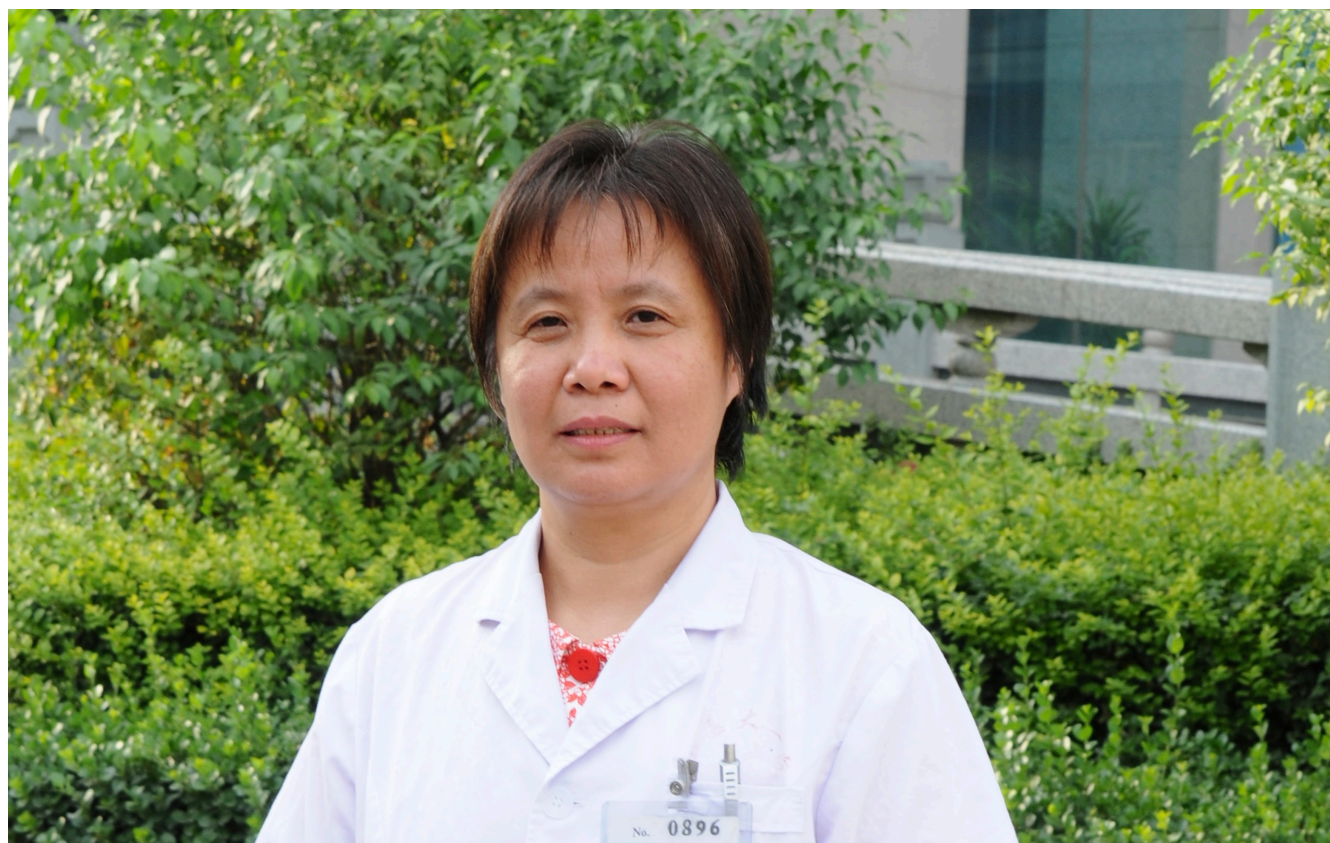


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 8 月 8 日 第 29 卷 第 15 期 (Volume 29 Number 15)



15 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 835 新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见
陈晓鹏
- 841 靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展
邵好青, 谭周进

基础研究

- 849 COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响
卢军, 董麒麟, 沈壮虹

临床研究

- 858 幽门螺杆菌感染与结直肠癌EMT的相关性研究
楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术
- 866 经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值
王维钊, 向晓星, 刘军, 邓登豪, 王璐, 陈娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋
- 873 循环视黄醇结合蛋白预测急性胰腺炎局部并发症的临床价值的初步探讨
董小武, 魏梅, 马楠, 陆莹莹, 谢晓纯, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤
- 880 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析
凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如

文献综述

- 893 炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择
容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷
- 901 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究
杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 程潭

临床实践

- 908 “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用
夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹

消 息

- 840 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 865 《世界华人消化杂志》正文要求
- 892 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 900 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

朱新宇, 教授, 硕士生导师, 山西医科大学第一医院首席专家. 任山西省医学会感染病学专业委员会常委、山西省医师协会感染病医师分会常委、山西省医师协会细胞免疫医师分会常委、全国肝胆病咨询专家、北京亚太肝病诊疗技术联盟山西联盟副理事长、山西省医学会医疗事故技术鉴定专家、山西省医疗保险评审专家、山西省突发公共卫生事件专家委员会专家, 荣立抗击“非典”二等功, 从事感染病临床、教学及科研工作40年, 在科研工作中一直从事隐匿性肝病基础与临床研究, 主持承担各级科研项目4项, 两项科研成果经山西省科学技术委员会鉴定为国际先进, 近年发表科研论文三十余篇, 撰写科技专著4部.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

《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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 15 August 8, 2021

EDITORIAL

- 835 New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis
Chen XP
- 841 Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases
Shao HQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 849 Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells
Lu J, Dong QF, Shen ZH

CLINICAL RESEARCH

- 858 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer
Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S
- 866 Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture
Wang WZ, Xiang XX, Liu J, Deng DH, Wang L, Chen J, Chen WW, Chai HN, Sun C, Wu YY, Xu QC, Chen G, Han WW, Chen CW, Ni XF, Ren TQ
- 873 Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis
Dong XW, Wei M, Ma N, Lu YY, Xie XC, Shi XL, Dong J, Ma XJ, Li BQ, Tong ZH, Li WQ
- 880 Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis
Ling FM, Lu FN, Wang SN, Zhu LR

REVIEW

- 893 Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease
Rong JM, Luo J, Huang Q, Miao YL
- 901 Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells
Yang FJ, Tan N, Zhang TY, Cheng Tan

CLINICAL PRACTICE

- 908 Application of whole-closed-loop nursing model of "integration of medical and nursing care-quaternary linkage" in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis
Xia CX, Li XX, Zheng Y, Wu CD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 15 August 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xin-Yu Zhu, Supervisor of Postgraduate, Professor, Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Shanxi Medical University, No. 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. zxy6608056@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 8, 2021

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

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 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.

新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见

陈晓鹏

陈晓鹏, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科 安徽省芜湖市 241001

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆外科基础与临床研究.

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目, No. 1804h08020273.

作者贡献分布: 陈晓鹏负责撰写文章初稿、修改和审校.

通讯作者: 陈晓鹏, 教授, 主任医师, 博士生导师, 241001, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科.
drchenxp@wnmc.edu.cn.

收稿日期: 2021-02-02

修回日期: 2021-03-28

接受日期: 2021-06-02

在线出版日期: 2021-08-08

New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis

Xiao-Peng Chen

Xiao-Peng Chen, First Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Supported by: Key Research and Development Program of Anhui Province, No. 1804h08020273.

Corresponding author: Xiao-Peng Chen, Professor, Chief Physician, First Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, No. 92 Zheshan West Road, Jinghu District, Wuhu 241001, Anhui Province, China. drchenxp@wnmc.edu.cn

Received: 2021-02-02

Revised: 2021-03-28

Accepted: 2021-06-02

Published online: 2021-08-08

Abstract

Hepatolithiasis is a complex disease with extensive lesions.

There are currently many clinical classifications available. However, these classifications cannot accurately reflect the pathological changes and degree of hepatolithiasis, and are not conducive to communication. Various methods are used for treatment of hepatolithiasis, but they are often misused. We tried to establish a new HLDO classification based on the clinicopathological characteristics of hepatolithiasis and a treatment system based on this classification, so as to comprehensively and accurately describe the pathological changes and degree, scientifically and reasonably treat it, and reduce its residual stone rate and recurrence rate.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatolithiasis; Classification; Treatment; Laparoscopy

Citation: Chen XP. New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 835-840

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/835.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.835>

摘要

肝内胆管结石病简称肝石病, 病情复杂、病变广泛. 现有多种临床分型, 但不能准确反映肝石病的病变范围及其程度, 也不利于交流; 治疗方法多样, 但应用比较混乱. 我们尝试建立基于肝石病临床病理特点的新型HLDO分型以及基于该分型的肝石病治疗体系, 力求全面准确地描述肝石病病变范围及其程度, 科学合理施治, 以降低结石残留率和复发率.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝内胆管结石病; 分型; 治疗; 腹腔镜

核心提要: 根据肝内胆管结石病有关文献和治疗现状, 较为详实地归纳了肝内胆管结石病的临床分型、诊治现状及其原因, 提出基于肝石病临床病理特点的新型HLDO分型以及基于该分型的肝石病治疗体系。

文献来源: 陈晓鹏. 新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 835-840
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/835.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.835>

0 引言

肝内胆管结石病(Hepatoolithiasis, 以下简称肝石病), 是指左右肝管汇合部以上各分支胆管内的结石所致的一类病症。肝石病是一种世界性的疾病, 东亚多发^[1], 在我国华南、长江流域及东南沿海更为常见。其基本病理改变是结石沿肝内胆管树呈区域性分布, 引起受累肝段或肝叶胆道狭窄、梗阻扩张、反复发作的胆管炎, 甚至形成肝脓肿、肝纤维化萎缩、肝硬化、终末期胆病和肝内胆管癌, 并常伴有肝外胆管结石和Oddi括约肌功能异常, 如处理不当可致死亡, 是我国良性胆道疾病死亡的重要原因^[2,3]。因此, 重视肝石病的防治研究具有重要的临床意义。

1 肝石病的分型

科学精准的肝石病分型是正确施治和学术交流的基础。目前, 文献报道的肝石病分型较多, 分型依据也有所差异, 大致有如下几种。

1.1 按结石成分分类 肝内胆管结石多为原发性结石, 但也可继发于胆囊结石, 后者在西方国家相对多见^[4], 故肝内胆管结石以胆色素结石为主, 也有胆固醇性结石。文献报道, 原发于肝内胆管的胆固醇结石有增多的趋势^[5]。但按化学成分分类, 知之者少, 且对临床手术设计的指导意义有限, 应用不多。

1.2 按结石分布和胆管病理改变分型 最著名的是Nakayama分型^[6], 该分型除考虑结石成分差异、有无胆囊结石外, 主要根据胆管结石分布、胆管狭窄和胆管扩张3个要素对肝内胆管结石进行分类。其中按左、右肝管和肝段以上肝管将其分为中央型和周围型结石, 又根据肝外有无结石分为肝内型(I型)、肝内外型(IE型)。同时, 根据结石在左、右肝叶的不同分布又分为L型(左叶)、R型(右叶)和LR型(左右叶); 胆管狭窄和扩张分别用S和D表示, 根据胆管直径大小, 分别用0、1和2表示其狭窄或扩张程度, 如S0表示无狭窄, D1表示轻度扩张。胆管狭窄和扩张部位又分为胆总管、肝总管、中胆部位和末梢部位。该分型过于复杂, 对单一病例的分型需用一连串字母、

数字进行组合编码, 难以记忆。国内孟翔凌对其进行了修订^[7], 将结石的位置按照肝脏8段记录; 同时, 胆管狭窄依然采用S0、S1和S2表示, 但以胆管狭窄处最大径是近端胆管扩张处的1/2为界进行划分; 胆管扩张依然也采用D表示, D0、D1、D2和D3分别表示无、肝内、肝外和肝内外胆管扩张。此外, 还有日本学者提出的Tsunoda分型^[8], 根据胆管结石、扩张和狭窄的部位分为I-IV共4型。黄洁夫^[9]根据245例肝石病临床资料将其分为I-V共5型, 根据该分型, 其中182例行肝叶切除, 术后残余结石48例。

1.3 按结石分布和继发肝脏病理改变分型 2007年中华医学会外科学分会胆道外科学组提出以下分型^[10]: I型(区域型), 结石沿肝内胆管树局限性分布于一个或几个肝段内, 常合并病变区段肝管狭窄及肝萎缩。II型(弥漫型), 结石遍布双侧肝叶胆管内, 根据肝实质病变情况, 又分为3种亚型: (1)II a型(不伴有肝纤维化和萎缩); (2)II b型(伴有区域性肝纤维化、萎缩和区段主肝管狭窄); (3)II c型(伴有广泛肝纤维化、性胆汁性肝硬化、门静脉高压症及主肝管严重狭窄)。E型(附加型), 指合并肝外胆管结石, 根据Oddi括约肌功能状态, 又分为3个亚型: Ea、Eb和Ec型, 分别表示Oddi括约肌正常、松弛和狭窄。董家鸿团队于2012年将中国分型中的I型做了调整, 将其又分成了I a (为一侧肝叶结石)和I b (两侧肝叶结石)两个亚类^[11]。

1.4 其他分型分级 刘付宝^[12]根据肝脏病理改变将其分原发型、炎症型、占位型和终末型等4型, 有利于肝内结石的手术选择。还有日本学者提出的肝内胆管结石严重程度分级系统^[13], 通过396名患者随访18年或直至死亡, 用Cox回归分析确定预后因素, 提出一个三级疾病严重程度分级系统, 其中肝内胆管癌和肝硬化为主要因素, 年龄 ≥ 65 岁和随访期间黄疸 ≥ 1 wk为次要因素, 可用于评估预后。

1.5 分型评价 以上各分型均有其实用性和积极意义, 但多数未指明结石具体肝段或肝叶, 或忽视肝实质病变, 或过于复杂, 除Nakayama分型和中华医学会胆道外科学组分型外, 均未涉及Oddi括约肌功能状态, 对临床制定治疗方案指导有限。Nakayama分型编码过于复杂, 也忽视了肝纤维化、萎缩和肝脓肿等肝脏实质病理改变。孟氏分型对结石定位比较准确, 但同样忽视了肝实质病理改变; 此外, 其数字指代意义不一致, 如0、1、2、3, 表示狭窄程度, 而对胆管扩张, 又表示扩张部位, 并不合理; 且胆管狭窄与胆管扩张一般并存, 仍有重复评估之嫌。因而, 不能全面准确描述肝石病的病变范围及其程度。

1.6 新肝石病分型的建立 面对上述各种错综复杂、优缺点并存的分型, 很多外科医师感到茫然, 难以选择, 各单位病例资料可比性差, 不利于学术交流。我们认为, 准

表 1 新型肝内胆管结石病临床病理分型(HLDO分型)

病变	病变部位	病变严重程度	示例说明
结石(H)	肝脏 I-VIII段、l (左肝)、r (右肝)、b (双侧肝内胆管)、i (所有肝内胆管)、e (肝外胆管)和g (胆囊)	0示无结石, 可省略; 1示单个结石或总 $\phi \leq 2$ cm; 2示多发结石或总 $\phi > 2$ cm	H ₂ : 左(半)肝多发性结石
肝脏病变(L), 包括LF (肝纤维化萎缩)、LA (肝脓肿)、LC (肝硬化)和LM (肝脏癌变)		0示无异常, 可省略; 1示明显肝纤维化萎缩, 肝脓肿和癌变; 2示中重度肝硬化, 门脉高压症	LF ₁ : 肝萎缩; LC ₂ : 肝硬化, 门静脉高压
胆管扩张(D)	i (所有肝内胆管)、e (肝外胆管)和ie (肝内外胆管)	0示无扩张, 可省略; 1示轻度扩张, 肝内胆管 $\phi \leq 1$ cm, 肝外胆管 $\phi \leq 2$ cm; 2示明显扩张, 肝内胆管 $\phi > 1$ cm, 肝外胆管 $\phi > 2$ cm	D ₂ : 肝内胆管显著扩张
Oddi括约肌(O)		0示胆管下端正常, 可省略; 1示胆管下端松弛; 2示胆管下端狭窄	O ₂ : 胆总管下端狭窄

确合理的肝石病分型, 不仅要能精准判定结石部位, 还须反映肝实质病变、胆管扩张和肝外胆管情况, 显然, 用单一的罗马数字则很难精确表述. 因而, 迫切需要建立一种科学的肝石病分型体系.

近年来, 以肝脏、胆道三维可视化、3D打印、吲哚菁绿荧光成像技术为代表的数字化、智能化诊疗技术的出现, 为肝胆管结石的术前评估、分型、拟定手术方案及术中指导提供了新依据^[14]. 我们在多年临床研究基础上, 吸纳上述肝石病分型优点, 尝试建立一种新的涵盖结石分布、胆管扩张(替代胆管狭窄)、肝实质病变和肝外胆管情况等病理解剖特点的肝石病HLDO分型(表1). 具体如下: 为避免字母重复及易于甄别, 用英文首字母大写表示病变, 即H示结石(hepatolithiasis), L示肝脏病变(lesions), D示胆管扩张(dilatation), O示Oddi括约肌. 其中L包括LF (肝纤维化/萎缩, liver fibrosis/atrophy)、LA (肝脓肿, liver abscess)、LC (肝硬化, liver cirrhosis)和LM (肝恶性肿瘤, liver malignancy)等4种病变. 结石或病变部位包括肝脏Couinaud分段的罗马数字 I-VIII、小写字母l (左肝, left liver)、r (右肝, right liver)、b (双侧肝内胆管, bilateral intrahepatic bile ducts)、i (所有肝内胆管, intrahepatic bile ducts)、e (肝外胆管, extrahepatic bile ducts)和g (胆囊, gallbladder)等部位, 记为下标. 用阿拉伯数字0、1和2表示结石多少或病变轻重程度, 亦记为下标; 所有记作0时该项可省略. 然后进行组合, 形成HLDO分型. 本分型选择胆管扩张而不是胆管狭窄, 除了为了避免重复评估外, 也是考虑到胆管扩张有利于判断是否适合经皮肝穿刺胆道镜取石术(Percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS). 另外, 不少肝石病病人既往可能

已行多次胆道手术, 还可以对既往手术方式和次数进行编码, 加入分型, 但这样增加了分型的复杂性, 故不建议.

HLDO分型, 还需根据术中所见和术后病理结果(如肝切除标本), 进行必要的修正, 为术后HLDO分型. 近年, 我们对50例肝石病病人进行HLDO分型, 初步发现其具有较好的实用性和准确性, 如H_{II-III2}LF₁D₂: 肝左外叶多发结石, 肝纤维化萎缩, 肝内胆管显著扩张; 又如H_{be2}D_{ie2}O₂: 双侧肝脏、肝外胆管及胆囊多发结石, 肝内外胆管显著扩张, 胆管下端狭窄. 我们期待更多同行参与讨论交流, 提出合理建议, 以便不断完善.

2 肝石病的治疗

肝石病的治疗以外科手术为主, 原则是: 取净结石、解除胆道狭窄及梗阻、去除结石部位和感染病灶、通畅引流、防止结石复发. 手术方式有: 胆管切开取石术、胆肠吻合术和肝切除术等, 术中、术后可配合超声、胆道造影、胆道镜取石和各种碎石. 其中, 肝切除术是除肝移植外, 最有效、最彻底的手术方法, 既能去除结石, 同时又切除了结石好发部位和毁损的肝实质. 手术方法包括传统开腹肝切除和腹腔镜肝切除. 机器人手术为肝石病治疗提供了新的手段^[15]. 存有严重肝硬化、心肺或凝血功能障碍者, 无论何种手术, 均受限制. 此时, 可考虑PTCS^[16,17]、经皮肝穿刺胆道镜取碎石术(percutaneous transhepatic cholangioscopicalithotomy, PTCSL)、经皮肝 I 期胆道造瘘(percutaneous transhepatic one-step biliary fistulation, PTOBF)取石术^[18]和中西医结合药物治疗等. 肝移植术是肝石病晚期伴有不可逆性胆汁性肝硬化病人的唯一选择.

2.1 肝石病治疗现状 肝石病治疗方法众多, 但由于各单

位条件和技术水平参差不齐, 对手术指证的把握也不尽相同, 术式选择并不规范, 存在术式不当、部分术式滥用等问题, 导致术后再次手术率高达37.1%-74.4%, 结石复发率可达4.2%-40.0%^[19,20]。主要表现在: (1)术式应用不当。如双侧广泛多发胆管结石伴有肝实质损害者, 术者因无肝切除技术, 仅行胆管切开取石术或胆肠吻合术, 甚至胆总管十二指肠吻合术, 并未清除结石、解除胆管狭窄, 致使术后结石和病灶残留、胆管炎反复发作, 需要多次手术, 既增加了患者痛苦、创伤和经济负担, 也给后续治疗带来了困难; (2)盲目扩大应用肝切除术。肝切除主要用于局部肝实质明显损坏或胆管狭窄无法纠正者。但有一些基本正常、本可保留的肝组织而被切除, 特别是近年开展腹腔镜肝切除术以来, 此种情况尤甚; (3)盲目应用腹腔镜手术。例如有过多次胆道手术史的患者仍然应用腹腔镜手术, 中转率非常高, 增高了病人费用和负担; (4)腹腔镜肝切除手术流程不够合理, 术者往往先行切开胆管取石, 然后再行肝切除, 术中胆汁大量外溢、污染腹腔, 而腔镜下又难以吸尽, 致使术后患者腹痛、发热甚至残存腹膜炎, 给病情判断带来干扰^[21,22]; (5)甚至有利用EST/ERCP治疗肝石病这样极不正常的现象; (6)忽视了其他非手术治疗方法的配合应用, 如上述PTCS等。

2.2 肝石病治疗窘境的原因分析 造成上述混乱的原因有: (1)治疗技术自身的局限。该病治疗方法众多, 但除肝移植外, 其他方法均不易根治, 且术后并发症多、残石率和复发率高。即便是肝切除, 对双侧肝内广泛结石者, 仅能切除病变严重的一侧肝叶, 病变较轻的另一侧须行术中胆管切开、胆道镜取石, 或术后PTCS或PTCSL。对既往已有多次胆道手术史者, 可因腹腔粘连、肝门周围解剖结构改变等, 再次行开腹或腹腔镜手术难度均大。病人一般情况较差, 无论何种手术, 均受限制。传统PTCS需要多次扩张窦道, 患者需要接受多次麻醉, 住院时间较长^[16]。PTOBF克服了传统PTCS的缺点^[18,23], 但需要硬质胆道镜等特殊设备。但无论PTCS或PTOBF技术, 临床应用尚不普遍; (2)缺少易于接受的科学的肝石病分型; (3)缺少科学的、权威的、能被外科医师广泛接受的肝石病治疗体系。多数术者是参考其他单位经验, 开展肝石病治疗。我国仅有的肝石病诊治指南, 由中华医学会胆道外科学组2007年制定^[10], 其后再无更新。虽有肝石病微创手术治疗指南(2019版)、胆肠吻合术应用专家共识(2019版)的推出^[2,24], 但缺乏系统性和推广。

2.3 新型治疗体系 新型合理的肝石病治疗体系应建立在科学精准的肝石病分型基础上, 结合我国实际情况, 针对不同病变, 制定合理的治疗方案, 采用最优治疗措施, 以最大限度去除结石和病灶、防止结石复发。对于单支肝

内胆管(如右后叶上段胆管)单个或少量结石, 一般并无临床症状和肝实质病变(相当于HLDO分型的H_{III}L₀), 可作随访, 不需特别处理。结石不多, 有明显临床症状, 无明显肝实质病变或胆管狭窄者(H_IL₀), 可行胆管切开、胆道镜取石和碎石。对于肝内区域性(如左半肝)难以取净的结石合并肝萎缩(H₂LF₁)、脓肿(H₂LA₁)、胆瘘、胆管扩张(H₂D₂)者, 可行肝切除术。双侧肝内广泛结石难以取尽者(H₂或H₂), 可切除病变严重的一侧肝叶(如肝萎缩、多处胆管狭窄等), 病变较轻的另一侧可行胆管切开取石术^[25]。如有高位胆管狭窄, 应高位胆管切开, 结石不能取净或Oddi括约肌功能丧失(如O₁或O₂)常需同时行胆肠Roux-y吻合术, 并确保吻合口上方狭窄已经解除。为减少日后多次开腹手术的痛苦, 可考虑皮下盲祥的应用, 否则应行肝切除术。对于肝脏纤维化不明显的肝脏, 仍然以取尽主要胆管的结石为好, 尽可能多保留肝脏^[26]。肝脏无实质改变、肝内胆管明显扩张(L₀D₂)、既往已行多次手术、难以耐受再次手术者可考虑PTCS、PTCSL、PTOBF和中西医结合药物治疗。肝石病晚期伴有不可逆性胆汁性肝硬化病人(H₂LC₂), 肝移植术是唯一选择。

腹腔镜胆管切开取石已经十分成熟并广泛开展, 可达到微创和快速康复的目的。肝石病腹腔镜肝切除是否优于传统开放肝切除, 尚有争议。现有几篇Meta分析认为, 肝石病腹腔镜肝切除术可减少术中失血、输血、术后住院时间和并发症, 结石清除率、复发率和开放性肝切除术相似^[27-29]。但仔细研究这些Meta分析, 可发现部分纳入文献来自同一单位(Cai X, Jin R), 且使用的病例有时重叠; 仅有1篇RCT, 其研究对象仅行腹腔镜肝左外侧叶切除术, 代表性不够^[30], 故证据仍然有限。我们统计近5年的245例肝石病手术资料初步表明, 肝石病腹腔镜肝切除组手术时间、术后需要入住ICU例数、结石残留率和总费用方面均高于开放肝切除。故腹腔镜肝切除在肝石病治疗中的作用需要更多前瞻性、多中心随机对照试验来进一步明确。现阶段, 腹腔镜肝切除, 应在经验丰富、设备完善的肝胆外科中心方可施行。

3 展望

肝石病的治疗有赖于术前精准评估和科学分型。目前, 三维成像技术已逐渐应用于外科临床, 有利于术前精确评估和肝石病分型。3D打印技术可以制作出仿真组织器官模型, 不但可用于模拟手术操作^[31], 还可以在术前对肝石病分型进行初步验证, 从而更加精准地指导手术操作。随着人工智能、微电子和基因生物学技术的发展, 胆道微型机器人在胆管内“巡游诊断”和“驱石治疗”, 或基因调控清除结石, 值得期待。以临床病理甚或

基因分型为基础的肝石病治疗体系将更加完善。

4 结论

肝石病病理变化复杂多样, 现有分型不能准确反映肝石病的病变范围及其程度, 各种治疗方法也存在不足和应用差异, 难以满足临床需要和学术交流。我们尝试建立新型HLDO分型以及基于该分型的肝石病治疗体系, 力求全面准确地描述肝石病病变及其程度, 科学合理施治, 降低结石残留率和复发率。当然, 这需要多中心临床研究提供循证医学证据。

5 参考文献

- Pausawasdi A, Watanapa P. Hepatolithiasis: epidemiology and classification. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 314-316 [PMID: 9164496]
- 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会, 国家卫生健康委员会公益性行业科研专项专家委员会. 肝胆管结石病微创手术治疗指南(2019版). *中华消化外科杂志* 2019; 18: 407-413 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.05.001]
- 中国医师协会外科医师分会, 微创外科医师专业委员会. 腹腔镜治疗肝胆管结石病的专家共识(2013版). *中华消化外科杂志* 2013; 12: 1-5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.01.001]
- Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083 [PMID: 17127189 DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.009]
- 张学文, 杨永生, 张丹. 肝内胆管结石分型及治疗方法选择. *中国实用外科杂志* 2009; 29: 790-792
- Nakayama F. Intrahepatic calculi: a special problem in East Asia. *World J Surg* 1982; 6: 802-804 [PMID: 7180014 DOI: 10.1007/BF01655381]
- 孟翔凌. 肝内胆管结石分型之我见. *中华消化外科杂志* 2002; 1: 310-310 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2002.05.026]
- Tsunoda T, Tsuchiya R, Harada N, Yoshino R, Noda T, Izawa K, Yamaguchi T, Yamamoto K. Long-term results of surgical treatment for intrahepatic stones. *Jpn J Surg* 1985; 15: 455-462 [PMID: 3831500 DOI: 10.1007/BF02470091]
- 黄洁夫, 吕明德, 彭宝岗. 肝内结石病变分型与治疗方式选择. *中国实用外科杂志* 1993; 13: 669-671
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 肝胆管结石病诊断治疗指南. *中华消化外科杂志* 2007; 6: 156-161 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2007.02.028]
- Feng X, Zheng S, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. Classification and management of hepatolithiasis: A high-volume, single-center's experience. *Intractable Rare Dis Res* 2012; 1: 151-156 [PMID: 25343089 DOI: 10.5582/irdr.2012.v1.4.151]
- Liu FB, Yu XJ, Wang GB, Zhao YJ, Xie K, Huang F, Cheng JM, Wu XR, Liang CJ, Geng XP. Preliminary study of a new pathological evolution-based clinical hepatolithiasis classification. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2169-2177 [PMID: 25717253 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2169]
- Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M. A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. *J Gastroenterol* 2018; 53: 854-860 [PMID: 29119290 DOI: 10.1007/s00535-017-1410-6]
- Fang C, Zhang P, Qi X. Digital and intelligent liver surgery in the new era: Prospects and dilemmas. *EBioMedicine* 2019; 41: 693-701 [PMID: 30773479 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.017]
- Shu J, Wang XJ, Li JW, Bie P, Chen J, Zheng SG. Robotic-assisted laparoscopic surgery for complex hepatolithiasis: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 2539-2547 [PMID: 30350102 DOI: 10.1007/s00464-018-6547-8]
- Wang P, Sun B, Huang B, Xie J, Liu Y, Zhu C, Ye C, Zhou Z. Comparison between percutaneous transhepatic rigid cholangioscopic lithotripsy and conventional percutaneous transhepatic cholangioscopic surgery for hepatolithiasis treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 54-59 [PMID: 26679679 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000222]
- Öztürk A, Sönmez MG, Bakdik S, Ecer G, Altinkaya N, Ataseven H, Aksoy F. Ultra-mini Percutaneous Hepatolithotomy in Patients With Large and Multiple Hepatolithiasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 31: 76-84 [PMID: 32910108 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000853]
- 王平, 刘成成, 陶海粟, 朱灿华, 孙北望, 周兴华, 李锐. 经皮肝 I 期胆道造瘘取石治疗有胆道手术史患者的肝内胆管结石. *中华肝胆外科杂志* 2019; 25: 106-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.02.007]
- Li FY, Cheng NS, Mao H, Jiang LS, Cheng JQ, Li QS, Munireddy S. Significance of controlling chronic proliferative cholangitis in the treatment of hepatolithiasis. *World J Surg* 2009; 33: 2155-2160 [PMID: 19641953 DOI: 10.1007/s00268-009-0154-8]
- 吕文平. 肝胆管结石病的临床分型与手术方式选择. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 404-406, 410 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2013.06.002]
- 陈晓鹏, 程斌. 肝内胆管结石病腹腔镜肝切除的关键技术与流程优化. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 892-897 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i15.892]
- 程斌, 鲍胜华, 张文君, 戴大飞, 钱锐, 石代伟, 黄晨, 彭俊璐, 俞远林, 陈晓鹏. 腹腔镜精准肝切除治疗肝胆管结石的关键技术及流程. *中国微创外科杂志* 2018; 18: 852-855 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.09.022]
- Tao H, Wang P, Sun B, Li K, Zhu C. One-step multichannel percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy applied in bilateral hepatolithiasis. *World J Surg* 2020; 44: 1586-1594 [PMID: 31993722 DOI: 10.1007/s00268-020-05368-7]
- 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会, 国家卫生健康委员会公益性行业科研专项专家委员会. 肝胆管结石病胆肠吻合术应用专家共识(2019版). *中华消化外科杂志* 2019; 18: 414-418 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.05.002]
- Li EL, Yuan RF, Liao WJ, Feng Q, Lei J, Yin XB, Wu LQ, Shao JH. Intrahepatic bile duct exploration lithotomy is a useful adjunctive hepatectomy method for bilateral primary hepatolithiasis: an eight-year experience at a single centre. *BMC Surg* 2019; 19: 16 [PMID: 30717712 DOI: 10.1186/s12893-019-0480-1]
- 刘安重, 刘衍民, 方天翎. 软硬镜联合处置肝内胆管结石. *腹部外科* 2014; 27: 347-350 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2014.05.008]
- Liu X, Min X, Ma Z, He X, Du Z. Laparoscopic hepatectomy produces better outcomes for hepatolithiasis than open hepatectomy: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 51: 151-163 [PMID: 29367038 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.016]
- Peng L, Xiao J, Liu Z, Li Y, Xiao W. Laparoscopic Versus Open Left-Sided Hepatectomy for Hepatolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 951-958 [PMID: 27754740 DOI: 10.1089/lap.2016.0357]
- Jiang H, Jiang O, Xia X, Su S, Li B. Laparoscopic versus open hepatectomy approach for regional hepatolithiasis: A meta-analysis. *J Chin Med Assoc* 2018; 81: 429-436 [PMID: 29079113 DOI: 10.1016/j.jcma.2017.09.007]
- Ding G, Cai W, Qin M. Pure laparoscopic versus open liver resection in treatment of hepatolithiasis within the left lobes: a randomized trial study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 392-394 [PMID: 25793351 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000120]

- 31 Huber T, Huettl F, Tripke V, Baumgart J, Lang H. Experiences With Three-dimensional Printing in Complex Liver Surgery.

Ann Surg 2021; 273: e26-e27. [PMID: 33074891 DOI: 10.1097/SLA.0000000000004348]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展

邵好青, 谭周进

邵好青, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

邵好青, 博士研究生, 主要从事中医药微生态的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81874460.

作者贡献分布: 本文由邵好青完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2021-03-03

修回日期: 2021-04-29

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-08-08

Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases

Hao-Qing Shao, Zhou-Jin Tan

Hao-Qing Shao, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

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

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-03-03

Revised: 2021-04-29

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-08-08

Abstract

In recent years, more and more diseases have been found to be related to dysbiosis. In particular, some disruptive discoveries in the past five years have made gut microbiota a hot topic in the field of health and diseases. As an important coordinator of biological processes and a common participant

in the occurrence and development of multiple diseases, coupled with the plasticity of its composition and function, the gut microbiota has gradually become an attractive target for the intervention and management of diseases, arousing great attention of researchers. In this paper, we summarize the relationship between gut microbiota and irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, and colorectal cancer. Then, we introduce the current status of microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Irritable bowel syndrome; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer; Microbiota-targeted therapeutics

Citation: Shao HQ, Tan ZJ. Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 841-848
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/841.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.841>

摘要

近年来,越来越多的疾病被发现与肠道菌群失调相关,特别是近5年来一些颠覆性的发现使得肠道菌群成为健康、疾病领域的热点问题.作为机体生物过程的重要协调者以及多种疾病发生发展过程中的共同参与者,加之其组成和功能的可塑性,肠道菌群逐渐成为一个极富吸引力的预防和治疗疾病的靶标而引起研究者的高度重视.本文就肠道菌群与肠易激综合征、IBD和结直肠癌的关系进行了整理,并介绍了在胃肠病中以肠道菌群为靶向的治疗策略的现状,以期对靶向肠道菌群治疗策略的应用提供借鉴.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肠易激综合征; 炎症性肠病; 结直肠癌; 靶向菌群疗法

核心提要: 肠道微生物群的复杂性及其对健康、疾病的影响逐渐被认识、确证, 肠道菌群逐渐成为一个极富吸引力的用于治疗 and 预防疾病的目标而引起研究者的高度重视。本文就肠道菌群与常见肠道疾病的相互关系以及治疗肠道疾病的靶向肠道菌群策略进行概述, 以期对肠道菌群研究和靶向菌群治疗策略的应用提供借鉴。

文献来源: 邵好青, 谭周进. 靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 841-848

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/841.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.841>

0 引言

近年来, 肠道微生态的研究如火如荼, 成为多种肠道及肠外疾病的研究热点。肠道微生物群本质上是一种为宿主提供代谢、免疫和保护功能的微生物器官, 微生物之间及与宿主之间的相互作用在维持肠道正常生理功能、维护肠上皮屏障、调节机体免疫以及拮抗病原微生物定植等方面发挥着重要作用^[1,2]。得益于无菌小鼠的研究以及高通量测序技术、生物信息学等方法的不断发展与普及应用, 肠道微生物群的复杂性及其对健康、疾病的影响逐渐被认识、确证, 越来越多的肠道疾病被发现与肠道菌群相关, 对肠道疾病与肠道菌群关系的认识也逐渐由相关性报道深入到因果关系的研究^[3]。作为机体生物过程的重要协调者以及多种疾病发生发展过程中的共同参与者, 加上其组成和功能的可塑性, 肠道菌群逐渐成为一个极富吸引力的预防和治疗疾病的靶标而引起研究者的高度关注。本文就肠道菌群与常见肠道疾病的相互关系以及治疗肠道疾病的靶向肠道菌群策略进行概述, 以期对肠道菌群研究和靶向菌群治疗策略的应用提供借鉴。

1 肠道菌群失调与胃肠疾病

人体肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门四大类组成, 其中厚壁菌门和拟杆菌门约占90%。微生物群落之间比例的巨大变化或新细菌群的扩张以及功能的改变导致宿主-微生物间相互作用的不平衡, 称为菌群失调^[4]。微生物组成或其衍生物(如代谢产物或基因毒素)的变化可影响宿主病生理信号通路, 最终直接或间接地影响疾病的易感性, 引起或参与肠道疾病, 而这些成分也具有应用于靶向治疗的潜力。尽管菌群与一些疾病的因果关系尚不确切, 但来自动物微生物群落移植模型的数据表明, 其中一些变化不仅仅是疾病

的后果^[5,6](表1)。

1.1 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠疾病, 典型症状是腹痛或不适, 并与粪便性状或频率的改变有关^[7]。肠-脑轴、胃肠动力、肠道分泌、内脏高敏感性、肠道通透性和免疫激活是IBS涉及的主要病理生理环节, 而研究发现这几个环节都与肠道微生物群有关联^[8]。此外, IBS的症状易受宿主遗传、饮食、压力和环境的影响, 这些因素又都可以影响和塑造肠道菌群。

来自动物和人类研究的证据也支持肠道菌群在IBS的发展和迁延中的关键作用。首先, 无菌小鼠模型提供了直接的证据, 将IBS-D患者的粪便菌群移植给无菌小鼠, 可引起受体小鼠出现胃肠道转运加快、低度炎症和类似焦虑的肠道功能和行为改变, 表明菌群失调可能是IBS的结肠运动功能障碍和行为症状的原因^[9]。然而, 在没有明确的IBS动物模型的情况下, 直接的因果关系无法得到明确的证明。其次, 感染后IBS (PI-IBS)的流行病学证据显示, 尽管清除了病原体, 但胃肠道细菌感染导致持续功能性胃肠道症状的可能性增加且至少持续8年, 有力的证明了肠道微生物群在部分患者的IBS发病中起着主要作用^[9]。最后, 比对IBS患者和健康人群的临床样本也发现, IBS患者伴随着特定的肠道菌群及代谢特征。一项纳入了24个病例对照研究的系统性回顾分析显示, IBS人群的肠杆菌科(Enterobacteriaceae)、乳杆菌科(Lactobacillaceae)和拟杆菌属(*Bacteroides*)增加, 而不可培养的梭菌目 I (Clostridiales I)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*) [包括普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)]和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)减少^[10]。一项纵向取样的整合多组学方法的研究显示, IBS-C患者中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和初级胆汁酸减少, 而IBS-D患者中色胺和初级胆汁酸增多, 研究人员表示这些菌群代谢物参与刺激结肠液体分泌, 是造成IBS亚型症状的潜在原因^[11]。此外, IBS患者的特征菌群与其症状也有直接关联。IBS患者粪便菌群中Veillonella和Lactobacillus增加, 而这两类菌可产生乙酸、丙酸等有机酸, 高乙酸和/或丙酸水平的IBS患者表现出更差的胃肠道症状、生活质量和负面情绪^[12]。IBS-M和IBS-D患者粪便样本中产丁酸盐和甲烷的细菌丰度减少, 而丁酸盐已知能改善肠屏障结构和功能, 产甲烷的微生物是人体结肠中氢处理的主要机制, 可以部分解释IBS患者易出现腹胀的原因^[13]。

1.2 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两大类。IBD被认为是由遗传易感性、环境和微生物因素共同驱动的慢性免疫介导的肠

表 1 与胃肠疾病相关的肠道菌群组成变化

疾病	与疾病相关的物种丰度变化		Ref.
	减少	增加	
肠易激综合征	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Uncultured Clostridiales I</i>	<i>Lactobacillaceae</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	[10]
		<i>Veillonella</i> , <i>Lactobacillus</i>	[12]
	<i>Lachnobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Catenibacterium</i>	<i>Blautia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>unknown</i> <i>Barnesiellaceae</i>	[13]
溃疡性结肠炎		<i>Fusobacterium nucleatum</i>	[18]
	<i>Roseburia</i>		[21]
克罗恩病		<i>Ruminococcus gnavus</i>	[19]
	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i>		[20]
结直肠癌		<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Alistipes finegoldii</i> , <i>Thermanaerovibrio acidaminovorans</i>	[23]
		<i>Fusobacterium nucleatum</i> spp., <i>Atopobium parvulum</i> , <i>Actinomyces</i> <i>odontolyticus</i>	[24]
		<i>Bacteroides fragilis</i>	[25]
		<i>pks+</i> <i>E. coli</i>	[26]
		<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	[28]

道炎症^[14,15]。

一方面, IBD患者中富集的微生物类群陆续被证实具有促炎症的作用. Yilmaz等^[16]通过重复两项独立的长期纵向IBD队列之间的关键结果发现, 拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门是区别IBD患者和健康人群的主要微生物类群. 此外, CD和UC患者分别具有特征性的细菌互作网络, 包含毛螺菌科和瘤胃菌科的互作网络的紊乱, 与疾病的频繁复发、抗TNF- α 抗体治疗低效化相关^[16]. Seishima等^[17]发现UC和CD患者的微生物群在分类和功能上与健康人群有差异, 粪肠球菌(*E. faecium*)作为差异最大的菌种与患者的疾病严重程度呈正相关. 相比于分离自健康人粪便中的屎肠球菌菌株, 分离自UC患者粪便中的屎肠球菌菌株能促进IL-10敲除小鼠的结肠炎病理评分及炎症因子表达升高^[17]. Chen等^[18]发现具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)富集于51.78%的UC组织中, 并与UC的临床病程、临床活动度和难治性显著相关. 进一步的机制研究显示, 具核梭杆菌可通过结肠上皮细胞中的NOD2而靶向上调CARD3, 从而激活IL-17F/NF- κ B信号通路, 促进肠道炎症的发生^[18]. 活泼瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*)是一种常见的厌氧革兰氏阳性肠道细菌, 在CD患者中活泼瘤胃球菌的相对丰度升高与症状增加相关, 研究发现R. gnavus可合成并分泌一种复杂的促炎症性多糖, 能以TLR4依赖性方式诱导树突细胞分泌炎症因子TNF- α ^[19].

另一方面, IBD患者中缺乏的微生物类群和细菌代谢物被发现具有抗炎作用. 细菌代谢产物SCFAs可

以调节保护性免疫并减轻组织炎症. 研究发现, CD患儿肠道菌群中粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、罗氏菌属(*Roseburia*)等SCFA产生菌减少, 且粪便中的SCFA及非结合胆汁酸的水平降低, 而英夫利昔单抗治疗使CD患儿粪便中的胆盐水解酶产生菌富集, 结合胆汁酸水平降低、非结合胆汁酸水平和非结合/结合胆汁酸比例升高^[20]. 在CD和UC患者中丰度显著下降的罗氏菌属(*Roseburia*)是存在于肠黏液层的乙酸-丁酸转化器, 能在黏液层产生抗炎作用^[21]. 除SCFAs之外, 具有调节宿主Treg细胞稳态和TH17、Treg细胞分化作用的胆汁酸代谢在IBD患者中也被发现呈紊乱状态^[20,22].

