

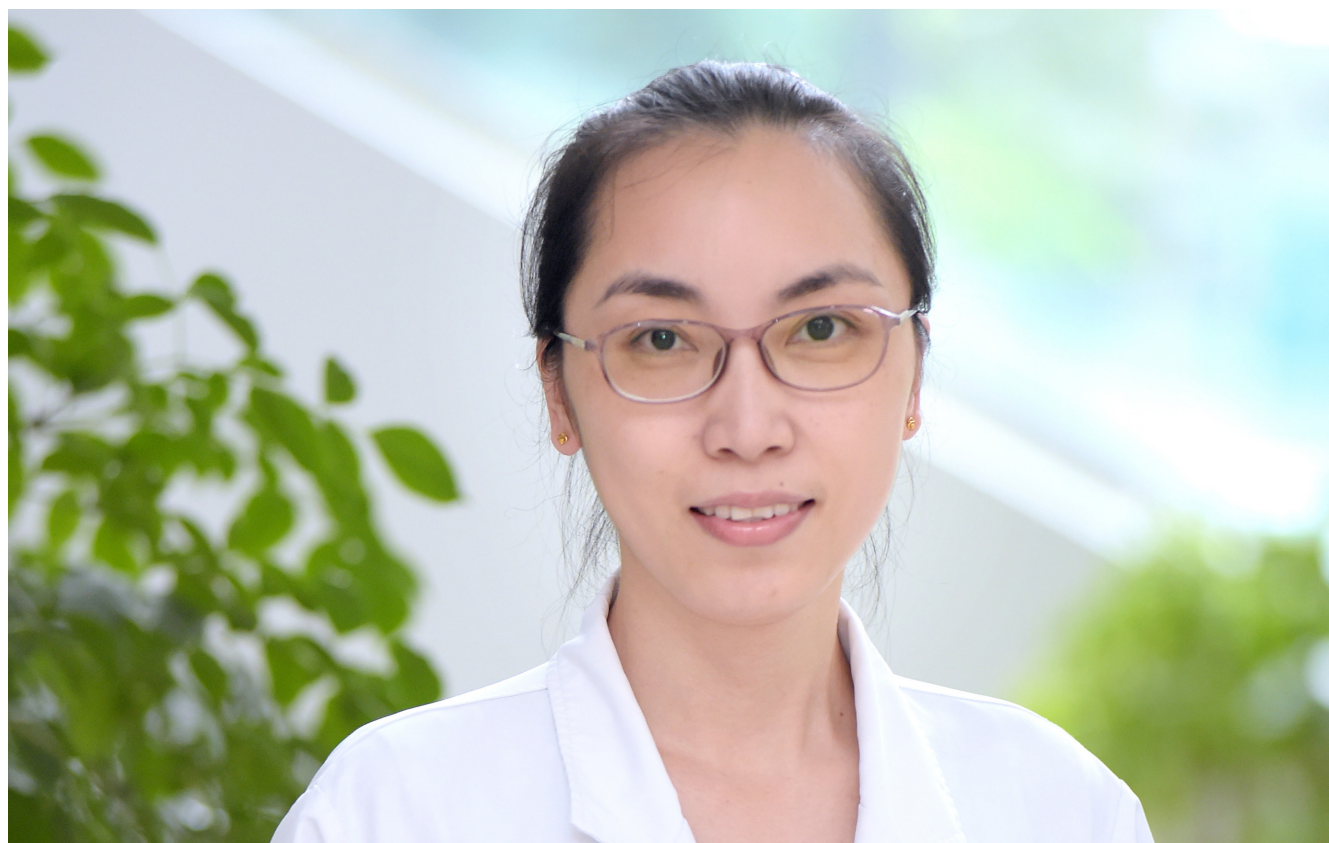
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 9 月 8 日 第 29 卷 第 17 期 (Volume 29 Number 17)



17/2021

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

- 977 高质量结肠镜检查的思考
王敬斋, 张昱, 郭强

基础研究

- 984 HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的分析
王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌

临床研究

- 990 lncRNA CCDC183-AS1通过靶向miR-1301-3p调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭
张红英, 何陈聪, 钟定福
- 999 术前CRP/Alb、GGT指标的检测对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值
梁寻杰, 黄赞松
- 1006 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化对手术预后的预测价值
任慧, 顾立强, 陈晶晶

文献综述

- 1014 无痛消化道内镜术后恶心呕吐的研究进展
吴丹, 刘昕
- 1020 肠道菌群与胃肠动力关系的研究进展
王煜姣, 贾庆玲, 李莉, 王香香, 凌江红

临床实践

- 1026 HPSE2通过抑制NF- κ B、Wnt/ β -catenin信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制
陈冰冰, 何璠, 郑伟伟

消 息

- 998 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 1019 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1025 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1034 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

丁雯瑾, 副主任医师、医学博士、硕士研究生导师, 上海交通大学附属新华医院消化内科, 主要研究代谢性肝病及消化道肿瘤. 近几年主持国家自然科学基金1项、省部级课题1项、局级课题3项等. 获得“上海科技进步二等奖”、“上海市教委优青科研专项基金”、“上海市教委青年教师国外访学计划”、“院优秀青年人才培养计划”、“上海交通大学医学院协同创新团队骨干”, 现任中华医学会肝病学会药物性肝病学组委员, 上海市医学会消化系病专科分会青年委员, 器官纤维化专委会委员.

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 2021-09-08

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: wcjd@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 17 September 8, 2021

EDITORIAL

- 977 Thoughts on factors related to colonoscopy quality
Wang JZ, Zhang Y, Guo Q

BASIC RESEARCH

- 984 Prognostic role of HOTAIR in colorectal cancer: A meta-analysis
Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB

CLINICAL RESEARCH

- 990 Long non-coding RNA CCDC183-AS1 regulates gastric cancer AGS cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-1301-3p
Zhang HY, He CC, Zhong DF
- 999 Predictive value of preoperative C-reactive protein/serum albumin ratio and gamma-glutamyl transpeptidase for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection
Liang XJ, Huang ZS
- 1006 Prognostic value of changes in portal blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with colorectal cancer after surgery
Ren H, Gu LQ, Chen JJ

REVIEW

- 1014 Progress in research of postoperative nausea and vomiting after painless gastrointestinal endoscopy
Wu D, Liu X
- 1020 Progress in understanding of relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility
Wang YJ, Jia QL, Li L, Wang XX, Ling JH

CLINICAL PRACTICE

- 1026 HPSE2 regulates malignant biological behavior of gastric cancer cells by inhibiting NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways
Chen BB, He F, Zheng WW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 17 September 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Jin Ding, Associate Chief Physician, MD, Master's Supervisor, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, No. 1665, Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. wenjin_ding@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 September 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.

高质量结肠镜检查的思考

王敬斋, 张昱, 郭强

王敬斋, 张昱, 郭强, 云南省第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650032

王敬斋, 张昱, 郭强, 云南省消化内镜临床医学中心 云南省昆明市 650032

王敬斋, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为消化道早期癌的内镜诊断及治疗.

基金项目: 国家自然科学基金地区项目, No.81860522; 云南省临床医学中心开放课题, No. 2020LCZXKF-XH05.

作者贡献分布: 本文由郭强提出写作提纲; 王敬斋、张昱共同撰写; 郭强审校.

通讯作者: 郭强, 教授、主任医师, 650032, 昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科. gqkj003@sina.com

收稿日期: 2021-06-07

修回日期: 2021-07-15

接受日期: 2021-08-25

在线出版日期: 2021-09-08

Thoughts on factors related to colonoscopy quality

Jing-Zhai Wang, Yu Zhang, Qiang Guo

Jing-Zhai Wang, Yu Zhang, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jing-Zhai Wang, Yu Zhang, Qiang Guo, Yunnan Provincial Clinical Medicine Center of GI Endoscopy, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81860522; Open Project of Yunnan Provincial Clinical Medicine Center, No. 2020LCZXKF-XH05.

Corresponding author: Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, No. 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2021-06-07

Revised: 2021-07-15

Accepted: 2021-08-25

Published online: 2021-09-08

Abstract

With the increase in health consciousness and the prevalence of early gastrointestinal cancer screening, the number of diagnosed cases of colorectal polyps and adenomas in the Chinese general population has substantially increased. However, the overall adenoma detection rate (ADR) in China remains lower than the global standard of 30%. High quality colonoscopy is pivotal for increasing the ADR and reducing the risk of interval colon cancer. A few factors are related to the quality of colonoscopy, including preoperative evaluation of examinees, bowel preparation, techniques for intubation, use of image enhancement endoscopy, withdraw time, and prevention of adverse events.

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

Key Words: Colonoscopy screening; ADR; Interval cancer; Bowel preparation; Anesthesia; Adverse events

Citation: Wang JZ, Zhang Y, Guo Q. Thoughts on factors related to colonoscopy quality. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 977-983

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/977.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.977>

摘要

随着消化道早癌筛查观念的普及, 人民群众健康意识的提高, 我国健康或无症状人群主动接受消化内镜检查的比例明显提高. 结肠息肉和腺瘤的检出和治疗率也大幅提升. 但总体上我国结肠镜腺瘤检出率 (adenoma detection rate, ADR) 距离国际公认的30%标准仍有明显差距. 高质量的结肠镜检查是提高ADR, 降低间期结直肠癌发生风险的关键. 影响结肠镜检查质量的因素包括术前受检人群的选择和评估、肠

道准备质量, 术中进镜技术、内镜图像增强模式的运用、退镜时间, 到防止并发症及不良反应发生等各个方面。

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

关键词: 结肠镜检查; 腺瘤检出率; 间期癌; 肠道准备; 麻醉; 不良事件

核心提要: 结肠镜腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是衡量结肠镜质量的重要标准。高质量的结肠镜检查有利于降低结直肠癌的发生风险。为保证结肠镜检查质量, 需着眼于肠道准备、内镜医师操作技术与诊断能力, 内镜设备更新和辅助器械的使用等多方面因素的改进和提高。

文献来源: 王敬斋, 张昱, 郭强. 高质量结肠镜检查的思考. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 977-983

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/977.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.977>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前最常见的恶性肿瘤之一。全球结直肠癌发病率在所有恶性肿瘤中高居第三, 其导致的死亡率排名第四^[1]。我国结直肠癌的发病率总体位于全球的第二梯队^[2]。随着我国饮食结构的逐渐西化, 结直肠癌的发病率总体呈现上升趋势。结直肠癌已成为我国消化系统发病率第二, 患病率第一的恶性肿瘤, 在非消化系统中仅次于肺癌^[3], 疾病负担沉重。因此, 降低我国结直肠癌的发病率和死亡率是刻不容缓的临床关键问题, 也是实现“健康中国”宏伟战略的重要措施。

约75%的结直肠癌属于散发型, 发病与基因及表观遗传变异累积导致癌基因激活或抑癌基因失活有关。散发型结直肠癌的发展有“腺瘤-腺癌”和“锯齿状”(serrated pathway)两种形态学进展途径^[4]。传统的“腺瘤-腺癌”途径以含有异常隐窝病灶(aberrant crypt foci, ACF)的结肠息肉为起始, 历经早期腺瘤(<1 cm, 管状或管状绒毛状结构)、高级别腺瘤(>1 cm, 绒毛状结构)阶段最终成为腺癌, 期间伴随着基因突变及表观遗传变的积累, 一般历时10到15年。而“锯齿状”途径来源的结直肠癌起始于一类称为锯齿状息肉的特殊结构息肉, 约占所有结肠息肉的5-10%, 其分子病理特点与传统腺瘤途径有明显区别^[5]。

从以上的病理学进展途径特点可以发现, 降低结直肠癌的发病率和死亡率需要早期发现并去除结肠息肉

或腺瘤, 以阻断其继续进展为癌。结肠镜是唯一同时具有早期诊断和治疗结肠息肉和腺瘤功能的筛查技术。针对结直肠癌中高危人群进行高质量的结肠镜检查及随访是全球公认并推广的临床策略。一项随访长达20年美国全国性研究证实结肠镜筛查的推广减少了53%的结直肠癌相关死亡率^[6]。随着近年来结肠镜筛查与镜下早期治疗技术的提高和推广, 我国结直肠癌的早期诊断率和生存率均逐步上升, 但和邻国日本、韩国, 以及美国等西方发达国家仍有明显差距^[7]。

高质量的结肠镜检查以获得较高的腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)为衡量标准, 并兼顾检查的舒适性。国内外指南要求平均风险人群的ADR应达到20%-35%。影响结肠镜检查质量的因素涵盖从术前受检人群的选择和评估、肠道准备质量, 术中进镜技术、内镜图像增强模式的运用、退镜时间, 到防止并发症及不良反应发生等各个方面的内容。本文将从上述各方面对高质量结肠镜检查的研究进展进行总结。

1 高质量结肠镜术前的关注点

1.1 受检者的评估 我国指南将结直肠癌家族史、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、红肉及加工肉类、糖尿病、吸烟、大量饮酒列为结直肠癌危险因素^[8]。临床上对粪便隐血阳性、本人或一级亲属有结直肠癌病史、本人有肠道腺瘤史、排便习惯改变的高风险人群应进行结直肠癌或癌前病变的筛查^[9], 并且推荐有条件的情况下采用规范化的全结肠镜进行筛查。虽然近年来随着诊断技术的发展与推广, 结直肠癌的总体发病率和死亡率均呈下降趋势, 但这种趋势并非在各亚组人群中都一致。一个突出特点为, 50岁以上的人群结直肠癌发病率和死亡率在降低, 而50岁以下的中青年人群发病率和死亡率较以往反而上升^[10]。因此我国和国外指南均建议一般人群提前10年自40岁起进行结直肠癌风险评估, 评估为中低风险人群应在50-75岁起接受结直肠癌筛查, 而高风险人群则应在40-75岁起接受筛查^[8]。IBD患者应在诊断明确后10年内开始接受结直肠癌筛查^[11]。此外遗传性结直肠癌高危人群, 如Lynch综合征、家族性腺瘤性息肉病、Peutz-Jeghers综合征、幼年性息肉综合征的患者, 也应接受结肠镜筛查和治疗^[8]。免疫法粪便隐血检测(fecal immunochemical test, FIT)具有非侵入、简便、安全经济等优点, 被推荐作为非上述风险因素人群的结直肠癌初筛手段。粪便DNA检测通过对受检者大便中脱落细胞的APC、KRAS基因突变, 或BMP3、NDRG4甲基化水平的测定, 来筛查早期癌、进展期腺瘤和锯齿状病变的存在。一项大样本量的研究发现, FIT联合多靶点的DNA检测对于结直肠癌诊断敏感度较FIT更高(92.3%

vs 72.8%), 而特异性稍低(86.6% vs 94.9%)^[12]。值得一提的是, 对于近年兴起的血清 $SEPT9$ 基因启动子甲基化水平检测, 其在结直肠癌中的敏感性和特异性分别为50%-70%和85%-90%^[13], 该检测阳性的患者应当尽快进行结肠镜检查。但由于 $SEPT9$ 基因启动子的甲基化水平在高级别结肠腺瘤中的仅为10%左右^[14], 并不适合用于腺瘤等癌前病变的筛查。

