐药机制的调控中是极其复杂的。Kalfusova等^[10]发现了一部分野生型GIST患者的BRAF基因外显子15存在突变现象, 且此突变能过度活化RAS /MEK/ERK旁路从而作为野生型GIST的病因。Yan^[11]等在研究了部分野生型GIST患者的病例后发现很多肿瘤细胞中有高表达胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGFR)的现象, 并认为其为野生型GIST对伊马替尼原发耐药的原因。

2.2 继发性耐药 继发性耐药是指部分GIST患者在接受伊马替尼治疗后病情稳定6 mo后发生疾病进展, 一般继发耐药现象大多出现在GIST患者接受伊马替尼治疗2年后。在伊马替尼耐药的GIST患者中, 继发耐药的患者的比例为40%-50%, 所以继发耐药是伊马替尼治疗GIST失败的主要因素。继发突变是GIST肿瘤患者出现继发耐药的最主要原因, 而这种继发突变的现象在起初KIT基因突变患者中的发生率要明显高于起初PDGFR基因突变的患者。激酶区域的ATP结合位点或激酶的激活回路是GIST继发耐药患者基因技法突变的最常见部位, 不过这种继发突变尚未在野生型GIST继发耐药患者KIT或PDGFR基因中发现。人们在GIST患者复发灶组织行病理活检及突变分析后得到结果: 复发灶中的KIT或PDGFR突变大多呈多克隆起源, 且为各自不尽相同的突变。被专家定义为“守门人”突变的T670I是继发突变中最常见的类型。通常情况下苏氨酸670与KIT可以形成氢键, 而伊马替尼则可通过此种氢键的作用到达疏水位点。但是当结构相对较大的异亮氨酸与KIT作用时, 这种弄稳定伊马替尼的功能则无法实现, 故后续的细胞传导通路亦无法进行。654位置的缬氨酸被丙氨酸替代(Val654Ala)亦属于此类现象, 另一个阻碍伊马替尼的结合的KIT突变则是天门冬氨酸(Tyr823Asp)替代激酶激活回路中的酪氨酸。除此之外, 其它替代途径的激活和KIT的丢失、基因扩增导致的KIT过表达、功能性耐药亦有可能是GIST患者继发耐药的原因^[12]。

3 一线治疗耐药后治疗策略

目前根据GIST的诊疗共识^[13], 如果GIST患者在接受了伊马替尼一线治疗后发生了肿瘤的复发、转移或其它进展, 在排除了患者依从性因素后, 应根据不同的情况制定一线治疗耐药后的治疗策略。(1)局限性进展: 即为大部分病灶处于部分缓解和/或SD状态而只有个别病灶出现PD。此时可以行手术完整切除局部进展病灶后可根据患者情况继续原靶向治疗方案或做出调整; 若手术中无法将进展病灶完整切除, 后续治疗应遵从广泛性进

展的处理原则; (2)广泛性进展: 此类患者无法从手术中获益, 增加伊马替尼剂量和改用舒尼替尼二线治疗为此类患者的主要治疗策略。营养支持、对症治疗以及肝转移病灶的动脉栓塞与射频消融等姑息治疗亦能起到提高患者生活质量、延缓病情进展的作用^[14]。

4 二线治疗

舒尼替尼是目前伊马替尼一线治疗失败后GIST患者唯一的二线酪氨酸激酶抑制剂药物。舒尼替尼抑制酪氨酸激酶是通过降低KIT、PDGFR α 和PDGFR β 的活性实现的, 并且舒尼替尼还能够阻断Fms相关的酪氨酸激酶3受体和血管内皮生长因子。研究^[15]表明在接受伊马替尼一线治疗耐药的GIST患者中, KIT基因9外显子突变的患者用二线药物舒尼替尼治疗组比提高伊马替尼剂量组有明显更好的疗效, 而且舒尼替尼对这部分患者有很好的敏感性。故有部分专家建议对KIT基因9外显子突变的伊马替尼耐药患者尽早转用舒尼替尼治疗。另外, 实验数据表明野生型GIST患者也能从舒尼替尼的治疗中明显获益, 且舒尼替尼还对部分伊马替尼继发性耐药的GIST患者有效, 因此美国国家综合癌症网络和欧洲医学肿瘤学学会指南都把舒尼替尼作为GIST患者的二线治疗药物。值得注意的是, 与伊马替尼相比, 舒尼替尼的药物不良反应相对较大, 比如心脏病、难以控制的高血压和甲减症状等。因此, 接受舒尼替尼治疗的GIST患者若出现病情进展或不能耐受舒尼替尼的药物不良反应, 应及时更换治疗方案。

5 三线治疗

作为一种多靶点的靶向药物, 瑞戈非尼对KIT、PDGFR α 和VEGFR这三个靶点均有一定的抑制作用^[16], 且KIT外显子17继发性突变的GIST患者在服用瑞戈非尼后预后能获得一定的改善, 因此瑞戈非尼被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗接受伊马替尼和舒尼替尼治疗后病灶局部进展、不可切除或新发转移病灶的GIST患者。作为GIST标准的三线治疗方案可使上述类型患者在总生存期方面获益。越来越多的研究课题发现, 其它一些酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)如索拉菲尼^[17-19]、尼洛替尼^[20,21]、达沙替尼^[22,23]、帕唑帕尼^[24]等对在伊马替尼和舒尼替尼耐药GIST患者的治疗亦有一定的效果。相信随着临床试验和治疗随访的不断跟进, 我们能越发探明这些新型靶向药物的疗效能并以此作为指导不断改进用药方案, 使越来越多的胃肠间质瘤耐药患者受益。

6 结论

综上所述, 靶向药物的出现极大的改变了胃肠道间肌

瘤的诊疗策略, 并使GIST患者从中获益颇深, 一些GIST病人通过靶向药物治疗达到长期生存甚至治愈。抑制C-Kit和手术依然是GIST的两大主要治疗手段。可切除GIST患者首选手术治疗, 而靶向治疗则是晚期、不可切除或转移性GIST患者的首选治疗策略。但随着GIST诊疗层次的不断深入, 肿瘤耐药问题已成为进一步提高GIST诊疗水平需要逾越的新山峰。目前基于循证医学证据支持, 美国FDA已经批准二线治疗方案舒尼替尼及三线治疗方案瑞格非尼的应用, 更多更新的分子靶向药物也在逐步进行临床探索和验证。目前, 对GIST病因学、发病机制、诊断、靶向治疗、耐药机制和预后判断的研究已经进入了一个相对成熟的阶段, 但在某些领域方面仍需我们不断努力探索。例如: 标准剂量一线治疗失败的GIST耐药患者在手术无法根治切除进展病灶的情况下, 对于伊马替尼增加剂量治疗还是换用舒尼替尼二线治疗的选择。对于原发KIT基因外显子9突变的中晚期GIST患者, 初次治疗时能否选用二、三线TKIs药物, 以免患者接受一线伊马替尼药物治疗后由于病情进展而失去接受二、三线药物治疗的机会。对于对伊马替尼耐药的大部分的继发耐药患者, 接受二、三线TKIs药物治疗的临床指南、试验规范、疗效数据以及深层分子机制还需进一步深入研究。对于二、三线药物靶向治疗耐药的研究还有待进展。相信随着外科、内科、病理、内镜、影像、介入等各相关科室的密切合作、不断进取, 我们将会为GIST患者制定出更加规范化、标准化、个体化、精准化的综合诊治方案, 让GIST患者能够从中获得更大的益处。

7 参考文献

- Qiu HB, Chen G, Zhou ZW. Research progress in gastrointestinal stromal tumors. *Chinese Journal of General Surgery* 2017; 26: 406-411 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002]
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519 [PMID: 6625048 DOI: 10.1097/00000478-198309000-00001]
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269 [PMID: 9588894]
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580 [PMID: 9438854 DOI: 10.1126/science.279.5350.577]
- Martin-Broto J, Moura DS. New drugs in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Oncol* 2020; 32: 314-320 [PMID: 32541319 DOI: 10.1097/CCO.0000000000000642]
- Fan J, Yang M, Huang B, Wang Z, Luo D, Zhang J, Zhang P, Shi H, Li Y, Nie X. ALK expressed in a gastrointestinal stromal tumor harboring PDGFRA p. D842V mutation: a case report. *Diagn Pathol* 2020; 15: 8 [PMID: 32005261 DOI: 10.1186/s13000-020-0926-x]
- Indio V, Astolfi A, Tarantino G, Urbini M, Patterson J, Nannini M, Saponara M, Gatto L, Santini D, do Valle IF, Castellani G, Remondini D, Fiorentino M, von Mehren M, Brandi G, Biasco G, Heinrich MC, Pantaleo MA. Integrated Molecular Characterization of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Harboring the Rare D842V Mutation in PDGFRA Gene. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 732 [PMID: 29510530 DOI: 10.3390/ijms19030732]
- Smrke A, Gennatas S, Huang P, Jones RL. Avapritinib in the treatment of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32517495 DOI: 10.2217/fon-2020-0348]
- Hedenström P, Andersson C, Sjövall H, Enlund F, Nilsson O, Nilsson B, Sadik R. Pretreatment Tumor DNA Sequencing of KIT and PDGFRA in Endosonography-Guided Biopsies Optimizes the Preoperative Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Mol Diagn Ther* 2020; 24: 201-214 [PMID: 32124386 DOI: 10.1007/s40291-020-00451-0]
- Kalfusova A, Linke Z, Kalinova M, Krskova L, Hilska I, Szabova J, Vicha A, Kodet R. Gastrointestinal stromal tumors - Summary of mutational status of the primary/secondary KIT/PDGFRA mutations, BRAF mutations and SDH defects. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 152708 [PMID: 31708372 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152708]
- Yan J, Chen D, Chen X, Sun X, Dong Q, Hu C, Zhou F, Chen W. Downregulation of lncRNA CCDC26 contributes to imatinib resistance in human gastrointestinal stromal tumors through IGF-1R upregulation. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e8399 [PMID: 31166382 DOI: 10.1590/1414-431x20198399]
- Hsueh YS, Chang HH, Shan YS, Sun HS, Fletcher JA, Li CF, Chen LT. Nuclear KIT induces a NFkBIB-RELA-KIT autoregulatory loop in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2019; 38: 6550-6565 [PMID: 31363162 DOI: 10.1038/s41388-019-0900-9]
- 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会, 余一伟, 崔越宏, 刘天舒. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版). *肿瘤综合治疗电子杂志* 2018; 4: 31-43
- Wang ZQ, Wen ZQ, Yang J, Zhang HB, Kou ZY, Zhou RZ, Li WL. Preoperative therapy with sunitinib malate in a patient with a gastrointestinal stromal tumor and liver metastases: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14222 [PMID: 31860943 DOI: 10.1097/MD.00000000000014222]
- Den Hollander D, Van der Graaf WTA, Desar IME, Le Cesne A. Predictive factors for toxicity and survival of second-line sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Acta Oncol* 2019; 58: 1648-1654 [PMID: 31345082 DOI: 10.1080/0284186X.2019.1637017]
- Miyake K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake M, Igarashi K, Zhang Z, Murakami T, Li Y, Nelson SD, Elliott I, Russell T, Singh A, Hiroshima Y, Momiyama M, Matsuyama R, Chishima T, Endo I, Eilber FC, Hoffman RM. Regorafenib regresses an imatinib-resistant recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) with a mutation in exons 11 and 17 of c-kit in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *Cell Cycle* 2018; 17: 722-727 [PMID: 29334307 DOI: 10.1080/15384101.2017.1423223]
- Rutkowski P, Jagielska B, Andrzejuk J, Bylina E, Lugowska I, Switaj T, Kosela-Paterczyk H, Kozak K, Falkowski S, Klimczak A. The analysis of the long-term outcomes of sorafenib therapy in routine practice in imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Contemp Oncol (Pozn)* 2017; 21: 285-289 [PMID: 29416434 DOI: 10.5114/wo.2017.72393]
- Brzozowska M, Wierzbza W, Szafraniec-Buryło S, Czech M, Polowinczak-Przybyłek J, Potemski P, Śliwczynski A. Real-

- World Evidence of Patient Outcome Following Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Imatinib, Sunitinib, and Sorafenib in Publicly Funded Health Care in Poland. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3846-3853 [PMID: 31121600 DOI: 10.12659/MSM.914517]
- 19 Franck C, Rosania R, Franke S, Haybaeck J, Canbay A, Venerito M. The BRAF Status May Predict Response to Sorafenib in Gastrointestinal Stromal Tumors Resistant to Imatinib, Sunitinib, and Regorafenib: Case Series and Review of the Literature. *Digestion* 2019; 99: 179-184 [PMID: 30179868 DOI: 10.1159/000490886]
 - 20 Sugase T, Takahashi T, Ishikawa T, Ichikawa H, Kanda T, Hirota S, Nakajima K, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Takiguchi S, Wakai T, Mori M, Doki Y. Surgical resection of recurrent gastrointestinal stromal tumor after interruption of long-term nilotinib therapy. *Surg Case Rep* 2016; 2: 137 [PMID: 27864817 DOI: 10.1186/s40792-016-0266-y]
 - 21 Alkeraye S, Dadban A, Lok C, Arnault JP, Chaby G. C-Kit non-mutated metastatic melanoma showing positive response to Nilotinib. *Dermatol Online J* 2016; 22: 13030/qt13s758x1 [PMID: 26990482]
 - 22 D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, Dickson MA, Gounder MM, Chi P, Loo JK, Gaffney L, Schneider L, Patel Z, Erinjeri JP, Bluth MJ, Sjöberg A, Streicher H, Takebe N, Qin LX, Antonescu C, DeMatteo RP, Carvajal RD, Tap WD. Combined KIT and CTLA-4 Blockade in Patients with Refractory GIST and Other Advanced Sarcomas: A Phase Ib Study of Dasatinib plus Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2972-2980 [PMID: 28007774 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2349]
 - 23 Dong Y, Liang C, Zhang B, Ma J, He X, Chen S, Zhang X, Chen W. Bortezomib enhances the therapeutic efficacy of dasatinib by promoting c-KIT internalization-induced apoptosis in gastrointestinal stromal tumor cells. *Cancer Lett* 2015; 361: 137-146 [PMID: 25737303 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.044]
 - 24 Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, Fisher GA, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, D'Adamo D, McMillan A, Demetri GD, George S. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014; 25: 236-240 [PMID: 24356634 DOI: 10.1093/annonc/mdt484]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传递、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

提高对胆石性肠梗阻的认识

孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦

孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦, 战略支援部队特色医学中心普通外科
北京市 100101

孙宏伟, 副主任医师, 主要从事消化外科的临床和基础研究工作。

作者贡献分布: 本课题由崔彦设计; 由孙宏伟、闫洪峰及孙培鸣共同收集资料和分析; 论文撰写由孙宏伟完成; 崔彦指导论文写作。

通讯作者: 崔彦, 博士, 教授, 主任医师, 100101, 北京市朝阳区安翔北里9号, 战略支援部队特色医学中心普通外科. dryancui@aliyun.com

收稿日期: 2020-05-22

修回日期: 2020-06-05

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-10-28

Focus on management of gallstone ileus

Hong-Wei Sun, Hong-Feng Yan, Pei-Ming Sun, Yan Cui

Hong-Wei Sun, Hong-Feng Yan, Pei-Ming Sun, Yan Cui,
Department of General Surgery, Characteristic Medical Center of
Chinese People's Liberation Army Strategic Support Force, Beijing
100101, China

Corresponding author: Yan Cui, PhD, Professor, Chief Physician,
Department of General Surgery, Characteristic Medical Center of
Chinese People's Liberation Army Strategic Support Force, No. 9
Anxiang Beili, Chaoyang District, Beijing 100101,
China. dryancui@aliyun.com

Received: 2020-05-22

Revised: 2020-06-05

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-10-28

Abstract

Gallstone ileus is a rare form of intestinal obstruction and an uncommon complication of gallstone disease resulting from the impaction of one or more gallstones in the bowel owing to biliary intestinal fistula. The increasing incidence of gallstone ileus is related to

the high prevalence of cholelithiasis, the aging of the population, and the more sensitive diagnostic tools. The diagnosis is often delayed due to the lack of typical clinical manifestations. In this paper, we discuss the pathogenesis of gallstone ileus, factors that result in its diagnosis, and therapeutic strategies by performing a systematic review of the literature. We also emphasize the specificity and complexity of gallstone ileus. We suggest that on the basis of observing the basic principles, the management should be rationalized and individualized in clinical practice so as to improve the prognosis of gallstone ileus.

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

Key Words: Intestinal obstruction; Gallstone ileus; Diagnosis; Management

Citation: Song HW, Yan HF, Song PM, Cui Y. Focus on management of gallstone ileus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1004-1008
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1004.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1004>

摘要

胆石性肠梗阻是一种少见的肠梗阻, 也是胆石病的一种严重并发症。该症的发病率上升与结石病发病率不断攀升、社会老龄化以及诊断技术水平提高等因素有关。该病缺乏典型的临床表现, 多数情况下病情复杂, 容易延误诊疗。本文复习相关文献, 重点阐述了胆石性肠梗阻的发病机制、延误因素和临床诊治策略, 强调在临床上应充分认识胆石性肠梗阻的特殊性和复杂性, 并在遵从基本原则的基础上进行合理化个案化诊疗, 以改善胆石性肠梗阻的预后。

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

关键词: 肠梗阻; 胆石性肠梗阻; 诊断; 治疗

核心提要: 本文复习相关文献, 综述了胆石性肠梗阻的临床研究进展, 重点阐述了胆石性肠梗阻的发病机制、延误因素和临床诊治策略, 强调在临床上应充分认识到胆石性肠梗阻的特殊性和复杂性, 并在遵从基本原则的基础上进行合理化个案化诊疗, 以改善胆石性肠梗阻的预后。

文献来源: 孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦. 提高对胆石性肠梗阻的认识. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1004-1008

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1004.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1004>

0 引言

胆石性肠梗阻是一种少见的肠梗阻, 也是胆石病的一种严重并发症。胆肠瘘并肠道胆石最早由Thomas Bartholin于1654年在尸检中发现。Courvoisier^[1]曾于1890年首先报道131例胆石性肠梗阻^[1,2]。近二三十年来的文献报道有所增加, 该症的其发病率也有上升趋势, 这可能与结石病发病率不断攀升、社会老龄化以及诊断技术水平的提高等因素有关^[3]。该病缺乏典型的临床表现, 多数情况下病情复杂, 确诊难度较大, 容易误诊, 并发症发生率及病死率居高不下, 手术方式和手术时机尚存争论, 临床上大多数医生对胆石性肠梗阻依然较为陌生。

1 发病特点

机械性肠梗阻由胆石引起者占1%-10%, 而在胆石病患者中, 约0.15%-3%的病人并发此症。发病年龄为13-92岁, 多见于50-75岁。女性多发, 尤其是老年女性, 男女比例为1: 1.1-1.2。死亡率可达发病患者的20%-44%^[2-5]。从上述发病特点看, 胆石性肠梗阻与胆石病的发病情况相吻合。

2 发病机制

胆石落入肠道有两条途径: 经胆肠内瘘和经胆总管下端括约肌松弛开口。前者包括胆囊十二指肠瘘、胆囊胃瘘、胆囊小肠瘘、胆囊结肠瘘、胆总管十二指肠瘘等, 其中胆囊十二指肠瘘是结石进入肠道的最主要途径。Bouveret于1896年描述了一种胆囊/胆总管与十二指肠/胃之间形成内瘘继而胆石嵌顿于十二指肠球部所致的胃流出道梗阻综合征, 后被命名为Bouveret综合征, 约占胆石性肠梗阻的3%^[4,6]。胆石是否经胆总管下端括约肌松弛开口排出而导致肠道梗阻, 尚未明了。有人认为所谓经乳头通道实际上是经其附近的内瘘。胆总管十二指肠瘘的发生率报道不一, 根据报道为0.5%-5.6%, 占胆总

管结石病人的14%左右^[4,5]。文献中也有因胆囊癌继发胆肠内瘘造成胆石性肠梗阻的报道^[7]。

显然, 各种类型的胆肠内瘘是造成结石性肠梗阻的主要原因。Gonzalez-Urquijo等^[8]研究2015-2018年连续3245例胆囊切除术病例, 发现15例存在胆肠内瘘, 占0.46%, 其中胆囊十二指肠瘘10例, 胆囊结肠瘘4例, 胆囊胃瘘1例; 5例发生胆石性肠梗阻, 经手术治愈。内镜逆行胆胰管造影、内镜胆总管下端括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, ES)和胆肠内引流术后胆道排石亦可引起肠梗阻。文献最早报道的2例胆总管结石患者, ES术后继发胆石性肠梗阻, 均为ES术中未取出胆石而引发肠梗阻, 并导致肠穿孔严重后果^[9,10]。姜皓等^[11]报道胆肠Roux-en-Y吻合术后胆石性肠梗阻2例, 结石梗阻部位不同, 症状各异, 均被误诊, 最后分别接受了空肠和回肠切开取石术以及进一步的胆道手术, 分析指出胆肠Roux-en-Y吻合术后胆石性肠梗阻可分为2种类型, I型结石梗阻于远端空、回肠内, II型结石梗阻于排外空肠内, 后者为闭襻性肠梗阻, 后果更为严重。

落入肠道的胆石可随粪便排出或经口吐出, 部分体积较大的结石, 以及原来体积较小, 进入肠道后由于肠管的痉挛、狭窄、炎症、动力障碍、新生物及肠内容物黏附而使体积变大的结石, 则容易嵌顿于肠腔某处而最终导致肠梗阻。梗阻于肠道内的结石最大直径达17.7 cm^[12]。一般认为, 结石直径超过2.5 cm时可阻塞肠道, 但也有报道肠梗阻由直径小于1.5 cm的胆石引起的病例。肠内结石的数量可为单个, 也可为多发, 后者比例约占10%-40%, 结石数量一般在2-12枚不等。胆石可嵌顿于肠道的任何水平, 多见于狭小、蠕动差以及有病变的部位, 例如回肠末端处的回盲瓣、空肠憩室处等, 其概率顺序依次为末端回肠50%-75%、空肠14%-27%、十二指肠1%-15%及乙状结肠2%-10%^[2-5,13,14]。

3 临床表现

胆石性肠梗阻尽管有其特殊性, 但仍具有机械性肠梗阻的一般特点, 包括恶心、呕吐、腹痛、腹胀等, 具体临床表现则取决于结石的大小和数量、肠管的病变程度、梗阻水平的高低以及胆道疾病的状态。嵌顿于肠腔内的结石能随肠管的蠕动而程度不同的移动, 因此, 造成的梗阻往往是间歇的、不完全性的和平面不固定的。部分患者会有突发腹痛、呕吐、自行缓解、再度发作的交替性变化特点, 即所谓“滚动性肠梗阻”。一旦结石完全嵌顿, 则表现为典型的肠梗阻征象。由于患者多为老年人, 合并胆道疾病及其他基础病, 病程常常迁延, 导致患者就医时多已出现较重的水电解质紊乱、感染及腹膜炎等, 给临床诊断和治疗带来一定困难。肠穿孔

是一个需要警惕的严重并发症, 穿孔可发生于先前结石嵌顿侵蚀肠壁的部位, 也可以继发于肠腔内压力过高的肠壁坏死. 原有的肠管憩室也可在胆石性肠梗阻的基础上继发穿孔^[2-5].

4 诊断

胆石性肠梗阻的临床表现很不典型, 仅仅依靠临床征象很难得以确诊. 仔细询问和全面了解患者的病史尤其重要. 随着人均寿命的延长、胆囊和胆管结石发病率的增高、以及胆总管下端括约肌内镜切开术的普遍开展, 胆石性肠梗阻有逐渐增多趋势, 临床医生必须提高对胆石性肠梗阻的认识. 凡机械性肠梗阻的病人, 须全面了解其是否存在胆道疾病, 并施以应有的检查. 对于明确有胆囊或胆管结石、内镜切开术后、以及未经治疗而结石消失不见者, 应高度怀疑胆石潜在肠道并引起梗阻的可能. 临床上, 肠梗阻的鉴别诊断中应包括胆石性肠梗阻.

影像学检查是胆石性肠梗阻最重要的诊断依据. 根据文献报道, 胆石性肠梗阻病人的术前确诊比例仅为30%-48%, 一半以上的病人是在术中经广泛探查后才明确诊断^[1-4]. 早在1941年Rigler等^[15]提出胆石性肠梗阻的腹部X线特征: (1)胆道积气; (2)肠管扩张并见气液平面; (3)异位结石影; (4)结石影位置不断变化和梗阻平面移动等. 后来的学者将前三项命名为Rigler三联征. Kasahara等^[5]分析53例胆石性肠梗阻患者的腹部平片, 具备上述3-4项标准者仅占9%, 2项以上者为40%, 22%的病例仅表现出其中1种征象, 另外的9%无任何重要改变. 据综合文献报道, 床上具备Rigler三联征中2项者一般为20%-50%, 三项者为0%-87%^[2,4]. 上消化道造影检查对发现胆肠瘘和确定胆石嵌顿部位有一定价值, 钡灌肠对发现胆石结肠梗阻亦有帮助. 但这两种检查属于早年开展的临床诊断技术, 现已少用.

随着影像学技术的发展, 现代临床诊断规程发生了重要变化. 计算机断层扫描(computerized tomography, CT)已成为诊断胆石性肠梗阻的主要手段, 其具有成像快、组织分辨率高等优势, 诊断胆石性肠梗阻的敏感度、特异度和准确度可分别达到90%-93%、100%和99%^[2,3,16]. 虽然CT对胆囊内阴性结石的辨析度不是最高, 但结石进入肠道后组织对比发生变化, 再加上结石被肠道内的食糜和肠液等包裹后变得致密, 这些因素均能使肠道内的胆石在CT图像上清晰显影. 不过, 由于周围组织炎症的干扰以及CT本身的容积效应, 胆肠瘘口在CT图像上往往难以清晰显示. 胆石性肠梗阻在CT图像上较之X线平片上更能显示出典型的Rigler三联征或四联征(肠梗阻、胆道积气、异位结石、以及结石影位

置变化和梗阻平面移动)以及肠道胆石的Forchet征(蛇头样表现). CT不但有助于胆石性肠梗阻的诊断, 还能辨别胆道病变和胆肠瘘部位以及腹腔内情况, 这就从整体上对疾病判断和治疗方案拟定提供了重要信息和很大帮助, 已成为临床诊断胆石性肠梗阻的金标准^[2,3,16].

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在胆肠瘘口的显影上有一定优势, 能从多个角度和方位成像, 多序列联合应用, 提供更详细的影像信息. 有报道称Balance-SSFP序列和磁共振胰胆管造影术能清晰显示胆肠瘘的形态及瘘口周围的细节, 而且Balance-SSFP序列成像速度较快, 没有明显伪影, 能更清晰地显示胆肠瘘口的位置、大小及其周边组织情况^[3,17]. 不过, 由于MRI的结石成像效果不如CT, 成像速度较CT慢, 限制了MRI在胆石性肠梗阻诊断中的应用.

另外, 实验室检查、腹部超声检查、以及纤维内镜检查也能为诊断提供一定的信息. 超声检查对发现胆道基础病变包括胆管积气有重要价值, 同时可显示肠梗阻的一些征象, 但对后者的分辨率差、阳性率不高^[2,3,18]. 纤维内镜检查能观察到胃和十二指肠以及结肠部位的胆石及胆肠瘘口, 并可在直视下取出嵌顿的胆石, 这对胆石性肠梗阻的诊断和治疗均有一定帮助^[2,19].