1.3 结直肠肿瘤 肠癌是世界第三大常见的癌症. 对来自中国、奥地利、美国、德国和法国队列的526个宏基因组样本的联合分析^[23]显示, 结直肠癌患者的粪便菌群与健康人群存在明显差异, 并鉴定出脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、*Porphyromonas asaccharolytica*、微小单胞菌(*Parvimonas micra*)、中间普雷沃菌(*Prevotella intermedia*)、*Alistipes finegoldii*和*Thermanaerovibrio acidaminovorans*等7种在结直肠癌样本中稳定富集的、具有潜在诊断价值的细菌标志物, 说明在肠癌的患者中存在菌群紊乱. 针对多发性息肉样腺瘤、粘膜内癌和更晚期肠癌样本的宏基因组学研究^[24]发现, 在肠癌的多步发展阶段存在微生物组的迁延转移, 具体表现为具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum* spp.)的相对丰度从粘膜内癌向更晚期病变持续升高以及在粘膜内癌中共现的

*Atopobium parvulum*和*Actinomyces odontolyticus*仅在多发性息肉样腺瘤和/或粘膜内癌中丰度显著增加,表明菌群的变化发生在结直肠癌发展的早期阶段,可能起到一个驱动作用或者是始动作用。将来自肠癌患者的粪便灌胃给无菌小鼠和抗生素处理后给予致癌物的小鼠,可增加两种模型小鼠的息肉数量、肠道发育不良、增殖(Ki-67阳性)细胞水平、炎症标记物(CXCR1、CXCR2、IL17A、IL22、IL23A)以及结肠中Th1和Th17细胞的比例^[6],进一步说明了菌群可激活肠黏膜的免疫,诱发炎症反应,促进上皮细胞增殖,从而起到促癌的作用。

对单菌功能的研究进一步论证了肠道微生物中的一类促致癌细菌具有引发和/或促进结肠癌的潜力。如研究发现,脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)产生的肠毒素是婴幼儿腹泻病的病因之一,亦可触发结肠上皮中促致癌的多步骤炎症级联反应,与肠癌的发生发展密切相关。脆弱拟杆菌毒素可引发结肠上皮细胞中的IL-17黏膜免疫信号,该信号又传递回上皮细胞激活NF- κ B信号并触发CXC趋化因子表达,继而引发肿瘤前髓样细胞浸润至结肠远端,与平行发生的Stat3信号共同促进产肠毒素脆弱拟杆菌介导的肿瘤发生^[25]。其他已鉴定的、与肠癌相关的促致癌菌还有携带pks的大肠杆菌(*pks⁺ E. coli*)^[26]、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)^[27]、厌氧消化链球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*)^[28]和产肠毒素的粪肠球菌。

2 靶向肠道菌群防治胃肠疾病的新策略

肠道菌群与宿主胃肠道之间的互作关系,以及其在胃肠疾病发生、发展中的作用,为预防和治疗胃肠疾病提供了极具潜力的治疗靶点(图1)。

2.1 益生菌、益生元 益生菌是指当摄入足够量时对宿主有健康益处的活的微生物^[29]。益生元是能够被宿主体内的菌群选择性利用并转化为有益于宿主健康的物质^[30]。美国胃肠病协会建议,益生菌可考虑用于治疗IBD的功能性症状^[31]。多项随机、安慰剂对照临床试验也提供了积极的临床证据支撑益生菌应用于防治胃肠疾病^[32-34]。在一篇更新于JAMA临床证据概要的Cochrane系统评价中,研究人员对来自15个国家的23项(N = 3938)益生菌预防儿童抗生素相关性腹泻的随机试验进行了评估,中等质量的证据表明,预防性使用鼠李糖乳杆菌或布拉氏酵母菌与儿童(1个月至18岁)较低的抗生素相关性腹泻发生率相关,而不良事件也未见增加^[35]。纳入12项随机对照试验(N = 886)评估益生菌对UC作用的分析显示,益生菌可显著降低活动性UC患者的疾病活动指数,而含有双歧杆菌的益生菌可显著缓解疾病,且维持缓解效果与美沙拉嗪无显著差异^[33]。对200例IBD患者进行长达36个月以上的跟踪调查,结果显示服用益生菌可有效降低全身

性类固醇用药、住院及手术等不良事件的发生率,而且益生菌服用时间越长效果越好^[36]。

益生菌和益生元的作用机制复杂多样,且通常有着菌株特异性。益生菌可以通过交叉喂养相互作用、降低pH值改变胃肠道微环境、与致病菌竞争营养物质和结合位点以及产生抗菌物质如细菌素等途径作用于宿主微生物群,从而发挥健康益处^[37,38]。此外,益生菌效应分子(包括菌毛、脂磷壁酸、胞外多糖和各种表层蛋白质)可以直接与肠上皮、肠内分泌和免疫细胞以及迷走神经传入纤维中的受体相互作用,产生增强肠道屏障完整性等局部肠道效应,以及通过宿主免疫、内分泌、神经系统介导的全身效应^[39,40]。益生元效应则通常是通过微生物群中特定群体对底物的消耗来介导的,从而促进它们的生长和代谢活性,同时也能通过交叉喂养相互作用促进生长等方式间接影响微生物群中的其他类群。益生元摄入引起的微生物组成和代谢物的变化会进一步影响宿主上皮、免疫、神经和内分泌信号,发挥对肠道功能、免疫反应、抗炎、糖脂代谢、食欲和饱腹感等的调节^[30,39]。

虽然益生菌的应用取得了一定范围内可喜的疗效,但关于益生菌菌株和制剂的研究数据在一些情况下仍相互矛盾和有争议,主要涉及益生菌的肠道定植、菌株水平的活性、与本地微生物群的相互作用、安全性和对宿主的影响等^[41]。

2.2 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将来自健康供体的粪便微生物群移植到患者的胃肠道,以纠正菌群失调,重塑肠稳态^[42]。FMT作为一种古老的肠道菌群干预措施,最早见于东晋葛洪所著《肘后备急方》,应用粪便的悬浮液治疗食物中毒和严重的腹泻^[43]。与口服益生菌制剂相比,FMT具有移植菌群种类丰富、数量庞大、最大限度保留原有功能菌等优势。相较于利用某些特定的细菌来调控肠道菌群,FMT发挥作用的关键是依靠整体菌群来重建患者的内稳态。

FMT被公认为是治疗难治性难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infections, CDI)的最有效方法,FMT一次治疗CDI的有效率可达85%-90%,二次治疗有效率可达100%,已被写入美国CDI治疗指南^[44,45]。除了CDI治疗,FMT益处的最大证据来自对IBD患者的研究^[46-48]。Meta分析^[48]显示FMT治疗CD患者缓解率为50.5%(42/83),明显优于UC患者[36%(201/555)]。经胃镜至远端十二指肠的FMT可显著改善IBS患者的腹部症状、疲劳感和生活质量,改善效果随着剂量增加而增强^[49]。另有研究显示,FMT移植方式的选择对治疗IBS的疗效有直接影响,用肠镜或鼻空肠管的方式移植新鲜或冷冻粪便或优于粪菌胶囊^[50]。

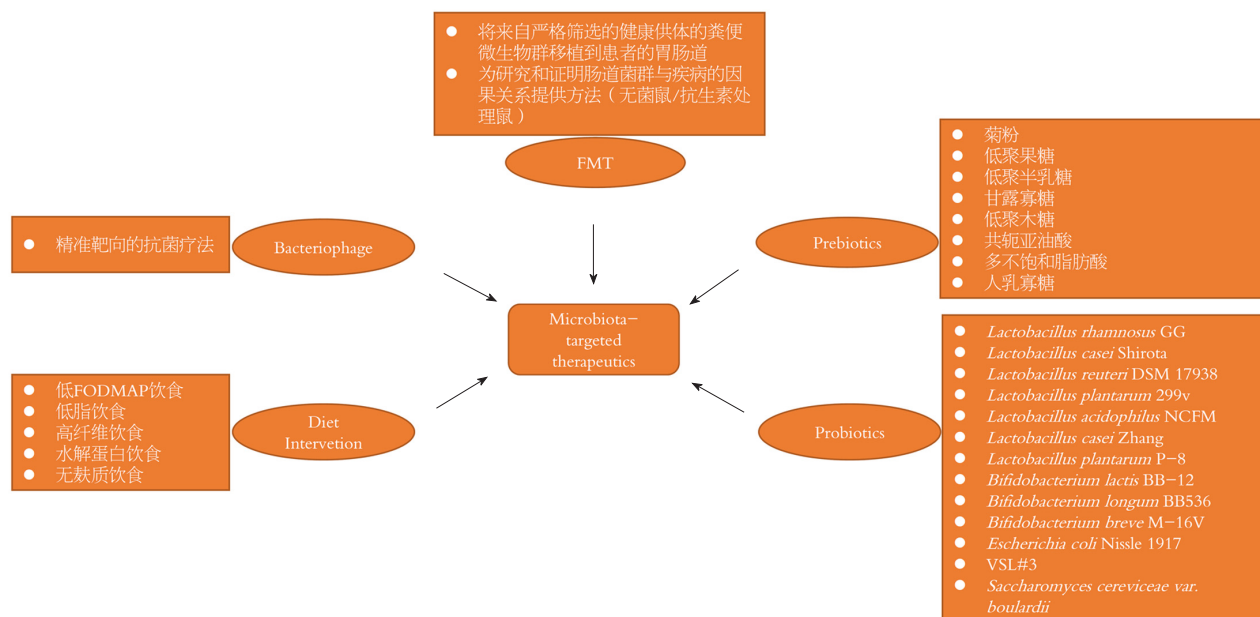


图1 潜在的预防和治疗胃肠疾病的靶向菌群治疗策略。

尽管多项随机对照研究证实了FMT的有效性,但其安全性和机制仍待深入研究,推进标准化FMT尚需更大努力。2019年6月,NEJM杂志曾报导了两名免疫功能低下患者在接受来自同一供体的FMT后感染了具有超广谱 β -内酰胺类药物抗性的大肠杆菌,导致严重的菌血症,其中一人死亡^[51]。为此,美国FDA发出关于FMT的安全性警示,要求在进行试验性FMT时,必须针对供体的多重耐药菌携带情况进行筛查和检测,以减少耐药菌传播和感染风险^[52]。

2.3 噬菌体 噬菌体是以细菌为寄主的病毒,故也称为细菌病毒。噬菌体能通过诱导细菌细胞裂解、影响细菌表型等机制塑造细菌群落^[53]。作为一种抗菌疗法,相较于抗生素,噬菌体疗法具有精准靶向的优势,可用于调节肠道菌群、杀灭多重耐药菌^[54]。噬菌体疗法在东欧部分国家被用作抗生素的替代或补充疗法^[55]。在西方国家,噬菌体虽未被批准用于治疗细菌感染,但噬菌体制剂已在美国被作为益生元(如前噬菌体、预噬菌体)在商业上可供人体使用^[56]。

在胃肠病中,噬菌体疗法研究集中在感染性疾病上^[56]。幼兔模型显示,单个噬菌体Phi_1可预防性和治疗性地控制霍乱而没有可检测到的耐药水平^[57]。黏附侵袭性大肠杆菌(adherent invasive *Escherichia coli*, AIEC)是CD患者回肠黏膜中常见的致病菌,能与上皮细胞表面表达的CEACAM6受体结合,诱发结肠炎症^[58]。以AIEC为靶标的三种噬菌体混合物可显著减少CEABAC10转基因小鼠(表达人CEACAM6 AIEC受体)肠黏膜中AIEC LF82菌株的定植,减轻DSS诱导的结肠炎症^[58],为靶

向AIEC菌株治疗CD提供了一种潜在的新选择。

2.4 饮食干预 在影响宿主肠道菌群组成和结构的因素中,饮食至关重要。饮食干预被认为是一种低成本、易操作的调节肠道菌群、治疗菌群失调相关疾病的理想方式。在欧洲,纯肠内营养因具有更优于皮质类固醇的疾病缓解率和良好的安全性已被列为治疗小儿CD的一线疗法^[59]。多项随机对照试验显示,低FODMAP饮食干预可充分缓解IBS患者的症状,同时伴有*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium longum*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Bacteroides*丰度的减少和粪便丁酸盐水平的下降^[60-62]。在对缓解期或轻度UC患者进行的一项交叉试验中^[63],研究人员发现,有针对性的摄入低脂饮食或高纤维饮食4 wk后,均可显著改善生活质量。此外,低脂饮食可显著降低患者的炎症标志物水平并改善失调的肠道菌群^[63]。基于IBD动物模型的研究发现,水解蛋白饮食诱导的疾病缓解与致病菌(如*E. coli*、*C. perfringens*)的丰度降低、次级胆汁酸产生菌*Clostridium hiranonis*的丰度增加和次级胆汁酸(石胆酸、脱氧胆酸)水平的升高有关^[64]。

尽管事实上肠道菌群与胃肠道疾病的发生发展有关,而且饮食可以用于缓解或治疗胃肠疾病的症状,但饮食干预的多数机制尚不十分清楚。此外,基于肠道菌群的饮食干预,可因基线菌群的组成和功能的个体差异呈现不同疗效^[62]。

3 结论

肠道菌群与疾病之间的关系不断被挖掘,但仍面临着不

少挑战. 一个亟待解决的问题是关于肠道微生物群与疾病之间的因果关系, 这需要无菌动物、疾病模型和临床证据的反复验证. 靶向肠道菌群的治疗策略已展现出巨大潜力, 尽管“精准”调节肠道菌群的最佳方式仍处于研究阶段, 但是毋庸置疑的是, 肠道微生物的调节将会更广泛地用于整体健康改善和疾病辅助治疗. 通过进一步的研究, 与疾病状态有关的肠道菌群失调的真正的含义可以被更好的理解, 以及什么是促进整体健康的最佳肠道菌群将会被更好地明确出来, 这将对公共健康产生广泛的积极作用.

4 参考文献

- 1 Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 69-70 [PMID: 30602737 DOI: 10.1038/s41574-018-0143-9]
- 2 Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. *Annu Rev Immunol* 2020; 38: 23-48 [PMID: 32340570 DOI: 10.1146/annurev-immunol-070119-115104]
- 3 Walter J, Armet AM, Finlay BB, Shanahan F. Establishing or Exaggerating Causality for the Gut Microbiome: Lessons from Human Microbiota-Associated Rodents. *Cell* 2020; 180: 221-232 [PMID: 31978342 DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.025]
- 4 Jin L, Shi X, Yang J, Zhao Y, Xue L, Xu L, Cai J. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications. *Protein Cell* 2021; 12: 346-359 [PMID: 32989686 DOI: 10.1007/s13238-020-00785-9]
- 5 De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, Umeh G, Miranda PM, Pigrau Pastor M, Sidani S, Pinto-Sanchez MI, Philip V, McLean PG, Hagelsieb MG, Surette MG, Bergonzelli GE, Verdu EF, Britz-McKibbin P, Neufeld JD, Collins SM, Bercik P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9 [PMID: 28251905 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397]
- 6 Wong SH, Zhao L, Zhang X, Nakatsu G, Han J, Xu W, Xiao X, Kwong TNY, Tsoi H, Wu WKK, Zeng B, Chan FKL, Sung JJY, Wei H, Yu J. Gavage of Fecal Samples From Patients With Colorectal Cancer Promotes Intestinal Carcinogenesis in Germ-Free and Conventional Mice. *Gastroenterology* 2017; 153: 1621-1633.e6 [PMID: 28823860 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.022]
- 7 Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2566-2578 [PMID: 28657875 DOI: 10.1056/NEJMr1607547]
- 8 Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62 [PMID: 27881403 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016]
- 9 Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 2010; 59: 605-611 [PMID: 20427395 DOI: 10.1136/gut.2009.202234]
- 10 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]
- 11 Mars RAT, Yang Y, Ward T, Houtti M, Priya S, Lekatz HR, Tang X, Sun Z, Kalari KR, Korem T, Bhattarai Y, Zheng T, Bar N, Frost G, Johnson AJ, van Treuren W, Han S, Ordog T, Grover M, Sonnenburg J, D'Amato M, Camilleri M, Elinav E, Segal E, Blekhan R, Farrugia G, Swann JR, Knights D, Kashyap PC. Longitudinal Multi-omics Reveals Subset-Specific Mechanisms Underlying Irritable Bowel Syndrome. *Cell* 2020; 182: 1460-1473.e17 [PMID: 32916129 DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.007]
- 12 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512-519, e114-e115 [PMID: 19903265 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x]
- 13 Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693 [PMID: 26239401 DOI: 10.1038/srep12693]
- 14 Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 573-584 [PMID: 28743984 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88]
- 15 Neurath MF. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 76-77 [PMID: 31848474 DOI: 10.1038/s41575-019-0248-1]
- 16 Yilmaz B, Juillerat P, Olyas O, Ramon C, Bravo FD, Franc Y, Fournier N, Michetti P, Mueller C, Geuking M, Pittet VEH, Maillard MH, Rogler G; Swiss IBD Cohort Investigators, Wiest R, Stelling J, Macpherson AJ. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med* 2019; 25: 323-336 [PMID: 30664783 DOI: 10.1038/s41591-018-0308-z]
- 17 Seishima J, Iida N, Kitamura K, Yutani M, Wang Z, Seki A, Yamashita T, Sakai Y, Honda M, Yamashita T, Kagaya T, Shiota Y, Fujinaga Y, Mizukoshi E, Kaneko S. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biol* 2019; 20: 252 [PMID: 31767028 DOI: 10.1186/s13059-019-1879-9]
- 18 Chen Y, Chen Y, Cao P, Su W, Zhan N, Dong W. *Fusobacterium nucleatum* facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF- κ B via the upregulation of CARD3 expression. *J Pathol* 2020; 250: 170-182 [PMID: 31610014 DOI: 10.1002/path.5358]
- 19 Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, Vlamakis H, Xavier RJ, Clardy J. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 12672-12677 [PMID: 31182571 DOI: 10.1073/pnas.1904099116]
- 20 Wang Y, Gao X, Zhang X, Xiao F, Hu H, Li X, Dong F, Sun M, Xiao Y, Ge T, Li D, Yu G, Liu Z, Zhang T. Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-18 [PMID: 33430702 DOI: 10.1080/19490976.2020.1865708]
- 21 Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, Kurilshikov A, Bonder MJ, Jiang X, Tigchelaar EF, Dekens J, Peters V, Voskuil MD, Visschedijk MC, van Dullemen HM, Keszthelyi D, Swertz MA, Franke L, Alberts R, Festen EAM, Dijkstra G, Masclee AAM, Hofker MH, Xavier RJ, Alm EJ, Fu J, Wijmenga C, Jonkers DMAE, Zhernakova A, Weersma RK. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med* 2018; 10 [PMID: 30567928 DOI: 10.1126/scitranslmed.aap8914]
- 22 Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haider HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, McIver LJ, Sauk JS, Wilson RG, Stevens BW, Scott JM, Pierce K, Deik AA, Bullock K, Imhann F, Porter JA, Zhernakova A, Fu J, Weersma RK, Wijmenga C, Clish CB, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019; 4: 293-305 [PMID: 30531976 DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4]
- 23 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort

- analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]
- 24 Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 968-976 [PMID: 31171880 DOI: 10.1038/s41591-019-0458-7]
 - 25 Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, Dejea CM, Fathi P, Chen J, Finard BB, Tam AJ, McAllister F, Fan H, Wu X, Ganguly S, Lebid A, Metz P, Van Meerbeke SW, Huso DL, Wick EC, Pardoll DM, Wan F, Wu S, Sears CL, Housseau F. Bacteroides fragilis Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 203-214.e5 [PMID: 29398651 DOI: 10.1016/j.chom.2018.01.007]
 - 26 Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, van Hoeck A, Wood HM, Nomburg J, Gurjao C, Manders F, Dalmaso G, Stege PB, Paganelli FL, Geurts MH, Beumer J, Mizutani T, Miao Y, van der Linden R, van der Elst S; Genomics England Research Consortium, Garcia KC, Top J, Willems RJL, Giannakis M, Bonnet R, Quirke P, Meyerson M, Cuppen E, van Boxtel R, Clevers H. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks⁺ E. coli. *Nature* 2020; 580: 269-273 [PMID: 32106218 DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8]
 - 27 Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. Fusobacterium nucleatum Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]
 - 28 Long X, Wong CC, Tong L, Chu ESH, Ho Szeto C, Go MYY, Coker OO, Chan AWH, Chan FKL, Sung JJY, Yu J. Peptostreptococcus anaerobius promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nat Microbiol* 2019; 4: 2319-2330 [PMID: 31501538 DOI: 10.1038/s41564-019-0541-3]
 - 29 Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514 [PMID: 24912386 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66]
 - 30 Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491-502 [PMID: 28611480 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75]
 - 31 Colombel JF, Shin A, Gibson PR. AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 380-390.e1 [PMID: 30099108 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.001]
 - 32 Goldenberg JZ, Mertz D, Johnston BC. Probiotics to Prevent Clostridium difficile Infection in Patients Receiving Antibiotics. *JAMA* 2018; 320: 499-500 [PMID: 30027207 DOI: 10.1001/jama.2018.9064]
 - 33 Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 30704039 DOI: 10.3390/nu11020293]
 - 34 Xu H, Ma C, Zhao F, Chen P, Liu Y, Sun Z, Cui L, Kwok LY, Zhang H. Adjunctive treatment with probiotics partially alleviates symptoms and reduces inflammation in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Nutr* 2020 [PMID: 33225399 DOI: 10.1007/s00394-020-02437-4]
 - 35 Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. *JAMA* 2016; 316: 1484-1485 [PMID: 27727371 DOI: 10.1001/jama.2016.11838]
 - 36 Dore MP, Rocchi C, Longo NP, Scanu AM, Vidili G, Padedda F, Pes GM. Effect of Probiotic Use on Adverse Events in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Retrospective Cohort Study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2020; 12: 152-159 [PMID: 30685823 DOI: 10.1007/s12602-019-9517-0]
 - 37 Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019; 103: 6463-6472 [PMID: 31267231 DOI: 10.1007/s00253-019-09978-7]
 - 38 Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr* 2019; 10: S49-S66 [PMID: 30721959 DOI: 10.1093/advances/nmy063]
 - 39 Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, Holscher HD, Hunter K, Manurung S, Obis D, Petrova MI, Steinert RE, Swanson KS, van Sinderen D, Vulevic J, Gibson GR. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol* 2021 [PMID: 33551269 DOI: 10.1016/j.tim.2021.01.003]
 - 40 Lebeer S, Bron PA, Marco ML, Van Pijkeren JP, O'Connell Motherway M, Hill C, Pot B, Roos S, Klaenhammer T. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49: 217-223 [PMID: 29153882 DOI: 10.1016/j.copbio.2017.10.007]
 - 41 Hill C. Balancing the risks and rewards of live biotherapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 133-134 [PMID: 31873192 DOI: 10.1038/s41575-019-0254-3]
 - 42 Olesen SW, Leier MM, Alm EJ, Kahn SA. Searching for superstool: maximizing the therapeutic potential of FMT. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 387-388 [PMID: 29703976 DOI: 10.1038/s41575-018-0019-4]
 - 43 Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755; author reply p.1755-1755; author reply p.1756 [PMID: 23160295 DOI: 10.1038/ajg.2012.251]
 - 44 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
 - 45 McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: 987-994 [PMID: 29562266 DOI: 10.1093/cid/ciy149]
 - 46 Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for

- active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-1228 [PMID: 28214091 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4]
- 47 Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, Katsikeros R, Makanyanga J, Campaniello MA, Mavrangelos C, Rosewarne CP, Bickley C, Peters C, Schoeman MN, Conlon MA, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 156-164 [PMID: 30644982 DOI: 10.1001/jama.2018.20046]
 - 48 Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, Castaño-Rodríguez N. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1180-1199 [PMID: 28486648 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx063]
 - 49 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]
 - 50 Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 240-248 [PMID: 31136009 DOI: 10.1111/apt.15330]
 - 51 DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen YB, Hohmann EL. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med* 2019; 381: 2043-2050 [PMID: 31665575 DOI: 10.1056/NEJMoa1910437]
 - 52 FDA. Information Pertaining to Additional Safety Protections Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation - Screening and Testing of Stool Donors for Multi-drug Resistant Organisms, 2019. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation>
 - 53 Ofir G, Sorek R. Contemporary Phage Biology: From Classic Models to New Insights. *Cell* 2018; 172: 1260-1270 [PMID: 29522746 DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.045]
 - 54 Manrique P, Dills M, Young MJ. The Human Gut Phage Community and Its Implications for Health and Disease. *Viruses* 2017; 9 [PMID: 28594392 DOI: 10.3390/v9060141]
 - 55 Expert round table on acceptance and re-implementation of bacteriophage therapy. Silk route to the acceptance and re-implementation of bacteriophage therapy. *Biotechnol J* 2016; 11: 595-600 [PMID: 27008250 DOI: 10.1002/biot.201600023]
 - 56 Sabino J, Hirten RP, Colombel JF. Review article: bacteriophages in gastroenterology-from biology to clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 53-63 [PMID: 31696976 DOI: 10.1111/apt.15557]
 - 57 Bhandare S, Colom J, Baig A, Ritchie JM, Bukhari H, Shah MA, Sarkar BL, Su J, Wren B, Barrow P, Atterbury RJ. Reviving Phage Therapy for the Treatment of Cholera. *J Infect Dis* 2019; 219: 786-794 [PMID: 30395214 DOI: 10.1093/infdis/jiy563]
 - 58 Galtier M, De Sordi L, Sivignon A, de Vallée A, Maura D, Neut C, Rahmouni O, Wannerberger K, Darfeuille-Michaud A, Desreumaux P, Barnich N, Debarbieux L. Bacteriophages Targeting Adherent Invasive *Escherichia coli* Strains as a Promising New Treatment for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 840-847 [PMID: 28130329 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw224]
 - 59 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
 - 60 Wilson B, Rossi M, Kanno T, Parkes GC, Anderson S, Mason AJ, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. β -Galactooligosaccharide in Conjunction With Low FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms but Reduces Fecal Bifidobacteria. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 906-915 [PMID: 32433273 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000641]
 - 61 Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, Ibrahim SB, Roume H, Levenez F, Pons N, Maziers N, Lomer MC, Ehrlich SD, Irving PM, Whelan K. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 158: 176-188.e7 [PMID: 31586453 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.024]
 - 62 Zhang Y, Feng L, Wang X, Fox M, Luo L, Du L, Chen B, Chen X, He H, Zhu S, Hu Z, Chen S, Long Y, Zhu Y, Xu L, Deng Y, Misselwitz B, Lang BM, Yilmaz B, Kim JJ, Owyang C, Dai N. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet compared with traditional dietary advice for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a parallel-group, randomized controlled trial with analysis of clinical and microbiological factors associated with patient outcomes. *Am J Clin Nutr* 2021 [PMID: 33740048 DOI: 10.1093/ajcn/nqab005]
 - 63 Fritsch J, Garces L, Quintero MA, Pignac-Kobinger J, Santander AM, Fernández I, Ban YJ, Kwon D, Phillips MC, Knight K, Mao Q, Santaolalla R, Chen XS, Maruthamuthu M, Solis N, Damas OM, Kerman DH, Deshpande AR, Lewis JE, Chen C, Abreu MT. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1189-1199.e30 [PMID: 32445952 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.026]
 - 64 Wang S, Martins R, Sullivan MC, Friedman ES, Misisic AM, El-Fahmawi A, De Martinis ECP, O'Brien K, Chen Y, Bradley C, Zhang G, Berry ASF, Hunter CA, Baldassano RN, Rondeau MP, Beiting DP. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome* 2019; 7: 126 [PMID: 31472697 DOI: 10.1186/s40168-019-0740-4]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

卢军, 董麒麟, 沈壮虹

卢军, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院药剂科 浙江省杭州市 311200

董麒麟, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院普外科 浙江省杭州市 311200

沈壮虹, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院肿瘤内科 浙江省杭州市 311200

卢军, 本科, 主管药师, 主要从事肿瘤疾病相关的临床药学研究.

作者贡献分布: 此课题由卢军和董麒麟设计; 研究过程由卢军和沈壮虹操作完成; 研究所用试剂由卢军和董麒麟提供; 数据分析由卢军和董麒麟完成; 论文写作由卢军完成; 文章修订由董麒麟和沈壮虹完成.

通讯作者: 卢军, 本科, 主管药师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才路156号, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院药剂科. ljunfp52@126.com

收稿日期: 2021-04-16

修回日期: 2021-06-12

接受日期: 2021-07-07

在线出版日期: 2021-08-08

Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells

Jun Lu, Qi-Feng Dong, Zhuang-Hong Shen

Jun Lu, Department of Pharmacy, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Qi-Feng Dong, Department of General Surgery, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Zhuang-Hong Shen, Department of Medical Oncology, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun Lu, Bachelor degree, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese

Medicine, No. 156 Yucai Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. ljunfp52@126.com

Received: 2021-04-16

Revised: 2021-06-12

Accepted: 2021-07-07

Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

Coatmer protein complex subunit beta 2 (COPB2) is involved in the regulation of malignant biological behavior of various tumor cells. However, its expression and clinical significance in gastric cancer are still unclear.

AIM

To investigate the effects of COPB2 on the proliferation, invasion, and migration of gastric cancer cells and the possible mechanism.

METHODS

Immunohistochemical method was used to observe the expression of COPB2 in gastric cancer and adjacent tissues. Western blot was used to detect the expression of COPB2 protein in gastric cancer tissues and gastric cancer cell lines (SGC-7901, MKN45, and AGS). After transfection of COPB2-shRNA and its corresponding negative control (Con-shRNA), and pcDNA-COPB2 and its corresponding negative control (pcDNA-Con) into SGC-7901 cells, the effects of knockdown or overexpression of COPB2 on the proliferation, colony formation, migration, and invasion ability of gastric cancer cells were analyzed by CCK-8 assay, cell colony formation assay, and Transwell assay, and the effect of knockdown or overexpression of COPB2 on AKT signaling in gastric cancer cells was detected by Western blot. A tumor xenograft model was established to detect the effect of knockdown of COPB2 on tumor growth.

RESULTS

Compared with adjacent tissues and normal gastric epithelial cells (GES-1), the expression of COPB2 protein

was significantly increased in gastric cancer tissues and gastric cancer cell lines (SGC-7901, MKN45, and AGS). Knockdown of COPB2 inhibited the proliferation, colony formation, migration, and invasion of SGC-7901 and the expression of p-Akt protein, while overexpression of COPB2 showed the opposite effect. In addition, knockdown of COPB2 inhibited SGC-7901 cell growth *in vivo* in a tumor xenograft model.

CONCLUSION

Knockdown of COPB2 expression can inhibit the proliferation, invasion, and metastasis of gastric cancer cells, and this effect may be related to the inhibition of AKT signaling activity.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COPB2; Gastric cancer; Migration; Invasion; Proliferation

Citation: Lu J, Dong QF, Shen ZH. Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 849-857

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/849.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.849>

摘要

背景

外被体蛋白复合物β2亚基(coatamer protein complex subunit beta 2, COPB2)可参与调节多种肿瘤细胞的恶性生物学行为, 而其在胃癌中表达和临床意义仍不完全明确。

目的

探究COPB2对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响及其机制。

方法

采用免疫组化法观察COPB2在胃癌组织和癌旁组织中的表达情况。采用Western blot检测胃癌组织和胃癌细胞系(SGC-7901、MKN45和AGS)中COPB2蛋白的表达情况。将COPB2-shRNA及其相应的阴性对照(Con-shRNA)、pcDNA-COPB2及其相应的阴性对照(pcDNA-Con)转染到SGC-7901细胞后, 采用CCK-8法、细胞集落形成法和Transwell法分析敲低或过表达COPB2对胃癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭能力的影响; 采用Western blot检测敲低或过表达COPB2对胃癌细胞中Akt信号的影响。建立肿瘤异体移植模型, 检测敲低COPB2对瘤体生长能力的影响。

结果

相对于癌旁组织和正常人胃上皮细胞GES-1, 胃癌组织和胃癌细胞系(SGC-7901、MKN45和AGS)中COPB2蛋白表达均显著升高。敲低COPB2能抑制

SGC-7901增殖、集落形成、迁移与侵袭的能力和p-Akt的蛋白表达, 而过表达COPB2则呈现相反作用。另外, 肿瘤异体移植模型实验证实敲低COPB2能抑制SGC-7901细胞在体内的生长。

结论

敲低COPB2表达可抑制胃癌细胞增殖、侵袭转移, 且这一作用可能与其抑制Akt信号活性相关。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 外被体蛋白复合物β2亚基; 胃癌; 迁移; 侵袭; 增殖

核心提要: 外被体蛋白复合物β2亚基(coatamer protein complex subunit beta 2, COPB2)在胃癌中表达上调, 而敲低COPB2表达可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力; 另外, 本研究提示, 靶向COPB2可能会是胃癌的一个潜在的治疗策略。

文献来源: 卢军, 董麒麟, 沈壮虹. COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(15): 849-857

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/849.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.849>

0 引言

在我国, 由于胃癌的临床前筛查率低, 使其已成为导致癌症死亡的主要原因^[1]。目前, 随着治疗技术和方法的改进, GC患者的长期生存率尽管有所提高, 但中晚期患者的复发率和死亡率仍然居高不下^[2]。而, 深入探索影响胃癌进展的分子靶点有可能为开发新的胃癌疗法和提高患者生存率提供新的策略。

外被体蛋白复合物β2亚基(coatamer protein complex subunit beta 2, COPB2)是构成高尔基体的外被体包被蛋白复合体I, 主要负责细胞内高尔基体和内质网间的囊泡转运^[3,4]。而, 内质网和高尔基体的完整性对维持细胞稳态具有重要意义。近来研究发现, COPB2除参与囊泡运输外, 还参与细胞周期调控^[5]和细胞凋亡^[6,7]。特别是最近的研究显示, COPB2可参与调节肺癌、结肠癌和前列腺癌等多种肿瘤的发生和进展^[5,8,9]。然而, COPB2在胃癌中表达和临床意义仍不完全明确。因此, 本实验探索COPB2在胃癌组织和胃癌细胞系中的表达情况, 随后探讨COPB2对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其初步机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 胃癌组织与癌旁组织样本的收集: 本研究经过伦理委员会批准, 所有患者均提供书面同意。收集10例接受

胃癌切除术的患者的胃癌组织和配对的癌旁组织。

1.2 方法

1.2.1 细胞系、裸鼠和实验试剂: 人正常胃上皮细胞(GES-1)和胃癌细胞(SGC-7901、MKN45、AGS)购自中国科学院上海细胞生物研究所。10只6-7周龄SPF级雄性BALB/c裸鼠购于浙江维通利华实验动物技术有限公司。胎牛血清(FBS)、Dulbecco改良版Eagle培养基(DMEM)购于美国Life Technologies公司; Lipofectamine™ 2000和Trizol试剂购于美国Invitrogen公司; RIPA、CCK-8细胞计数试剂盒、BCA试剂盒和GAPDH抗体购于上海碧云天生物科技有限公司; COPB2和Ki67抗体购自英国Abcam公司; p-Akt和Akt抗体购自美国CST公司; COPB2-shRNA的慢病毒载体和对照shRNA慢病毒载体(Con-shRNA)购自上海吉玛基因公司; pcDNA-COPB2和对照pcDNA载体(pcDNA-Con)购自上海吉凯基因公司。

1.2.2 细胞培养与转染: 将GES-1、SGC-7901、MKN45和AGS细胞接种在含10%FBS的DMEM培养基中, 置于细胞孵箱中培养。

将SGC-7901细胞按 2×10^5 个/孔接种至24孔板中, 次日, 将培养基更换为含6 $\mu\text{g/mL}$ 聚凝胺培养基并分别加入30 MOI的COPB2-shRNA和Con-shRNA, 48 h后加入嘌呤霉素筛选1 wk, 用Western blot检测COPB2的相对表达, 以评估稳转细胞的转染效果。

将SGC-7901细胞按 5×10^5 个/孔接种至6孔板中, 待细胞约80%融合时, 用Lipofectamine™ 2000分别转染pcDNA-Con和pcDNA-COPB2, 48 h后, 用Western blot检测COPB2的相对表达, 以评估瞬时转染细胞的转染效果。

1.2.3 蛋白质免疫印迹(Western blot): 在冰上用RIPA裂解细胞, 并在4 $^{\circ}\text{C}$ 下以 1.2×10^4 g离心10 min收集蛋白溶液。用BCA试剂盒对蛋白溶液定量后, 每样本取40 μg 蛋白样品, 通过SDS-PAGE电泳分离并转移至PVDF膜。封闭膜后, 在4 $^{\circ}\text{C}$ 下将膜与一抗[p-Akt (1:1000)、COPB2和Akt (均1:2000)、GAPDH (1:5000)]一起孵育过夜。洗膜后, 在室温下将膜与二抗一起孵育1 h。再次洗膜后, 通过增强的化学发光试剂盒对条带显影。用Image J软件对COPB2的表达进行定量。

1.2.4 细胞增殖测定: 将已转染的SGC-7901细胞按 5×10^3 个/孔接种至96孔板中, 培养24、48和72 h, 加入CCK-8试剂并孵育2.5 h, 用酶标仪检测490 nm波长的吸光度OD值。

1.2.5 细胞集落形成测定: 将已转染的SGC-7901细胞按1000个/mL的细胞密度接种于6孔板中, 每3 d换液一次, 两周后, 用甲醇固定细胞后, 用姬姆萨染色, 对细胞集落(肉眼可见或显微镜下大于50个细胞簇)进行计数。

1.2.6 细胞迁移和侵袭测定: 将已转染的SGC-7901细胞用

无血清培养基制备成 2×10^4 个/mL的细胞悬液。细胞迁移测定: 取200 μL 细胞悬液加入transwell板的上室中, 600 μL 含10% FBS的培养基加入下室。细胞侵袭测定: 取200 μL 细胞悬液加入基质胶涂覆膜的transwell板的上室中, 600 μL 含10% FBS的培养基加入下室。培养24 h后, 分别取出上室, 擦除膜的上表层的细胞, 然后甲醇固定膜的下表层的细胞并用结晶紫染色。在显微镜下对染色的细胞进行拍照并计数。

1.2.7 肿瘤异体移植模型: 本研究经过动物伦理委员会批准。将稳转COPB2-shRNA或Con-shRNA的SGC-7901细胞分别接种于BALB/c裸鼠的颈部皮下, 每只小鼠接种 5×10^6 个细胞。接种后, 每5天测量一次瘤体体积($V(\text{mm}^3) = \text{长} \times \text{宽} \times \text{高} \times 0.5$)。第15天, 麻醉并处死小鼠, 分离瘤体组织。

1.2.8 免疫组织化学(IHC): 取临床样本组织和肿瘤异体移植模型瘤体组织, 分别用4%多聚甲醛固定后, 用常规石蜡包埋法包埋组织。石蜡组织切为4 μm 后的切片, 然后用二甲苯脱蜡和梯度分级的乙醇再水化后, 用3%的过氧化氢处理以阻断内源性过氧化物酶活性。将切片放入0.01 mol/L柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0)中在微波炉中煮沸5 min以修复抗原。切片用10%的正常山羊血清封闭后, 在4 $^{\circ}\text{C}$ 下与一抗(COPB2和Ki67, 1:200; p-Akt, 1:100)孵育过夜。用PBS清洗组织切片后, 在室温下与生物素标记二抗(1:200)孵育30 min。用PBS清洗组织切片后, 在室温下与链霉亲和素-辣根过氧化物酶复合物(1:200)孵育45 min。用PBS清洗组织切片后, 用DAB显色和苏木素复染后, 常规脱水、封片和显微镜下观察。

统计学处理 采用GraphPad Prism 6软件将实验中所获得的数据进行统计分析。数据用均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示, 两组之间比较采用 t 检验, 多组之间比较采用单因素方差分析; 以 $P < 0.05$ 为界限判断有无统计学意义。

2 结果

2.1 COPB2在胃癌组织和癌细胞系中表达情况 免疫组化染色(图1A)显示, COPB2在癌旁组织阴性表达, 而在胃癌组织中呈现弥漫强阳性表达。Western blot结果(图1B)显示, 相对于正常胃上皮细胞系GES-1, COPB2在3种胃癌细胞系蛋白表达水平平均升高($P < 0.01$)。

2.2 敲低和过表达COPB2效果的验证 通过Western blot分析COPB2-shRNA及pcDNA-COPB2的转染效率, 结果(图2)表明, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞中COPB2蛋白表达降低(图2A, $P < 0.01$); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞中COPB2蛋白表达增加(图2B, $P < 0.01$)。

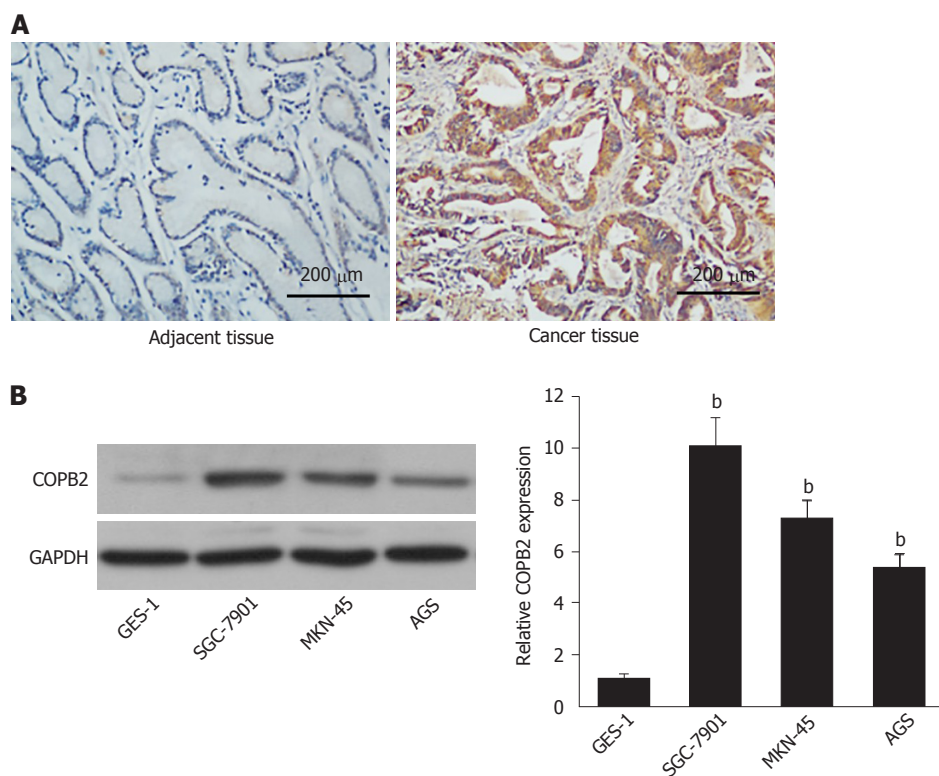


图 1 COPB2在胃癌组织和胃癌细胞系中表达情况. A: 免疫组化检测癌旁组织及胃癌组织中COPB2表达的代表性图. B: Western blot检测正常胃上皮细胞系及胃癌细胞系中COPB2蛋白水平, 与GES-1细胞比较: ^b $P < 0.01$; $n = 3$.

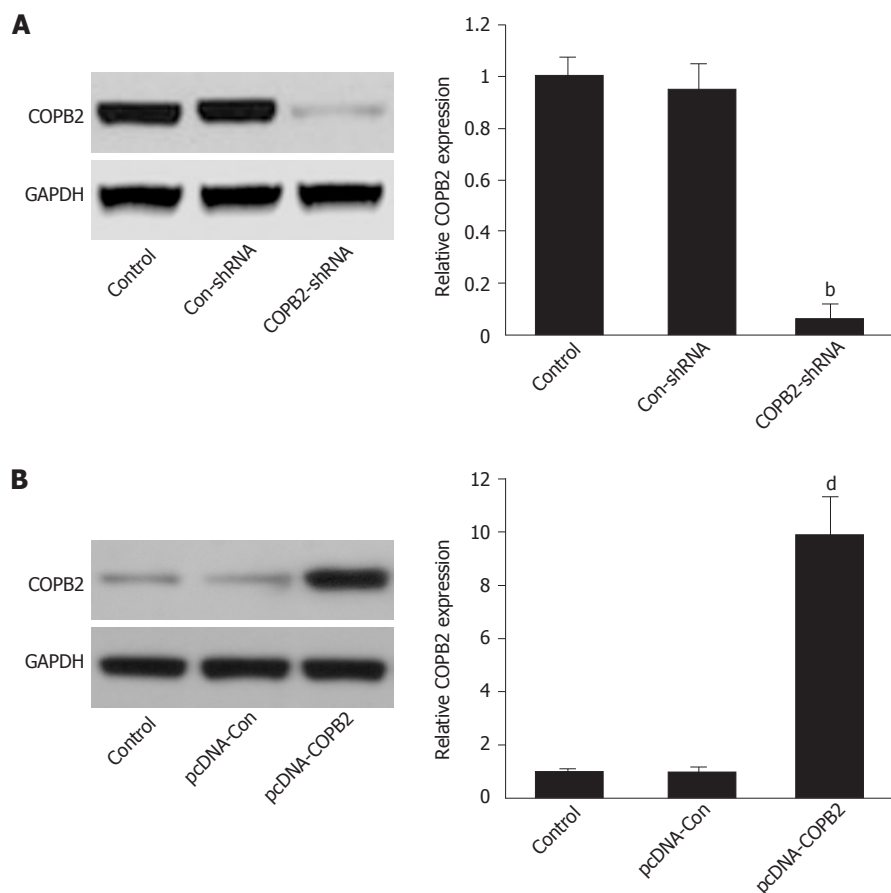


图 2 COPB2-shRNA与pcDNA-COPB2的转染效率检测. A: 转染COPB2-shRNA或Con-shRNA后, Western blot检测COPB2蛋白表达水平; 与Con-shRNA组比较: ^b $P < 0.01$; $n = 3$. B: 转染pcDNA-COPB2或pcDNA-Con后, Western blot检测COPB2蛋白表达水平; 与pcDNA-Con组比较: ^d $P < 0.01$; $n = 3$.