基于我国人口基数大、医疗资源分布不均衡的现状和卫生经济学的要求, 在我国开展针对所有人群的结肠镜筛查并不现实。在对人群进行风险等级划分后, 对中高危人群直接进行全结肠镜筛查, 对一般风险人群可利用FIT或FIT-DNA检测进行初筛, 初筛结果阳性的受检者再行进一步结肠镜检查。这样的筛查方案似乎更适合我国国情。

1.2 抗凝和抗血小板药物使用情况的评估

人口老龄化, 心血管系统、代谢系统疾病发病率上升导致需要长期口服NSAIDs抗炎药、抗凝、抗血小板药物的患者大幅增加。理论上这类患者进行结肠镜检查, 尤其是进行治疗性息肉切除并出血的风险是增加的。对这类患者进行的术前评估时, 应充分对停药后发生血栓栓塞的风险, 和不停药导致息肉切除术后出血的风险进行权衡。研究提示, 息肉的大小和以华法林、噻吩吡啶类(氯吡格雷、普拉格雷)为代表的抗凝药是息肉切除术后出血的风险因素。不停用华法林、氯吡格雷等抗凝药物的患者, 息肉切除后迟发性出血率高达2.4%。即使术前停药, 术后出血的风险也较一般人群升高。但对于阿司匹林、NSAIDs等药物来说, 停药与否与息肉切除术后出血率无关。口服的凝血酶抑制剂(如达比加群酯)或Xa因子抑制剂(如利伐沙班)因具有快速起效和失效的特点, 故服用该类药物的患者在评估息肉切除术时原则上不必进行桥接治疗^[15]。

1.3 高质量的肠道准备

肠道清洁准备的质量是保证结肠镜观察视野和提高诊断率的关键。国内外要求肠道准备的合格率应达到90%以上。但国外数据显示约1/4的结肠镜检查肠道准备不达标^[16], 我国结肠镜肠道准备合格率也只在60-80%水平^[17]。不充分的肠道准备下腺瘤漏诊率(adenoma miss rate, AMR)高达42%-48%^[18], 对于小腺瘤的检出率较充分的肠道准备下减少47%, 对高级别腺瘤的检出率也有较大影响^[19]。此外, 肠道准备不充分还会延长操作时间, 降低盲肠到达率等。目前我国广泛使用以聚乙二醇为基础的分次给药肠道清洁方案, 结肠镜检查最好于口服清洁剂结束后4小时内进行, 麻醉结肠镜建议在6小时后进行。不推荐常规使用促动力药物及灌肠等^[17]。

目前国际上常用于肠道清洁准备质量的评分标准

有阿龙齐克(aronchick scale, AS)、渥太华(ottawa bowel preparation scale, OBPS)和波士顿(boston bowel preparation scale, BBPS)评分系统。2009年公布的BBPS较前二者具有更多的支持数据和可靠性, 是目前广泛使用的评分系统。其使用评分数值取代了以往评分系统中“优、良、中、差”的主观分级, 并要求在充分吸出肠腔积液后的退镜过程中进行“右半结肠—横结肠—左半结肠”顺序的分段评价^[20]。研究明确BBPS评分6分, 或各段评分至少2分是合格肠道准备的界限值。一旦评分低于5分, PDR/ADR会显著下降, 需要再次检查的风险明显增加, 退镜时间也显著延长^[20,21]。

1.4 麻醉辅助的结肠镜检查

随着麻醉药物和麻醉监测以及复苏技术的进步, 镇静或麻醉状态下结肠镜检查在世界范围内广泛开展。内镜医师和患者可根据实际情况选择适度镇静或麻醉监护下进行结肠镜检查。常用于镇静的药物包括苯二氮卓类的咪达唑仑、安定, 和阿片类镇痛药物芬太尼、瑞芬太尼和哌替啶等。咪达唑仑和芬太尼的组合在国外最为常用^[22,23], 丙泊酚及其药物相关组合是国内多主要使用的麻醉药物。丙泊酚是一种短效的镇静剂, 麻醉作用时间一般为4到8分钟, 峰值效应时间仅为2分钟, 与阿片类或苯二氮卓类药物合用具有协同效应。虽然丙泊酚会降低心输出量和体循环阻力, 可能导致受检者血压降低和血氧饱和度下降。但其极短的半衰期提高了其使用安全性^[24]。无论镇静或麻醉内镜检查过程均需要严密监护包括心电图波形、血压、血氧饱和度和患者反应等指标。相比之下, 丙泊酚能够更快更深地诱导进入麻醉状态, 患者的检查舒适性更好, 且术后复苏顺利^[25]。但有研究发现, 丙泊酚麻醉状态下内镜医师操作结肠镜时轴向或径向施力会明显增加, 增加了穿孔的潜在风险^[26]。值得注意的是, 丙泊酚麻醉下的内镜检查需要配备专业麻醉医师和昂贵的麻醉监护设备, 无论在国内或国外均是制约推广麻醉监护下内镜检查的一大问题。美国和欧洲国家为解决该问题施行的一种麻醉护士监管下的丙泊酚麻醉方式, 运用于低风险患者的常规内镜检查中获得较好的安全性和卫生经济学评价^[27]。我国也可以探讨这种方式的可能性, 前提是麻醉护士必须经过严格的相关培训。

2 影响结肠镜质量的术中要素

2.1 内镜操作者

ADR是衡量结肠镜检查质量的关键指标。结肠镜术前术中的各方面因素都有可能影响ADR的水平。内镜医师的操作和诊断水平无疑是一个重要因素。针对性的技能培训显然能够在不增加退镜时间和影响回盲部到达率的情况下大幅提高操作者的ADR, 包括近端结肠的ADR^[28]。但对于技术经验不足的新手, 即使在

麻醉辅助下操作结肠镜, 其ADR也难有提升^[29]. 说明专业技术训练和经验积累的重要性. 有研究指出, 能保证较高ADR的内镜操作者具有以下几个特点: 女性、消化专科医师, 以及内镜操作年限在9年以内^[30]. 有趣的是, 那些有着27-57年内镜经验的医师其ADR反而更低, 这可能与知识技术更新减慢和工作精力弱化有关. 近些年来人工智能技术(artificial intelligence, AI)运用于结肠镜检查中成为研究热点, 经过深度学习整合后的专业AI系统能够帮助内镜医师在结肠镜操作时发现色泽结构上容易被忽略的病变. AI辅助下的结肠镜检查能够在相同的退镜时间内比常规白光结肠镜检查获得更高的ADR, 明显降低AMR, 减少间期癌的发生率^[31,32].

2.2 操作技巧和辅助设备 以目前广泛使用的单人操作结肠镜为例, 基本的结肠镜动作包括镜身前端弯曲、向前送镜或向后回拉、左右旋镜, 以及向肠腔充吸气等. 在上述基本动作基础上, 结合熟练的抖镜、左右旋拉镜、勾镜回拉、滑镜等复杂动作, 能够安全地到达回盲部. 对于初学者来说, 应严格遵守“循腔进镜”原则, 避免使用滑镜动作, 防止粘膜擦伤甚至穿孔. 此外, 受检者适当变动体位(左侧、右侧卧位和平卧位), 助手按压受检者腹部, 肠腔内适量注水等方式在不同情况下能够帮助提高盲肠到达率^[33]. 使用中等长度的结肠镜较长镜能够更快地到达盲肠, 但其回肠末段插入率要低于长镜^[34]. 最佳的退镜观察时长为6-10 min, 回归模型分析发现6-10 min的退镜时间能够将ADR自43%提升至46.5%, 尤其有利于小息肉或右半结肠息肉的检出, 但10 min以上的退镜时间与ADR的提升不再相关^[35]. 有随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究比较了水交换法和注气法结肠镜下的ADR水平, 其中水交换法分为清水和0.008%的靛胭脂溶液两个亚组. 结果显示三组中的近端结肠ADR很接近(55.6% vs 53.4% vs 52.2%), 但对锯齿样病变(serrated lesions, SLs)的检出率依次为靛胭脂溶液组(26.3%), 清水组(23.6%)和注气组(11.2%), 提示注水法用于筛查恶变风险较高的近端结肠SLs具有明确的优越性, 并降低间期癌的发生率^[36].

内镜设备和辅助器械的更新与开发也在很大程度上推动了结肠镜筛查质量的提高. 近年来在广角高分辨率电子结肠镜基础上, 配置了联动成像(linked color imaging, LCI)/蓝激光(blue laser imaging, BLI)、窄带光(narrow band imaging, NBI)等光学图像增强(image enhancement endoscopy, IEE)模式, 相比单纯的白光模式, IEE辅助能够极大地提高息肉、腺瘤等病变的检出率. IEE结合放大内镜的条件下, 通过对病变表面微结构、微血管异型结构的判别, 能够更准确对高级别上皮内瘤变、粘膜内癌等早期癌灶进行定性甚至浸润深度诊断^[37].

在镜头先端安装透明帽或Endocuff先端帽, 利用它们对肠袋粘膜的支撑增加检视视野, 较常规内镜能显著提高ADR^[38]. 通过喷洒靛胭脂能够将一些不易被发现平坦侧向发育型病变的边界和表面结构勾勒出来, 对侧向发育型病变和无蒂锯齿状病变(serrated sessile lesions, SSLs)的诊断具有明显优势^[38].

2.3 结肠镜相关不良事件 结肠镜相关的严重并发症包括穿孔和出血. 全球范围内的结肠镜穿孔率为0.005-0.085%. 暴力进镜、过度电凝和镜下治疗是穿孔的主要原因. 穿孔的性质常见为钝性穿孔、热损伤穿孔和治疗性穿孔. 热损伤穿孔多位于盲肠或升结肠, 钝性穿孔常见于直乙交界部. 钝性穿孔的危害性和外科干预率远高于后二者^[39]. 结肠镜相关的出血发生率约在0.3-6.1%之间. 诊断性的结肠镜罕见出血, 多为活检导致. 出血更多发生在治疗性的结肠镜操作中. 息肉切除术后出血率约为0.98%, 显著高于非治疗性内镜的0.006%^[40]. 处理粗蒂或宽基底息肉时, 电凝不足可能导致即时的喷射性或渗血, 而黏膜下电凝不充分的残留血管则是术后迟发出血的主要原因^[41]. 此外, 阿司匹林、NSAIDs类药物也是息肉切除后迟发出血的危险因素^[42].

其他一些特殊不良事件包括息肉切除术后综合征(post-polypectomy syndrome, PPS)、菌血症、口服磷酸钠盐导致的电解质紊乱和肾功能不全等. PPS多由息肉电切时的过度电凝引起, 表现为腹痛、白细胞升高、发热、局限性腹膜炎, 影像学证实无结肠穿孔. 发生率为0.003-0.1%, ESD术后可高达9%^[43,44]. 结肠镜后菌血症的发生率为0-25%, 一般不会进展为严重的感染^[45]. 肝硬化患者结肠镜后菌血症发生的风险较一般人群明显升高^[46]. IBD患者由于存在肠道粘膜损伤的基础, 其结肠镜后穿孔并发症的发生率(1% vs 0.6%, $P=0.0001$)和穿孔风险(OR: 1.83, 95%CI: 1.40-2.38)较一般人群明显升高^[47]. 总体而言, 诊断性或治疗性结肠镜相关并发症的发生率和风险均较低, 安全性有保证. 内镜医师充分评估患者个体情况, 精进操作技术, 积累诊断治疗经验是降低相关并发症风险的关键.

3 术后关注的重点

3.1 并发症的处理策略 对于穿孔, 应在检查过程中或术后尽早探查明确并予以内镜下处理, 能够减少腹腔感染风险和外科干预率. 对于操作中发生的<1 cm的穿孔, 如患者肠道清洁度较好且生命体征稳定, 可以即时于内镜下使用常规软组织夹或OTSC夹进行封闭. 对于较深的电凝电切创面也有必要预防性封闭以防止术后迟发穿孔^[39]. 如穿孔面积较大则需要外科手术干预. 对于小于肠管周径50%的穿孔且肠道清洁度较好, 可仅行手术肠

壁修补. 否则应予肠段切除和腹腔冲洗引流^[48]. 结肠镜术后出血多与治疗性操作有关, 迟发性出血在生命体征稳定的情况下, 可行再次结肠镜探查及止血治疗. 大量出血伴有循环不稳定情况, 则应在积极改善循环的前提下选择评估介入或外科手术干预.

3.2 结肠息肉/腺瘤治疗后的随访 对于结肠镜检查 and 结肠息肉/腺瘤内镜诊疗后的随访方案, 我国2014年发布的结直肠癌筛查及内镜诊治指南明确指出, 结肠镜检查未发现息肉的, 下次结肠镜随访时间间隔为3-5年; <1 cm的乙状结肠、直肠多发增生性息肉, 间隔2-3年随访; 10个以内的管状腺瘤随访间隔为1-2年; 1个以上>10 mm的管状腺瘤、绒毛状腺瘤、腺瘤伴高级别内瘤变, 需在治疗后1-2年随访. 对于锯齿状病变, 随访间隔为1-2年.

3.3 结肠镜质量与间期癌 结肠镜筛查或监测未被发现, 而在推荐的下一次检查日期前发生的结直肠癌称为间期结直肠癌. 间期癌主要来自上一次结肠镜检中被漏诊的进展期腺瘤或早期癌. 来自不同国家的研究报道间期结直肠癌的患病率约在4-8%左右^[49]. 因缺乏大样本量研究, 我国的间期结直肠癌患病率缺乏准确数据. 考虑到我国ADR水平距离国际上30%的标准尚有较大差距, 我国间期癌的患病率可能高于西方发达国家. 间期结直肠癌的发生与ADR、癌前病变如进展期腺瘤、SSLs等的切除不完全密切相关. 尤其值得注意的是, 有研究分析发现, 结肠镜检查阴性后5年内间期癌的发生率为0.17%, 而进行了息肉切除后5年内间期癌的发生率达1.5%^[50], 说明保证息肉的完整切除和提高ADR对于降低间期结直肠癌的发生具有同等重要的地位.