5 治疗

胆石性肠梗阻的治疗原则是: 在纠正水电解质失衡和防治并发症的基础上, 行肠道取石或排石、瘘道修补以及胆道原发病根除. 一旦明确诊断, 行肠管切开取石(或肠段切除肠吻合)、解除肠道梗阻、合理处理胆道疾患是手术治疗的基本方法和要求, 可分为一期手术和二期手术, 可选择传统开腹手术和腹腔镜手术^[2-5,20]. 需要强调的是, 无论采用哪种方案, 必须重视全面探查, 防治遗漏多发胆石和多处病灶; 如遇小胆石可推挤过狭窄部位经由肛门排除, 但切忌硬性挤压, 避免损伤肠管. 有观点认为, 单纯肠管切开取石后, 由于胆道原发病没有根除, 容易复发及发生上消化道出血、胆囊癌、胆管癌等, 故主张首次手术病人恢复后尽早施行二期手术, 包括切除胆囊、清除胆管结石、解除胆道梗阻、修补内瘘等. 如果病人情况允许, 上述治疗步骤可以一次性完成^[2,4]. 另有学者指出, 胆石性肠梗阻病人多为年老体弱多病者, 如果胆道畅通, 结石已消除, 无需再次手术, 胆肠瘘会自行闭合, 即便不闭合, 其危害性也比再次手术的风险要小. 因而, 除非胆道疾病发作, 不主张二期手术^[2,5]. 还有学者提出“第三种方案”: 胆囊取石术, 认为在胆囊炎症重或病人条件差等情况下, 该术式可作为一种能预防胆石性肠梗阻再发的低风险疗法^[21]. 显然, 大家考虑的焦点是病人条件和手术风险的问题. 随着检诊手段、外科手

术和麻醉技术的进步、以及围手术期管理水平的提高, 传统的一些临床诊治理念也随之发生改变。腹腔镜和内镜等微创技术的应用, 与传统治疗相比, 显著降低了手术风险, 降低了围手术期并发症发生率和死亡率, 提升了手术质量和效果, 加速了患者的康复^[19,20]。

保守治疗只适于少数患者, 必须强调在保守治疗过程中要重视病情监测, 如症状加重则及时调整治疗方案。如患者症状不重, 经胃肠减压、维持水电解质平衡及吞服油剂等处理, 较小结石可自行排出。严密观察下, 服用大承气汤通下排石亦有成功案例报道^[22]。Sackmann和Pezzoli等^[23,24]报道应用体外振波碎石并辅以内镜直视诊断和直接取石优势而成功治疗胆石嵌顿于小肠和结肠引起的肠梗阻。缘于内镜胆总管下端括约肌切开术的广泛应用, Bouveret综合征的发生率有明显上升趋势^[1,6]。Dumonceau等^[25]复习1978-2016年文献报道的61例Bouveret综合征, 经以内镜为主的综合处理, 52例完全治愈, 另外9例的胆石排往空肠而转外科手术治疗; 配合十二指肠镜的综合处理措施包括机械碎石占40%, 电动液压碎石占21%, 完整取石和激光碎石占15%, 体外振波碎石和十二指肠支架占4%; 认为内镜处理已成为Bouveret综合征的首选治疗方法, 藉此可避免Bouveret综合征手术疗法的一系列并发症和高死亡率。尽管如此, 笔者分析认为, 临床上通过体外碎石技术治疗结石性肠梗阻的应用很少, 不宜倡导, 主要因为其成功率低、容易损伤肠道且结石碎片容易在远端再度聚集而反复形成梗阻。

基于胆石性肠梗阻多见于老年人、常伴有多种基础病、临床表现不典型、诊治手段多元化且利弊并存等特点, 临床上在遵从基本治疗原则的同时, 可根据病人具体情况选择个体化方案。

6 结论

早期文献报道表明, 胆石性肠梗阻的手术治疗死亡率高达5%-24%, 而保守治疗的死亡率比手术治疗的死亡率高2倍。手术并发症发生率可高达45%-63%, 常见者为败血症、伤口感染、以及并存病恶化。约2%-20%的患者会再次出现胆石性肠梗阻, 有人报告甚至高达59%, 其中85%发生在半年之内^[2-5]。这是由于胆道疾病和胆肠瘘管没有根除, 胆石继续进入肠道; 另一重要的因素是术中未能仔细全面探查而遗漏胆石所致。

但在近一二十年来, 无论临床诊治手段、外科手术和麻醉技术, 还是围手术期管理水平在整体式均取得明显进步和提升, 使得以往被视为疑难疾病的胆石性肠梗阻的诊治情况有一定改善, 手术风险、以及围手术期并发症发生率和死亡率有所降低^[2,26]。尽管如此, 由于80%-

90%的病人患有多种病发病, 包括高血压、糖尿病、心脑血管疾病、以及肺部疾病等, 而且, 约10%-40%的胆肠瘘患者肠道胆石为多个多处^[2,4,26], 加之与患者年龄大、病情复杂、容易延误诊疗等, 临床上应充分认识到胆石性肠梗阻的特殊性和复杂性, 并在遵从基本原则的基础上进行合理化个案化诊疗, 以改善胆石性肠梗阻的预后。

7 参考文献

- 1 Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone Disease: Cholecystitis, Mirizzi Syndrome, Bouveret Syndrome, Gallstone Ileus. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 231-244 [PMID: 30846032 DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.006]
- 2 Nuño-Guzmán CM, Marín-Contreras ME, Figueroa-Sánchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 65-76 [PMID: 26843914 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i1.65]
- 3 Chang L, Chang M, Chang HM, Chang AI, Chang F. Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: a mini review. *Emerg Radiol* 2018; 25: 189-196 [PMID: 29147883 DOI: 10.1007/s10140-017-1568-5]
- 4 Inukai K. Gallstone ileus: a review. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6: e000344 [PMID: 31875141 DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000344]
- 5 Kasahara Y, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T, Sakata K, Kubota H. Gallstone ileus. Review of 112 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980; 140: 437-440 [PMID: 7425220 DOI: 10.1016/0002-9610(80)90185-3]
- 6 Ekström P, Ebbesson SO. The left habenular nucleus contains a discrete serotonin-immunoreactive subnucleus in the coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Neurosci Lett* 1988; 91: 121-125 [PMID: 3185952 DOI: 10.1016/0304-3940(88)90161-1]
- 7 Vaughan-Shaw PG, Talwar A. Gallstone ileus and fatal gallstone colitis: the importance of the second stone. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2012008008 [PMID: 23505272 DOI: 10.1136/bcr-2012-008008]
- 8 Gonzalez-Urquijo M, Rodarte-Shade M, Lozano-Balderas G, Gil-Galindo G. Cholecystoenteric fistula with and without gallstone ileus: A case series. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19: 36-40 [PMID: 31919039 DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.12.004]
- 9 Pittman MA, Heath D, McNair A. Gallstone ileus following endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 513-515 [PMID: 17219063 DOI: 10.1007/s10620-006-9588-0]
- 10 Despland M, Clavien PA, Mentha G, Rohner A. Gallstone ileus and bowel perforation after endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 886-888 [PMID: 1524599]
- 11 姜皓, 施维锦. 胆肠Roux-Y吻合术后胆石性肠梗阻的诊治. *肝胆胰外科杂志* 2005; 17: 218-220 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1954.2005.03.017]
- 12 VanLandingham SB, Broders CW. Gallstone ileus. *Surg Clin North Am* 1982; 62: 241-247 [PMID: 7071691 DOI: 10.1016/s0039-6109(16)42683-6]
- 13 van Hillo M, van der Vliet JA, Wiggers T, Obertop H, Terpstra OT, Greep JM. Gallstone obstruction of the intestine: an analysis of ten patients and a review of the literature. *Surgery* 1987; 101: 273-276 [PMID: 3547736]
- 14 徐荣楠, 谷新珠, 杨树高. 胆总管十二指肠乳头旁瘘的诊断和治疗. *中华外科杂志* 1984; 22: 672-673, 701
- 15 Rigler LG, Borman CN, Noble JF. Gallstone obstruction: pathogenesis and roentgen manifestations. *JAMA* 1941; 117:

- 1753-1759 [DOI: 10.1001/jama.1941.02820470001001]
- 16 Yu CY, Lin CC, Shyu RY, Hsieh CB, Wu HS, Tyan YS, Hwang JL, Liou CH, Chang WC, Chen CY. Value of CT in the diagnosis and management of gallstone ileus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2142-2147 [PMID: 15810081 DOI: 10.3748/wjg.v11.i14.2142]
- 17 Liang X, Li W, Zhao B, Zhang L, Cheng Y. Comparative analysis of MDCT and MRI in diagnosing chronic gallstone perforation and ileus. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1835-1842 [PMID: 26126939 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.06.009]
- 18 Buljevac M, Basic Z, Cabrijan Z. Sonographic diagnosis of gallstone ileus. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1395-1398 [PMID: 15448333 DOI: 10.7863/jum.2004.23.10.1395]
- 19 Oakland DJ, Denn PG. Endoscopic diagnosis of gallstone ileus of the duodenum. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 98-99 [PMID: 3940828 DOI: 10.1007/BF01347916]
- 20 Shiwani MH, Ullah Q. Laparoscopic enterolithotomy is a valid option to treat gallstone ileus. *JSLs* 2010; 14: 282-285 [PMID: 20932386 DOI: 10.4293/108680810X12785289144764]
- 21 Rabie MA, Sokker A. Cholecystolithotomy, a new approach to reduce recurrent gallstone ileus. *Acute Med Surg* 2019; 6: 95-100 [PMID: 30976433 DOI: 10.1002/ams2.404]
- 22 徐一宁, 赵有光, 上官步荣. 胆石性肠梗阻的分析和诊治. 现代中西医结合杂志 2002; 11: 999-1000 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2002.11.006]
- 23 Sackmann M, Holl J, Haerlin M, Sauerbruch T, Hoermann R, Heinkelein J, Paumgartner G. Gallstone ileus successfully treated by shock-wave lithotripsy. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1794-1795 [PMID: 1748051 DOI: 10.1007/BF01296628]
- 24 Pezzoli A, Maimone A, Fusetti N, Pizzo E. Gallstone ileus treated with non-surgical conservative methods: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 15 [PMID: 25971789 DOI: 10.1186/1752-1947-9-15]
- 25 Dumonceau JM, Devière J. Novel treatment options for Bouveret's syndrome: a comprehensive review of 61 cases of successful endoscopic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 1245-1255 [PMID: 27677937 DOI: 10.1080/17474124.2016.1241142]
- 26 Halabi WJ, Kang CY, Ketana N, Lafaro KJ, Nguyen VQ, Stamos MJ, Imagawa DK, Demirjian AN. Surgery for gallstone ileus: a nationwide comparison of trends and outcomes. *Ann Surg* 2014; 259: 329-335 [PMID: 23295322 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827eefed]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



内质网应激-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预

凌江红, 文一惠, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣

凌江红, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣, 上海健康医学院附属周浦医院中医科 上海市 200021

凌江红, 上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海市 200021

文一惠, 广西医科大学第一附属医院中医科 广西壮族自治区南宁市 530021

凌江红, 博士, 教授, 主要从事中医药防治消化系统疾病诊治研究.

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统重点学科建设项目, No. PWZxk2017-02; 国家自然科学基金资助项目, No. 81973774.

作者贡献分布: 凌江红与文一惠对此文所作贡献均等; 此课题由凌江红、周芬敏、陈珺明及郭锦荣设计; 研究过程由凌江红、文一惠、周芬敏、陈珺明及郭锦荣操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由凌江红提供; 数据分析由文一惠完成; 本论文写作由凌江红与文一惠完成.

通讯作者: 凌江红, 博士, 教授, 200021, 上海市浦东新区周园路1500号, 上海健康医学院附属周浦医院中医科. 459183870@qq.com

收稿日期: 2020-07-20

修回日期: 2020-08-18

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Reproduction of an SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy: Impact on interventional effect of Smilax China L

Jing-Hong Ling, Yi-Hui Wen, Fen-Min Zhou, Jun-Ming Chen, Jin-Rong Guo

Jing-Hong Ling, Fen-Min Zhou, Jun-Ming Chen, Jin-Rong Guo, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 200021, China

Jing-Hong Ling, Department of Gastroenterology, Shuguang

Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Yi-Hui Wen, Department of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Autonomous Region, China

Supported by: Shanghai Pudong New District Health System Key Subject Construction Project, No. PWZxk2017-02; National Natural Science Foundation of China, No. 81973774.

Corresponding author: Jing-Hong Ling, PhD, Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, No. 1500, Zhouyuan Road, Pudong New District, Shanghai 200021, China. 459183870@qq.com

Received: 2020-07-20

Revised: 2020-08-18

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract

BACKGROUND

Endoplasmic reticulum stress induced autophagy is a self-protective mechanism of liver cancer cells. The endoplasmic reticulum stress inducer dithiothreitol (DTT) can induce autophagy in liver cancer cells. Previous studies have confirmed that Smilax China L has the effect of inhibiting liver cancer cells, but it is not clear whether the endoplasmic reticulum stress induced autophagy of liver cancer cells affects the role of Smilax China L in inhibiting liver cancer cells.

AIM

To reproduce a SMMC-7721 liver cancer cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy and to explore the impact of endoplasmic reticulum stress induced autophagy on the interventional effect of Smilax China L.

METHODS

Different doses of dithiothreitol (DTT; 0, 50, 200, and 500 $\mu\text{mol/L}$) were used to treat SMMC-7721 cells for 24 h. Cells were then observed for autophagosomes by transmission electron microscopy. The expression of microtubule-associated protein 1 light chain 3-II (LC3-II) protein in each group was determined by Western blot. The effect of smilax China L on the survival rate of model SMMC-7721 cells was observed by dividing SMMC-7721 cells into the following groups: Control, smilax China L (JGT) alone, and DTT + JGT groups. The control and JGT groups were given blank serum and smilax China L containing serum, respectively. The DTT + JGT group was treated with DTT and smilax China L medicated serum. The CCK-8 method was used to detect the cell survival rate.

RESULTS

Autophagosomes can be seen in the cytoplasm of DTT (50, 200, and 500 $\mu\text{mol/L}$) treated cells. As the concentration of DTT increased, the number of autophagosomes gradually increased, with a large number of autophagosomes visible in the DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ group. Compared with the control group, the expression of autophagy-related protein LC3-II in DTT (50, 200, and 500 $\mu\text{mol/L}$) treated cells was significantly increased ($P < 0.05$ for all). Compared with the DTT 200 $\mu\text{mol/L}$ group, the expression of LC3-II protein in the DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ group was significantly increased ($P < 0.05$). The cell survival rates in the JGT and DTT + JGT groups were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The cell survival rate of the JGT group was significantly lower than that of the DTT + JGT group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

DTT can induce autophagy in SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells. Smilax China L can inhibit the survival rate of SMMC-7721 cells, but DTT-induced autophagy can resist the inhibitory effect of Smilax China L on SMMC-7721 cell survival rate.

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

Key Words: Smilax China L; Hepatoma; Endoplasmic reticulum stress; Autophagy; cell; Proliferation

Citation: Ling JH, Wen YH, Zhou FM, Chen JM, Guo JR. Reproduction of an SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy: Impact on interventional effect of Smilax China L. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1009-1015

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1009.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1009>

摘要

背景

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)-

自噬是肝癌细胞一种自我保护性机制。内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激诱导剂二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)能诱导肝癌细胞ERS-自噬。课题组前期研究证实金刚藤具有抑制肝癌细胞的作用,那么肝癌细胞ERS-自噬是否影响金刚藤抑制肝癌细胞的作用尚不清楚。

目的

探讨ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预。

方法

ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制:采用不同剂量的DTT(50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)处理SMMC-7721细胞24 h,设DTT 0 $\mu\text{mol/L}$ 组为control组,透射电镜观察各模型组细胞自噬小体,运用western blot法测定各组细胞微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)蛋白的表达。金刚藤对ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞存活率的影响:将SMMC-7721细胞分为空白组(control组)、金刚藤组(JGT组)、DTT+JGT组,control、JGT组分别给予空白血清、金刚藤含药血清处理,DTT+JGT组给予DTT构建的ERS模型后给予金刚藤含药血清处理,采用CCK-8法检测细胞的存活率。

结果

DTT(50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)组细胞的细胞质内均可见自噬小体,随着DTT浓度的增加,自噬小体数量逐渐增加,DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ 组可见大量自噬小体;各模型组细胞LC3-II蛋白的表达:与control组比较,DTT(50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)组细胞中自噬相关蛋白LC3-II的表达均显著升高(P 均 < 0.05);与DTT 200 $\mu\text{mol/L}$ 组比较,500 $\mu\text{mol/L}$ 组LC3-II蛋白的表达显著升高($P < 0.05$)。金刚藤对ERS-自噬肝癌细胞模型存活率的影响:JGT、DTT+JGT组细胞存活率均显著低于control组(P 均 < 0.05);JGT组细胞存活率显著低于DTT+JGT组($P < 0.05$)。

结论

DTT可诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬;金刚藤可抑制SMMC-7721细胞的存活率,DTT诱导的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

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

关键词: 金刚藤; 肝癌; 内质网应激; 自噬; 细胞增殖

核心提要:本研究证实了二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)能够诱导肝癌细胞内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)-自噬; DTT诱导的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

文献来源: 凌江红, 文一惠, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣. 内质网应激-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1009-1015

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1009.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1009>

0 引言

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是一个真核生物维持细胞生存的重要的呈网状结构的细胞器. 在某些生理及病理情况下, ER功能紊乱, 细胞为维持自身稳态, 发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[1], 进而激活自噬^[2]. ERS-自噬是一种重要的细胞自我保护机制, 维持细胞内环境的稳态, 能够促进细胞的生存, 增加肿瘤细胞对抗肿瘤药物的耐药性^[3-5]. 研究表明^[6], 肝癌细胞内存在ERS的活化. 金刚藤具有利湿去浊、祛风除痹、解毒散瘀的功效. 金刚藤对多种实体肿瘤具有一定疗效^[7,8], 课题组前期研究发现金刚藤具有良好的抗肝癌作用^[9]. 本研究运用ERS诱导剂二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)诱导人肝癌SMMC-772细胞ERS-自噬, 并观察金刚藤对DTT诱导的ERS-自噬SMMC-7721细胞增殖的影响, 旨在深入探讨金刚藤抗肝癌的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD大鼠购自上海杰思捷实验动物有限公司, 许可证编号为SCXK(沪)2018-0004, 雌雄不限, 鼠龄8-10 wk, 共8只. 大鼠适应性喂养7 d后用于实验, 喂养期间大鼠自由进食、水. 人肝癌SMMC-7721细胞株由上海中科院细胞库提供. 将SMMC-7721细胞按 1×10^6 个/板接种于含10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素双抗的DMEM培养基, 于37 °C、5%CO₂、恒温恒湿条件的细胞培养箱中培养, 1-2 d换液传代1次. 待细胞进入对数生长期后进行实验. 中药金刚藤购自广西民族医药研究所, 产地广西, 批号为161201, 由桂林鼎康中药饮片有限公司生产. DMEM培养基、青霉素-链霉素双抗混合液、胎牛血清购自美国GIBCO公司. DTT购自中国Solarbio公司. Apoptosis Detection Kit购自上海翊圣生物科技有限公司. 细胞微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)抗体购自英国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 复苏存活下来的SMMC-7721细胞培养于10 cm细胞培养皿中, 细胞接种 10^6 个/板. 培养基为DMEM+10%FBS+1%双抗, 37 °C、5%CO₂恒温恒湿的细胞培养箱中培养. 1-2 d换液传代备用.

1.2.2 ERS-自噬模型的建立: 实验分组及处理方

法: 取生长状态良好的SMMC-7721细胞按DTT不同浓度分为50、200、500 $\mu\text{mol/L}$ 组, 同时设DTT 0 $\mu\text{mol/L}$ 为control组, 将细胞按80%的汇合度接种到6孔板, 每孔2 mL, 细胞数量为 2×10^5 个/孔, 培养基为DMEM+10%FBS+1%PS, 每组3个复孔. 置于37 °C、5%的CO₂培养箱中培养过夜, 次日分别更换不同浓度(0、50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)培养基稀释的DTT, 置于37 °C、5%的CO₂培养箱中继续培养24 h.

Western blot法检测各组细胞LC3-II蛋白表达: 将上述细胞去除培养基, PBS清洗两遍, 去除PBS后, 加入100 μL 含PMSF的裂解液, 4 °C裂解30 min. 裂解完后, 12000 r/min、4 °C离心10 min, 取上清, 用BCA法测定蛋白浓度. 以20 μg 总蛋白上样, 行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电泳结束后转移蛋白至PVDF膜, 用含5%脱脂奶粉封闭1 h. 置于1×TBST缓冲液中, 于摇床上缓慢洗涤3次, 5 min/次. 然后移入一抗 β -actin (1:5000)、LC3-II (1:1000), 置于4 °C孵育过夜. 次日洗膜后加入二抗(羊抗兔1:50000)中, 室温摇床孵育2 h. PBST洗3次, 每次5 min, 显色. 用Image软件对每个条带灰度值进行分析.

1.2.3 透射电镜观察自噬小体: 将细胞离心弃上清, 加入电镜固定液固定, 50%、70%、80%、90%乙醇梯度脱水, 丙酮置换, 浸渍、包埋、切片, 用醋酸双氧铀染色10 min后清洗, 用透射电镜检测.

1.2.4 金刚藤对ERS-自噬肝癌细胞模型增殖能力的影响: 金刚藤水煎液及含药血清的制备: (1)金刚藤水煎液的制备: 200 g金刚藤饮片, 加水至高出药物表面2 cm处, 浸泡2 h武火煮沸后改用文火煎煮30 min, 冷却, 过滤取汁(滤液1), 滤渣如上法再煎2次, 得到滤液2, 滤液3, 混合3次得到的药液, 浓缩至100 mL, 得到2 g/mL的药液, 4 °C保存备用; (2)含药血清的制备: SPF级SD大鼠8只, 随机分为空白组(control组)、金刚藤组(JGT组)、每组4只; JGT组以2 g/mL的金刚藤水煎液灌胃4 mL, control组给予等体积生理盐水灌胃, 每天灌胃2次、间隔12 h, 连续给药3 d; 末次给药1 h后以CO₂窒息法处死小鼠, 心脏取血, 静置后离心15 min取血清, 合并同组血清, 过滤、灭活除菌后得到含药血清, -80 °C冻存备用.

实验分组及给药方法: 取对数生长期SMMC-7721细胞分为control组、JGT-L组、DTT+JGT组, 用DMEM培养液调整细胞浓度为 1×10^5 个/mL, 加入96孔培养板、每孔0.1 mL, 在37 °C、5%CO₂培养箱中过夜, 待细胞贴壁70%-80%时, 弃去细胞培养液. Control、JGT组分别加入空白含药血清和金刚藤含药血清分别培养12 h. DTT+JGT组则予DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ 孵育24 h后更换金刚藤含药血清继续培养12 h.

CCK-8法检测各组细胞的存活率: 每组重复6个

副孔, 每孔分别加入10 μ L的CCK-8, 继续置于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中孵育3 h. 用酶标仪测定450 nm波长处各孔的光密度值(OD值), 计算细胞的存活率, 存活率 = (实验组OD值/对照组OD值) \times 100%.

统计学处理 统计学方法采用SPSS21.0统计软件. 计量资料以mean \pm SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SMMC-7721细胞ERS模型的建立

2.1.1 各组SMMC-7721细胞LC3-II蛋白的表达: 与control组比较, 各浓度处理组细胞中自噬相关蛋白LC3-II的表达均显著升高(P 均 < 0.05). 与200 μ mol/L组比较, 500 μ mol/L组LC3-II蛋白的表达显著升高($P < 0.05$, 表1, 图1).

2.1.2 各组细胞自噬小体的检测: DTT干预各组细胞内均可见自噬小体(如箭头所示), 并且随着DTT浓度的增加, 自噬小体数量逐渐增加, DTT 500 μ mol/L组可见大量自噬小体(图2).

2.2 金刚藤对ERS肝癌细胞模型存活率的影响

JGT、DTT+JGT组细胞存活率均显著低于control组($P < 0.05$); JGT组细胞存活率显著低于DTT+JGT组($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

ER是存在于真核生物细胞内的网状结构, 具有调控细胞生理功能和维持细胞生存的作用, 是细胞对蛋白质合成后进行正确折叠和翻译后修饰的重要细胞器, 维持着细胞生存及功能, 在某些情况下, 如钙稳态失衡、氧化应激、感染等导致ER功能紊乱, 致未折叠或错误折叠的蛋白堆积, 则引发ERS^[10]. 研究表明, 在多种实体肿瘤中, 肿瘤细胞快速增殖, 使得肿瘤细胞在生长的过程中, 普遍存在缺血、缺氧的情况^[11]; 此外, 肿瘤细胞的快速增殖, 需要合成大量蛋白质, 这便可能有部分蛋白质折叠错误或者未折叠产生并堆积^[12]. 有研究发现, 肝癌患者肝癌细胞ERS是被激活的^[6]. DTT是一种ERS诱导剂, 可阻止蛋白质中的半胱氨酸残基的氧化, 干扰蛋白二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)在蛋白质二硫键形成中的催化作用, 导致错误折叠的蛋白大量堆集, 从而诱发ERS^[13]. Cheng等^[14]成功利用DTT复制癌细胞ERS模型. 严冬梅等^[15]等运用DTT诱导SMMC-7721细胞ERS, 并观察了SMMC-7721细胞ERS状态下组蛋白的表达.

自噬系统是真核生物细胞蛋白质降解系统之一^[16]. ERS可诱导自噬的发生^[2,17]. 本研究发现, 不同浓度



图1 各组SMMC-7721细胞微管相关蛋白1轻链3-II的表达. LC3-II: 微管相关蛋白1轻链3-II.

DTT(50、200、500 μ mol/L)处理SMMC-7721细胞24 h后, 细胞中的自噬小体增多, 以DTT 500 μ mol/L组更为明显. 微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3), 参与了自噬体的形成. 自噬时, 微管相关蛋白1轻链3-I (microtubule-associated protein 1 light chain 3-I, LC3-I)转变为LC3-II, LC3-II附着在自噬体膜上, 是自噬体结构蛋白, 蛋白活性与细胞自噬水平呈正相关, 是自噬发生的标志^[18]. 本研究运用不同浓度DTT处理SMMC-7721细胞24 h, 观察到DTT可显著上调SMMC-7721细胞中自LC3-II蛋白的表达, 随着DTT浓度的增加, LC3-II蛋白的表达增加, DTT 500 μ mol/L组LC3-II蛋白的表达最高, 与Control组比较, 差异具有统计学意义. 由此可见, DTT可诱导SMMC-7721细胞ERS-自噬的发生.

无限增殖是恶性肿瘤细胞的重要特征之一, 许多抗癌药物都是通过抑制肿瘤细胞增殖来发挥抗肿瘤作用. 课题组前期用MMT法检测10种壮药含药血清对SMMC-7721细胞生长的抑制情况, 观察到金刚藤、藤梨根、叶下珠、半枝莲的含药血清具有较好的抑制肝癌细胞生长及增殖的作用, 其中金刚藤对SMMC-7721细胞抑制作用最强^[9], 课题组另一项研究表明金刚藤能够诱导肝癌细胞凋亡, 将其阻滞于S期, 机制可能与下调癌基因POLD1的表达有关^[19]. 本研究选用CCK-8法检测金刚藤对SMMC-7721细胞增殖的影响, 观察到金刚藤可以抑制SMMC-7721细胞增殖, 与课题组前期研究结果相一致. 有研究表明^[5], ERS-自噬对细胞的保护作用为肿瘤细胞化疗药物耐药的重要原因之一. ERS-自噬可抑制化疗药物顺铂抗人肝癌HepG2细胞的作用^[20]. 本研究结果显示, DTT+JGT组对SMMC-7721细胞抑制作用较Control组强($P < 0.05$), 但较JGT组弱($P < 0.05$), 提示DTT诱导的ERS-自噬, 增加了SMMC-7721细胞对金刚藤的抵抗性, 使SMMC-7721细胞在金刚藤的干预下细胞存活率的抑制作用减弱.

4 结论

综上所述, DTT可诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬, 金刚藤可抑制SMMC-7721细胞的存活率, DTT诱导的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率. 由此推测, 抑制ERS-自噬在化疗药物耐药方面可能

表 1 各组SMMC-7721细胞微管相关蛋白1轻链3-II的表达(mean \pm SD, $n = 3$)

组别	LC3-II
Control	1.000 \pm 0.126
50 μ mol/L	1.670 \pm 0.073 ^a
200 μ mol/L	1.863 \pm 0.065 ^a
500 μ mol/L	1.992 \pm 0.129 ^{a,c}

^a $P < 0.05$ vs Control组; ^c $P < 0.05$ vs 500 μ mol/L组. LC3-II: 微管相关蛋白1轻链3-II.

表 2 各组SMMC-7721细胞存活率的比较(mean \pm SD, $n = 3$)

组别	存活率(%)
Control	100 \pm 5.533
JGT	28.107 \pm 3.863 ^a
DTT+JGT	79.882 \pm 2.607 ^{a,c}

^a $P < 0.05$ vs Control组; ^c $P < 0.05$ vs JGT组. DTT: 二硫苏糖醇; JGT: 金刚藤.

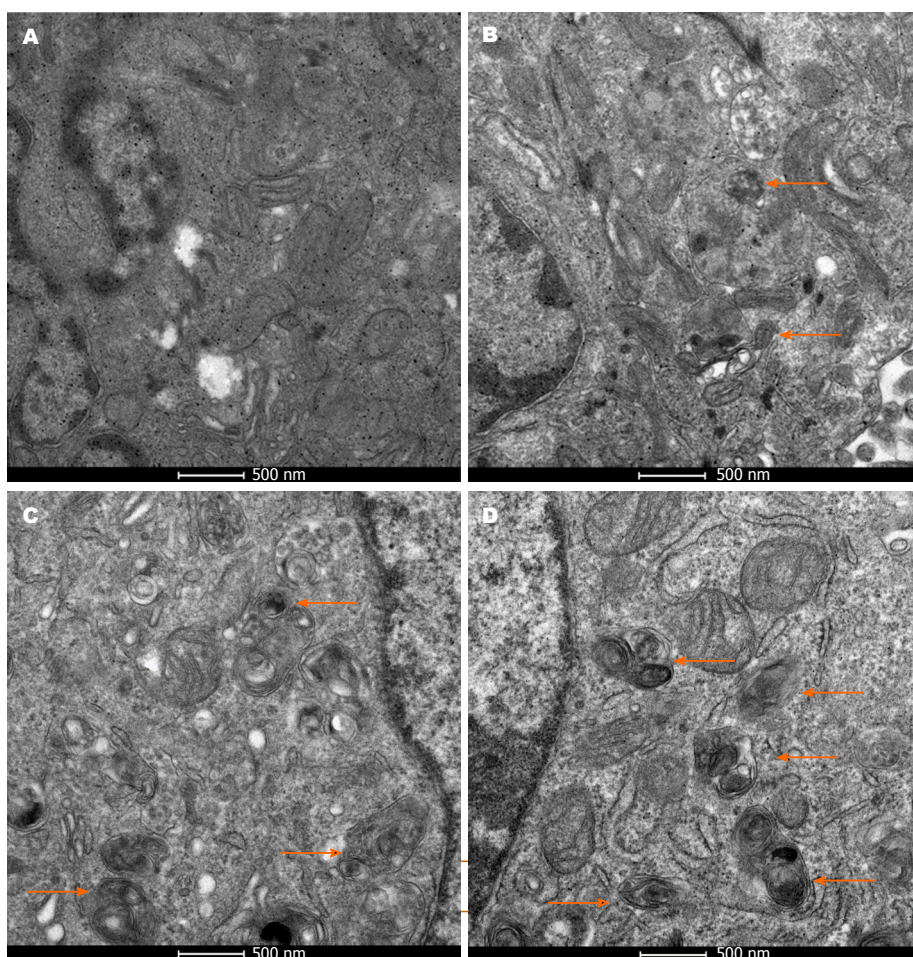


图 2 各二硫苏糖醇处理组SMMC-7721细胞的自噬情况. A: Control组; B: DTT 50 μ mol/L组; C: DTT 200 μ mol/L组; D: DTT 500 μ mol/L组. DTT: 二硫苏糖醇.