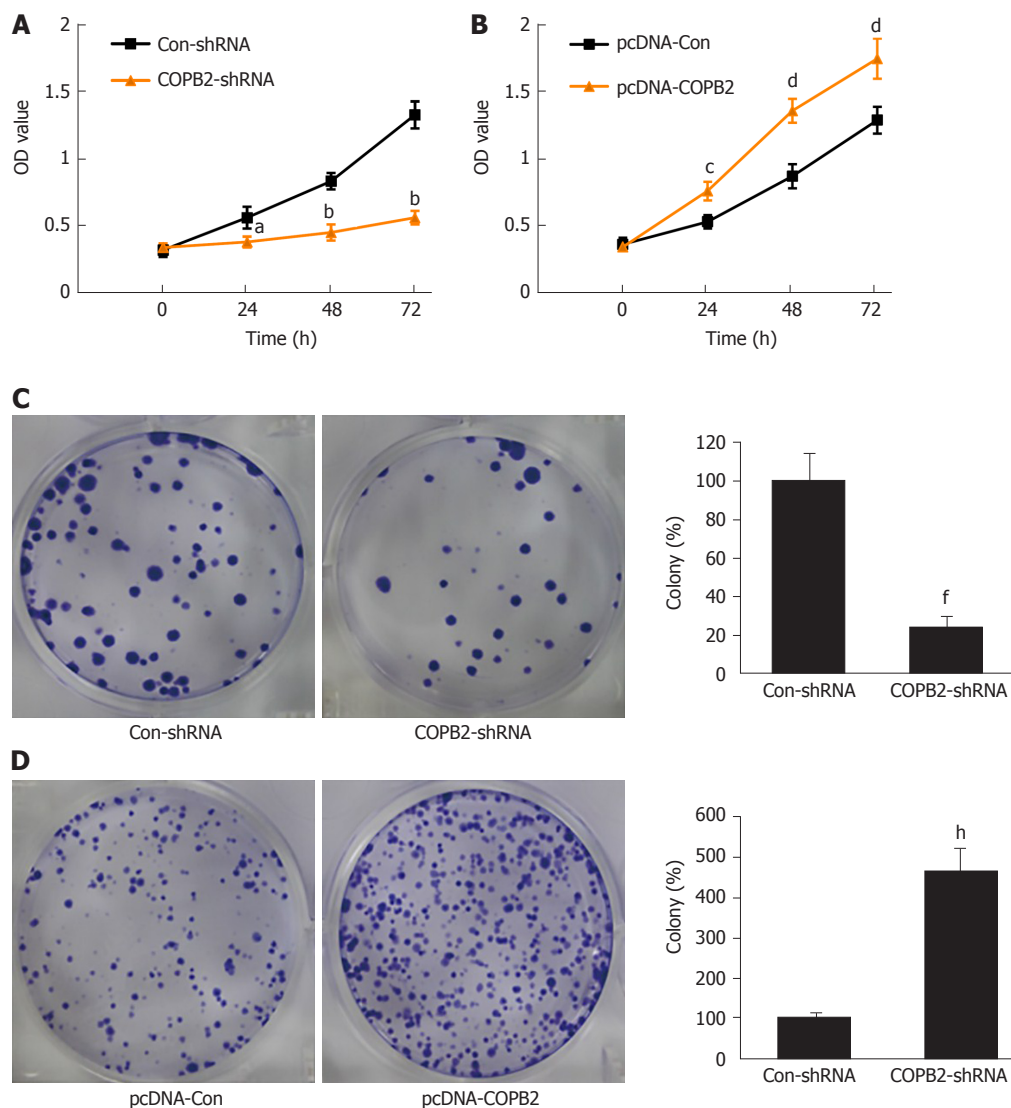


图 3 敲低或过表达COPB2对胃癌细胞系集落形成的影响. A: CCK-8法检测敲低COPB2对细胞活性的影响; 与Con-shRNA组比较: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$; $n=3$. B: CCK-8法检测过表达COPB2对细胞活性的影响; 与pcDNA-Con组比较: $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; $n=3$. C: 集落形成实验检测敲低COPB2对细胞集落数的影响; 与Con-shRNA组比较: $^eP<0.01$; $n=3$. D: 集落形成实验检测过表达COPB2对细胞集落数的影响; 与pcDNA-Con组比较: $^fP<0.001$; $n=3$.

2.3 敲低和过表达COPB2对胃癌细胞生长的影响 用CCK-8法检测了敲低及过表达COPB2后SGC-7901细胞的细胞活性, 结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞的细胞活性显著降低(图3A, $P<0.01$); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞的细胞活性显著升高(图3B, $P<0.01$). 集落形成实验检测了敲低及过表达COPB2后SGC-7901细胞的集落形成, 结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞的集落形成能力显著降低(图3C, $P<0.01$); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞的集落形成能力显著升高(图3D, $P<0.01$).

2.4 敲低和过表达COPB2对胃癌细胞系迁移和侵袭能力的影响 Transwell法评估细胞迁移和侵袭的结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901胃癌

细胞的迁移和侵袭能力均显著降低(图4A, $P<0.01$); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞的迁移和侵袭能力均显著升高(图4B, $P<0.01$).

2.5 敲低和过表达COPB2对p-Akt蛋白表达的影响 Western blot法检测p-Akt蛋白表达的结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达降低(图5A, $P<0.01$); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达增加(图5B, $P<0.01$).

2.6 敲低COPB2对胃癌细胞系在体内生长的影响 与Con-shRNA组比较, COPB2-shRNA组瘤体生长明显减缓(图6A, $P<0.001$), 瘤体普遍缩小(图6B). 免疫组化结果(图6C)显示, 发现COPB2-shRNA组COPB2、Ki-67及p-Akt染色强度低于Con-shRNA组. 上述结果表明, 敲低COPB2

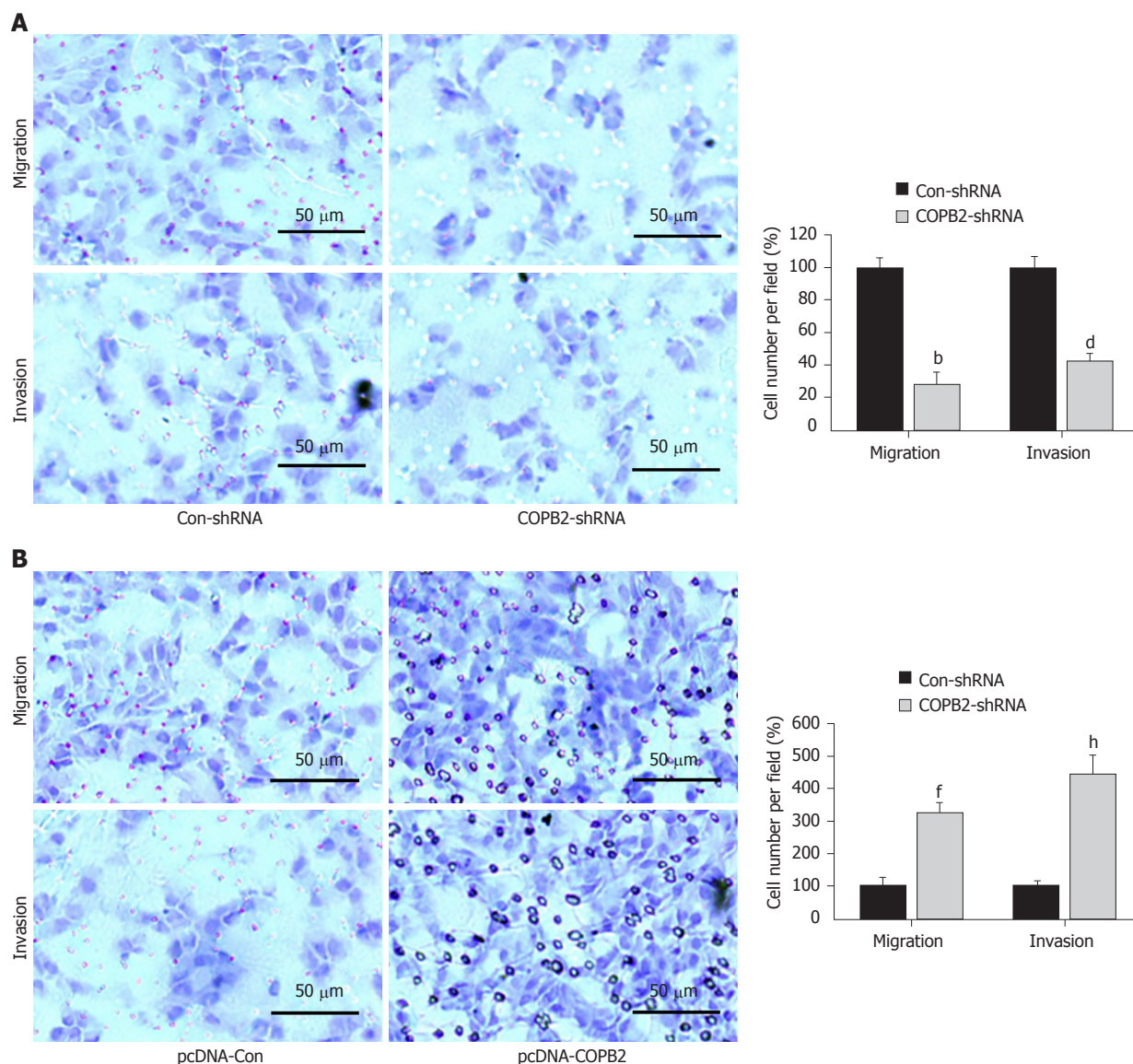


图 4 敲低或过表达COPB2对胃癌细胞系迁移和侵袭能力的影响. A: 集落形成实验检测敲低COPB2对SGC-7901细胞的迁移和侵袭的影响; 与Con-shRNA组比较: ^b $P<0.01$, ^d $P<0.01$; $n=3$. B: 集落形成实验检测过表达COPB2对SGC-7901细胞的迁移和侵袭的影响; 与pcDNA-Con组比较, ^f $P<0.01$, ^h $P<0.01$; $n=3$.

可以降低SGC-7901细胞在体内的生长.

3 讨论

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 据最新研究数据显示, 其病死率位居所有癌症相关死亡的第3位^[10]. 尽管, 化疗仍是中晚期胃癌患者主要的治疗手段, 其可在一定程度上延长患者生存期, 但化疗的不良反应突出, 且易导致耐药. 近年来, 随着对胃癌发生和发展的分子机制的深入研究, 致使胃癌的分子靶向治疗越来越受到研究者们的关注, 且个体化靶向治疗已为许多癌症患者带来了明显的益处^[11]. 提示, 继续深入研究影响胃癌进展的关键靶点, 可能会为靶向疗法提供更多的参考策略.

近年来, 研究发现COPB2参与调控许多肿瘤的进展与预后. 如, Bhandari等^[12]研究发现COPB2在乳腺癌

组织中呈高表达水平, 且其表达水平与乳腺癌淋巴结转移、肿瘤分期以及肿瘤大小成相关; Zhou等^[13]研究结果显示COPB2在神经胶质瘤组织中表达上调, 且其高表达水平与神经胶质瘤的不良预后呈正相关. 以上这些数据表明COPB2可能与肿瘤进展、转移和不良预后有关, 但其在胃癌中的表达以及作用尚不清楚. 本研究显示, COPB2在胃癌组织中呈现高表达. 肿瘤细胞的恶性增殖与转移是导致肿瘤进展甚至患者死亡的最主要因素. 为探索COPB2对胃癌的作用, 本研究采用敲低或过表达的方式研究了COPB2对胃癌细胞增殖、迁移与侵袭的作用, 结果显示, 过表达COPB2能促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 而敲低COPB2则能抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 同时, 这一结果在体内得证实.

本研究进一步对COPB2影响胃癌细胞增殖、迁移

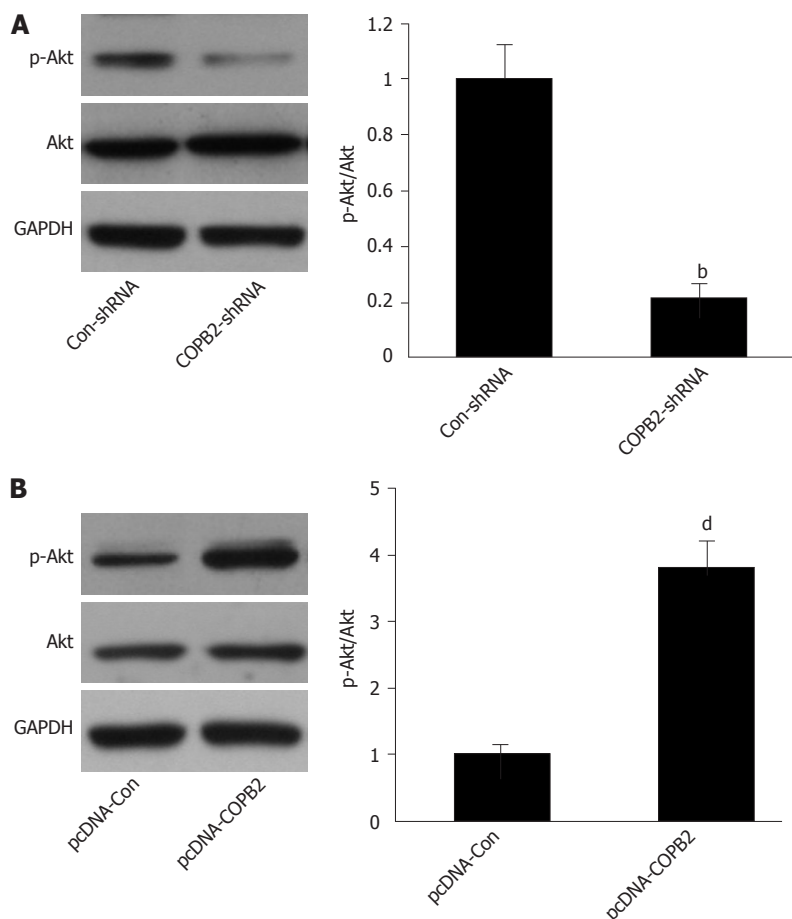


图 5 敲低或过表达COPB2对胃癌细胞中p-Akt蛋白表达的影响. A: Western blot检测敲低COPB2对SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达的影响; 与Con-shRNA组比较: ^b $P < 0.01$; $n = 3$. B: Western blot检测过表达COPB2对SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达的影响; 与pcDNA-Con组比较: ^d $P < 0.01$; $n = 3$.

和侵袭的机制进行了初步探索. 众多研究^[14-16]显示, Akt信号的激活在肿瘤的发生与发展起着关键的促进作用, 而抑制Akt信号活性能抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭. 本研究结果显示, 过表达COPB2能促进p-Akt的表达, 相反敲低COPB2则能抑制p-Akt的表达; 说明COPB2能影响胃癌细胞中Akt信号活性, 但COPB2是如何影响Akt信号活性以及COPB2是否影响其他影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的信号途径仍有待更多的研究.

4 结论

总之, 就目前结果而言, COPB2在胃癌中表达上调, 而敲低COPB2表达可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力; 另外, 本研究提示, 靶向COPB2可能会是胃癌的一个潜在的治疗策略.

文章亮点

实验背景

目前, 人们对胃癌的发生和进展机制并不完全清楚, 探

索胃癌的发生和进展机制有助于今后对其诊断和治疗开发新方法.

实验动机

外被体蛋白复合物 $\beta 2$ 亚基(coatome protein complex subunit beta 2, COPB2)在乳腺癌、肺癌、胶质瘤和结肠癌等多种肿瘤中高表达, 且其可促进肿瘤进展. 而其在胃癌中表达和作用并不清楚.

实验目标

检测COPB2在胃癌组织以及胃癌细胞系中的表达情况, 并分析其表达对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响.

实验方法

检测COPB2在人胃癌组织样本以及胃癌细胞系中的表达情况. 敲低或过表达胃癌细胞中COPB2表达后, 检测胃癌细胞增殖、集落形成、迁移、侵袭以及Akt信号的改变情况. 用肿瘤异体移植模型评估敲低COPB2对体内胃癌细胞生长能力的影响.

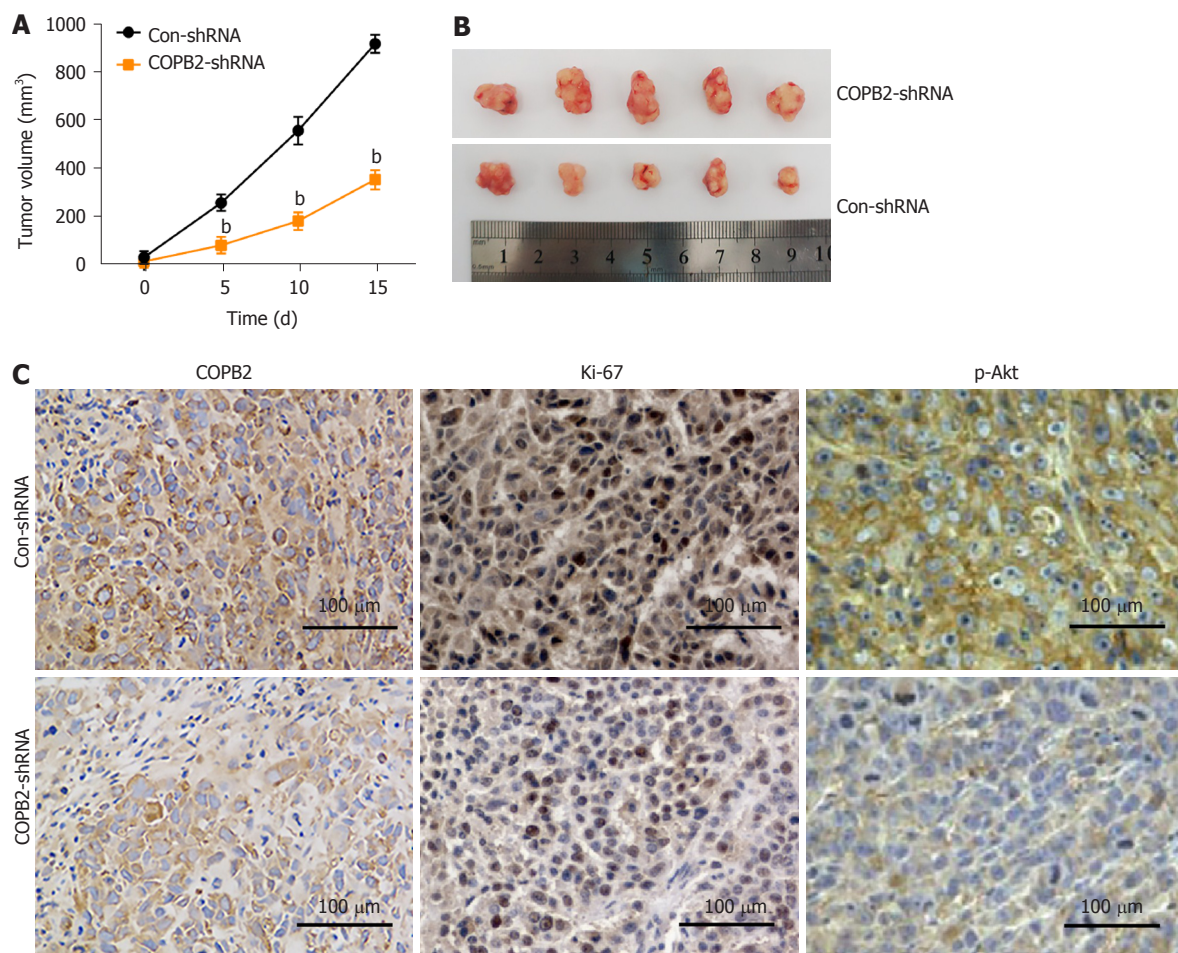


图 6 敲低COPB2对胃癌细胞系在体内生长的影响。A: 各组瘤体体积的统计结果; 与Con-shRNA组比较: ^b $P < 0.01$; $n = 5$ 。B: 各组瘤体的大体形态。C: 免疫组化检测各组瘤体组织中COPB2、Ki67和p-Akt表达的代表性图。

实验结果

COPB2在人胃癌组织样本和胃癌细胞系中高表达。敲低COPB2后, SGC-7901细胞的增殖、集落形成、迁移与侵袭以及Akt信号活性均降低; 过表达COPB2后, SGC-7901细胞的上述指标均呈增加。另外, 敲低COPB2后, SGC-7901细胞在体内生长减缓。

实验结论

COPB2在胃癌中发挥促癌进展作用, 而敲低COPB2能抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。

展望前景

开发COPB2靶向抑制剂可能会成为研究胃癌治疗药物的一个潜在方向。

5 参考文献

- 1 Zong L, Abe M, Seto Y, Ji J. The challenge of screening for early gastric cancer in China. *Lancet* 2016; 388: 2606 [PMID: 27894662 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32226-7]
- 2 Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3537-3541

[PMID: 31080234 DOI: 10.12659/MSM.916475]

- 3 Tarsounas M, Heng HH, Ye CJ, Pearlman RE, Moens PB. Identification of the mouse beta'-COP Golgi component as a spermatocyte autoantigen in scleroderma and mapping of its gene Copb2 to mouse chromosome 9. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 87: 201-204 [PMID: 10702668 DOI: 10.1159/000015467]
- 4 Beyer AR, Rodino KG, Viebrock L, Green RS, Tegels BK, Oliver LD Jr, Marconi RT, Carlyon JA. Orientia tsutsugamushi Ank9 is a multifunctional effector that utilizes a novel GRIP-like Golgi localization domain for Golgi-to-endoplasmic reticulum trafficking and interacts with host COPB2. *Cell Microbiol* 2017; 19 [PMID: 28103630 DOI: 10.1111/cmi.12727]
- 5 Wang Y, Chai Z, Wang M, Jin Y, Yang A, Li M. COPB2 suppresses cell proliferation and induces cell cycle arrest in human colon cancer by regulating cell cycle-related proteins. *Exp Ther Med* 2018; 15: 777-784 [PMID: 29399086 DOI: 10.3892/etm.2017.5506]
- 6 Wang Y, Xie G, Li M, Du J, Wang M. COPB2 gene silencing inhibits colorectal cancer cell proliferation and induces apoptosis via the JNK/c-Jun signaling pathway. *PLoS One* 2020; 15: e0240106 [PMID: 33211699 DOI: 10.1371/journal.pone.0240106]
- 7 Wang X, Shi J, Niu Z, Wang J, Zhang W. MiR-216a-3p regulates the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of lung cancer cells via targeting COPB2. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84: 2014-2027 [PMID: 32619135 DOI: 10.1080/09168451.2020.1783197]
- 8 Pu X, Wang J, Li W, Fan W, Wang L, Mao Y, Yang S, Liu S, Xu J, Lv Z, Xu L, Shu Y. COPB2 promotes cell proliferation and

- tumorigenesis through up-regulating YAP1 expression in lung adenocarcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 103: 373-380 [PMID: 29674272 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.006.]
- 9 Mi Y, Yu M, Zhang L, Sun C, Wei B, Ding W, Zhu Y, Tang J, Xia G, Zhu L. COPB2 Is Upregulated in Prostate Cancer and Regulates PC-3 Cell Proliferation, Cell Cycle, and Apoptosis. *Arch Med Res* 2016; 47: 411-418 [PMID: 27986120 DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.09.005]
- 10 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953 [PMID: 30350310 DOI: 10.1002/ijc.31937]
- 11 Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet* 2020; 395: 1078-1088 [PMID: 32222192 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30164-1]
- 12 Bhandari A, Zheng C, Sindan N, Sindan N, Quan R, Xia E, Thapa Y, Tamang D, Wang O, Ye X, Huang D. COPB2 is up-regulated in breast cancer and plays a vital role in the metastasis via N-cadherin and Vimentin. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 5235-5245 [PMID: 31119859 DOI: 10.1111/jcmm.14398]
- 13 Zhou Y, Wang X, Huang X, Li XD, Cheng K, Yu H, Zhou YJ, Lv P, Jiang XB. High expression of COPB2 predicts adverse outcomes: A potential therapeutic target for glioma. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26: 309-318 [PMID: 31710183 DOI: 10.1111/cns.13254]
- 14 Song M, Bode AM, Dong Z, Lee MH. AKT as a Therapeutic Target for Cancer. *Cancer Res* 2019; 79: 1019-1031 [PMID: 30808672 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2738]
- 15 Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 977-988 [PMID: 31594388 DOI: 10.1080/13543784.2019.1676726]
- 16 Ao R, Guan L, Wang Y, Wang JN. Silencing of COL1A2, COL6A3, and THBS2 inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion while promoting apoptosis through the PI3k-Akt signaling pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 4420-4434 [PMID: 29143985 DOI: 10.1002/jcb.26524]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



幽门螺杆菌感染与结直肠癌EMT的相关性研究

楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术

楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 磐安县中医院检验科 浙江省金华市 322300

张术, 杭州市第二人民医院 浙江省杭州市 310015

楼何飞, 主管技师, 研究方向为临床医学检验技术.

作者贡献分布: 此课题由楼何飞、张术设计; 研究过程由楼何飞、马春梅、傅英芝操作完成; 本论文写作由楼何飞完成.

通讯作者: 张术, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州市第二人民医院消化科. modong044@163.com

收稿日期: 2021-03-24

修回日期: 2021-04-09

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-08-08

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer

He-Fei Lou, Chun-Mei Ma, Ying-Zhi Fu, Shu Zhang

He-Fei Lou, Chun-Mei Ma, Ying-Zhi Fu, Clinical Laboratory of Pan'an Traditional Chinese Medical Hospital, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

Shu Zhang, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shu Zhang, Chief Physician, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. modong044@163.com

Received: 2021-03-24

Revised: 2021-04-09

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) has been recognized as a

class I carcinogen, but its relationship with epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer (CRC) is rarely reported. We hypothesized that *H. pylori* infection is related to EMT and may play an important role in the occurrence and development of CRC.

AIM

To investigate the relationship between *H. pylori* infection and EMT in CRC patients.

METHODS

From January 2016 to October 2017, 97 patients with CRC confirmed by surgical histopathological examination at our hospital were selected, and 118 patients who underwent bowel resection for other reasons during the same period were selected as a control group. Baseline data, *H. pylori* infection, and the positive rates of EMT-related proteins [E-cadherin (E-cad), vimentin (VIM), and β -catenin (β -CAT)] were compared between the two groups. The expression of EMT-related proteins and clinicopathological parameters in different *H. pylori* infection states were analyzed to assess the association of *H. pylori* infection with EMT-related protein expression and survival.

RESULTS

The positive rates of *H. pylori* infection and VIM and β -CAT protein expression were significantly higher in the observation group than in the control group, while the positive rate of E-cad protein expression was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, significantly more *H. pylori* positive patients had poor differentiation, clinical stage III/IV, deep infiltration (full thickness/extracapsular ratio), regional lymph node metastasis, and positive VIM and β -CAT protein expression than *H. pylori* negative ones, while E-cad protein positive rate was significantly lower than that of *H. pylori* negative patients ($P < 0.05$). *H. pylori* infection was negatively correlated with E-cad protein expression, and positively correlated with VIM

and β -CAT protein expression ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of *H. pylori* positive patients was lower than that of *H. pylori* negative patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There is a correlation between *H. pylori* infection and EMT in patients with CRC. *H. pylori* infection may cause CRC invasion, metastasis, and poor prognosis by promoting the occurrence of EMT.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Colorectal cancer; Epithelial-mesenchymal transition; E-cadherin; Vimentin; β -catenin

Citation: Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 858-865

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/858.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.858>

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染公认的 I 类致癌因素, 但其与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的关系报道较少。故本研究推测*H. pylori*感染与 EMT 存在一定相关性, 在 CRC 发生、发展中可能起着重要作用。

目的

探讨*H. pylori*感染与 CRC 患者 EMT 的相关性。

方法

选取2016-01/2017-10我院经手术组织病理检查证实为 CRC 患者97例, 另选取同期因其他原因接受肠切除手术患者118例作为对照组。比较两组基线资料、*H. pylori*感染、EMT相关蛋白[E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、波形蛋白(vimentin, VIM)、 β -连环素(β -catenin, β -CAT)]阳性率, 探讨不同*H. pylori*感染状态下 EMT 相关蛋白表达及临床病理参数, 分析*H. pylori*感染与 EMT 相关蛋白表达相关性, 评价*H. pylori*感染与生存的关系。

结果

*H. pylori*感染、VIM、 β -CAT蛋白阳性率: 观察组 > 对照组, E-cad蛋白阳性率: 观察组 < 对照组($P < 0.05$); 观察组*H. pylori*阳性者分化程度低分化、临床分期 III+IV 期、浸润深度全层/浆膜外比例、区域淋巴结转移比例、VIM、 β -CAT蛋白阳性率高于*H. pylori*阴

性者, E-cad蛋白阳性率低于*H. pylori*阴性者($P < 0.05$); *H. pylori*感染与 E-cad蛋白呈负相关, 与 VIM、 β -CAT 蛋白呈正相关($P < 0.05$); *H. pylori*阳性表达患者3年生生存率低于阴性表达患者($P < 0.05$)。

结论

*H. pylori*感染与 CRC 患者 EMT 存在一定相关性, 推测 *H. pylori*感染可能通过促进 EMT 发生导致 CRC 侵袭、转移及不良预后。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌感染; 结直肠癌; 上皮-间质转化; E-钙黏蛋白; 波形蛋白; β -连环素

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关, 可为临床评估 CRC 发生、侵袭、转移及不良预后提供科学指导。

文献来源: 楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术. 幽门螺杆菌感染与结直肠癌 EMT 的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2021; 29(15): 858-865

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/858.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.858>

0 引言

流行病学调查显示^[1,2], 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率居全球恶性肿瘤的第3位, 并随我国人口老龄化趋势加剧、生活方式与饮食习惯改变等出现显著增长趋势。近年来, CRC 患者5年生生存率虽出现明显改善, 但肿瘤细胞去分化、侵袭、转移仍是目前临床治疗亟需克服难点与热点问题。多项研究证实^[3-5], 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是调控恶性肿瘤细胞侵袭、转移的主要机制。同时, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染已被世界卫生组织列为 I 类致癌因素, 国内外研究均已证实其与胃癌 EMT 具有显著相关性^[6,7], 关于其是否会诱导 CRC 患者 EMT 发生临床研究较少。基于此, 本研究尝试分析*H. pylori*感染与 CRC 患者 EMT 相关蛋白的相关性, 旨在为临床抑制 CRC 病程进展、促进预后改善提供科学指导。详情如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-01/2017-10我院经手术组织病理检查证实为 CRC 患者97例, 其中肿瘤部位: 结肠63例, 直肠34例; 病理类型: 乳头状管状腺癌34例, 管状腺癌54例, 黏液腺癌7例, 其他2例; 肿瘤大小: ≤ 4 cm 63例, > 4 cm 34例; 分化程度: 高、中分化53例, 低分化44例; 临床分期:

表 1 两组基线资料比较

基线资料	观察组(<i>n</i> = 97)	对照组(<i>n</i> = 118)	<i>u</i> / <i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
性别				
男	63(64.95)	72(61.02)	0.352	0.553
女	34(35.05)	46(38.88)		
年龄(岁)	58.64 ± 10.28	56.59 ± 12.45	1.299	0.196
吸烟史	41(42.27)	45(38.14)	0.379	0.538
饮酒史	35(36.08)	16(13.56)	14.926	< 0.001
慢性胃炎病史	72(74.23)	58(49.15)	14.002	< 0.001
体质量指数(kg/m ²)				
偏瘦	16(16.49)	29(24.58)	3.258	0.001
正常	23(23.71)	48(40.68)		
肥胖	38(39.18)	30(25.42)		
超重	20(20.62)	11(9.32)		
既往史				
糖尿病	28(28.87)	13(11.02)	10.990	0.001
高血压	32(32.99)	33(27.97)	0.637	0.425
冠心病	12(12.37)	11(9.32)	0.518	0.472
癌症遗传史	15(15.46)	6(5.08)	6.507	0.011

吸烟史: 每天吸烟量 > 1 支, 持续时间 > 12 mo, 或长时间吸烟但戒烟时间 < 6 mo; 饮酒史: 每天饮酒量 > 50 g, 持续饮酒 > 12 mo, 或戒酒时间 < 6 mo; 慢性胃炎病史: 既往有慢性胃炎病史 6 mo。

I + II 期 42 例, III + IV 期 55 例; 区域淋巴结转移 24 例; 浸润深度: 黏膜层/肌层 46 例, 全层/浆膜外 51 例。另选取同期接受肠切除术患者 118 例作为对照组。设计调查问卷收集两组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、既往史等内容。本院伦理委员会经审核评议同意本研究。

纳入标准: 观察组均符合《中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)》^[8] 中诊断标准, 并经手术组织病理学检查证实为 CRC, 预计生存期 > 6 mo; 对照组经结肠镜检查、手术组织病理检查均未发现肿瘤病灶; 两组所有研究对象均知情并签订同意书。

排除标准: 胃癌及其他部位恶性肿瘤者; 既往有胃部手术史者; 近 1 个月内有抗菌药物、质子泵抑制剂、糖皮质激素等影响 *H. pylori* 药物服用史者; 消化性溃疡、急性消化道出血或凝血功能障碍者; 精神行为异常者。

1.2 方法 *H. pylori* 检测: 采用 ¹⁴C 尿氮呼气试验检测, 严格按照深圳市中核海得威生物科技有限公司提供的说明书操作, 其中 *H. pylori* 感染数值 < 100 dpm/mmoL 为阴性, ≥ 100 dpm/mmoL 为阳性。

EMT 相关蛋白检测: 取观察组癌组织、对照组正常结直肠组织标本, 应用免疫组化 SP 法检测 EMT 相关蛋白[E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、波形蛋白(vimentin, VIM)、β-连环素(β-catenin, β-CAT)]表达, 严格按照上海信裕生物科技有限公司提供的试剂盒说明书操作。具

体操作: 中性甲醛(10.0%)固定, 石蜡包埋, 切片(厚度为 4 μm), 烤箱(65 ℃)过夜, 酒精梯度洗脱, 抗原修复。结果判定^[9]: 每张切片均由具备丰富经验的 2 名病理医师根据染色范围与染色强度的评分进行判断, VIM、β-CAT、E-cad 蛋白阳性以胞膜出现棕黄色颗粒为准, 其中染色范围: 每张切片随机选取 5 个高倍镜视野, 视野中阳性细胞数 ≤ 25.0% 为 1 分, 26.0%~50.0% 为 2 分, 51.0%~75.0% 为 3 分, > 75.0% 为 4 分; 染色强度: 与背景相似为 0 分, 稍微高于背景色为 1 分, 明显超出背景色为 2 分, 呈深棕黄色为 3 分。染色范围、染色强度评分结果相乘, 0~3 分提示 EMT 相关蛋白表达阴性, > 3 分提示 EMT 相关蛋白表达阳性。

统计学处理 采用统计学软件 SPSS 22.0 处理数据, 计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以 mean ± SD 描述, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料用 *n*(%) 表示、 χ^2 检验; 等级资料用 *u* 表示、Ridit 检验; 采用 Spearman 相关系数模型分析 *H. pylori* 感染与 EMT 相关蛋白的相关性; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线分析 *H. pylori* 感染与 CRC 生存的关系, 组间比较采用 Log-rank 检验。均采用双侧检验, α = 0.05。

2 结果

2.1 两组基线资料 两组性别、年龄、吸烟史、高血压及冠心病比例比较, 差异无统计学意义; 两组饮酒史比

表 2 两组 *H. pylori* 感染、EMT 相关蛋白阳性率比较[n(%)]

组别	例数	<i>H. pylori</i> 阳性	EMT 相关蛋白阳性		
			E-cad	VIM	β -CAT
观察组	97	69(71.13)	21(21.65)	49(50.52)	64(65.98)
对照组	118	55(46.61)	98(83.05)	15(12.71)	11(9.32)
χ^2		13.116	81.214	36.392	75.234
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

H. pylori: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白; VIM: 波形蛋白; β -CAT: β -连环素; EMT: 上皮-间质转化。

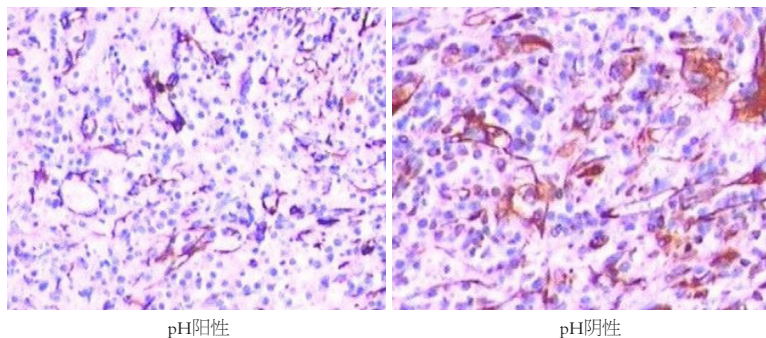


图 1 观察组 *H. pylori* 阳性与 *H. pylori* 阴性患者 E-cad 蛋白免疫组化图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白。

例、体质量指数、糖尿病比例、癌症遗传史比例、慢性胃炎病史、比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组 *H. pylori* 感染、EMT 相关蛋白阳性率 观察组 *H. pylori* 感染、VIM、 β -CAT 蛋白阳性率均高于对照组, E-cad 蛋白阳性率低于对照组($P < 0.05$), 见表2。

2.3 观察组不同 *H. pylori* 感染状态患者临床病理参数、EMT 相关蛋白阳性 观察组不同 *H. pylori* 感染状态患者性别、年龄、肿瘤部位、病理类型、肿瘤大小比较, 差异无统计学意义; 观察组 *H. pylori* 阳性者分化程度低分化、临床分期 III+IV 期、区域淋巴结转移比例、浸润深度全层/浆膜外比例、VIM、 β -CAT 蛋白阳性率高于 *H. pylori* 阴性者, E-cad 蛋白阳性率低于 *H. pylori* 阴性者($P < 0.05$), 见表3、图1-3。

2.4 *H. pylori* 感染与 EMT 相关性 将观察组不同 *H. pylori* 感染状态患者 EMT 相关蛋白阳性率作为源数据, 采用 Spearman 进行相关性分析, 结果显示, *H. pylori* 感染与 E-cad 蛋白呈负相关, 与 VIM、 β -CAT 蛋白呈正相关($P < 0.05$), 见表4。

2.5 不同 *H. pylori* 感染表达患者 3 年生存率 随访 3 年, 脱落 8 例。89 例 CRC 患者 3 年生存率为 52.81%(47/89)。K-M 曲线分析, *H. pylori* 阳性表达患者 3 年生存率低于阴性表达患者($\chi^2 = 5.375, P = 0.02$), 见图4。

3 讨论

H. pylori 是一类, 微需氧型革兰阴性菌, 黏附于胃幽门, 可

分泌尿素酶、细胞毒素相关蛋白等多种毒力因子, 金怀亮等^[10]研究表明, 其可损伤胃黏膜上皮, 诱发机体胃黏膜炎症反应, 甚至恶性转化。同时, 国外学者 Butt 等^[11]经前瞻性多中心研究显示, HcpC 和 VacA 等 *H. pylori* 蛋白抗体反应与罹患大肠癌的风险增加相关。资料还发现^[12], *H. pylori* 感染可能将 CRC 发生风险提高 20%-49%。本研究通过¹⁴C 尿氮呼气试验可知, *H. pylori* 阳性率在 CRC 患者中呈高表达, 并与分化程度、临床分期、区域淋巴结转移、浸润深度存在一定相关性。董一凡等研究^[13]也证实了 *H. pylori* 感染与 CRC 发生、发展的关系。考虑上述结果可能与以下机制有关: (1) *H. pylori* 感染可能刺激胃泌素分泌, 引发高胃泌素血症, 活化生长因子依赖信号转导通路, 促进自分泌调控形成, 引发癌变, 从而诱发 CRC^[14]; (2) *H. pylori* 感染可能诱发长期炎症刺激, 释放大环氧化酶、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子, 激活环境及食物中多种前致癌物, 抑制抑癌基因表达, 诱导肿瘤细胞增殖; (3) *H. pylori* 感染可抑制胃酸分泌, 促使腺体萎缩, 打破肠道菌群平衡, 诱导菌属侵袭结肠黏膜上皮细胞, 引起宿主炎症反应, 提高 DNA 高度甲基化等 DNA 突变风险^[15], 从而导致细胞恶变, 上调 CRC 发生风险。提示 *H. pylori* 感染在 CRC 发生、发展中可能扮演着重要角色, 推测以 *H. pylori* 感染为靶点的临床干预可能是抑制 CRC 发生的潜在途径。

大量研究显示^[16,17], EMT 在肿瘤细胞发生转移的某一环节中起着关键作用, 亦是肿瘤细胞对化疗药物耐

表 3 观察组不同*H. pylori*感染状态患者临床病理参数、EMT相关蛋白阳性比较[n(%)]

项目	<i>H. pylori</i> 阳性者(n = 69)	<i>H. pylori</i> 阴性者(n = 28)	χ^2	P
性别				
男	45(65.22)	18(64.29)	0.008	0.931
女	24(34.78)	10(35.71)		
年龄(岁)				
≤60	36(52.17)	12(42.86)	0.692	0.406
>60	33(47.83)	16(57.14)		
肿瘤部位				
结肠	42(60.87)	21(75.00)	1.747	0.186
直肠	27(39.13)	7(25.00)		
病理类型				
乳头状管状腺癌	24(34.78)	10(35.71)	1.721	0.632
管状腺癌	37(53.62)	17(60.71)		
黏液腺癌	6(8.70)	1(3.57)		
其他	2(2.90)	0(0)		
肿瘤大小(cm)				
≤4	48(69.57)	15(53.57)	2.238	0.135
>4	21(30.43)	13(46.43)		
分化程度				
高、中分化	30(43.49)	23(82.14)	12.014	0.001
低分化	39(56.31)	5(17.86)		
临床分期				
I + II期	23(33.33)	19(67.86)	9.670	0.002
III+IV期	46(66.67)	9(32.14)		
区域淋巴结转移				
有	21(30.43)	3(10.71)	4.160	0.041
无	48(69.57)	25(89.29)		
浸润深度				
黏膜层/肌层	26(37.68)	20(80.00)	13.152	<0.001
全层/浆膜外	43(62.32)	8(20.00)		
E-cad				
阳性	6(8.70)	15(53.57)	23.647	<0.001
阴性	63(91.30)	13(46.43)		
VIM				
阳性	44(63.77)	5(17.86)	16.795	<0.001
阴性	25(36.23)	23(82.14)		
β-CAT				
阳性	56(81.16)	8(28.57)	24.539	<0.001
阴性	13(18.84)	20(71.43)		

H. pylori: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白; VIM: 波形蛋白; β-CAT: β-连环素; EMT: 上皮-间质转化.

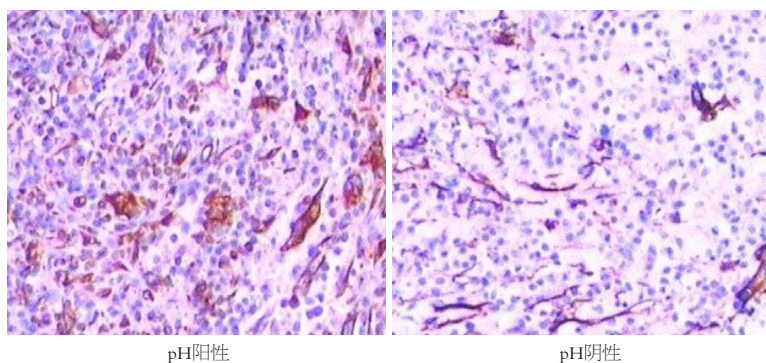
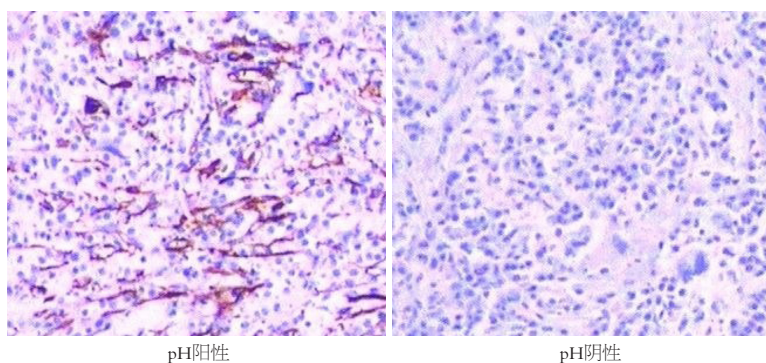
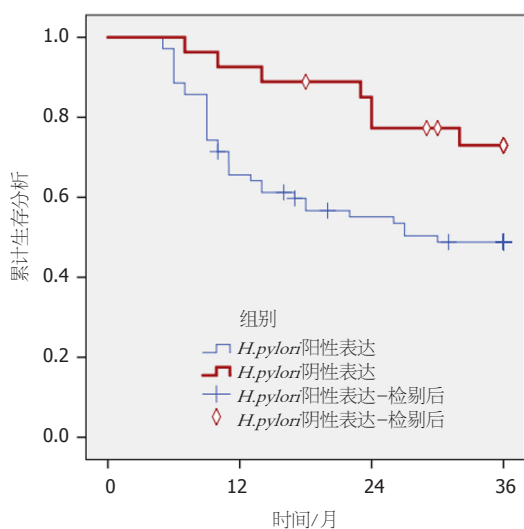
药性的机制之一. 同时, 有学者还指出^[18], EMT发生不仅可刺激肿瘤细胞运动、侵袭与凋亡, 还能驱动肿瘤细胞, 提高其干性潜能, 从而实现自我更新、肿瘤起始与降低化疗敏感性等. E-cad表达丢失、VIM、β-CAT表达增加是EMT的重要上皮细胞标记物^[19,20]. 本研究数据表明, 与因其他原因接受肠切除术患者比较, CRC患者E-cad蛋白阳性率更低、VIM、β-CAT蛋白阳性率更高, 与吴建龙等^[21]、孟媛等^[22]研究结果相似, 说明EMT

可能通过增加间质相关分子与抑制上皮相关分子表达, 进而在CRC发生、侵袭及转移中发挥重要作用. 进一步经Spearman相关性分析显示, *H. pylori*感染与CRC患者E-cad蛋白存在负相关关系, 与VIM、β-CAT蛋白存在正相关关系, 结合李年双等^[23]研究认为这可能归因于细胞毒素相关蛋白Cag作为*H. pylori*最重要致病因子, 通过与肿瘤坏死因子受体相关因子6与转化生长因子-β活化激酶1(TAK1)相互作用, 可促使TAK1磷酸化, 刺激p-IKKβ

表 4 *H. pylori*感染与EMT相关性

项目		EMT相关蛋白		
		E-cad	VIM	β -CAT
<i>H. pylori</i> 感染	<i>r</i>	-0.494	0.416	0.503
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

H. pylori: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白; VIM: 波形蛋白; β -CAT: β -连环素; EMT: 上皮-间质转化.

图 2 观察组*H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性患者VIM蛋白免疫组化图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; VIM: 波形蛋白.图 3 观察组*H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性患者 β -CAT蛋白免疫组化图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; β -CAT: β -连环素.图 4 不同*H. pylori*感染表达患者3年生存率. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

形成, 引起磷脂酰肌醇3-激酶、蛋白激酶的持续激活, 进而活化核转录因子kappaB信号通路, 诱导Slug、Twist家族bHLH转录因子1、锌指转录因子转录, 调控肿瘤细胞增殖、凋亡、永生等多种生物学效应, 促使CRC患者EMT发生, 从而参与CRC恶性生物学行为. 推测*H. pylori*感染调控CRC发生、发展可能是通过激活NF- κ B信号通路, 诱导EMT发生实现的. 最后, 为明确*H. pylori*感染与CRC患者生存的关系, 本研究通过绘制K-M曲线显示, *H. pylori*阳性表达可能降低CRC患者3年生存率, 这可能与*H. pylori*感染通过诱发EMT增强CRC侵袭转移能力有关. 由此可见, *H. pylori*感染在CRC预后预判方面具有一定临床应用价值.