4 关于我国提高结肠镜质量的一些思考

4.1 肠道准备是提升结肠镜质量的根本 人口基数大, 地区间社会经济水平差距明显, 医疗资源分布配置不平衡, 这些制约我国基础医疗水平发展的因素同样也影响着我国结肠镜检查质量的提升. 首当其冲的便是肠道准备质量. 受检者的年龄、文化水平、依从性、基础病史(如慢性便秘、糖尿病等)等都可能成为降低肠道准备质量的因素. 我们认为, 省市级三甲医院内镜中心承载着当地最大的检查例次, 开展复杂的诊疗技术, 因此应将90%以上的合格率定为基本标准. 可以通过检查前口头联合书面的详细肠道准备指导, 甚至联合运用电话、微信等辅助方式来帮助患者提高肠道准备质量. 对于有慢性便秘病史的受检者, 检查前低渣/低纤维饮食时间可以适当延长至24 h以上, 或适当使用乳果糖等安全的缓泻剂.

4.2 麻醉下结肠镜检查的推广 临床工作中大多数受检者对麻醉状态下的结肠镜检查持肯定和接受的态度主要源自对检查舒适性的要求. 而从内镜医师的角度, 麻

醉下结肠镜检查也是应该提倡和推广的. 研究发现麻醉下结肠镜检查能够有效降低息肉漏诊率(polyp miss rate, PMR), 而清醒状态下结肠镜检查反而和低肠道清洁度、腹部手术史、憩室病史等一样成为了漏诊息肉和腺瘤的独立危险因素^[51]. 当然, 麻醉下结肠镜检查的开展应该在保证麻醉安全的前提下进行, 包括拥有数量足够的麻醉辅助设备和专业的麻醉医护, 技术熟练的内镜医师, 以及在检查前应充分筛选麻醉风险人群等等. 当前麻醉下胃肠镜检查在我国各地各级医院开展势头迅猛, 但对于县级或基层医院, 应充分评估自身的麻醉安全保障能力, 避免盲目跟风影响医疗安全.

4.3 内镜—病理协作诊断模式 我国胃肠早癌的内镜诊断工作起步较晚, 内镜医师早癌诊断知识体系普及有限, 导致诊断率和东亚近邻日本、韩国相比差距明显. 近些年许多医院内镜设备更新迅速, 但内镜医师培养工作滞后, 很多早癌病变内镜下依旧“见而不识”. 我们认为, 各级医院对青年内镜医师的培养目标不能仅是操作技术熟练, 而应该将培养早癌和其他常见病变的诊断能力放在同等重要位置. 早癌的筛查工作应该更多地由县市级医院完成, 而省级或地区中心级医院的内镜中心则侧重疑难病变的最终诊断和治疗. 针对结肠镜检查, 各级内镜中心日常运行中应强调结肠镜操作“快进慢退”, 并建立以ADR和间期癌发生率为基本指标结肠镜质量评价体系, 用于衡量医疗质量.

5 结论

早癌或高级别病变最终明确都归于病理诊断, 而日本的早癌病理体系与世界卫生组织(World Health Organization, WHO)体系存在较多诊断标准上的差别, 这要求病理医生能够掌握其中的差异, 提供准确的诊断. 当前提倡的“内镜—病理协作模式”强调内镜医师根据病变镜下的微小结构对病理类型提出初步意见, 为病理诊断提供信息. 而病理诊断与镜下表现的符合则是内镜医师建立诊断自信的必要积累.

随着电子内镜设备、附件、相关药物的更新发展普及, 消化道早癌筛查观念的普及, 以及人们健康意识的提高, 我国健康或无症状人群主动接受消化内镜检查的比例明显提高. 结肠息肉/腺瘤的诊断率和治疗率也相应提升. 2018年的一项多中心研究报道我国无症状平均风险人群的ADR为14.3-21%^[52]. 比较国际标准的30%仍有较大差距, 这其中既有我国人口基数大, 医疗资源分配不均, 各地开展结肠镜检查质量水平参差不齐, 也有基层内镜医师培训不足, 技术经验缺乏的原因. 尤其近年来早期结肠癌的筛查及诊断成为继腺瘤诊断治疗后结肠镜检查的又一要务, 更要求内镜医师具备深

厚的早癌相关知识沉淀。无论如何, ADR和早癌检出率的提升必须有高质量的结肠镜检查作为基础。此外, 对于检出的进展期腺瘤、LST(laterally spreading tumor)、SSLs(Sessile Serrated Lesions)等病变, 保证完整切除也是降低间期结直肠癌的重要措施。本文综述的各因素在不同程度上直接影响着结肠镜的质量水平, 因而是提升结肠镜检查质量的入手点。

6 参考文献

- 1 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 3 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 郝捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志* 2019; 41: 19-28
- 4 De Palma FDE, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1017 [PMID: 31330830 DOI: 10.3390/cancers11071017]
- 5 Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerenwinkel N, Antal T, Traulsen A, Nowak MA, Siegel C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Willis J, Markowitz SD. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4283-4288 [PMID: 18337506 DOI: 10.1073/pnas.0712345105]
- 6 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
- 7 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
- 8 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京). *中华肿瘤杂志* 2021; 1: 16-38 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010]
- 9 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组, 中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组, 中华医学会消化内镜学分会肠道学组, 中华医学会消化病学分会消化病理学组. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识意见(2014, 重庆). *中华消化内镜杂志* 2015; 2: 69-85 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.02.001]
- 10 Weinberg BA, Marshall JL. Colon Cancer in Young Adults: Trends and Their Implications. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 3 [PMID: 30659375 DOI: 10.1007/s11912-019-0756-8]
- 11 Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1016-1030 [PMID: 28555630 DOI: 10.1038/ajg.2017.174]
- 12 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287-1297 [PMID: 24645800 DOI: 10.1056/NEJMoa1311194]
- 13 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, Miehke S, Stolz T, Model F, Roblick UJ, Bruch HP, Koch R, Liebenberg V, Devos T, Song X, Day RH, Sledziewski AZ, Lofton-Day C. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008; 3: e3759 [PMID: 19018278 DOI: 10.1371/journal.pone.0003759]
- 14 Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15065 [PMID: 27189416 DOI: 10.1038/nrdp.2015.65]
- 15 Feagins LA. Management of Anticoagulants and Antiplatelet Agents During Colonoscopy. *Am J Med* 2017; 130: 786-795 [PMID: 28344132 DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.01.052]
- 16 Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 76-79 [PMID: 12838225 DOI: 10.1067/mge.2003.294]
- 17 陈燕华, 黄鸣秋, 杨凡. 结肠镜检查前肠道准备质量的影响因素分析. *药物流行病学杂志* 2018; 27: 525-528
- 18 Sulz MC, Kröger A, Prakash M, Manser CN, Heinrich H, Misselwitz B. Meta-Analysis of the Effect of Bowel Preparation on Adenoma Detection: Early Adenomas Affected Stronger than Advanced Adenomas. *PLoS One* 2016; 11: e0154149 [PMID: 27257916 DOI: 10.1371/journal.pone.0154149]
- 19 Sherer EA, Imler TD, Imperiale TF. The effect of colonoscopy preparation quality on adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 545-553 [PMID: 22138085 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.022]
- 20 Kastenber D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2833-2843 [PMID: 30018478 DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2833]
- 21 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 22 Childers RE, Williams JL, Sonnenberg A. Practice patterns of sedation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 503-511 [PMID: 25851159 DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.041]
- 23 Riphaus A, Macias-Gomez C, Deviere J, Dumonceau JM. Propofol, the preferred sedation for screening colonoscopy, is underused. Results of an international survey. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 389-392 [PMID: 22119619 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.019]
- 24 Lin OS. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. *Intest Res* 2017; 15: 456-466 [PMID: 29142513 DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.456]
- 25 Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallory JS, Faigel DO; American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Standards of Practice Committee. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 317-322 [PMID: 14528201 DOI: 10.1067/s0016-5107(03)00001-4]
- 26 Korman LY, Haddad NG, Metz DC, Brandt LJ, Benjamin SB, Lazerow SK, Miller HL, Mete M, Patel M, Egorov V. Effect of propofol anesthesia on force application during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 657-662 [PMID: 24472761 DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.002]
- 27 Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, Kwo PY. Position statement: nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1053-1059 [PMID: 19962497 DOI: 10.1016/j.gie.2009.05.011]

- 10.1016/j.jgie.2009.07.020]
- 28 Causada-Calo NS, Gonzalez-Moreno EI, Bishay K, Shorr R, Dube C, Heitman SJ, Hilsden RJ, Rostom A, Walsh C, Anderson JT, Keswani RN, Scaffidi MA, Grover SC, Forbes N. Educational interventions are associated with improvements in colonoscopy quality indicators: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1321-E1331 [PMID: 33015334 DOI: 10.1055/a-1221-4922]
 - 29 Krigel A, Patel A, Kaplan J, Kong XF, Garcia-Carrasquillo R, Lebwohl B, Krishnareddy S. Anesthesia Assistance in Screening Colonoscopy and Adenoma Detection Rate Among Trainees. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 961-968 [PMID: 31485995 DOI: 10.1007/s10620-019-05820-2]
 - 30 Mehrotra A, Morris M, Gourevitch RA, Carrell DS, Leffler DA, Rose S, Greer JB, Crockett SD, Baer A, Schoen RE. Physician characteristics associated with higher adenoma detection rate. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 778-786.e5 [PMID: 28866456 DOI: 10.1016/j.jgie.2017.08.023]
 - 31 Repici A, Badalamenti M, Maselli R, Correale L, Radaelli F, Rondonotti E, Ferrara E, Spadaccini M, Alkandari A, Fugazza A, Anderloni A, Galtieri PA, Pellegatta G, Carrara S, Di Leo M, Craviotto V, Lamonaca L, Lorenzetti R, Andrealli A, Antonelli G, Wallace M, Sharma P, Rosch T, Hassan C. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 159: 512-520.e7 [PMID: 32371116 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.062]
 - 32 Wang P, Liu P, Glissen Brown JR, Berzin TM, Zhou G, Lei S, Liu X, Li L, Xiao X. Lower Adenoma Miss Rate of Computer-Aided Detection-Assisted Colonoscopy vs Routine White-Light Colonoscopy in a Prospective Tandem Study. *Gastroenterology* 2020; 159: 1252-1261.e5 [PMID: 32562721 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.023]
 - 33 Lee SH, Park YK, Lee DJ, Kim KM. Colonoscopy procedural skills and training for new beginners. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16984-16995 [PMID: 25493011 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16984]
 - 34 Kim KM, Lee SH, Lee DJ, Kim KN, Seo SW, Lee HS, Lee DR. A randomized controlled trial of comparison on time and rate of cecal and terminal ileal intubation according to adult-colonoscopy length: intermediate versus long. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 98-105 [PMID: 24431912 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.1.98]
 - 35 Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJ, Rutter MD. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy* 2013; 45: 20-26 [PMID: 23254403 DOI: 10.1055/s-0032-1325803]
 - 36 Leung JW, Yen AW, Jia H, Opada C, Melnik A, Atkins J, Feller C, Wilson MD, Leung FW. A prospective RCT comparing combined chromoendoscopy with water exchange (CWE) vs water exchange (WE) vs air insufflation (AI) in adenoma detection in screening colonoscopy. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 477-487 [PMID: 31065365 DOI: 10.1177/2050640619832196]
 - 37 Matsuda T, Ono A, Sekiguchi M, Fujii T, Saito Y. Advances in image enhancement in colonoscopy for detection of adenomas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 305-314 [PMID: 28293023 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.18]
 - 38 Lawrence Z, Gross SA. The Use of Attachment Devices to Aid in Adenoma Detection. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2020; 18: 134-147 [PMID: 31989385 DOI: 10.1007/s11938-020-00280-4]
 - 39 Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 190-204 [PMID: 30670909 DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.190]
 - 40 Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1092-1101 [PMID: 27296945 DOI: 10.1038/ajg.2016.234]
 - 41 Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefing R, Birkner B, Schmitt W; Munich Gastroenterology Group. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116-1122 [PMID: 16281142 DOI: 10.1055/s-2005-870512]
 - 42 Pigò F, Bertani H, Grande G, Abate F, Vavassori S, Conigliaro RL. Post-polypectomy bleeding after colonoscopy on uninterrupted aspirin/non steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 20-26 [PMID: 29089272 DOI: 10.1016/j.dld.2017.10.005]
 - 43 Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010; 20: 659-671 [PMID: 20889070 DOI: 10.1016/j.giec.2010.07.005]
 - 44 Hirasawa K, Sato C, Makazu M, Kaneko H, Kobayashi R, Kokawa A, Maeda S. Coagulation syndrome: Delayed perforation after colorectal endoscopic treatments. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1055-1061 [PMID: 26380051 DOI: 10.4253/wjge.v7.i12.1055]
 - 45 ASGE Standards of Practice Committee, Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Fonkalsrud L, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaikat A, Wang A, Cash BD. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 81-89 [PMID: 25442089 DOI: 10.1016/j.jgie.2014.08.008]
 - 46 Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2542-2554 [PMID: 24627590 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542]
 - 47 Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG, Trikudanathan G, Shen B. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 189-195 [PMID: 21575880 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.12.005]
 - 48 Lohsiriwat V. Colonoscopic perforation: incidence, risk factors, management and outcome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 425-430 [PMID: 20101766 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.425]
 - 49 Schoenfeld P. Quality in Colorectal Cancer Screening with Colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 541-551 [PMID: 32439087 DOI: 10.1016/j.giec.2020.02.014]
 - 50 Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R, Robertson D. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007; 133: 1077-1085 [PMID: 17698067 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.006]
 - 51 Dong H, Ren Y, Jiang B. Risk factors associated with missed colorectal lesions in colonoscopy and impact of colonoscopy with anesthesia on miss rate. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 484-491 [PMID: 33556255 DOI: 10.1080/00365521.2021.1879248]
 - 52 Bai Y, Fang J, Zhao SB, Wang D, Li YQ, Shi RH, Sun ZQ, Sun MJ, Ji F, Si JM, Li ZS. Impact of preprocedure simethicone on adenoma detection rate during colonoscopy: a multicenter, endoscopist-blinded randomized controlled trial. *Endoscopy* 2018; 50: 128-136 [PMID: 28985630 DOI: 10.1055/s-0043-119213]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的分析

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

王柏清, 硕士, 主要从事消化系统疾病诊治方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由王柏清、孙光斌设计; 研究过程由王柏清、李甜甜、张宝芹完成; 数据分析由王柏清、王珏磊、王超完成; 本论文写作由王柏清完成.