具有潜在的应用价值。

文章亮点

实验背景

肝癌是常见的消化道恶性肿瘤, 死亡率位居世界第2位。金刚藤具有抑制肝癌细胞的作用, 而内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)-自噬的保护作用能够促进肝癌细胞生存, 因而探寻肝癌细胞ERS-自噬对金刚藤抑制肝癌细胞作用的影响具有重要意义。

实验动机

临床治疗肝癌主要采用手术及化疗的方法, 但大部分确诊患者已失去手术机会, 而化疗存在副作用大且易产生耐药性。中医药治疗肝癌具有疗效稳定且副作用小的特点, 因而探寻金刚藤抗肝癌细胞的深层机制对于其临床运用及新的研究方向具有重要指导意义。

实验目标

探讨二硫苏糖醇(Dithiothreitol, DTT)诱导SMMC-7721细胞ERS-自噬及金刚藤的干预。

实验方法

ERS-自噬模型的复制: DTT处理SMMC-7721细胞, 采用透射电镜观察自噬小体和Western blot法检测微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)蛋白的表达。金刚藤的干预: 运用金刚藤干预ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型, 采用CCK-8法检测细胞的存活率。

实验结果

DTT能够诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬; DTT诱导肝癌SMMC-7721细胞的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

实验结论

DTT可诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬, 且DTT诱导肝癌细胞的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

展望前景

抑制ERS-自噬在化疗药物耐药方面可能具有潜在的应用价值。

5 参考文献

- 1 Liu MQ, Chen Z, Chen LX. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37: 425-443 [PMID: 26838072 DOI: 10.1038/aps.2015.145]

- 2 Yin XM, Ding WX, Gao WT. Autophagy in the liver. *Hepatology* 2008; 47: 1773-1785 [PMID: 18393362 DOI: 10.1002/hep.22146]
- 3 Sun WL, Chen J, Wang YP, Zheng H. Autophagy protects breast cancer cells from epirubicin-induced apoptosis and facilitates epirubicin-resistance development. *Autophagy* 2011; 7: 1035-1044 [PMID: 21646864 DOI: 10.4161/auto.7.9.16521]
- 4 Song B, Bian Q, Shao CH, Li G, Liu AA, Jing W, Liu R, Zhang YJ, Zhou YQ, Hu XG, Jin G. Ulinastatin reduces the resistance of liver cancer cells to epirubicin by inhibiting autophagy. *PLoS One* 2015; 10:e0120694 [PMID: 25815885 DOI: 10.1371/journal.pone.0120694]
- 5 TTavernier Q, Legras A, Didelot A, Normand C, Gibault L, Badoual C, Le Pimpec-Barthes F, Puig PL, Blons H, Pallet N. High expression of spliced X-Box Binding Protein 1 in lung tumors is associated with cancer aggressiveness and epithelial-to-mesenchymal transition. *Sci Rep* 2020; 10: 10188 [PMID: 32576923 DOI: 10.1038/s41598-020-67243-8]
- 6 Luo C, Xiong H, Chen L, Liu X, Zou S, Guan J, Wang K. GRP78 Promotes Hepatocellular Carcinoma proliferation by increasing FAT10 expression through the NF-κB pathway. *Exp Cell Res* 2018; 365: 1-11 [PMID: 29458176 DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.02.007]
- 7 王静, 刘静, 曲红卫, 慕建宁, 卢占斌. 复方菝葜颗粒联合髂内动脉栓塞灌注化疗治疗局部晚期宫颈癌临床研究. *陕西中医* 2018; 39: 1122-1125 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2018.08.040]
- 8 尹天雷, 朱立华, 肖娟, 陈莎, 增锦宁. 复方菝葜颗粒治疗晚期非小细胞肺癌30例临床观察. *湖南中医杂志* 2018; 34: 1-3 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.12.001]
- 9 张子涵, 曹波, 张钰琴, 凌江红. 10种壮药含药血清抗人肝癌细胞的实验研究. *广西中医药* 2015; 38: 41-44
- 10 Nagelkerke A, Bussink J, Sweep FC, Span PN. The unfolded protein response as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1846: 277-284 [PMID: 25069067 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.07.006]
- 11 Ruan K, Song G, Ouyang G. Role of hypoxia in the hallmarks of human cancer. *J Cell Biochem* 2009; 107: 1053-1062 [PMID: 19479945 DOI: 10.1002/jcb.22214]
- 12 Feldman DE, Chauhan V, Koong AC. The unfolded protein response: a novel component of the hypoxic stress response in tumors. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 597-605 [PMID: 16317085 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0221]
- 13 Wilkinson B, Gilbert HF. Protein disulfide isomerase. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1699: 35-44 [PMID: 15158710 DOI: 10.1016/j.bbapap.2004.02.017]
- 14 Cheng Z, Rendleman J, Vogel C. Time-course proteomics dataset monitoring HeLa cells subjected to DTT induced endoplasmic reticulum stress. *Data in Brief* 2016; 8: 1168-1172 [PMID: 27547793 DOI: 10.1016/j.dib.2016.07.038]
- 15 严冬梅, 刘友平, 代荣阳, 段春燕, 陈绍坤. 肝癌细胞蛋白质组在DTT诱导内质网应激条件下的表达. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1331-1335 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i13.1331]
- 16 孙小霞, 姜昕. 泛素-蛋白酶体系统和自噬之间的关系. *中国医药科学* 2015; 5: 42-44
- 17 Ni Z, Gong Y, Dai X, Ding W, Wang B, Gong H, Qin L, Cheng P, Li S, Lian J, He F. AU4S: a novel synthetic peptide to measure the activity of ATG4 in living cells. *Autophagy* 2015; 11: 403-415 [PMID: 25831015 DOI: 10.1080/15548627.2015.1009773]
- 18 Yu L, McPhee CK, Zheng L, Mardones GA, Rong Y, Peng J, Mi N, Zhao Y, Liu Z, Wan F, Hailey DW, Oorschot V, Klumperman J, Baehrecke EH, Lenardo MJ. Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR. *Nature* 2010; 465: 942-946 [PMID: 20526321 DOI: 10.1038/nature09076]
- 19 Cao B, Zhang Z, Zhang Y, Li J, Liang G, Ling J. Effect of Smilax china L.-containing serum on the expression of POLD1 mRNA in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1070-1076 [PMID: 24137319 DOI: 10.3892/etm.2013.1264]

20 Zhang LJ, Li ZQ, Yang YP, Li XW, Ji JF. Tunicamycin suppresses cisplatin-induced HepG2 cell apoptosis via

enhancing p53 protein nuclear export. *Mol Cell Biochem* 2009; 327: 171-182 [PMID: 19242657 DOI: 10.1007/s11010-009-0055-z]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《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。

益生菌应用于重症急性胰腺炎治疗效果的Meta分析

陈 炜, 谢思明, 龚 菊, 徐若欣, 黄 坚

陈炜, 谢思明, 徐若欣, 黄坚, 苏州大学附属第一医院急诊内科 江苏省苏州市 215006

龚菊, 常熟市第二人民医院重症医学科 江苏省常熟市 215500

陈炜, 研究生, 主要从事急性胰腺炎研究.

基金项目: 苏州市科教兴卫青年科技项目, No. KJXW2017064.

作者贡献分布: 本文写作由陈炜完成; 文献检索和排除由谢思明、龚菊及徐若欣完成; 文章修改由黄坚完成.

通讯作者: 黄坚, 博士, 主任医师, 215006, 江苏省苏州市姑苏区十梓街188号, 苏州大学附属第一医院急诊内科. huangjian1997@163.com

收稿日期: 2020-07-02

修回日期: 2020-09-07

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Efficacy of probiotics for treatment of severe acute pancreatitis: A meta-analysis

Wei Chen, Ruo-Xin Xu, Ju Gong, Si-Ming Xie, Jian Huang

Wei Chen, Ruo-Xin Xu, Si-Ming Xie, Jian Huang, Department of Emergency Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Ju Gong, Department of Intensive Medicine, Second People's Hospital of Changshu City, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Supported by: Suzhou Science and Education Youth Science and Technology Project, No. KJXW2017064.

Corresponding author: Jian Huang, PhD, Chief Physician, Department of Emergency Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, No. 188 Shizi Street, Gusu District, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. huangjian1997@163.com

Received: 2020-07-02

Revised: 2020-09-07

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract BACKGROUND

In this study, we performed a meta-analysis to comprehensively evaluate both domestic and foreign randomized controlled trials (RCTs) related to the treatment of severe acute pancreatitis with probiotics published between 2005 and 2019 to clarify if probiotic treatment has a positive impact on patients' hospital stay, duration of abdominal pain, death, secondary infection, multiple organ failure, and other prognostic-related indicators.

AIM

To evaluate the clinical efficacy of probiotics in the treatment of SAP.

METHODS

RCTs evaluating the effectiveness of probiotic therapy in SAP patients were searched in databases such as CNKI, Wanfang Med Online, VIP, PubMed, and Cochrane. The quality of the included articles was assessed and possible biases among them were analyzed. We performed all statistical analyses with Revman 5.3 software.

RESULTS

A total of 14 trials with 921 patients were involved in the study. Meta-analysis showed that there were significant differences in secondary infection ($P < 0.0001$), mean hospital stay ($P < 0.0001$), mean time to abdominal pain relief ($P < 0.0001$), mortality ($P = 0.03$), and the incidence of secondary multiorgan failure ($P = 0.01$) between the study group and control group.

CONCLUSION

According to this meta-analysis, probiotic treatment

could significantly shorten the length of hospital stay, alleviate abdominal pain, and reduce the risk of secondary infection, death, and secondary multiple organ failure.

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

Key Words: Probiotics; Severe acute pancreatitis; Clinical effectiveness; Meta-analysis

Citation: Chen W, Xu RX, Gong J, Xie SM, Huang J. Efficacy of probiotics for treatment of severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1016-1024
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1016.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1016>

摘要

背景

本研究采用Meta分析的方法对国内外2005-2019年发表的有关益生菌治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行综合分析,以明确益生菌治SAP对患者的住院时间,痛持续时间,死亡,继发感染,多器官功能衰竭等预后相关指标是否有积极的统计学意义。

目的

评价益生菌制剂治疗SAP的临床疗效。

方法

在CNKI, 万方全文数据库, 维普中文期刊, PubMed, Cochrane等文献数据库中检索益生菌治疗SAP的临床RCTs。评价符合纳入标准的文献的文献质量, 分析文献是否存在偏倚, 用Review Manager 5.3进行统计学分析。

结果

14项RCTs, 共921 ($n = 921$)名患者纳入研究, 分析结果显示, 益生菌治疗SAP的治疗过程中继发感染($^bP < 0.05$)、平均住院时间($^dP < 0.05$)、平均腹痛缓解时间($^cP < 0.05$)、死亡($^fP < 0.05$)、SAP继发性多器官功能障碍($^iP < 0.05$)等方面治疗组较对照组均有统计学意义。

结论

益生菌可减少患者住院时间以及腹痛时间以及继发感染的风险, 减少患者的死亡以及继发性多器官功能衰竭的发生。

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

关键词: 益生菌; 重症急性胰腺炎; 临床疗效; Meta分析

核心提要: 本研究发现益生菌治疗重症急性胰腺炎在减少患者住院时间, 缩短患者的腹痛时间, 减少患者继发感染的发生, 减少患者死亡率, 继发多器官功能障碍发生率方面有统计学意义, 这与国内已有Meta分析结论有部分差异, 本研究通过分析差异产生的原因并得出积极的结论。

文献来源: 陈炜, 谢思明, 龚菊, 徐若欣, 黄坚. 益生菌应用于重症急性胰腺炎治疗效果的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(20): 1016-1024

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1016.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1016>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急诊内科常见的消化系统急症, 常见的病因有: 胆道疾病、酒精、胰管阻塞、十二指肠降段疾病、手术与创伤、代谢障碍等。随着我国人民生活水平的提高以及饮食结构的改变, 急性胰腺炎的发病率逐年上升, 且发病年龄有年轻化趋势。虽然急性胰腺炎整体死亡率在3%-6%, 但患者在住院过程中可有继发感染, 继发多器官功能衰竭等严重并发症, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)死亡率可以高达约30%^[1]。因此, 临床医生和医学工作者十分重视AP的治疗研究, 已有证据显示SAP的治疗在禁食、抑酸抑酶、补液, 器官功能维护的传统治疗基础上应早期开放肠内营养, 早期肠内营养能显著减少患者的死亡率和继发感染并发症的发生^[2]。益生菌是指当有足够数量时给宿主带来益处的活菌的统称, 常来源于正常人肠道的共生菌群, 所以益生菌能模仿正常人肠道菌群的稳态效应, 有助于保护肠黏膜屏障及减少菌群异位, 从而降低感染及其他严重并发症的风险^[3-5]。近年来, 大量临床医生和研究人员进行了相关的试验和临床研究来评价益生菌应用于SAP的疗效, 但是却没有得出统一的结论。本研究通过分析近年间益生菌用于治疗重症急性胰腺炎的临床试验, 为益生菌的临床应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索: 本Meta分析依照PRISMA声明进行研究^[6], 以“益生菌”、“重症急性胰腺炎”为关键词检索中国知网学术文献库, 万方全文数据库, 维普中文等数据库, 以“probiotic”或者“prebiotics”和“acute pancreatitis”或“acute edematous pancreatitis”或“Pancreatic Parenchyma with Edema”或“Pancreatic Parenchymal Edema”或“Pancreatitis, Acute”或“Pancreatitis, Acute Edematous”或“Peripancreatic Fat Necrosis”为规范主题词, 以“probiotics”或

“prebiotics”和“acute pancreatitis”自由词搜索PubMed、Cochrane等英文数据库。文献检索时间范围为2005-01/2019-12, 文献语种限定为英语和中文。

1.1.2 纳入标准: (1)研究对象为有典型腹痛症状, 血清淀粉酶升高3倍以上, CT表现为AP典型影像学改变, 经临床诊断为SAP的患者; (2)研究类型为临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 无论是否采用盲法; (3)研究内容为益生菌治疗急性胰腺炎患者, 文献能提供相关数据(死亡率、病程时间、继发感染情况等)进行分析; (4)试验干预措施为在常规治疗基础上, 试验组早期开放肠内营养, 加用益生菌; 对照组为单用常规治疗联合早期肠内营养, 加用安慰剂。

1.1.3 排除标准: (1)非RCTs(综述、动物试验、其他Meta分析、系统回顾等); (2)文献无相关试验数据可供分析; (3)重复文献。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选和数据提取: 由2名独立的研究员严格按照文献纳入和排除标准进行文献筛选、数据提取, 如遇分歧则通过组内会议讨论或参考第三名研究员的选择意见综合考虑。文献内容包括作者的姓名、文献的发表时间、治疗组和对照组的基本信息、具体干预措施以及结局指标。

1.2.2 文献质量评价: 采用Cochrane文献偏倚评价工具评价文献质量, 评价内容包括: (1)是否采用随机分配; (2)有无隐藏方案或描述具体细节; (3)是否采用盲法; (4)结果数据是否完整, 有无失访或数据缺失; (5)是否存在发表偏倚; (6)其他偏倚的来源。基于以上6项指标, 将文献分为三个质量等级: 低度偏倚: 完全满足以上的内容, 提示存在偏倚的可能性小; 中度偏倚: 部分满足以上的内容, 说明可能存在偏倚; 高度偏倚: 完全不满足以上的内容, 说明极有可能存在相应偏倚。

统计学处理 使用Cochrane网提供的Revman 5.3软件对所提取数据进行统计分析。分类变量的统计选择相对危险度(risk ratio, RR)为合并统计量, 数值变量的统计选择加权均数差(weighted mean difference, WMD)为合并统计量, 所有合并统计量均计算95%CI。异质性检验采用P值和 I^2 作为判断标准, 当 $P>0.1$ 和 $I^2<50\%$ 时, 提示纳入的数据来源存在同质性, 选择固定效应模型进行分析; 当 $P\leq 0.1$ 和 $I^2\geq 50\%$, 提示纳入数据来源存在异质性, 应先从试验设计, 具体实施方案等方面进行亚组分析, 分析异质性的可能来源, 若亚组分析后各组之间仍具有异质性, 才可选择随机效应模型来进行统计量合并; 绘制漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果和相关研究的基本信息 根据检索方

法, 初步检索到相关文献202篇, 其中中文77篇, 英文125篇, 最终纳入14^[7-20]个研究, 合计921例急性重症胰腺炎患者, 其中试验组有461例, 对照组有460例。具体文献信息见表1。

2.2 纳入文献的质量评价 纳入文献的质量评价详见图1。

2.3 疗效评价

2.3.1 住院时间: 共对8组试验^[9,10,14-16,18-20]进行分析(图2), 异质性检验显示8组试验存在异质性($P=0.005$, $I^2=65\%$), 将纳入研究按照给药频次不同分为2次/日(bis in die, BID)组^[10,20]和3次/日(ter in die, TID)^[14-16,18,19]组进行亚组分析, 分析不同给药频次是否是异质性的来源。将2个BID频次给药的试验分为一个亚组, 结果显示[WMD = -1.48, 95%CI = (-3.36, 0.40), $P=0.89$, $I^2=0\%$](图3), 不存在异质性, 但是无统计学意义; 将5组TID频次给药的试验分为一个亚组, 结果显示[WMD = -7.10, 95%CI = (-10.25, -3.94), $P=0.04$, $I^2=60\%$](图3), 仍有异质性, 故选择随机效应模型进行统计量合并分析, 有统计学意义($P<0.05$)。漏斗图显示无明显发表偏倚(图4)。

2.3.2 死亡: 共有8个试验^[7-10,12,14,19,20]对胰腺炎患者的死亡人数进行了统计。首先进行异质性检验, 结果显示试验结果不存在异质性($P=0.99$, $I^2=0\%$), 选择固定效应模型进行统计, 结果显示差异具有统计学意义[RR = 0.51, 95%CI (0.27, 0.94), $P<0.05$](图5)。

2.3.3 继发感染: 共有6个试验^[8,10,11,14,15,18]对胰腺炎患者的继发感染情况进行了分析。经过异质性检验, 结果显示各项试验数据不存在异质性($P=0.99$, $I^2=0\%$), 选择固定效应模型合并统计量, 结果显示试验组和对照组的继发感染情况差异有显著统计学意义[RR = 0.47, 95%CI (0.33, 0.67), $P<0.05$](图6)。

2.3.4 多器官功能衰竭: 共有3个试验^[7,8,14]对SAP患者继发多器官功能衰竭进行了描述。异质性检验结果显示数据来源不存在异质性($P=0.98$, $I^2=0\%$, 图7), 采用固定效应模型, 合并统计结果显示[RR = 0.46, 95%CI (0.25, 0.84), $P<0.05$], 差异有统计学意义。

2.3.5 腹痛持续时间: 共有5个试验^[10,15,16,18,19]对胰腺炎患者的腹痛持续时间进行了统计。先进行异质性检验, 结果显示数据来源存在异质性($P<0.05$, $I^2=96\%$, 图8), 需进行亚组分析, 按照给药频率分为两组: BID组^[10]和TID组^[15,16,18,19], 结果显示两个亚组仍存在异质性(图9), 选择随机效应模型进行合并统计, 结果显示[WMD = -5.97, 95%CI (-8.85, -3.09), $P<0.05$], 有统计学意义。

2.4 敏感性分析和偏倚分析 敏感性分析采用选择模型分析法, 将上述试验数据分别进行固定, 随机效应模型统计分析, 结果都相同。剔除各疗效评价内的低质量文献, 重新估计分析后提示, 住院时间, 继发感染, 继发多

表 1 纳入文献的基本信息

Ref.	时间	试验组人数	对照组人数	干预药物	用药剂量	结局指标
Karakan等 ^[7]	2007	15/	15	益生菌	24 g	住院时间, ICU治疗时间, 死亡, 多器官功能衰竭等
Oláh等 ^[8]	2007	33	29	益生菌	不清楚	继发感染, 多器官功能衰竭, 住院时间, 死亡等
Sharma等 ^[9]	2011	24	26	四联益生菌	不清楚	IgG, IgM, 腹痛缓解时间, 住院时间, ICU治疗时间, 死亡, 多器官功能衰竭等
杨涛等 ^[10]	2019	27	24	培菲康	420 mg	腹痛时间, 继发感染, 死亡, 住院时间, C反应蛋白等
王凯等 ^[11]	2018	100	100	双歧三联益生菌胶囊	2粒	C反应蛋白, TNF- α , IL-6, IL-10, 白蛋白等
王杨周等 ^[12]	2018	28	29	贝飞达	0.63 g	继发感染, ICU治疗时间, 死亡等
顾慧媛等 ^[13]	2017	17	17	培菲康	2粒	C反应蛋白, TNF- α , IL-6等
徐洪根等 ^[14]	2017	34	34	双歧三联活菌胶囊	420 mg	继发感染, 多器官功能衰竭, 死亡, 住院时间等
张俊烁等 ^[16]	2015	25	25	培菲康	2粒	住院时间, 腹痛缓解时间, 白蛋白, C反应蛋白等
卢世云等 ^[15]	2015	48	48	金双歧	2 g	住院时间, 腹痛缓解时间, 继发感染, C反应蛋白恢复正常值时间等
朱豫萌等 ^[17]	2014	20	19	米雅	2片	继发感染, ICU治疗时间, 引流率, 肠缺血率等
董文舒等 ^[18]	2014	52	52	四联益生菌制剂	270 g	住院时间, 腹痛缓解时间, 继发感染
徐敏等 ^[19]	2012	18	17	常美安	500 mg	腹痛缓解时间, 住院时间, CRP恢复时间, 死亡, 手术率等
崔立红等 ^[20]	2009	20	25	培菲康	420 mg	死亡, 胰周感染和胰周脓肿, 住院时间, 肾功能衰竭等

ICU: 重症监护室; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL: 白细胞介素; CRP: C反应蛋白。

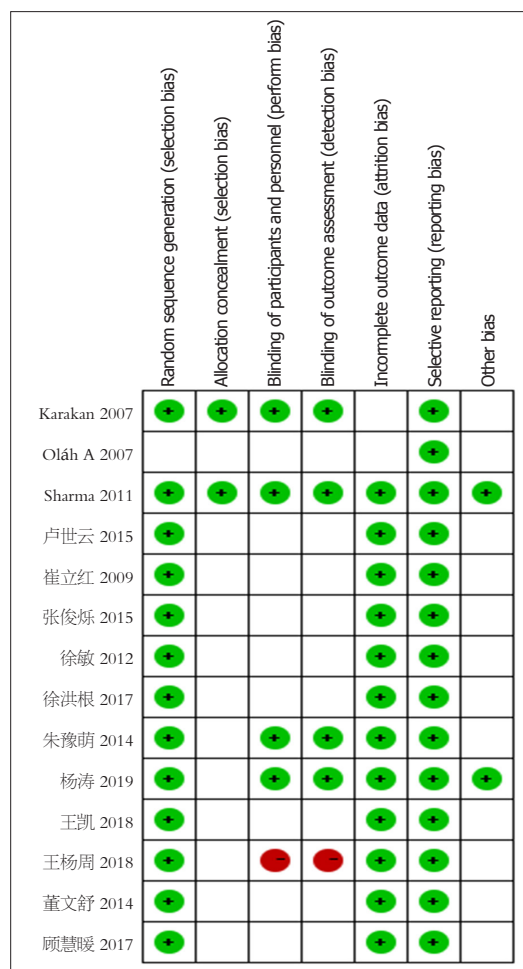


图 1 纳入文献质量评价。

器官功能衰竭与原分析结果变化不大, 说明敏感性低, 结果较为稳健可信; 急性胰腺炎患者死亡、治疗后腹痛持续时间出现较大差异, 提示敏感性较高, 结果稳健性较低。住院时间分析、死亡分析、继发感染分析、继发多器官功能衰竭漏斗图提示无明显发表偏倚, 腹痛时间分析漏斗图提示有发表偏倚。试验数据样本量小, 所有试验均未描述退出试验的详细信息, 未描述具体盲法措施可能是存在偏倚的原因。

3 讨论

本Meta分析结果显示: 早期开放肠内营养合并使用益生菌可有效减少SAP患者的住院时间, 降低患者的死亡率, 减少SAP继发感染的发生率, 降低多器官衰竭的发生以及缩短患者的腹痛时间。

2015年牛天天等^[21]发表的Meta分析显示, SAP益生菌试验组与安慰剂对照组在病死率, 多器官衰竭发生率, 继发感染发生率方面没有统计学意义, 与本Meta分析结果有较大分歧。本Meta分析共纳入14篇中外文献, 其中2015年后发表的文献有7篇^[10-16], 牛天天等纳入的文献为7篇中外文献, 且纳入一篇争议较大的大样本随机对照试验^[22], 2010年《The Lancet》发表了荷兰卫生保健监察局对该试验进行的调查结果^[23], 调查发现该试验设计, 准入原则以及试验的实施均有重大缺陷。将Besselink等^[22]的试验结果纳入本Meta分析的相关文献进行敏感性分析, 结果显示: 试验组与对照组患者的死

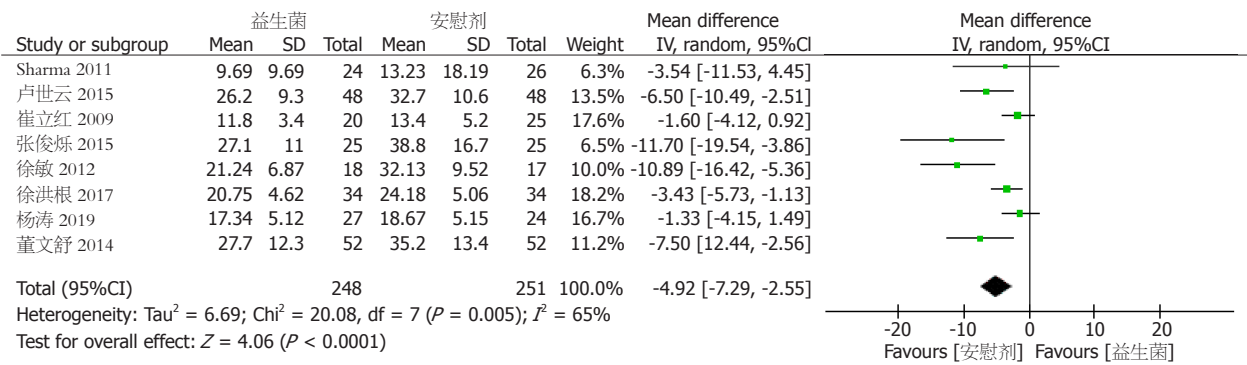


图 2 疗效评价: 住院时间异质性检验.

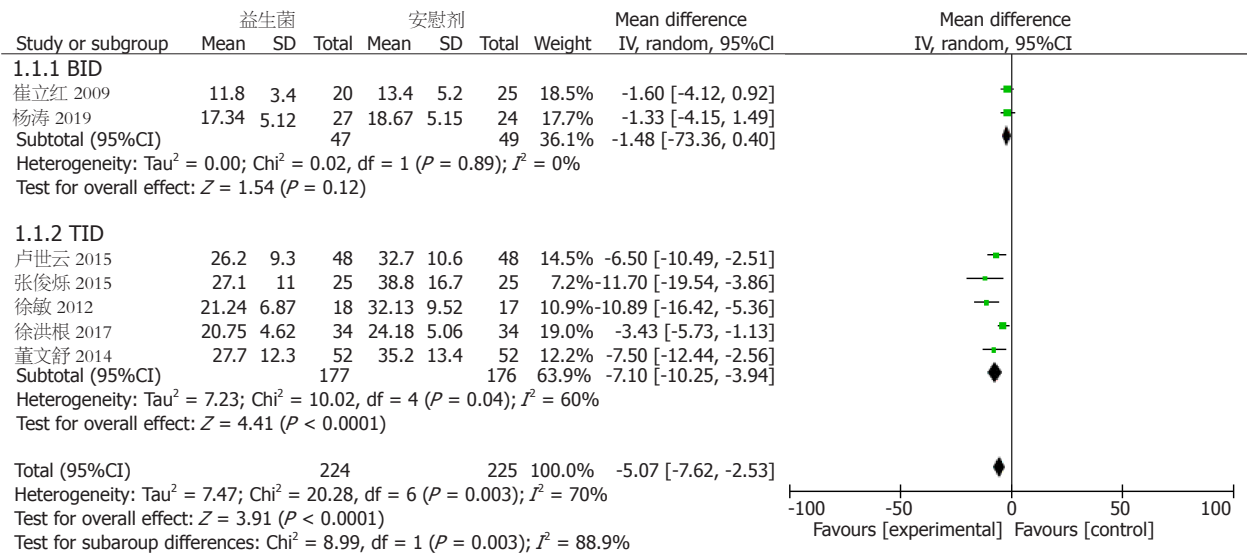


图 3 疗效评价: 住院时间2次/日组和3次/日组亚组分析及随机效应模型分析结果.

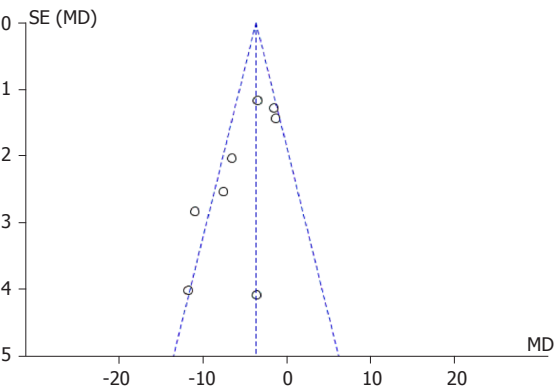


图 4 住院时间偏倚分析漏斗图.

亡率无统计学意义, 继发多器官功能衰竭发生率无统计学意义, 提示该文献敏感性高, 纳入后产生较大偏倚, 故本Meta分析予以剔除.