4 结论

综上所述, *H. pylori*感染与CRC患者EMT存在一定相关

性, 推测*H. pylori*感染可能通过促进EMT发生导致CRC侵袭、转移及不良预后。但受时间限制本研究纳入样本量小, 仅为单中心研究, 未结合*H. pylori*分型分组以及在CRC标本中进行*H. pylori*定植研究, 有待后续进一步扩大样本量, 多中心深入研究*H. pylori*相关机制。

文章亮点

实验背景

结直肠癌病情的恶化受较多因素影响。其中上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是促使结直肠癌发生转移和侵袭的重要机制之一, 防止EMT是控制直肠癌患者病情的关键。发现与EMT发生的相关高危因素是预防的前提。

实验动机

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌的EMT有很大的相关性, 近来有研究显示*H. pylori*感染与结直肠癌的发生存在较大的关系, 但是否与结直肠癌的EMT相关鲜有报道, 以便为结直肠癌患者找到导致EMT的因素, 为结直肠癌患者的治疗康复提供依据。

实验目标

探讨*H. pylori*与结直肠癌EMT发生的相关性, 为结直肠癌患者的治疗以及预防提供借鉴。

实验方法

本研究通过收集病例信息、检测和统计学相关性分析的方法, 将患者的相关指标与*H. pylori*相结合, 探讨结直肠癌患者EMT与*H. pylori*的相关性。

实验结果

两组饮酒史比例、体质指数、糖尿病比例、癌症遗传史比例、慢性胃炎病史、比较, 差异有统计学意义。观察组*H. pylori*感染、波形蛋白(vimentin, VIM)、 β -连环素(β -catenin, β -CAT)蛋白阳性率均高于对照组, E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)蛋白阳性率低于对照组。*H. pylori*阳性者分化程度低分化、临床分期III+IV期、区域淋巴结转移比例、浸润深度全层/浆膜外比例、VIM、 β -CAT蛋白阳性率高于*H. pylori*阴性者, E-cad蛋白阳性率低于*H. pylori*阴性者。*H. pylori*感染与E-cad蛋白呈负相关, 与VIM、 β -CAT蛋白呈正相关。*H. pylori*阳性表达患者3年生存率低于阴性表达患者。

实验结论

*H. pylori*感染与结直肠癌EMT有一定的相关性。感染*H. pylori*的结直肠癌患者发生EMT的风险更高, 要更加重

视病情, 加强检测的频次。

展望前景

本研究通过统计学分析证明了*H. pylori*感染与结直肠癌EMT有一定的相关性, 为临床治疗提供借鉴。但样本量仍然较小, 仅为单中心研究, 有待后续进一步扩大样本量, 多中心深入研究相关机制。

5 参考文献

- 1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版). 中华消化外科杂志 2020; 19: 563-588 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200504-00348]
- 2 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海, 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会内镜健康管理与体检专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会内镜诊疗质量管理与控制专业委员会, 中国健康促进基金会, 国家消化内镜质控中心, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019, 上海). 中华内科杂志 2019; 58: 736-744 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-7426.2019.10.004]
- 3 Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 69-84 [PMID: 30459476 DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4]
- 4 Bozhkova DM, Poryazova-Markova EG. The Epithelial-Mesenchymal Transition, E-cadherin and Tumor Progression in Ovarian Serous Tumors. *Folia Med (Plovdiv)* 2019; 61: 296-302 [PMID: 31301662 DOI: 10.2478/folmed-2018-0082]
- 5 Zhang Y, Wang LF, Gao JH, Li L, Jiang P, Lv X, Yu LX, Yang J, Li RT, Liu BR. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition-related molecules in lung adenocarcinoma. *Curr Oncol* 2019; 26: e121-e127 [PMID: 31043817 DOI: 10.3747/co.26.4471]
- 6 韩亮, 陈国栋, 曾莎莎, 肖玲巧, 张洁雅, 赵兰华, 蔡恒玲, 张艳. 幽门螺杆菌Tip α 通过激活IL-6/STAT3信号通路诱导胃癌细胞EMT的形成. 免疫学杂志 2019; 35: 105-111 [DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20190017]
- 7 Baj J, Korona-Główniak I, Forma A, Maani A, Sitarz E, Rahnama-Hezavah M, Radzikowska E, Portincasa P. Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32340207 DOI: 10.3390/cells9041055]
- 8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 783-799 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.10.001]
- 9 宋学民, 罗东明, 汤阳阳, 尚小文, 韦轲, 李学河. 结直肠癌患者癌组织CTEN、E-cadherin及Vimentin蛋白的表达水平及意义. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 598-602 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.05.011]
- 10 金怀亮. 幽门螺杆菌感染对结直肠癌患者化疗敏感性的影响. 肿瘤基础与临床 2020; 33: 214-217 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2020.03.009]
- 11 Butt J, Jenab M, Pawlita M, Tjønneland A, Kyrø C, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Dong C, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Schulze MB, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen R, Gram IT, Weiderpass E, Borch KB, Quirós JR, Agudo A, Rodríguez-Barranco M, Santiuste C, Ardanaz E, Van Guelpen B, Harlid S, Imaz L, Perez-Cornago A, Gunter MJ, Zouiouich S, Park JY, Riboli E, Cross AJ, Heath AK,

- Waterboer T, Hughes DJ. Antibody Responses to Helicobacter pylori and Risk of Developing Colorectal Cancer in a European Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 1475-1481 [PMID: 32332031 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1545]
- 12 刘文静, 尹曙明, 季大年, 黄仁翔, 保志军. 结直肠腺瘤的发生与幽门螺杆菌感染的相关性. *上海医学* 2019; 42: 76-80
 - 13 董一凡, 郭涛, 杨红, 钱家鸣, 李景南. 幽门螺杆菌感染与结直肠息肉及结直肠癌的相关性分析. *中华内科杂志* 2019; 58: 139-142 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.011]
 - 14 Liu IL, Tsai CH, Hsu CH, Hu JM, Chen YC, Tian YF, You SL, Chen CY, Hsiao CW, Lin CY, Chou YC, Sun CA. Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer: a nationwide population-based cohort study. *QJM* 2019; 112: 787-792 [PMID: 31250012 DOI: 10.1093/qjmed/hcz157]
 - 15 陈家先. HP感染伴肠道菌群失调对结直肠癌发病的相关性分析. *中国肛肠病杂志* 2019; 39: 12-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2019.10.007]
 - 16 赵平凡, 吕艳华, 杨继元. 结直肠癌上皮间质转化相关通路及其靶向治疗的研究进展. *国际消化病杂志* 2020; 40: 104-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.02.010]
 - 17 Pudova EA, Kudryavtseva AV, Fedorova MS, Zaretsky AR, Shcherbo DS, Lukyanova EN, Popov AY, Sadritdinova AF, Abramov IS, Kharitonov SL, Krasnov GS, Klimina KM, Koroban NV, Volchenko NN, Nyushko KM, Melnikova NV, Chernichenko MA, Sidorov DV, Alekseev BY, Kiseleva MV, Kaprin AD, Dmitriev AA, Snezhkina AV. HK3 overexpression associated with epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *BMC Genomics* 2018; 19: 113 [PMID: 29504907 DOI: 10.1186/s12864-018-4477-4]
 - 18 Liu W, Wang S, Sun Q, Yang Z, Liu M, Tang H. DCLK1 promotes epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/NF- κ B pathway in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2018; 142: 2068-2079 [PMID: 29277893 DOI: 10.1002/ijc.31232]
 - 19 符亮, 潘锐, 陈钊. HMG A2在胃癌细胞上皮-间充质转化中的作用. *中国病理生理杂志* 2019; 35: 606-613 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.04.005]
 - 20 宋子正, 杨华, 臧爱民, 张磊, 张红岩. 过表达P185可抑制EMT并促进胃癌细胞侵袭和迁移. *基因组学与应用生物学* 2019; 38: 3771-3776 [DOI: 10.13417/j.gab.038.003771]
 - 21 吴建龙, 刘建伟, 刘海丽, 郁蕊颖, 申志华, 段思杰, 申桂华. 错配修复蛋白与上皮间质转化标记物在大肠癌中的表达及相互关系. *河北医学* 2019; 25: 610-614 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.03.021]
 - 22 孟媛, 许斌. EMX2和 β -catenin Cyclin D1在结直肠癌组织中的表达及临床意义. *中国临床新医学* 2019; 12: 984-988 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.14]
 - 23 李年双, 谢川, 吕农华. 上皮-间充质转化和肿瘤干细胞在幽门螺杆菌致病中的作用机制. *中华消化杂志* 2019; 39: 280-282 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.04.014]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值

王维钊, 向晓星, 刘军, 邓登豪, 王璐, 陈娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋

王维钊, 刘军, 王璐, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 陈功, 韩维维, 江苏省苏北人民医院内镜中心 江苏省扬州市 225000

向晓星, 邓登豪, 陈娟, 陈炜炜, 徐庆成, 倪修凡, 任天棋, 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225000

陈超伍, 苏北人民医院内镜中心 江苏省扬州市 225000

王维钊, 研究方向为消化内科, 胆胰、胃肠疾病内镜诊治方向。

作者贡献分布: 此文章方向主要由陈超伍副主任医师设计; 研究过程及文章初稿写作由王维钊及陈超伍完成; 文章修订由陈超伍副主任及王维钊完成; 其他作者主要负责数据收集以及数据分析。

通讯作者: 陈超伍, 研究生, 副主任医师, 225000, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院内镜中心. sbuy_ccw@163.com

收稿日期: 2021-04-06

修回日期: 2021-05-15

接受日期: 2021-06-18

在线出版日期: 2021-08-08

Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture

Wei-Zhao Wang, Xiao-Xing Xiang, Jun Liu, Deng-Hao Deng, Lu Wang, Juan Chen, Wei-Wei Chen, Hai-Na Chai, Chao Sun, Ying-Ying Wu, Qing-Cheng Xu, Gong Chen, Wei-Wei Han, Chao-Wu Chen, Xiu-Fan Ni, Tian-Qi Ren

Wei-Zhao Wang, Jun Liu, Lu Wang, Hai-Na Chai, Chao Sun, Ying-Ying Wu, Gong Chen, Wei-Wei Han, Endoscopy Center, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Xiao-Xing Xiang, Deng-Hao Deng, Juan Chen, Wei-Wei Chen, Qing-Cheng Xu, Xiu-Fan Ni, Tian-Qi Ren, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Chao-Wu Chen, Endoscopy Center, North Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Chao-Wu Chen, Postgraduate, Associate Chief Physician, Endoscopy Center, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. sbuy_ccw@163.com

Received: 2021-04-06

Revised: 2021-05-15

Accepted: 2021-06-18

Published online: 2021-08-08

Abstract BACKGROUND

With the rapid development of current medical diagnosis and treatment technology, minimally invasive surgery has become a new trend in disease diagnosis and treatment. After decades of development, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has become one of the first choices for minimally invasive treatment of biliary and pancreatic diseases. However, when biliary and pancreatic diseases are combined with gastrointestinal stenosis, it is often difficult to perform ERCP. At present, there are few studies in this field.

AIM

To analyze the value of ERCP in the treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture.

METHODS

From January 2014 to January 2019, the clinical data of patients with biliary and pancreatic disease combined with gastrointestinal strictures treated by ERCP at our hospital were collected, and case characteristics, stenosis management methods, and ERCP complications were recorded to evaluate the success rate and prognosis of the operation.

RESULTS

Among the 4216 patients receiving ERCP, there were 134 patients with gastrointestinal stenosis (stenosis of the esophagus, stomach, or duodenum), including 13 cases of esophagogastric anastomotic stenosis (post-esophageal cancer), 1 case of gastric antrum stenosis (giant lipoma in the sinus), and 120 cases of duodenal stenosis (113 cases of malignant stenosis and 7 cases of benign stenosis). A total of 106 patients had successful ERCP, with an overall success rate of 79.10%, including 11 cases of esophageal anastomotic stenosis, 1 case of gastric sinus, and 94 cases of duodenal stenosis (7 cases of benign and 87 cases of malignant). Among them, 42 patients with mild stenosis completed the ERCPs after changing the position and compression of the upper abdomen; 31 patients completed the operation by changing the JF duodenoscope or gastroscope and using the guide wire; 33 patients completed ERCP after expansion with the cylindrical balloon, 9 of whom underwent intestinal stenting at the same time after operation; and 28 patients with severe stenosis failed to complete ERCP, of whom 2 had esophagogastric anastomotic stenosis, and 26 had malignant stenosis of the descending duodenum bulb. During the operation, dilatation caused much bleeding in one case of esophageal anastomotic stenosis, and the operation was stopped. Six patients received intestinal stent implantation due to tumor infiltration and duodenal obstruction within 3-6 mo after operation. In two cases with obstruction of the indwelling intestinal stent after operation, the intestinal stent was cleaned and expanded. No serious complications such as perforation and severe pancreatitis occurred.

CONCLUSION

When biliary and pancreatic diseases are combined with gastrointestinal stenosis, it is still safe and feasible to select appropriate methods to pass through the stenosis and perform ERCP: (1) For postoperative stenosis in EC patients, ERCP can often be completed after esophageal dilatation and stenosis, but bleeding from esophageal stenosis dilatation should be cautioned; (2) ERCP is difficult in patients with severe stenosis of the duodenal bulb and descending part, especially the stenosis of the descending part. Balloon dilation can be used as an effective means to pass the stenosis segment, but re-invasion and stenosis often develop in a short time after dilation. Such patients should have selective indentation of intestinal stent after surgery; and (3) For patients in whom the stenosis and severe infiltration cannot be passed through after dilation, direct intestinal stent placement or non-ERCP method should be considered to solve the problem of biliary tract obstruction.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Digestive tract stricture; Cholangiopancreatic disease

Citation: Wang WZ, Xiang XX, Liu J, Deng DH, Wang L, Chen J, Chen WW, Chai HN, Sun C, Wu YY, Xu QC, Chen G, Han WW, Chen CW, Ni XF, Ren TQ. Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 866-872

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/866.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.866>

摘要

背景

随着目前医学诊疗技术的飞速发展, 手术微创化, 已成为疾病诊疗新趋势, 而经过数十年的发展, 经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为微创治疗胆胰疾病的首选手段之一, 但是, 当胆胰疾病合并消化道狭窄时, 行ERCP难度往往较大, 目前在该领域的研究较少, 因此我们以此为中心展开研究。

目的

分析ERCP在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值。

方法

收集2014-01/2019-01我院ERCP治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料, 分析患者病例特点、狭窄处理方式、ERCP并发症情况, 评估手术成功率及预后。

结果

4216例接受ERCP患者中, 共有消化道狭窄(食管、胃、十二指肠狭窄)患者134例, 其中食管胃吻合口狭窄13例(食管癌术后)、胃窦部狭窄1例(胃窦部巨大脂肪瘤)、十二指肠狭窄120例(恶性狭窄113例, 良性狭窄7例)。共有106例患者ERCP成功, 整体成功率79.10%, 包括11例食管吻合口狭窄, 1例胃窦狭窄, 94例十二指肠狭窄(良性7例, 恶性87例)。其中42例狭窄较轻患者经变换体位及上腹部压迫后通过狭窄段完成ERCP; 31例通过更换JF十二指肠镜或胃镜进镜及导丝引导下完成手术; 33例通过柱状气囊扩张后完成ERCP, 其中9例在术后同时留置肠道支架; 共有28例狭窄较重患者未能完成ERCP, 2例为食管胃吻合口狭窄, 26例为十二指肠球降部恶性狭窄。术中一例食管吻合口狭窄扩张后出血较多停止手术; 术后6例患者在3-6 mo内因肿瘤浸润并十二指肠梗阻行肠道支架置入, 2例因术后同时留置的肠道支架阻塞行肠道支架内清理扩张; 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症。

结论

胆胰疾病合并消化道狭窄时, 选取合适方法通过狭窄段后行ERCP仍是安全可行的: (1)对于食管癌术后狭窄, 经食管扩张通过狭窄后常可完成ERCP, 但需警惕食管狭窄扩张出血; (2)十二指肠球、降部狭窄较重患

者ERCP难度大, 尤以降部狭窄难于球部, 球囊扩张可作为通过狭窄段的有效手段, 经扩张后短期内易再发侵犯并狭窄, 此类患者术后应选择选择性留置肠道支架; (3)对于扩张后内镜不能通过狭窄段以及浸润严重者, 需考虑直接置入肠道支架或选取非ERCP方式解决患者胆道梗阻问题。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经内镜逆行胰胆管造影; 消化道狭窄; 胆胰疾病

核心提要: 本研究收集了2014-01/2019-01我院行经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料, 分析患者病例特点、狭窄处理方式、ERCP并发症情况, 评估手术成功率及预后。本研究4216例接受ERCP患者中, 共有消化道狭窄(食管、胃、十二指肠狭窄)患者134例, 手术总体成功106例, 成功率79.10%, 28例失败, 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症。综合上述研究, 我们得出: 胆胰疾病合并消化道狭窄时, 选取合适方法通过狭窄段后行ERCP仍是安全有效可行的。

文献来源: 王维钊, 向晓星, 刘军, 邓登豪, 王璐, 陈娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋. 经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 866-872

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/866.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.866>

0 引言

随着内镜技术的进展, 经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为诊疗胆胰疾病的首选方法, 然而, 当各种原因导致消化道狭窄时, 十二指肠镜常无法有效进入十二指肠降部, 导致ERCP失败, 本文中, 我们收集分析我院近5年行ERCP患者资料, 分析其中合并消化道狭窄并行ERCP患者病例特点, 包括不同部位狭窄的常见病因、通过方法, 评估该类患者行ERCP有效性及安全性, 总结临床经验。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 在我院2014-01/2019-01行ERCP患者4216例中, 选择合并消化道狭窄患者作为研究对象, 入组标准: 存在明确消化道狭窄, 合并诊断明确的胆胰疾病需行ERCP治疗。手术成功标准: 顺利通过狭窄段并ERCP插管成功。本研究共纳入134例患者进入研究, 其中男性79例(58.96%), 女性55例(41.04%), 年龄范围45-86岁, 平均66.7岁。

1.1.2 研究方法: 术前常规签署手术知情同意书, 取得知情理解后行ERCP, 操作者均由具有10年以上丰富ERCP手术经验的医生完成, 手术均采用日本Olympus JF240、TJF260十二指肠镜, GF260胃镜操作, 南京微创医疗公司器械: 乳头切开刀、导丝、12-20 mm扩张气囊、胆道引流支架、取石网篮、球囊、鼻胆管等, 术中均采用丙泊酚静脉麻醉。

1.2 方法 狭窄的处理方式^[1,2]: 本研究以GF260胃镜能否通过为参照标准, 以狭窄部位直径能通过或勉强通过GF260胃镜定义为狭窄较轻, 不能通过为狭窄较重: (1)狭窄较轻者, 通过更换仰卧位、侧卧位进镜, 必要时压迫腹部调整进镜方向通过狭窄段; (2)上述方式通过困难时, 换JF十二指肠进镜或胃镜进镜观察, 明确狭窄情况, 再行十二指肠进镜, 或可留置导丝, 在导丝引导牵引下进镜; (3)当以上方法均不能完成时, 可在X线监测下, 予导丝引导下通过狭窄段, 行柱状气囊扩张(气囊直径12-20 mm, 长度5 cm, 采用带压力表的注射器予注射造影剂扩张柱状气囊, 注意缓慢加压, 直至狭窄环逐渐消失, 维持1 min), 退出气囊后, 进镜完成ERCP, 由于大部分患者为恶性肿瘤侵犯所致狭窄, 术后可考虑行肠道金属支架置入, 解决消化道梗阻问题, 以及为后续可能二次手术创造条件; (4)若柱状气囊扩张后仍无法进镜, 可考虑导丝引导下置入肠道金属支架, 释放后根据支架膨胀情况评估后行ERCP或选择其他手术方式; (5)对于完全无法通过狭窄段手术失败者, 可采取其他治疗方式如EUS-BD、PTCD等。

通过狭窄段后, 行ERCP治疗, 术后禁食水12 h, 予以补液抗感染、预防胰腺炎等治疗, 注意复查血常规、肝肾功能及胰酶谱, 观察有无相关并发症发生。

统计学处理 应用SPSS 22.0软件对收集数据进行处理, 计数资料采用 n (%)表示。

2 结果

本文共纳入134例患者进行研究, 包括食管胃吻合口狭窄13例(食管癌术后), 胃窦部狭窄1例(胃窦部巨大脂肪瘤), 十二指肠狭窄120例(恶性狭窄113例, 良性狭窄7例)。共有106例患者ERCP成功, 整体成功率79.10%, 与文献报道无明显差异^[2]。包括11例食管吻合口狭窄, 1例胃窦狭窄, 94例十二指肠狭窄。106例ERCP成功患者中, 有42例经换体位后顺利通过狭窄段, 完成手术, 此42例患者均为十二指肠球降部恶性狭窄, 31例通过更换JF十二指肠镜进镜或胃镜观察后换十二指肠镜进镜, 以及导丝引导下通过狭窄段, 完成ERCP, 包括食管吻合口狭窄4例, 胃窦部巨大脂肪瘤致胃腔狭窄1例(图1), 十二指肠球降部恶性狭窄26例; 33例通过导丝引导下气囊扩张后, 采

表 1 手术成功情况

狭窄部位	总数	成功 n (%)	更换体位 n (%)	更换内镜 n (%)	扩张联合更换内镜 n (%)	留置支架 n
食管	13	11 (84.62)	0	4 (36.36)	7 (63.64)	0
胃窦	1	1 (100)	0	1 (100)	0	0
十二指肠 良恶	7	7 (100)	0	0	7 (100)	0
	113	87 (76.99)	42 (48.27)	26 (29.89)	19 (21.84)	9
	134	106 (79.10)	42 (39.62)	31 (29.25)	33 (31.13)	

表 2 手术失败情况

狭窄部位	例数 n (%)	失败原因-未通过狭窄段 n (%)	失败原因-插管失败 n (%)
食管	2 (7.14)	1 (50)	0
胃窦	0	0	0
十二指肠恶性狭窄 球部	10 (35.72)	7 (70)	3 (30)
降部	16 (57.14)	5 (31.25)	11 (68.75)

取TJF或JF镜完成ERCP, 包括食管吻合口狭窄7例(图2), 十二指肠良性狭窄7例(图3)以及恶性狭窄19例, 其中有9例恶性狭窄患者经气囊扩张完成ERCP后, 同时留置肠道支架(图4), 10例恶性狭窄患者中, 2例因气囊扩张后狭窄段较前明显扩张, 8例因患者拒绝肠道支架置入, 故术中未同时留置肠道支架(表1)。

共有28例狭窄较重患者ERCP失败, 仅留置肠道支架或鼻肠营养管, 并行PTCD及其他治疗, 其中2例为食管胃吻合口狭窄, 1例因扩张后吻合口出血较多, 止血后结束手术, 另一例食管瘢痕挛缩严重, 经狭窄段扩张后更换JF镜仍无法进镜; 其余26例失败患者为肿瘤侵犯球部(10例)、降部(16例)所致狭窄, 未能完成ERCP原因为未通过狭窄段(球部7例, 降部5例)或勉强通过狭窄段后, 见肿瘤浸润肠腔及乳头, 插管失败(球部3例, 降部11例)(表2)。

并发症情况: 术后共有4例患者出现轻症胰腺炎, 5例高淀粉酶血症, 7例术中存在少量渗血, 予去甲肾上腺素喷洒止血后好转, 一例食管吻合口狭窄扩张后出血较多停止手术, 十二指肠恶性狭窄, 行ERCP未同时留置肠道支架患者中, 有6例在3-6 mo内因肿瘤浸润并十二指肠梗阻行肠道支架置入, 2例术后同时留置肠道支架的患者因支架阻塞行肠道支架内清理扩张; 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症。

3 讨论

消化道狭窄、畸形、扭曲在ERCP诊疗过程中并不少见, 常见的病因以消化系统术后吻合口狭窄及肿瘤浸润为主, 如胰腺癌、胆管癌、胆囊癌和食管、十二指肠癌侵犯^[3], 较少见的病因包括消化道良性肿瘤、十二指肠溃

疡瘢痕等, 上述病因均可导致消化道狭窄, 增加ERCP手术难度, 部分严重患者甚至因无法进镜导致ERCP失败, 本研究对我院近5年内行ERCP治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料进行分析, 探讨总结ERCP在上述患者的应用价值。

本研究共纳入13例食管癌术后狭窄患者进行研究, 其中11例成功, 2例失败, 成功率84.62%, 高于胃十二指肠狭窄成功率78.51%, 可能是因为食管癌术后狭窄部位以下消化道解剖结构与正常结构差异不明显, 只要通过狭窄段后, 手术往往较合并十二指肠狭窄容易成功, 但需要警惕的是, 2例ERCP失败的患者中, 1例为扩张吻合口狭窄段后发生出血较多, 予以局部止血后停止手术, 考虑食管术后狭窄处瘢痕较脆, 在行食管扩张时, 需密切注意缓慢加压, 减少出血; 而另一例狭窄处经反复扩张后, 吻合口仍无法扩张, 更换JF镜无法进镜, 与家属沟通后放弃ERCP, 我们考虑此例患者吻合口瘢痕顽固性狭窄, 此类患者需慎重选择手术方式以降低手术风险。

胃大切术后使上消化道解剖结构改变, 且残余胃腔较正常扭曲、狭窄, 均使ERCP难度增加, 目前已有较多胃部手术后行ERCP的研究, 本研究未纳入此类患者。而胃部巨大良性肿瘤致胃腔狭窄行ERCP的案例鲜有报道, 在本研究中, 1例患者为胃窦部巨大脂肪瘤引起胃窦部狭窄, 经胃镜进镜观察评估后, 更换JF十二指肠镜勉强进镜, 完成ERCP。对于合并胃部巨大肿物使消化道狭窄患者, 可考虑经胃镜直视下行狭窄段评估及处理后, 再行ERCP。

对于十二指肠溃疡瘢痕良性狭窄, 有报道此类狭窄经大气囊扩张后行ERCP安全有效^[4], 本研究中, 7例患者

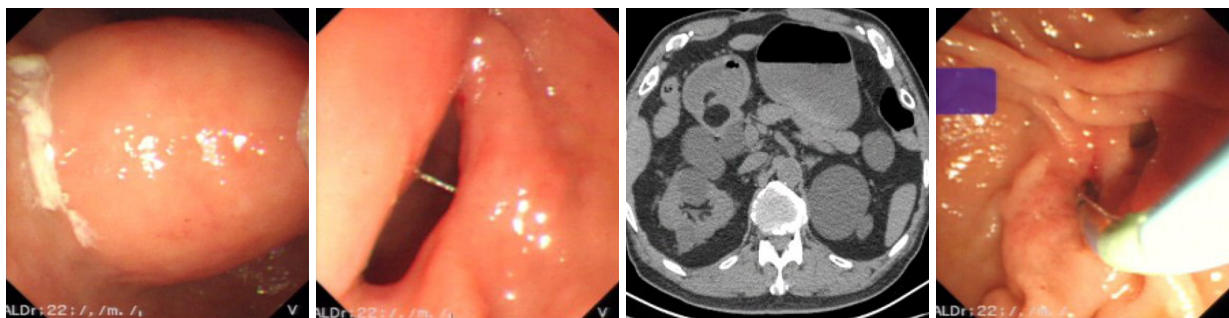


图 1 胃窦部巨大脂肪瘤(图中红箭所示脂肪密度)导致胃窦部狭窄,胃滞留,更换JF十二指肠镜通过狭窄段插管成功.

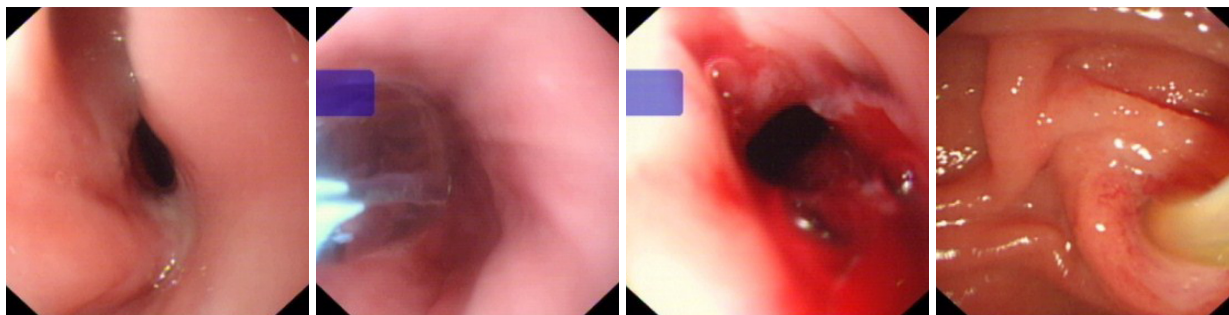


图 2 食管吻合口狭窄行气囊扩张后通过狭窄段完成经内镜逆行胰胆管造影术.

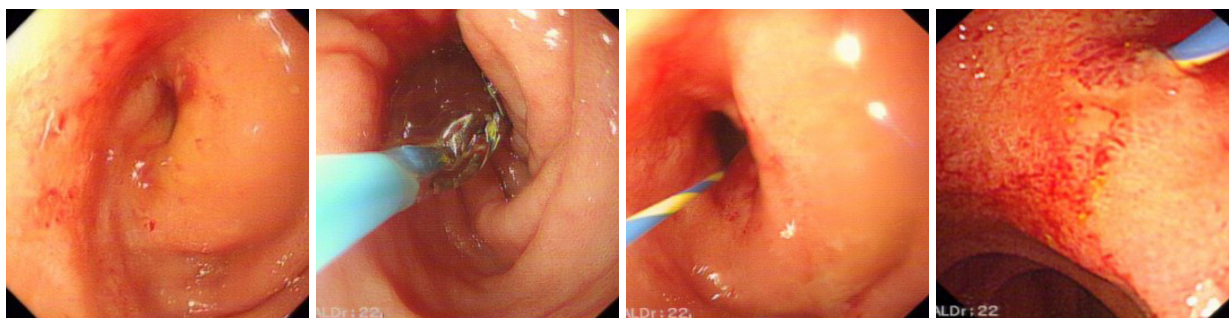


图 3 十二指肠球部良性狭窄经气囊扩张后通过狭窄段完成经内镜逆行胰胆管造影术.

均经气囊扩张后完成ERCP. 我们查阅资料发现该类患者瘢痕狭窄与既往溃疡范围、溃疡次数密切相关^[4], 反复溃疡患者, 狭窄瘢痕往往范围广而僵硬, 扩张效果欠佳, X线下见狭窄环消失后需维持更长时间, 且在扩张过程中, 更易发生术区渗血, 影响术区暴露, 需去甲肾上腺素盐水冲洗止血后继续手术, 导致手术时间延长, 对于高龄、基础状况不佳患者, 会增加手术后出血的风险. 因此对于可能合并十二指肠良性狭窄患者行ERCP, 术前应仔细调阅影像资料, 必要时术前完善胃镜检查评估, 尤其是有潜在凝血功能障碍的患者, 如合并糖尿病、尿毒症、肝硬化、合并心脑血管疾病抗血小板治疗等, 更应完善术前胃镜并结合其他辅助检查, 综合评估后再行手术, 以降低术中盲目进镜带来的出血穿孔等风险.

十二指肠恶性狭窄的常见病因包括胰腺癌、胆管癌、胆囊癌、十二指肠乳头癌等^[5], 胆囊癌因解剖上紧

邻十二指肠球部, 可发生球部直接浸润, 胆管癌因走行部位较长, 可随病变部位不同, 侵犯至胃肠道时导致不同位置狭窄, 而胰腺癌侵及胃肠道时, 最易累及十二指肠降部以及乳头. 当累及球部肠壁时, 可导致肠腔狭窄影响进镜, 若狭窄较轻, 一般通过更换体位, 压迫腹部及换JF镜可完成ERCP, 而狭窄较重者则可能完全无法进镜导致手术难度增大, 当肿瘤侵及乳头时, 亦可增加插管难度导致手术失败.

本研究共有113例十二指肠球降部恶性狭窄患者行ERCP, 87例成功, 26例失败. 其中有68例狭窄较轻患者采取更换体位或更换JF镜后完成ERCP, 对于狭窄较轻患者, 通过狭窄段较容易, 且存在足够的控镜空间, 有利于ERCP插管成功. 而对于19例狭窄较重患者我们选择经导丝引导气囊扩张后行ERCP. 其中9例患者完成ERCP后, 同时留置肠道支架, 2例术后6 mo内再发支架内梗阻

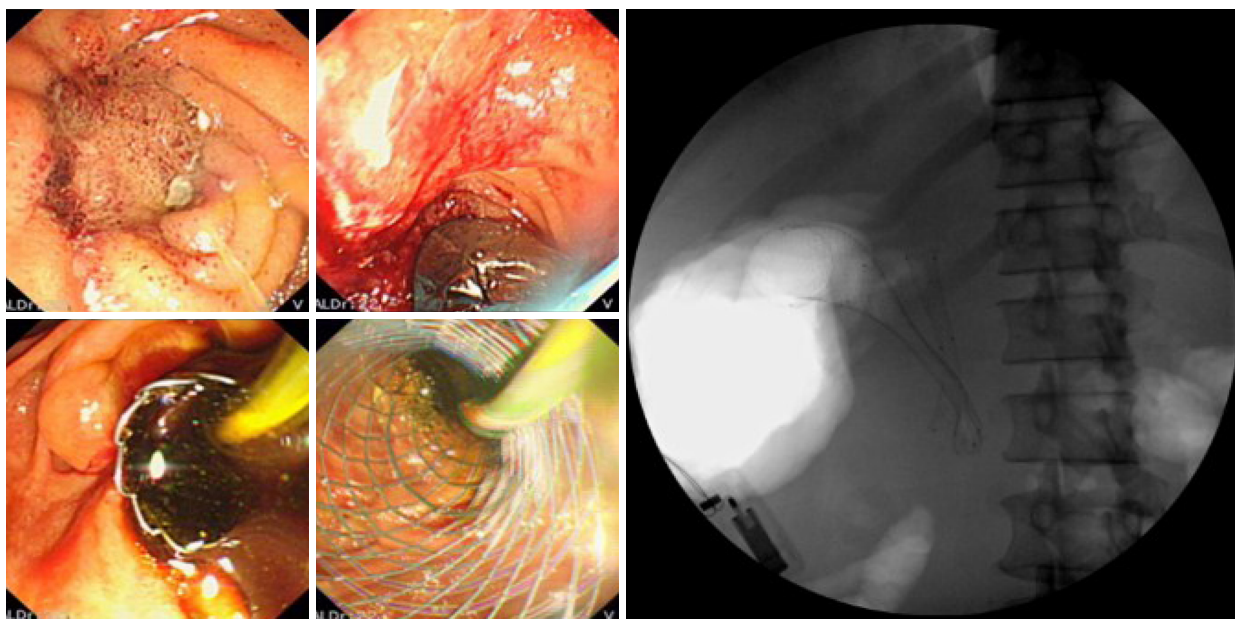


图4 十二指肠球部恶性狭窄经气囊扩张后完成经内镜逆行胰胆管造影术,置入胆道支架及肠道支架。

行支架内清理及扩张。有10例患者ERCP术后未留置肠道支架,在术后3-6 mo内,10例患者中有6例因肿瘤浸润发生十二指肠梗阻行肠道支架置入(占比60.00%)。当恶性肿瘤侵犯肠壁向肠腔内生长时,往往是处于肿瘤较晚期,ERCP术后,肠腔在短期内常因肿瘤生长再次阻塞,狭窄程度甚至较术前加重。本研究中,经气囊扩张后行ERCP未留置肠道支架的10例患者中,有60.00%的患者术后发生十二指肠梗阻,高于留置肠道支架患者梗阻发生率(22.22%)。我们发现,留置肠道支架患者即使伴有肠腔支架内阻塞发生,我们仍可采取二次清理疏通,支架内扩张,或行支架再置入解决梗阻。而ERCP术后未留置支架者,当肿瘤浸润,梗阻加重再次行肠道支架置入时,操作往往比较困难,或仅能留置空肠营养管。因此,当恶性肿瘤侵犯十二指肠球、降部严重狭窄,通过气囊扩张后才能完成ERCP的患者,可考虑选择性置入肠道金属支架,减少患者十二指肠梗阻及二次手术风险。

本研究仍有26例球、降部恶性狭窄较重患者ERCP失败,包括十二指肠球部(10例)、降部(16例)。本研究中降部狭窄失败患者数高于球部,我们考虑的原因是,由于解剖结构关系,球部浸润狭窄患者,降部乳头解剖结构或可相对完整,只要能勉强通过球部狭窄段,均可尝试ERCP,上述10例球部浸润狭窄患者有7例无法采取前文方法通过狭窄段,导致手术失败,3例勉强通过狭窄段后,手术仍失败,可能和十二指肠镜勉强通过后,也存在镜身角度改变,无法接近乳头导致插管失败相关;而降部浸润狭窄患者,存在通过狭窄段困难、控镜空间不足及插管困难,一方面由于肿瘤在降部向肠腔内生长,

狭窄段难以顺利通过,而且操作空间往往狭小,术区暴露不充分,增加插管难度,另一方面,降部病变侵犯乳头时,可导致乳头解剖结构异常,插管困难,导致降部肿瘤浸润狭窄患者ERCP难度高于球部。因此,对于此类患者,导丝引导下直接置入肠道支架解决胃肠道梗阻后,再选择其他方法解决胆道梗阻问题,或可最大化减少患者痛苦,减轻患者身心负担。

4 结论

本研究共纳入134例合并消化道狭窄的胆胰疾病患者进行研究,总体ERCP成功率79.10%,无穿孔及重症胰腺炎等并发症,总体来说安全可行。但需充分做好术前评估:(1)对于食管癌术后狭窄,经食管扩张通过狭窄后常可完成ERCP,但需警惕食管狭窄扩张出血;(2)十二指肠球、降部狭窄较重患者ERCP难度大,尤以降部狭窄难于球部,球囊扩张可作为通过狭窄段的有效手段,经扩张后短期内易再发侵犯并狭窄,此类患者应选择性留置肠道支架;(3)对于扩张后内镜不能通过狭窄段以及浸润严重者,需考虑直接肠道支架置入或选取非ERCP方式解决患者胆道梗阻问题。

文章亮点

实验背景

随着目前医学诊疗技术的飞速发展,手术微创化,已成为疾病诊疗新趋势,而经过数十年的发展,经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为微创治疗胆胰疾

病的首选手段之一, 但是, 当胆胰疾病合并消化道狭窄时, 行ERCP难度往往较大, 目前在该领域的研究较少, 因此我们以此为中心展开研究。

实验动机

随着内镜技术的进展, ERCP已成为诊疗胆胰疾病的首选方法, 然而, 当各种原因导致消化道狭窄时, 十二指肠镜常无法有效进入十二指肠降部, 导致ERCP失败, 本文中, 我们收集分析我院近5年行ERCP患者资料, 分析其中合并消化道狭窄并行ERCP患者病例特点, 包括不同部位狭窄的常见病因、通过方法, 评估该类患者行ERCP有效性及安全性, 总结临床经验。

实验目标

分析经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值。

实验方法

收集2014-01/2019-01我院ERCP治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料, 分析患者病例特点、狭窄处理方式、ERCP并发症情况, 评估手术成功率及预后。

实验结果

4216例接受ERCP患者中, 共有消化道狭窄(食管、胃、十二指肠狭窄)患者134例, 其中食管胃吻合口狭窄13例(食管癌术后)、胃窦部狭窄1例(胃窦部巨大脂肪瘤)、十二指肠狭窄120例(恶性狭窄113例, 良性狭窄7例)。共有106例患者ERCP成功, 整体成功率79.10%, 包括11例食管吻合口狭窄, 1例胃窦狭窄, 94例十二指肠狭窄(良性7例, 恶性87例)。其中42例狭窄较轻患者经变换体位及上腹部压迫后通过狭窄段完成ERCP; 31例通过更换JF十二指肠镜或胃镜进镜及导丝引导下完成手术; 33例通过柱状气囊扩张后完成ERCP, 其中9例在术后同时留置肠道支架; 共有28例狭窄较重患者未能完成ERCP, 2例为食管胃吻合口狭窄, 26例为十二指肠球降部恶性狭窄。术中一例食管吻合口狭窄扩张后出血较多停止手术; 术后6例患者在3-6 mo内因肿瘤浸润并十二指肠梗阻行肠

道支架置入, 2例因术后同时留置的肠道支架阻塞行肠道支架内清理扩张; 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症。

实验结论

胆胰疾病合并消化道狭窄时, 选取合适方法通过狭窄段后行ERCP仍是安全可行的: (1)对于食管癌术后狭窄, 经食管扩张通过狭窄后常可完成ERCP, 但需警惕食管狭窄扩张出血; (2)十二指肠球、降部狭窄较重患者ERCP难度大, 尤以降部狭窄难于球部, 球囊扩张可作为通过狭窄段的有效手段, 经扩张后短期内易再发侵犯并狭窄, 此类患者术后应选择性留置肠道支架; (3)对于扩张后内镜不能通过狭窄段以及浸润严重者, 需考虑直接置入肠道支架或选取非ERCP方式解决患者胆道梗阻问题。

展望前景

随着内镜技术不断成熟发展, 以及通过临床医生不断总结临床经验、手术方式方法的不断学习提高, 消化内镜技术, 包括ERCP, 不仅能使常规胆胰疾病患者获益, 对于困难ERCP患者, 比如合并消化道狭窄、消化道手术史导致消化道解剖结构改变此类患者, 也能有更高的手术成功率, 减轻患者身心痛苦以及经济负担。总体来说, 消化内镜技术的应用是诊疗消化系统疾病将来的首要发展方向。

5 参考文献

- 1 赖亚栋, 庄涵虚, 林淑惠, 陈俊杰, 许耀斌, 陈和清, 许宝慧, 黄小英. 经内镜逆行胰胆管造影术在十二指肠良性狭窄合并胆总管结石中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 47-50 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2020.01.011]
- 2 潘亚敏, 吴军, 王田田, 高道健, 胡冰. 合并十二指肠狭窄患者实施经内镜逆行胰胆管造影术的策略. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 563-567 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.10.007]
- 3 Mboumi IW, Reddy S, Lidor AO. Complications After Esophagectomy. Surg Clin North Am 2019; 99: 501-510 [PMID: 31047038 DOI: 10.1016/j.suc.2019.02.011]
- 4 Kikuyama M, Itoi T, Sasada Y, Sofuni A, Ota Y, Itokawa F. Large-balloon technique for one-step endoscopic biliary stenting in patients with an inaccessible major papilla owing to difficult duodenal stricture (with video). Gastrointest Endosc 2009; 70: 568-572 [PMID: 19573866 DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.032]
- 5 Shen Z, Yu J, Tang H, Lu B. Closed Loop Duodenal Obstruction Secondary to Pancreatic Carcinoma: A Case Report. Comb Chem High Throughput Screen 2019; 22: 280-286 [PMID: 30973103 DOI: 10.2174/1386207322666190411112412]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



循环视黄醇结合蛋白是急性胰腺炎局部并发症的独立危险因素

董小武, 魏梅, 马楠, 陆莹莹, 谢晓纯, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤

董小武, 李维勤, 南京医科大学附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

魏梅, 马楠, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 南京大学医学院附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

陆莹莹, 谢晓纯, 东南大学医学院附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

董小武, 南京医科大学在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由李百强, 童智慧、李维勤设计; 研究过程由董小武、魏梅、马楠、陆莹莹、谢晓纯操作完成; 研究所用分析工具由李百强、童智慧、李维勤提供; 数据分析由董小武、施笑蕾、董杰、马孝杰指导完成; 本论文写作由董小武在李维勤、李百强指导下完成.