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2021-04-06

修回日期: 2021-04-29

接受日期: 2021-07-27

在线出版日期: 2021-09-08

Prognostic role of HOTAIR in colorectal cancer: A meta-analysis

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Street, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2021-04-06

Revised: 2021-04-29

Accepted: 2021-07-27

Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. It is essential to find biomarkers for the early detection and evaluation of tumor prognosis. In recent years, studies have revealed that the expression of Hox transcription antisense RNA (HOTAIR) increases in

various cancers, including colorectal cancer. However, due to the small sample size of each study, the persuasiveness is not strong.

AIM

To perform a meta-analysis to explore the relationship between the expression of HOTAIR and the prognosis of colorectal cancer.

METHODS

PubMed, MEDLINE, CNKI, CBM, and The Cochrane Library were searched for articles published before December 2020 on the relationship between HOTAIR expression and the prognosis of patients with colorectal cancer. Two reviewers independently evaluated the quality of the included articles and extracted the data. The risk ratio (HR) of overall survival (OS) and the odds ratio of lymph node metastasis (LNM) and distant metastasis (DM) were calculated to evaluate the association strength.

RESULTS

Seven articles that met the inclusion criteria were included. Six of them compared the correlation between HOTAIR expression level and OS, and the results suggested that there existed a significant correlation between them (OR = 2.36, 95%CI: 1.74-3.19, $P < 0.05$). The correlation between HOTAIR expression level and LNM was compared in five articles, with a statistically significant correlation observed (OR = 4.07, 95%CI: 1.38-12.0, $P < 0.05$). Four articles compared the correlation between HOTAIR expression level and DM, and there was a statistically significant correlation between them (OR = 4.32, 95%CI: 1.60-11.62, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The high expression of HOTAIR in colorectal cancer is significantly correlated with decreased OS, LNM, and DM, which indicates that HOTAIR may be a new biomarker for evaluating the prognosis of colorectal cancer.

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

Key Words: HOX transcript antisense RNA; HOTAIR; Colorectal cancer; Meta-analysis

Citation: Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB. Prognostic role of HOTAIR in colorectal cancer: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 984-989

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/984.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.984>

摘要

背景

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 能够找到早期发现和评估肿瘤预后的生物标志物十分必要. 近年来研究发现, HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)在包括结直肠癌的各种癌症中表达升高, 但由于各个研究样本量较小, 说服力不强.

目的

采用Meta分析的方法对HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后的关系进行探讨.

方法

通过对PubMed、Medline、CNKI、CBM和Cochrane图书馆的搜索, 检索2020-12发表的有关HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的文献. 两名评价员独立进行纳入文献的质量评价和数据提取, 计算总生存期(overall survival, OS)的危险比(hazard ratio, HR)以及淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)和远处转移(distant metastasis, DM)的优势比(odds ratios, OR), 以评估关联强度.

结果

符合纳入标准的7篇文献被纳入. 其中6篇比较了HOTAIR表达水平与OS的相关性, 结果显示两组间差异有统计学意义($OR = 2.36$, 95%CI: 1.74-3.19, $P < 0.05$). 5篇比较了HOTAIR表达水平与LNM的相关性, 两组间差异有统计学意义($OR = 4.07$, 95%CI: 1.38-12.0, $P < 0.05$). 4篇比较了HOTAIR表达水平与DM的相关性, 两组间差异有统计学意义($OR = 4.32$, 95%CI: 1.60-11.62, $P < 0.05$).

结论

结直肠癌组织中HOTAIR的高表达与OS降低和LNM、DM有显著的相关性, 提示HOTAIR有可能作为一种判断肿瘤预后的新型生物标志物, 对结直肠癌患者的预后监测具有一定的意义.

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

关键词: HOX转录反义RNA; HOTAIR; 结直肠癌; Meta分析

核心提要: HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)的高表达与结直肠癌患者总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性, 提示HOTAIR高表达与患者不良预后相关, 可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物.

文献来源: 王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌. HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(17): 984-989

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/984.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.984>

0 引言

HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)由2158个核苷酸组成, 可以与PRC2结合, 导致组蛋白甲基化和转录沉默. 研究发现, HOTAIR在各种癌症中表达升高, 并与肿瘤转移和预后相关^[1-5]. Kogo等^[6]通过定量PCR检测了100例结直肠癌的患者, 结果表明, HOTAIR在结直肠癌肝转移组织中的表达水平高于癌旁正常组织, HOTAIR高表达与大肠癌肝转移的密切相关, 也为结直肠癌的靶向治疗提供了新的思路. 但由于各个研究样本量较小, 说服力不强, 因此本研究采用Meta分析的方法探讨HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后的关系, 以期对临床诊治提供指导.

1 材料和方法

1.1 材料 通过对PubMed、Medline、CNKI、CBM和Cochrane图书馆的搜索, 检索2013-01/2020-12, 有关HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的文献. 两位评价员独立评估被收录文章的质量并提取数据, 计算总生存期(overall survival, OS)的危险比以及淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)和远处转移(distant metastasis, DM), 以评估关联强度. 分别以“HOTAIR”, “HOX transcript antisense RNA”, “colorectal cancer”, “colorectal carcinoma”为主题词和自由词, 检索PubMed、Medline、Cochrane图书馆; 以“HOTAIR”, “HOX转录反义RNA”, “结直肠癌”为检索词, 检索知网、万方、中国生物医学文献数据库, 参考文献作为补充.

1.2 方法

1.2.1 纳入排除标准: 纳入标准: 收入文献均满足: (1)检测HOTAIR在结直肠癌组织中的表达水平, 描述相关的临床特征参数, 根据HOTAIR的表达水平对患者进行分组; (2)提供HOTAIR的表达水平与OS和/或LNM、DM关系的数据.

表 1 纳入研究的对象的基本特征

作者	发表时间	国家	样本量	高表达	HOTAIR表达					实验方法	HR(95%CI)
					高表达中淋	高表达中	低表达	低表达中淋	低表达中		
					巴结转移	远处转移	巴结转移	远处转移	远处转移		
Kogo等 ^[6]	2011	日本	100	20	10	5	80	32	3	qRT-PCR	5.62(1.78-11.24)
Li等 ^[7]	2017	中国	152	96	51	29	56	25	7	qRT-PCR	2.66(1.32-5.62)
Xiao等 ^[8]	2018	中国	104	52	39	11	52	21	8	qRT-PCR	2.13(1.06-4.01)
Tatangelo等 ^[9]	2018	意大利	80	-	-	-	-	-	-	qRT-PCR	1.78(1.13-2.98)
Wu等 ^[10]	2014	中国	120	40	27	12	80	5	2	qRT-PCR	3.915(1.226-12.499)
Svoboda等 ^[11]	2014	捷克	73	-	-	-	-	-	-	qRT-PCR	4.43(1.02- 19.19)
Luo等 ^[12]	2016	中国	72	56	23	-	16	2	-	qRT-PCR	-

qRT-PCR: 实时定量PCR; -: 研究资料未提供该数据. HOTAIR: HOX转录反义RNA.

排除标准: (1)没有可用数据的研究; (2)重复出版物.

1.2.2 数据提取和质量控制: 两名研究者独立地从符合条件的研究中提取数据, 通过与第三名研究者讨论来解决分歧. 对于每项研究, 记录检测方法和病例数量、LNM和DM的数量、OS. 我们用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行质量评估, ≥ 7 分为高质量研究, 6分为中等质量研究, ≤ 5 分为低质量研究, 如有分歧, 通过与第三名研究者讨论来解决.

统计学处理 采用卡方Q检验和 I^2 统计量评价数据的异质性. 对于Q检验, 小于0.05的 P 值表示存在异质性; 对于统计, I^2 大于50%表示存在异质性, 统计学意义定义为 P 值小于0.05. 若 $P>0.05$ 时, 表明各研究间不存在明显异质性, 采用固定效应模型; $P<0.05$, 表明存在异质性, 使用随机效应模型进行数据分析, 并尽可能行亚组分析判断产生异质性的原因. 疗效分析的统计量: OS采用风险比(hazard ratio, HR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI), LNM和DM采用比值比(odds ratio, OR)和95%CI作为效应指标. 由于我们所收录的文献都是公开发表的, 可能有发表偏倚, 我们采用失效安全数和漏斗图来分析偏倚. 失效安全数 $Nfs0.05 = (\sum z/1.645)^2/k$, ($\sum z$ 为各研究 z 值之和, k 为研究个数), 值越大说明发表偏倚影响越小.

2 结果

初步检索发现162篇文献, 消除重复文献和通过阅读标题、摘要排除不符合要求的文献128篇, 通过精读全文排除所需数据不全的文献27篇, 最后7篇文献^[6-12]研究纳入本Meta分析, 如图1. 文献质量用纽卡斯尔-渥太华量表进行评估, 均 ≥ 6 分, 为中高质量研究, 纳入文献的特征, 如表1.

2.1 HOTAIR表达水平与OS的关系 6篇比较了HOTAIR表达水平与结直肠癌患者OS的关系, $I^2 = 6\%$, $P>0.05$, 纳入研究无明显异质性, 统计分析采用固定效应模型. 结果显示两组间差异有统计学意义($OR = 2.36$, 95%CI: 1.74-3.19, $P<0.05$). 考虑HR是带有时间效应的指标, 我们

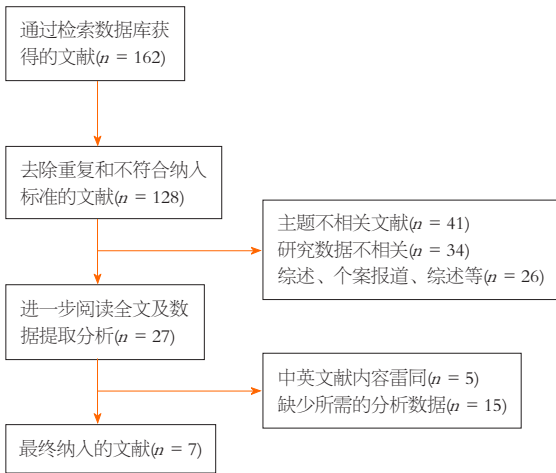


图 1 文献检索流程图及结果.

分别对5年OS和3年OS进行亚组分析. 结果显示3年OS, $I^2 = 0\%$, $P>0.05$, 统计分析采用固定效应模型, 结果显示两组间差异有统计学意义($OR = 2.93$, 95%CI: 1.62-5.37, $P<0.05$); 5年OS, $I^2 = 30\%$, $P>0.05$, 采用固定效应模型, 结果显示两组间差异有统计学意义 ($OR = 2.18$, 95%CI: 1.54-3.10, $P<0.05$), 见图2.

2.2 HOTAIR表达水平与LNM的关系 5篇比较了HOTAIR表达水平与结直肠癌患者LNM的关系, $I^2 = 84\%$, $P<0.05$, 纳入研究存在异质性, 统计分析采用随机效应模型. 结果显示两组间差异有统计学意义($OR = 4.07$, 95%CI: 1.38-12.0, $P<0.05$), 见图3.

2.3 HOTAIR表达水平与DM的关系 4篇比较了HOTAIR表达水平与结直肠癌患者DM的关系, $I^2 = 63\%$, $P<0.05$, 纳入研究存在异质性, 统计分析采用随机效应模型. 结果显示两组间差异有统计学意义($OR = 4.32$, 95%CI: 1.60-11.62, $P<0.05$), 见图4.

2.4 偏倚分析 由于我们所收录的文献都是公开发表的, 可能存在发表偏倚, 所以我们采用失效安全和漏斗图来分析

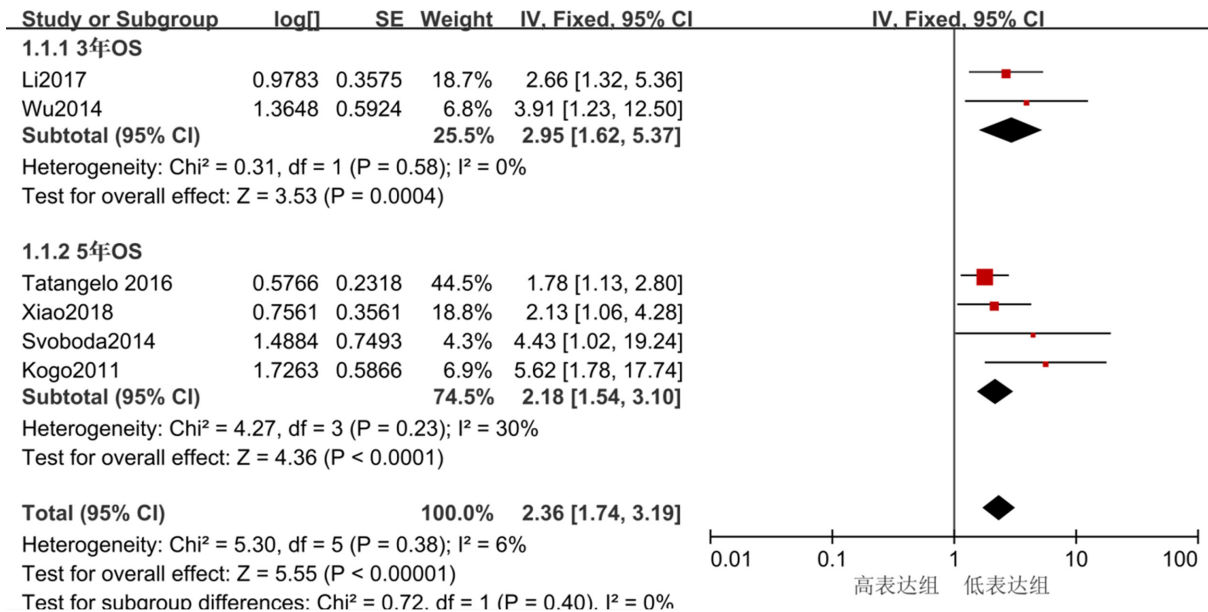


图2 HOTAIR表达水平与OS关系的森林图. OS: 总生存期; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