胃肠道周围分布着丰富的黏膜相关淋巴组织 (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), MALT在肠道黏膜形成免疫屏障, 是黏膜免疫防御功能的最关键部

分. MALT中存在着大量的B细胞可产生分泌免疫球蛋白-A (secretory immunoglobulin-A, SIgA), SIgA与相应的病原体(细菌, 病毒等)结合, 可阻止病原体黏附到细胞表面, 从而发挥抗感染作用. 正常情况下人体消化道内存在由多种细菌, 病毒等微生物组成的菌群, 正常的消化道菌群与消化道粘膜之间形成复杂的, 平衡的微生态系统, 有助于消化道粘膜屏障功能的形成. SAP患者病程中发生全身炎症反应综合征, 大量炎症介质释放后肠道微循环改变, 导致肠黏膜细胞发生萎缩甚至坏死, 破坏肠道的免疫屏障功能, 增加肠黏膜通透性; 同时, 由于长期禁食、抗生素的过度应用、休克等多种情况, 极易造成肠道菌群紊乱, 进而导致肠道菌群移位, 引起全身感染. Kadiyala等^[24]和Choi等^[25]认为感染和多器官功能障碍是影响SAP预后的独立危险因素. Singh等^[26]和Erickson等^[27]认为益生菌应用后直接增加了肠道正常菌群数量, 促使SAP患者肠道菌群趋于稳定; 同时, 益生菌代谢过程中产生多种酸性代谢产物, 降低肠道Ph, 抑制腐败菌生长; 最主要的是, 益生菌能促进肠黏膜生长, 刺

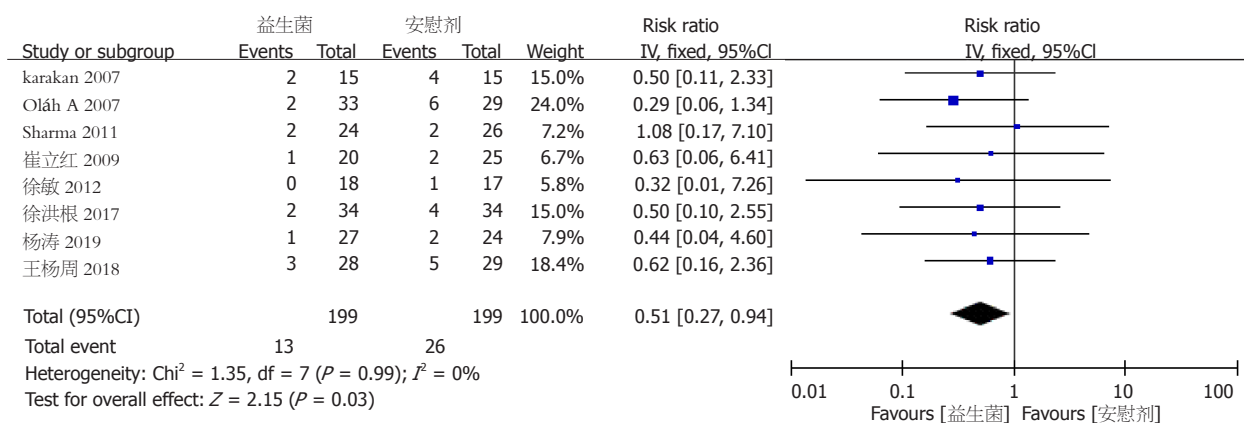


图 5 疗效评价: 异质性检验及固定效应模型分析结果.

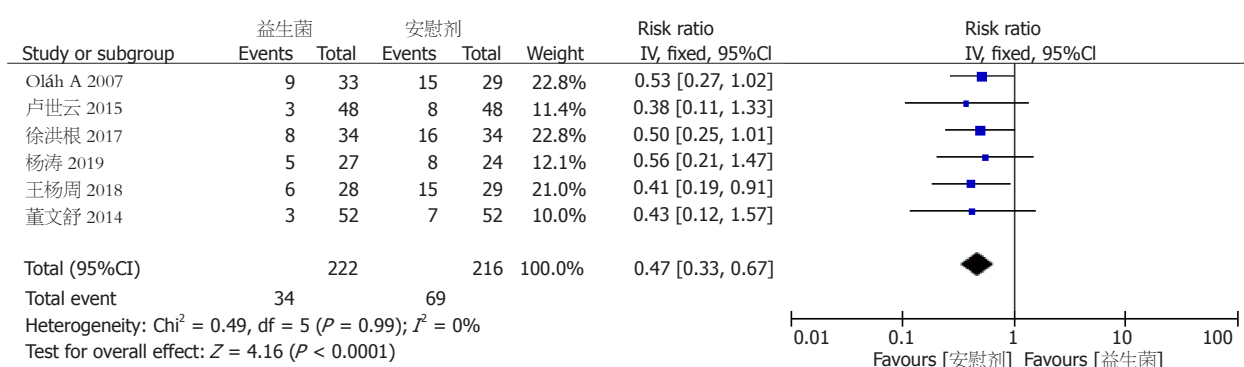


图 6 疗效评价: 继发感染异质性分析及固定效应模型分析结果.

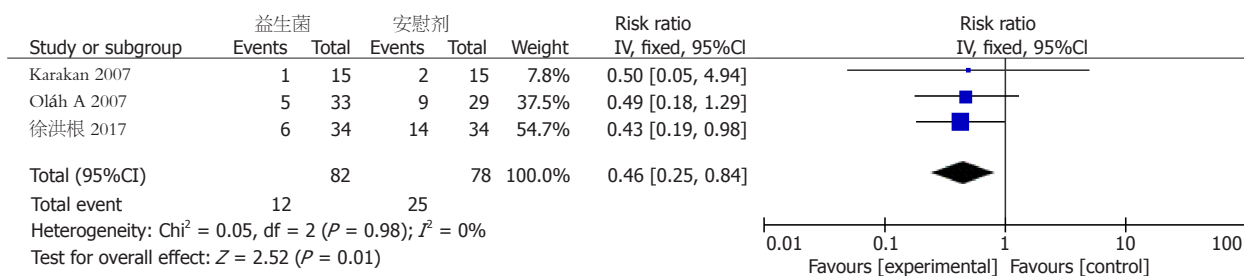


图 7 疗效评价: 多器官功能衰竭异质性分析及固定效应模型分析结果.

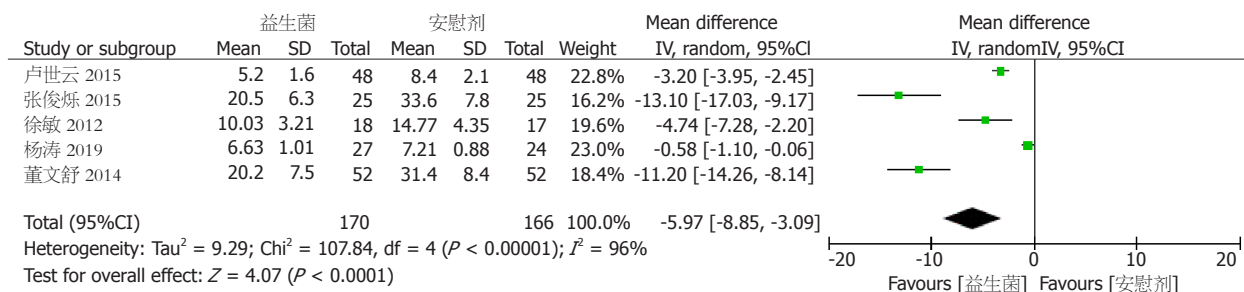


图 8 疗效评价: 腹痛持续时间异质性分析.

激黏液素的分泌, 修复肠道免疫屏障, 降低肠道通透性, 从而有效防止肠道细菌穿透肠壁导致菌群移位.

4 结论

综上所述, 早期应用益生菌治疗SAP的疗效优于常规治

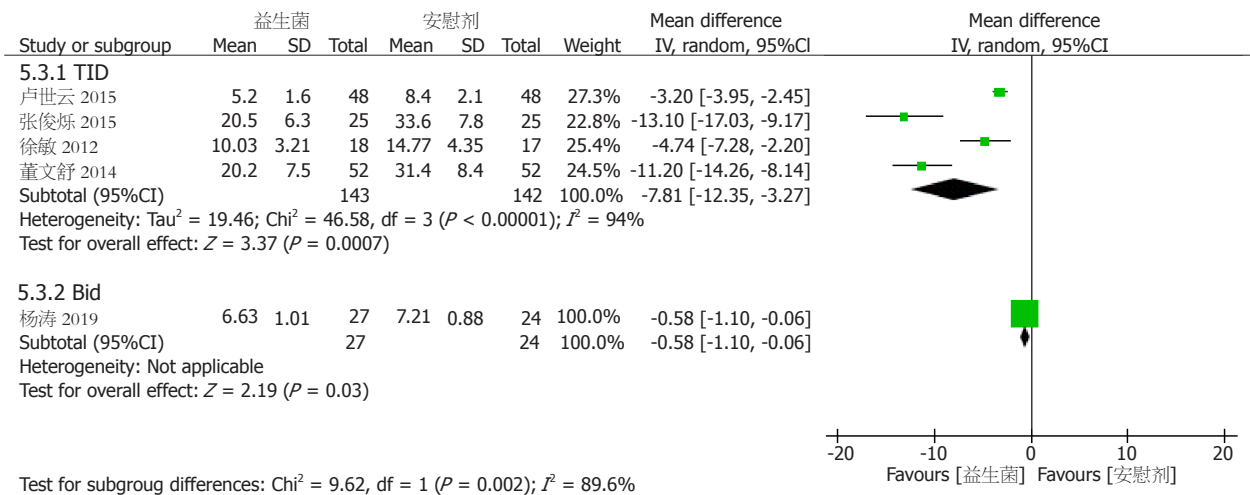


图 9 疗效评价: 腹痛持续时间2次/日组和3次/日组亚组分析及随机效应模型分析结果。

疗治疗组, 根据本Meta分析的结果, 益生菌值得在临床推广, 同时针对研究中出现的问题, 以后还需进行大样本, 多中心随机双盲临床试验加以证明益生菌治疗SAP的疗效。

文章亮点

实验背景

与轻症急性胰腺炎提倡禁食不同, 重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的治疗应当早期开放肠内营养(24-72 h之内), 有助于保护肠粘膜屏障以及减少肠道菌群移位, 从而降低SAP相关并发症的风险。益生菌是一类来源于正常人肠道的共生菌群制剂, 在肠道内能产生正常肠道菌群效应, 纠正肠道菌群紊乱, 维持肠道微环境的平衡, 外源性地保护肠黏膜屏障, 从而改善SAP的预后。近年来国内外学者开展了多项益生菌治疗SAP的随机对照试验, 但是由于各个独立研究样本量小, 试验设计不统一, 观察指标不一致, 最终都没有得出一个益生菌治疗SAP的指导性意见。

实验动机

本研究通过大量收集国内外益生菌治疗SAP的随机对照试验数据并加以分析, 用多个指标来综合评价疾病的预后, 从而得出益生菌用于SAP治疗的是否有效的结果, 为临床使用益生菌治疗SAP提供理论依据, 从而有效地减轻患者痛苦, 减少患者住院时间, 降低患者的死亡率等具有重要意义。

实验目标

本研究目标是通过Meta分析的方法, 合并统计多个独立的随机对照试验结果, 增加统计学检验效能, 分析试

验组和对照组SAP患者的住院时间, 腹痛持续时间, 继发感染, 继发多器官功能障碍以及死亡率, 得出试验组较对照组在缩短住院时间、腹痛持续时间, 降低继发感染, 继发多器官功能衰竭, 降低死亡率方面部分或全部有统计学意义, 证明益生菌较安慰剂有积极治疗效果。为临床推广益生菌应用治疗SAP, 改善患者预后有着积极的意义。

实验方法

本研究通过检索2005-2019年国内外发表的益生菌治疗SAP的随机对照试验, 按照严格的纳入和排除标准, 共纳入14项符合标准的试验, 经过精读文献, 收集住院时间(mean±SD), 腹痛持续时间(mean±SD), 继发感染(n), 继发多器官功能衰竭(n), 死亡(n)等数据, 使用Revman 5.3软件进行合并统计分析, 得出合并P值并分析试验组和对照组的差异是否有统计学意义。

实验结果

本实验通过综合分析14项临床对照试验的研究结果, 最终得出结论: 益生菌治疗组的住院时间, 腹痛持续时间, 继发感染率, 继发多器官功能发生率以及死亡率与安慰剂对照组的差异均有统计学意义。证明了益生菌治疗SAP能改善患者的预后, 为益生菌广泛应用于临床治疗SAP提供了证据支持, 为更多的SAP患者提供新的, 有效的, 温和的治疗手段, 减轻患者痛苦, 降低并发症的风险。

实验结论

本研究发现: 纳入Besselink等的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的试验数据, 分析结果中的死亡率以及多器官功能衰竭发生率在试验组和对照组之间无统计学意义, 排除该文献后重新计算, 试验

组和对照组的死亡率和多器官功能发生率的差异有统计学意义, 提示该文献的敏感性较高, 且再次检索相关文献, 发现该试验的设计及实施有缺陷, 纳入分析该文献必然会导致较大的偏倚出现。故本研究排除了该文献, 得出与其他类似的Meta分析不同的结论, 本研究认为, 益生菌治疗SAP有显著的疗效。通过精读文献, 归纳分析益生菌产生治疗效果的基本原理: 维持肠道菌群稳定; 改变肠道微环境, 抑制病原菌过度增殖; 修复肠道黏膜屏障。本研究的结论为推广益生菌治疗SAP提供理论支持, 改善SAP患者的预后, 减少患者的死亡, 为临床治疗SAP提供新方法。

展望前景

经验教训: 文献检索: 本研究在检索外文文献时单纯搜索自由词“probiotics”或“prebiotics”和“acute pancreatitis”, 搜出的文献数量多, 符合纳入指标的文献少, 效率低下。通过学习规范词搜索和高级检索, 快速、准确地搜索出符合纳入标准的文献, 再通过精读文献, 选择最终纳入的RCTs。未来的研究方向: 抗炎症因子抗体治疗SAP的研究。最佳方法: 细胞实验, 动物实验, 临床随机对照试验。

5 参考文献

- Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 354 [PMID: 28208708 DOI: 10.3390/ijms18020354]
- Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; 23: 336-44; discussion 344-5 [PMID: 17164546 DOI: 10.1159/000097949]
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳). 中华胰腺病杂志 2019; 19: 321-331 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]
- Sanders ME. Probiotics in 2015: Their Scope and Use. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 Suppl 1: S2-S6 [PMID: 26447958 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000350]
- Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 769-782 [PMID: 29173520 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.003]
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097 [PMID: 19621072 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097]
- Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2733-2737 [PMID: 17569144 DOI: 10.3748/wjg.v13.i19.2733]
- Oláh A, Belágyi T, Pótó L, Romics L Jr, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 590-594 [PMID: 17523328]
- Sharma B, Srivastava S, Singh N, Sachdev V, Kapur S, Saraya A. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 442-448 [PMID: 21135704 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318201f9e2]
- 杨涛. 益生菌联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎的疗效观察. 郑州市: 郑州大学 2019
- 王凯, 周仁正, 宫健康. 益生菌联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者血清炎症因子水平的影响研究. 川北医学院学报 2018; 33: 888-890+902 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2018.06.022]
- 王杨周, 高艳芳, 成亚东, 王爱文, 董鹏刚. 益生菌对重症急性胰腺炎患者感染发生率的影响. 当代医学 2018; 24: 45-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.19.017]
- 顾慧媛, 高欣, 钱丽娟, 许春芳. 益生菌联合早期肠内营养治疗对重症急性胰腺炎患者血清炎症因子、肠黏膜屏障功能的影响. 海南医学 2017; 28: 3793-3795 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.23.003]
- 徐洪根. 益生菌联合早期肠内营养辅助治疗重症急性胰腺炎的疗效. 中国现代医生 2017; 55: 59-61+64
- 卢世云, 林志辉, 潘秀珍. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的临床效果. 中国微生态学杂志 2015; 27: 1170-1173 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201510015]
- 张俊烁, 周家德, 彭淮都, 蔡楚东, 方喜. 益生菌联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的疗效探讨. 中外医疗 2015; 34: 76-77+80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2015.06.039]
- 朱豫萌, 林姝, 党晓卫, 王满, 李莉, 孙荣青, 陈香宇. 益生菌在重度急性胰腺炎治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5013-5017 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i32.5013]
- 董文舒, 范旻, 姚俊英, 陶应龙. 益生菌肠内营养治疗重症急性胰腺炎临床效果分析. 现代医药卫生 2014; 30: 664-665+667 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2014.05.010]
- 徐敏, 郭继中, 王磊. 益生菌在重症急性胰腺炎中的应用. 齐齐哈尔医学院学报 2012; 33: 2369-2370 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2012.17.055]
- 崔立红, 王少鑫, 王晓辉, 浦江, 刘超群, 付山峰, 于兰. 早期应用微生态制剂对急性重症胰腺炎患者血清炎症介质水平的影响. 中国新药杂志 2009; 18: 1854-1857
- 牛天天, 唐红卫. 益生菌用于重度急性胰腺炎治疗的Meta分析. 武警医学 2015; 576-579 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2015.06.012]
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
- Expression of concern--Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 875-876 [PMID: 20226971 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60360-1]
- Kadiyala V, Suleiman SL, McNabb-Baltar J, Wu BU, Banks PA, Singh VK. The Atlanta Classification, Revised Atlanta Classification, and Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis: Which Is Best at Stratifying Outcomes? *Pancreas* 2016; 45: 510-515 [PMID: 26474431 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000477]
- Choi JH, Kim MH, Cho DH, Oh D, Lee HW, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Revised Atlanta classification

and determinant-based classification: Which one better at stratifying outcomes of patients with acute pancreatitis? *Pancreatol* 2017; 17: 194-200 [PMID: 28117219 DOI: 10.1016/j.pan.2017.01.004]

26 Singh VP, Sharma J, Babu S, Rizwanulla, Singla A. Role of

probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 253-257 [PMID: 23894906]

27 Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 2000; 130: 403S-409S [PMID: 10721915 DOI: 10.1093/jn/130.2.403S]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

书 讯



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

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

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

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

生物节律与肝脏能量代谢

高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉

高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

高文康, 在读硕士研究生, 研究方向为肝病学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81770582.

作者贡献分布: 本综述由高文康完成; 舒艳芸协助本文撰写; 潘晓莉审核.

通讯作者: 潘晓莉, 博士, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. pxiaoli@hotmail.com

收稿日期: 2020-07-13

修回日期: 2020-08-13

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Circadian clock and liver energy metabolism

Wen-Kang Gao, Yan-Yun Shu, Jin Ye, Xiao-Li Pan

Wen-Kang Gao, Yan-Yun Shu, Jin Ye, Xiao-Li Pan, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81770582.

Corresponding author: Xiao-Li Pan, PhD, Attending Doctor, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277, Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. pxiaoli@hotmail.com

Received: 2020-07-13

Revised: 2020-08-13

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract

Circadian rhythm, generated by the circadian clock, is an internal rhythm that the body evolved to adapt to the

diurnal changes in the external environment. Under its influence, mammals have distinct feeding and fasting cycles, which cause rhythmic changes in nutrient supply and demand. In recent years, many studies have shown that biorhythms are closely related to body metabolism. The liver, as the metabolism center of the body, is affected by circadian rhythm. However, with the acceleration of the pace of modern life and the change of life styles, the body's original rhythm is disrupted, resulting in a significant increase in the incidence of liver related metabolic diseases. Meanwhile, the disorder of circadian rhythm can also promote the occurrence and development of these diseases, and affect their prognosis and outcome. This paper reviews the relationship between the function of liver clock genes and the metabolism of liver glucose, lipids, bile acids, protein, etc.

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

Key Words: Circadian rhythms; Clock gene; Liver energy metabolism; Metabolic disorders

Citation: Gao WK, Shu YY, Ye J, Pan XL. Circadian clock and liver energy metabolism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1025-1035

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1025.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1025>

摘要

生物节律起源于生物钟, 是机体为适应外界环境的昼夜变化而进化成的一种内在变化节律. 在其影响下, 哺乳动物具有了明显的进食和禁食周期, 产生了营养物质供需的节律性变化. 近年来, 大量研究表明生物节律与机体代谢有着紧密联系, 而肝脏作为机体的代谢中枢, 其功能必然受到昼夜节律的影响. 随着现代社会节奏的加快, 熬夜、轮班、快餐等生活方式打乱了机体原本节律, 导致肝脏相关的代谢性

疾病发病率大大增加, 而昼夜节律的紊乱又可促进这些疾病的发生、发展, 并影响其预后和转归。本文就肝脏生物钟基因的功能与糖、脂质、胆汁酸、蛋白质等代谢物质间的关系展开综述。

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

关键词: 昼夜节律; 生物钟基因; 肝脏能量代谢; 代谢障碍

核心提要: 肝脏作为全身新陈代谢的枢纽, 其功能包括调节碳水化合物、脂肪、蛋白质的代谢, 胆汁合成, 造血凝血及解毒等多个方面。近年来研究证实, 肝脏内进行的各色生理活动几乎都受到生物钟的控制, 而生物节律的紊乱则会引起肝脏新陈代谢及相应功能的紊乱, 严重时可发展为代谢性疾病。随着现代生活节奏加快, 工作休息节律与生理节律的去同步化已成常态, 相关代谢疾病的发病率逐年攀升并呈年轻化趋势, 故深入研发生物节律与肝脏代谢显得十分必要。本文结合近几年的相关科学报道, 主要介绍了肝脏生物节律的来源和调控机制, 总结了生理和病理条件下肝脏生物节律的变化, 重点阐述了他们在调节葡萄糖、脂质、胆汁酸等代谢过程中所发挥的作用以及对某些疾病发生发展的潜在影响。

文献来源: 高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉. 生物节律与肝脏能量代谢. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1025-1035

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1025.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1025>

0 引言

自生命诞生以来, 生物体便开始不断进化以适应地球自转导致的环境改变, 尤其是阳光和温度的日变化^[1]。而生命体的功能也表现出以24 h为周期的节律性波动, 比如清晨心率血压升高, 夜晚逐渐下降, 我们把这些生理活动的改变称为昼夜节律, 它起源于一种内源性计时系统(即生物钟)^[2]。机体内诸如睡眠-觉醒周期、体温、血压、激素和代谢等都受到昼夜节律调节^[3,4]。

肝脏作为全身新陈代谢的枢纽, 其功能包括调节碳水化合物、脂肪、蛋白质的代谢, 胆汁合成, 造血凝血及解毒等多个方面^[5]。研究证实, 肝脏内进行的各色生理活动几乎都受到生物钟的控制, 而生物节律的紊乱则会引起肝脏新陈代谢及相应功能的紊乱, 严重时可发展为代谢性疾病^[6-9]。随着现代生活节奏加快, 工作休息节律与生理节律的去同步化已成常态, 相关代谢疾病的发病率逐年攀升并呈年轻化趋势^[9], 故深入研发生物节律与肝脏代谢显得十分必要。本文结合近几年的相关科学报道, 主要介绍了肝脏生物节律的来源和调控机制, 总结了生理和病理条件下肝脏生物节律的变化, 重点阐述

了他们在调节葡萄糖、脂质、胆汁酸等代谢过程中所发挥的作用以及对某些疾病发生发展的潜在影响。

1 生物节律的产生及分子机制

哺乳动物的生活几乎无时无刻地受到生物节律的调控, 譬如睡眠觉醒周期^[10,11]。它使机体适应白天和黑夜, 让不同的组织器官在不同的时间段上发挥着各自的功能, 那么机体是如何被赋予时间特性的呢?

早在20世纪60年代, 时间生物学创始人之一Colin Pittendrigh就曾假设昼夜节律系统是由光敏感的“起搏器”时钟和外周从属的振荡器所组成^[12], 后来的研究也证实这一观点。哺乳动物视网膜感光器(视杆细胞和视锥细胞)将光能转化为电脉冲, 并通过视网膜神经节细胞将其传递至大脑, 表达光色素黑素的视网膜神经节细胞的子细胞对可见光谱具有特定的敏感性, 并直接将光信号传递到下丘脑区域, 即视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)。之后通过体液和神经调节, SCN将“时间信息”(也称为“给时器”)传递给其他组织器官以及细胞, 从而实现外周组织时间上的同步化^[13]。因此, 从解剖学上讲, 哺乳动物产生昼夜节律的系统是分级的, 通常将受光照限制的SCN称为核心生物钟, 它为机体内所有其他外围时钟设定了基线时间。最近几年, SCN的网络拓扑结构和其功能已成为人们日益关注的话题。已知人类的SCN大约由100000个神经元组成, 密布在SCN的中心和外周区域, 它们具有不同的联系方式, 神经递质谱和昼夜节律相位, 但是, 不同类型的神经元在SCN中如何分布, 相互之间如何识别以及对昼夜节律产生中所发挥的功能作用尚未可知, 有待研究^[14]。

生物钟是一种细胞自主的分子机制, 在分子水平上也是有层次的运行。细胞节律震荡使大量基因有节律地表达, 导致机体生理和行为的明显改变^[15]。研究发现人体所有细胞中的昼夜节律振荡依赖由生物钟基因组成的转录-翻译反馈环^[16]的调控(图1)。其中一条研究较为清楚的反馈环路涉及时钟基因(Period, Per)和隐花色素基因(Cryptochrome, Cry), 他们由转录激活因子CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput), NPAS2 (neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 2)和ARNT1 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocatorlike protein 1, 也称为BMAL1)激活, 形成CLOCK-BMAL1和NPAS2-BMAL1异二聚体, 这些复合物与启动子区的E-box元件(E-box elements)结合, 激活Per和Cry基因的转录, 其翻译得到的Per和Cry蛋白又被导入细胞核并抑制自身基因的转录^[16-18], 随后新的昼夜节律周期开始。第二个反馈环路则使得振荡机制更加稳固, 它由核受体亚家族1D (nuclear receptor subfamily 1 group D member, NR1D, 亦

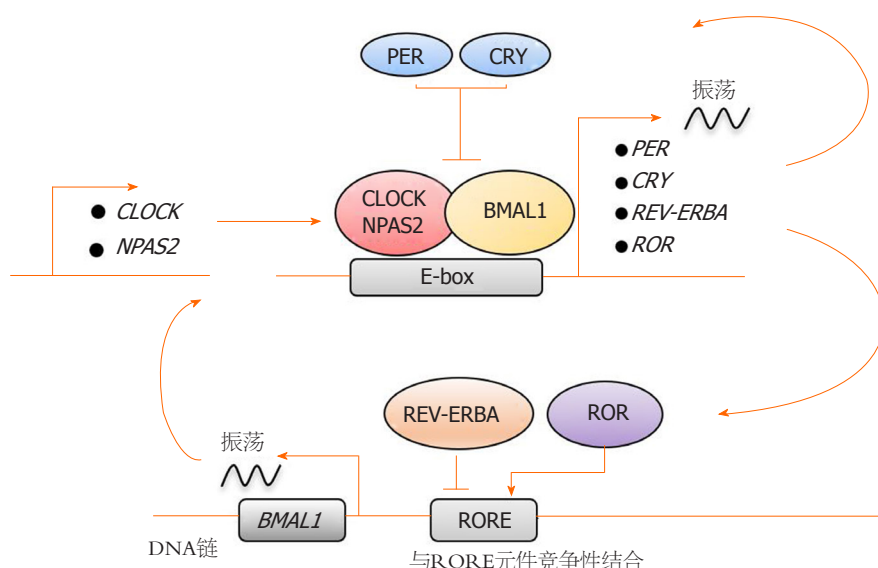


图1 核心时钟中典型的转录反馈回路。CLOCK-BMAL1和NPAS2-BMAL1异二聚体可激活PER, CRY, REV-ERBA, ROR基因的转录。PER和CRY蛋白反过来抑制CLOCK-BMAL1和NPAS2-BMAL1所依赖的转录。REV-ERBA和ROR蛋白可竞争性结合RORE以调控BMAL1基因的节律性转录。PER: 周期基因; CRY: 隐花色素基因; REV-ERBA: 核受体亚家族1D; ROR: RAR相关的孤儿受体; RORE: ROR反应元件结合位点; CLOCK: 时钟基因; NPAS2: 神经元PAS结构域蛋白2; BMAL1: 芳烃受体核转位蛋白1。

称为REV-ERBA)与RAR相关的孤儿受体(RAR related orphan receptor, ROR)家族组成, 它们同样由核心时钟激活, 并竞争性结合ROR反应元件结合位点(ROR response element binding sites, RORE), 以调控BMAL1基因的节律性表达。其中, REV-ERBA的结合抑制BMAL1转录, 属于负调控因子; 而ROR结合启动子区域可促进BMAL1的转录^[19]。此外, 最近研究还发现DECs的表达发挥了时钟基因的功能, 并且DECs可以通过与BMAL1结合或与CLOCK-BMAL1竞争结合E-box位点来抑制自身转录^[20], 这形成了第三条自主反馈环路。总之, 这些复杂的反馈回路产生了大约24 h的周期节律^[21], 我们称之为昼夜节律。

2 生物节律参与调控肝脏功能

核心钟基因可控制器官特异性的转录因子的节律性表达, 再通过这些特异性转录因子控制主要代谢调节因子及相关酶的表达^[5]。肝脏在维持全身代谢机能中发挥着不可替代的作用, 于是生物钟与肝脏功能的关系受到广泛关注。研究人员通过对小鼠进行一些高通量的生物节律过程研究, 以明确生物钟是否参与调节肝脏生理功能。这些研究涉及了顺反组^[22-25]、转录组^[26,27]、蛋白质组^[28-30]和脂质组^[31,32]等多个方面。其中, 顺反组分析^[22-25]显示这两个不同的mRNA谱系来源于昼夜节律振荡器, 可以定期募集或移除转录因子和共调节因子, 通过表观遗传修饰改变生物钟钟控基因(clock-controlled gene, CCG)的染色质状态, 从而调控基因转录以控制生物体节律。转录组分析揭示了肝脏中两个明显的转录峰, 它

们分别与休息期和活动期相对应^[33-37], 这很可能反应机体高度不同的生理需求, 比如肝脏介导的能量代谢和解毒活动。DNA修复, 核糖体生物发生, 自噬和内质网应激等细胞过程也受到昼夜调节, 一般集中在翻译后水平^[28-30]。总而言之, 这些研究大体揭示了生物钟对肝脏功能生理水平上的调控, 而调节失控则表现出有助于非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及其他代谢疾病发展的势头。

3 生物节律与肝脏葡萄糖代谢

肝脏是哺乳动物调节糖代谢的主要器官, 并与脑、胰腺、骨骼肌等器官协同维持体内血糖水平稳定^[5]。虽然直接的葡萄糖信号是机体适应血糖快速变化的关键, 但是生物钟似乎为此提供了有节奏的基线调节。譬如, 夜间饥饿后的食物摄取^[38]。研究表明, 生物钟通过同步各组织相关的糖代谢活动来维持葡萄糖稳态, 其中大脑中的中枢生物钟控制着休息-活动及饮食-禁食的节律, 产生节律性的营养吸收和信号传递, 而肝脏外周生物钟的作用可能是缓冲由这些节律性行为所引起血糖水平的周期性波动^[39]。

在机体活动期, 葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, Glut)和胰岛素受体的表达水平达到峰值^[27,40], 以应对摄食引起的血糖升高。在葡萄糖进入肝细胞后, 即被磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-Phosphate, G6P), 该产物可通过糖酵解或磷酸戊糖旁路被消耗掉, 当葡萄糖摄入过量时也可以通过糖原复合物的形式储存起来, 生物钟可调控上述所有过程^[34,41]。进入休息期, 体内葡萄