通讯作者: 李维勤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210002, 江苏省南京市玄武区中山东路305号, 南京医科大学附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科. liweiqindr@nju.edu.cn

收稿日期: 2021-04-12

修回日期: 2021-05-21

接受日期: 2021-06-02

在线出版日期: 2021-08-08

Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis

Xiao-Wu Dong, Mei Wei, Nan Ma, Ying-Ying Lu, Xiao-Chun Xie, Xiao-Lei Shi, Jie Dong, Xiao-Jie Ma, Bai-Qiang Li, Zhi-Hui Tong, Wei-Qin Li

Xiao-Wu Dong, Wei-Qin Li, Department of Critical Care Medicine, Jinling Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Mei Wei, Nan Ma, Xiao-Lei Shi, Jie Dong, Xiao-Jie Ma, Bai-Qiang Li, Zhi-Hui Tong, Department of Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Ying-Ying Lu, Xiao-Chun Xie, Department of Critical Care

Medicine, Jinling Clinical Medical College of Southeast University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Wei-Qin Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Critical Care Medicine, Jinling Clinical Medical College of Nanjing Medical University, No. 305 Zhongshan East Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. liweiqindr@nju.edu.cn

Received: 2021-04-12

Revised: 2021-05-21

Accepted: 2021-06-02

Published online: 2021-08-08

Abstract BACKGROUND

Acute pancreatitis is a common acute abdomen in China. There is a decrease of serum retinol-binding protein (RBP) in some patients, but its clinical significance is not clear.

AIM

To explore the relationship between serum RBP and the severity and complications of AP.

METHODS

The clinical data of AP patients admitted to Jinling Hospital in 2018 within 7 days of onset were analyzed retrospectively. The enrolled patients were divided into either a normal RBP (NRBP) group or a low RBP (LRBP) group according to the serum RBP level. The baseline characteristics, severity, and prognosis of disease were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to explore the independent risk factors for local complications. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the performance of serum RBP in predicting complications.

RESULTS

A total of 176 patients were enrolled, including 41 in the NRBP group and 135 in the LRBP group. The severity

of AP in the LRBP group was significantly more severe than that of the NRBP group (MAP: 15.6% vs 39.0%, MSAP: 53.3% vs 29.3%, SAP: 31.1% vs 31.7%; $P < 0.05$). The incidence of acute necrotic collection was 70.4% in the LRBP group, significantly higher than that (52.1%) of the NRBP group ($P < 0.05$). The serum level of RBP in patients with local complications was significantly lower than that in patients without (24.00 (15.00, 27.50) mg/L vs 12.00 (9.00, 22.00) mg/L, $P < 0.05$). The AUC of serum RBP for predicting local complications was 0.708 (95%CI: 0.615-0.801) and the cut-off value was 15.5 mg/L with a sensitivity 60.4% and specificity 75.7%. The decrease of serum RBP was an independent risk factor for local complications (OR = 5.306, $P = 0.003$, 95%CI: 1.771-15.896).

CONCLUSION

The level of serum RBP in the acute phase could predict the occurrence of local complications of AP, but has no significant correlation with systemic inflammatory response and remote organ failure.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Retinol-binding protein; Local complications; System complications

Citation: Dong XW, Wei M, Ma N, Lu YY, Xie XC, Shi XL, Dong J, Ma XJ, Li BQ, Tong ZH, Li WQ. Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 873-879
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/873.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.873>

摘要 背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是国内常见急腹症。部分患者存在血清视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)降低的现象,但其临床意义尚不明确。

目的

探究RBP与AP严重程度和相关并发症的关系。

方法

回顾性分析2018年入东部战区总医院的AP患者(发病7天内)的临床资料。根据血清RBP水平将患者分为RBP正常组(normal retinol-binding protein, NRBP)和RBP降低组(low retinol-binding protein, LRBP),比较两组基线特征、AP严重程度、临床预后等。通过Logistic回归分析探究局部并发症的独立危险因素。绘制受试者工作曲线,评估RBP对AP相关并发症的预测效能。

结果

共纳入176例患者,其中NRBP组41人、LRBP组135人。

LRBP组AP严重程度显著高于NRBP组(轻症: 15.6%比39.0%, 中重症: 53.3%比29.3%, 重症: 31.1%比31.7%; $P < 0.05$)。LRBP组急性坏死组织积聚比例70.4%, 显著高于NRBP组的52.1%($P < 0.05$)。血清RBP水平在有局部并发症的患者中显著低于无局部并发症患者[24.00 (15.00, 27.50)mg/L比12.00 (9.00, 22.00)mg/L, $P < 0.05$]。RBP预测局部并发症的曲线下面积值为0.708(95%CI: 0.615-0.801), 最佳截断点为15.5 mg/L, 灵敏度为60.4%, 特异性为75.7%。RBP降低是局部并发症的独立危险因素(OR = 5.306, $P = 0.003$, 95%CI: 1.771-15.896)。

结论

急性期血清RBP水平能较好的预测AP局部并发症的发生,但与全身炎症反应和远隔脏器衰竭无显著相关性。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 视黄醇结合蛋白; 局部并发症; 系统并发症

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者血清视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)的降低是局部并发症的独立危险因素且与远隔脏器衰竭无显著相关性,早期检测视黄醇结合蛋白对局部并发症有一定预测价值。

文献来源: 董小武, 魏梅, 马楠, 陆莹莹, 谢晓纯, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤. 循环视黄醇结合蛋白预测急性胰腺炎局部并发症的临床价值的初步探讨. *世界华人消化杂志* 2021; 29(15): 873-879
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/873.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.873>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是国内急腹症入院的主要原因^[1]。AP严重程度的异质性较大,多数轻症患者能在几天内恢复,另外15-20%则进展为重症,发生局部和全身并发症,死亡率显著增加,可高达20%-40%^[2]。AP的严重程度主要由局部并发症和器官功能衰竭决定^[3]。因此早期预测局部并发症和器官功能衰竭的发生,评估AP严重程度,对提高治疗的针对性和改善患者预后有重要作用。视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)是临床常见的检测指标。研究发现,AP患者存在血清RBP水平的降低^[4]。因此,本研究回顾AP患者血清RBP水平,探究其与AP严重程度和相关并发症的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2018-01/2018-12间东部战区总医院(南京医科大学附属金陵医院)收治的AP患者。纳入标准: (1)符

表 1 NRB组与LRBP组基线资料比较

	NRBP(<i>n</i> = 41)	LRBP(<i>n</i> = 135)	检验值	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	37 (31.5, 45)	42 (32, 52)	-1.259	0.208
性别(男, %)	33 (80.5%)	88 (65.2%)	3.428	0.064
BMI[kg/m ² , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	26.13 (23.80, 29.32)	26.82 (24.42, 28.85)	-0.672	0.502
吸烟史(<i>n</i> , %)	19 (46.3%)	37 (27.4%)	5.197	0.023
饮酒史(<i>n</i> , %)	18 (43.9%)	39 (28.9%)	3.237	0.072
高血压(<i>n</i> , %)	9 (22.0%)	20 (14.8%)	1.164	0.281
糖尿病(<i>n</i> , %)	10 (24.4%)	30 (22.2%)	0.084	0.772
高脂血症(<i>n</i> , %)	23 (56.1%)	74 (54.4%)	0.036	0.849
病因(<i>n</i> , %)			1.134	0.769
胆源性	16 (39.0%)	58 (43.0%)		
高甘油三酯血症性	23 (56.1%)	71 (52.6%)		
酒精性	1 (2.4%)	1 (0.7%)		
其他	1 (1%)	5 (3.7%)		

NRBP: 正常视黄醇结合蛋白组; LRBP: 低视黄醇结合蛋白组; BMI: 身体质量指数。

合2012亚特兰大AP诊断标准的患者; (2)病程在7 d内的急性患者(以腹痛为起点)。排除标准: (1)年龄小于18周岁或大于75周岁的患者; (2)妊娠期或哺乳期妇女; (3)恶性肿瘤患者; (4)慢性胰腺炎或胰腺炎清创术后患者; (5)既往有慢性器官功能衰竭患者; (6)RBP数据缺失患者。研究已通过本院急性胰腺炎数据管理委员会审核。

1.2 方法 临床资料收集: (1)患者基线资料: 年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、既往病史、病因、发病至入院时间、烟酒史等; (2)实验室检查资料; (3)患者病史包括疾病严重程度, 局部及全身并发症, 预后, 住院时间、住院费用等。局部并发症和器官衰竭的诊断采用2012亚特兰大分型^[3]。

统计学处理 采用SPSS 24.0进行数据统计分析。对满足正态分布的计量资料用平均数±标准差mean±SD表示, 根据方差是否齐, 采用 t 检验或近似 t 检验进行组间比较; 不符合正态分布的资料采用中位数(四分位数)[M (P_{25} , P_{75})]表示, 用Mann-Whitney U 检验进行组间比较。计数资料采用 χ^2 检验, 必要时, 采用Fisher精确检验。采用二元Logistic回归分析进行单因素和多因素危险因素分析, 探讨RBP对局部并发症的独立影像作用。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征 本研究回顾了2018年入东部战区总医院急性胰腺炎治疗中心诊治的病程小于7 d的急性胰腺炎急性期患者, 经过筛选共入组176人(图1)。参考血清视黄醇结合蛋白的正常参考值25-70 mg/L, 176人分为RBP正常组(normal retinol-binding protein, NRB) 41人,

RBP降低组(low retinol-binding protein, LRBP)135人(图1)。两组患者在年龄、性别、BMI、饮酒史、既往病史(高血压、糖尿病、高血脂)、病因等人口学和基线资料均无显著差异(表1)。NRBP组既往吸烟患者比例显著高于LRBP组(46.3%比27.4%, $P < 0.05$)(表1)。

2.2 RBP与AP严重程度和预后的关系 根据2012改良亚特兰大分型(revised atlanta classification, RAC分型), NRB组与LRBP组AP严重程度有显著差异($P < 0.05$)(表2)。两组中重症急性胰腺炎患者比例没有明显差异, 但LRBP组中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)患者比例显著高于NRBP组(53.3%比29.3%)(表2)。LRBP组局部并发症急性坏死组织积聚的比例为70.4%高于NRBP组的52.1%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。两组在主要器官(肺、肾脏、循环)衰竭、脓毒症、死亡率、住院时长和住院费用方面没有显著差异(表2)。LRBP组白细胞计数水平显著低于NRBP组[10.40 (7.61, 13.40) $\times 10^9/L$ 比11.40 (8.45, 14.70) $\times 10^9/L$, $P < 0.05$], 但C反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)显著高于NRBP组(175.93 \pm 7.18 mg/L比143.22 \pm 12.47 mg/L, $P < 0.05$)(表2)。两组降钙素原(procalcitonin, PCT)水平没有显著差异。以上提示RBP可能与AP局部并发症的发生有关, 而与远隔器官衰竭无明显相关性。

2.3 AP局部并发症的危险因素分析 根据患者是否发生局部并发症[胰周液体积聚、胰腺(周)组织坏死、假性囊肿、包裹性坏死], 将患者分为了无局部并发症组37人, 有局部并发症组139人。有局部并发症组RBP显著低于无局部并发症组[12.00 (9.00, 22.00) mg/L比24.00 (15.00, 27.50) mg/L, $P < 0.05$], CRP、PCT则显著高于后者

表 2 NRB组与LRBP组严重程度和预后比较

	NRBP(<i>n</i> = 41)	LRBP(<i>n</i> = 135)	检验值	<i>P</i> 值
RAC分型(<i>n</i> , %)			12.059	0.002
MAP	16 (39.0%)	21 (15.6%)		
MSAP	12 (29.3%)	72 (53.3%)		
SAP	13 (31.7%)	42 (31.1%)		
局部并发症(<i>n</i> , %)				
急性胰周液体积聚	4 (9.8%)	19 (14.1%)	0.516	0.472
急性坏死组织积聚	21 (51.2%)	95 (70.4%)	5.133	0.023
假性囊肿	0	0		
包裹性坏死	0	0		
器官衰竭(<i>n</i> , %)				
ARDS	13 (31.7%)	49 (36.3%)	0.290	0.590
AKI	10 (24.4%)	24 (17.8%)	0.882	0.348
Shock	5 (12.2)	12 (8.9%)	0.394	0.550
脓毒症(<i>n</i> , %)	3 (7.3%)	8 (5.9)	0.104	0.720
WBC[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	11.40 (8.45, 14.70)	10.40 (7.61, 13.40)	-2.011	0.044
CRP (mg/L, mean ± SD)	143.22 ± 12.47	175.93 ± 7.18	-2.187	0.030
PCT [μg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.49 (0.16, 3.66)	0.52 (0.16, 1.75)	-0.580	0.562
死亡(<i>n</i> , %)	1 (2.4%)	8 (5.9%)	0.788	0.687
住院时长(天, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5 (3.5, 17)	7 (4, 11)	-0.481	0.631
总费用(万元, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	3.40 (2.36, 16.49)	3.69 (2.55, 8.21)	-0.131	0.896

NRBP: 正常视黄醇结合蛋白组; LRBP: 低视黄醇结合蛋白组; RAC分型: 2012改良亚特兰大分型; MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; AKI: 急性肾衰竭; Shock: 休克; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白。

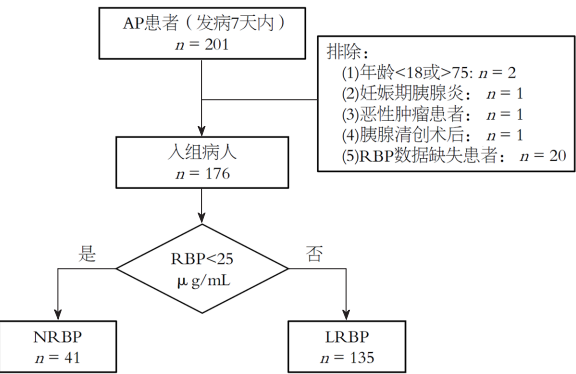


图 1 患者入组流程图。AP: 急性胰腺炎; RBP: 视黄醇结合蛋白; NRBP: RBP正常组; LRBP: RBP降低组。

(183.31±6.79 mg/L比115.81±12.23 mg/L, *P*<0.05; 0.65 (0.18, 3.42) μg/L 比0.29 (0.10, 0.75) μg/L, *P*<0.05)(表3)。RBP对AP局部并发症的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)如图2, 曲线下面积(area under curve, AUC)为0.708(95%CI: 0.615-0.801), 最佳截断点为15.5 mg/L, 约登指数为0.361, 灵敏度为60.4%, 特异性为75.7%。

对两组患者进行单因素分析后(表3), 将可能危险因素RBP降低(以25 μg/mL为正常值下限)、CRP、PCT、

BMI、高脂血症纳入多因素二元Logistic回归分析。结果显示, RBP降低(OR = 5.306, *P* = 0.003, 95%CI: 1.771-15.896)和CRP(OR = 1.009, *P* = 0.019, 95%CI: 1.001-1.016)是AP患者发生局部并发症的独立危险因素(图3)。

3 讨论

本研究回顾性分析了急性期AP患者的血清RBP水平, 发现RBP降低患者较正常患者病情更重, 前者MSAP比例为53.3%, 高于后者的29.3%。其主要原因是RBP降低患者的局部并发症包括胰周液体体积聚和胰腺(周)坏死组织积聚的发生率更高。再对急性期患者局部并发症进行危险因素分析后进一步明确了RBP降低是发生局部并发症的独立危险因素。

AP严重程度的两个主要决定性因素是局部并发症和器官功能衰竭^[3]。AP患者中约有20%的患者会发生胰腺(周)组织坏死^[5]。局部并发症也是全身器官功能衰竭的重要原因。在AP的发病过程中胰腺腺泡细胞内促炎通路如NF-κB等上调, 促进炎症因子表达, 引起全身炎症反应^[6]。另一方面, 坏死的腺泡细胞释放大量的DAMPs, 包括HMGB1, DNA等, 进一步激活全身炎症反应, 并导致远隔器官损伤^[7]。因此早期对局部并发症进行诊断和预测

表 3 局部并发症的危险因素分析

	无局部并发症(<i>n</i> = 37)	有局部并发症(<i>n</i> = 139)	检验值	<i>P</i> 值	OR (95%CI)	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	44 (34.5, 51.5)	40 (32, 50)	-1.286	0.198	0.983 (0.956, 1.011)	0.228
性别(男, %)	28 (75.7%)	93 (66.9%)	1.046	0.306	0.65 (0.283, 1.490)	0.309
BMI[kg/m ² , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	25.54 (23.36, 27.68)	26.82 (24.56, 29.39)	-1.664	0.096	1.113 (0.984, 1.259)	0.089
吸烟史(<i>n</i> , %)	14 (37.8%)	42 (30.2%)	0.783	0.376	0.711 (0.334, 1.516)	0.378
饮酒史(<i>n</i> , %)	13 (35.1%)	44 (31.7%)	0.162	0.688	0.855 (0.398, 1.835)	0.688
高血压(<i>n</i> , %)	4 (10.8%)	25 (18.0%)	1.093	0.296	1.809 (0.588, 5.569)	0.301
糖尿病(<i>n</i> , %)	9 (24.3%)	31 (22.3%)	0.068	0.794	0.893 (0.381, 2.091)	0.794
高脂血症(<i>n</i> , %)	15 (40.5%)	81 (58.3%)	3.706	0.054	2.048 (0.979, 4.284)	0.057
病因(<i>n</i> , %)			4.959	0.173		
胆源性	18 (48.6%)	56 (40.3%)			3.111 (0.576, 16.795)	0.187
高甘油三酯血症性	16 (43.2%)	78 (56.1%)			4.875 (0.901, 26.375)	0.066
酒精性	0	2 (1.4%)				1
特发性	3 (8.1%)	3 (2.2%)			1	0.265
WBC[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	10.8 (8.38, 14.00)	10.60 (7.80, 13.90)	-0.719	0.472	1.002 (0.937, 1.072)	0.951
CRP (mg/L, mean ± SD)	115.81 ± 12.23	183.31 ± 6.79	-4.687	0.000	1.011 (1.006, 1.016)	0.000
PCT[μg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.29 (0.10, 0.75)	0.65 (0.18, 3.42)	-3.007	0.003	1.017 (0.965, 1.293)	0.137
RBP[mg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	24.00 (15.00, 27.50)	12.00 (9.00, 22.00)	-3.881	0.000	0.935 (0.899, 0.972)	0.001
RBP降低(<i>n</i> , %)	21 (56.8%)	114 (82.0%)	10.433	0.001	3.474 (1.591, 7.589)	0.002

BMI: 身体质量指数; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白; RBP: 视黄醇结合蛋白。

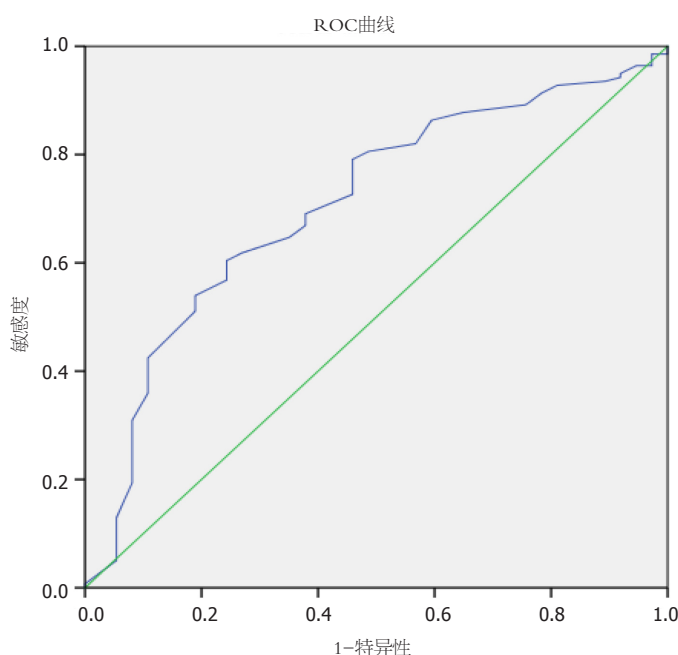


图 2 RBP对AP局部并发症评估的ROC曲线. AP: 急性胰腺炎; RBP: 视黄醇结合蛋白。

对患者的转归有重要作用。CT是临床常用的诊断AP局部并发症和严重程度的检查手段^[8,9]。血清RBP检测是临床常见生化检测, 相比于CT较长的检查间隔以及较高的费用, 更为简便易行, 且能进行长期动态检测, 及早发现病情变化。

RBP是血液中转运维生素的蛋白, 常被用作营养状

态的指标^[10]。在许多胰腺疾病中均发现RBP的降低, 包括急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺癌、胰腺外分泌功能不全^[4,10-12]。Luo等^[4]回顾了AP患者和慢性胰腺炎急性加重的患者, 发现白细胞和RBP的比率能很好的区分两类患者。这些均提示RBP在胰腺生理和病理生理过程中起重要作用, 而其变化也对胰腺疾病也有一定提示作

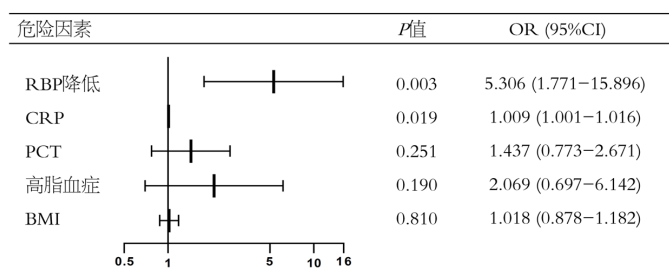


图 3 局部并发症的多因素Logistic回归分析. RBP: 视黄醇结合蛋白; CRP: C反应蛋白; BMI: 身体质量指数.

用. 但具体机制和表现形式仍需进一步研究. 本研究中LRBP组病情更重, CRP高水平与病情严重程度一致. 但LRBP组WBC显著低于NRBP组. 有文献报道急性髓细胞性白血病患者RBP降低^[13], 提示RBP可能参与白细胞的形成, 但目前尚无具体机制的研究. LRBP组WBC的降低可能与RBP的降低有关, 也可能是样本量较少导致的选择偏倚.

本研究尚存在以下不足: 对NRBP组与LRBP组分析中, 两组基线水平并不完全一致, NRBP组患者吸烟比例显著高于LRBP组, 饮酒比例数值上也更高, 可能原因是NRBP组男性比例数值上更高. 虽然吸烟和饮酒是AP的危险因素^[14], 但是NRBP组病情更轻, 两者可能不是影响预后的主要因素. Gao等人^[15]在对136例健康男性的研究中发现, 吸烟者的RBP4(RBP家族成员之一)的水平更高, 而另外两项临床研究未发现饮酒对血清RBP水平的影响^[16,17]. NRBP组更高的吸烟率可能对结果有一定影响. 此外, 本研究为单中心回顾性研究, 由于本中心主要收治重症急性胰腺炎患者, 中重症及重症患者数量远多于轻症患者, 与流行病学数据不符, 存在一定选择偏倚; 未对血清RBP水平进行动态观察及分析. 因此, 还需要进一步的多中心大样本的研究, 以明确RBP在AP临床诊疗中的作用.

4 结论

综上所述, AP早期RBP的降低与AP局部并发症独立相关, 能较好的预测局部并发症的发生. 但与全身炎症反应和远隔脏器衰竭无显著相关性.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症, 患者病情差异较大, 早期识别重症患者对指导临床治疗有重要意义. 临床上部分急性胰腺炎患者存在血清视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)水平降低的现象, 但对于其临床意义尚无研究.

实验动机

总结血清视黄醇结合蛋白降低的急性胰腺炎患者的特征, 发现其临床价值.

实验目标

探究视黄醇结合蛋白与急性胰腺炎严重程度和相关并发症的关系.

实验方法

回顾分析了2018年本院收治的急性期急性胰腺炎患者的临床数据, 比较了视黄醇结合蛋白正常与降低患者基线特征、病情严重程度和预后等的差异. 并通过单因素和多因素分析探究视黄醇结合蛋白和局部并发症的相关性.

实验结果

结果显示视黄醇结合蛋白降低患者病情更重, 局部并发症发生率更高. 视黄醇结合蛋白降低是局部并发症的独立危险因素.

实验结论

急性胰腺炎患者早期视黄醇结合蛋白降低是局部并发症的独立危险因素, 有良好的预测价值.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 样本量有限, 需多中心、大样本研究来进一步验证本研究结果. 未来可探究早期视黄醇结合蛋白动态变化对急性胰腺炎严重程度和相关并发症的关系.

5 参考文献

- 2013中国急诊急性胰腺炎临床实践指南. 中国急救医学 2013
- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision

- of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 4 Luo L, Zhang J, Yang J, Zhang H, Tang Y, Yang D, Dong H, Wu Y, Wang H, Ni B, Tian Z. The Use of Values WNR and GNR to Distinguish between and Diagnose Different Types of Pancreatitis. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 18: 7-14 [PMID: 32548210 DOI: 10.1016/j.omtm.2020.05.010]
 - 5 van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017; 66: 2024-2032 [PMID: 28838972 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313595]
 - 6 Xie X, Zhao J, Gao W, Chen J, Hu B, Cai X, Zheng Y. Prussian blue nanozyme-mediated nanoscavenger ameliorates acute pancreatitis via inhibiting TLRs/NF- κ B signaling pathway. *Theranostics* 2021; 11: 3213-3228 [PMID: 33537083 DOI: 10.7150/thno.52010]
 - 7 Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 2008-2023 [PMID: 30768987 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041]
 - 8 Shahzad N, Khan MR, Inam Pal KM, Khan DB, Effendi MS. Role of early contrast enhanced CT scan in severity prediction of acute pancreatitis. *J Pak Med Assoc* 2017; 67: 923-925 [PMID: 28585594]
 - 9 Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, Chiba T. Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1130-1139 [PMID: 28374057 DOI: 10.1007/s00535-017-1330-5]
 - 10 Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015; 15: 589-597 [PMID: 26243045 DOI: 10.1016/j.pan.2015.07.001]
 - 11 Fabris C, Piccoli A, Meani A, Farini R, Vianello D, Del Favero G, Sturniolo G, Brosolo P, Naccarato R. Study of retinol-binding protein in pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 108: 227-229 [PMID: 6540781 DOI: 10.1007/BF00402471]
 - 12 Hartmann D, Felix K, Ehmann M, Schnölzer M, Fiedler S, Bogumil R, Büchler M, Friess H. Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: 334-342 [PMID: 18090239 DOI: 10.1097/mpa.0b013e3180cac723]
 - 13 Tang W, Li X, Ma ZZ, Li CY. [Significance of Retinol-Binding Protein Expression in Patients with Acute Myeloid Leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2018; 26: 417-421 [PMID: 29665908 DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.02.018]
 - 14 Bhatia R, Thompson C, Ganguly K, Singh S, Batra SK, Kumar S. Alcohol and Smoking Mediated Modulations in Adaptive Immunity in Pancreatitis. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32796685 DOI: 10.3390/cells9081880]
 - 15 Gao S, Wang YH, Li M. Cigarette smoking increases levels of retinol-binding protein-4 in healthy men with normal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1686-1689 [PMID: 22800884]
 - 16 Bjørneboe GE, Johnsen J, Bjørneboe A, Rousseau B, Pedersen JI, Norum KR, Mørland J, Drevon CA. Effect of alcohol consumption on serum concentration of 25-hydroxyvitamin D3, retinol, and retinol-binding protein. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 678-682 [PMID: 3766453 DOI: 10.1093/ajcn/44.5.678]
 - 17 Bjørneboe GA, Johnsen J, Bjørneboe A, Mørland J, Drevon CA. Effect of heavy alcohol consumption on serum concentrations of fat-soluble vitamins and selenium. *Alcohol Alcohol Suppl* 1987; 1: 533-537 [PMID: 3426729]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析

凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如

凌方梅, 朱良如, 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

陆斐楠, 锦脉生物医药科技(上海)有限公司 上海市 201210

王胜难, 上海市普陀区疾病预防控制中心 上海市 200333

凌方梅, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病研究.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2018YFC0114604; 国家自然科学基金, NO. 81873558.

作者贡献分布: 此课题由凌方梅与朱良如设计; 文献检索与筛选由陆斐楠与王胜难完成; 质量评价由王胜难与朱良如完成; 资料提取由陆斐楠完成; 统计分析由凌方梅与陆斐楠完成; 论文写作由凌方梅与王胜难完成; 论文修改定稿由朱良如完成.

通讯作者: 朱良如, 主任医师, 博士, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. zhuliangru@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-04-14

修回日期: 2021-05-03

接受日期: 2021-05-24

在线出版日期: 2021-08-08

Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis

Fang-Mei Ling, Fei-Nan Lu, Sheng-Nan Wang, Liang-Ru Zhu

Fang-Mei Ling, Liang-Ru Zhu, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Fei-Nan Lu, dMed Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201210, China

Sheng-Nan Wang, Department of Prevention and Control of Chronic Infectious Diseases, Shanghai Putuo District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200333, China

Supported by: National Key Research and Development Program

of China, No. 2018YFC0114604; National Natural Science Foundation of China, No. 81873558.

Corresponding author: Liang-Ru Zhu, PhD, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhuliangru@hust.edu.cn

Received: 2021-04-14

Revised: 2021-05-03

Accepted: 2021-05-24

Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the incidence of ulcerative colitis has increased rapidly in China, and the efficacy and safety of Etiasa in treating mild-to-moderate ulcerative colitis require high quality scientific evidence for evaluation. Thus, a more rigorous evidence-based study is needed.

AIM

To systematically evaluate the efficacy and safety of Etiasa (mesalazine sustained-release granules) in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis (UC) in Chinese adults.

METHODS

An electronic search was performed using the Chinese databases including SinoMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang Data, and the English databases including Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for the published RCT literature on the efficacy and safety of Etiasa in the treatment of Chinese adults diagnosed with mild-to-moderate UC. Meta-analysis was carried out by using R and Stata/SE 8.0 statistical software. Egger's regression symmetry test evaluation (statistical significance criterion was 0.1) was used to assess publication bias. Sensitivity

analysis was carried out to explore the influence of baseline severity and literature quality on end-point indexes.

RESULTS

A total of 828 articles were retrieved from six databases. Of these, 9 studies were eventually included for efficacy analysis, and 24 for safety analysis. The results showed that the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (risk difference [RD] = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, $P < 0.0001$). The remission rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, $P < 0.0001$). Excluding the literature with the largest difference in total effective rate, the difference in total effective rate in the remaining literature was not significantly heterogeneous, and Meta-analysis results still showed that the total effective rate of the Etiasa group was significantly better than that of the control group (RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, $P < 0.0001$). In the subgroups of Jadad scores of 3 and 2 (without blind score), the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (Jadad score = 2: RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, $P < 0.0001$; Jadad score = 3: RD = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, $P < 0.0001$). In the six articles containing only mild-to-moderate UC, the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, $P < 0.0001$). Among the 6 RCTs of Etiasa and SASP, the incidence of various adverse events ($> 1\%$) in the Etiasa group were: Nausea, 0.43%; rash, 0.87%; and unclassified gastrointestinal reactions, 2.6%, which were significantly lower than those of the control group (3.88%, 3.88%, and 8.74%, respectively).

CONCLUSION

Etiasa is more effective than sulfasalazine in the treatment of mild-to-moderate UC in Chinese adult patients, and the incidence of adverse events of Etiasa is lower than that of sulfasalazine.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Etiasa; Efficacy; Meta-analysis

Citation: Ling FM, Lu FN, Wang SN, Zhu LR. Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 880-892
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/880.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.880>

摘要

背景

近年来,我国溃疡性结肠炎病例数迅猛增加,艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性需要高质量的科学证据进行评估,既往的Meta分析存在一

定缺陷,需采用更加严格的循证医学方法进行分析。

目的

系统性地分析评价艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性。

方法

检索中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据资源系统、Medline、Embase和The Cochrane Central Register of Controlled Trials数据库,检索公开发表的艾迪莎治疗中国成人诊断为轻中度UC有效性及安全性的RCT文献。采用R和Stata/SE 8.0统计软件进行Meta分析。使用Egger's回归对称性检验评价(统计显著性标准为0.1)评估研究的发表偏倚。同时进行敏感性分析探讨基线病情严重程度和文献质量对终点指标的影响。

结果

本次研究自六个数据库中共检索出828篇文献,最终纳入用于有效性分析的文献9篇,用于安全性分析的文献24篇。结果显示,艾迪莎组的总有效率明显优于对照组柳氮磺吡啶组,其差异具有统计学意义(risk difference, RD), (RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, $P < 0.0001$)。艾迪莎组的缓解率明显优于对照组,其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, $P < 0.0001$)。剔除总有效率差值最大的文献,剩余文献关于总有效率的差值的异质性不显著,且Meta分析结果依旧显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组,其差异具有统计学意义(RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, $P < 0.0001$)。在Jadad评分3分或2分(不含盲态评分)的亚组中,艾迪莎组的总有效率仍明显优于对照组,其差异具有统计学意义(Jadad = 2分: RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, $P < 0.0001$; Jadad = 3分: RD = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, $P < 0.0001$)。对于只包含轻中度UC患者的6篇文献,艾迪莎组的总有效率明显优于对照组,其差异具有统计学意义(RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, $P < 0.0001$)。6项艾迪莎与SASP的RCT中,艾迪莎组发生率 $> 1\%$ 的不良反应有恶心(0.43%)、皮疹(0.87%)和未具体分类的胃肠道反应(2.6%),明显低于对照组的发生率(3.88%、3.88%和8.74%)。

结论

Meta分析显示,艾迪莎在中国成人患者中,治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性优于柳氮磺吡啶,同时不良反应发生率亦明显低于柳氮磺吡啶。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 艾迪莎; 有效性; Meta分析

核心提要: 近年来, 我国溃疡性结肠炎病例数迅猛增加, 相对于柳氮磺吡啶, 艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人患者轻中度溃疡性结肠炎更有效且安全, 研究结果可靠, 为进一步优化治疗方案提供了系统的评价依据。

文献来源: 凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如. 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 880-892

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/880.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.880>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 最常发生于青壮年期^[1-3], 发病高峰年龄为20-49岁^[4], 男性略多于女性^[5]. UC主要临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状, 病程多在4-6 wk以上, 也可伴有肠外的组织器官的异常表现及并发症^[6]. 严重影响患者的日常生活与工作, 甚至造成一定心理疾患(如: 抑郁症与焦虑症)^[7]. 同时, UC也是结直肠癌的癌前病变之一^[8].

近些年亚洲UC发病率呈明显上升趋势^[9]. 台湾2010年UC的患病率与2000年相比增加了5倍多(从2000年患病率为1.436/10万男性和0.891/10万女性增长到2010年7.610/10万男性和4.77/10万女性)^[3]. 随着人们生活水平的提高以及环境因素、饮食结构的改变, 近20年来, UC病例数在内地同样迅猛增加^[10], UC的治疗需求也日益引起关注.

UC的治疗方案的制定依据病情轻重和病变部位而异^[1,11]. 轻中度的UC治疗以氨基水杨酸制剂为主要药物, 包括柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)与美沙拉嗪, 即5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA). “艾迪莎”是爱的发制药公司生产的美沙拉嗪缓释颗粒的商品名, 按照我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断与治疗的共识意见^[1-3], 用于治疗轻中度UC, 并积累了一些评估其有效性及安全性的临床研究证据, 但是这些研究普遍样本量较小, 设计尚欠严谨, 需要有高质量的研究进行分析. 基于高质量的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT)的Meta分析是最高级别的循证医学证据之一^[12]. 虽然2017年崔冠敏等曾发表过艾迪莎治疗轻中度UC的有效性和安全性的Meta分析^[13], 但是存在研究文献质量较低和异质性分析不详等缺陷. 因此, 本次Meta分析将用严格的循证医学方法, 系统性分析评价艾迪莎治疗中国成人轻、中度UC的有效性及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索策略: 本次Meta分析基于PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)声明, 检索的中文数据库包括中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)和万方数据资源系统, 英文数据库包括Medline, Embase和the Cochrane Central Register of Controlled Trials. 检索的中文关键词为: (艾迪莎OR艾迪莎OR美沙拉嗪缓释OR美沙拉嗪缓释)AND 溃疡AND(结肠炎OR结直肠炎), 英文关键词为Etiasa. 在以上6个文献数据库同时进行了主题词检索.

1.1.2 纳入和排除标准: 文献纳入标准: (1)研究对象: 年龄≥18岁的成年人, 国籍为中国, 性别和民族不限; (2)研究设计: 公开发表的艾迪莎治疗成人诊断为轻中度UC有效性及安全性的RCT. 无论是否采用盲法; (3)诊断标准: 符合《2007对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[2]或者《2012我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[3]的标准; (4)干预措施: 试验组为艾迪莎单药治疗, 对照组为SASP或其他单药治疗; (5)结局指标: 有效性指标含有缓解率/或有效率, 且必须包含有艾迪莎单药治疗组(口服)的有效率或缓解率或安全性评估结果; (6)纳入语种限制: 中、英文.

文献排除标准: (1)非原始研究(如述评、综述、信等); (2)重复研究; (3)样本量≤5的研究; (4)单纯住院病人的研究文献.

1.2 方法 两位经过培训的医学文献筛选人员独立进行电子数据库检索以及资料提取, 包括第一作者、出版年份、研究设计、样本量、研究分组、研究对象基本特征(年龄、性别等)、终点指标结果(优先保留经过多变量回归分析校正后的结果)等. 而后对全部检索结果中的题目和摘要进行初筛, 以最宽泛的标准对所有可能的相关文献进一步查看全文, 最终按照纳入标准纳入文献进入Meta分析. 若筛选过程中两位筛选人员对某文献讨论后仍旧无法确定是否入选, 则由第三位筛选员裁定. 入选研究存在的偏倚同样由两位文献筛选人员基于Jadad评分独立进行评估. 数据提取和质量评估过程中如存在两位文献筛选人员无法达成一致之处, 则由第三位人员裁定.

1.3 统计分析 本研究的统计分析基于有效性及安全性数据集, 数据集定义如下: (1)有效性数据集: 包括艾迪莎作为单药用于对照组或试验组, 且艾迪莎不作为联合用药的基础药物同时用于对照组和试验组的研究; (2)安全性数据集: 包括艾迪莎作为单药用于对照组或试验组的研究.

有效性分析终点为总有效率以及缓解率. 其定义符合《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007

表 1 有效性分析纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	总例数	基线严重程度	疗程(wk)	终点指标	艾迪莎组						对照组					
						男	女	年龄(均数±标准差)	病程(年)	单日用药剂量(g)	用药	男	女	年龄(均数±标准差)	病程(年)	单日用药剂量(g)	
耿福云 ^[14]	2011	80	NA	4	总有效率; 缓解率	21	19	43.8±4.27	5.3	3	SASP	22	18	44.1±4.6	5.8	3	
谢天琼 ^[15]	2010	180	轻中/重度	7	总有效率; 缓解率	51	39	44.4±4.3	5.7	4	SASP	49	41	44.0±4.45	5.3	4	
刘彦琦等 ^[16]	2009	68	轻中度	8	总有效率; 缓解率	20	16	43.6	3.6	3	SASP	13	19	42.8	4.1	2-4	
王晓等 ^[17]	2008	82	轻中/重度	4	总有效率; 缓解率	28	16	41.7±13.7	5	3	SASP	25	13	46.5±14.7	5	4	
5-氨基水杨酸疗效观察协作组 ^[18]	2002	116	轻中度	8	总有效率; 缓解率	40	16	未详述	NA	3-4	SASP	36	24	NA	NA	4-6	
崔伟等 ^[19]	2015	96	轻中度	8	总有效率	23	25	31.1±0.4	3.6	0.9	SASP	22	26	30.3±1.2	4.1	2-4	
刘清等 ^[20]	2014	64	轻中度	6	总有效率	18	14	39.8±10.4	>1	4	SASP	19	13	37.5±11.5	>1	2-4	
关丽等 ^[21]	2005	86	轻中度	8	总有效率	31	21	42.7	1.8	第一周3; 2-8周1.5	SASP	17	17	46.5	1.8	4	
李宝才等 ^[22]	2004	47	轻中度	4	总有效率	14	11	29	NA		4	SASP	13	9	33	NA	4

NA: 不适用; SASP: 柳氮磺吡啶。

年 济南)》^[2]、《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年 广州)》^[3]以及《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年 北京)》^[1]。

临床有效性评定分为缓解、有效和无效。通过以下公式分别计算艾迪莎组和对照组的总有效率。总有效率=(缓解人数+有效人数)/治疗组总人数×100%;若文献中临床评估总有效率分为治愈、显效、有效和无效,则总有效率根据如下公式计算:总有效率=(治愈人数+显效人数+有效人数)/治疗组总人数×100%;临床缓解率根据以下公式计算:缓解率=[缓解(治愈)人数]/治疗组总人数×100%。采用总有效率的风险差(risk difference, RD)即艾迪莎组的总有效率减去对照药组的总有效率的差值作为有效性评价终点指标1,采用缓解率的RD即艾迪莎组的缓解率减去对照药组的缓解率的差值作为终点指标。

统计学处理 对于每个有效性评价指标,纳入文献的异质性检验的统计量为Q,检验水准为 $\alpha = 0.1$,另一个异质性评价指标为 $I^2 = \max(0, 1 - df/Q) \times 100\%$ 。对于每个有效性评价指标,如果该有效性评价指标的异质性检验Q的 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$,则可以假定性推断:对该有效性评价指标而言,所纳入的文献无明显的异质性,此时采用固定效应模型进行Meta分析,反之则采用随机效应模型。为了保证结果的稳健性和可靠性,剔除两组有效性差异特别大的文献后进行敏感性分析。本研究的统计软

件为R和Stata/SE 8.0,终点评价指标以双侧 $P < 0.05$ 为统计显著性的标准。使用漏斗图以及Egger's检验评估发表偏倚,检验水准为0.10。

2 结果

2.1 文献检索结果 本次文献检索共从6个数据库获得了828篇文献,剔除399篇,剩余429篇按照筛选标准剔除了376篇(具体过程见图1)。在剩余的53篇文献中按照有效性、安全性分析的要求再个别剔除其余的文献。对于有效性分析,由于需要可计算的有效性指标,因此排除有效性终点定义不清、无可计算有效率的有效性指标的研究。由于如无对照组则无法进行相对比较,排除了艾迪莎为单药治疗组、对照组为联合治疗的RCT。对于安全性分析,无安全性汇总数据或无安全性信息的文献被剔除。最终纳入用于有效性分析的文献9篇,用于安全性分析的文献24篇。

2.2 纳入研究的基本特征 有效性分析共纳入9项2002-2015年之间的RCT,全部在中国进行(表1)。研究持续时间为4-8 wk,所有研究的终点指标均为总有效率,其中有5项研究可另外通过计算得到缓解率。共纳入819例UC患者(男/女: 462/357),其中艾迪莎组423例(男/女: 246/177),对照组396例(男/女: 216/180),艾迪莎组平均年龄为29岁-44.4岁, SASP组平均年龄30.3岁-46.5岁。

表 2 安全性分析纳入文献的基本特征

作者	发表年份	总例数	基线严重程度	疗程(wk)	艾迪莎组				对照组(SASP)			
					例数	年龄	病程(年)	剂量(g)	例数	年龄	病程(年)	剂量(g)
刘君君等 ^[23]	2018	36	NA	4	18	43.5	NA	4				
谭悦等 ^[24]	2018	100	NA		50	两组41.8±1.9	NA	NA				
林冠凯等 ^[25]	2017	60	轻中度	8	30	32.80±8.649	1.7	4				
钟楠等 ^[26]	2017	71	轻中度	4-6	35	46.24±11.15	0.7	4				
赵敏等 ^[27]	2016	82	轻中度	4-6	40	43.2±13.3	0.7	4				
曹俊 ^[28]	2016	90	轻中度	4	45	42.8±5.2	1.8	4				
王娟 ^[29]	2016	76	NA	4	38	两组37.5±7.45	3.2	4	38	两组37.5±7.45	3.2	4
崔伟等 ^[19]	2015	96	轻中度	8	48	31.1±0.4	3.6	0.9	48	30.3±1.2	4.1	2-4
安超 ^[30]	2015	76	轻中度	1	38	两组42.80±10.24	4.2	4				
刘清等 ^[20]	2014	64	轻中度	6	32	39.8±10.4	>1	4	32	37.5±11.5	>1	2-4
朱伟青 ^[31]	2013	108	NA	8	54	39.1±8.5	7.7	3				
孙贵张 ^[32]	2012	38	轻中度	8	18	NA	11.2	4				
王晓辉等 ^[33]	2012	78	轻中度	8	38	37.4±1.1	8.8	3				
谭悦等 ^[34]	2012	120	轻中度	4	60	NA	NA	4.5				
师永盛等 ^[35]	2011	60	轻中度	8	30	46.80±10.99	2.5	4				
杜文武等 ^[36]	2011	90	轻中重度	2.5	45	48.2±4.38	5.3	NA				
谢天琼 ^[15]	2010	180	轻中重度	7	90	44.4±4.3	5.7	4				
刘彦琦等 ^[16]	2009	68	轻中度	8	36	43.6	3.6	3	32	42.8	4.1	2-4
陈爱珠 ^[37]	2009	79	轻中度	8	40	38.31±11.8	7.2	3				
王晓等 ^[17]	2008	82	轻中重度	4					38	46.5±14.7	5	4
雒燕 ^[38]	2008	67	轻中度	8	28	42.5	5.7	1.5-3 第一周3; 2-8周1.5	34	46.5	1.8	4
关丽等 ^[21]	2005	86	轻中度	8	52	42.7	1.8					
李宝才等 ^[22]	2004	47	轻中度	4	25	29	NA	4	22	33	NA	4
5-氨基水杨 酸疗效观察 协作组 ^[18]	2002	116	轻中度	8	56	NA	NA	3-4				

SASP: 柳氮磺吡啶; NA: 不适用; 两组: 两个治疗组一起汇报。

安全性分析共纳入在2002-2018年之间的24项RCT研究, 全部在中国进行(表2)。研究分别持续了1-8 wk。在24项RCT中: 6篇描述了艾迪莎与SASP的不良事件(adverse Event, AE)、1篇仅描述了SASP的AE(未具体描述艾迪莎患者的AE)、17篇描述了可用于艾迪莎AE的信息。因此, 将23个研究的数据用于艾迪莎组AE汇总, 共纳入946例患者。7项研究用于SASP AE汇总, 共纳入244例患者。大多数研究(20/24)的患者在基线具有轻度或中度UC, 其余研究(4/24)未描述患者疾病的严重程度。

2.3 纳入研究的质量评估 为了评估偏倚的风险, 对9篇纳入有效性分析的研究进行了Jadad评分。Jadad评分是评估临床试验的方法学质量的独立标准^[39], 评估条目包括: 随机方法描述、盲态描述以及研究数据是否完整。

有效性分析纳入文献的Jadad评分结果见表3。5篇文献为3分, 4篇文献为2分。此Meta分析不考虑盲态描述的结果, 因此, 分数≥2的研究均纳入了分析。此外, 也对评

分为2分和3分的研 究的有效性分别进行了敏感性分析。

2.4 艾迪莎有效性的Meta分析结果

2.4.1 总有效率: 纳入的9篇文献中, 疗程分别为8 wk(4/9)、7 wk(1/9)、6 wk(1/9)和4 wk(3/9)。艾迪莎组的给药剂量基本在3 g/d, 最大为4 g/d, 最小为0.9 g/d; 对照组给药剂量基本在2 g-4 g/d。仅有1篇文献提到病例发病部位(左半结肠炎53例, 全结肠炎37例), 但艾迪莎组与对照组病情无显著性差异。各研究之间异质性显著($I^2 = 57.2\%$, $P = 0.017$), 因而通过随机效应模型进行Meta分析。结果显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 有统计学意义(RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, $P < 0.0001$)(图2)。

2.4.2 总缓解率: 纳入的9篇有效性分析的文献中, 有5篇文献提供了缓解或治愈人数。这5篇研究之间异质性不显著($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.515$), 因而通过固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 艾迪莎组的缓解率明显优

表 3 有效性分析纳入文献的Jadad评分

作者	发表年份	Jadad score			
		随机方法描述(最多2分)	盲态描述(最多2分)	随访(最多1分)	总分数
崔伟等 ^[19]	2015	2	0	1	3
刘清等 ^[20]	2014	1	0	1	2
耿福云 ^[14]	2011	2	0	1	3
谢天琼 ^[15]	2010	2	0	1	3
刘彦琦等 ^[16]	2009	1	0	1	2
王晓等 ^[17]	2008	1	0	1	2
关丽等 ^[21]	2005	2	0	1	3
李宝才等 ^[22]	2004	1	0	1	2
5-氨基水杨酸疗效观察协作组 ^[18]	2002	2	0	1	3

表 4 艾迪莎及对照组的不良事件汇总

不良事件	艾迪莎组			对照组(SASP)		
	例数	总例数	发生率	例数	总例数	发生率
恶心	23	946	2.4%	8	244	3.3%
胃肠道反应 ^a	17	946	1.8%	23	244	9.4%
腹胀	17	946	1.8%	0	244	0.0%
皮疹	14	946	1.5%	10	244	4.1%
肝功能异常	9	946	1.0%	0	244	0.0%
头痛	7	946	0.7%	4	244	1.6%
白细胞减少	6	946	0.6%	10	244	4.1%
腹泻	6	946	0.6%	0	244	0.0%
食欲下降	6	946	0.6%	0	244	0.0%
便秘	4	946	0.4%	0	244	0.0%
头晕	3	946	0.3%	2	244	0.8%
上腹不适	2	946	0.2%	0	244	0.0%
口干	1	946	0.1%	0	244	0.0%
腹痛	1	946	0.1%	4	244	1.6%

按照AE在艾迪莎组的发生率降序排列. SASP:柳氮磺吡啶; AE: 不良事件; a: 文献中未具体分类的反应.