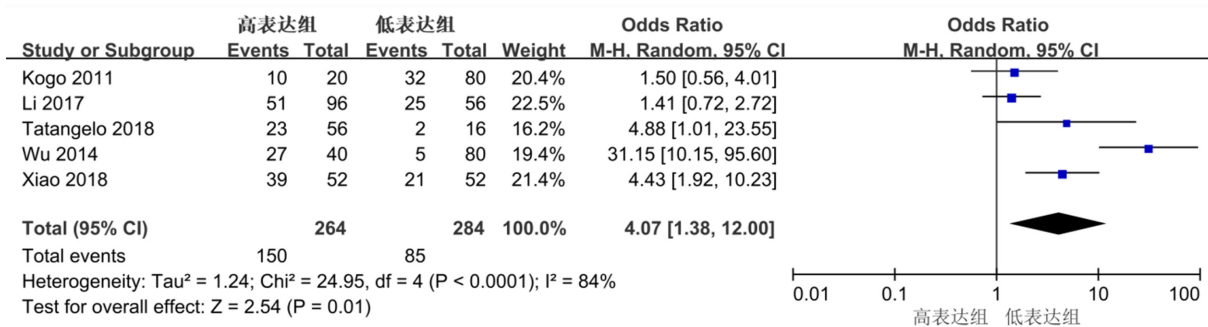


图3 HOTAIR表达水平与LNM关系的森林图. LNM: 淋巴结转移; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

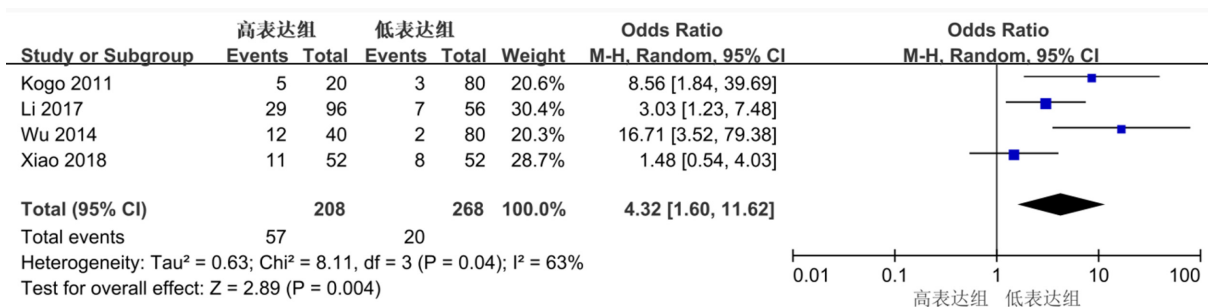


图4 HOTAIR表达水平与DM关系的森林图. DM: 远处转移; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

偏倚, 见图5. HOTAIR表达水平与OS关系的Meta分析, 失安全系数为203; HOTAIR表达水平与LNM关系的Meta分析, 失安全系数为75; HOTAIR表达水平与DM关系的Meta分析, 失安全系数为100, 均远高于纳入的文献数. 将纳入的文献逐一剔除, 再对其余研究进行分析, 不影响最终结果, 说明Meta分析对单个数据不敏感, 结果较稳定. 但漏斗图显示均显示左右不对称, 提示纳入文献存在一定的发表偏倚.

3 讨论

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 尽管外科手术、化疗等在治疗方面取得了很大进展, 但结直肠癌的死亡率仍较高, 表明标准化治疗、预测预后和长期随访的重要性. 因此, 找到适合结直肠癌的预后生物标志物至关重要, 这有助于制定临床策略和提高大肠癌患者的生存

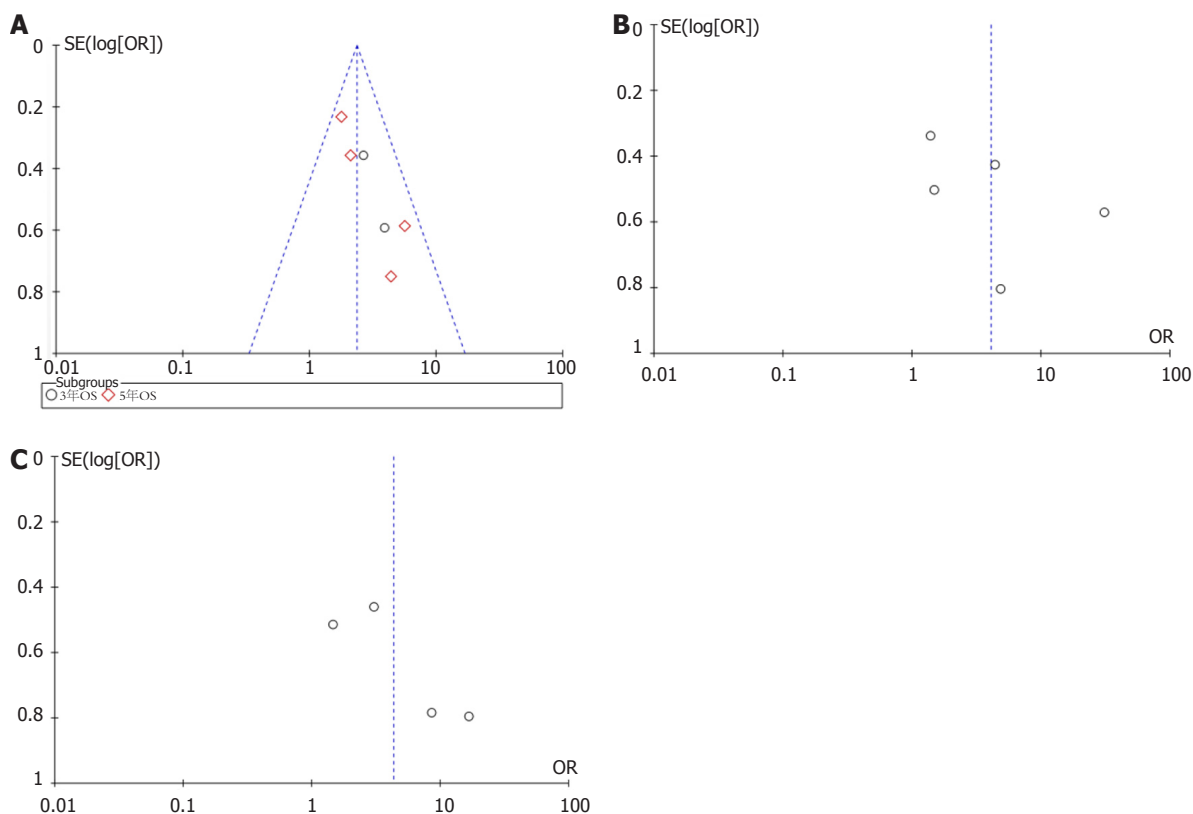


图 5 HOTAIR表达水平与预后关系的漏斗图. A: HOTAIR表达水平与OS的关系; B: HOTAIR表达水平与LNM的关系; C: HOTAIR表达水平与DM的关系. OS: 总生存期; LNM: 淋巴结转移; DM: 远处转移; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

率^[13,14]. LncRNA是癌症相关研究的热点, 有证据表明LncRNA在癌症患者的诊治和预后方面发挥重要作用, 但目前的发现只是冰山一角, 还有许多未知有待进一步探索. HOTAIR作为HOX反义基因间RNA, 以反转录方式调节基因表达, 可以与PRC2结合, 导致组蛋白甲基化和HOXD位点转录沉默^[15]. Svoboda^[11]等研究提示HOTAIR表达诊断结肠癌的敏感度67%, 特异度92.5%. 黎武等^[16]发现, 血清HOTAIR表达与淋巴结转移呈正相关, 血清HOTAIR表达诊断结肠癌的敏感度81.8%, 特异度79.4%; 判断淋巴结转移的敏感度75.0%, 特异度88.9%. Kim等^[17]发现, HOTAIR可通过其5'端与EZH2结合, EZH2在胰腺癌中的表达增加, 如果EZH2表达下调, 则具有抗肿瘤作用的miRNA, 包括miR-34a的表达增加. 而敲除HOTAIR后, EZH2对miR-34a的抑制作用减弱, 这也为靶向治疗提供了新的途径^[18]. 也有Meta分析也发现HOTAIR基因高表达与胃癌和食管癌患者的不良预后有关^[19,20].

本研究结果显示: HOTAIR表达水平与总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性, 提示HOTAIR高表达与患者不良预后相关. HOTAIR可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物, 对结直肠癌的预后监测具有一定的临床意义.

本Meta分析也有一定的局限性, 纳入研究的文献

存在一定的异质性. 考虑HR是带有时间效应的指标, 我们分别对5年OS和3年OS进行了亚组分析, 结果显示HOTAIR高表达与3年OS和5年OS降低存在相关性. 虽然我们尽最大努力增加纳入研究的样本量, 但样本量不足仍然是一个问题. Meta分析提示个别文献研究结果提示两研究组无差异, 考虑患者的年龄、性别、肿瘤的大小、恶性程度、分期及治疗方式等均可能影响预后, 也是异质性来源之一. 但由于文献提供信息有限, 我们均没有进行亚组分析. 由于大多数作者和期刊倾向于报道阳性结果, 因此我们采用漏斗图和失效安全数来分析偏倚, 但漏斗图均显示不对称性, 提示存在发表偏倚的可能, 计算的综合效应值可能高估了HOTAIR高表达对结肠癌患者预后的影响. 而失效安全数均远高于纳入的文献数, 将纳入的文献逐一剔除, 再对其余研究进行分析, 也不影响最终结果, 说明Meta分析结果有一定的可靠性.

4 结论

综上所述, HOTAIR高表达与结直肠癌患者总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性, 提示HOTAIR高表达与患者不良预后相关, 可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物, 尚需更大规模的前瞻性研究进一步验证.

文章亮点

实验背景

结直肠癌的死亡率仍较高, 相关的标志物包括癌胚抗原、糖类抗原199、糖类抗原242和某些microRNAs等, 其特异性和敏感性仍相对较低。

实验动机

寻找更有助于结直肠癌早期发现和预后评估的生物学标志物。

实验目标

探讨HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)表达水平与结直肠癌患者预后的关系, 以期对临床诊治提供指导。

实验方法

采用Meta分析的方法对纳入文献数据进行分析, 研究HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后的关系。

实验结果

HOTAIR高表达与结直肠癌患者总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性。

实验结论

HOTAIR高表达与患者不良预后相关, 可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物。

展望前景

HOTAIR有可能作为一种判断肿瘤预后的新型生物标志物, 对结直肠癌患者的预后监测具有一定的意义, 但尚需更大规模的前瞻性研究进一步验证。

5 参考文献

- 1 Mattick JS, Rinn JL. Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 5-7 [PMID: 25565026 DOI: 10.1038/nsm.2942]
- 2 Huang X, Zhi X, Gao Y, Ta N, Jiang H, Zheng J. LncRNAs in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 57379-57390 [PMID: 27429196 DOI: 10.18632/oncotarget.10545]
- 3 Zhao W, Geng D, Li S, Chen Z, Sun M. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 842-855 [PMID: 29473328 DOI: 10.1002/cam4.1353]
- 4 Xiao J, Lai H, Wei SH, Ye ZS, Gong FS, Chen LC. LncRNA HOTAIR promotes gastric cancer proliferation and metastasis via targeting miR-126 to active CXCR4 and RhoA signaling pathway. *Cancer Med* 2019; 8: 6768-6779 [PMID: 31517442 DOI: 10.1002/cam4.1302]
- 5 Wang W, He X, Zheng Z, Ma X, Hu X, Wu D, Wang M. Serum HOTAIR as a novel diagnostic biomarker for esophageal

squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2017; 16: 75 [PMID: 28376832 DOI: 10.1186/s12943-017-0643-6]

- 6 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 6320-6326 [PMID: 21862635 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021]
- 7 Li P, Zhang X, Wang L, Du L, Yang Y, Liu T, Li C, Wang C. LncRNA HOTAIR Contributes to 5FU Resistance through Suppressing miR-218 and Activating NF- κ B/TS Signaling in Colorectal Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017; 8: 356-369 [PMID: 28918035 DOI: 10.1016/j.omtn.2017.07.007]
- 8 Xiao Z, Qu Z, Chen Z, Fang Z, Zhou K, Huang Z, Guo X, Zhang Y. LncRNA HOTAIR is a Prognostic Biomarker for the Proliferation and Chemoresistance of Colorectal Cancer via MiR-203a-3p-Mediated Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46: 1275-1285 [PMID: 29680837 DOI: 10.1159/000489110]
- 9 Tatangelo F, Di Mauro A, Scognamiglio G, Aquino G, Lettierio A, Delrio P, Avallone A, Cantile M, Botti G. Posterior HOX genes and HOTAIR expression in the proximal and distal colon cancer pathogenesis. *J Transl Med* 2018; 16: 350 [PMID: 30541551 DOI: 10.1186/s12967-018-1725-y]
- 10 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
- 11 Svoboda M, Slyska J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielick L, Levy M, Lipska L, Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
- 12 Luo ZF, Zhao D, Li XQ, Cui YX, Ma N, Lu CX, Liu MY, Zhou Y. Clinical significance of HOTAIR expression in colon cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5254-5259 [PMID: 27298568 DOI: 10.3748/wjg.v22.i22.5254]
- 13 Chen S, Zhang C, Feng M. Prognostic Value of LncRNA HOTAIR in Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Open Med (Wars)* 2020; 15: 76-83 [PMID: 32104724 DOI: 10.1515/med-2020-0012]
- 14 Zhu L, Liu J, Ma S, Zhang S. Long Noncoding RNA MALAT-1 Can Predict Metastasis and a Poor Prognosis: a Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1259-1264 [PMID: 26159858 DOI: 10.1007/s12253-015-9960-5]
- 15 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]
- 16 黎武, 宋劲松. 血清及组织内HOTAIR表达在结肠癌诊断及转移风险识别中的应用价值研究. 结直肠肛门外科 2019; 25: 274-278
- 17 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/nc.2012.193]
- 18 葛繁梅, 刘宥君. 长链非编码RNA HOTAIR与实体肿瘤相关研究进展. 延安大学学报(医学科学版) 2019; 17: 80-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2639.2019.04.022]
- 19 朱海霞. LncRNA HOTAIR基因与胃癌预后的研究. 南京: 南京医科大学 2019
- 20 安入征. 长链非编码RNA HOTAIR表达与食管鳞癌患者预后关系的meta分析. 河北: 河北医科大学, 2018

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



lncRNA CCDC183-AS1通过靶向miR-1301-3p调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭

张红英, 何陈聪, 钟定福

张红英, 何陈聪, 钟定福, 金华市人民医院消化内科 浙江省金华市 321000

张红英, 研究生学历, 主要从事胃肠道疾病研究.