糖水平下降, 通常糖皮质激素可以刺激糖异生以产生葡萄糖维持机体所需, 而Cry可通过蛋白质间的相互作用抑制糖皮质激素受体来调控这一过程^[42,43]。此外, 隐花色素进一步调控糖异生以及胰高血糖素受体的信号转导, 主要机制如下: 胰高血糖素受体激活后通过G蛋白异源三聚体传递信号, 刺激环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生, cAMP可介导环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的节律性磷酸化及转录活性^[44], 进而CREB调节糖异生的关键酶——磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK1)的表达^[45]。隐花色素因负调控G蛋白异源三聚体从而抑制cAMP的积累, 间接降低了PCK1的表达(图2)。

另外, 葡萄糖代谢还受到核受体REV-ERBA的调控^[46]。REV-ERBA是核心生物钟的组分之一, 并且是肝生物钟及机体代谢的中央调节器^[47]。REV-ERBA通过CLOCK-BMAL1依赖的转录激活而有节奏的表达, 它与ROR α 和ROR γ 竞争结合时钟基因启动子区域中的RORE和DevDR2元件, 以反馈调控核心钟基因的表达^[48]。此外, REV-ERBA在靶基因启动子区的结合位点与肝特异性转录因子——肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF) 4 α 或HNF6结合, 通过组蛋白去乙酰基酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)及其他共阻遏物调节转录基因代谢, 例如, 长链脂肪酸延长酶5(Elongation of very long chain fatty acids protein 5, ELOVL5)或酰基辅酶A合成酶短链家族成员3(acyl-CoA synthetase short chain family member 3, ACS3)^[49]。由此可见, 肝脏生物钟通过多种机制协同维持生理状态下的葡萄糖水平。

我们知道, 机体内葡萄糖水平与胰岛素密切相关, 而胰岛素抵抗是2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病中关键的病理生理过程, 所以不难得到这样的假设, 即生物节律的紊乱可能是导致胰岛素抵抗的重要因素。其中, 最早的证据出现在上个世纪60年代, 人们发现2型糖尿病患者糖耐量日节律的改变^[50]。随后的研究表明时钟基因突变小鼠会患代谢综合征^[51], 非正常时间段(睡眠阶段)摄食会导致小鼠肥胖^[52], 昼夜节律失调导致人糖耐量下降^[53]等, 这些结论促生了昼夜节律假说的提出, 尤其对小鼠组织(如肝脏^[38,54]、胰腺^[55-57]、肌肉^[58,59]等)特异性基因敲除模型的研究进一步支持该假说。最近几年实验还观察到夜间光线暴露对葡萄糖代谢的影响。比如夜间昏暗的光线可以扰乱小鼠日常进食和行为活动节律, 导致其肥胖和糖耐量降低, 但在大鼠中尚未发现^[60-62]; 2017年一项对大鼠的研究报告发现环境光的波长会对葡萄糖耐量产生影响: 白光, 绿光可以降低糖耐量而非蓝光, 红光^[63]; 人类的观察结果与啮齿类动物

实验一致, 如明亮的环境光可直接降低健康个体胰岛素敏感性^[64]; 健康受试者在夜间保持清醒时, 明亮的光线会增加其血浆葡萄糖水平^[65]; 另外, 睡眠障碍, 社交时差及轮班工作等常见的可引起人类节律紊乱的原因也被证实会增加代谢性疾病的风险。如节律性睡眠障碍患者的睡眠不足可导致其糖耐量降低和高血糖^[66]; 轮班工人罹患2型糖尿病的风险增加, 增加程度与上夜班的次数相关^[67]; 昼夜节律失调降低了非轮班工人和慢性轮班工人的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[68-70]。综上可见, 无论何种原因导致的时钟节律紊乱均在组织水平上促进了胰岛素抵抗, 也促进了相关代谢性疾病的发生发展。对于胰岛素抵抗的治疗, 一方面人们试图通过改善光照, 调节睡眠时间等恢复机体正常的节律, 另一方面也期待可以找到提高生物钟基因表达量的分子来降低血糖水平并减轻饮食诱导的肥胖^[71]。就目前而言, REV-ERB α 激动剂SR9011及REV-ERB β 激动剂SR9009是具有希望的药物, 此外ROR激动剂和CRY稳定剂也被证明对治疗代谢性疾病有一定作用^[72-74], 它们在人体I期药物研究值得期待。

4 生物节律与肝脏胆汁酸代谢

肝脏是胆固醇转化为胆汁酸(bile acids, BAs)的主要场所, 肝细胞合成的胆汁酸主要促进肠道营养吸收, 此外它还是一种重要的信号分子^[75,76], 具有旁分泌和内分泌功能^[77]。譬如它是法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)以及G蛋白偶联受体TGR5(G-protein-coupled receptor TGR5)的生理性配体, 能激活一些信号通路(如丝裂原活化蛋白激酶通路^[75,76])。通过调节这些不同的信号网络, 胆汁酸不但能调节自身水平, 也能调控甘油三酯, 胆固醇和葡萄糖水平^[75,76]。

研究发现, 胆汁酸的合成, 调节胆汁酸的关键酶以及核受体均随昼夜节律而发生明显改变^[78-80]。其中, 胆汁酸合成主要受转录反馈环的调控, 该环路主要组分包括核受体FXR, SHP(small heterodimer partner)^[81]以及肠成纤维细胞生长因子15(intestinal fibroblast growth factor 15, FGF15, 在人类中是FGF19)^[82,83], 生物钟均参与调控上述组分^[84], 并共同驱使胆汁酸经典合成通路中的限速酶——胆固醇7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, Cyp7a1)的节律性转录。但FXR的节律对调节肝脏胆汁酸稳态贡献度大小仍然存在争议, 譬如在FXR缺失的小鼠和肠道特异性FXR^{-/-}小鼠中, 无法检测到FGF15和有机溶质转运体 α (organic solute transporter alpha, OST α)^[84,85], 但是Cyp7a1表达的昼夜节律在这两种模型中并没有改变。推测除FXR外, 可能存在其他途径参与胆汁酸稳态的调节。此外, Cyp7a1的表达还受到生物钟基因的调控。如肝

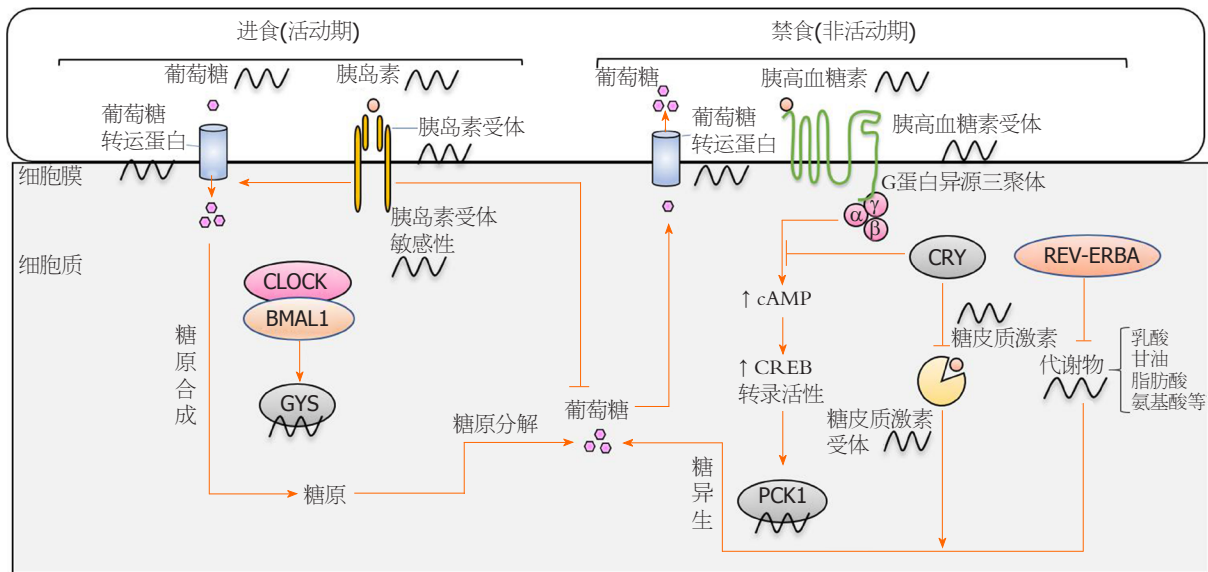


图 2 细胞内葡萄糖的昼夜节律代谢. GLUT是昼夜节律性表达的,在活动阶段可以有效的吸收葡萄糖,在休息阶段可释放葡萄糖.胰岛素信号可进一步刺激葡萄糖摄取.胰岛素受体的表达和敏感性受生物钟的调节.肝细胞和肌肉中的葡萄糖可有效地储存为糖原,该反应限速酶糖原合成酶2(glycogen synthase, GYS2)也处于节律控制之下. PCK1具有节律性,它受胰高血糖素调控,而胰高血糖素信号受到CRY蛋白的负调控.糖皮质激素可刺激糖异生,CRY蛋白可以抑制糖皮质激素受体影响上述过程.葡萄糖也可以由其他代谢物合成,这些代谢物在糖异生过程中受REV-ERBA的节律性调节. GLUT: 葡萄糖转运蛋白; GYS2: 糖原合成酶2; PCK1: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1; CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; cAMP: 环磷酸腺苷; CLOCK: 时钟基因; BMAL1: 芳烃受体核转位蛋白1; CRY: 隐花色素基因; REV-ERBA: 核受体亚家族1D.

脏CLOCK调控的,富含脯氨酸和酸性氨基酸(proline and acidic amino acid rich, PAR)的碱性亮氨酸拉链转录因子DBP控制着Cyp7a1的转录,在时间上限制其表达^[80]. REV-ERB α 也是调节胆固醇和胆汁酸代谢的关键因子,在REV-ERB α 缺乏的小鼠中, Cyp7a1的节律表达受到抑制^[86,87],其机制可能是通过调节E4bp4和Shp基因的转录,来调控Cyp7a1的表达^[86].最近的研究发现胆汁酸还是潜在的时间生物学信号,可以反过来影响生物钟分子.如2016年Govindarajan等^[88]人发现非结合胆汁酸显著改变了回结肠以及肝脏生物钟基因的表达水平,其中肝脏的昼夜节律调节器(如DBP)和相关基因(如Per2, Per3和Cry2)的表达发生了显著改变.随后人们又发现进食可诱导胆汁酸池组分的变化进而影响生物钟分子^[89].总之,这些机制共同作用使得机体在胆汁酸水平上产生了昼夜节律^[90].

昼夜节律调节胆汁酸稳态对于实现机体生理平衡至关重要,一旦失调(如限制进食、睡眠剥夺)就很可能导致胆汁淤积和代谢性疾病的发生^[91].有研究发现,限时喂养(time-restricted feeding, TRF)可以扰乱肝脏Cyp7a1 mRNA的节律表达,诱导血浆胆汁酸水平和组成的改变,影响脂质代谢,并导致代谢紊乱的发生^[89,92].而睡眠中断会诱导脂质蓄积和动员的失调,破坏胆汁酸稳态,增加诸如肥胖、胰岛素抵抗等代谢障碍的风险^[93].尽管越来越多的证据证实胆汁酸水平具有昼夜节律,但究其运输节律及诱导代谢性疾病的分子机理上

(尤其是时间病理学)仍然需要更多研究.

5 生物节律与肝脏脂质代谢

肝脏主要通过调节脂肪酸从头合成及氧化、脂蛋白合成、脂质吸收转化来参与脂质代谢.由Turek等^[51]人开创性研究显示:生物钟基因突变的小鼠,血液中胆固醇和甘油三酯含量升高.此后,人们对小鼠模型进行了大量有关生物钟的实验.

针对小鼠CLOCK基因的研究发现其可以影响肝脏脂质的代谢. CLOCK突变(Clock^{mt/mt})小鼠高表达微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal-triglycerid transfer protein, MTP),其机制主要是由于CLOCK蛋白能够上调小异源二聚体伴侣SHP以负向调控MTP的表达,其中SHP通过与MTP启动子上的HNF4 α /肝核受体同源物1(liver nuclear receptor homolog 1, LRH-1)结合以抑制MTP的表达^[94].此外,在Clock^{mt/mt}小鼠中参与脂质吸收的基因其表达并未显示昼夜节律,对限制喂养也没有反应^[94,95],而表现出与甘油三酯合成和脂解相关基因节律性表达的改变^[96-98].

针对小鼠体内BMAL1的研究发现其也可调节脂肪的合成、分解、储存及利用.缺乏BMAL1的小鼠表现如下:(1)血浆甘油三酯的日节律紊乱^[99];(2)几种关键的成脂因子表达降低^[100],如PPAR γ 、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白2(adipocyte fatty acid-binding protein 2, aP2)、CCAAT/增强子结合蛋白 α [CCAAT/enhancer-binding

protein α , (C/EBP) α]、SREBP-1a和FAS; (3)脂肪组织未表现出脂解基因相关的节律振荡, 如Hsl和Atgl, 表明BMAL1参与脂解过程^[97]; (4)脂肪储存和利用方面的损害, 如循环中游离脂肪酸水平增加, 诱导肝脏和骨骼肌中异位脂肪的形成。此外, 缺乏BMAL1的小鼠呼吸商很高, 意味着BMAL1在利用脂肪参与能量代谢上面发挥了作用^[101]。

针对小鼠体内BMAL1主要抑制因子REV-ERB α 的研究发现, 缺乏REV-ERB α 的小鼠表现出脂质代谢和胆汁酸代谢受损^[102,103]。其中, REV-ERB α 的调节功能受核受体辅助抑制因子1 (nuclear receptor co-repressor 1, NCoR1)的控制, 它通过激活HDAC3的一个亚基来抑制目标基因(如BMAL1等)的转录^[104]。REV-ERB α 和NCoR1募集与HDAC3募集同步, 其中HDAC3的募集在明暗时期分别具有高低效率^[100]。在暗期, 低浓度的REV-ERB α 降低了HDAC3与肝脏代谢基因的关联, 有利于脂质的生物合成和储存。在光期, 高水平的REV-ERB α 增加了HDAC3与肝脏代谢基因的关联, 从而减少了脂质的生物合成。一旦小鼠肝脏中REV-ERB α 或HDAC3的缺失, 则会导致高甘油三酯血症和肝脏脂肪变性^[105]。

Per和Cry基因也参与调节脂质代谢, 如缺乏Per1和/或Per2的小鼠血浆甘油三酯水平降低^[32,106]。对Per2敲除小鼠的研究表明, Per2可以阻断PPAR γ 招募启动子而对其发挥抑制作用^[106]。Cry基因缺乏会增加饮食诱导肥胖的易感性, 如高脂饮食的Cry1/2^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比更快且更容易出现肥胖, 且其白色脂肪组织中脂质摄取和脂肪生成相关基因的表达上调, 如Fas, Acc1, Acs14, Dgat1, Dgat 2等^[107]。

以上这些实验均发现了脂肪酸、甘油三酯及胆固醇的水平可由生物钟组分的突变而发生改变, 也证实了生物钟基因是脂质代谢的关键调节剂^[106,108,109]。不难发现, 一旦机体昼夜节律紊乱, 必然导致脂质代谢失调从而加速肥胖甚至代谢性疾病的发生发展^[9,110-112], 这一观点已在动物身上得到验证。如CLOCK突变和BMAL1敲除的小鼠都表现出葡萄糖耐量下降, 胰岛素分泌减少, 高脂饮食的敏感度增加, 食欲亢进并且超重^[55,113]。Per突变的果蝇可检测到脂质代谢中间体的变化(如二酰甘油和酰基肉碱)以及饥饿敏感性的增加^[111]。此外对于人类而言, 还有其他证据暗示上述观点。如长期夜间光照导致节律紊乱的患者可伴有脂质代谢紊乱^[114]; 吃夜宵的频率与肥胖和体重指数(body mass indexes, BMI)的升高呈正相关^[115]; 还有因社交时差导致节律紊乱者, 其平均BMI更高, 脂肪含量也更高^[116]。反过来, 肥胖患者的BMAL1, Cry1, Cry2和Per2基因在明(昼)相表达显著增加, 暗(夜)相表达显著下调, 提示生物钟基因及其下游

通路的表达也受到脂质代谢紊乱的反馈影响^[117]。目前对于改善生物节律, 减轻脂肪蓄积降低, 患病风险的策略有如下几点: 首先是限制进食时间, 如对生物钟基因突变小鼠限时喂养(在活动阶段10 h可以进食)可以恢复其新陈代谢节律, 保护其免于肥胖^[118]。其次是营养调节, 改变膳食比例。如投喂蛋白含量较高, 碳水化合物含量较低的食物可以促进小鼠肝肾多个时钟基因的表达节律, 增加了BMAL1和Cry1的平均表达量^[119]; 减少饱和脂肪酸(SFA)的摄入或者增加多不饱和脂肪酸(PUFA)的摄入, 比如Omega-3 PUFA, 它甚至被建议作为NAFLD的潜在治疗剂^[120]; 还有最近的DHA^[121,122], 它可以克服由高脂饮食引起的小鼠脂质代谢昼夜节律紊乱^[123]。此外, 人为补充一些激素可能具有效果, 如褪黑素可以改善高脂喂养小鼠肠道菌群的昼夜节律^[124], 具有一定抗肥胖功效。不过遗憾的是, 上述种种有前景的措施, 其潜在机制尚未明确, 应用人体效果如何仍需进一步研究。

6 生物节律与肝脏蛋白质代谢

饮食摄入的蛋白质通常在小肠中被降解为氨基酸, 并被吸收运输到肝脏^[125]。氨基酸可用于糖异生, 合成蛋白质, 生成活性分子(如甲硫氨酸腺苷酸化所产生的SAM)以及降解释放出氨参与尿素循环, 所以细胞中的氨基酸很少在保持游离状态。在进食状态下, 胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)下游激酶AKT激活mTOR-S6激酶途径以促进蛋白质翻译, AKT或S6K1还可以使BMAL1磷酸化, 并将其招募到翻译复合物中, 促进复合物的活性^[126,127]。由于核糖体生物合成^[128]和mRNA特定亚组的优先翻译^[129]是受昼夜节律调控的, 所以蛋白质合成也具有普遍节律, 尤其在合成体内许多重要分泌蛋白上(如白蛋白, 视黄醇结合蛋白, 甲状腺素运载蛋白等), 它们对肝脏功能而言特别重要。

在夜间禁食期间, 肌肉和肝细胞中的转录因子KLF15可以介导下游酶的节律表达, 这些酶参与了肌肉中氨基酸的动员, 并在肝脏中用于糖异生和尿素循环中氨的再利用^[130]。因此, 血浆中总氨基酸, 支链氨基酸和尿素的水平在人体中表现出昼夜节律, 并在夜间达到峰值^[130]。当给予KLF15^{-/-}小鼠富含蛋白质饮食时, 它们出现了急性代谢紊乱(如低血糖, 高氨血症和尿素生成受损), 从而证明了对氨基酸代谢的重要性^[130]。此外, 最近研究发现支链氨基酸可通过PI3K-AKT途径负调控KLF15表达^[131], 提示了氨基酸在调节代谢方面的潜在机制。

7 结论

过去二十年, 人们对昼夜节律, 能量代谢和激素稳态之间关系的认识逐步增加, 进而揭示了核心生物钟在协调

周围器官生物钟的作用, 并且还发现了既与昼夜节律相关又与代谢调节相关的若干基因. 可以肯定, 昼夜节律是人类生理平衡的重要组分, 而任何串扰都可能打破这种微妙的平衡, 甚至导致严重的病理改变. 即使目前已证实昼夜节律失调与某些疾病发生率攀升有关, 却也很难评估昼夜节律紊乱在这些疾病发展中所占的比重. 因此, 我们需要更多的研究去深入了解生物节律参与代谢、致病过程的分子途径, 这不仅为治疗提供靶点, 还为预防代谢性疾病创造了机遇, 也有益于改善公众健康, 合理指导疾病的预防和健康保健.

8 参考文献

- Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 581-591 [PMID: 21320597 DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.02.003]
- Rana S, Mahmood S. Circadian rhythm and its role in malignancy. *J Circadian Rhythms* 2010; 8: 3 [PMID: 20353609 DOI: 10.1186/1740-3391-8-3]
- Caufriez A, Leproult R, Copinschi G. Circadian profiles of progesterone, gonadotropins, cortisol and corticotropin in cycling and postmenopausal women. *Chronobiol Int* 2018; 35: 72-79 [PMID: 29111782 DOI: 10.1080/07420528.2017.1381971]
- Daut RA, Hartsock MJ, Tomczak AC, Watkins LR, Spencer RL, Maier SF, Fonken LK. Circadian misalignment has differential effects on affective behavior following exposure to controllable or uncontrollable stress. *Behav Brain Res* 2019; 359: 440-445 [PMID: 30312639 DOI: 10.1016/j.bbr.2018.10.013]
- Reinke H, Asher G. Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. *Gastroenterology* 2016; 150: 574-580 [PMID: 26657326 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.043]
- Wayland J, Shah F, Samuels K, Seward T, Schroder E, Delisle BP. Disrupting the Circadian Clock Mechanism in Cardiomyocytes Exacerbates the LQT3-related Phenotype in Scn5a(Delta KPQ/+) Mice. *Biophys J* 2020; 118: 103a-a
- Allen NC, Philip NH, Hui L, Zhou X, Franklin RA, Kong Y, Medzhitov R. Desynchronization of the molecular clock contributes to the heterogeneity of the inflammatory response. *Sci Signal* 2019; 12 [PMID: 30837303 DOI: 10.1126/scisignal.aau1851]
- Kuehn BM. Resetting the Circadian Clock Might Boost Metabolic Health. *JAMA* 2017; 317: 1303-1305 [PMID: 28296999 DOI: 10.1001/jama.2017.0653]
- Hernández-García J, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Alterations of circadian rhythms and their impact on obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 1038-1047 [PMID: 30633544 DOI: 10.1080/10408398.2018.1556579]
- Czeisler CA. SLEEP. Measuring the passage of brain time. *Science* 2016; 353: 648-649 [PMID: 27516585 DOI: 10.1126/science.aah5402]
- Potter GD, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev* 2016; 37: 584-608 [PMID: 27763782 DOI: 10.1210/er.2016-1083]
- PITTENDRIGH CS. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1960; 25: 159-184 [PMID: 13736116 DOI: 10.1101/sqb.1960.025.01.015]
- Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 551-577 [PMID: 20148688 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919]
- Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. The Mammalian Circadian Timing System and the Suprachiasmatic Nucleus as Its Pacemaker. *Biology (Basel)* 2019; 8 [PMID: 30862123 DOI: 10.3390/biology8010013]
- Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med* 2015; 277: 513-527 [PMID: 25599827 DOI: 10.1111/joim.12347]
- Schibler U. Oxidation of CLOCK boosts circadian rhythms. *Nat Cell Biol* 2019; 21: 1464-1465 [PMID: 31768047 DOI: 10.1038/s41556-019-0430-2]
- Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941 [PMID: 12198538 DOI: 10.1038/nature00965]
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 764-775 [PMID: 18802415 DOI: 10.1038/nrg2430]
- Guillaumond F, Dardente H, Giguère V, Cermakian N. Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 391-403 [PMID: 16267379 DOI: 10.1177/0748730405277232]
- Sato F, Kohsaka A, Bhawal UK, Muragaki Y. Potential Roles of Dec and Bmal1 Genes in Interconnecting Circadian Clock and Energy Metabolism. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29518061 DOI: 10.3390/ijms19030781]
- Gooley JJ. Circadian regulation of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* 2016; 75: 440-450 [PMID: 27225642 DOI: 10.1017/S0029665116000288]
- Koike N, Yoo SH, Huang HC, Kumar V, Lee C, Kim TK, Takahashi JS. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science* 2012; 338: 349-354 [PMID: 22936566 DOI: 10.1126/science.1226339]
- Rey G, Cesbron F, Rougemont J, Reinke H, Brunner M, Naef F. Genome-wide and phase-specific DNA-binding rhythms of BMAL1 control circadian output functions in mouse liver. *PLoS Biol* 2011; 9: e1000595 [PMID: 21364973 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000595]
- Cho H, Zhao X, Hatori M, Yu RT, Barish GD, Lam MT, Chong LW, DiTacchio L, Atkins AR, Glass CK, Liddle C, Auwerx J, Downes M, Panda S, Evans RM. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature* 2012; 485: 123-127 [PMID: 22460952 DOI: 10.1038/nature11048]
- Fang B, Everett LJ, Jager J, Briggs E, Armour SM, Feng D, Roy A, Gerhart-Hines Z, Sun Z, Lazar MA. Circadian enhancers coordinate multiple phases of rhythmic gene transcription in vivo. *Cell* 2014; 159: 1140-1152 [PMID: 25416951 DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.022]
- Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schultz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-320 [DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00722-5]
- Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002; 417: 78-83 [PMID: 11967526 DOI: 10.1038/nature744]
- Robles MS, Cox J, Mann M. In-vivo quantitative proteomics reveals a key contribution of post-transcriptional mechanisms to the circadian regulation of liver metabolism. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004047 [PMID: 24391516 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004047]
- Mauvoisin D, Wang J, Jouffe C, Martin E, Atger F, Waridel P,

- Quadroni M, Gachon F, Naef F. Circadian clock-dependent and -independent rhythmic proteomes implement distinct diurnal functions in mouse liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 167-172 [PMID: 24344304 DOI: 10.1073/pnas.1314066111]
- 30 Wang J, Mauvoisin D, Martin E, Atger F, Galindo AN, Dayon L, Sizzano F, Palini A, Kussmann M, Waridel P, Quadroni M, Dulić V, Naef F, Gachon F. Nuclear Proteomics Uncovers Diurnal Regulatory Landscapes in Mouse Liver. *Cell Metab* 2017; 25: 102-117 [PMID: 27818260 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.003]
- 31 Aviram R, Manella G, Kopelman N, Neufeld-Cohen A, Zwighaft Z, Elimelech M, Adamovich Y, Golik M, Wang C, Han X, Asher G. Lipidomics Analyses Reveal Temporal and Spatial Lipid Organization and Uncover Daily Oscillations in Intracellular Organelles. *Mol Cell* 2016; 62: 636-648 [PMID: 27161994 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.04.002]
- 32 Adamovich Y, Roussio-Noori L, Zwighaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, Kraut-Cohen J, Wang M, Han X, Asher G. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab* 2014; 19: 319-330 [PMID: 24506873 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.016]
- 33 Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab* 2011; 13: 125-137 [PMID: 21284980 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.01.006]
- 34 Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013; 93: 107-135 [PMID: 23303907 DOI: 10.1152/physrev.00016.2012]
- 35 Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature* 2012; 491: 348-356 [PMID: 23151577 DOI: 10.1038/nature11704]
- 36 Feng D, Lazar MA. Clocks, metabolism, and the epigenome. *Mol Cell* 2012; 47: 158-167 [PMID: 22841001 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.06.026]
- 37 Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 2015; 161: 84-92 [PMID: 25815987 DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.015]
- 38 Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15172-15177 [PMID: 18779586 DOI: 10.1073/pnas.0806717105]
- 39 Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab* 2014; 3: 372-383 [PMID: 24944897 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.03.002]
- 40 Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schultz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-320 [PMID: 12015981 DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00722-5]
- 41 Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science* 2016; 354: 1008-1015 [PMID: 27885007 DOI: 10.1126/science.aah4967]
- 42 Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, Barish GD, Uhlenhaut NH, Jonker JW, Downes M, Evans RM. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature* 2011; 480: 552-556 [PMID: 22170608 DOI: 10.1038/nature10700]
- 43 So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 17582-17587 [PMID: 19805059 DOI: 10.1073/pnas.0909733106]
- 44 Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 21453-21458 [PMID: 19940241 DOI: 10.1073/pnas.0909591106]
- 45 Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nusinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M, Kay SA. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 2010; 16: 1152-1156 [PMID: 20852621 DOI: 10.1038/nm.2214]
- 46 Yin L, Wu N, Curtin JC, Qatanani M, Szwergold NR, Reid RA, Waitt GM, Parks DJ, Pearce KH, Wisely GB, Lazar MA. Rev-erb α , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science* 2007; 318: 1786-1789 [PMID: 18006707 DOI: 10.1126/science.1150179]
- 47 Yin L, Wu N, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb α : a heme receptor that coordinates circadian rhythm and metabolism. *Nucl Recept Signal* 2010; 8: e001 [PMID: 20414452 DOI: 10.1621/nrs.08001]
- 48 Preitner N, Brown S, Ripperger J, Le-Minh N, Damiola F, Schibler U. Orphan nuclear receptors, molecular clockwork, and the entrainment of peripheral oscillators. *Novartis Found Symp* 2003; 253: 89-99; discussion 99-109 [PMID: 14712916]
- 49 Zhang Y, Fang B, Emmett MJ, Damle M, Sun Z, Feng D, Armour SM, Remsberg JR, Jager J, Soccio RE, Steger DJ, Lazar MA. GENE REGULATION. Discrete functions of nuclear receptor Rev-erb α couple metabolism to the clock. *Science* 2015; 348: 1488-1492 [PMID: 26044300 DOI: 10.1126/science.aab3021]
- 50 Jarrett RJ, Keen H. Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969; 2: 341-344 [PMID: 5768458 DOI: 10.1136/bmj.2.5653.341]
- 51 Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043-1045 [PMID: 15845877 DOI: 10.1126/science.1108750]
- 52 Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 2100-2102 [PMID: 19730426 DOI: 10.1038/oby.2009.264]
- 53 Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4453-4458 [PMID: 19255424 DOI: 10.1073/pnas.0808180106]
- 54 Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK, Unluturk U, Li X, Kong X, Hyde AL, Gangl MR, Mair WB, Lee CH. Hepatic Bmal1 Regulates Rhythmic Mitochondrial Dynamics and Promotes Metabolic Fitness. *Cell Metab* 2015; 22: 709-720 [PMID: 26365180 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.006]
- 55 Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010; 466: 627-631 [PMID: 20562852 DOI: 10.1038/nature09253]
- 56 Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM, Schipma MJ, Hutchison AL, Taguchi A, Peek CB, Hong H, Huang W, Omura C, Allred AL, Bradfield CA, Dinner AR, Barish GD, Bass J. Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science* 2015; 350: aac4250 [PMID: 26542580 DOI: 10.1126/science.aac4250]
- 57 Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia* 2011; 54: 120-124 [PMID: 20890745 DOI: 10.1007/s00125-010-1920-8]
- 58 Harfmann BD, Schroder EA, Kachman MT, Hodge BA, Zhang X, Esser KA. Muscle-specific loss of Bmal1 leads to