表 5 艾迪莎组发生率>1%的不良事件与SASP的RCT中的不良事件汇总

不良反应	艾迪莎组			对照组(SASP)		
	例数	总数	发生率	例数	总数	发生率
恶心	1	231	0.43%	8	206	3.88%
皮疹	2	231	0.87%	8	206	3.88%
胃肠道反应	6	231	2.60%	18	206	8.74%

SASP: 柳氮磺吡啶; RCT: 随机对照研究.

于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, $P < 0.0001$)(图3).

2.4.3 敏感性分析: 用敏感性分析评估在不同亚组中有效性受到的影响.敏感性分析剔除了艾迪莎与对照

组有效性差异最大(有利于艾迪莎组)的文献(关丽等, 2005), 得出更为保守的有效性终点估计. 美沙拉嗪被指南推荐用于轻中度UC患者^[1-3], 因此只对轻中度UC患者的研究进行敏感性分析. 此外, 基于以上使用

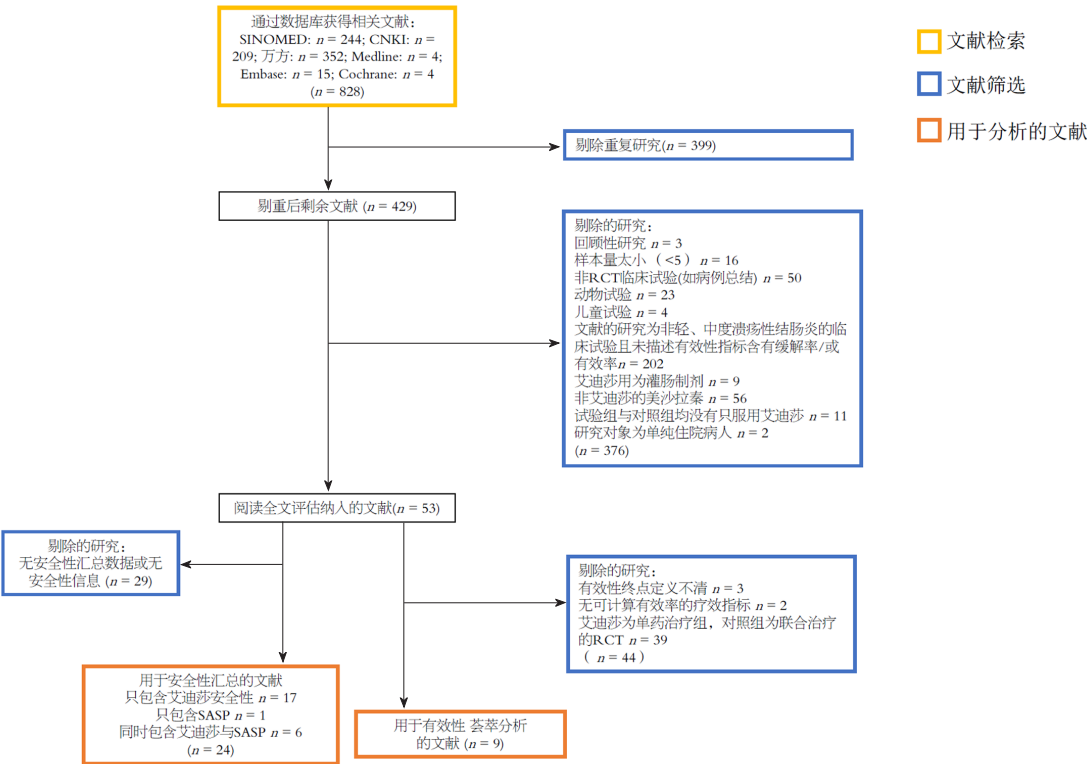


图 1 Meta分析文献筛选流程及结果.

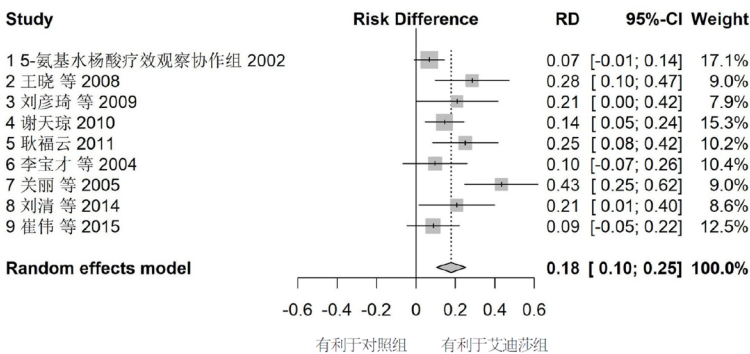


图 2 通过随机效应模型进行Meta分析的总有效率.

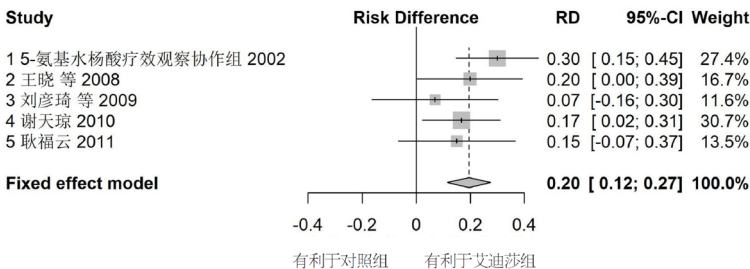


图 3 通过固定效应模型进行Meta分析的缓解率.

Jadad评分对RCT的评价进行敏感性分析, 以确定研究的质量是否影响艾迪莎的有效性判断.

为了达到一个更保守的分析结果, 剔除总有效率差值最大的关丽等的文献后, 剩余8篇文献之间异质性不

显著($I^2 = 22.4\%$, $P = 0.251$), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.13$, $95\%CI: 0.08-0.18$, $P < 0.0001$)(图4).

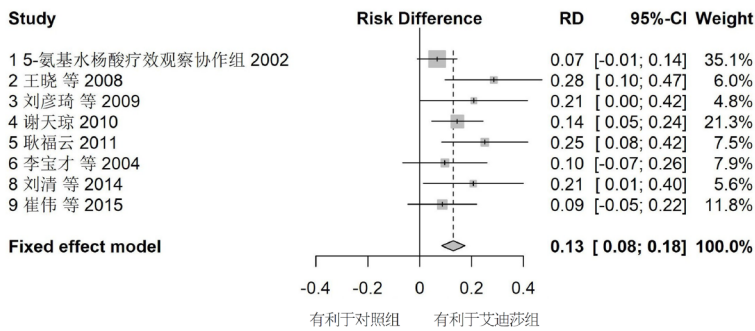


图 4 通过固定效应模型进行Meta分析的总有效率.

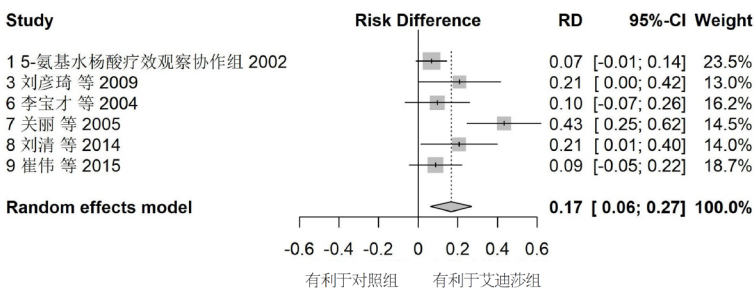


图 5 轻中度溃疡性结肠炎患者的敏感性分析.

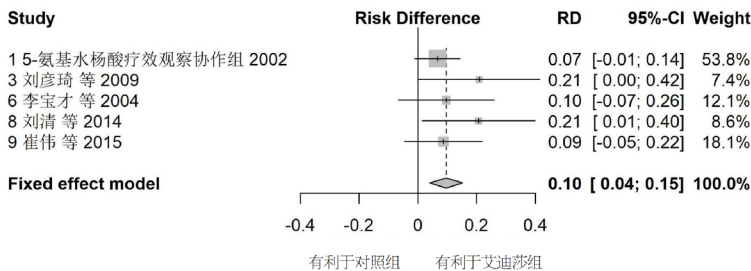


图 6 剔除总有效率差值最大文献后的轻中度UC患者的敏感性分析.

纳入有效性分析的9篇文献中, 6篇文献的患者在基线时UC的严重程度为轻中度, 2篇文献为轻中重度, 还有1篇未描述基线严重程度. 对前6篇文献进行敏感性分析. 纳入的6篇文献之间异质性显著($I^2 = 65.5\%$, $P = 0.013$), 因而通过随机效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.17$, $95\%CI: 0.06-0.27$, $P < 0.0001$)(图5).

纳入的文献中, 关丽等的文献总有效率差值大于其余文献, 因而进一步剔除得到更保守的总有效率差值估计. 剩余的5篇文献之间异质性不显著($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.564$), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.10$, $95\%CI: 0.04-0.15$, $P = 0.0008$)(图6).

将文献按照Jadad评分的不同, 在各分数级别分别

对各有效性评估指标进行敏感性分析. 9篇文献中, 5篇文献评为3分, 4篇为2分. Jadad评分为3分的5篇文献中, 各研究之间异质性显著($I^2 = 73.8\%$, $P = 0.004$), 采用随机效应模型, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.18$, $95\%CI: 0.07-0.28$, $P = 0.001$)(图7).

Jadad评分为2分的4篇文献中, 各研究之间异质性不显著($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.509$), 采用固定效应模型, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.19$, $95\%CI: 0.10-0.28$, $P < 0.0001$)(图8).

因Jadad评分3分的文献有一篇导致了各研究之间异质性显著, 因此剔除总有效率差值最大的关丽等的文献后再进行敏感性分析. Jadad评分3分与2分的各研究之间异质性均不显著(Jadad评分 = 2分: $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.509$; Jadad评分 = 3分: $I^2 = 33.5\%$, $P = 0.211$), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, Jadad评分3

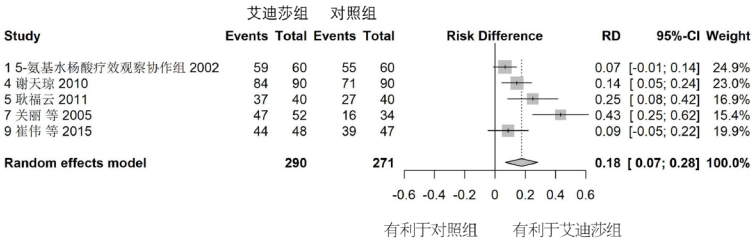


图 7 Jadad评分为3分的文献的敏感性分析.

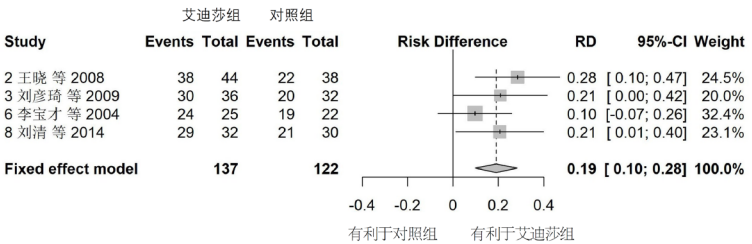


图 8 Jadad评分为2分的文献的敏感性分析.

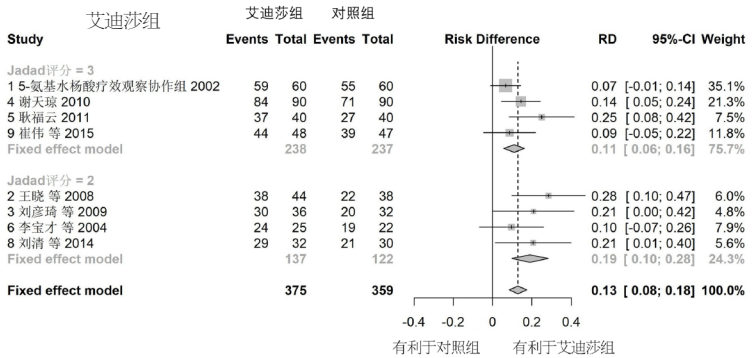


图 9 剔除总有效率差值最大文献, 再进行Jadad评分3分与2分的文献的敏感性分析.

分与2分的研究中, 艾迪莎组的总有效率均明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(Jadad = 2分: RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, $P < 0.0001$; Jadad = 3分: RD = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, $P < 0.0001$)(图9).

综上所述, 艾迪莎的总有效率与缓解率高于其对照组. 同时在针对病情为轻中度的UC患者中, 以Jadad评分不同的文献的敏感性分析中, 均显示艾迪莎组的总有效率高于对照组.

2.5 艾迪莎与对照组的安全性汇总结果 不良事件(AE)汇总如下(表4). 在纳入的23篇文献中, 总共有946名患者接受了艾迪莎治疗. 其中艾迪莎组发生率>1%的AE有恶心、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹.

文献中肝功能异常出现在3篇艾迪莎与美沙拉嗪栓剂或者与中药灌肠联合治疗的文献中(林冠凯等、赵敏等和钟楠等的文献). 在文献中艾迪莎组肝功能异常的发生率为0.9%, 仅有一篇(林冠凯等的文献)报道在艾迪

莎组出现1例肝功能异常的AE, 经过对症治疗后转氨酶恢复正常, 其他肝功能异常AE未提供详细信息.

6项艾迪莎与SASP的RCT中, 艾迪莎组发生率>1%的AE有恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应(表5). 这3种AE在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 分别为0.43%、0.87%和2.6%, 而对照组的发生率分别为3.88%、3.88%和8.74%.

综上所述, 纳入安全性分析的研究中, 艾迪莎常见的AE主要在胃肠道, 如恶心、胃肠道反应和腹胀等, 其他观察到的AE还涉及肝功能异常. 发生率>1%的AE为恶心、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹. 艾迪莎与SASP的随机对照试验中的AE, 艾迪莎组恶心、未具体分类的胃肠道反应、皮疹的发生率均低于对照组.

2.6 发表偏倚分析

2.6.1 总有效率: 对纳入有效性分析的9篇文献进行了发表偏倚分析. 根据Egger's检验($t = 1.88$, $P = 0.024$)和

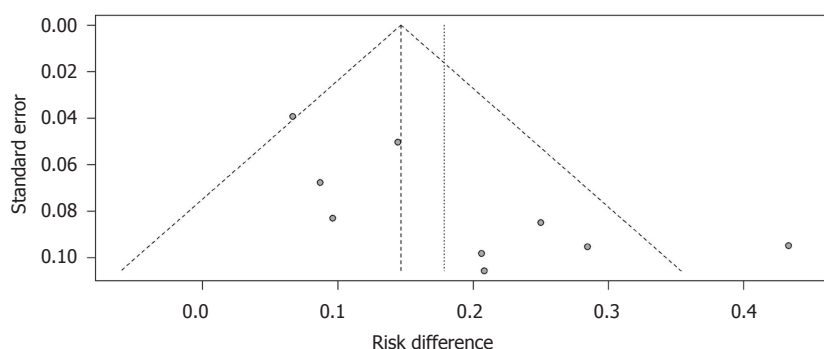


图 10 总有效率差值文献的发表偏倚分析.

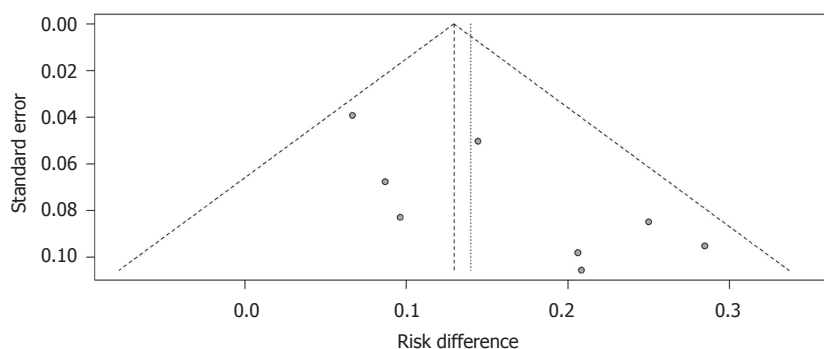


图 11 剔除总有效率差值最大文献的发表偏倚分析.

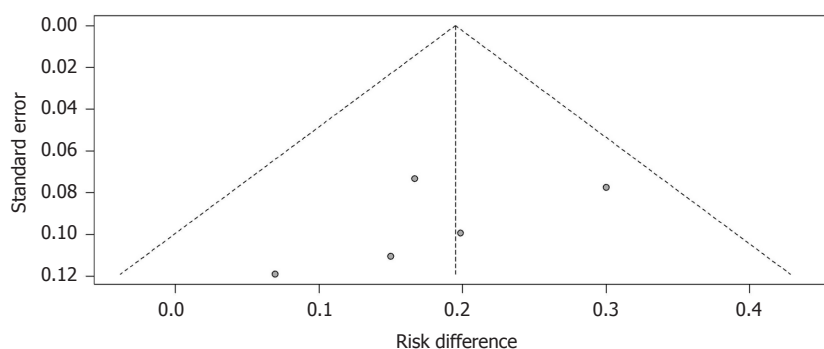


图 12 缓解率文献的发表偏倚分析.

漏斗图, 显示有一定的发表偏倚(图10).

因9篇文献里关丽等的文献的有效率差值较大, 因此剔除了此文献做了敏感性分析, 对应此敏感性分析, 剔除关丽等的文献后, 对8篇文献进行发表偏倚分析. 根据Egger's检验($t = 2.90, P = 0.027$)和漏斗图, 显示有一定的发表偏倚(图11).

2.6.2 缓解率为评估终点: 纳入有效性分析的9篇文献中, 5篇文献进行了缓解率分析, 对应此分析纳入的5篇文献进行发表偏倚分析. 根据Egger's 检验($t = -1.299, P = 0.285$)和漏斗图, 没有明显的发表偏倚(图12).

综上所述, Egger's检验显示, 9篇用于有效性分析的研究中, 存在发表偏倚而且是显著的. 即使把有效率差

值最大的文献剔除后, 发表偏倚仍然是显著的. 在用于缓解率分析的5篇研究中, 发表偏倚是不显著的.

3 讨论

IBD是一类多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症, UC和CD是其主要疾病类型. SASP与美沙拉嗪均为一线治疗药物, 通过在结肠释放美沙拉嗪发挥抗炎功效. 但SASP不良事件(adverse event, AE)远较其他美沙拉嗪制剂多见^[1], 其不良反应多由磺胺吡啶引发. 爱的发制药公司开发的艾迪莎是在中国唯一批准上市的美沙拉嗪缓释颗粒, 由于不含磺胺成分, 故其不良反应较SASP少, 且在临床被推荐用于SASP不能耐受的患者.

本Meta研究评价了艾迪莎治疗中国轻中度UC患者的有效性和安全性。基于UC的RCT文献检索策略和检索词初筛获取429篇文献, 经过筛选最终9篇文献纳入有效性评价, 24篇纳入安全性评价。有效性分析研究的主要终点指标为总有效率, 次要终点指标为缓解率。

有效性分析结果显示, 艾迪莎组的总有效率和缓解率明显优于对照组(SASP)。纳入的9篇文献中, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组柳氮磺吡啶组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.18, 95\%CI: 0.10-0.25, P < 0.0001$)。敏感性分析中剔除有效率RD最大的文献后, 依旧显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组(SASP), 其差异具有统计学意义($RD = 0.13, 95\%CI: 0.08-0.18, P < 0.0001$)。艾迪莎组的总体缓解率亦明显优于对照组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.20, 95\%CI: 0.12-0.27, P < 0.0001$)。

纳入有效性分析集的9篇文献中, 有3篇文献虽在总体有效率对比上未显示统计学差异, 但艾迪莎组的缓解率显著优于对照组, 显示出一定的有效性趋势。分析可能的原因是(1)两组间有效率差值较小(分别为0.07、0.1及0.09); (2)入选患者相对病情较轻, 本研究中在剔除重度UC人群进行进一步分析, 显示对于只包含轻中度UC患者的6篇文献, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义($RD = 0.17, 95\%CI: 0.06-0.27, P < 0.0001$)且差异小于未剔除时, 说明基础病情较轻会减小有效率差异; (3)有效性的评价相对主观, 而缓解率相对客观。除此以外, 样本量相对较小, 会导致均数点估计变异增大、试验的总体把握度降低。

纳入的9篇有效性分析文献中, 显示总有效率差异有一定的发表偏倚, 剔除有效率RD最大的文献后依然显示有发表偏倚。但以缓解率差异为有效性分析终点的5篇文献中, 发表偏倚不显著。总有效率发表偏倚较缓解率发表偏倚显著, 考虑原因为总有效率的结果, 无论是从观察到的临床表现变化还是肠镜结果的判评, 均存在不同人为主观判断不一致的可能性, 即总有效率的可重复性没有缓解率的可重复性好。因此, 以缓解率为终点的有效性分析排除了偏倚因素的影响, 保证了分析结果的可靠性。

为了更全面描述艾迪莎的安全性特征, 除了纳入艾迪莎与SASP对照的RCT以外, 还纳入了单一评价艾迪莎或SASP安全性的RCT。艾迪莎安全性可评价患者中发生率 $>1\%$ 的AE有恶心(2.4%, 发生率最高)、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹。6项艾迪莎与SASP对照的RCT中, 在艾迪莎组发生率 $>1\%$ 的AE, 即恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应, 在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 显示艾迪莎安全性优于SASP。从药物机理和代谢来看, SASP的不良反应多由血清磺胺吡啶引发,

发生率较高的不良反应包括过敏或消化道反应。艾迪莎由于不含磺胺成分, 为缓释颗粒剂型^[40], 其大小为普通颗粒的1/2甚至1/3, 可更广泛地分布于肠管, 同时可以在肠道中缓慢释放, 持续达到有效作用浓度, 延长作用时间, 避免局部过高的浓度, 降低药物在上消化道的吸收, 故其不良反应较SASP少, 与此Meta分析结论一致。入选研究的艾迪莎剂量在0.9-4 g/d, 大多为3-4 g/d, 基本在中国说明书推荐的UC急性期(4 g/d)和缓解期(1.5 g/d)的剂量范围内, 目前艾迪莎的临床使用剂量多见为固定剂量, 并没有严格根据评分区分急性期和缓解期的不同剂量。尚需大样本的长期随访研究来证明艾迪莎长期维持治疗的有效性和安全性。

本研究相对于既往发表文献, 有明显改进。崔冠敏等^[13]在2017年发表的分析结果显示艾迪莎口服治疗UC的有效性及安全性好, 然而崔冠敏等的研究跟本研究文献筛选是不同的, 纳入的研究跟艾迪莎的适应症不完全一致。本研究纳入有效性分析集的文献质量良好(Jadad评分2-3分, 不含盲态), 基于各层面敏感性分析, 此次Meta分析结果为稳定可靠的。与崔冠敏等比较, 此次Meta分析的优势在于: (1)崔冠敏等的Meta分析文献入选存在评价终点不一致以及评价终点与结论不一致的问题; 纳入的文献有的未提及是“随机研究”; 本次Meta分析经过严格设计避免了此类问题出现; (2)此次Meta文献筛选有清晰的流程图总结; (3)评估终点定义明确。同时加入了缓解率作为终点进行分析, 显示的结果更稳定可靠; (4)本Meta分析应用了敏感性分析, 得到的艾迪莎总有效率优于对照组的结论更可靠; (5)崔冠敏等的Meta分析中不良反应总结并没有区分AE和不良反应的概念, 且没有按AE的汇总表。此次Meta分析旨在报告文献中发现的AE, 纳入了单组临床试验使用艾迪莎的文献, AE汇总更全面。

但本Meta分析还具有一定的局限性, 主要有2个方面: (1)对于安全性结果(如: 肝功能异常), 文献中无基线相关的基础性疾病病史描述、无相关实验室检查原始数据和相关评价指标, 并且缺少停药后肝功能转归的具体信息而且无随访信息等。因此, 很难评估肝功能异常的AE与艾迪莎的因果关系; (2)由于在期刊中发表的艾迪莎相关的文献符合RCT且质量较好的文献十分有限, 故未能全面分析艾迪莎对比其他药物治疗轻中度UC的有效性及安全性。

4 结论

本研究结果显示, 艾迪莎能有效治疗中国成人轻中度UC, 且优于SASP。本研究应用Meta分析, 遵循严格的研究设计方法, 入选了RCT且数据可靠的文献, 进行规范化评估, 研究结果为稳定可靠的。为国内IBD指南和共识

对轻中度患者的治疗推荐进一步提供了系统评价依据, 也为艾迪莎的临床应用提供了可靠的有效性和安全性的证据。

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎是一种病因尚未明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 严重影响患者生活与工作, 随着在我国发病率的提升, 治疗需求日益引起关注。

实验动机

艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性需要高质量的科学证据进行评估, 既往的Meta分析存在一定缺陷, 需采用更加严格的循证医学方法进行分析。

实验目标

系统性地分析评价艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性。

实验方法

在国内外常用数据库中检索文献, 依据拟定文献纳入标准进行文献筛选, 最终对纳入文献进行异质性检验, 采用R和Stata/SE 8.0软件进行Meta分析。

实验结果

有效性分析结果显示, 艾迪莎组的总有效率和缓解率均明显优于对照组, 其差异具有统计学意义。恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应等不良反应在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 显示艾迪莎安全性更好。

实验结论

艾迪莎能有效治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎, 有效性与安全性均优于柳氮磺吡啶。

展望前景

现有文献中缺乏基础性疾病病史描述、相关实验室检查原始数据和相关评价指标, 并且缺少停药后肝功能转归的具体信息, 很难评估肝功能异常的不良反应与艾迪莎的因果关系。尚需大样本的长期随访研究来证明艾迪莎长期维持治疗的有效性和安全性。

5 参考文献

- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.cnk2018090106]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组, 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣, 郑家驹, 胡仁伟. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). 中华消化杂志 2007; 27: 545-550

- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.10.024]
- Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K, Buckton S, Duncan J, Hartmann P, Ipenburg N, Moortgat L, Theeuwens R, Verwey M, Younge L, Sturm A, Bager P. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 760-776 [PMID: 29509882 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy020]
- 陆诗媛, 房静远. 溃疡性结肠炎癌变及其预防. 中华内科杂志 2018; 57: 302-305 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.016]
- Choi CH, Moon W, Kim YS, Kim ES, Lee BI, Jung Y, Yoon YS, Lee H, Park DI, Han DS; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017; 15: 7-37 [PMID: 28239313 DOI: 10.5217/ir.2017.15.1.7]
- Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, Chuang CH, Hsu WH, Huang TY, Hsu TC, Lin CC, Lin HH, Lin JK, Lin WC, Ni YH, Shieh MJ, Shih IL, Shun CT, Tsang YM, Wang CY, Wang HY, Weng MT, Wu DC, Wu WC, Yen HH, Wong JM. Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 2017; 15: 266-284 [PMID: 28670225 DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.266]
- 钱家鸣, 杨红. 中国炎症性肠病研究现状和展望. 中华炎症性肠病杂志(中英文) 2017; 1: 2-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.002]
- 江学良, 王志奎, 秦成勇. 中国溃疡性结肠炎的研究现状与对策. 世界华人消化杂志 2000; 8: 610-613 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2000.06.002]
- 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 温忠慧. 炎症性肠病流行病学研究进展. 胃肠病学 2013; 18: 48-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.01.012]
- Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, Comberlato M, Cottone M, Danese S, Daperno M, D'Incà R, Fries W, Kohn A, Orlando A, Papi C, Vecchi M, Ardizzone S; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 604-617 [PMID: 28254463 DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.161]
- Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21: 125-127 [PMID: 27339128 DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401]
- 崔冠敏, 景凯, 唐岩. 艾迪莎治疗溃疡性结肠炎疗效及安全性的Meta分析. 中国肛肠病杂志 2017; 37: 15-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.10.005]
- 耿福云. 5-ASA与SASP治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 中外医学研究 2011; 9: 52-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2011.27.035]
- 谢天琼. 艾迪莎与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎90例疗效比较. 中外医疗 2010; 29: 109-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2010.01.082]
- 刘彦琦, 张占军. 美沙拉嗪与SASP治疗溃疡性结肠炎的疗效对比观察. 内蒙古医学杂志 2009; 41: 309-312 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0951.2009.03.020]
- 王晓, 刘凡. 艾迪莎与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的近期疗效比较. 中外医疗 2008; 27: 115-116 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2008.18.094]
- 氨基水杨酸疗效观察协作组. 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎多中心临床观察. 中华消化杂志 2002; 22: 379-380 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2002.06.024]
- 崔伟, 胥海艳. 美沙拉嗪与柳氮磺胺吡啶治疗48例溃疡性结肠炎的疗效对比观察. 医学信息 2015; 33: 368-369 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.33.574]
- 刘清, 阳卫立, 罗永胜, 杨小玲, 林敬君. 美沙拉嗪与柳氮磺胺吡啶治疗轻中度左半结肠型溃疡性结肠炎的疗效对比观

- 察. 现代消化及介入诊疗 2014; 19: 238-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2014.04.008]
- 21 关丽, 米娜娃, 廖如奕. 美沙拉嗪颗粒剂治疗溃疡性结肠炎52例. 中国中西医结合消化杂志 2005; 5: 62-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2005.05.025]
- 22 李宝才, 傅岩利, 阎国斌, 何俊义. 艾迪莎治疗溃疡性结肠炎25例疗效观察. 沈阳部队医药 2004; 6: 444
- 23 刘君君, 吴际, 何瑞华, 李艳. 观察中西医结合疗法对溃疡性结肠炎的治疗效果. 中国实用医药 2018; 13: 127-129 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.16.074]
- 24 谭悦, 郑长青. 地衣芽孢杆菌联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效观察. 现代药物与临床 2018; 33: 1695-1701 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.031]
- 25 林冠凯, 李保良, 费建平, 周燕, 张琪. “溃结宁”灌肠联合艾迪莎治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎30例临床研究. 江苏中医药 2017; 49: 43-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2017.04.016]
- 26 钟楠, 王维. 美沙拉嗪联合美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 中国现代医生 2017; 55: 99-102
- 27 赵敏, 桑畅野, 王振军, 许艳春. 艾迪莎联合美沙拉嗪栓剂治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. 海南医学院学报 2016; 22: 1243-1245 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160407.005]
- 28 曹俊. 美沙拉嗪与双歧三联活菌联合治疗溃疡性结肠炎的疗效分析. 当代临床医刊 2016; 29: 1981-1982 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9559.2016.02.031]
- 29 王娟. 分析美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性结肠炎的疗效. 临床医药文献电子杂志 2016; 3: 6468 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.20170323.010]
- 30 安超. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎患者临床观察. 中国临床医药 2015; 27: 53-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2015.19.031]
- 31 朱伟青. 整肠生联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察. 中国乡村医药 2013; 12: 24-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2013.12.013]
- 32 孙贵张. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗20例溃疡性结肠炎的临床观察. 上海医药 2013; 7: 25-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2013.07.010]
- 33 王晓辉, 崔立红, 浦江, 付山峰, 闫志辉. 美沙拉嗪联合培菲康治疗轻中度溃疡性结肠炎的疗效分析. 解放军药理学学报 2012; 28: 461-463 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2015.05.26]
- 34 谭悦, 杨俊, 郑长青. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效评价. 实用药物与临床 2012; 15: 344-346 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-0070.2012.06.010]
- 35 师永盛. 培菲康联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 山西医科大学消化内科学 2011 [DOI: 10.7666/d.d156488]
- 36 杜文武, 张亚峰. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎疗效观察. 西部中医药 2011; 24: 80-81 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2011.09.034]
- 37 陈爱珠. 艾迪莎联合培菲康治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察. 中国初级卫生保健 2009; 23: 100-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-568X.2009.12.056]
- 38 雒燕. 美沙拉嗪联合益生菌制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效研究. 山东大学内科学(消化系病) 2008 [DOI: 10.7666/d.y1350116]
- 39 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
- 40 胡伏莲, 林庚金, 袁爱力, 谢鹏雁, 刘建湘, 袁耀宗, 胡运彪, 许国铭, 张小晋, 杨昭徐, 赵英恒, 杨见权, 周兰. 美沙拉嗪治疗炎症性肠病的疗效及安全性-全国多中心临床研究. 中国新药杂志 2001; 10: 201-204

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 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、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病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。

炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择

容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷

容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

容加梅, 在读硕士研究生, 研究方向为炎症性肠病。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81670501。

作者贡献分布: 本文综述由容加梅和罗娟完成; 黄奇、缪应雷审核。

通讯作者: 缪应雷, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。myldu@sina.com

收稿日期: 2021-04-30

修回日期: 2021-05-19

接受日期: 2021-06-20

在线出版日期: 2021-08-08

Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease

Jia-Mei Rong, Juan Luo, Qi Huang, Ying-Lei Miao

Jia-Mei Rong, Juan Luo, Qi Huang, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No.81670501.

Corresponding author: Ying-Lei Miao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2021-04-30

Revised: 2021-05-19

Accepted: 2021-06-20

Published online: 2021-08-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory disease that can affect the ileum,

colon, rectum, and even the entire digestive tract. In recent 10 years, with the in-depth understanding of its pathological mechanisms, the development of new drugs has been accelerated, and more and more biological agents have begun to be widely used in the treatment of IBD. The emergence of biological agents has significance for the treatment of IBD. This article will discuss how to individualize the selection of biologics from three aspects: The mechanism of action and clinical application of different biological agents, risk weighing, and rescue treatment for failure of anti-TNF therapy.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological agents; Individualization

Citation: Rong JM, Luo J, Huang Q, Miao YL. Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 893-900

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/893.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.893>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种可累及全消化道的慢性非特异性疾病。越来越多针对不同靶点的生物制剂开始广泛用于IBD的治疗。IBD患者生物制剂的选择需结合不同生物制剂的特征,充分权衡风险和获益,医患共同参与决策,最终才能制定个体化的治疗方案。本文将从不同生物制剂的作用机制及临床应用、风险权衡、抗-TNF治疗失败的挽救治疗及血药浓度监测四个方面来探讨如何个体化选择生物制剂。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 个体化

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道炎症性疾病, 病情反复, 需终身治疗. 目前针对不同的分子通路, 已经开发出多种治疗IBD的新型生物制剂. 我们需要把患者疾病特点与药物特征相结合, 充分权衡风险与获益, 为IBD患者制定个体化的治疗方案.

文献来源: 容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷. 炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 893-900

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/893.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.893>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性、具有一定致残性的肠道炎症性疾病^[1,2], 可累及回肠、结肠、直肠甚至全消化道, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 传统治疗药物包括氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 但可能出现疗效不佳, 复发率高, 药物不良反应严重等情况^[3]. 2020年美国胃肠病协会(AGA)发表的中-重度UC临床实践指南建议, 对于门诊的中-重度成人UC患者, 应尽早使用生物制剂, 而不是在5-氨基水杨酸(5-ASA)治疗不佳后再使用^[4]. 因此临床实践中如何优化使用生物制剂, 获得更好的治疗结果, 是当前关注的热点. 面对当前众多的生物制剂, 我们应把患者疾病特点与药物特征相结合, 充分权衡风险利弊, 为患者制定个体化的治疗方案. 本文将对不同生物制剂的特点及其风险权衡做一综述, 旨在更好地为患者提供个体化治疗方案.

1 不同生物制剂的作用机制及临床应用

1.1 抗肿瘤坏死因子- α 抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是参与IBD发病中异常免疫反应的一个关键中介因素, IBD的病情与肠黏膜中TNF- α 的表达水平有关, 抗TNF- α 药物可促进IBD的临床缓解及黏膜愈合, 已被临床广泛应用. 目前上市的抗TNF- α 药物有以下四种.

1.1.1 英夫利西单抗: 英夫利西单抗(Infliximab, IFX)是一种人-鼠嵌合的(含25%鼠蛋白和75%人蛋白)单克隆抗体, 与TNF- α 高亲和力结合后可中和其生物活性, 从根源上抑制TNF- α 引起的免疫损伤和炎症反应, 促进肠道黏膜修复^[5]. 诱导和维持治疗阶段均以5 mg/kg剂量静脉注射. 作为第一种获得美国FDA批准上市的抗TNF- α 制剂, 英夫利西单抗被批准用于治疗中重度活动性CD、 瘻管型CD 和中重度活动性UC. 一项Meta

分析统计结果显示^[6], 单独使用英夫利西单抗治疗组的临床缓解率(60.91%)、黏膜愈合率(38.10%)均明显高于对照组(分别为45.68%和25.54%). 2020年AGA指南推荐英夫利西单抗作为急性重症UC挽救治疗的一线药物, 且英夫利西单抗是唯一适应症覆盖瘻管型CD的生物制剂^[4].

IBD目前被认为是一种全身性疾病, 其病变不仅累及消化道, 而且可影响全身各个器官和组织, 高达50%的IBD患者至少有一种肠外表现^[7]. 肠外表现会严重影响患者的生活质量甚至威胁生命. 临床已证实英夫利西单抗对持续性外周型关节炎、耐药的葡萄膜炎、复发和难治类型皮肤结节性红斑、坏疽性脓皮病有较好的疗效, 且目前该药对于IBD合并肠外表现中应用最多且疗效确切^[8]. 国外有多种生物制剂用于儿童CD, 如英夫利西单抗、阿达木单抗等, 但目前国内获批在临床应用的仅有英夫利西单抗^[9].

1.1.2 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab, ADA)是一种皮下注射、重组、全人免疫球蛋白G1单克隆抗体, 与人TNF具有较高的亲和力和特异性, 与可溶性人TNF- α 结合并阻断其与细胞表面TNF受体p55和p75的相互作用, 从而有效地阻断TNF- α 的致炎作用^[10].

作为皮下注射使用的阿达木单抗, 具有高生物利用度和使用方便的优点, 且疗效持久稳定. 对于既往未接受过生物制剂的成人中重度UC门诊患者, 如果患者很重视自行注射的便利性, 阿达木单抗可能是一线生物疗法的合理替代方案^[4]. 阿达木单抗较英夫利西单抗相比药物起效慢, 因此, 目前阿达木单抗并不作为急性重症UC患者首选生物制剂, 多用于对英夫利西单抗不耐受者或常规治疗效果差的患者. 在非头对头研究中, 在第8周阿达木单抗治疗UC患者黏膜愈合率高于安慰剂组, 使用阿达木单抗的UC患者有41%达到黏膜愈合, 而安慰剂组仅为31%^[11].

CD患者接受阿达木单抗治疗1周后即可出现CRP改善, 4周时近一半患者(46.3%)达到临床缓解^[12,13]. 有一项随访4年的研究结果表明, 大多数(56.5%)CD患者可长期维持临床缓解^[14]. 其他分析结果也显示, 阿达木单抗长期使用可提高CD患者生活质量, 降低住院率和手术风险. 同样IBD合并肠外表现(例如关节炎、葡萄膜炎、坏疽性脓皮病)且传统治疗药物无效也可以作为首选^[8].