作者贡献分布: 张红英与钟定福对此文所作贡献两均等; 此课题由张红英, 何陈聪, 钟定福设计; 研究过程由张红英, 何陈聪, 钟定福操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由何陈聪提供; 数据分析由张红英, 何陈聪, 钟定福完成; 本论文写作由张红英完成.

通讯作者: 钟定福, 本科, 主治医师, 321000, 浙江省金华市金东区丹溪东路267号, 金华市人民医院消化内科. 1772143482@qq.com

收稿日期: 2021-04-22

修回日期: 2021-05-20

接受日期: 2021-06-28

在线出版日期: 2021-09-08

Long non-coding RNA CCDC183-AS1 regulates gastric cancer AGS cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-1301-3p

Hong-Ying Zhang, Chen-Cong He, Ding-Fu Zhong

Hong-Ying Zhang, Chen-Cong He, Ding-Fu Zhong, Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ding-Fu Zhong, Undergraduate, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, No. 267 Danxi East Road, Jindong District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. 1772143482@qq.com

Received: 2021-04-22

Revised: 2021-05-20

Accepted: 2021-06-28

Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

The long noncoding RNA (lncRNA) CCDC183-AS1 is

up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes the progression of hepatocellular carcinoma. However, the effect of CCDC183-AS1 on gastric cancer and its molecular mechanism are unknown. Starbase prediction shows that CCDC183-AS1 may target miR-1301-3p. We hypothesized that CCDC183-AS1 can target and regulate miR-1301-3p to affect the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells, thereby affecting the development of gastric cancer.

AIM

To investigate the effect of CCDC183-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer AGS cells and the underlying molecular mechanism.

METHODS

Thirty gastric cancer tissues and matched adjacent normal tissues were collected at our hospital. RT-qPCR was used to detect the expression of CCDC183-AS1 and miR-1301-3p in the collected tissues. MTT assay was used to detect cell proliferation in AGS cells, and transwell assay was used to detect cell migration and invasion. Western blot was used to detect the protein expression of CyclinD1, MMP-2, MMP-9, and p21. Small interfering RNA targeting CCDC183-AS1 (si-CCDC183-AS1) and miR-1301-3p were transfected into AGS cells, respectively, and the changes in cell proliferation, migration, and invasion were detected using the above methods. StarBase prediction showed that the sequence of lncRNA CCDC183-AS1 contains nucleotide sequences complementary to miR-1301-3p, and the targeting relationship was confirmed by dual luciferase report assay.

RESULTS

Compared with adjacent normal tissues, the expression levels of CCDC183-AS1 and miR-1301-3p in gastric cancer tissues were significantly increased and decreased, respectively ($P < 0.05$). Inhibition of CCDC183-AS1 or

overexpression of miR-1301-3p reduced the proliferation, migration, and invasion of AGS cells, decreased the expression levels of CyclinD1, MMP-2, and MMP-9, and increased the expression level of p21 ($P < 0.05$). CCDC183-AS1 targeted the expression of miR-1301-3p. Down-regulation of miR-1301-3p reversed the effect of inhibition of CCDC183-AS1 expression on the proliferation, migration, and invasion of AGS cells.

CONCLUSION

Inhibition of CCDC183-AS1 regulates the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer AGS cells *via* targeted up-regulation of miR-1301-3p expression.

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

Key Words: CCDC183-AS1; miR-1301-3p; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Zhang HY, He CC, Zhong DF. Long non-coding RNA CCDC183-AS1 regulates gastric cancer AGS cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-1301-3p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 990-998
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/990.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.990>

摘要

背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) CCDC183-AS1在肝细胞癌中表达上调,促进肝细胞癌进展。但lncRNA CCDC183-AS1对胃癌的影响及其分子机制还未知。StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1可能靶向结合miR-1301-3p。本研究假设lncRNA CCDC183-AS1可靶向调控miR-1301-3p影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,进而影响胃癌发展进程。

目的

探讨lncRNA CCDC183-AS1对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响以及其分子机制。

方法

选取本院30例胃癌组织及匹配的癌旁组织;实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR)检测lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p表达及变化;四甲基偶氮唑盐比色法(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移侵袭, 蛋白质印迹(Western blot)检测细胞周期素D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)和p21蛋白的表达; AGS细胞中分别转染si-CCDC183-AS1、miR-1301-3p, 并利用上述检测细胞增殖、迁移侵袭能力的变化; StarBase预测显示lncRNA CCDC183-AS1的序列中含

有与miR-1301-3p互补的核苷酸序列, 双荧光素酶报告实验鉴定其靶向关系。

结果

与癌旁组织比较, 胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达水平分别显著升高和降低($P < 0.05$)。抑制lncRNA CCDC183-AS1表达或过表达miR-1301-3p后, AGS细胞的增殖和迁移侵袭能力下降, CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平降低, p21表达水平升高($P < 0.05$)。lncRNA CCDC183-AS1靶向调控miR-1301-3p表达($P < 0.05$)。下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

结论

抑制lncRNA CCDC183-AS1通过靶向上调miR-1301-3p表达调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭。

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

关键词: lncRNA CCDC183-AS1; miR-1301-3p; 胃癌; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) CCDC183-AS1在胃癌中高表达,而miR-1301-3p低表达,双荧光素酶报告实验证实lncRNA CCDC183-AS1可靶向miR-1301-3p, 下调lncRNA CCDC183-AS1可靶向负调控miR-1301-3p表达抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。

文献来源: 张红英, 何陈聪, 钟定福. lncRNA CCDC183-AS1通过靶向miR-1301-3p调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭. *世界华人消化杂志* 2021; 29(17): 990-998

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/990.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.990>

0 引言

胃癌是全球最常见恶性肿瘤之一。饮食、感染、吸烟、肥胖和幽门螺杆菌等都与胃癌的发生发展有关^[1]。据报道, 2018年全球新增胃癌数量超1000万, 死亡人数783万^[2]。目前治疗方法主要有手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫基因治疗等, 但由于晚期、耐药和高复发率, 患者5年生存率低于30%^[3]。因此, 亟待寻找有效的治疗手段。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是指长度超过200个核苷酸且不具有编码蛋白功能的转录本, 众多研究表明, lncRNAs参与人类多种癌症的发生、发展及预后^[4]。lncRNA CCDC183-AS1位于人类Chr 9q34.3区域, 研究发现, 在肝细胞癌中, lncRNA CCDC183-AS1高表达与患者低总生存率有关, 并促进肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭以及体内肿瘤的生长和转移^[5]。然而

lncRNA CCDC183-AS1在胃癌中的表达和作用尚不明确, StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p具有互补核苷酸序列. 研究报道^[6], 沉默miR-1301-3p可消除下调LINC01207对胃癌细胞生长和迁移的抑制作用. 尽管已有研究确定miR-1301-3p在胃癌中的作用, 但lncRNA CCDC183-AS1在胃癌中的作用以及其分子机制是否与miR-1301-3p有关还尚未可知. 因此, 本实验以胃癌AGS细胞为体外研究对象, 探讨lncRNA CCDC183-AS1是否通过靶向调控miR-1301-3p表达来影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭.

1 材料和方法

1.1 材料 选取本院2017-01/2019-01期间经病理检测为胃癌的患者30例, 获得原发性胃癌组织及相应癌旁组织, 每位患者均知情且同意, 手术切除后立即将样本保存在-80℃. 本研究经本院伦理委员会批准. 胃癌AGS细胞系购自中国科学院上海细胞库; 胎牛血清、DMEM培养基购自美国Hyclone公司; Trizol、反转录、实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR)试剂盒购自日本Takara公司; 四甲基偶氮唑盐比色法(methye thiazolye telrazlium, MTT)试剂购自上海晶抗生物工程有限公司; Transwell小室购于美国密理博公司; RIPA蛋白裂解液、二辛可宁酸试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司; Lipofectamine2000购自美国Invitrogen公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染与分组: 取对数生长期AGS细胞, 将si-NC、si-CCDC183-AS1、miR-NC、miR-1301-3p分别转染至其中, 记为si-NC组、si-CCDC183-AS1组、miR-NC组、miR-1301-3p组; 将si-CCDC183-AS1分别与anti-miR-NC、anti-miR-1301-3p共转染至AGS细胞中, 记为si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC组、si-CCDC183-AS1+anti-miR-1301-3p组.

1.2.2 RT-qPCR: 提取细胞总RNA, 反转录成cDNA, lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p分别以GAPDH和U6为内参, 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算. lncRNA CCDC183-AS1上游引物序列: 5'-GACTTGATCCGTTGGCCTGA-3', 下游引物序列: 5'-CTTGGACTTCCCCTCGAACC-3'; miR-1301-3p上游引物序列: 5'-TTACAGCTGCCTGAGAGTGACTTA-3', 下游引物序列: 5'-CTCTACAGCTATATTGCCAGCCA-3'; GAPDH上游引物序列: 5'-ACAACCTTGTGATCGTGGAAGG-3', 下游引物序列: 5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3'; U6上游引物序列: 5'-CGCTTCGGCAGGCATTATATAC-3', 下游引物序列: 5'-AAGGGGCCATGCTAATCTT-3'; 引物由上

表 1 lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p在胃癌组织中的表达(mean \pm SD, $n = 30$)

分组	CCDC183-AS1	miR-1301-3p
癌旁组织	1.02 \pm 0.03	1.01 \pm 0.06
胃癌组织	2.93 \pm 0.18 ^a	0.52 \pm 0.02 ^a

^a $P < 0.05$, 与癌旁组织比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

表 2 lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p在不同胃癌细胞中的表达(mean \pm SD, $n = 9$)

分组	CCDC183-AS1	miR-1301-3p
GES-1	1.01 \pm 0.06	1.00 \pm 0.04
AGS	3.12 \pm 0.13 ^a	0.47 \pm 0.03 ^a
N87	2.68 \pm 0.11 ^a	0.65 \pm 0.04 ^a
HGC-27	2.37 \pm 0.17 ^a	0.53 \pm 0.02 ^a
SNU-484	2.23 \pm 0.09 ^a	0.45 \pm 0.03 ^a

^a $P < 0.05$, 与GES-1比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

海生工生物工程公司合成.

1.2.3 MTT检测细胞活性: 取各组AGS细胞(2.5×10^4 个/mL), 接种于96孔板(100 μ L/L), 培养48 h后, 加入MTT溶液20 μ L/孔, 培养4 h, 弃上清, 加入DMSO 150 μ L/孔, 室温震荡孵育5 min, 酶标仪检测450 nm处的OD值.

1.2.4 Transwell检测细胞迁移与侵袭: Transwell小室上室接种AGS细胞(5×10^4 个/孔), 下室加入600 μ L(含10%胎牛血清)培养液, 37℃下孵育24 h后, 棉签擦去未穿膜细胞. 多聚甲醛固定, 0.1%结晶紫染色. 置于显微镜下计数.

1.2.5 Western blot检测蛋白表达: 提取各组细胞总蛋白, BCA试剂盒进行定量. 各组蛋白上样量60 μ g, 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 转至聚偏二氟乙烯膜上, 5%脱脂牛奶室温封闭1 h, 一抗4℃孵育过夜, 二抗室温孵育2 h, 暗室中曝光显影, 定影, Image J软件分析目的蛋白的相对表达量.

1.2.6 双荧光素酶报告实验: StarBase预测显示lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p存在结合位点, 构建CCDC183-AS1野生型和突变型荧光素酶表达载体WT-CCDC183-AS1和MUT-CCDC183-AS1, 将其分别与miR-NC和miR-1301-3p共转染至AGS细胞中, 按照说明书检测荧光素酶活性.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 每组实验重复9次, 计量资料以(mean \pm SD)表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

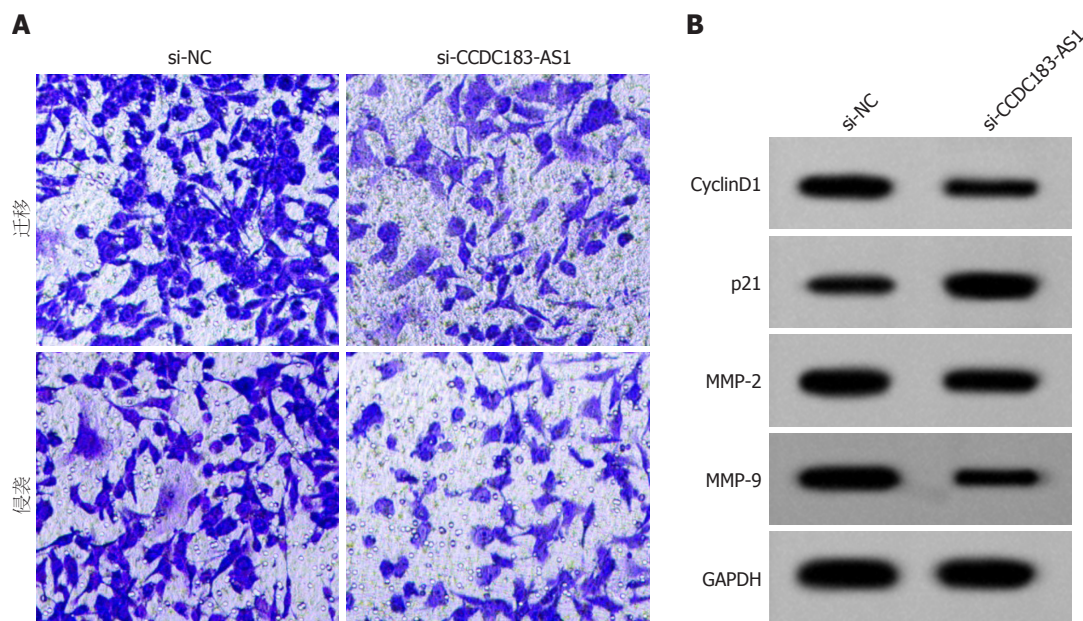


图1 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 迁移侵袭图; B: CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白的表达. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

2 结果

2.1 lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p在胃癌组织中的表达 与癌旁组织比较, 胃癌组织中CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达水平分别显著升高和降低($P<0.05$); 与人正常胃粘膜细胞GES-1比较, 胃癌细胞AGS、N87、HGC-27、SNU-484中CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达水平分别显著升高和降低($P<0.05$)(表1, 表2). 后续实验选用AGS细胞.

2.2 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响 转染si-CCDC183-AS1后, AGS细胞中CCDC183-AS1的表达水平降低, OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数、细胞周期素D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)表达水平降低, p21表达水平升高($P<0.05$)(图1, 表3, 表4).