- disrupted tissue glucose metabolism and systemic glucose homeostasis. *Skelet Muscle* 2016; 6: 12 [PMID: 27486508 DOI: 10.1186/s13395-016-0082-x]
- 59 Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Bienes RS, Tagliazucchi GM, Patel VR, Forcato M, Paz MI, Gudiksen A, Solagna F, Albiero M, Moretti I, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P, Rizzuto R, Biciato S, Pilegaard H, Blaauw B, Schiaffino S. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Mol Metab* 2014; 3: 29-41 [PMID: 24567902 DOI: 10.1016/j.molmet.2013.10.005]
 - 60 Stenvers DJ, van Dorp R, Foppen E, Mendoza J, Opperhuizen AL, Fliers E, Bisschop PH, Meijer JH, Kalsbeek A, Deboer T. Dim light at night disturbs the daily sleep-wake cycle in the rat. *Sci Rep* 2016; 6: 35662 [PMID: 27762290 DOI: 10.1038/srep35662]
 - 61 Fonken LK, Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev* 2014; 35: 648-670 [PMID: 24673196 DOI: 10.1210/er.2013-1051]
 - 62 Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, Nelson RJ. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18664-18669 [PMID: 20937863 DOI: 10.1073/pnas.1008734107]
 - 63 Opperhuizen AL, Stenvers DJ, Jansen RD, Foppen E, Fliers E, Kalsbeek A. Light at night acutely impairs glucose tolerance in a time-, intensity- and wavelength-dependent manner in rats. *Diabetologia* 2017; 60: 1333-1343 [PMID: 28374068 DOI: 10.1007/s00125-017-4262-y]
 - 64 Cheung IN, Zee PC, Shalman D, Malkani RG, Kang J, Reid KJ. Morning and Evening Blue-Enriched Light Exposure Alters Metabolic Function in Normal Weight Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0155601 [PMID: 27191727 DOI: 10.1371/journal.pone.0155601]
 - 65 Albreiki MS, Middleton B, Hampton SM. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocr Connect* 2017; 6: 100-110 [PMID: 28270559 DOI: 10.1530/EC-16-0097]
 - 66 Toyoura M, Miike T, Tajima S, Matsuzawa S, Konishi Y. Inadequate sleep as a contributor to impaired glucose tolerance: A cross-sectional study in children, adolescents, and young adults with circadian rhythm sleep-wake disorder. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 557-564 [PMID: 32134542 DOI: 10.1111/pedi.13003]
 - 67 Vetter C, Dashi HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, Saxena R, Scheer FAJL. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care* 2018; 41: 762-769 [PMID: 29440150 DOI: 10.2337/dc17-1933]
 - 68 Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 2014; 63: 1860-1869 [PMID: 24458353 DOI: 10.2337/db13-1546]
 - 69 Qian J, Dalla Man C, Morris CJ, Cobelli C, Scheer FAJL. Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2481-2485 [PMID: 29862620 DOI: 10.1111/dom.13391]
 - 70 Wefers J, van Moorsel D, Hansen J, Connell NJ, Havekes B, Hoeks J, van Marken Lichtenbelt WD, Duez H, Phielix E, Kalsbeek A, Boekschoten MV, Hooiveld GJ, Hesselink MKC, Kersten S, Staels B, Scheer FAJL, Schrauwen P. Circadian misalignment induces fatty acid metabolism gene profiles and compromises insulin sensitivity in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 7789-7794 [PMID: 29987027 DOI: 10.1073/pnas.1722295115]
 - 71 Chen Z, Yoo SH, Takahashi JS. Development and Therapeutic Potential of Small-Molecule Modulators of Circadian Systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018; 58: 231-252 [PMID: 28968186 DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052645]
 - 72 He B, Nohara K, Park N, Park YS, Guillory B, Zhao Z, Garcia JM, Koike N, Lee CC, Takahashi JS, Yoo SH, Chen Z. The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2016; 23: 610-621 [PMID: 27076076 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.007]
 - 73 Humphries PS, Bersot R, Kincaid J, Mabery E, McCluskie K, Park T, Renner T, Riegler E, Steinfeld T, Turtle ED, Wei ZL, Willis E. Carbazole-containing sulfonamides and sulfamides: Discovery of cryptochrome modulators as antidiabetic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2016; 26: 757-760 [PMID: 26778255 DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.12.102]
 - 74 Humphries PS, Bersot R, Kincaid J, Mabery E, McCluskie K, Park T, Renner T, Riegler E, Steinfeld T, Turtle ED, Wei ZL, Willis E. Carbazole-containing amides and ureas: Discovery of cryptochrome modulators as antihyperglycemic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2018; 28: 293-297 [PMID: 29292223 DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.12.051]
 - 75 Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 678-693 [PMID: 18670431 DOI: 10.1038/nrd2619]
 - 76 Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 1679-1694.e3 [PMID: 28214524 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.055]
 - 77 Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 227-241 [PMID: 30635659 DOI: 10.1038/s41580-018-0096-9]
 - 78 Duane WC, Gilbertstadt ML, Wiegand DM. Diurnal rhythms of bile acid production in the rat. *Am J Physiol* 1979; 236: R175-R179 [PMID: 426094 DOI: 10.1152/ajpregu.1979.236.3.R175]
 - 79 Bookout AL, Jeong Y, Downes M, Yu RT, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell* 2006; 126: 789-799 [PMID: 16923397 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.049]
 - 80 Lavery DJ, Schibler U. Circadian transcription of the cholesterol 7 alpha hydroxylase gene may involve the liver-enriched bZIP protein DBP. *Genes Dev* 1993; 7: 1871-1884 [PMID: 8405996 DOI: 10.1101/gad.7.10.1871]
 - 81 Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006; 126: 801-810 [PMID: 16923398 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.050]
 - 82 Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 181-205 [PMID: 26667070 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331]
 - 83 Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy. *Liver Res* 2017; 1: 3-9 [PMID: 29104811 DOI: 10.1016/j.livres.2017.05.001]
 - 84 Stroeve JH, Brufau G, Stellaard F, Gonzalez FJ, Staels B, Kuipers F. Intestinal FXR-mediated FGF15 production contributes to diurnal control of hepatic bile acid synthesis in mice. *Lab Invest* 2010; 90: 1457-1467 [PMID: 20531290 DOI: 10.1038/labinvest.2010.107]
 - 85 Zhang YK, Guo GL, Klaassen CD. Diurnal variations of mouse plasma and hepatic bile acid concentrations as well as expression of biosynthetic enzymes and transporters. *PLoS One* 2011; 6: e16683 [PMID: 21346810 DOI: 10.1371/journal.

- pone.0016683]
- 86 Duez H, van der Veen JN, Duhem C, Pourcet B, Touvier T, Fontaine C, Derudas B, Baugé E, Havinga R, Bloks VW, Wolters H, van der Sluijs FH, Vennström B, Kuipers F, Staels B. Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α . *Gastroenterology* 2008; 135: 689-698 [PMID: 18565334 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.035]
 - 87 Zhang T, Zhao M, Lu D, Wang S, Yu F, Guo L, Wen S, Wu B. REV-ERB α Regulates CYP7A1 Through Repression of Liver Receptor Homolog-1. *Drug Metab Dispos* 2018; 46: 248-258 [PMID: 29237721 DOI: 10.1124/dmd.117.078105]
 - 88 Govindarajan K, MacSharry J, Casey PG, Shanahan F, Joyce SA, Gahan CG. Unconjugated Bile Acids Influence Expression of Circadian Genes: A Potential Mechanism for Microbe-Host Crosstalk. *PLoS One* 2016; 11: e0167319 [PMID: 27907092 DOI: 10.1371/journal.pone.0167319]
 - 89 Eggink HM, Oosterman JE, de Goede P, de Vries EM, Foppen E, Koehorst M, Groen AK, Boelen A, Romijn JA, la Fleur SE, Soeters MR, Kalsbeek A. Complex interaction between circadian rhythm and diet on bile acid homeostasis in male rats. *Chronobiol Int* 2017; 34: 1339-1353 [PMID: 29028359 DOI: 10.1080/07420528.2017.1363226]
 - 90 Duane WC, Levitt DG, Mueller SM, Behrens JC. Regulation of bile acid synthesis in man. Presence of a diurnal rhythm. *J Clin Invest* 1983; 72: 1930-1936 [PMID: 6417166 DOI: 10.1172/JCI111157]
 - 91 Li T, Franc JM, Boehme S, Ochoa A, Zhang Y, Klaassen CD, Erickson SK, Chiang JY. Glucose and insulin induction of bile acid synthesis: mechanisms and implication in diabetes and obesity. *J Biol Chem* 2012; 287: 1861-1873 [PMID: 22144677 DOI: 10.1074/jbc.M111.305789]
 - 92 Chaix A, Zarrinpar A. The effects of time-restricted feeding on lipid metabolism and adiposity. *Adipocyte* 2015; 4: 319-324 [PMID: 26451290 DOI: 10.1080/21623945.2015.1025184]
 - 93 Husse J, Hintze SC, Eichele G, Lehnert H, Oster H. Circadian clock genes Per1 and Per2 regulate the response of metabolism-associated transcripts to sleep disruption. *PLoS One* 2012; 7: e52983 [PMID: 23285241 DOI: 10.1371/journal.pone.0052983]
 - 94 Pan X, Zhang Y, Wang L, Hussain MM. Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP. *Cell Metab* 2010; 12: 174-186 [PMID: 20674862 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.05.014]
 - 95 Pan X, Hussain MM. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *J Lipid Res* 2009; 50: 1800-1813 [PMID: 19387090 DOI: 10.1194/jlr.M900085-JLR200]
 - 96 Kudo T, Tamagawa T, Kawashima M, Mito N, Shibata S. Attenuating effect of clock mutation on triglyceride contents in the ICR mouse liver under a high-fat diet. *J Biol Rhythms* 2007; 22: 312-323 [PMID: 17660448 DOI: 10.1177/0748730407302625]
 - 97 Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes* 2013; 62: 2195-2203 [PMID: 23434933 DOI: 10.2337/db12-1449]
 - 98 Tsai JY, Kienesberger PC, Puliniikunnil T, Sailors MH, Durgan DJ, Villegas-Montoya C, Jahoor A, Gonzalez R, Garvey ME, Boland B, Blasier Z, McElfresh TA, Nannegari V, Chow CW, Heird WC, Chandler MP, Dyck JR, Bray MS, Young ME. Direct regulation of myocardial triglyceride metabolism by the cardiomyocyte circadian clock. *J Biol Chem* 2010; 285: 2918-2929 [PMID: 19940111 DOI: 10.1074/jbc.M109.077800]
 - 99 Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, Fitzgerald GA. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004; 2: e377 [PMID: 15523558 DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377]
 - 100 Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418 Pt 1: 74-88 [PMID: 25662277 DOI: 10.1016/j.mce.2015.01.024]
 - 101 Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, Ichihashi Y, Nakadaira Y, Kobayashi M, Tezuka M, Kosuge Y, Ishige K, Ito Y, Komiyama K, Okamatsu-Ogura Y, Kimura K, Saito M. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One* 2011; 6: e25231 [PMID: 21966465 DOI: 10.1371/journal.pone.0025231]
 - 102 Fontaine C, Dubois G, Duguay Y, Helledie T, Vu-Dac N, Gervois P, Soncin F, Mandrup S, Fruchart JC, Fruchart-Najib J, Staels B. The orphan nuclear receptor Rev-Erb α is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003; 278: 37672-37680 [PMID: 12821652 DOI: 10.1074/jbc.M304664200]
 - 103 Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, Moschetta A, Schibler U. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol* 2009; 7: e1000181 [PMID: 19721697 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000181]
 - 104 Alenghat T, Meyers K, Mullican SE, Leitner K, Adeniji-Adele A, Avila J, Bucan M, Ahima RS, Kaestner KH, Lazar MA. Nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 govern circadian metabolic physiology. *Nature* 2008; 456: 997-1000 [PMID: 19037247 DOI: 10.1038/nature07541]
 - 105 Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, Liu XS, Lazar MA. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science* 2011; 331: 1315-1319 [PMID: 21393543 DOI: 10.1126/science.1198125]
 - 106 Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH, Granneman JG, Piomelli D, Leff T, Sassone-Corsi P. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metab* 2010; 12: 509-520 [PMID: 21035761 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.10.005]
 - 107 Barclay JL, Shostak A, Leliavski A, Tsang AH, Jöhren O, Müller-Fielitz H, Landgraf D, Naujokat N, van der Horst GT, Oster H. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E1053-E1063 [PMID: 23531614 DOI: 10.1152/ajpendo.00512.2012]
 - 108 Paschos GK, Ibrahim S, Song WL, Kunieda T, Grant G, Reyes TM, Bradfield CA, Vaughan CH, Eiden M, Masoodi M, Griffin JL, Wang F, Lawson JA, Fitzgerald GA. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl. *Nat Med* 2012; 18: 1768-1777 [PMID: 23142819 DOI: 10.1038/nm.2979]
 - 109 Bugge A, Feng D, Everett LJ, Briggs ER, Mullican SE, Wang F, Jager J, Lazar MA. Rev-erba and Rev-erb β coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev* 2012; 26: 657-667 [PMID: 22474260 DOI: 10.1101/gad.186858.112]
 - 110 Villanueva JE, Livelio C, Trujillo AS, Chandran S, Woodworth B, Andrade L, Le HD, Manor U, Panda S, Melkani GC. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun* 2019; 10: 2700 [PMID: 31221967 DOI: 10.1038/s41467-019-10563-9]
 - 111 Schäbler S, Amatobi KM, Horn M, Rieger D, Helfrich-Förster C, Mueller MJ, Wegener C, Fekete A. Loss of function in the Drosophila clock gene period results in altered intermediary lipid metabolism and increased susceptibility to starvation. *Cell Mol Life Sci* 2020 [PMID: 31960114 DOI: 10.1007/s00018-

- 019-03441-6]
- 112 Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, Wolfe L, Siddique J, Santostasi G, Zee PC. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 203-209 [PMID: 27795550 DOI: 10.1038/ijo.2016.194]
 - 113 Meyer-Kovac J, Kolbe I, Ehrhardt L, Leliavski A, Husse J, Salinas G, Lingner T, Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Hepatic gene therapy rescues high-fat diet responses in circadian *Clock* mutant mice. *Mol Metab* 2017; 6: 512-523 [PMID: 28580282 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.03.008]
 - 114 Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci* 2017; 173: 94-106 [PMID: 28214594 DOI: 10.1016/j.lfs.2017.02.008]
 - 115 Nedeltcheva AV, Scheer FA. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 293-298 [PMID: 24937041 DOI: 10.1097/MED.0000000000000082]
 - 116 Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, Caspi A. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 842-848 [PMID: 25601363 DOI: 10.1038/ijo.2014.201]
 - 117 Tahira K, Ueno T, Fukuda N, Aoyama T, Tsunemi A, Matsumoto S, Nagura C, Matsumoto T, Soma M, Shimba S, Matsumoto Y. Obesity alters the expression profile of clock genes in peripheral blood mononuclear cells. *Arch Med Sci* 2011; 7: 933-940 [PMID: 22328874 DOI: 10.5114/aoms.2011.26603]
 - 118 Yasumoto Y, Hashimoto C, Nakao R, Yamazaki H, Hiroshima H, Nemoto T, Yamamoto S, Sakurai M, Oike H, Wada N, Yoshida-Noro C, Oishi K. Short-term feeding at the wrong time is sufficient to desynchronize peripheral clocks and induce obesity with hyperphagia, physical inactivity and metabolic disorders in mice. *Metabolism* 2016; 65: 714-727 [PMID: 27085778 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.02.003]
 - 119 Lewis P, Oster H, Korf HW, Foster RG, Erren TC. Food as a circadian time cue - evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 213-223 [PMID: 32055029 DOI: 10.1038/s41574-020-0318-z]
 - 120 Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, Garg ML, Caterson ID, George J, Johnson NA. Effect of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 30813440 DOI: 10.3390/nu11020475]
 - 121 Gui L, Chen S, Wang H, Ruan M, Liu Y, Li N, Zhang H, Liu Z. ω -3 PUFAs Alleviate High-Fat Diet-Induced Circadian Intestinal Microbes Dysbiosis. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63: e1900492 [PMID: 31533200 DOI: 10.1002/mnfr.201900492]
 - 122 Liu Y, Li Q, Wang H, Zhao X, Li N, Zhang H, Chen G, Liu Z. Fish oil alleviates circadian bile composition dysregulation in male mice with NAFLD. *J Nutr Biochem* 2019; 69: 53-62 [PMID: 31055233 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.005]
 - 123 Chen R, Zuo Z, Li Q, Wang H, Li N, Zhang H, Yu X, Liu Z. DHA substitution overcomes high-fat diet-induced disturbance in the circadian rhythm of lipid metabolism. *Food Funct* 2020; 11: 3621-3631 [PMID: 32292967 DOI: 10.1039/c9fo02606a]
 - 124 Yin J, Li Y, Han H, Ma J, Liu G, Wu X, Huang X, Fang R, Baba K, Bin P, Zhu G, Ren W, Tan B, Tosini G, He X, Li T, Yin Y. Administration of Exogenous Melatonin Improves the Diurnal Rhythms of the Gut Microbiota in Mice Fed a High-Fat Diet. *mSystems* 2020; 5 [PMID: 32430404 DOI: 10.1128/mSystems.00002-20]
 - 125 Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. *Curr Protein Pept Sci* 2019; 20: 145-154 [PMID: 29756574 DOI: 10.2174/1389203719666180514145437]
 - 126 Dang F, Sun X, Ma X, Wu R, Zhang D, Chen Y, Xu Q, Wu Y, Liu Y. Insulin post-transcriptionally modulates Bmal1 protein to affect the hepatic circadian clock. *Nat Commun* 2016; 7: 12696 [PMID: 27576939 DOI: 10.1038/ncomms12696]
 - 127 Lipton JO, Yuan ED, Boyle LM, Ebrahimi-Fakhari D, Kwiatkowski E, Nathan A, Güttler T, Davis F, Asara JM, Sahin M. The Circadian Protein BMAL1 Regulates Translation in Response to S6K1-Mediated Phosphorylation. *Cell* 2015; 161: 1138-1151 [PMID: 25981667 DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.002]
 - 128 Jouffe C, Cretenet G, Symul L, Martin E, Atger F, Naef F, Gachon F. The circadian clock coordinates ribosome biogenesis. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001455 [PMID: 23300384 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001455]
 - 129 Atger F, Gobet C, Marquis J, Martin E, Wang J, Weger B, Lefebvre G, Descombes P, Naef F, Gachon F. Circadian and feeding rhythms differentially affect rhythmic mRNA transcription and translation in mouse liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E6579-E6588 [PMID: 26554015 DOI: 10.1073/pnas.1515308112]
 - 130 Jeyaraj D, Scheer FA, Ripperger JA, Halder SM, Lu Y, Prosdocimo DA, Eapen SJ, Eapen BL, Cui Y, Mahabeshwar GH, Lee HG, Smith MA, Casadesus G, Mintz EM, Sun H, Wang Y, Ramsey KM, Bass J, Shea SA, Albrecht U, Jain MK. Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis. *Cell Metab* 2012; 15: 311-323 [PMID: 22405069 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.01.020]
 - 131 Liu Y, Dong W, Shao J, Wang Y, Zhou M, Sun H. Branched-Chain Amino Acid Negatively Regulates KLF15 Expression via PI3K-AKT Pathway. *Front Physiol* 2017; 8: 853 [PMID: 29118722 DOI: 10.3389/fphys.2017.00853]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 刘继红



胃底腺息肉的临床特征及其与结直肠肿瘤相关性的研究进展

杨雪梅, 徐红

杨雪梅, 徐红, 吉林大学第一医院内镜中心 吉林省长春市 130021

杨雪梅, 在读研究生, 消化系统疾病内镜微创诊治的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由杨雪梅完成; 徐红审校.

通讯作者: 徐红, 博士, 教授, 主任医师, 130021, 吉林省长春市朝阳区新民大街71号, 吉林大学第一医院内镜中心. chxuhong@163.com

收稿日期: 2020-06-24

修回日期: 2020-09-11

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Clinical features of fundic gland polyps and their correlation with colorectal tumors

Xue-Mei Yang, Hong Xu

Xue-Mei Yang, Hong Xu, Endoscopy Center, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Corresponding author: Hong Xu, PhD, Professor, Chief Physician, Endoscopy Center, The First Hospital of Jilin University, No. 71 Xinmin Street, Chaoyang District, Changchun 130021, Jilin Province, China. chxuhong@163.com

Received: 2020-06-24

Revised: 2020-09-11

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract

Fundic gland polyps (FGPs) are multiple, sessile polypoid bumps formed by the gastric mucosa of the fundus and body, which are the most common type of gastric polyps and generally tend to be benign. Studies have shown that patients with FGPs have a higher risk of developing

colorectal tumors (adenoma and cancer) than the general population, but their correlation is still controversial. This article is aimed to review the clinical features of FGPs and their correlation with colorectal tumors.

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

Key Words: Gastric fundus polyps; Colorectal tumors; Clinical feature; Correlation

Citation: Yang XM, Xu H. Clinical features of fundic gland polyps and their correlation with colorectal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1036-1041

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1036.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1036>

摘要

胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)系胃底胃体黏膜形成的多发性广基息肉状隆起, 是胃息肉最常见的类型, 一般倾向于良性. 有研究表明, FGPs患者发生结直肠肿瘤(腺瘤和癌)的风险较一般人群高, 但也存在争议. 本文旨在结合国内外研究现状, 对FGPs及其与结直肠肿瘤之间的相关性予以综述.

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

关键词: 胃底腺息肉; 结直肠肿瘤; 临床特征; 相关性

核心提要: 胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)是最常见的胃息肉类型, 随着对其研究的逐渐深入, 有学者发现FGPs发生结直肠肿瘤的风险高. 本文综述了FGPs的临床特征, 探讨其与结直肠肿瘤的相关性及可能机制, 旨在为临床FGPs患者的诊治的提供参考.

文献来源: 杨雪梅, 徐红. 胃底腺息肉的临床特征及其与结直肠肿瘤相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1036-1041

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1036.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1036>

0 引言

结直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤,其发病率位居全球恶性肿瘤的第3位,死亡率居全球第2位,且我国近10年的发病率和死亡率总体呈现上升趋势^[1].研究表明,结直肠病变遵循公认的息肉-腺瘤-癌的发展规律,结直肠腺瘤为结直肠癌的癌前病变,内镜下早期治疗,可有效的预防结直肠癌的发生.我国目前结肠肿瘤的检出率较前明显提高,但仍较低.加之其具有潜伏周期长,无明显特异性症状及表现等特点,临床诊断也更加困难.

随着消化内镜的逐渐普及,胃息肉的检出率较前大大提高,最常见的息肉类型也由增生性息肉逐渐转变为胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)^[2].由于其发病机制尚不明确,FGPs逐渐成为当今临床研究的重点及难点.有多项临床研究称FGPs与结直肠肿瘤的发生风险密切相关^[3-10],并有研究提出对内镜下发现FGPs的患者应尽早行结肠镜检查排除结直肠肿瘤,但也有学者认为两者并无相关性^[11,12].目前对于两者相关的机制尚无明确解释,本文就FGPs的临床特征及与结直肠肿瘤的相关性及可能机制予以综述,旨在为FGPs和结直肠肿瘤的诊治提供更多的思路.

1 FGPs概述

1.1 FGPs的组织学表现及分型 胃息肉是指突出于胃黏膜表面的良性隆起型病变,较小可无症状,常于行胃镜检查时偶然发现^[13].其中FGPs是最常见的类型,我国学者通过对2004-2013年行胃镜检查的157902例患者回顾性分析,发现FGPs占有所有胃息肉类型的77%^[2].与传统分类的增生性息肉和腺瘤性息肉不同,FGPs为胃底腺的腺上皮增生所致,本质是被覆单层腺窝上皮,内含有壁细胞、主细胞与黏液颈细胞的囊肿,故又名Elster氏囊肿^[5].

FGPs可分为散发性和家族性腺瘤性息肉综合征(familial adenomatous polyposis, FAP)相关的FGPs^[13].散发性FGPs多见于40-60岁女性,FAP为常染色体显性遗传病,常见于30-40岁人群,男女发生率无显著差异^[14].散发性FGPs恶性潜能很低,异型增生的发生率小于1%,而FAP相关的FGPs异型增生的比例可达40%以上^[15].目前内镜下尚无法确切的区分FAP相关的和散发性FGPs,对年龄<40岁、多发FGP(通常>20个)、伴异型增生及十二指肠腺瘤者,建议行结肠镜检查排除FAP^[13].

1.2 FGPs形态学表现及发病机制 据文献报道FGPs通常发生在正常的、非萎缩的胃黏膜^[16].多见于胃底或胃体、以山田I型和II型为主、可为单发或多发、体积较小,一般直径<5 mm,内镜下常表现为光滑、充血、半透明的广基息肉,常合并有反流性食管炎、消化性溃疡、胆汁反流及胃黏膜异位等^[5,6,15,17,18],见图1.

关于FGPs的发病机制尚不清楚,研究发现FAP相关的FGPs与APC基因突变有关,散发性FGPs与 β -catenin激活有关^[15].目前临床研究表明散发性FGPs的发生与质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的长期应用(≥ 12 mo)及幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染率低相关^[19,20].在此基础上有研究进一步发现,随着*H.pylori*感染,FGPs开始消退^[21].PPI相关的FGPs停用PPI后,FGPs可明显缩小,甚至消失^[22].

1.3 FGPs与胃癌 2010年世卫组织在消化系统肿瘤分类中,将FGPs归于肿瘤性息肉,但既往研究认为不伴有FAP的FGPs几乎不会发生癌变,近年也出现关于FGPs癌变的病例报道. Jeong等^[23]报道1例多发FGP的患者,其中1枚表面发红伴糜烂的FGP诊断为印戒细胞癌. Togo等^[24]报道了2例发生癌变(高分化腺癌)的FGP病例,这2例息肉在普通胃镜和放大色素内镜(magnifying endoscopy with narrow band imaging, ME-NBI)下均呈发红外观. Nawata等^[25]报道了1例15 mm表面发红的胃腺癌,被认为起源于FGP.提示表面发红及伴糜烂需警惕FGP癌变的可能.目前虽无其发生癌变的危险因素的相关研究报道,但我们仍要充分认识到该疾病,及时发现癌前病变,以减少胃腺癌的发生.