1.1.3 戈利木单抗: 戈利木单抗(Golimumab, GOL)作为TNF- α 抑制剂的新成员, 为一种高亲和力、可特异性结合TNF- α 的全人源单抗, 靶向并中和可溶性的和跨膜活性形式的TNF- α , 阻止其与细胞表面的TNF- α 受体结合, 从而拮抗TNF- α 的生物学活性^[15]. 虽然到目前为止戈利木单抗已开展过许多经典的诱导缓解研究试

验和维持缓解研究试验^[16-18], 均证明能够诱导和维持传统治疗无效的中重度难治性UC的临床缓解和黏膜愈合, 也已被FDA批准用于中重度UC的治疗, 但目前在国内的应用还比较少, 缺乏长期安全性数据。

1.1.4 赛妥珠单抗: 赛妥珠单抗(Certolizumab pegol, CZP)是一种聚乙二醇人源化 Fab片段的抗TNF- α 单克隆抗体。其给药途径为皮下注射, 故无静脉输液反应, 给药方便。赛妥珠单抗对于中重度活动性CD有显著的诱导缓解和维持缓解的作用, 诊断后尽早使用能够提高疗效。赛妥珠单抗对英夫利昔单抗失去应答或不耐受的CD患者同样有效^[19]。但目前应用赛妥珠单抗治疗IBD及肠外表现的临床研究还比较少, 尚需要更多的研究来证明其有效性及安全性。

1.2 抗整合素抗体 淋巴细胞表面会表达一种信号蛋白, 称为“整合素”, 不同的整合素, 指引着不同的淋巴细胞前往不同的部位、器官。由于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素能特异性介导淋巴细胞向肠道聚集, 故开发了针对此整合素的药物。目前临床应用于治疗IBD的抗整合素主要为维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ), 它是一种人源化IgG1单克隆抗体, 特异性结合 $\alpha 4\beta 7$ 整合素, 通过与MAdCAM-1相互作用, 从而精准选择性抑制肠道炎症, 不影响全身的正常免疫功能^[20]。诱导和维持治疗阶段均以300 mg剂量静脉滴注。

目前的临床指南推荐, 维得利珠单抗可作为治疗IBD的一线生物制剂, 也可用于治疗抗-TNF药物难治的患者^[21,22]。有研究表明, 使用维得利珠单抗治疗中重度UC, 在第52周临床缓解率可高达46.9%, 无激素临床缓解率高达44.6%^[23]。英夫利昔单抗治疗不佳的UC患者应用维得利珠单抗可以获得更好的治疗效果和更高的生存率^[24], 因此, 维得利珠单抗可以作为英夫利昔单抗的替代方案。一项探索维得利珠单抗治疗UC有效性和安全性的真实临床实践研究发现^[25]: 维得利珠单抗可以有效达到UC的临床缓解和内镜缓解, 但之前使用过抗-TNF药物会显著影响维得利珠单抗的治疗效果。2019年ACG指南^[26]推荐维得利珠单抗可用于重症UC患者经诱导缓解后的维持治疗。

关于维得利珠单抗III期临床试验和7年长期随访的事后分析结果显示^[27], CD患者早期接受维得利珠单抗治疗获益更大, 长期手术风险更低。维得利珠单抗疗效最好的对象是疾病早期、没有复杂并发症、且没有使用过其它生物制剂治疗的初治CD患者。维得利珠单抗作为肠道选择性的生物制剂, 似乎对肠外表现的作用较少, 对于肠外表现的改善可能与其抑制了IBD疾病本身的活动性有关, 但缺少相关数据^[28]。目前还没有足够的证据推荐使用维得利珠单抗促进瘘管愈合。

1.3 抗白细胞介素 白细胞介素(interleukin, IL)作为一种细胞因子, 在调节组织炎症中发挥重要作用。研究表明IL-12和IL-23在肠道急性炎症和慢性炎症中均发挥重要作用^[29], 抑制二者的异常上调可改善肠道炎症状态。为此目前针对此靶点研究了乌司奴单抗, 是首个全人源“双靶向”的IL-12和IL-23抑制剂。

乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)是全球唯一获批治疗CD的抗IL-12/23的生物制剂。2019年ECCO指南更新也推荐乌司奴单抗可作为CD患者传统治疗或抗TNF- α 治疗不佳的生物制剂选择^[30]。近期发表的一项多中心回顾性研究表明, 乌司奴单抗可作为合并肛周病变的难治性CD的一种治疗方案, 但缺乏更多证据^[31]。也有研究表明, 乌司奴单抗可用于中-重度UC患者的诱导和维持缓解治疗^[32]。

目前对于生物制剂头对头的研究较少, 无法对各种生物制剂的疗效进行全面评价, 已有的诸多临床随机对照试验以安慰剂的疗效作为标准, 去间接比较不同药物对中-重度UC的疗效并进行排序。RCT结果^[33]显示所有生物制剂在IBD治疗临床缓解和黏膜愈合率方面均优于安慰剂组或对照组。但是由于缺乏头对头有效研究, 且各项研究的入选标准、设计及随访时间方面均存在差异, 所以不能直接对比各项生物制剂在IBD治疗中的疗效差异。2019年发表在《新英格兰医学杂志》的临床IIIb期VARSITY研究, 是目前IBD生物制剂领域唯一的头对头有效研究, 比较了维得利珠单抗及阿达木单抗治疗中重度活动性UC患者的疗效, 结果显示维得利珠单抗的疗效显著优于阿达木单抗, 治疗1年的临床缓解率和黏膜愈合率均更高, 尤其是在之前未使用过任何生物制剂的患者中, 维得利珠单抗的疗效优势更加显著; 而在之前生物制剂治疗失败的患者中, 两种药物的应答率没有差异^[34]。

2 不同生物制剂的风险权衡

2.1 不良反应

2.1.1 病毒性肝炎和结核: 在活动性乙型肝炎患者中, 使用抗TNF- α 药物可增加病毒复制, 导致肝功能损害甚至肝功能衰竭^[35]。专家建议IBD患者在接受抗TNF- α 药物治疗前应进行乙肝病毒筛选, 如果检测到HBV复制, 应在生物制剂治疗前予以抗病毒治疗。在英夫利昔单抗治疗的患者中, 结核病发生率较普通人群明显升高, 这与隐性结核感染被激活密切相关^[36]。因此对潜伏性结核感染进行筛查对英夫利昔治疗IBD具有重要意义。国外多项报道不断强调英夫利昔使用前需要进行结核筛查^[37,38]。目前对临床试验和上市后安全性监测数据表明, 使用维得利珠单抗并没有增加IBD患者结核感染的风险^[39]。

2.1.2 机会性感染: 由于生物制剂的免疫抑制作用, 导致其在治疗IBD患者时, 机体抵御外界病原菌入侵的能力减弱, 患者在治疗期间感染发生率增加. 在一项全国范围的队列研究中, 报告了使用TNF- α 抑制剂的严重感染风险增加, 尽管仅对皮肤和软组织感染具有统计学意义^[40].

一项基于队列研究的系统评价和荟萃分析显示^[41], 在不同抗-TNF药物之间相比, 英夫利西单抗治疗UC患者的严重感染风险低于阿达木单抗(相对风险RR = 0.57, 95%CI: 0.33-0.97), 但两种TNF- α 抑制剂治疗CD的严重感染风险相似(相对风险RR = 0.57, 95%CI: 0.33-0.97). 这项研究还观察到, 与免疫抑制剂相比, TNF- α 抑制剂单药治疗的严重感染数据更高, 且TNF- α 抑制剂+免疫抑制剂联合治疗的感染风险比TNF- α 抑制剂单药治疗增加19%. 维得利珠单抗作为肠道选择性生物制剂, 作用于消化道, 基本不影响其它组织和器官, 不增加IBD患者感染或严重感染风险^[42].

2.1.3 肿瘤: 研究表明^[43], 无论用抗TNF- α 单药, 还是联合治疗, 患者发生淋巴瘤的风险均高于未使用生物制剂者, 且联合治疗较单用抗TNF- α 治疗患淋巴瘤风险更高. 同时抗TNF- α 药物被发现会增加黑色素瘤的发生率^[44], 也有非黑色素皮肤癌增加的一些证据, 有待进一步研究确认. 维得利珠单抗恶性肿瘤的发生率与总IBD群体中的发生率相似^[45]. 对伴实体肿瘤、淋巴瘤、非黑色素瘤及黑色素瘤的IBD患者, 若既往使用的生物制剂为维得利珠单抗, 可继续使用, 无需停药^[46]. GEMINI研究统计了维得利珠单抗长期安全性的情况, 结果显示全部病例没有出现感染、恶性肿瘤、输液相关反应等不良事件^[47]. 但由于缺乏大型研究的证据, 未能充分评估维得利珠单抗的癌症风险, 但是2019年的美国克利夫兰诊所发表IBD的实用指南分析了现有主要治疗药物的安全性数据, 指出维得利珠单抗安全性居于首位^[48].

2020年9月, 《炎症性肠病杂志》发表了乌司奴单抗治疗炎症性肠病的安全性分析结果, 6项II/III期临床研究显示乌司奴单抗治疗IBD1年的安全性与安慰剂相当^[49]. 由于上市时间不长或缺乏大型研究的证据, 目前乌司奴单抗的癌症风险尚不清楚.

2.1.4 其他不良反应: 过敏是英夫利昔单抗相对常见的不良反应, 急性过敏反应可出现呼吸短促和荨麻疹, 严重可能会导致过敏性休克. 迟发型过敏反应可出现肌痛、关节痛、发热、皮疹或类似的血清病样反应症状. 其他还可能出现输液反应、肝损伤、充血性心力衰竭、心悸等^[50,51].

GEMINI研究中^[47], 894名UC患者和1349名CD患者使用维得利珠单抗8年后, 分别有93%和96%的患者发生不良事件, 常见不良反应有关节痛、鼻咽炎、头痛.

有31%的UC和41%的CD患者报告了严重的不良事件, 常见的严重不良事件如疾病恶化、腹痛.

乌司奴单抗常见的药物不良反应包括感染、注射部位反应、CD恶化、腹痛、恶心、关节痛和头痛. 阿达木单抗导致的不良反应大多较轻微, 最常见的不良反应包括感染、注射部位反应、头痛和皮疹. 最严重的不良反应包括严重感染、神经系统反应和恶性肿瘤^[52].

2.2 生殖

2.2.1 女性妊娠: IBD的发病高峰年龄在20-40岁, 与人类生育年龄有重合, 因此, 妊娠是IBD育龄期患者不可避免的一个重要问题. IBD女性妊娠不良结局往往与受孕时疾病活动度有关, 因此IBD女性患者应尽可能选择在缓解期受孕, 以尽量保证整个妊娠期疾病处于静止状态. 有Meta分析表明, 妊娠期间抗TNF- α 药物不会增加不良妊娠结局、先天性异常、早产和低出生体重的风险^[53]. 但ECCO共识建议在妊娠第22-24 wk停止TNF- α 抑制剂治疗, 以尽量减少经胎盘转移的风险和其他未知的风险^[54]. 妊娠晚期阿达木单抗胎盘通过率明显低于英夫利昔单抗, 因此妊娠期阿达木单抗治疗时间可适当延长, 以维持病情稳定^[55]. 赛妥珠单抗在妊娠期间和哺乳期使用被认为是安全的^[55]. 关于妊娠期间使用戈利木单抗的报道甚少.

一个关于IBD患者妊娠期间使用维得利珠单抗或乌司奴单抗的多中心队列研究结果显示^[56], 与怀孕期间使用抗-TNF药物的患者相比, 使用维得利珠单抗或乌司奴单抗发生不良妊娠结局或新生儿结局的风险相似, 但仍需更多的证据支持. 因此, 妊娠期使用维得利珠单抗或乌司奴单抗仅在充分权衡妊娠患者的获益高于风险的前提下使用, 由于目前证据有限, 建议在妊娠期、哺乳期慎用.

2.2.2 男性生殖: 在对男性性功能、生殖激素和生育能力影响方面, 抗-TNF药物和维得利珠单抗未提示副作用. 值得一提的是, TNF- α 在精子发生和睾丸稳态中起着重要作用, 至少对于被诊断为类风湿性关节炎的患者, 抗-TNF药物似乎对精子质量有积极的影响, 但仍需要进一步研究^[57].

2.3 疫苗接种 由于缺乏疫苗接种知识、担心疫苗安全性等原因, IBD患者的疫苗接种率低于一般人群. 接受抗-TNF药物治疗的患者对灭活疫苗的起始和维持免疫反应均可能会减弱. 而与健康对照人群相比, 维得利珠单抗无论是单药治疗或与免疫抑制剂联合应用, 均不影响IBD患者对流感疫苗的反应^[58]. 一项英国多中心队列研究证实^[59], 使用英夫利西单抗治疗与SARS-CoV-2感染相关血清学免疫反应减弱存在相关性. 尽管SARS-CoV-2疑似和确诊感染率与维得利珠单抗相似, 但接受英夫利西

单抗治疗的患者中观察抗体免疫反应较低。

3 抗TNF- α 治疗失败的挽救治疗

目前的一项研究表明^[60], 在第一种抗TNF- α 不耐受、原发无效或继发失效后, IBD患者可以选择第二种抗TNF- α 药物治疗。基于综合的考虑, 在临床实践中如果第二种抗TNF- α 治疗失败, 通常不建议采用第三种抗TNF- α 治疗的策略。

一项多中心回顾性队列研究显示^[61], 维得利珠单抗和抗TNF- α 药物在IBD二线生物制剂治疗时的持续治疗率和安全性方面没有明显差异。因此对于第一种抗TNF- α 药物失败的IBD患者, 治疗选择需要考虑其他因素, 例如价格、给药途径、个人特征等。法国的一篇多中心回顾性研究比较了乌司奴单抗和维得利珠单抗在抗TNF- α 治疗失败后的CD患者中的疗效, 结果显示, 第48周乌司奴单抗治疗的临床缓解率、无激素缓解率和药物留存率(54.4%、44.7%和71.5%)均显著高于维得利珠单抗(38.3%、34.0%和49.7%)^[62]。越来越多新证据提示, 抗TNF- α 治疗失败后, 二线使用乌司奴单抗的临床疗效优于另一种抗-TNF药物和维得利珠单抗。

4 生物制剂治疗药物监测

治疗药物监测已成为个性化给药的重要工具, 尤其是基于观察到的血清药物浓度与治疗效果之间的关联治疗^[63]。在目前新的生物制剂的使用中, 治疗药物检测还处于起步阶段, 与抗TNF- α 药物相比, 免疫抑制剂的使用不会影响维得利珠的清除率、促使机体产生抗体或提高维得利珠的疗效^[64]。基于目前所有维得利珠单抗免疫原性的证据可知, 除非出现了应答丧失的情况, 常规测定抗维得利珠抗体对于指导治疗无价值。与维得利珠单抗相似, 在UNITI和UNIFI试验中, 抗乌司奴单抗的抗体非常罕见, 总发生率分别为2.3%和5.7%。临床上乌司奴单抗剂量强化治疗在失去应答的患者中是否有用尚有争议^[65]。

5 总结与展望

随着生物制剂日新月异的发展, IBD患者有了更多的选择, 个体化治疗、达标治疗的呼声越来越高, 面对百花齐放的生物制剂, 需根据不同IBD个体权衡好风险和获益, 结合患者意愿选择最佳的生物制剂。生物制剂中起效速度较快的英夫利昔单抗, 被推荐作为急性重症UC挽救治疗的一线药物。对于CD并发肛瘘或合并肠外表现, 抗TNF- α 药物临床疗效确切, 同时妊娠早期使用的安全性已得到肯定。作为唯一的肠道选择性生物制剂, 疗效持久且安全等级居于IBD药物首位的维得利珠单抗是肿瘤患者和感染患者首先考虑的, 且被推荐作为中重度

UC的一线治疗药物。皮下给药的阿达木单抗和乌司奴单抗, 其便捷性会是许多患者的首选考虑。目前随着更多治疗靶点被发现, 越来越多的生物制剂被研究, 患者和临床医生的选择性在增加。但新型生物制剂的出现给患者和医师带来了希望的同时, 也对IBD治疗模式提出了挑战。未来的研究方向, 是预测不同患者使用不同药物的疗效, 以获得更好的治疗结果。加强对IBD发病机制和临床热点的研究, 将有助于未来IBD个体化精准治疗和新型治疗模式的开展。

6 参考文献

- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]
- Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinkas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1728-1737 [PMID: 25684937 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1728]
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461 [PMID: 31945371 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006]
- Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig Liver Dis* 2008; 40 Suppl 2: S225-S228 [PMID: 18598993 DOI: 10.1016/S1590-8658(08)60530-7]
- 张巧, 曾健, 周金秋, 蒙张敏, 黄晓丽, 甘华田. 中国炎症性肠病生物制剂使用现状的系统回顾和Meta分析. *临床内科杂志* 2020; 37: 281-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.012]
- Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1794-1800 [PMID: 26020601 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429]
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254 [PMID: 26614685 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213]
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's

- disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
- 10 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65 [PMID: 17241859 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041]
 - 11 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
 - 12 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33; quiz 591 [PMID: 16472588 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.030]
 - 13 Sandborn WJ, Colombel JF, Panés J, Castillo M, Robinson AM, Zhou Q, Yang M, Thakkar R. Exploring the use of adalimumab for patients with moderate Crohn's disease: subanalyses from induction and maintenance trials. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 958-967 [PMID: 23517933 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.016]
 - 14 Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236-1247 [PMID: 24134498 DOI: 10.1111/apt.12499]
 - 15 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-279 [PMID: 18155297 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001]
 - 16 Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Zhang H, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ; PURSUIT-IV study group. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 504-514 [PMID: 26119226 DOI: 10.1111/apt.13291]
 - 17 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-5 [PMID: 23735746 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.048]
 - 18 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.e1 [PMID: 23770005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010]
 - 19 Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2013; 30: 541-553 [PMID: 23681504 DOI: 10.1007/s12325-013-0026-3]
 - 20 Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 501-507 [PMID: 28276855 DOI: 10.1080/14740338.2017.1300251]
 - 21 Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
 - 22 Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology* 2015; 149: 238-245 [PMID: 26025078 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.036]
 - 23 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
 - 24 Favale A, Onali S, Caprioli F, Pugliese D, Armuzzi A, Macaluso FS, Orlando A, Viola A, Fries W, Rispo A, Castiglione F, Mocci G, Chicco F, Usai P, Calabrese E, Biancone L, Monteleone G, Fantini MC; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Comparative Efficacy of Vedolizumab and Adalimumab in Ulcerative Colitis Patients Previously Treated With Infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1805-1812 [PMID: 30931477 DOI: 10.1093/ibd/izz057]
 - 25 Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, Chilukuri P, Koliani-Pace J, Winters A, Katta L, Shmidt E, Hirten R, Falek D, Parikh MP, Whitehead D, Boland BS, Singh S, Sagi SV, Fischer M, Chang S, Barocas M, Luo M, Lasch K, Bohm M, Lukin D, Sultan K, Swaminath A, Hudesman D, Gupta N, Shen B, Kane S, Loftus EV, Siegel CA, Sands BE, Colombel JF, Sandborn WJ, Dulai PS. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1345 [PMID: 29946178 DOI: 10.1038/s41395-018-0162-0]
 - 26 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384-413 [PMID: 30840605 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152]
 - 27 Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Demuth D, Lasch K, Hahn KA, Lindner D, Patel H, Jairath V. Early Intervention With Vedolizumab on Longer Term Surgery Rates in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the GEMINI Phase 3 and Long-term Safety Programs. *J Crohns Colitis* 2020 [PMID: 32691844 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa153]
 - 28 Shahidi N, Bressler B, Panaccione R. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 330-338 [PMID: 27134663 DOI: 10.1177/1756283X16635081]
 - 29 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 185-196 [PMID: 30478416 DOI: 10.1038/s41575-018-0084-8]
 - 30 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22 [PMID: 31711158 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180]
 - 31 Chapuis-Biron C, Kirchgessner J, Pariente B, Bouhnik Y, Amiot A, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Allez M, Siproudhis L, Buisson A, Pineton de Chambrun G, Abitbol V, Nancey S, Caillou L, Plastaras L, Savoye G, Chanteloup E, Simon M, Dib N, Rajca S, Amil M, Parmentier AL, Peyrin-Biroulet L, Vuitton L; GETAID BioLAP Study Group. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1812-1820 [PMID: 33156100 DOI: 10.1093/ajg.0000000000000152]

- 10.14309/ajg.0000000000000810]
- 32 Rowan CR, Boland K, Harewood GC. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 91 [PMID: 31875504 DOI: 10.1056/NEJMc1915042]
 - 33 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 162-175 [PMID: 29205406 DOI: 10.1111/apt.14422]
 - 34 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215-1226 [PMID: 31553834 DOI: 10.1056/NEJMoa1905725]
 - 35 戴张晗, 王天蓉, 郑青, 冉志华. 英夫利西单抗在HBV感染炎症性肠病患者中使用的安全性. *胃肠病学* 2017; 22: 582-587 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.10.002]
 - 36 Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16014-16019 [PMID: 25473153 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16014]
 - 37 Cruz AT, Starke JR, Lobato MN. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 106-113 [PMID: 24299911 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000049]
 - 38 Heilig CM, Feng PJ, Joloba ML, Johnson JL, Morgan K, Gitta P, Boom WH, Mayanja-Kizza H, Eisenach KD, Bozeman L, Goldberg SV. How we determined the most reliable solid medium for studying treatment of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2014; 94: 317-322 [PMID: 24661816 DOI: 10.1016/j.tube.2014.02.006]
 - 39 Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, Wu DC. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2431-2441 [PMID: 30312414 DOI: 10.1093/ibd/izy153]
 - 40 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, Andersson M, Jess T. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2809 [PMID: 26048617 DOI: 10.1136/bmj.h2809]
 - 41 Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 69-81.e3 [PMID: 30876964 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.02.044]
 - 42 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
 - 43 Lemaitre M, Kirchesner J, Rudnicki A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686 [PMID: 29114832 DOI: 10.1001/jama.2017.16071]
 - 44 Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferrri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 945-965 [PMID: 26294789 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv141]
 - 45 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
 - 46 Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 831-842 [PMID: 30312391 DOI: 10.1093/ibd/izy313]
 - 47 Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens G, Rubin DT, Shafran I, Parfionovas A, Rogers R, Lirio RA, Vermeire S. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1353-1365 [PMID: 32876349 DOI: 10.1111/apt.16060]
 - 48 Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 831-842 [PMID: 30312391 DOI: 10.1093/ibd/izy313]
 - 49 Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C, Sands BE, Ghosh S. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2020 [PMID: 32964215 DOI: 10.1093/ibd/izaa236]
 - 50 Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-811 [PMID: 12755552 DOI: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008]
 - 51 Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-1324 [PMID: 12818276 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x]
 - 52 Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD012804 [PMID: 31828765 DOI: 10.1002/14651858.CD012804.pub2]
 - 53 Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 979-988 [PMID: 26755733 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv234]
 - 54 van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124 [PMID: 25602023 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju006]
 - 55 Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, Högenauer C, Koch R, Hermann J, Studnicka-Benke A, Weger W, Puchner R, Dejaco C. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 29-44 [PMID: 30643992 DOI: 10.1007/s00508-019-1448-y]
 - 56 Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M, Pineton de Chambrun G, Altwegg R, Gilletta C, Vuitton L, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Savoye G, Collins M, Goutorbe F, Brixi H, Bouguen G, Tavernier N, Boualit M, Amiot A, Abitbol V, Laharie D, Pariente B; PREGNANCY-GETAID study group. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 460-470 [PMID: 33345331 DOI: 10.1111/apt.16192]
 - 57 Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, Te Winkel B. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring

- outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 961-1001 [PMID: 32743663 DOI: 10.1093/humupd/dmaa022]
- 58 Caldera F, Ley D, Hayney MS, Farraye FA. Optimizing Immunization Strategies in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 123-133 [PMID: 32232388 DOI: 10.1093/ibd/izaa055]
- 59 Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, Chanchlani N, Butterworth J, Cooney R, Croft NM, Hart AL, Irving PM, Kok KB, Lamb CA, Limdi JK, Macdonald J, McGovern DP, Mehta SJ, Murray CD, Patel KV, Pollok RC, Raine T, Russell RK, Selinger CP, Smith PJ, Bowden J, McDonald TJ, Lees CW, Sebastian S, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut* 2021; 70: 865-875 [PMID: 33753421 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324388]
- 60 Casanova MJ, Chaparro M, Mínguez M, Ricart E, Taxonera C, García-López S, Guardiola J, López-San Román A, Iglesias E, Beltrán B, Sicilia B, Vera MI, Hinojosa J, Riestra S, Domènech E, Calvet X, Pérez-Calle JL, Martín-Arranz MD, Aldegue X, Rivero M, Monfort D, Barrio J, Esteve M, Márquez L, Lorente R, García-Planella E, de Castro L, Bermejo F, Merino O, Rodríguez-Pérez A, Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, Alcaín G, Domínguez-Cajal M, Muñoz C, Gomollón F, Fernández-Salazar L, García-Sepulcre MF, Rodríguez-Lago I, Gutiérrez A, Argüelles-Arias F, Rodríguez C, Rodríguez GE, Bujanda L, Llaó J, Varela P, Ramos L, Huguet JM, Almela P, Romero P, Navarro-Llavet M, Abad Á, Ramírez-de la Piscina P, Lucendo AJ, Sesé E, Madrigal RE, Charro M, García-Herola A, Pajares R, Khorrami S, Gisbert JP. Effectiveness and Safety of the Sequential Use of a Second and Third Anti-TNF Agent in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Eneida Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 606-616 [PMID: 31504569 DOI: 10.1093/ibd/izz192]
- 61 Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C, Olén O, Montgomery S, Halfvarson J; SWIBREG Study Group. Drug survival of anti-TNF agents compared with vedolizumab as a second-line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 471-483 [PMID: 33340426 DOI: 10.1111/apt.16193]
- 62 Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, Tréton X, Allez M, Bouhnik Y, Beaugerie L, Carbonnel F, Meyer A. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 948-957 [PMID: 32249966 DOI: 10.1111/apt.15706]
- 63 Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 837-848 [PMID: 31180729 DOI: 10.1080/1744666X.2019.1630273]
- 64 Hedin C, Halfvarson J. Should we use vedolizumab as mono or combo therapy in ulcerative colitis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 27-34 [PMID: 30060935 DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.002]
- 65 Alsoud D, Vermeire S, Verstockt B. Monitoring vedolizumab and ustekinumab drug levels in patients with inflammatory bowel disease: hype or hope? *Curr Opin Pharmacol* 2020; 55: 17-30 [PMID: 33039940 DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.002]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究

杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 程潭

杨凤娟, 程潭, 桂林医学院基础医学院人体解剖学教研室 广西壮族自治区桂林市 541199

谭宁, 桂林医学院科学实验中心 桂林医学院基础医学院人体解剖学教研室 广西壮族自治区桂林市 541199

张天禹, 桂林医学院附属医院泌尿外科 广西壮族自治区桂林市 541004

杨凤娟, 研究方向为肿瘤代谢。

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目, No. 81360326、81360377; 广西自然科学基金重点项目, No. 2015GXNSFDA139027.

作者贡献分布: 本文综述由杨凤娟、张天禹以及谭宁完成; 程潭审核。

通讯作者: 程潭, 主治医师, 541199, 广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院基础医学院人体解剖学教研室: chengt2080@glmc.edu.cn

收稿日期: 2021-04-09

修回日期: 2021-05-18

接受日期: 2021-06-18

在线出版日期: 2021-08-08

Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells

Feng-Juan Yang, Ning Tan, Tian-Yu Zhang, Tan Cheng

Feng-Juan Yang, Tan Cheng, Department of Human Anatomy, Basic Medical College, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ning Tan, Scientific Experiment Center, Department of Human Anatomy, Basic Medical College Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Tian-Yu Zhang, Department of Urology, the Affiliated Hospital, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Regional Fund Project of National Natural Science Foundation of China, No. 81360326 and No. 81360377; Key Projects of Guangxi Natural Science Foundation, No. 2015GXNSFDA139027.

Corresponding author: Tan Cheng, PhD, Attending Physician, Department of Human Anatomy, Basic Medical College, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. chengt2080@glmc.edu.cn

Received: 2021-04-09

Revised: 2021-05-18

Accepted: 2021-06-18

Published online: 2021-08-08

Abstract

Ferroptosis is a type of iron-dependent lipid peroxidation and reactive oxygen species (ROS)-induced regulatory cell death discovered in recent years, which is accompanied by the increase of ROS level and the decrease of antioxidant system components, such as glutathione peroxidase in enzyme antioxidants and glutathione in non-enzyme antioxidants. Glutathione (GSH) is the predominant low-molecular-weight antioxidant with a ubiquitous distribution inside the cell, and its steady-state level depends on the absorption rate of amino acid precursors, enzyme activity, recovery of glutathione disulfide, and the balance between oxidation and reduction. At present, targeted glutathione metabolism has been used in cancer treatment widely. Compared with combination therapy, GSH depletion as a single treatment strategy has a significant effect. Therefore, further understanding of the role of GSH in ferroptosis will provide new ideas and directions for cancer treatment.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ferroptosis; Reactive oxygen species; Glutathione peroxidase; Glutathione

Citation: Yang FJ, Tan N, Zhang TY, Cheng Tan. Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 901-907

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/901.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.901>

摘要

铁死亡是近年发现的一种铁依赖性脂质过氧化和活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的调节性细胞

死亡, 其发生过程中伴有ROS水平升高和抗氧化系统的下降--如酶抗氧化剂中谷胱甘肽过氧化物酶和非酶抗氧化剂中谷胱甘肽等。谷胱甘肽是细胞内普遍存在的低分子量抗氧化剂, 其稳态水平依赖于所需氨基酸前体吸收速率、酶活性、谷胱甘肽二硫化物的回收以及氧化还原之间的平衡等。目前, 靶向谷胱甘肽代谢已被广泛研究用于癌症治疗, 与组合疗法相比, 作为单一治疗策略的谷胱甘肽耗竭产生了显著的治疗效果。因此, 深入认识谷胱甘肽在铁死亡发生过程中的作用, 将为癌症治疗提供新的思路 and 方向。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁死亡; 活性氧; 谷胱甘肽过氧化物酶; 谷胱甘肽

核心提要: 谷胱甘肽(glutathione, GSH)作为一种生物体内重要的抗氧化剂, 其靶向代谢已被广泛研究用于癌症治疗, 进一步明确GSH在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用, 以其代谢的各个步骤为靶点制定具体的治疗策略, 将为肿瘤的治疗提供新的思路 and 方向。

文献来源: 杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 程潭. 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 901-907

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/901.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.901>

0 引言

2003年, Dolma等^[1]发现一种名为Erastin的新化合物, 其可能导致基因RAS突变的肿瘤细胞以不同于传统细胞凋亡的方式死亡。2008年, Yang等^[2]发现了RSL3和RSL5两种与Erastin具有相同作用的新化合物, 并确定这种新的细胞死亡可被铁螯合剂、去铁胺B甲磺酸盐和捕获过氧自由基的抗氧化剂维生素E所抑制, 证实这种形式的细胞死亡与细胞内铁和活性氧有关。2012年, Stockwell实验室将由依赖于铁和脂质活性氧积累引起的细胞死亡类型命名为铁死亡^[3]。

根据该实验室最初的研究, 铁死亡在形态学、生化和遗传水平上明显不同于其他类型的调节性细胞死亡, 如凋亡、坏死和自噬等, 铁死亡的形态学特征是特异性的线粒体皱缩、膜密度增加、线粒体嵴减少或消失^[3]; 细胞在发生铁死亡的同时还会释放信号分子(如HMGB1), 从而引起炎症反应; 铁死亡的生化特征主要有: (1)铁和活性氧的积累; (2)抑制胱氨酸谷氨酸逆向转运体(System Xc-)降低胱氨酸摄取、谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭与NADPH氧化增加; (3)MAPKs系统的激活等^[2], 其中GSH耗竭在铁死亡的发生过程中起着至关重要的作用。

GSH化学名为三肽γ-L-谷氨酰-L-胱氨酰甘氨酸, 是人体内最丰富的内源性抗氧化剂, 约90%的GSH储存于细胞浆中, 其余10%位于线粒体、细胞核和内质网中^[4]。GSH主要以三种形式存在, 分别为还原型GSH、谷胱甘肽二硫化物(glutathione disulphide, GSSG)和谷胱甘肽蛋白混合二硫化物。生理情况下, 还原型GSH比氧化型GSH即GSSG丰富10-100倍, GSH/GSSG氧化还原偶联不仅决定生物系统中的氧化还原状态, 还有许多其他功能, 如影响细胞周期进程、细胞死亡、转录因子活性等^[5]。

在这篇综述中, 我们主要讨论了GSH的稳态调控, GSH在铁死亡发生过程中的作用, 以及以GSH为靶点诱导肿瘤细胞发生铁死亡, 为肿瘤的治疗提供一种新思路。

1 铁死亡的调控机制

胞膜脂上的多聚不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)链易被活性氧(reactive oxygen species, ROS)氧化, 形成脂质过氧化物, 在铁离子的介导下, 脂质过氧化物转变成有毒的脂质自由基(LO·), 导致细胞膜脂的多聚不饱和脂肪酸破碎^[1], 引发细胞死亡。铁死亡主要受铁代谢途径、System Xc-/GPX4途径和脂质代谢途径的共同调控。

1.1 铁代谢途径的调节 铁对几乎所有生物的生存都是必不可少的, 因为它是一系列生化过程的辅助因子, 包括氧气储存、氧化磷酸化和细胞增殖所需的酶反应, 铁也是脂质过氧化物的积累和铁死亡的发生所必需的元素之一^[6]。因此, 铁的输出、排出、储存和流通量都会影响铁死亡的发生。当胞质中存在过量游离亚铁离子(Fe^{2+})时, 大量聚集的 Fe^{2+} 具有极强的氧化性, Fe^{2+} 容易与 H_2O_2 发生Fenton反应产生ROS而导致脂质过氧化和铁死亡的发生^[6]。循环铁以 Fe^{3+} 依附在转铁蛋白的形式存在, Fe^{3+} 通过膜上的转铁蛋白受体1 (transferrin receptor 1, TFR1)进入细胞, 然后定位于细胞内。在核内体中, 铁还原酶将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 。最后, 二价金属转运体1 (Divalent metal transporter 1, DMT1, 也称为SLC11A2)介导铁离子从核内体释放到不稳定的细胞质铁池中, 多余的铁储存在铁蛋白轻链多肽(ferritin light chain, FTL)与铁蛋白重链多肽1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)组成的铁储存蛋白复合物中。铁离子的出膜是由膜蛋白铁(也叫铁射流泵, 也称为SLC11A3)激动的, 其能将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 。病理状态下, 通过研究铁死亡经典诱导剂Erastin作用于人类癌细胞, 热休克预处理和过表达热休克蛋白B1可抑制TFR1表达, 蛋白激酶C介导的铁代谢主要转录因子铁反应元件结合蛋白2被抑制, 显著增加FTL与FTH1表达, 降低细胞内亚铁离子浓度和脂质活性氧的产生; 而血红素氧合酶-1能够通过补充细胞内铁离子及产生活性氧, 加速Erastin诱导的铁死亡^[7]。这表明, 铁蛋白调控和铁代谢稳态可能成

表 1 与铁死亡调控相关的作用物质及作用靶点

调控途径	作用物质	作用靶点	调控效应	参考文献
铁代谢途径	HSPB1	抑制TFRI	抑制胞内铁, 抑制铁死亡	[7]
	蛋白激酶C	抑制IREB2	增加FTL、FTH1表达, 抑制铁死亡	
	血红素氧合酶-1	分解血红素	补充胞内铁, 诱导铁死亡	
System Xc- /GPX4通路	P53、Erastin、柳氮磺胺吡啶	抑制SLC7A11	GSH合成障碍, 诱导铁死亡	[7,8]
	RSL3	抑制GPX4	诱导铁死亡	
脂质代谢途径	i-FSP1	抑制FSP1		[11]
	Ferrostatin	抑制ROS	抑制铁死亡	[3,13]
	Vitamin E	抑制OH		

HSPB1: 热休克预处理和过表达热休克蛋白B1; FSP1: 铁死亡抑制蛋白1; ROS: 活性氧。

为铁死亡机制的重要调节点。

1.2 System Xc-/GPX4通路调节 科学研究表明胱氨酸谷氨酸逆向转运体System Xc-/GPX4通路是铁死亡主要的发生途径之一^[2], 其中System Xc-对谷胱甘肽的合成至关重要。System Xc-是由机体细胞膜上SLC7A11和SLC3A2两个亚基组成的重要抗氧化体系, 可按1:1比例将细胞外胱氨酸摄取入胞内, 将谷氨酸排出至胞外, 胱氨酸进入细胞后被迅速还原成半胱氨酸, 参与胞内重要自由基清除剂GSH的合成^[8]。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPXs)家族有许多成员, 包括GPX1-GPX8, 其中GPX4在铁死亡中扮演着更加重要的角色。GPX4作为哺乳动物中修复脂质细胞氧化损伤的硒蛋白, 通过将底物GSH转化为GSSG的同时将细胞内毒性脂质过氧化物还原为无毒脂醇(L-OH)或将游离的H₂O₂转化为水, 保护细胞膜结构及功能不受过氧化物的干扰及损害^[9]。

研究发现^[8]p53可通过下调SLC7A11的表达从而抑制System Xc-吸收胱氨酸, 导致谷胱甘肽合成障碍, 谷胱甘肽又是GPXs发挥作用的必要辅助因子, 谷胱甘肽合成障碍将导致GPXs活性降低, 细胞抗过氧化能力降低, 脂质活性氧堆积, 引起细胞发生铁死亡; Erastin^[7]、柳氮磺胺吡啶^[8]等都是通过作用于System Xc-诱导细胞发生铁死亡。RSL3与Erastin都是铁死亡诱导剂, 两者均能引起脂质活性氧的上升, 但与Erastin的作用方式不同的是, RSL3能够直接抑制GPX4活性, 致细胞抗氧化能力下降, 脂质活性氧上升, 最终引起铁死亡^[8]。

1.3 脂质代谢途径调控 细胞膜或细胞器膜, 由于其富含多不饱和脂肪酸, 特别容易受到ROS损伤, 称为“脂质过氧化”, 脂质过氧化也是铁死亡发生所必须的元素之一。脂氧合酶的活性可以催化含有PUFA的磷脂发生过氧化反应, 促进铁死亡发生。基于CRISPR的遗传筛选确定了两种脂质代谢调节剂, 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3 (LPCAT3)和酰基辅酶A合成酶长链家族成员4 (ACSL4), 它们促进由GPX4抑制诱导的KBM7细胞发

生铁死亡; 应用脂质组学研究, 含有花生四烯酸(C20:4)或其延长产物肾上腺酸(C22:4)的磷脂酰乙醇胺(PE)是脂质氧化作用并驱使细胞朝向铁死亡发生的关键磷脂, 而ACSL4和LPCAT3参与多不饱和脂肪酸的生物合成和重塑, 通过补充花生四烯酸或其他多不饱和脂肪酸的细胞表现出对铁死亡的高灵敏, 执行铁死亡发生的重要步骤^[10]。研究人员Doll和Bersuker等^[11,12]发现线粒体凋亡诱导因子2能与脂质过氧化自由基清除剂一辅酶Q10协同作用抑制细胞铁死亡, 并将其更名为铁死亡抑制蛋白1 (ferroptosis-suppressor-protein 1, FSP1)。基于此, 研究发现^[11]iF-SPI可在过表达FSP1的GPX4基因缺失细胞系中抑制FSP1活性并促进脂质过氧化反应对细胞造成损伤(表1)。经典的自由基清除剂他汀类药物-Ferrostatin以及脂质过氧化物酶抑制剂-脂溶性抗氧化剂维生素E (Vitamin E)等均能通过影响脂质氧化过程实现对细胞发生铁死亡的调控^[3,13]。表1总结显示了与铁死亡调控相关的作用物质及作用靶点。

2 谷胱甘肽代谢平衡与铁死亡

在铁死亡涉及的System Xc-/GPX4通路中, System Xc-是参与GSH合成的重要转运体, GPX4通过催化GSH转化为GSSG发挥抗氧化作用, GSH处于该通路的中心。GSH作为体内重要的抗氧化剂, 可以清除ROS和活性氮, 也可以用作解毒剂发挥整合解毒作用。一般内源性抗氧化系统包括: (1)酶抗氧化剂, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和硫氧还蛋白; 和(2)非酶抗氧化剂, 包括GSH、维生素或其类似物(维生素A、C和E; 辅酶Q10; 和类黄酮)、矿物质(硒和锌), 以及代谢产物(胆红素和褪黑素)等^[14]。

作为消除活性氧的非酶系抗氧化体系, 谷胱甘肽的代谢平衡与铁死亡的发生关系密切。谷胱甘肽的合成是由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸在胞浆中通过两种ATP依赖的酶反应进行的。第一步(也是限制性的一步)是半

表 2 与谷胱甘肽代谢相关的抗癌药物及作用靶点

代表药物	作用靶点	药物作用直接靶点	作用癌症	参考文献
BSO	抑制GSH合成	GCL	乳腺癌	[23-25]
美法仑		与BSO协同作用	骨髓瘤	[27]
柳氮磺胺吡啶	降低GSH前体可用性	System Xc-	恶性胶质瘤	[7,8]
Erastin			结肠癌、遗传性平滑肉瘤、肾癌	[27]
2-AAPA	增加GSSG水平	GR	皮肤鳞癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌	[32]
NOV-002联合阿霉素、环磷酰胺		NOV-002: A formulation of GSSG	乳腺癌	[33]

BSO: 丁硫氨酸磺酰亚胺; GSH: 谷胱甘肽; GCL: γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; GR: 谷胱甘肽还原酶。

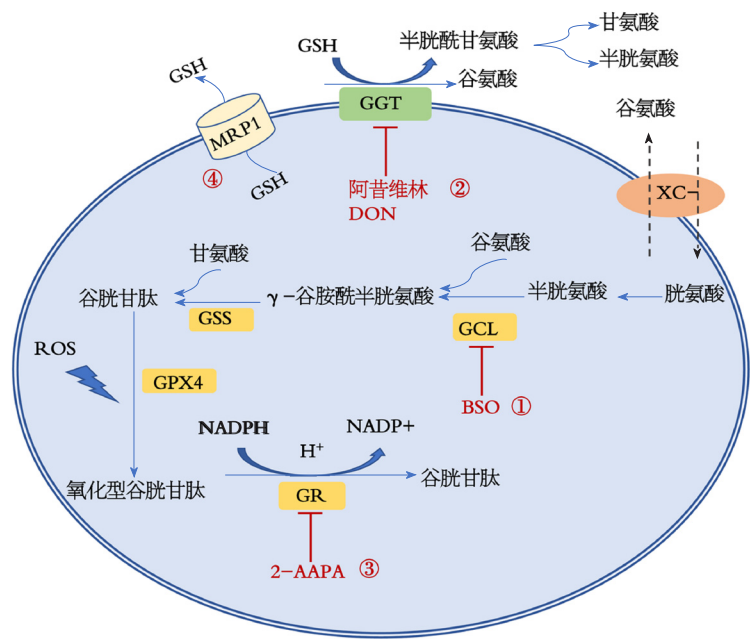


图 1 谷胱甘肽(glutathione, GSH)的代谢以及GSH稳态调控在肿瘤治疗中的应用^[4]。胱氨酸经System Xc-入胞后, 与谷氨酸及甘氨酸经过两步限制性反应生成GSH; GSH在GPX4的作用下生成谷胱甘肽二硫化物(glutathione disulphide, GSSG); GSSG在谷胱甘肽还原酶以及NADPH提供的H⁺介导下转化为GSH。MRP1及GGT介导GSH的出胞及分解。图中也显示了通过药物作用于GSH代谢的不同步骤, 研究GSH稳态调控在肿瘤治疗中的应用。GSH: 谷胱甘肽; MRP1: 多药耐药蛋白1; ROS: 活性氧; GCL: γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶; GSS: 谷胱甘肽合成酶GGT: γ -谷氨酰转氨酶; GR: 谷胱甘肽还原酶; GPX4: GSH过氧化物酶4; GSSG: 氧化型谷胱甘肽。(1): 抑制GSH合成; (2): 降低GSH前体可用性; (3): 增加GSSG水平; (4): 促进GSH外排。

胱氨酸与谷氨酸结合形成 γ -谷氨酰半胱氨酸, 该反应由 γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶(GCL)催化。在第二个反应中, 谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSS)将甘氨酸添加到 γ -谷氨酰半胱氨酸中并产生GSH。半胱氨酸残基是GSH发挥还原作用的主要结构。半胱氨酸残基的存在使得GSH被非酶自由基或ROS/RNs氧化为GSSG, 并由属于谷胱甘肽过氧化物酶家族的酶进行酶促氧化。GSSG的积累对细胞具有潜在的毒性, 因为它起着助氧化剂的作用, 与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP/NADPH)和硫氧还蛋白(Trx(SH)₂/TrxSS)系统一起, GSH/GSSG氧化还原偶决定了生物系统的氧化还原状态^[5], GSSG通过谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)迅速还原成GSH, 这一步需要由NADPH提供H⁺, 而NADPH主要由戊糖磷酸途径(PPP)的氧化支链产生^[5,15]。 γ -谷氨酰转氨酶

(glutamyltransferase, GGT)是一种膜结合酶, 催化细胞外GSH的降解, 有利于合成细胞内GSH所需的组分谷氨酸和半胱氨酸。该途径又称 γ -谷氨酰循环, 是从头生物合成途径的一种替代途径, 在维持细胞内GSH和半胱氨酸方面起着重要作用。特异性转运体可以将GSH降解产生的所有氨基酸带回细胞内(图1)。特别是System Xc-对于胱氨酸的摄取、半胱氨酸的氧化形式和用于GSH从头合成的限速底物是必不可少^[8]。最近, 已有新的酶已被证明在细胞质中降解GSH, 扩大GSH周转的复杂性^[15]。

适度的ROS水平可以通过激活信号通路来支持生存和增殖, 从而在应激性肿瘤微环境中促进肿瘤生长, 然而过量的ROS积累、适当的清除机制的失效或抗氧化剂的缺乏都会导致生物分子的严重损伤, 从而引发细胞死亡^[16]。过量的ROS能够与富含PUFA的质膜发生反

应, 在铁离子的介导下生成有毒性的脂质自由基, 诱导质膜破碎, 发生铁死亡。由于ROS对肿瘤细胞起双重作用, GSH对氧化应激和癌症的发生和发展的影响也很复杂。它在致癌物的清除和解毒中起着至关重要的作用^[4], 而这一途径的改变可以对细胞存活产生深远影响, 另一方面, 研究表明^[16]肿瘤细胞中GSH水平的升高能够及时清除过多的ROS, 避免细胞发生铁死亡, 保护骨髓瘤、乳腺癌以及结肠癌细胞等, 使它们对几种化疗药物产生耐药性并促进肿瘤细胞发生远处转移。

3 癌症中的谷胱甘肽代谢调控

由于线粒体功能紊乱、代谢改变和频繁的基因突变, 癌细胞中ROS的产生显著增加, 导致大量氧化蛋白、DNA损伤和脂质的积累。因此, 作为一种适应性反应, 癌细胞体内GSH水平也随之升高。GSH稳态取决于GSH合成限速酶活性、前体氨基酸吸收速率以及GSH/GSSG稳态平衡等。

NRF2是细胞对抗应激反应的关键调节器。在细胞核中, NRF2与其它蛋白结合后能够促进靶抗氧化基因的转录, 其中包括GCL。GCL是一种由73kd催化亚基(GCLc)和31kd调节亚基(GCLm)组成的异二聚体^[4]。GCLm空突变体小鼠细胞中GSH含量<25%, 但其存活率令人惊讶。相反, GCLm的高表达被发现与乳腺癌的治疗抵抗有关。此外, 在肉瘤、乳腺癌和淋巴瘤小鼠模型中, GCLm突变导致肿瘤发生延迟, 使GCLm成为对抗这些癌症化疗耐药的有效药物靶点^[17]。低氧诱导因子1通路在缺氧条件下激活GCL表达和GSH合成, 促进化疗后乳腺癌干细胞的聚集^[18]。在卵巢透明细胞癌中, 肝细胞核因子-1 β 是一种转录因子, 在器官发生中起重要作用, 在多种癌症类型中过表达, 研究显示^[19]其能够调节GCL表达, 扩展了与氧化应激相关的谷胱甘肽合成因子的网络。GCL介导GSH合成的第一步, 其活性也受产物GSH的反馈抑制调节。GSS酶参与催化GSH从头合成的第二步, 不受GSH反馈抑制的调控。然而, GSS活性在某些疾病条件下也很重要, 在某些疾病条件下, GSS酶活性降低会导致 γ -谷氨酰半胱氨酸的积累, 可通过 γ -谷氨酰环转移酶转化为5-氧代丙烷, 引起严重的溶血性贫血、代谢性酸中毒和中枢神经系统损伤^[20]。目前, GSS在癌症中的作用尚未被详细研究, 也很少有研究发现GSS活性的抑制剂和调节因子, 这仍然是一个活跃的研究领域, 有助于探索GSS作为癌细胞可能的治疗靶点。

除了从头合成外, 肿瘤细胞增加GSH含量的另一种方法是上调PPP^[21]。GSSG通常在面临高水平氧化应激的肿瘤细胞中积累, 对细胞有潜在的毒性, 但癌细胞通常含有较高的GR活性, 使GSH维持还原状态, 该过程需要

PPP氧化支链产生的NADPH提供H⁺。

GGT催化细胞外GSH的降解, 有利于合成细胞内GSH所需的组分谷氨酸和半胱氨酸, GGT活性在几种肿瘤类型中上调, 其表达与乳腺癌和肾癌患者的治疗抵抗和不良预后相关。GSH在肿瘤微环境中的关键作用也正在显现, 特别是, 癌症相关的成纤维细胞(CAFs)显示, 以依赖谷胱甘肽的方式减少肿瘤细胞中基因毒性剂的积累, CAFs能够释放高水平的硫醇, 包括谷胱甘肽和半胱氨酸, 增加了肿瘤细胞内GSH水平, 抵消药物介导的氧化应激和凋亡反应^[22]。

4 谷胱甘肽稳态在肿瘤治疗中的应用

许多癌症类型, 包括肝、肺、乳腺和结肠癌, 显示出相对于正常组织的GSH水平升高, 并利用GSH的解毒能力来抵消抗肿瘤药物的活性^[4]。因此, GSH系统引起了研究者的注意, 并提出了一些旨在减少细胞内GSH的策略, 以阻止肿瘤细胞的生长, 提高现有抗癌治疗的效率。

4.1 抑制GSH的合成 降低GSH水平最直接的策略是使用丁硫氨酸磺酰亚胺(L-buthionine-S, R-sulfoximine, BSO), BSO是GSH合成的第一步也是限制性一步所需的酶, 即GCL的不可逆抑制剂。虽然BSO在抑制大多数癌细胞的增殖方面不是很有效, 但有研究表明^[23]BSO降低了MMTV-PyMT小鼠的乳腺肿瘤负担, 并提高了常用抗癌药物顺铂和卡铂的疗效^[24,25]。由BSO引起的GSH耗竭引起了铁死亡, 诱导铁死亡可能至少部分解释了GSH耗竭与抗癌药物的协同作用, 并可能应用于规避某些肿瘤细胞典型的抗凋亡能力^[22]。美法仑是一种常用于治疗多发性骨髓瘤的烷基化剂^[26], 在临床前的体内模型中, BSO增强了美法仑的功效。目前, 已在一些癌症患者中进行了BSO和美法仑的组合治疗临床实验。然而, BSO的半衰期短^[3], 这需要延长输注时间以维持BSO稳定的血药浓度, 并且在某些临床研究中观察到白细胞减少症和血小板减少症的增加可能会限制BSO在临床治疗中的使用。

4.2 降低GSH前体的可用性 降低GSH水平的另一种方法是降低GSH前体的可用性^[4]。一个确定的靶点是胱氨酸谷氨酸逆向转运体System Xc-, 其抑制降低了胱氨酸的摄取, 因此降低了GSH水平^[8]。Xc-抑制物柳氮磺吡啶在I/II期研究中用于治疗进展期恶性胶质瘤, 但由于缺乏反应和严重毒性, 该研究早就终止了^[27]。最近, 另一种Xc-抑制剂, Erastin, 被证明能增强结肠癌细胞系中凋亡诱导因子肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的作用^[28]。Erastin还通过诱导铁死亡有效地杀死遗传性平滑肌瘤病和肾癌细胞, 其特征是富马酸水合酶(FH)失活^[29]。与BSO类似, 对胱氨酸输入的抑制激活了铁死亡, 被认为有助于降低肺癌细胞对放疗的抵抗力^[30]。GSH经GGT

降解后, 细胞也可获得GSH前体. GGT的许多抑制剂已被生产和测试, 如阿昔维林和6-重氮-5-氧代-去甲亮氨酸(DON), 但是因为毒性问题阻止了其在体内的使用^[31].