2.3 lncRNA CCDC183-AS1靶向调控miR-1301-3p的表达(StarBase Predicted) StarBase预测的lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p的互补核苷酸序列(图2). 转染miR-1301-3p的WT-CCDC183-AS1荧光素酶活性降低($P<0.05$)(表5). lncRNA CCDC183-AS1靶向调控miR-1301-3p表达($P<0.05$)(表6).

2.4 过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响 转染miR-1301-3p后, AGS细胞中miR-1301-3p的表达水平升高, OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数、CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平降低, p21表达水平升高($P<0.05$)(图3, 表7, 表8).

2.5 下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-

AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响 共转染si-CCDC183-AS1、anti-miR-1301-3p后, AGS细胞中miR-1301-3p的表达水平降低, OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数、CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平升高, p21表达水平降低($P<0.05$)(图4, 表9, 表10).

3 讨论

越来越多证据表明, lncRNAs在胃癌发生发展中的作用, 如lncRNA KCNQ1OT1在胃癌组织和细胞中高表达, 敲减lncRNA KCNQ1OT1可抑制肿瘤生长、细胞活力和集落形成, 促进细胞凋亡, lncRNA KCNQ1OT1通过miR-145-5p/ARF6轴促进胃癌进展^[7]. 在胃癌中, LINC01224和CDK8表达上调, miR-193a-5p表达下调, LINC01224促进细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡, 下调miR-193a-5p部分消除了沉默LINC01224对胃癌细胞恶性行为的抑制作用^[8]. lncRNA HOXA-AS3的高表达与胃癌肿瘤大小、淋巴结状态、浸润深度和幽门螺杆菌感染状态相关, 敲除lncRNA HOXA-AS3可抑制细胞增殖、迁移、侵袭和肿瘤转移^[9]. 与正常胃粘膜上皮细胞相比, 胃癌细胞中lncRNA SNHG4表达水平升高, 下调其表达通过靶向上调miR-204-5p抑制细胞的增殖、迁移和侵袭, 并阻断细胞周期的进程^[10]. lncRNA HIF1A-AS2在胃癌组织和细胞中表达升高, 下调miR-429消除了敲减lncRNA HIF1A-AS2对细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用^[11]. lncRNA HCP5通过miR-519d/HMGA1轴增强胃癌细胞的增殖和顺铂耐药性^[12]. 与上述结果一致, 本实验结果显示, 与癌旁组织相比, 胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1表达水

表 3 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CCDC183-AS1	OD 值(450 nm)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
si-NC	1.00 ± 0.04	1.37 ± 0.05	134.72 ± 4.92	112.62 ± 5.21
si-CCDC183-AS1	0.42 ± 0.04 ^a	0.72 ± 0.03 ^a	71.16 ± 2.84 ^a	65.35 ± 2.55 ^a

^aP<0.05, 与si-NC组比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

表 4 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
si-NC	0.69 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.83 ± 0.05	0.61 ± 0.02
si-CCDC183-AS1	0.27 ± 0.01 ^a	0.75 ± 0.03 ^a	0.35 ± 0.02 ^a	0.23 ± 0.02 ^a

^aP<0.05, 与si-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

表 5 双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

分组	WT-CCDC183-AS1	MUT-CCDC183-AS1
miR-NC	1.01 ± 0.06	1.02 ± 0.05
miR-1301-3p	0.43 ± 0.03 ^a	1.00 ± 0.04

^aP<0.05, 与miR-NC组比较.

表 6 lncRNA CCDC183-AS1调控miR-1301-3p表达(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1301-3p
pcDNA	1.00 ± 0.06
pcDNA-CCDC183-AS1	0.46 ± 0.02 ^a
si-NC	1.01 ± 0.05
si-CCDC183-AS1	3.07 ± 0.21 ^c

^aP<0.05, 与pcDNA组比较; ^cP<0.05, 与si-NC组比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

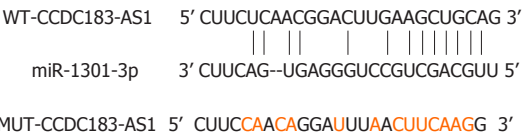


图 2 CCDC183-AS1的序列中含有与miR-1301-3p互补的核苷酸序列.

平显著升高, 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达显著降低了胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力. CyclinD1促进细胞周期由G1期到S期的转变, 其过表达可促进细胞增殖, 导致细胞增殖异常^[13], 而p21发挥肿瘤抑制作用, 促进多种刺激下的细胞周期阻滞^[14,15]. MMPs在癌细胞的侵袭、转移和血管生成中发挥重要作用, MMP-2、MMP-9是MMPs家族的两个重要成员, 是癌细胞转移的关键调

控因子^[16,17]. 本实验结果显示, 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达后, CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平降低, p21表达水平升高, 进一步说明lncRNA CCDC183-AS1对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的调控作用.

研究表明lncRNAs可作为ceRNA或“分子海绵”负调控肿瘤相关miRNA表达来促进胃癌进展^[7-12]. 本实验的StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p含有互补核苷酸序列, 双荧光素酶报告实验显示, 在WT-CCDC183-AS1中, 转染miR-1301-3p的荧光素酶活性显著降低, lncRNA CCDC183-AS1靶向负调控miR-1301-3p表达. 研究表明, miR-1301-3p参与了多种癌症细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡, 下调miR-1301-3p可逆转敲减circ_0004370对食管癌细胞恶性行为的抑制作用^[18]. miR-

表 7 过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean \pm SD, $n = 9$)

分组	miR-1301-3p	OD 值(450 nm)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
miR-NC	1.01 \pm 0.06	1.29 \pm 0.06	126.42 \pm 4.47	108.53 \pm 5.05
miR-1301-3p	2.87 \pm 0.14 ^a	0.67 \pm 0.04 ^a	63.54 \pm 2.36 ^a	57.20 \pm 2.41 ^a

^a $P < 0.05$, 与miR-NC组比较.表 8 过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白表达的影响(mean \pm SD, $n = 9$)

分组	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
miR-NC	0.65 \pm 0.03	0.28 \pm 0.02	0.77 \pm 0.04	0.58 \pm 0.04
miR-1301-3p	0.25 \pm 0.02 ^a	0.70 \pm 0.04 ^a	0.31 \pm 0.02 ^a	0.18 \pm 0.02 ^a

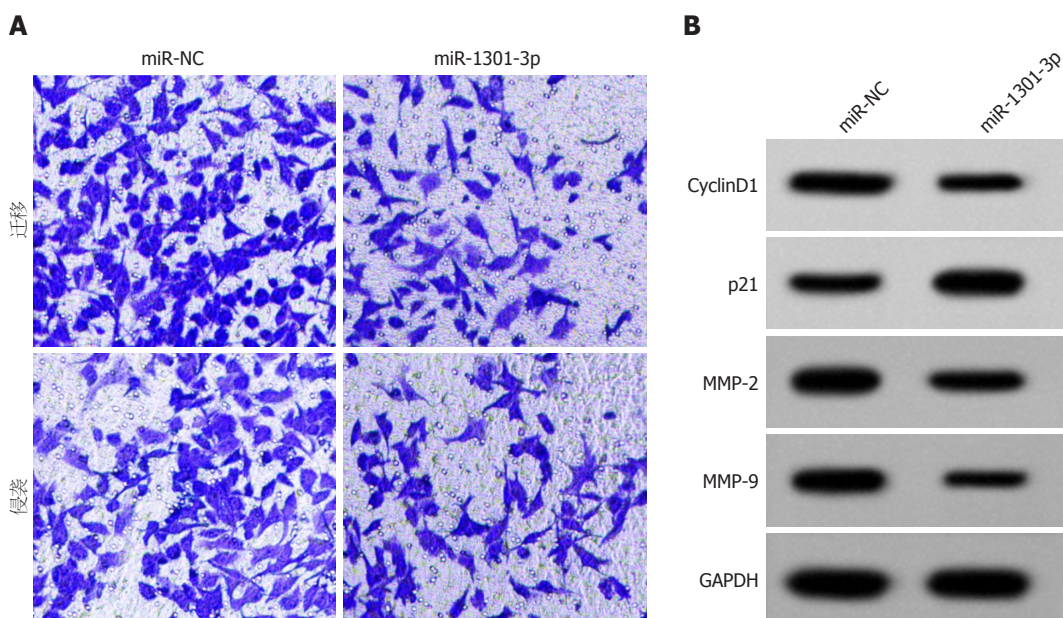
MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9. ^a $P < 0.05$, 与miR-NC组比较.

图 3 过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 迁移侵袭图; B: CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白的表达. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9.

1301-3p的低表达与甲状腺乳头状癌的T、N分级升高显著相关, 上调miR-1301-3p通过下调PCNA表达抑制TPC-1细胞的增殖^[19]. 在膀胱癌细胞中, lncRNA NNT-AS1和PODXL表达升高, miR-1301-3p表达降低, lncRNA NNT-AS1通过靶向miR-1301-3p/PODXL轴和激活Wnt通路促进细胞生长^[20]. miR-1301在骨肉瘤细胞中低表达, 表阿霉素通过调控miR-1301/TRIAP1轴抑制骨肉瘤细胞的增殖, 并促进细胞凋亡^[21]. miR-1301-3p的低表达与乳腺癌肿瘤大小及临床分期密切相关, 上调miR-1301-3p通过靶向下调ICT1表达抑制乳腺癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡^[22]. 与前人研究结果一致, 与癌旁组织相比, 胃癌组织

中miR-1301-3p表达显著降低, 过表达miR-1301-3p显著降低了胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力. 且下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 提示lncRNA CCDC183-AS1可能通过调控miR-1301-3p表达影响AGS细胞的增殖、迁移和侵袭.

4 结论

综上所述, lncRNA CCDC183-AS1在胃癌组织中表达上调, 抑制lncRNA CCDC183-AS1通过靶向上调miR-1301-3p表达降低胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力. 这

表 9 下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1301-3p	OD 值(450 nm)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC	1.01 ± 0.06	0.63 ± 0.03	66.83 ± 1.87	51.64 ± 2.73
si-CCDC183-AS1+anti-miR-1301-3p	0.49 ± 0.02 ^a	1.15 ± 0.04 ^a	115.68 ± 4.07 ^a	96.19 ± 4.26 ^a

^aP<0.05, 与si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC组比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

表 10 下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC	0.28 ± 0.02	0.68 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.25 ± 0.01
si-CCDC183-AS1+anti-miR-1301-3p	0.55 ± 0.03 ^a	0.39 ± 0.03 ^a	0.69 ± 0.03 ^a	0.47 ± 0.03 ^a

^aP<0.05, 与si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

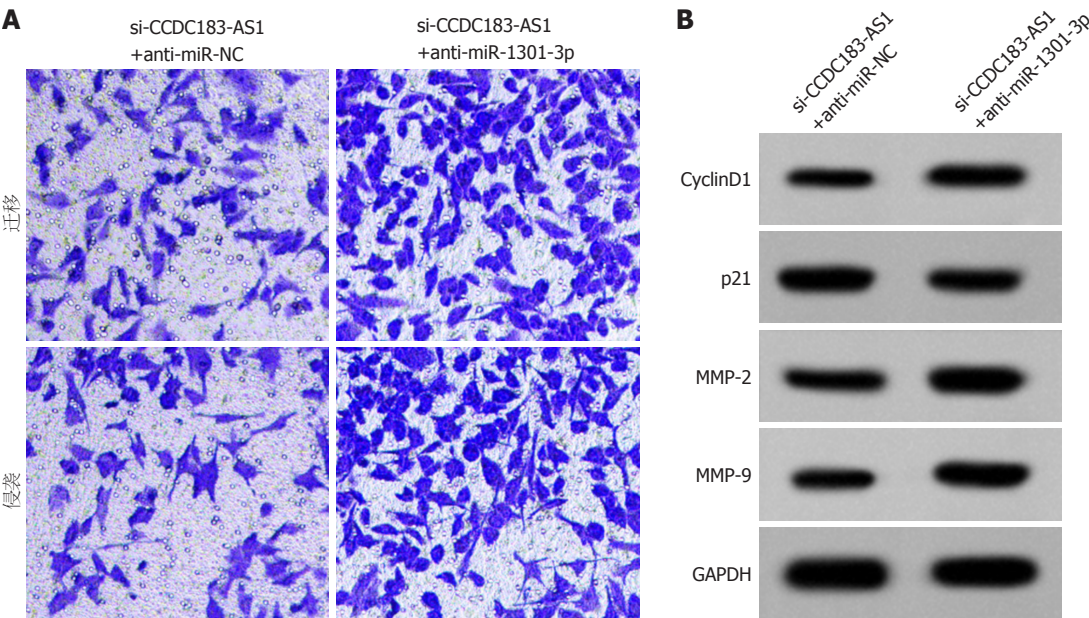


图 4 下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 迁移侵袭图; B: CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白的表达. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

意味着lncRNA CCDC183-AS1可能是治疗胃癌的新靶点,但仅限于体外实验,其在体内的作用及调控机制还有待进一步研究.

文章亮点

实验背景

胃癌的致病机理尚不明确,已有研究发现长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的异常表达与胃癌细胞的恶性生物学行为有关,但lncRNA CCDC183-AS1对胃癌细胞恶性生物学行为的影响尚未可知.