1.4 FGPs的管理 我国尚无FGPs相关的诊治指南,2015年美国消化内镜学会指南建议^[26]: (1)所有单发息肉均应进行活检或切除; (2)切除 ≥ 1 cm FGPs; (3)对于多发息肉,建议活检或切除最大者,并从其他息肉中选取有代表性的取活检; (4)对FAP患者进行活检,并在可行的情况下切除较大息肉,确认组织学类型和评估异型增生. 2019年英国胃肠病学会指南建议^[13]: (1)具有典型FGPs外观无需内镜下活检; (2)散发性FGPs无需切除; (3)对于>1 cm、胃窦部、伴溃疡或外观异常者应切除,而未经内镜下切除需再次行靶向活检; (4)长期接受PPI治疗的患者需重新评估PPI使用的适应症、剂量及寻求替代治疗. 根据英美国国家相关指南^[13,26]建议,对FGPs患者无需随访.考虑到西方国家的指南推荐并不能完全适用于我国国情.何金龙等^[17]指出:强烈建议对>60岁男性患者行息肉活检.由于内镜下活检产生额外费用会加重患者的经济负担,覃姝媚等^[27]指出对于具有典型FGPs外观及有长期PPI使用史的小息肉,可不必活检.因此临床中是否有必要对所有FGPs进行活检或切除治疗,

应结合内镜下FGPs具体的表现及临床特征和患者的意愿综合判断。

2 FGPs与结直肠肿瘤的关系

虽然大量研究结果表明FGPs倾向于良性,极少发生恶变,但随着人们对FGPs研究的逐渐深入,有学者发现FGPs患者伴发结直肠肿瘤的风险高于一般人群,部分学者还提出可通过对FGPs患者行结肠镜检查来提高结直肠肿瘤的检出率。目前关于两者之间相关性的争论颇多,且临床上对FGPs患者是否需行结肠镜检查,也存在争议。

2.1 FGPs与结直肠肿瘤有相关 一些学者认为FGPs合并结直肠肿瘤的风险高,应接受结肠镜检查。2002年, Jung等^[3]在一项前瞻性研究纳入了64例FGPs患者,发现FGPs有29例(45.3%)合并结直肠肿瘤,而64例无FGPs的患者中有6例(9.3%)合并结直肠肿瘤。2008年, Teichmann等^[4]对500例患者进行回顾性分析,结果发现250例FGPs患者中有39例(15.5%)发现结直肠肿瘤,对照组250例中有23例(9.2%)发现结直肠肿瘤。由此作者认为FGPs的患者发生结直肠肿瘤的风险较高,应接受诊断性结肠镜检查。

2009年, Genta等^[5]在此基础上进行了一项大型队列研究,纳入6081例FGPs患者,发现女性FGPs患者发生结直肠腺瘤的风险高于无FGPs女性(OR = 1.43; 95%CI: 1.26-1.63; $P < 0.001$),而男性FGPs患者未见类似结果。我国的黄尔炯等^[6]和郝月茗等^[8]及丁敏等^[10]的三项病例对照研究结果均表明FGPs患者无论男女结直肠肿瘤的检出率均高于对照组,但女性FGPs患者结直肠肿瘤检出率的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因此,作者认为FGPs患者尤其是女性,应接受结肠镜检查。但目前对FGPs患者发生结直肠肿瘤在性别上表现出的差异尚没有合理的机制解释。

流行病学调查显示,与世界其他国家相同,中国结直肠癌发病率和死亡率在50岁以后增长迅速,且其发病率随年龄的增加而上升^[28]。我国指南推荐对50-75岁的低风险人群行结肠癌的筛查,那么对于FGPs患者是否需降低结肠镜开始筛查的年龄也是临床研究的重点。2016年,韩国的一项回顾性研究, Lee等^[7]纳入了128例FGPs患者,研究发现年龄>50岁的FGPs患者发生结直肠癌的风险是对照组的4.1倍(OR = 4.10; 95%CI: 1.16-14.45; $P = 0.04$)。随后我国的两项回顾性研究证实了Lee的结论^[8,10]。Lee等^[7]的研究还发现男性(OR = 4.83; 95%CI: 1.23-18.94; $P = 0.02$)和年龄>50岁(OR = 9.90; 95%CI: 1.21-81.08; $P = 0.03$)是FGPs组发生进展期结直肠肿瘤的危险因素。最近我国的一项多中心前瞻性横断

面研究纳入1546名患者,发现年龄>40岁胃息肉组患者结直肠肿瘤的检出率高于无胃息肉的患者^[9]。作者建议对胃息肉患者最早在40岁开始进行结肠镜检查,特别是在FGPs患者中。但在黄尔炯等^[6]的研究中我们发现,年龄<50岁及≥50岁FGPs患者其结直肠肿瘤的检出率虽高于对照组,但年龄≥50岁组的差异无统计学意义,结合上述研究推测可能与该研究纳入样本量(65例FGPs)有限有关(表1)。

2.2 FGPs与结直肠肿瘤无相关 虽有文献报道FGPs与结直肠肿瘤的发生呈正相关,但仍有少数学者认为FGPs与结直肠肿瘤的发生相关性不大。韩国学者^[11]的一项回顾性研究纳入158例FGPs患者,发现FGPs与结直肠肿瘤的相关性无统计学意义,但该研究纳入的样本均来自于健康促进中心,存在选择偏倚,导致其结果可能存在一定的局限性。Cimmino等^[12]在研究中也发现FGPs与结直肠肿瘤的发生无关。目前发表的关于FGPs与结直肠肿瘤不相关的研究均为回顾性病例对照研究,虽有严格的纳入排除标准,但不可避免地存在一些混杂因素的影响。同时我们认为导致两者无相关性的原因还可能与纳入的样本量、地域差异以及结肠镜的普及率等有关(表2)。

3 相关性可能的机制

有关FGPs合并结直肠肿瘤的发病机制尚不清楚,有假说认为两者之间的关联机制可能与基因和(或)环境因素有关。目前文献报道的可能性机制如下:

3.1 基因因素 (1)Wnt/ β -catenin是Wnt信号通路中的经典信号途径,参与细胞的增殖、分化、凋亡。 β -catenin是该信号通路的关键蛋白,存在于正常结直肠细胞膜,在胞浆和胞核内少见。且 β -catenin基因突变在结直肠肿瘤发生中的作用已证实^[29]。Mcduffie等^[30]研究发现FGPs与结肠息肉均有 β -catenin、ki67、p53表达增加。由于共同通路的存在, β -catenin在胞质内积聚,并进入细胞核内与Tcf/Lef结合引起靶基因的转录,引起细胞异常增生、组织结构异常,导致患结直肠肿瘤风险增加^[6,31]。(2)APC基因编码的氨基酸序列与 β -catenin一样,同属于Wnt信号通路的关键蛋白。APC基因突变所编码的蛋白在Wnt信号通路中起负调控作用,也参与到细胞迁移、粘附、转录激活和凋亡中。APC基因失活性突变导致 β -catenin在胞质内积聚,并进入细胞核内参与结直肠肿瘤的发生^[31]。APC基因缺陷导致FAP,通常易发生癌变,文献报道有30%-88%的FAP患者伴有FGPs^[14]。尽管上述临床研究已排除FAP,但部分FAP患者可能已有FGPs却未表现出结直肠多发息肉,从而导致FAP漏诊^[6]。对这部分患者可行APC基因检测明确。(3)环氧化酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素内氧化酶还原酶,是催化花生四

表 1 胃底腺息肉与结直肠肿瘤存在相关性的研究

Ref.	年份	国家	样本量(E/C)	研究类型	分析因素	相关性结果
Jung等 ^[3]	2002年	德国	64/64	前瞻性	/	/
Teichmann等 ^[4]	2008年	德国	250/250	回顾性	/	/
Genta等 ^[5]	2009年	美国	6081/72797	回顾性	2	女性
黄尔炯等 ^[6]	2015年	中国	65/130	回顾性	1, 2	女性、年龄<50岁
Lee等 ^[7]	2016年	韩国	128/276	回顾性	1-6	年龄>50岁
郝月茗等 ^[8]	2017年	中国	243/486	回顾性	1, 2	女性、年龄≥50岁
Zhang等 ^[9]	2019年	中国	770/776	前瞻性	1, 2	年龄>40岁
丁敏等 ^[10]	2020年	中国	100/200	回顾性	1, 2	女性、年龄≥50岁

C: 对照组; E: 实验组; 1: 年龄; 2: 性别; 3: FGP数量; 4: FGP直径; 5: 糖尿病; 6: 高血压。

表 2 胃底腺息肉与结直肠肿瘤无相关性的研究

Ref.	年份	国家	样本量(E/C)	研究类型	分析变量
Hwang等 ^[11]	2010年	韩国	158/2356	回顾性	1, 2
Cimmino等 ^[12]	2011年	阿根廷	78/169	回顾性	/

C: 对照组; E: 实验组; 1: 年龄; 2: 性别。

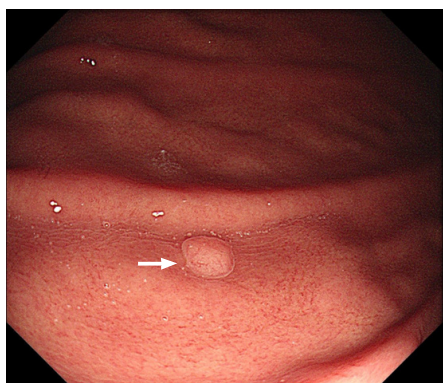


图 1 白色箭头所示为胃底腺息肉。

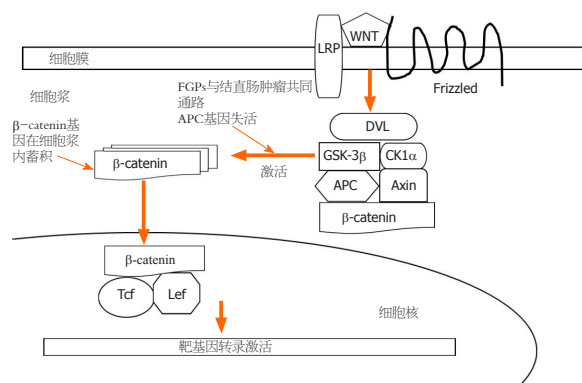


图 2 WNT信号转导通路。FGPs: 胃底腺息肉。

烯酸转化为前列腺素的关键酶, 包括COX-1和COX-2。COX-2是一种膜结合蛋白, 在人体正常组织中低表达。而在炎症、肿瘤等病理状态下受炎性刺激物、损伤和致癌物质等促炎介质诱导后, 呈表达增高趋势, 进而参与多种病理生理过程。既往研究证明COX-2在结直肠肿瘤中异常高表达^[32], 且结直肠癌中β-catenin异常表达与COX-2表达之间呈正相关。曹海龙等^[18]研究发现FGPs患者中COX-2染色阳性率很高(9/12)。因此COX-2是否在FGPs合并结直肠肿瘤的发生中起作用, 目前国内外对此均无报道, 这无疑对FGPs的研究与认识提供了新思路, 有待于我们进一步的临床研究(图2)。

3.2 环境因素 (1)高胃泌素血症: 胃泌素是胃肠道细胞分泌的胃肠激素, 在胃癌的发生中扮演着重要角色。研究

表明, 高胃泌素血症与结直肠肿瘤的发生密切相关^[21]。PPI、胆汁反流等可通过抑制胃酸分泌诱导高胃泌素血症, 胃泌素作为生长因子, 对生长因子依赖的信号转导通路产生刺激, 形成自分泌环, 进而参与结直肠肿瘤的发生^[33]; (2)胃酸屏障破坏: Sonnenberg等^[34]发现FGPs可通过破坏胃酸屏障, 促进细菌侵入下消化道, 引起下消化道菌群失调, 导致结直肠肿瘤。

4 结论

综上所述, FGP与结直肠肿瘤的相关性的研究受到学者们的广泛关注, 虽然研究结果存在差异, 但多数研究支持FGPs与结直肠肿瘤发生具有相关性的结论。然而目前关于两者并发的机制并不明确, 仍需要进一步的临

床及分子生物学研究探讨. 我国指南建议对低风险人群50岁开始结肠癌筛查, 但根据我国的国情及结肠镜的普及率, 效果并不理想. 因此笔者建议对胃镜检查发现FGPs的患者(特别是 ≥ 50 岁及女性)需行结肠镜检查, 提高结直肠肿瘤的检出率. 但我们仍有必要进行相关的临床研究, 进一步分析FGPs发生结直肠肿瘤的危险因素, 旨在精细化管理FGPs患者. 我国对于FGPs的诊治缺乏相应指南, 可参考西方国家的指南, 但又应符合我国国情, 做到个体化.

5 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Fan NN, Yang J, Sun G, Lu ZS, Ling Hu EQ, Wang XD, Yang YS. Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9758-9764 [PMID: 26361423 DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9758]
- Jung A, Vieth M, Maier O, Stolte M. Fundic gland polyps (Elster's cysts) of the gastric mucosa. A marker for colorectal epithelial neoplasia? *Pathol Res Pract* 2002; 198: 731-734 [PMID: 12530575 DOI: 10.1078/0344-0338-00328]
- Teichmann J, Weickert U, Riemann JF. Gastric fundic gland polyps and colonic polyps - is there a link, really? *Eur J Med Res* 2008; 13: 192-195 [PMID: 18559299]
- Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 849-854 [PMID: 19465154 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.015]
- 黄尔炯, 洪万东, 黄智铭. 胃底腺息肉与结直肠肿瘤关系的病例对照研究. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 825-827 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.12.011]
- Lee HS, Choi Y, Jung JY, Sung YJ, Ahn DW, Jeong JB, Kim BG, Lee KL, Koh SJ, Kim JW. Do we need colonoscopy verification in patients with fundic gland polyp? *Intest Res* 2016; 14: 172-177 [PMID: 27175118 DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.172]
- Hao YM, Li J, Liu WQ, Meng XW. Correlation between fundic gland polyps and colorectal neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i7.610]
- Zhang S, Zheng D, Yang Z, Hong L, Ng SC, Li M, Huang S, Wang S, Li L, Li M, Zhang H, Lin J, Zhong B, Cui Y, Chen M. Patients with Gastric Polyps need Colonoscopy Screening at Younger Age: A Large Prospective Cross-Sectional Study in China. *J Cancer* 2019; 10: 4623-4632 [PMID: 31528226 DOI: 10.7150/jca.32857]
- 丁敏, 徐峰. 胃底腺息肉与结直肠息肉的相关性分析. *河南医学研究* 2020; 29: 2523-2525 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.14.009]
- Hwang SM, Kim BW, Chae HS, Lee BI, Choi H, Ji JS, Choi KY, Chung IS, Maeng LS. Gastric fundic gland polyps and their relationship to colorectal neoplasia in Koreans: a 16-year retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 20-24 [PMID: 21778799 DOI: 10.4166/kjg.2011.58.1.20]
- Cimmino DG, Mella JM, Luna P, González R, Pereyra L, Fischer C, Mohaidle A, Vizcaino B, Medrano MA, Hadad A, Pedreira S, Boerr L. Risk of colorectal polyps in patients with sporadic gastric polyps: A case-control study. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 240-245 [PMID: 23678377 DOI: 10.4253/wjge.v5.i5.240]
- Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, Uedo N, Bhandari P, Pritchard DM, Kuipers EJ, Rodriguez-Justo M, Novelli MR, Ragnunath K, Shepherd N, Dinis-Ribeiro M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019; 68: 1545-1575 [PMID: 31278206 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318126]
- Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, Lai J, Guzman MA. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1382-1398 [PMID: 31070935 DOI: 10.5858/arpa.2018-0570-RA]
- Group of Digestive Diseases of Chinese Society of Pathology. Consensus on pathological diagnosis of gastrointestinal adenoma and benign epithelial polyps. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: 3-11 [PMID: 31914527 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.01.002]
- Jeong CY, Kim N, Lee HS, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim JW, Lee DH. Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study. *Korean J Gastroenterol* 2019; 74: 17-29 [PMID: 31344769 DOI: 10.4166/kjg.2019.74.1.17]
- 何金龙, 陈磊, 代剑华, 张昊翔, 冯吉, 魏周玲, 房殿春. 10137例胃息肉的临床及病理特征分析. *第三军医大学学报* 2018; 40: 248-254 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201709178]
- 曹海龙, 王邦茂, 姜葵, 刘文天. 胃底腺息肉的临床特征分析. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 569-571 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.10.009]
- Huang CZ, Lai RX, Mai L, Zhou HL, Chen HJ, Guo HX. Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1217-1221 [PMID: 25187299 DOI: 10.1097/MEG.000000000000199]
- Zhang R. Clinical features of fundic gland polyps and relationship between fundic gland polyps and Helicobacter pylori infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22: 1127-1130 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i8.1127]
- Samarasam I, Roberts-Thomson J, Brockwell D. Gastric fundic gland polyps: a clinico-pathological study from North West Tasmania. *ANZ J Surg* 2009; 79: 467-470 [PMID: 19566871 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.04948.x]
- Hamada K, Takeuchi Y, Akasaka T, Iishi H. Fundic Gland Polyposis Associated with Proton-Pump Inhibitor Use. *Eur J Case Rep Intern Med* 2017; 4: 000607 [PMID: 30755947 DOI: 10.12890/2017_000607]
- Jeong YS, Kim SE, Kwon MJ, Seo JY, Lim H, Park JW, Kang HS, Moon SH, Kim JH, Park CK. Signet-ring cell carcinoma arising from a fundic gland polyp in the stomach. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18044-18047 [PMID: 25548505 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18044]
- Togo K, Ueo T, Yonemasu H, Honda H, Ishida T, Tanabe H, Yao K, Iwashita A, Murakami K. Two cases of adenocarcinoma occurring in sporadic fundic gland polyps observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9028-9034 [PMID: 27833394 DOI: 10.3748/wjg.v22.i40.9028]
- Nawata Y, Ichihara S, Hirasawa D, Tanaka I, Unno S, Igarashi K, Matsuda T. A case of gastric adenocarcinoma considered to originate from a sporadic fundic gland polyp in a Helicobacter pylori-uninfected stomach. *Clin J Gastroenterol* 2020 [PMID: 32468503 DOI: 10.1007/s12328-020-01139-y]
- ASGE Standards of Practice Committee., Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, Foley K, Hwang JH, Jue TL, Lightdale JR, Pasha SF, Sharaf R, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in the management of premalignant and

- malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1-8 [PMID: 25935705 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1967]
- 27 Qin S, Xu Y. Progress in clinical diagnosis and treatment for gastric polyps. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 45: 74-78 [PMID: 32132301 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.180521]
 - 28 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 郑荣寿, 王少明, 陈茹, 张思维, 施燕, 魏文强, 付晨, 赫捷. 2015年中国结直肠癌发病和死亡情况分析. *中国癌症杂志* 2020; 30: 241-245 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001]
 - 29 Kim S, Jeong S. Mutation Hotspots in the β -Catenin Gene: Lessons from the Human Cancer Genome Databases. *Mol Cells* 2019; 42: 8-16 [PMID: 30699286 DOI: 10.14348/molcells.2018.0436]
 - 30 McDuffie LA, Sabesan A, Allgäuer M, Xin L, Koh C, Heller T, Davis JL, Raffeld M, Miettinen M, Quezado M, Rudloff U. β -Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *J Clin Pathol* 2016; 69: 826-833 [PMID: 27406052 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203746]
 - 31 Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J* 2012; 31: 2714-2736 [PMID: 22617422 DOI: 10.1038/emboj.2012.150]
 - 32 Negi RR, Rana SV, Gupta V, Gupta R, Chadha VD, Prasad KK, Dhawan DK. Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1675-1681 [PMID: 31244287 DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1675]
 - 33 Lei WY, Wang JH, Yi CH, Liu TT, Hung JS, Wong MW, Bair MJ, Vaezi MF, Orr WC, Chen CL. Association between use of proton pump inhibitors and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020 [PMID: 32224118 DOI: 10.1016/j.clinre.2020.02.017]
 - 34 Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM. Associations between gastric histopathology and the occurrence of colonic polyps. *Colorectal Dis* 2020; 22: 814-817 [PMID: 31953982 DOI: 10.1111/codi.14968]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

增强CT与超声双重造影术前评估胃癌T分期的对比研究

沈伟芬, 周华玲, 李 阳

沈伟芬, 杭州市余杭区第一人民医院放射科 浙江省杭州市 311100

周华玲, 李阳, 嘉兴市第二医院超声科 浙江省嘉兴市 314000

沈伟芬, 副主任技师, 主要从事放射技术专业工作.

作者贡献分布: 此课题由沈伟芬设计; 研究过程由沈伟芬、周华玲及李阳共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周华玲提供; 数据分析及论文写作由沈伟芬完成.

通讯作者: 周华玲, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院超声科. a2018tomato@163.com

收稿日期: 2020-08-24

修回日期: 2020-10-11

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-10-28

Contrast-enhanced CT vs double contrast-enhanced ultrasound for preoperative evaluation of T stage of gastric cancer

Wei-Fen Shen, Hua-Ling Zhou, Yang Li

Wei-Fen Shen, Department of Radiology, The First People's Hospital Of Yuhang, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Hua-Ling Zhou, Yang Li, Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hua-Ling Zhou, Physician, Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, No. 1518 Huancheng North Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. a2018tomato@163.com

Received: 2020-08-24

Revised: 2020-10-11

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-10-28

Abstract

BACKGROUND

Double contrast-enhanced ultrasound (DCEUS) is a new method of gastrointestinal examination. On the basis of

oral contrast agent for gastric window to clearly show the lesions, intravenous contrast-enhanced ultrasound is used to quantitatively analyze the blood perfusion state of the lesions. According to the characteristics of gastric cancer in the arterial phase and venous phase and the scope of enhancement, T staging can be performed.

AIM

To evaluate the T stage of gastric cancer by DCEUS before operation and to explore its clinical value.

METHODS

Fifty-nine patients with gastric cancer confirmed by endoscopic pathology were selected for the study. Gastric DCEUS and abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) were performed in all patients within 3 d before operation. The T stages were recorded and compared with the postoperative pathological results.

RESULTS

The overall accuracy of T staging of gastric cancer by DCEUS was 64.41% (38/59); the accuracy was 93.33% (14/15) for T1 stage, 77.78% (7/9) for T2 stage, 70.00% (7/10) for T3 stage, and 58.82% (10/17) for T4 stage. The overall accuracy of T staging of gastric cancer by contrast-enhanced CT was 66.10% (39/59); the accuracy was 60% (9/15) for T1 stage, 66.67% (6/9) for T2 stage, 80.00% (8/10) for T3 stage, and 94.12% (16/17) for T4 stage. The accuracy of DCEUS in evaluating T1 stage was significantly higher than that of contrast-enhanced CT ($P < 0.05$). The accuracy of contrast-enhanced CT in evaluating T4 stage was significantly higher than that of DCEUS ($P < 0.05$). DCEUS prevailed in T1 and T2 stages, and contrast-enhanced CT prevailed in T3 and T4. The overall accuracy of T staging of gastric cancer by DCEUS combined with enhanced CT was 76.27% (45/59).

CONCLUSION

DCEUS can effectively evaluate the T stage of gastric cancer before operation, and it has advantages over

contrast-enhanced CT. The combination of the two is helpful to improve the accuracy of T staging and has high application value.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Computed tomography; Gastric cancer; Tumor; T staging

Citation: Shen WF, Zhou HL, Li Y. Contrast-enhanced CT vs double contrast-enhanced ultrasound for preoperative evaluation of T stage of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1042-1047
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1042.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1042>

摘要

背景

超声双重造影(double contrast-enhanced ultrasound, DCEUS)是一种全新的胃肠道检查手段, 在口服胃窗造影剂清晰显示病灶基础上, 运用静脉超声造影定量分析病灶的血流灌注状态, 根据胃癌组织动脉期、静脉期的显影特点以及显影范围进行T分期。

目的

运用DCEUS术前评估胃癌T分期状态, 探讨其临床应用价值。

方法

选取经内镜病理证实的59例胃癌患者作为研究对象。所有患者均于术前3 d内行胃部DCEUS和腹部增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 分别记录T分期, 并与术后病理结果比较分析。

结果

DCEUS术前评估胃癌T分期的总准确率为64.41% (38/59), 各期准确率分别为其中T1期: 93.33%(14/15)、T2期: 77.78%(7/9)、T3期70.00%(7/10)、T4期58.82%(10/17)。增强CT术前评估胃癌T分期的总准确率为66.10%(39/59), 各期准确率为T1期60%(9/15)、T2期66.67%(6/9)、T3期80.00%(8/10)、T4期94.12%(16/17)。DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT, 差异有统计学意义($P<0.05$)。增强CT评估T4期的准确率高于DCEUS, 差异有统计学意义($P<0.05$)。T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, DCEUS联合增强CT判定T分期的总准确率为76.27%(45/59)。

结论

DCEUS能有效术前评估胃癌T分期状态, 其与增强CT比较各具优势, 两者联合有助于提高T分期准确率, 具有较高应用价值。

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

关键词: 超声造影; 计算机断层摄影术; 胃癌; 肿瘤; T分期

核心提要: 超声双重造影不仅能清晰显示胃癌病灶, 而且能反映病灶组织血流灌注范围, 可为临床判定胃癌T分期提供参考依据。

文献来源: 沈伟芬, 周华玲, 李阳. 增强CT与超声双重造影术前评估胃癌T分期的对比研究. *世界华人消化杂志* 2020; 28(20): 1042-1047

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1042.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1042>

0 引言

胃癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 在我国有着较高发病率及病死率, 对人们的生命健康构成严重威胁^[1]。术前准确分期有助于治疗方案制定以及预后评估。增强CT作为一项胃癌围手术期检查的重要影像学方法, 可为临床术前评估胃癌提供丰富的影像学信息^[2]。超声双重造影(double contrast-enhanced ultrasound, DCEUS)通过口服胃窗造影剂清晰显示病灶的同时, 予以静脉超声造影可实时动态显示病灶血流灌注状态, 为术前胃癌分期提供形态学及血流动力学信息^[3]。本研究运用DCEUS术前评估胃癌T分期状态, 并与增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及术后病理结果比较, 旨在探讨其临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-06/2020-07期间, 在我院经内镜活检病理证实的59例胃癌患者作为研究对象。其中男45例, 女14例, 年龄34-67岁, 平均年龄51.41岁±10.67岁。所有患者均于术前3 d内行胃部DCEUS和腹部增强CT检查, 对胃癌分别行T分期, 并与术后病理结果比较。

1.2 方法

1.2.1 DCEUS检查: 嘱患者禁食8 h, 检查前15 min, 肌注20 mg山莨菪碱。首先行常规超声检查, 观察肿瘤位置, 形态, 大小, 边界, 回声及周围组织等一般情况。然后嘱患者口服500-800 mL胃窗造影剂。根据病灶位置, 让患者调整合适体位, 获取满意超声图像后局部放大图像。经肘部浅静脉团注2.4 mL超声造影剂(声诺维), 尾随5 mL生理盐水冲管, 同步计时存储图像。由一名经验丰富的高年资超声科医生分析诊断。

1.2.2 增强CT检查: 使用西门子64排螺旋CT检查。嘱患者禁食6 h, 检查前15 min, 肌注山莨菪碱20 mg。检查前嘱患者饮1500 mL温开水以充分扩张胃腔。扫描参数设

表 1 超声双重造影判定胃癌T分期 (n)

病理分期	DCEUS分期				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1 (15)	14	1	0	0	93.33
T2 (9)		7	2		77.78
T3 (10)		1	7	2	70.00
T4 (17)			7	10	58.82

DCEUS: 超声双重造影.

表 2 增强CT判定胃癌T分期 (n)

病理分期	增强CT分期				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1 (15)	9	6			60.00
T2 (9)	1	6	2		66.67
T3 (10)		2	8		80.00
T4 (17)			1	16	94.12

CT: 电子计算机断层扫描.

置如下: 管电压: 120 kV, 管电流: 300 mAs, 层厚: 5 mm, 层间距: 5 mm. 对比剂采用碘海醇(370 mgI/mL), 经肘部浅静脉注射, 注射速度3-4 mL/s, 总剂量80-100 mL. 患者取仰卧位, 皮质期扫描为注射后25-30 s, 扫描整个胃腔, 实质期扫描为注射后60-90 s, 扫描膈顶-全腹部. 采用多平面重组技术处理图像并存储. 由一名经验丰富的高年资放射科医生分析诊断.

1.2.3 判断标准: DCEUS判定T分期标准^[4]: 超声下正常胃壁结构分5层. 第1层: 黏膜层, 第2层: 黏膜肌层, 第3层: 黏膜下层, 第4层: 固有肌层, 第5层: 浆膜层. T1期: 病灶局限于黏膜下层. T2期: 病灶累及固有肌层, 浆膜层完整. T3期: 病灶累及浆膜层, 但浆膜外脂肪正常. T4期: 肿瘤累及浆膜外脂肪, 甚至邻近器官, 见图1-4.

增强CT判定T分期标准^[5]: T1期: 局部胃壁内层强化, 仅黏膜下层见低密度影. T2期: 胃壁增厚、明显强化, 外层结构消失但边缘清晰完整. T3期: 病灶外层边缘模糊, 但与邻近脏器脂肪分隔清晰. T4期: 病灶累及浆膜层外, 周围脂肪层消失, 邻近脏器受累(图1-4).

DCEUS与增强CT联合的诊断标准: T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准.

以手术后病理结果作为判定T分期的“金标准”.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件处理数据. 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验. 运用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析各方法的诊断效能. $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后病理结果 59例胃癌患者均顺利完成手术切除治疗. 术后病理T分期结果显示: 15例T1期, 9例T2期, 10例T3期, 17例T4期.

2.2 DCEUS判定结果 DCEUS判定胃癌T分期: 以手术后病理结果作为“金标准”, DCEUS术前评估胃癌T分期的总准确率为64.41% (38/59), 各期准确率分别为T1期: 93.33%(14/15)、T2期: 77.78% (7/9)、T3期70.00% (7/10)、T4期58.82% (10/17)(表1).

2.3 增强CT判定结果 增强CT判定胃癌T分期: 以手术后病理结果作为“金标准”, 增强CT术前评估胃癌T分期的总准确率为66.10% (39/59), 各期准确率分别为T1期60.00% (9/15)、T2期66.67% (6/9)、T3期80.00% (8/10)、T4期94.12% (16/17)(表2).

2.4 两种方法的应用价值比较 DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.658, P = 0.031$). 增强CT评估T4期的准确率高于 DCEUS, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.885, P = 0.015$). T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, 两者联合判定T分期的总准确率为76.27% (45/59), 各期准确率分别为T1期: 93.33% (14/15)、T2期: 77.78% (7/9)、T3期80.00% (8/10)、T4期94.12% (16/17)(表3).

2.5 ROC曲线分析 独立采用DCEUS判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.724. 独立采用增强CT判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.753. 联合两种方法判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.872.

表 3 两者联合判定胃癌T分期 (n)

病理分期	增强CT分期				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1 (15)	14	1	0	0	93.33
T2 (9)		7	2		77.78
T3 (10)		2	8		80.00
T4 (17)			1	16	94.12

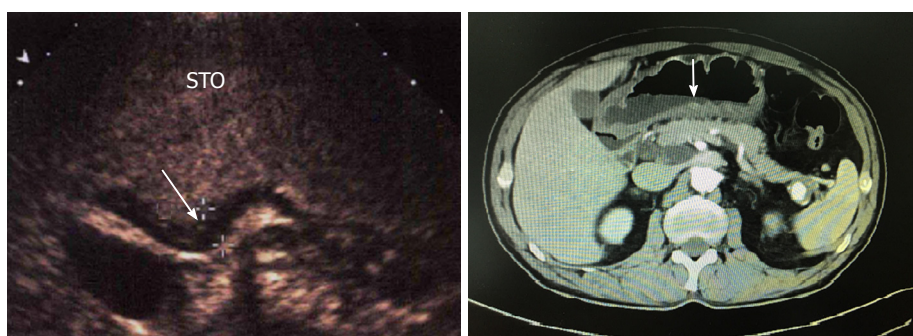


图 1 T1期胃癌, 病灶局限于黏膜下层. STO: 胃腔.

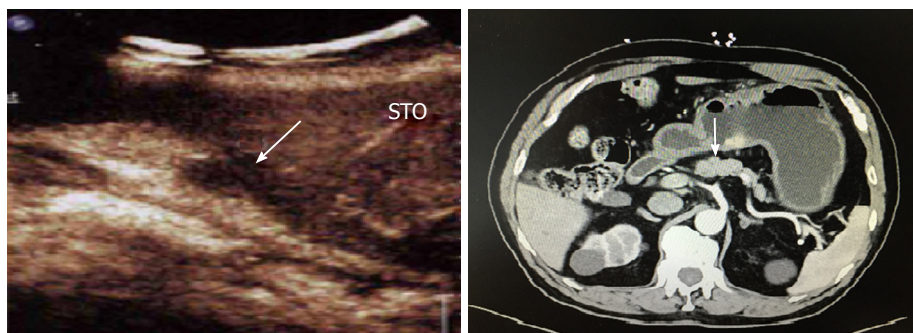


图 2 T2期胃癌, 病灶累及固有肌层, 浆膜层完整. STO: 胃腔.