4.3 增加GSSG水平 GSH可缓冲多种抗癌药物产生的氧化应激, 形成GSSG^[32], 增加GSSG的细胞内浓度被认为是诱导肿瘤细胞死亡的一个好方法^[4]. GSSG被GR迅速还原为GSH, 以防止GSSG的积累而导致氧化还原介导的细胞死亡^[5]. 不可逆GR抑制剂2-AAPA的治疗使一些癌细胞系对X射线辐射敏感, 并与GSSG和总二硫化物的大量增加相关^[32]. 抑制PPP的第一种酶, 即葡萄糖6磷酸脱氢酶, 增加体内的氧化应激水平, 阻止体内头颈部鳞状细胞的生长, 并使顺铂耐药细胞重新对其敏感^[21]. 在一项II期研究中^[33], NOV-002还与阿霉素和环磷酰胺联合用于乳腺癌患者, 显示病理完全缓解率增加.

4.4 促进GSH的外排 细胞内GSH的稳态不仅由GSH的合成速率维持, 还由其通过质膜转运体的输出维持^[15]. 因此, 促进GSH的外排可以降低GSH的含量, 使癌细胞对化疗敏感. ATP结合盒(ABC)-家族转运蛋白多药耐药蛋白1 (multidrug resistance protein 1, MRP1)在多种肿瘤类型中上调, 并与多药耐药相关, 它也负责GSH的外排^[34]. 正如Dixon^[35]研究小组最近所证实的那样, 表达高水平MRP1的细胞对促凋亡药物的敏感性较低, 但与此同时, 它们对促铁死亡药物的敏感性更高. 我们已经证明^[36], 在营养缺乏的情况下, 癌细胞系通过MRP1使GSH外排增加, 从而调节自噬的激活. 限制热量摄入或断续禁食是目前备受关注的提高抗癌治疗效果的有效方案, 并取得了令人鼓舞的结果. 验证这种方法是否对MRP1水平高的肿瘤特别有效, 即这种肿瘤可能比MRP1水平低的肿瘤失去更多的GSH, 并且对氧化应激更敏感(表2: 总结显示了与谷胱甘肽代谢相关的抗癌药物及作用靶点).

5 结论

铁死亡作为新发现的调节性细胞死亡类型中的一种, 其机制是胞内氧化还原系统的失衡. 铁死亡已被证明与人类神经系统疾病的发生密切相关, 更在抑制某些肿瘤细胞的生长过程中发挥了关键作用. GSH作为一种生物体内重要的抗氧化剂, 人们早就知道它在癌细胞中的解毒反应, 其靶向代谢也已被广泛研究用于癌症治疗. 进一步明确GSH在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用, 以其代谢的各个步骤为靶点制定具体的治疗策略, 将为肿瘤的治疗提供新的思路 and 方向.

6 参考文献

- 1 Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003; 3: 285-

- 296 [PMID: 12676586 DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3]
- 2 Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol* 2008; 15: 234-245 [PMID: 18355723 DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010]
- 3 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
- 4 Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR. Targeting Glutathione Metabolism: Partner in Crime in Anticancer Therapy. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31426306 DOI: 10.3390/nu11081926]
- 5 Hanschmann EM, Godoy JR, Berndt C, Hudemann C, Lillig CH. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins--molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 1539-1605 [PMID: 23397885 DOI: 10.1089/ars.2012.4599]
- 6 Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2195-2209 [PMID: 27048822 DOI: 10.1007/s00018-016-2194-1]
- 7 Manz DH, Blanchette NL, Paul BT, Torti FM, Torti SV. Iron and cancer: recent insights. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1368: 149-161 [PMID: 26890363 DOI: 10.1111/nyas.13008]
- 8 Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, Massie A, Smolders I, Methner A, Pergande M, Smith SB, Ganapathy V, Maher P. The cystine/glutamate antiporter system x(c)- in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 522-555 [PMID: 22667998 DOI: 10.1089/ars.2011.4391]
- 9 Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156: 317-331 [PMID: 24439385 DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010]
- 10 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayr H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]
- 11 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
- 12 Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, Roberts MA, Tong B, Maimone TJ, Zoncu R, Bassik MC, Nomura DK, Dixon SJ, Olzmann JA. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 2019; 575: 688-692 [PMID: 31634900 DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2]
- 13 Angeli JPF, Shah R, Pratt DA, Conrad M. Ferroptosis Inhibition: Mechanisms and Opportunities. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38: 489-498 [PMID: 28363764 DOI: 10.1016/j.tips.2017.02.005]
- 14 Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol* 2015; 6: 183-197 [PMID: 26233704 DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.008]
- 15 Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione

- metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134: 489-492 [PMID: 14988435 DOI: 10.1093/jn/134.3.489]
- 16 Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol* 2018; 217: 2291-2298 [PMID: 29915025 DOI: 10.1083/jcb.201804161]
 - 17 Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med* 2009; 30: 42-59 [PMID: 18601945 DOI: 10.1016/j.mam.2008.05.005]
 - 18 Lu H, Samanta D, Xiang L, Zhang H, Hu H, Chen I, Bullen JW, Semenza GL. Chemotherapy triggers HIF-1-dependent glutathione synthesis and copper chelation that induces the breast cancer stem cell phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E4600-E4609 [PMID: 26229077 DOI: 10.1073/pnas.1513433112]
 - 19 Lopes-Coelho F, Gouveia-Fernandes S, Gonçalves LG, Nunes C, Faustino I, Silva F, Félix A, Pereira SA, Serpa J. HNF1 β drives glutathione (GSH) synthesis underlying intrinsic carboplatin resistance of ovarian clear cell carcinoma (OCCC). *Tumour Biol* 2016; 37: 4813-4829 [PMID: 26520442 DOI: 10.1007/s13277-015-4290-5]
 - 20 Ke HL, Lin J, Ye Y, Wu WJ, Lin HH, Wei H, Huang M, Chang DW, Dinney CP, Wu X. Genetic Variations in Glutathione Pathway Genes Predict Cancer Recurrence in Patients Treated with Transurethral Resection and Bacillus Calmette-Guerin Instillation for Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4104-4110 [PMID: 25851338 DOI: 10.1245/s10434-015-4431-5]
 - 21 Li B, Qiu B, Lee DS, Walton ZE, Ochocki JD, Mathew LK, Mancuso A, Gade TP, Keith B, Nissim I, Simon MC. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature* 2014; 513: 251-255 [PMID: 25043030 DOI: 10.1038/nature13557]
 - 22 Wang W, Kryczek I, Dostál L, Lin H, Tan L, Zhao L, Lu F, Wei S, Maj T, Peng D, He G, Vatan L, Szeliga W, Kuick R, Kotarski J, Tarkowski R, Dou Y, Rattan R, Munkarah A, Liu JR, Zou W. Effector T Cells Abrogate Stroma-Mediated Chemoresistance in Ovarian Cancer. *Cell* 2016; 165: 1092-1105 [PMID: 27133165 DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.009]
 - 23 Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M, Gorrini C, Lee KC, Yung KY, Brenner D, Knobbe-Thomsen CB, Cox MA, Elia A, Berger T, Cescon DW, Adeoye A, Brüstle A, Molyneux SD, Mason JM, Li WY, Yamamoto K, Wakeham A, Berman HK, Khokha R, Done SJ, Kavanagh TJ, Lam CW, Mak TW. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell* 2015; 27: 211-222 [PMID: 25620030 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.019]
 - 24 Rocha CR, Garcia CC, Vieira DB, Quinet A, de Andrade-Lima LC, Munford V, Belizário JE, Menck CF. Glutathione depletion sensitizes cisplatin- and temozolomide-resistant glioma cells in vitro and in vivo. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1727 [PMID: 25880094 DOI: 10.1038/cddis.2015.101]
 - 25 Fath MA, Ahmad IM, Smith CJ, Spence J, Spitz DR. Enhancement of carboplatin-mediated lung cancer cell killing by simultaneous disruption of glutathione and thioredoxin metabolism. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6206-6217 [PMID: 21844013 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0736]
 - 26 Tagde A, Singh H, Kang MH, Reynolds CP. The glutathione synthesis inhibitor buthionine sulfoximine synergistically enhanced melphalan activity against preclinical models of multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2014; 4: e229 [PMID: 25036800 DOI: 10.1038/bcj.2014.45]
 - 27 Robe PA, Martin DH, Nguyen-Khac MT, Artesi M, Deprez M, Albert A, Vanbelle S, Califice S, Bredel M, Bours V. Early termination of ISRCTN45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults. *BMC Cancer* 2009; 9: 372 [PMID: 19840379 DOI: 10.1186/1471-2407-9-372]
 - 28 Lee YS, Lee DH, Jeong SY, Park SH, Oh SC, Park YS, Yu J, Choudry HA, Bartlett DL, Lee YJ. Ferroptosis-inducing agents enhance TRAIL-induced apoptosis through upregulation of death receptor 5. *J Cell Biochem* 2019; 120: 928-939 [PMID: 30160785 DOI: 10.1002/jcb.27456]
 - 29 Kerins MJ, Milligan J, Wohlschlegel JA, Ooi A. Fumarate hydratase inactivation in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer is synthetic lethal with ferroptosis induction. *Cancer Sci* 2018; 109: 2757-2766 [PMID: 29917289 DOI: 10.1111/cas.13701]
 - 30 Pan X, Lin Z, Jiang D, Yu Y, Yang D, Zhou H, Zhan D, Liu S, Peng G, Chen Z, Yu Z. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis. *Oncol Lett* 2019; 17: 3001-3008 [PMID: 30854078 DOI: 10.3892/ol.2019.9888]
 - 31 Joyce-Brady M, Hiratake J. Inhibiting Glutathione Metabolism in Lung Lining Fluid as a Strategy to Augment Antioxidant Defense. *Curr Enzym Inhib* 2011; 7: 71-78 [PMID: 22485086 DOI: 10.2174/157340811796575308]
 - 32 Zhao Y, Seefeldt T, Chen W, Carlson L, Stoeber A, Hanson S, Foll R, Matthees DP, Palakurthi S, Guan X. Increase in thiol oxidative stress via glutathione reductase inhibition as a novel approach to enhance cancer sensitivity to X-ray irradiation. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 176-183 [PMID: 19397999 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.022]
 - 33 Montero AJ, Diaz-Montero CM, Deutsch YE, Hurley J, Koniaris LG, Rumboldt T, Yasir S, Jorda M, Garret-Mayer E, Avisar E, Slingerland J, Silva O, Welsh C, Schuhwerk K, Seo P, Pegram MD, Glück S. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 215-223 [PMID: 22138748 DOI: 10.1007/s10549-011-1889-0]
 - 34 Munoz M, Henderson M, Haber M, Norris M. Role of the MRP1/ABCC1 multidrug transporter protein in cancer. *IUBMB Life* 2007; 59: 752-757 [PMID: 18085475 DOI: 10.1080/15216540701736285]
 - 35 Cao JY, Poddar A, Magtanong L, Lumb JH, Mileur TR, Reid MA, Dovey CM, Wang J, Locasale JW, Stone E, Cole SPC, Carette JE, Dixon SJ. A Genome-wide Haploid Genetic Screen Identifies Regulators of Glutathione Abundance and Ferroptosis Sensitivity. *Cell Rep* 2019; 26: 1544-1556.e8 [PMID: 30726737 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.043]
 - 36 Desideri E, Filomeni G, Ciriolo MR. Glutathione participates in the modulation of starvation-induced autophagy in carcinoma cells. *Autophagy* 2012; 8: 1769-1781 [PMID: 22964495 DOI: 10.4161/auto.22037]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用

夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹

夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹, 温岭市第一人民医院感染科 浙江省温岭市 317500

夏晨曦, 主管护师, 研究方向为感染科临床护理、护理管理。

作者贡献分布: 此课题由夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹设计; 研究过程由夏晨曦, 李兴兴操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吴晨丹提供; 数据分析由郑莹完成; 本论文写作由夏晨曦完成。

通讯作者: 夏晨曦, 主管护师, 317500, 浙江省温岭市城西街道川安南路333号, 温岭市第一人民医院感染科. shanhaohuanxin@163.com

收稿日期: 2021-04-12

修回日期: 2021-05-09

接受日期: 2021-05-24

在线出版日期: 2021-08-08

Application of whole-closed-loop nursing model of “integration of medical and nursing care-quaternary linkage” in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis

Chen-Xi Xia, Xing-Xing Li, Ying Zheng, Chen-Dan Wu

Chen-Xi Xia, Xing-Xing Li, Ying Zheng, Chen-Dan Wu, Department of Infectious Diseases, Wenling First People's Hospital, No. 333 Chuan'an South Road, Chengxi Street, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Chen-Xi Xia, Nurse in Charge, Department of Infectious Diseases, Wenling First People's Hospital, No. 333 Chuan'an South Road, Chengxi Street, Wenling 317500, Zhejiang Province, China. shanhaohuanxin@163.com

Received: 2021-04-12

Revised: 2021-05-09

Accepted: 2021-05-24

Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

Due to the long course of decompensated hepatitis B liver

cirrhosis and the shortage of hospital beds, most of such patients need to receive medical care at home or in the community or elderly care center after their condition is stable. Therefore, an integrated care model involving the hospital, community, family, and institution is essential to the recovery of patients.

AIM

To evaluate the effect of the whole- closed-loop nursing model of “integration of medical care and nursing care-quaternary linkage” in patients with decompensated hepatitis B liver cirrhosis.

METHODS

This study is a single-center, prospective, randomized controlled study. The subjects of the study were 100 decompensated patients with hepatitis B cirrhosis who were discharged from the hospital after completing the in-hospital treatment from July 2019 to July 2020. They were randomized into either a routine care group (50 cases) or a novel care group (50 cases). The routine group received routine continuation care, and the novel care group implemented the whole-closed-loop nursing model of “integration of medical care and nursing care-quaternary linkage”. The medication compliance and complications of the two groups were recorded, and changes in emotional state, social support, disease uncertainty, quality of life, and self-management behavior were observed before and 3 mo after the intervention.

RESULTS

The overall medication compliance rate of the novel care group (98.00%) was significantly higher than that of the routine care group (84.00%), and the complication rate (10.00%) was significantly lower than that of the routine care group (26.00%) ($P < 0.05$). The scores of stress-anxiety, depression-frustration, confusion-confusion, anger-hostility, and fatigue-sluggishness on the Profile of Mood

States scale were lower, and the energy-vitality score was significantly higher in the novel care group than in the routine care group ($P < 0.05$). SSRS and WHOQOL-BREF scores as well as the scores of each dimension of the self-management behavior scale were significantly higher in the novel care group than in the routine care group, and the MUIS-A score was significantly lower than that of the routine care group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The whole-closed-loop nursing model of “integration of medical and nursing care-quaternary linkage” is highly feasible for decompensated patients with hepatitis B cirrhosis, and it is conducive to improving patient medication compliance, social support, mood state, and self-management behavior, reducing disease uncertainty, improving quality of life, and reducing complications.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B liver cirrhosis; Decompensation; Combination of medical and nursing care-quaternary linkage; Integrated care; Whole-closed-loop care model

Citation: Xia CX, Li XX, Zheng Y, Wu CD. Application of whole-closed-loop nursing model of “integration of medical and nursing care-quaternary linkage” in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(15): 908-914
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/908.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.908>

摘要

背景

由于乙型肝炎肝硬化失代偿病程长、病情迁延难愈,加之医院床位紧张,大部分患者病情稳定后需在家庭、社区或养老机构接受医疗护理,故做好医院-社区-居家-机构一体化的照护模式对患者的康复至关重要。

目的

评估“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用效果。

方法

本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究,研究对象为2019-07/2020-07在本院完成院内治疗后正常出院的100例乙型肝炎肝硬化失代偿患者,按照电脑随机数字表法分为两组。常规组(50例)接受常规延续性护理,护理组(50例)实施“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式。统计两组用药依从性及并发症,并观察干预前、干预3个月后情绪状态、社会支持、疾病不确定感、生活质量及自我管理行为的变化。

结果

护理组用药总依从性(98.00%)比常规组(84.00%)高,并发症发生率(10.00%)比常规组(26.00%)低(P 均 < 0.05);护理组干预后简明心境问卷(profile of mood states, POMS)量表中紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意及疲乏-迟钝评分均比常规组低,精力-活力评分比常规组高(P 均 < 0.05);护理组干预后社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)、世界卫生组织生存质量测定量表简表(world health organization quality of life scale brief, WHOQOL-BREF)及自我管理行为量表各维度评分比常规组高,疾病不确定感量表(mishel uncertainty in illness scale for adult, MUIS-A)评分比常规组低(P 均 < 0.05)。

结论

“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式用于乙型肝炎肝硬化失代偿患者中具有较高的可行性,有利于提升患者用药依从性及社会支持度,改善情绪状态、自我管理行为,减轻疾病不确定感,提高后续的生活质量,减少并发症。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 失代偿; 医养结合-四元联动; 整合照护; 全流程闭环护理模式

核心提要: 本研究将“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式用于乙型肝炎肝硬化失代偿患者中,发现该模式可改善患者生活质量、自我管理能力,提升社会支持度、依从性,减轻疾病不确定感,具有一定推广性。

文献来源: 夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹. “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(15): 908-914

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/908.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i15.908>

0 引言

肝硬化是一种主要由酒精性肝炎、病毒性肝炎、代谢障碍等基础疾病诱发的慢性进行性肝病,其中乙型肝炎肝硬化较为常见。患者发病早期多无明显症状,肝功能尚可代偿,但随着病情不断加重,失代偿期患者处于高分解代谢状态,肝脏出现弥漫性损伤、肝功能衰竭,并伴有门脉高压、腹腔积液等并发症^[1,2]。由于本病治疗周期长、病情迁延难愈,医院床位难以满足患者长期住院需求,当症状相对稳定后,大部分患者选择出院居家康复。但此阶段患者并发症多、病情变化快、对照顾者照护技能要求高,加之一些医疗机构常忽略该类患者出

院后的持续管理,导致患者再入院、病情加重等现象屡见不鲜^[3]。近年来,国务院发布了一系列文件,指出当前有限的医养服务资源、医疗卫生资源及相对独立的服务体系难以满足患者需求,故如何为患者提供医养结合服务尤为迫切^[4]。“医养结合-四元联动”是指依托“互联网+”信息平台,根据患者需求合理调配医养资源,建立医院、社区、家庭、机构四元联动的开放型资源共享机制,推行整合照护与联动照护^[5]。国内有研究报道^[6]，“医养结合-四元联动”整合照护有助于提升晚期肝癌患者的社会支持,减轻负性情绪,但关于该模式对改善患者生活质量、自我管理行为等方面的效果尚不明确,且未见关于该模式在乙型肝炎肝硬化中效果的报道。乙型肝炎肝硬化养护机构是医院相关科室与患者间的重要桥梁,若在此基础上开展全流程闭环护理模式,可提升医养结合机构效率,促进该模式良性健康发展,且医养机构为护理人员配备必要的处置措施,有助于提升其应急处理能力与观察能力,进而为患者提供优质的医疗服务,避免因突发上消化出血等事件而危及患者生命。为进一步分析该照护模式的可行性及推广性,本院与社区卫生服务中心合作,将社会服务部作为枢纽关节点,建立“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式,重点探讨该照护模型对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者自我管理能力、治疗依从性、生活质量、并发症等的影响,旨在为患者提供可靠的院外照护。现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2019-07/2020-07在本院完成院内治疗后正常出院的100例乙型肝炎肝硬化失代偿患者,根据入院顺序进行编号,采用电脑随机数字表法分为两组。常规组50例,男31例,女19例;年龄25-75岁,平均(51.02±5.16)岁;病程5-11年,平均(8.65±2.25)年;平均住院天数(30.26±5.16)d;Child评分:A级36例,B级14例;文化程度:初中及以下13例,高中或中专23例,大学及以上14例。护理组50例,男33例,女17例;年龄22-77岁,平均(52.39±4.46)岁;病程4-12年,平均(9.03±1.21)年;平均住院天数(32.03±4.16)d;Child评分:A级33例,B级17例;文化程度:初中及以下16例,高中或中专22例,大学及以上12例。两组一般资料均衡性良好($P>0.05$),可对比。本研究符合《世界医学学会赫尔辛基宣言》中相关要求,并获得本医院伦理委员会批准开展。

入选标准 (1)纳入标准:符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[7]、《肝硬化诊治指南》^[8]中相关诊断标准,且病情处于失代偿期;年龄 >18 岁;住院天数 >15 d;病情稳定可出院;意识清楚,具有一定的理解能力及沟通

能力;长期居住于医疗所属辖区;自愿签署知情同意书。(2)排除标准:肝功能Child评分为C级;伴有自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝病、肝肾综合征及原发性肝癌;合并神经精神疾病,如痴呆、抑郁症、癫痫等,无法配合本研究;伴有甲、丙、丁、戊型等病毒感染及重叠感染;合并重要器官严重功能障碍;妊娠期及哺乳期;甲状腺功能疾病、风湿免疫性疾病、活动性消化道出血、肝性脑病。

1.2 方法

1.2.1 常规组:常规组实施常规延续性护理,即:(1)出院前3 d至出院日,护理人员指导患者家属掌握合理用药、饮食方案;(2)出院后72 h内,通过电话方式对患者进行2次随访,确定初次上门随访时间,并了解病情进展情况及出现的问题;上门随访时,示范相关护理技能,解决院外护理中遇到的问题;若患者转至养老院等机构,则后续随访与机构直接联系。

1.2.2 护理组:护理组开展“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式,具体措施如下:(1)组织架构。①构建社区服务部团队。各社区成立由健康管理师、全科医生、家庭护士组成的社区服务部。社区服务部负责全程维护患者的电子档案(联系方式、病情、治疗方案等),并对患者开展并发症观察、肝功能等常规复查;下设家庭护士1个办公室,负责医养服务的线下实地转诊及线上信息传递的对接工作。②医院。为“医养结合-四元联动”提供综合性医疗支持,医护人员负责患者的生活照顾及医疗护理。③社区。与周边养老机构及社区卫生服务中心签订协议,形成医养结合协议运作模式,建立慢性病管理、双向转诊绿色通道、疑难会诊、人员培训及业务指导等运行机制。④机构。以养护为主,以医为辅,院内分为居家、干部、舒缓及康复4个医养区。⑤家庭。家庭护士通过电话、微信媒介、上门等方式掌握患者的医疗护理需求,并实施居家护理;(2)设计“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理平台。建立信息化平台,平台分为医护端与患者端,由社区、机构、医院等相关人员帮助患者安装APP。患者端可自行点击需要服务项目,由社区服务部安排人员提供相应的护理服务。医护端可通过推送疾病健康知识、各种评估量表全面评估患者病情,动态了解其需求,并通过评估结果对患者进行分级照护;(3)完善四元联动间转诊机制。①患者上转。社区居家乙型肝炎肝硬化失代偿患者需常规返院复查或进一步诊疗时,社区卫生服务中心首诊后,将病历信息通过APP平台远程上传至医院系统,帮助患者进行网上预约检查及挂号、上传健康信息等,并通过平台共享数字化检验、检查报告。②患者下转。当患者复查结束或在院内治疗后病情稳定后,帮助患者办

表 1 两组用药依从性对比($n=50$, 例(%))

分组	完全依从	部分依从	不依从	总依从
常规组	12(24.00)	30(60.00)	8(16.00)	42(84.00)
护理组	25(50.00)	24(48.00)	1(2.00)	49(98.00)
χ^2 值				5.983
P 值				0.031 ^a

^a采用Fisher精确检验。

理出院,生成出院病历及电子档案。社会服务部通过患者及家属、责任护士、主管医生就出院去向达成共识,并将患者信息调入社区或机构界面,即可进入连续性医疗护理模式;(4)医院资源整合。在服务机构或社区活动室内,由专科医护人员对患者、家属、照顾者进行技能培训,包括家庭情感支持、运动锻炼、健康生活习惯、饮食管理、心理疏导及照顾者负担缓解等,每次培训30 min, 1-2次/月;(5)全流程闭环护理模型。以四元联动信息化平台为媒介,以社会服务部为中心,合理调配医养资源,实现医院-社区-机构-家庭分层递进流转闭环。见图1。

(1)用药依从性。干预3个月采用Morisky用药依从性量表评估用药依从性,该量表涉及8个问题,共8分,得分8分、6-7分、<6分分别为完全依从、部分依从、不依从,该问卷的Cronbach's α 系数为0.749。

(2)情绪状态。简明心境问卷(concise mood questionnaire, POMS)包括6个维度,即紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意、精力-活力、疲乏-迟钝,每维度各5条目,每条目0-4分,除精力-活力维度外,其余维度均为分值高、情绪差,该问卷的Cronbach's α 系数为0.934。

(3)社会支持。社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)涉及3个维度,即主观支持、客观支持、对社会支持的利用度,共10个条目,每条目0-4分,总分40分,社会支持度与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.89-0.94。

(4)疾病不确定感。疾病不确定感成人量表(disease uncertainty scale, MUIS-A)共涉及信息缺乏性、复杂性、不明确性、不可预测性4个维度,共33个条目,每条目1-5分,总分33-165分,疾病不确定感与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.865。

(5)生活质量。世界卫生组织生存质量测定简表(summary table of world health organization quality of life measurement, WHOQOL-BREF)涉及4个维度,即心理领域、生理领域、环境领域及社会关系领域,共24个项目,每项目1-5分,总分100分,生活质量与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.88。

(6)自我管理能力。参考王倩^[9]等于2014年研制的肝

硬化自我管理量表从病情监测管理、用药管理、日常生活管理及饮食管理4个维度24个条目评估患者自我管理能力,每条目1-4分,总分24-96分,自我管理行为与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.832。以上所有量表的评估时间均为干预前、干预3个月后。

(7)并发症。观察患者是否出现上消化道出血、电解质紊乱、感染、肝性脑

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件,以mean \pm SD来表示计量资料,组间、组内比较分别采用独立样本 t 、配对样本 t 检验;计数资料用率来表示,并用 χ^2 检验,若最小格子期望值 ≤ 5 ,则使用Fisher精确检验, $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 时,差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 用药依从性 护理组用药总依从性(98.00%)比常规组(84.00%)高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 情绪状态 护理组干预前POMS量表各维度评分相比常规组,差异无统计学意义;护理组干预后POMS量表中紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意及疲乏-迟钝评分均比常规组低,精力-活力评分比常规组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 社会支持、疾病不确定感、生活质量 护理组干预前SSRS、MUIS-A、WHOQOL-BREF量表评分相比常规组,差异无统计学意义;护理组干预后SSRS、WHOQOL-BREF评分比常规组高,MUIS-A评分比常规组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 自我管理 护理组干预前自我管理行为量表各维度评分相比常规组,差异无统计学意义;护理组干预后自我管理行为量表各维度评分比常规组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 并发症 护理组并发症发生率(10.00%)比常规组(26.00%)低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

国外一项循证研究发现,高质量的延续护理有助于实现居家护理、社区护理及院内护理的无缝转接,提升患者

表 2 两组POMS量表评分对比(*n* = 50, mean ± SD, 分)

分组	紧张-焦虑		抑郁-沮丧		迷惑-混乱		愤怒-敌意		精力-活力		疲乏-迟钝	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
常规组	8.35 ± 1.29	5.35 ± 0.85	6.28 ± 1.37	4.67 ± 0.97	8.03 ± 2.39	6.38 ± 1.46	7.96 ± 2.27	5.47 ± 1.37	8.65 ± 2.85	11.16 ± 1.03	9.03 ± 2.76	6.92 ± 1.13
护理组	8.21 ± 1.35	3.03 ± 0.67	6.36 ± 1.49	3.16 ± 0.67	8.26 ± 2.47	4.06 ± 1.57	8.13 ± 2.39	3.03 ± 1.09	8.36 ± 3.75	14.06 ± 2.09	9.43 ± 2.84	5.31 ± 0.86
<i>t</i> 值	0.530	15.157	0.279	9.057	0.473	7.652	0.365	9.855	0.435	8.801	0.714	8.017
<i>P</i> 值	0.597	0.000	0.781	0.000	0.637	0.000	0.716	0.000	0.665	0.000	0.477	0.000

POMS为简明心境问卷。

表 3 两组SSRS、MUIS-A、WHOQOL-BREF量表评分对比(*n* = 50, mean ± SD, 分)

分组	SSRS		MUIS-A		WHOQOL-BREF	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
常规组	18.62 ± 4.06	26.64 ± 5.27	76.36 ± 6.74	60.24 ± 4.28	63.26 ± 5.29	75.29 ± 8.03
护理组	18.31 ± 3.97	30.06 ± 4.35	75.06 ± 5.96	46.39 ± 7.03	64.91 ± 6.03	80.38 ± 10.18
<i>t</i> 值	0.386	3.539	1.022	11.899	1.454	2.776
<i>P</i> 值	0.700	0.001	0.309	0.000	0.149	0.007

SSRS: 社会支持评定量表; MUIS-A: 疾病不确定感成人量表; WHOQOL-BREF: 世界卫生组织生存质量测定简表。

表 4 两组自我管理行为评分对比(*n* = 50, mean ± SD, 分)

分组	日常生活管理		饮食管理		病情监测管理		用药管理	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
常规组	14.03 ± 3.34	18.34 ± 4.03	13.54 ± 2.67	18.35 ± 3.56	10.32 ± 2.85	14.38 ± 3.35	9.35 ± 1.72	13.38 ± 2.29
护理组	13.39 ± 4.02	20.39 ± 3.74	13.06 ± 2.88	20.37 ± 4.67	10.83 ± 3.19	18.06 ± 4.47	9.43 ± 2.03	16.68 ± 3.33
<i>t</i> 值	0.866	2.637	0.864	2.432	0.843	4.658	0.213	5.774
<i>P</i> 值	0.389	0.010	0.390	0.017	0.401	0.000	0.832	0.000

满意度,降低再入院率^[10]。由于大部分乙型肝炎肝硬化失代偿患者后期需在家庭、社区或养老机构接受医疗护理,故医院-社区-居家-机构一体化的照护模式,即“医养结合-四元联动”联合照顾模型是未来延续护理服务的必然趋势,也与我国医养结合服务的要求相符合^[11]。我院利用“互联网+”信息平台,建立四元联动机制及完全各单元之间转诊机制,以实现“以患者为中心”的全人全程照护模式。

“医养结合-四元联动”整合照护将医院、社区、家庭、机构作为独立的单元,并进行深度协作联动,建立四元联动的开放型资源共享机制,以实现患者在不同区域范围之间的专科诊治、信息共享、双向转诊及延续照顾等医养结合照顾服务,形成一个线上、线下的整合闭环医养服务^[12,13]。在闭环管理中,以社会服务部为联动中心,明确各单元医养服务内容、转诊流程及标准,以实现优质资源共享、就诊检查便捷、医养服务同

质及医养资源高效调配的目的。高寅巳^[14]等研究报道,四元联动延续护理整合照护模式可明确各级医疗机构诊疗功能定位,可提升患者与各机构间粘性,且便捷了各单元中需要医疗服务的人群。本研究中,相比常规组,护理组用药总依从性、自我管理行为评分较高,并发症较低,且POMS量表评分明显改善,表明“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式有助于提升乙型肝炎肝硬化失代偿患者用药依从性及自我管理行为,改善情绪状态,减少并发症。曹艳等^[15]研究发现,将医养结合整合照护模式用于老年慢性病患者中可改善患者生活质量及日常生活能力,减轻焦虑、抑郁情绪,与本研究部分结果相似。根据我国照护及医疗卫生现状,“医养结合-四元联动”整合照护模式下,医院主要负责提供综合性医疗支持,并对机构、社区、家庭相关人员进行专业知识及照护技能的培训指导;社区在医院指导下建立专业照护团队,主要负责患者康复、照护指

表 5 两组并发症对比[n = 50, 例(%)]

分组	上消化出血	电解质紊乱	感染	肝性脑病	总发生
常规组	3(6.00)	4(8.00)	2(4.00)	4(8.00)	13(26.00)
护理组	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	5(10.00)
χ^2 值					4.336
P值					0.037

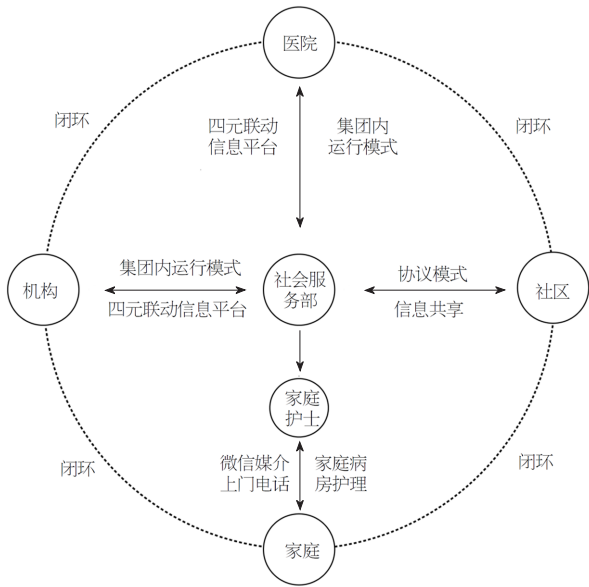


图 1 “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模型。

导及家庭随访等项目的开展;机构以现有的养老院为主体,可为患者提供日常照护及医疗服务;家庭为患者提供长期常规化护理及基础性照料的主要力量,可满足患者个性化需求^[16]。建立信息化平台及APP,医护人员通过应用程序可动态掌握患者病情及心理变化,及时更新电子档案,督促康复计划实施,可有效提升患者长期康复治疗及用药的依从性,规范自我管理行为;患者及家属可通过平台及APP直接向医护人员反馈信息,享受延续护理服务,进而形成社区、医院、家庭、机构信息的共享^[17]。此外,完善四元联动之间的转诊机制,可为患者开辟绿色通道,提升诊疗效率及效果,进而加快患者康复进程。

另外,本研究结果显示,护理组干预后SSRS、WHOQOL-BREF评分比常规组高,MUIS-A评分比常规组低,可见“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式可提高患者社会支持度及生活质量,减轻疾病不确定感。分析原因在于,相比医院-社区-家庭三元联动照护模式,四元联动照护模型进一步纳入以养老院为代表的服务机构,可充分补充家庭及社区照护资源的不足,避免出现“照顾盲区”,进而为患者提供更

全面、更充分的照护支持^[18]。同时,由专科医护人员定期为患者、家属、照顾者进行家庭情感支持、运动锻炼、健康生活习惯、饮食管理、心理疏导等方面的技能培训,可在短时间内提升照顾者的照顾技能,保障患者得到科学有效的照护及全面的社会支持,进而稳定患者情绪,保证身心均处于健康状态。但本研究仍存在样本量低、样本来源单一、随访时间短及未统计患者再入院率等预后指标的不足,故后期仍需扩大样本量及样本范围,作进一步的前瞻性、多中心研究,以证实本研究结论。

4 结论

综上所述,“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式用于乙型肝炎肝硬化失代偿患者中具有较高的可行性,有利于提升患者用药依从性及社会支持度,改善情绪状态、自我管理行为,减轻疾病不确定感,提高后续的生活质量,减少并发症;此外,该护理模式有助于进一步推进分级诊疗制度建设及“双向转诊、上下联动”模式的发展,在为患者提供高质量医疗服务同时也提升了医院社会效益及社区服务能力。前期已有研究证实,该模式用于肝癌中具有较高可行性,若针对乙型肝炎肝硬化失代偿、肝癌等的特色医养结合模式顺利建立,自身免疫性肝病、脂肪肝等其他慢性肝病的患者可逐渐纳入该模式中,以进一步扩展为针对有肝脏基础疾病的特色养护体系,无疑是未来照护事业的重点探索方向。

文章亮点

实验背景

由于乙型肝炎肝硬化失代偿病程长、病情迁延难愈,加之医院床位紧张,大部分患者病情稳定后需在家庭、社区或养老机构接受医疗护理,故做好医院-社区-居家-机构一体化的照护模式对患者的康复至关重要。

实验动机

本研究以乙型肝炎肝硬化失代偿患者为研究对象,分析“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模

式用于该类患者中的可行性, 旨在为患者提供可靠的院外照护。

实验目标

评估“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用效果。

实验方法

选择2019-07/2020-07在本院完成院内治疗后正常出院的100例乙型肝炎肝硬化失代偿患者, 按照电脑随机数字表法分为两组。常规组接受常规延续性护理, 护理组实施“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式。对比两组用药依从性、情绪状态、社会支持、疾病不确定感、生活质量、自我管理行为及并发症。

实验结果

护理组用药总依从性比常规组高, 并发症发生率比常规组低($P<0.05$); 护理组干预后POMS量表中紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意及疲乏-迟钝评分均比常规组低, 精力-活力评分比常规组高($P<0.05$); 护理组干预后SSRS、WHOQOL-BREF及自我管理行为量表评分比常规组高, MUIS-A评分比常规组低($P<0.05$)。

实验结论

针对乙型肝炎肝硬化失代偿患者实施“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式, 有利于提升患者用药依从性、社会支持度、生活质量及自我管理能力, 减轻疾病不确定感, 降低并发症发生率, 利于预后。

展望前景

“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式有助于进一步推进分级诊疗制度建设及“双向转诊、上下联动”模式的发展, 进一步扩展为针对有肝脏基础疾病的特色养护体系, 是未来照护事业的重点探索方向。

5 参考文献

1 项艺, 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: 55-59 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i20.1048]

- 2 黄慧懿, 钱湘云, 陈璇, 季永香, 季媛. 赋能教育理念在乙型肝炎肝硬化失代偿患者健康教育中的应用. 中华现代护理杂志 2018; 24: 3527 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.29.012]
- 3 陆柳雪, 韦素雨, 黄彩妹, 韦惠云, 黄莉, 许凤雯. 基于保护动机理论的延续性护理对肝硬化患者自我护理能力, 生存质量及再住院的影响. 广西医学 2020; 42: 126-129 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.19.29]
- 4 孙霞, 于兆丽, 薛雅卓, 张雪芹. 互联网+居家医养结合养老服务现状与服务需求研究. 护理研究 2020; 34: 318-321
- 5 Markle-Reid M, McAiney C, Ganann R, Fisher K, Gafni A, Gauthier AP, Heald-Taylor G, McElhaney J, Ploeg J, Urajnik DJ, Valaitis R, Whitmore C. Study protocol for a hospital-to-home transitional care intervention for older adults with multiple chronic conditions and depressive symptoms: a pragmatic effectiveness-implementation trial. *BMC Geriatr* 2020; 20: 240 [PMID: 32650732 DOI: 10.1186/s12877-020-01638-0]
- 6 白黎, 王小平, 梁红霞. 医养结合-四元联动整合照护在晚期肝癌患者院外护理中的应用. 中华现代护理杂志 2019; 25: 2870-2873 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.22.023]
- 7 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 国际流行病学传染病学杂志 2019; 46: 423-446
- 8 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
- 9 王倩, 王燕, 高健, 韩剑童, 李雁平. 肝硬化患者自我管理行为量表的研制. 中华护理杂志 2014; 49: 1515-1520 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.12.023]
- 10 Health Quality Ontario. Continuity of care to optimize chronic disease management in the community setting: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013; 13: 1-41 [PMID: 24167540]
- 11 江琳, 潘琼, 卢根娣. 基于使用与满足理论的移动医疗终端平台在肝硬化患者延续护理中的应用. 护士进修杂志 2019; 34: 78-81
- 12 鲁婷. 全面护理干预对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及护理满意度的影响分析. 实用心脑血管病杂志 2019; 27: 143-145
- 13 薛镭, 安娴, 王峥, 吴君毅. 健康老龄化背景下基层医疗机构对“医养结合”服务的支持性研究. 中国卫生经济 2019; 38: 56-58
- 14 高寅巳, 于卫华, 罗在琼, 朱以敏. 互联网+四元联动延续护理整合照护模式的实践探索. 护理实践与研究 2016; 13: 145-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2016.23.063]
- 15 曹艳, 晏燕, 鲁丽萍, 何瑾. “医养结合—罗伊适应”整合照护模式对老年慢性病患者应用效果探索. 卫生职业教育 2020; 38: 136-138
- 16 Naylor MD, Aiken LH, Kurtzman ET, Olds DM, Hirschman KB. The care span: The importance of transitional care in achieving health reform. *Health Aff (Millwood)* 2011; 30: 746-754 [PMID: 21471497 DOI: 10.1377/hlthaff.2011.0041]
- 17 袁丽, 张燕凌, 冯青峰, 淮瑾, 郭艳芳, 李伊敬. 四元联动模式在军队糖尿病病人延续护理中的应用. 护理研究 2018; 32: 155-158
- 18 杨海琴, 王萍, 侯文秀, 梁晓嵘. 医院-社区-家庭三元联动延续护理平台的设计及应用. 中华护理杂志 2016; 51: 1133-1137 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.09.026]

科学编辑: 张砚梁 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: 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