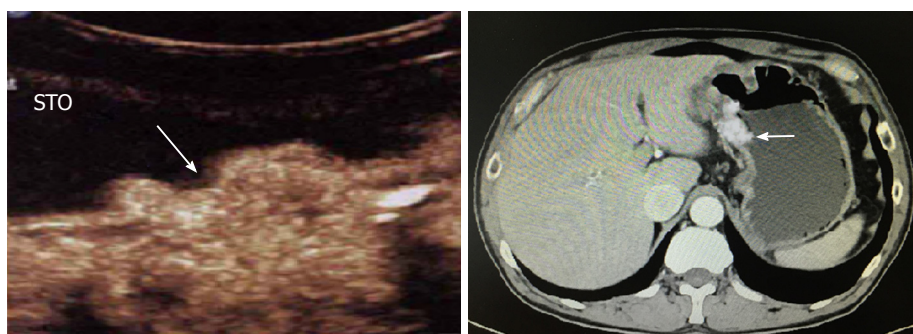


图 3 T3期胃癌, 病灶累及浆膜层. STO: 胃腔.

3 讨论

胃癌是一种常见消化道恶性肿瘤, 目前临床越来越注重其个体化治疗方案, 特别是术前新辅助化疗、腹腔镜治疗、内镜治疗等新技术的广泛应用, 术前准确的胃癌分期对治疗的顺利实施、改善预后、降低手术风险显得

尤为重要^[6].

目前, 增强CT、超声造影等影像学技术在胃癌筛查诊断中的应用越来越受到临床重视, 并发挥着重要作用. 本研究结果显示, 增强CT术前评估胃癌T分期的总准确率为66.10%, 各期准确率为T1期60.00%、T2期

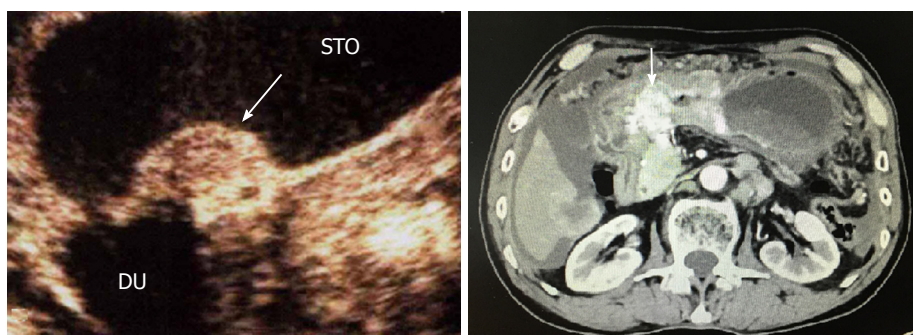


图 4 T4期胃癌, 病灶累及邻近脏器. STO: 胃腔; DU: 十二指肠.

66.67%、T3期80.00%、T4期94.12%. 证实了增强CT能有效术前评估胃癌T分期, 尤其在T3、T4期中的应用具有较大优势. 本研究结果中, 增强CT在评估T1、T2期中的准确率偏低, 提示增强CT在评估胃癌T分期时存在局限性. 原因可能是: 增强CT分辨率以及扫描参数关系, 病灶较小时图像显示效果不满意; 周围组织炎性水肿, 脂肪组织沉积而影响判定.

DCEUS是在口服胃窗造影基础上行静脉超声造影的一种全新超声造影新技术^[7]. 通过口服胃窗造影剂可将胃腔充分扩张, 减少胃内气体干扰以及超声伪影, 清晰显示病灶. 静脉超声造影即能实时动态显示病灶微循环血流灌注状态以及新生血管网分布特点, 利用病灶“快进快退”增强特征, 直观反映病灶浸润深度及范围^[8]. 本次研究结果显示, DCEUS术前评估胃癌T分期的总准确率为64.41%, 各期准确率分别为T1期: 93.33%、T2期: 77.78%、T3期70.00%、T4期58.82%. 提示DCEUS在术前评估胃癌T分期方面具有较高效能, 其诊断能力不亚于增强CT, 尤其在T1、T2期中优势明显. 但值得指出的是: DCEUS在评估T3、T4期中的准确率下降, 提示DCEUS在术前评估胃癌T分期时存在不足. 原因可能与超声造影容易受检查深度、邻近肠道气体干扰影响有关.

本研究结果显示, 增强CT评估T4期的准确率高于DCEUS ($P<0.05$), 而DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT ($P<0.05$). 提示两种方法各具优势, 将两者联合起来, 若T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, 我们发现两者联合判定胃癌T分期的总准确率为76.27%. 提示通过DCEUS联合增强CT评估胃癌T分期, 可使两种方法充分互补, 有助于提高胃癌T分期的准确率. 本研究ROC曲线分析显示: 独立采用DCEUS判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.724, 而独立采用增强CT判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.753. 联合两种方法判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.872. 进一步提示两者联合应用具有较高的诊断效能, 优于单一诊

断方法, 能进一步提高胃癌T分期的准确率.

4 结论

综上所述, DCEUS能有效术前评估胃癌T分期状态, 其与增强CT比较各具优势, 两者联合有助于提高T分期准确率, 具有较高应用价值.

文章亮点

实验背景

超声双重造影(double contrast-enhanced ultrasound, DCEUS)不仅能清晰显示胃癌病灶, 而且能直观反映胃癌病灶的微循环血流分布, 有助于临床准确判定其浸润范围, 为T分期提供依据.

实验动机

运用DCEUS分析胃癌的微循环灌注, 评估其进展状态, 以期临床无创性判定胃癌T分期提供血流动力学信息.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是采用DCEUS评估胃癌T分期状态, 并与增强CT及病理结果进行比较, 探讨其临床应用价值. 结果显示DCEUS能有效评估胃癌T分期, 其与增强CT比较各具优势, 两者联合能进一步提高T分期准确率.

实验方法

本篇论文运用DCEUS判定胃癌T分期, 并与增强CT及术后病理结果比较. DCEUS是一种能清晰显示胃癌病灶, 同时能客观反映胃癌组织血流灌注的超声新技术.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT, 而增强CT评估T4期的准确率高于DCEUS ($P<0.05$). DCEUS联合增强CT判定

T分期的总准确率为76.27%。本研究结果说明DCEUS可有效评估胃癌T分期,若能联合增强CT可进一步提高T分期准确率。

实验结论

胃癌T分期中, DCEUS和增强CT各具优势。T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, DCEUS联合增强CT判定胃癌T分期,能充分发挥各自优势提高T分期准确率。DCEUS观察胃癌病灶的微循环血流,分析其灌注分布区域,继而评估胃癌T分期。DCEUS和增强CT判定胃癌T分期各具优势,若能有机联合能有效提高T分期准确率。DCEUS联合增强CT能有效提高胃癌T分期的准确率。T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, DCEUS联合增强CT无创性评估胃癌T分期。DCEUS判定T1、T2期的准确率更高,增强CT判定T3、T4期的准确率更高。DCEUS联合增强CT评估胃癌T分期,能充分发挥各自优势,提高胃癌T分期的准确率。DCEUS联合增强CT是一种能有效提高胃癌T分期准确率的影像学方法。

展望前景

病灶位置较深,影响DCEUS图像质量,从而影响判断结果,可通过改变患者体位或加压以缩短探头与病灶间的距离。DCEUS定量分析胃癌的整体血流灌注量以及病

理分化程度。DCEUS联合增强MRI评估胃癌T分期状态。

5 参考文献

- 1 刘云昊, 王乾, 张泳, 任占良. RAP1B与肿瘤及胃癌关系的研究进展. 临床误诊误治 2019; 32: 109-112 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2019.04.026]
- 2 孙留洋. CT增强扫描在进展期胃癌术前TNM分期及对手术的指导作用. 现代医用影像学 2019; 28: 2036-2037
- 3 倪倩倩, 黄晓宇, 倪翠, 周妮, 陈华芳, 张宏伟, 施龙, 易汪洋, 陈美芹. 双重超声造影定量评价胃癌术前微循环状态的临床研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 74-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.01.022]
- 4 Kang SK, Hoffman D, Ferket B, Kim MI, Braithwaite RS. Risk-stratified versus Non-Risk-stratified Diagnostic Testing for Management of Suspected Acute Biliary Obstruction: Comparative Effectiveness, Costs, and the Role of MR Cholangiopancreatography. *Radiology* 2017; 284: 468-481 [PMID: 28301778 DOI: 10.1148/radiol.2017161714]
- 5 Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005; 236: 879-885 [PMID: 16020558 DOI: 10.1148/radiol.2363041101]
- 6 张得君. 老年胃癌患者手术治疗风险与肿瘤分期、术前合并症数、手术根治性及术后并发症数等疗效评价研究. 系统医学 2017; 2: 99-101 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2017.12.099]
- 7 王金宏, 许映斌, 林腾, 郑宝群. 双重超声造影在评价胃癌血管生成中的应用价值. 中国医师杂志 2018; 6: 812-815 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.06.004]
- 8 吴玮, 阳建军, 范慧慧, 施林枫, 莫丹绯, 胡明芳. 超声双重造影在胃癌肝转移新辅助化疗疗效评估中的应用价值. 中国医药导报 2019; 16: 142-145

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



失代偿期肝硬化合并感染性心内膜炎瓣膜穿孔1例

项 艺, 王 曦, 梅雪灿, 韩 怡, 孔德润

项艺, 王曦, 梅雪灿, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022

韩怡, 安徽医科大学附属阜阳市医院消化内科 安徽省阜阳市 236000

项艺, 研究生, 主要研究肝硬化门脉高压.

基金项目: 安徽省转化医学研究院科研基金项目, No. 2017zhxyx18; 安徽省科技厅: 2018年度重点研究与开发计划项目, No. 1804h08020260.

作者贡献分布: 病例收集由梅雪灿与项艺共同完成; 论文写作与修改由项艺、王曦完成; 韩怡与孔德润负责论文指导及审校.

通讯作者: 孔德润, 博士, 教授, 237000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化科. kongderun168@163.com

收稿日期: 2020-07-20

修回日期: 2020-08-04

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-10-28

Decompensated cirrhosis with valve perforation due to infective endocarditis: A case report

Yi Xiang, Xi Wang, Xue-Can Mei, Yi Han, De-Run Kong

Yi Xiang, Xi Wang, Xue-Can Mei, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 237000, Anhui Province, China

Yi Han, Department of Gastroenterology, the Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Fuyang 236000, Anhui Province, China

Supported by: the research fund project of the Anhui Provincial Institute of Translational Medicine, No. 2017zhxyx18; the Anhui Science and Technology Department: 2018 Key Research and Development Plan Projects, No. 1804h08020260.

Corresponding author: De-Run Kong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 237000, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2020-07-20

Revised: 2020-08-04

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-10-28

Abstract BACKGROUND

Bacterial infection is one of the main reasons for increased mortality of patients with cirrhosis, and patients with decompensated cirrhosis is more likely to be infected than those with compensated cirrhosis. The most common and life-threatening infection in cirrhosis is spontaneous bacterial peritonitis, followed by urinary tract infections, pneumonia, endocarditis, and skin and soft tissue infections. However, except spontaneous bacterial peritonitis, the incidence of other infections is low and little is known on them.

CASE SUMMARY

This paper reports a patient with recurrent spontaneous peritonitis in the decompensated stage of liver cirrhosis at our hospital, who eventually developed infective endocarditis (IE) that was cured by surgery.

CONCLUSION

The prognosis of cirrhosis complicated with IE is poor. Early detection and timely intervention can improve survival rate. In cirrhotic patients with recurrent bacterial peritonitis and unexplained chest tightness, dyspnea, or unexplained recurrent fever, the possibility of IE should be considered.

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

Key Words: Liver cirrhosis; Endocarditis; Fever

Citation: Xiang Y, Wang X, Mei XC, Han Y, Kong DR. Decompensated cirrhosis with valve perforation due to infective endocarditis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1048-1052

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1048.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1048>

摘要

背景

细菌感染是增加肝硬化患者病死率的主要原因之一, 失代偿期肝硬化比代偿期肝硬化更容易发生感染。肝硬化中最常见和威胁生命的感染是自发性细菌性腹膜炎, 其次是尿路感染、肺炎、心内膜炎以及皮肤和软组织感染。然而, 除了自发性细菌性腹膜炎外, 其他感染发生率较低, 认识也少。

病例简介

本文报道我院1例肝硬化失代偿期自发性腹膜炎反复发作, 最终发生感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)的病例, 经过积极手术治愈。

结论

肝硬化合并IE预后较差, 早期发现、并及时干预, 以提高生存率。在肝硬化患者出现反复发作的细菌性腹膜炎, 并存在不能解释的胸闷、呼吸困难等症状, 或者原因不明的反复发热症状, 应考虑到合并IE的可能。

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

关键词: 肝硬化; 心内膜炎; 瓣赘生物; 发热

核心提要: 感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)为心脏内膜表面的微生物感染, 伴赘生物形成。慢性肝病增加了IE的易感性, 但因为其体征和症状可能会被肝病引起的全身表现恶化所混淆, 除非强烈怀疑IE, 否则极易漏诊。如肝硬化病人出现不明原因的长期发热或败血症、难以解释的顽固性腹水, 则需要高度警惕IE可能。

文献来源: 顶艺, 王曦, 梅雪灿, 韩怡, 孔德润. 失代偿期肝硬化合并感染性心内膜炎瓣膜穿孔1例. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1048–1052

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1048.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1048>

0 引言

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)为心脏内膜表面的微生物感染, 伴赘生物形成。慢性肝病增加了IE的易感性, 但因为其体征和症状可能会被肝病引起的全身表现恶化所混淆, 除非强烈怀疑IE, 否则极易漏诊^[1]。如肝硬化病人出现不明原因的长期发热或败血症、难以解释的顽固性腹水, 则需要高度警惕IE可能。

1 病例简介

男性, 55岁。因“腹痛腹胀伴发热1月余”于2019-12-12入院, 1月余前患者受凉后出现腹胀腹痛, 伴发热, 体温

最高38.5℃, 就诊当地医院, 予以抗感染等对症治疗后症状好转, 后仍间断发热, 腹胀较前明显加重, 伴双下肢水肿, 予以对症治疗后症状缓解不明显。遂就诊我科, 胸、腹、盆腔CT平扫诊断肝硬化, 腹、盆腔大量积液, 积液量较上次检查增加; 网膜浑浊, 考虑腹膜炎(图1)。胃镜提示食管残留曲张静脉, 择期内镜下治疗(图2)。按照自发性腹膜炎、肝硬化失代偿期, 予以抗感染、利尿、输蛋白等处理, 腹胀及双下肢浮肿缓解出院。既往有酒精性肝硬化伴食管静脉曲张病史7年, 于2018-04-10因消化道出血在全麻下行“肠黏连松解+全胃切除+食道-食管-空肠Roux-en-Y吻合+脾切除术”, 既往行食管静脉曲张套扎治疗2次(具体不详); 查体: 体温36.9℃, 脉搏97次/分, 呼吸20次/分, 血压104/37 mmHg, 体重70 kg。皮肤巩膜轻度黄染, 有肝掌蜘蛛痣, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 双肺呼吸音清, 两肺未闻及干湿性啰音, 腹膨隆, 质软, 无压痛反跳痛, 肝肋下未及, 脾缺如, 移动性浊音可疑, 肠鸣音不亢, 双下肢中度水肿。辅助检查: 血常规: WBC $6.49 \times 10^9/L$, N 52.70%, Hb 68 g/L, RBC $3.19 \times 10^{12}/L$, PC $281 \times 10^9/L$; BNP 2157.32 pg/mL; 肝功能: TP 60.9 g/L, A 26.3 g/L, A/G 0.76, STB 26.52 $\mu\text{mol/L}$, CB 6.66 $\mu\text{mol/L}$, UCB 19.86 $\mu\text{mol/L}$, Cr 45.0 $\mu\text{mol/L}$; cTnI 0.100 ng/mL。止凝血(六项): PT-SEC 17.5s, PT-% 60.00%, PT-INR 1.42, APTT_SE 45.2s, AT-III 44.0%, D-D 5.30 $\mu\text{g/mL}$, FDP 15.12 $\mu\text{g/mL}$ 。胸(腹)水生化: CL 121.8 mmol/L, G 7.92 mmol/L, P 5.3 g/L, LDH 38 U/L; 腹水常规: 颜色淡黄色, 透明度微浑, pH值7.0, 李凡他试验阴性, WBC $129.00 \times 10^6/L$, 单个核细胞绝对值 $103.0 \times 10^6/L$, 单个核细胞百分比79.80%, 多个核细胞绝对值 $26.0 \times 10^6/L$, 多个核细胞百分比20.2%; ECG: (1)窦性心律; (2)室性早搏(成对); (3)ST-T改变; (4)低电压。入院辅检示心律失常、肌钙蛋白升高, 完善超声心动图: 提示主动脉瓣赘生物形成伴穿孔, 建议经食管TEE检查, 主狭(轻度)主闭伴中重度瓣口返流, 肺动脉高压(中度)少量, 轻中度二尖瓣返流, 轻度三尖瓣返流, 心包积液, 肺动脉高压中度, LA: 5.54 LVD: 7.25 EF: 59%(图3)。诊断: (1)IE; (2)主动脉瓣赘生物伴穿孔; (3)肝硬化失代偿期(酒精性); (4)门静脉高压; (5)门静脉血栓形成; (6)脾术后; (7)胃术后; (8)贫血; (9)肾错构瘤(可能); (10)肾上腺肿瘤(腺瘤可能)。当日患者诉胸闷加重, 可能与主动脉瓣膜异常有关, 主动脉瓣膜赘生物形成伴穿孔, 转入心脏外科, 于2020-01-14在全麻下行主动脉瓣机械瓣膜置换术(21#Regent双叶进口机器瓣)。术中视野可见: 主动脉瓣无冠瓣脱垂, 其上可见絮状漂浮物, 主动脉瓣整体增厚。术前血培养阴性, 肝功能: A 32.8 g/L, A/G 1.00, STB 46.38 $\mu\text{mol/L}$, CB 12.46 $\mu\text{mol/L}$, UCB 33.92 $\mu\text{mol/L}$ 。

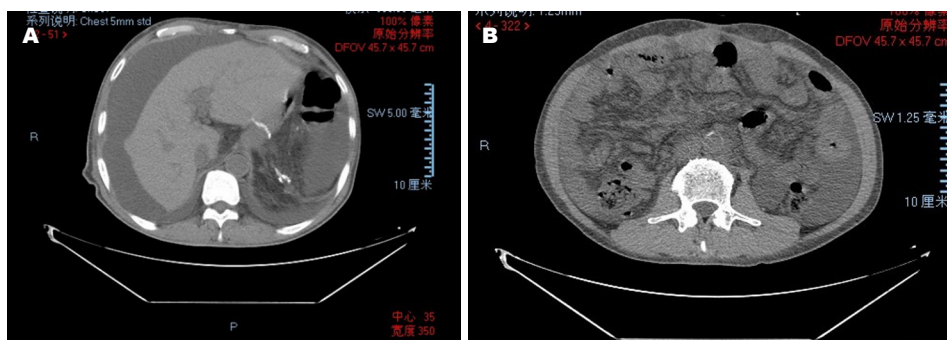


图1 胸、腹、盆腔CT平扫诊断肝硬化。A: 肝硬化, 腹、盆腔大量积液; B: 网膜浑浊, 考虑腹膜炎。

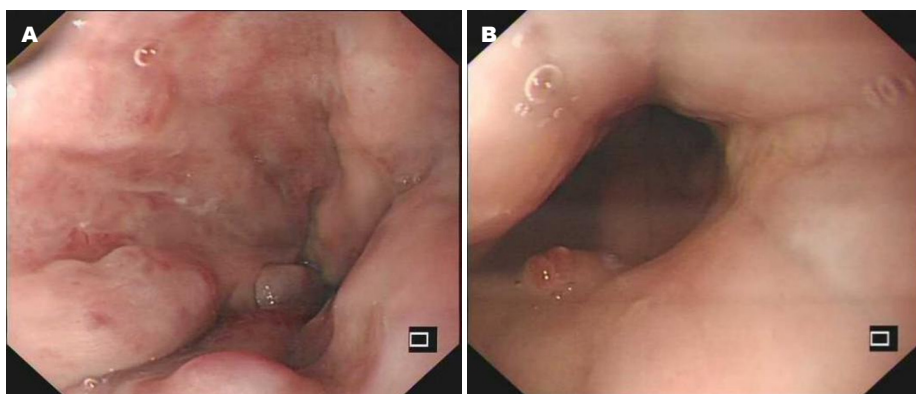


图 2 提示食道静脉曲张(残留)(A, B).



图 3 超声心动图。A: 心超赘生物动图提示主动脉瓣赘生物形成伴穿孔, 建议经食管TEE检查; B: 反流动图主狭(轻度)主闭伴中重度瓣口返流, 肺动脉高压(中度)少量, 轻中度二尖瓣返流, 轻度三尖瓣返流, 心包积液, 肺动脉高压中度。LA: 5.54; LVD: 7.25; EF: 59%。

L, AST 48 U/L, LDH 571 U/L, CKMB 52 U/L, Cr 53.7 $\mu\text{mol/L}$.术中送病理示: (主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性(图4). 术后1 wk后复查心脏彩超示: 主动脉瓣置换术后改变, 主动脉不增宽, 置换主动脉瓣形态活动正常, 据CW Doppler测及主动脉瓣跨瓣压差为38 mmHg, Doppler测及轻度主动脉瓣反流.

2 最终诊断

IE性赘生物、主动脉瓣狭窄伴有关闭不全、主动脉瓣赘生物伴穿孔、肺动脉高压中度、贫血、肝硬化、脾术后、胃术后(胃大切).

3 治疗

首先予以抗感染等对症治疗后症状好转, 后仍间断发热, 腹胀较前明显加重, 伴双下肢水肿, 予以对症治疗后症状缓解不明显。患者诉胸闷加重, 可能与主动脉瓣膜异常有关, 主动脉瓣膜赘生物形成伴穿孔, 转入心脏外科, 于2020-01-14在全麻下行主动脉瓣机械瓣膜置换术(21#Regent双叶进口机器瓣)。术中视野可见: 主动脉瓣无冠瓣脱垂, 其上可见絮状漂浮物, 主动脉瓣整体增厚。术中送病理示: (主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性(图4)。

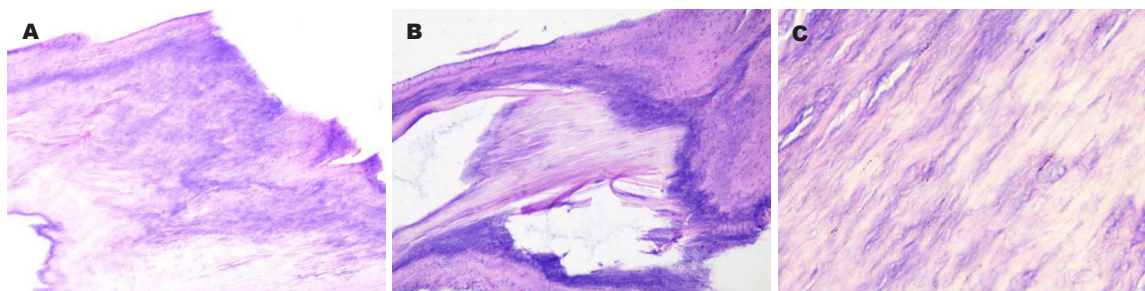


图 4 提示(主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性(A, B, C). C: $\times 400$ 倍.

4 结果和随访

术后常规营养支持, 于术后16 d康复出院, 术后随访3 mo无特殊.

5 讨论

现行的Duke标准是在1994年提出的诊断标准基础上经过多次修改的, 是诊断IE的金标准^[2,3]. 据修改后的Duke标准, 本例患者心脏彩超发现主动脉瓣赘生物形成、穿孔, 伴发热, 术中可见主动脉瓣上絮状漂浮物, 主动脉瓣整体增厚, 病理回报: (主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性, 诊断IE.

细菌感染在肝硬化病例中很常见, 病死率是普通人群的3.75倍^[4]. IE越来越被认为是一种与健康相关的疾病, 通常与慢性疾病如肾功能衰竭、糖尿病或癌症有关^[5]. 最近, 肝硬化已被列入IE的危险因素, 其发展与免疫系统的损伤有关, 免疫系统随着时间的推移而恶化, 并与疾病的进展有关. 与肝硬化感染相关的危险因素是严重肝功能衰竭、静脉曲张出血、低腹水蛋白水平和既往自发性细菌性腹膜炎发作^[6]. 肝脏在抵御细菌感染方面起着重要作用, 而肝硬化则会增加对感染的易感性, 这里有许多不同的原因, 如黏膜屏障功能障碍, 免疫球蛋白和补体成分的相对缺乏, 以及网状内皮系统的功能障碍等^[7]. 肝硬化患者容易发生细菌感染, 原因是细菌移位(门静脉高压症、肠道微生物群改变和屏障完整性)和免疫功能障碍(由于与肠道细菌的长期相互作用而精疲力竭, 免疫细胞脾脏聚集, 肝脏营养因子合成受损)引起的慢性炎症^[4,8]. 炎症反应后的组织破坏会影响瓣膜和瓣膜周围组织, 使瓣膜组织变弱, 最后演变为撕裂或穿孔, 导致瓣膜返流(图3, Video 1和Video 2). 细菌清除率降低以及肠黏膜的结构和功能改变导致对细菌及其衍生产物的通透性增加. 这有利于细菌移位, 从而增加感染的易感性, 特别是自发性细菌性腹膜炎. C3和C4的缺乏, 巨噬细胞Fc γ 受体介导的抗体包被细菌清除的损害, 以及单核细胞人类白细胞抗原DR表达的下调, 也可能是导致这种防御变化的原因^[9]. 本例患者自

发性细菌性腹膜炎的反复发作, 肝功能差, 即使感染消退后也会严重影响预后.

肝硬化感染经常产生菌血症, 可能发展为心内膜炎, 及时诊断和治疗这些菌血症可以预防不可逆的瓣膜损伤, 如瓣膜穿孔^[7]. 在Hung等^[5]的研究中, 在近10%的IE中观察到肝硬化病史, 而在肝硬化患者中有45%的IE是医院获得性IE, 这明显高于没有肝硬化的心内膜炎患者. 肝硬化患者发生IE的风险很高, 临床医生应重视肝硬化患者的IE, 而IE的主要病变是引起栓塞和破坏的瓣膜和(或)瓣膜周围组织的赘生物, 导致一系列瓣膜及瓣膜周围病变, 瓣膜损伤(穿孔或撕裂)和瓣膜周围(脓肿)是微生物和炎症细胞释放的蛋白水解酶破坏细胞外基质的后果^[10]. 肝硬化在严重的细菌感染中可能会出现非特异性的临床症状, 使得细菌性心内膜炎早期诊断变得困难, 且肝硬化合并IE预后较差, 早期发现、并及时干预, 有利于提高患者生存率. 本文的报道以期提高临床医生对该病的认识与重视. 本例出现间断发热、腹水及双下肢浮肿加重, 按照肝硬化自发性腹膜炎治疗疗效差, 特别是心功能不全症状的出现, 提示心脏累及损害, 由此进一步抽丝剥茧诊断IE. 文献认为, 慢性肝病是IE不良预后的独立预测因素, 有肝病的IE患者的长期死亡风险增加了大约2.5倍, 进一步提该患者其预后不良^[1].

心脏手术是IE治疗的重要手段之一, 特别在瓣膜关闭不全、持续性脓毒症或严重栓塞引起的顽固性心力衰竭的情况下, 应该立即手术^[11]. 在普通人群中, 25%-30%的急性期患者和20%-40%的感染后期患者接受手术, 其10年存活率可达到61%^[12]. 虽然肝硬化合并IE接受心脏换瓣手术可能有更高的风险性, 但Allaire等^[13]发现, 肝硬化术后病死率在10%以下. 本例患者的诊治过程也是一个例证.

6 结论

肝硬化合并IE预后较差, 早期发现、并及时干预, 以提高生存率. 在肝硬化患者出现反复发作的细菌性腹膜炎, 并存在不能解释的胸闷、呼吸困难等症状, 或者原因不明的反复发热症状, 应考虑到合并IE的可能.

7 参考文献

- de Isla LP, Zamorano JL, Almería C, Rodrigo JL, Piedra I, Aubele A, Mataix L, Herrera D, Macaya C. Endocarditis infecciosa en pacientes con hepatopatía crónica: valoración clínica y pronóstica [Infective endocarditis in patients with chronic liver disease: clinical and prognostic assessment]. *Revista española de cardiología* 2003; 56: 794-800 [DOI: 10.1016/s0300-8932(03)76959-0]
- Büchi A, Hoffmann M, Zbinden S, Atkinson A, Sendi P. The Duke minor criterion "predisposing heart condition" in native valve infective endocarditis - a systematic review. *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14675 [PMID: 30440064 DOI: 10.4414/smww.2018.14675]
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638 [PMID: 10770721 DOI: 10.1086/313753]
- Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Garioud A, Heng R, Dao T, Cadranet JD. Infectious endocarditis in the case of cirrhosis: where do we stand? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1406-1410 [PMID: 30085963 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001211]
- Hung TH, Hsieh YH, Tseng KC, Tsai CC, Tsai CC. The risk for bacterial endocarditis in cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e391-e393 [PMID: 23352807 DOI: 10.1016/j.ijid.2012.12.009]
- Bunchoontavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol* 2016; 8: 307-321 [PMID: 26962397 DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.307]
- Ruiz-Morales J, Ivanova-Georgieva R, Fernández-Hidalgo N, García-Cabrera E, Miró JM, Muñoz P, Almirante B, Plata-Ciésar A, González-Ramallo V, Gálvez-Acebal J, Fariñas MC, Bravo-Ferrer JM, Goenaga-Sánchez MA, Hidalgo-Tenorio C, Goikoetxea-Agirre J, de Alarcón-González A; Spanish Collaboration on Endocarditis Group-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis en España (GAMES); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Left-sided infective endocarditis in patients with liver cirrhosis. *J Infect* 2015; 71: 627-641 [PMID: 26408206 DOI: 10.1016/j.jinf.2015.09.005]
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024]
- Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5: 16-25 [PMID: 23383362 DOI: 10.4254/wjh.v5.i1.16]
- Iung B. [Infective endocarditis. Epidemiology, pathophysiology and histopathology]. *Presse Med* 2019; 48: 513-521 [PMID: 31056234 DOI: 10.1016/j.lpm.2019.04.009]
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, DelZotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016; 387: 882-893
- Allaire M, Cadranet JF, Bureau C, Zerkly S, Thévenot T, Garioud A, et al. Severe liver failure rather than cirrhosis is associated with mortality in patients with infectious endocarditis: a retrospective case control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作

1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