实验动机

lncRNA CCDC183-AS1在肝细胞癌中表达上调,促进肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭以及体内肿瘤的生长和转移,但其对胃癌细胞的影响及分子机制还尚未可知. StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1可能靶向结合miR-1301-3p. 已有研究称,沉默miR-1301-3p可消除LINC01207对胃癌细胞生长和迁移的抑制作用. 但lncRNA CCDC183-AS1能否靶向调控miR-1301-3p影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭尚不清楚. 因此,探究lncRNA CCDC183-AS1对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其能否靶向miR-1301-3p发挥作用,以期对胃癌治

疗提供新思路。

实验目标

探究lncRNA CCDC183-AS1对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其能否靶向miR-1301-3p发挥作用, 为胃癌治疗提供新思路。

实验方法

RT-qPCR检测胃癌组织和细胞中lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达。分别转染lncRNA CCDC183-AS1小干扰RNA、miR-1301-3p模拟物至胃癌细胞AGS中, RT-qPCR检测其转染效果, MTT检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移和侵袭, Western blot检测CyclinD1、p21、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)蛋白表达。双荧光素酶报告实验验证lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p的靶向调控关系。

实验结果

胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1高表达, miR-1301-3p低表达。抑制lncRNA CCDC183-AS1表达或高表达miR-1301-3p可降低AGS细胞OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数以及CyclinD1、MMP-2、MMP-9表达水平, 提高p21表达水平。lncRNA CCDC183-AS1可靶向负调控miR-1301-3p表达, 下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。

实验结论

胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1表达升高, 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达可降低AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 其分子机制可能与靶向上调miR-1301-3p有关, 为胃癌的靶向分子治疗提供了新靶点。

展望前景

miR-1301-3p下游靶基因以及信号通路在胃癌进展中的作用还未知, 且本研究仅仅限于体外实验, 还需进一步验证lncRNA CCDC183-AS1/miR-1301-3p轴在裸鼠移植瘤实验中对胃癌进展的作用。

5 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 3 Zhang H, Fu T, Zhang C. MicroRNA-1249 Targets G Protein

- Subunit Alpha 11 and Facilitates Gastric Cancer Cell Proliferation, Motility and Represses Cell Apoptosis. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 1249-1259 [PMID: 33658793 DOI: 10.2147/OTT.S272599]
- 4 Gao J, Wang F, Wu P, Chen Y, Jia Y. Aberrant lncRNA Expression in Leukemia. *J Cancer* 2020; 11: 4284-4296 [PMID: 32365811 DOI: 10.7150/jca.42093]
- 5 Zhu H, Zhang H, Pei Y, Liao Z, Liu F, Su C, Liu Y, Dong R, Song J, Zhang X, Fan Y, Liang H, Zhang B, Chen X. Long non-coding RNA CCDC183-AS1 acts as a miR-589-5p sponge to promote the progression of hepatocellular carcinoma through regulating SKP1 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 57 [PMID: 33541391 DOI: 10.1186/s13046-021-01861-6]
- 6 Yu L, Gao Y, Ji B, Feng Z, Li T, Luan W. CTCF-induced upregulation of LINC01207 promotes gastric cancer progression via miR-1301-3p/PODXL axis. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 486-495 [PMID: 33495099 DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.006]
- 7 Zhong X, Wen X, Chen L, Gu N, Yu X, Sui K. Long non-coding RNA KCNQ10T1 promotes the progression of gastric cancer via the miR-145-5p/ARF6 axis. *J Gene Med* 2021; 23: e3330 [PMID: 33682985 DOI: 10.1002/jgm.3330]
- 8 Sun H, Yan J, Tian G, Chen X, Song W. LINC01224 accelerates malignant transformation via miR-193a-5p/CDK8 axis in gastric cancer. *Cancer Med* 2021; 10: 1377-1393 [PMID: 33655711 DOI: 10.1002/cam4.3726]
- 9 Qu F, Zhu B, Hu YL, Mao QS, Feng Y. lncRNA HOXA-AS3 promotes gastric cancer progression by regulating miR-29a-3p/LTβR and activating NF-κB signaling. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 118 [PMID: 33602223 DOI: 10.1186/s12935-021-01827-w]
- 10 Cheng XB, Zhang T, Zhu HJ, Ma N, Sun XD, Wang SH, Jiang Y. Knockdown of lncRNA SNHG4 suppresses gastric cancer cell proliferation and metastasis by targeting miR-204-5p. *Neoplasia* 2021; 68: 546-556 [PMID: 33567852 DOI: 10.4149/neo_2021_200914N981]
- 11 Mu L, Wang Y, Su H, Lin Y, Sui W, Yu X, Lv Z. HIF1A-AS2 Promotes the Proliferation and Metastasis of Gastric Cancer Cells Through miR-429/PD-L1 Axis. *Dig Dis Sci* 2021 [PMID: 33555514 DOI: 10.1007/s10620-020-06819-w]
- 12 Zhang Z, Wang H. HCP5 Promotes Proliferation and Contributes to Cisplatin Resistance in Gastric Cancer Through miR-519d/HMGA1 Axis. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 787-794 [PMID: 33536786 DOI: 10.2147/CMAR.S289997]
- 13 Lee JY, Lee NK. Up-regulation of cyclinD1 and Bcl2A1 by insulin is involved in osteoclast proliferation. *Life Sci* 2014; 114: 57-61 [PMID: 25066930 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.07.006]
- 14 Kim J, Bae S, An S, Park JK, Kim EM, Hwang SG, Kim WJ, Um HD. Cooperative actions of p21WAF1 and p53 induce Slug protein degradation and suppress cell invasion. *EMBO Rep* 2014; 15: 1062-1068 [PMID: 25141863 DOI: 10.15252/embr.201438587]
- 15 Karimian A, Ahmadi Y, Yousefi B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. *DNA Repair (Amst)* 2016; 42: 63-71 [PMID: 27156098 DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.04.008]
- 16 Lin HJ, Su CC, Lu HF, Yang JS, Hsu SC, Ip SW, Wu JJ, Li YC, Ho CC, Wu CC, Chung JG. Curcumin blocks migration and invasion of mouse-rat hybrid retina ganglion cells (N18) through the inhibition of MMP-2, -9, FAK, Rho A and Rock-1 gene expression. *Oncol Rep* 2010; 23: 665-670 [PMID: 20127004 DOI: 10.3892/or.00000679]
- 17 Stetler-Stevenson WG. The role of matrix metalloproteinases in tumor invasion, metastasis, and angiogenesis. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 383-392, x [PMID: 11382593 DOI: 10.1016/s1055-3207(18)30071-1]
- 18 Chen X, Sun H, Zhao Y, Zhang J, Xiong G, Cui Y, Lei C. CircRNA circ_0004370 promotes cell proliferation, migration, and invasion and inhibits cell apoptosis of esophageal cancer via miR-1301-3p/COL1A1 axis. *Open Med (Wars)* 2021; 16: 104-116 [PMID: 33506107 DOI: 10.1515/med-2021-0001]

- 19 Qiao DH, He XM, Yang H, Zhou Y, Deng X, Cheng L, Zhou XY. miR-1301-3p suppresses tumor growth by downregulating PCNA in thyroid papillary cancer. *Am J Otolaryngol* 2021; 42: 102920 [PMID: 33454555 DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102920]
- 20 Liu Y, Wu G. NNT-AS1 enhances bladder cancer cell growth by targeting miR-1301-3p/PODXL axis and activating Wnt pathway. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 547-557 [PMID: 31782983 DOI: 10.1002/nau.24238]
- 21 Yu L, Meng M, Bao Y, Zhang C, Gao B, Sa R, Luo W. miR-1301/TRIAP1 Axis Participates in Epirubicin-Mediated Anti-Proliferation and Pro-Apoptosis in Osteosarcoma. *Yonsei Med J* 2019; 60: 832-841 [PMID: 31433581 DOI: 10.3349/ymj.2019.60.9.832]
- 22 Peng X, Yan B, Shen Y. MiR-1301-3p inhibits human breast cancer cell proliferation by regulating cell cycle progression and apoptosis through directly targeting ICT1. *Breast Cancer* 2018; 25: 742-752 [PMID: 29951881 DOI: 10.1007/s12282-018-0881-5]

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 •

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。

术前CRP/Alb、GGT指标的检测对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值

梁寻杰, 黄赞松

梁寻杰, 黄赞松, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

梁寻杰, 住院医师, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224.

作者贡献分布: 此课题由梁寻杰进行研究操作、数据分析、论文写作; 论文设计、论文修改及审校由黄赞松完成.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com

收稿日期: 2021-04-22

修回日期: 2021-05-17

接受日期: 2021-06-28

在线出版日期: 2021-09-08

Predictive value of preoperative C-reactive protein/serum albumin ratio and gamma-glutamyl transpeptidase for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection

Xun-Jie Liang, Zan-Song Huang

Xun-Jie Liang, Zan-Song Huang, Graduate College, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com.

Received: 2021-04-22

Revised: 2021-05-17

Accepted: 2021-06-28

Published online: 2021-09-08

Abstract BACKGROUND

In recent years, some studies have reported that increased C-reactive protein/serum albumin ratio (CRP/Alb) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) predict a poor prognosis in hepatocellular carcinoma (HCC) after treatment; however, there are few studies on their predictive value for the prognosis after HCC resection.

AIM

To evaluate the predictive value of preoperative CRP/Alb and GGT for early recurrence in patients with HCC after resection.

METHODS

A retrospective analysis was performed on the clinical data of 80 initially treated patients who were pathologically confirmed as having hepatocellular carcinoma after radical resection at our hospital from January 1, 2016 to January 20, 2019 and then followed for the prognosis. The patients were divided into either an early recurrence group or a non-early

recurrence group based on the presence of recurrence in 2 years or not. The χ^2 test was used for univariate analysis, and Cox proportional hazards model was used for multivariate analysis. The tumor-free survival curves of independent risk factors were plotted using the Kaplan-Meier method, and log-rank method was used to compare their difference.

RESULTS

The best cut-off values of CRP/Alb and GGT were 0.041 and 75.5 U/L, respectively, according to the results of ROC curve analysis. The recurrence-free survival rates within 1 and 2 years were 70% and 56.25%, respectively, in this group of patients. Univariate analysis showed that microvascular invasion (MVI), CRP/Alb, and GGT were risk factors for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection. Multivariate analysis showed that MVI and GGT were independent risk factors for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection. The tumor-free survival time of HCC patients with MVI was significantly shorter than that of patients without ($P < 0.001$). The tumor-free survival time in the GGT > 75.5 U/L group was significantly shorter than that of the GGT ≤ 75.5 U/L group ($P = 0.001$).

CONCLUSION

CRP/Alb, GGT, and MVI have potential predictive value for early tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; CRP/Alb; GGT; Recurrence; Predictive

Citation: Liang XJ, Huang ZS. Predictive value of preoperative C-reactive protein/serum albumin ratio and gamma-glutamyl transpeptidase for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 999-1005

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/999.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.999>

摘要

背景

近年有研究报导C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)及谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)指标的上调预示着肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者治疗预后差,但其对HCC切除术后预后相关研究较少,值得进一步研究。

目的

评估检测术前CRP/Alb、GGT指标对肝细胞癌根治性切除术后早期复发的预测价值。

方法

回顾性分析2016-01-01/2019-01-20于我院初次行肝癌根治性切除术且术后病理提示为HCC的80例患者的病例资料并随访预后,以2年为界限将患者分为早期复发组与非早期复发组。单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用Cox比例风险模型进行,独立危险因素的无瘤生存曲线采用Kaplan-Meier法,差异比较采用Log-rank法。结果以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

根据受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)结果,CRP/Alb、GGT的最佳截值分别为CRP/Alb = 0.041、GGT = 75.5 U/L。本组80例患者1、2年内无复发生存率分别为70%、56.25%,单因素结果显示微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、CRP/Alb、GGT是HCC术后早期复发的危险因素,多因素结果显示MVI、GGT是影响HCC术后早期复发的独立危险因素。合并MVI的HCC术后患者无瘤生存时间明显低于无MVI患者($P < 0.001$),GGT > 75.5 U/L组的无瘤生存时间明显低于GGT ≤ 75.5 U/L组患者($P = 0.001$)。

结论

CRP/Alb、GGT、MVI对预测HCC患者术后早期肿瘤复发具有潜在的应用价值。

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

关键词: 肝细胞癌; CRP/Alb; GGT; 复发; 预后

核心提要: C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)及谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)作为新兴的生物标志物被研究发现是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗的预后危险因素,这为在临床实践中提供了依据,对区别一些肝癌复发率高、预后差的患者起到很大作用。

文献来源: 梁寻杰, 黄赞松. 术前CRP/Alb、GGT指标的检测对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(17): 999-1005

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/999.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.999>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,约占原发性肝癌的75%-80%,其病死率占全球癌症死亡率第四位,预后差^[1]。肝切除术是目前肝癌根治性治疗首选且普遍方案,研究表明随着科技进步和操作技术提升其围手术期死亡率由30%下降至了<

5%, 但是HCC肝切术后复发率仍较高, 术后5年复发率高达70%^[2,3]. 综上, 评估HCC根治性切除术后复发的危险因素很重要. 近年来有研究及报道表明谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)能很好的评估HCC患者的预后, 并且是HCC根治性切除术后预后影响因素, 对预测HCC术后患者远期生存时间具有重要意义^[4,5]. 此外, 有报导称C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)亦是一种能评估HCC患者预后的因素, 但相关研究较少^[6]. 以上因素均有报导能很好的对HCC患者远期生存预后进行评估, 但其对HCC切除术后复发预测效果尚未见广泛研究及报道, 为此本文旨在研究CRP/Alb、GGT对HCC根治性切除术后患者复发预测效果, 为临床实践提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2016-01-01/2019-01-20于右江民族医学院行肝癌根治性切除术的初治患者有191例, 选择资料完整且术后病理提示为肝细胞癌的80例患者进行回顾性分析, 其中男性70例, 女性10例; 年龄为24岁-74岁, 中位年龄为48岁. 收集的信息包括: (1)基本信息: 性别、年龄; (2)肿瘤病理情况: 肿瘤大小、肿瘤数目、是否肝硬化、是否伴有微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、TNM分期; (3)术前1 wk内实验室检查指标: 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、血清白蛋白(serum albumin, Alb)、GGT、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、凝血酶原时间; (4)术后生存时间资料等.

纳入标准: (1)行手术后病理检查确诊为肝细胞肝癌; (2)均行肝癌根治性切除术; (3)患者肝切术前未行任何手术如TACE、射频消融、无水乙醇注射、靶向治疗等. **排除标准:** (1)病理检查不符合肝细胞肝癌诊断标准病例; (2)同时合并其他恶性肿瘤者; (3)临床资料缺失较多, 完整性较差; (4)术前有急性感染性疾病证据; (5)失访的患者.

1.2 方法 对纳入研究的所有病例进行随访, 包括门诊随访和电话随访. 这些病例均具有完整的临床病历及随访资料, 病人常规术后半年内每个月门诊复查1次, 半年后每3-6 mo复查1次, 复查行肝脏彩色超声及血清AFP检测, 如有可疑复发(AFP定量升高或肝脏彩色超声发现可疑病灶), 则进一步行腹部增强CT、肝脏MR检查. 肿瘤复发的标准是: 影像学检查发现肝内或肝外其他器官组织有新发病灶, 并以最初发现异常的时间点作为复发时间. 根据术后2年内是否复发, 分为早期复发组和非早期复发组^[7]. 研究随访截止日期为2021-01-20. 无瘤生存时间为: 患者手术日期至术后肿瘤复发最初日期或随访截止

日期.

统计学处理 所有数据均采用SPSS 22.0进行统计学分析, 根据患者 CRP/Alb、GGT的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)确定最佳临界值. 采用 χ^2 检验进行单因素分析患者的临床病理学特征和术后复发的关系, 将单因素分析中具有统计学意义的临床危险因素放入Cox多因素比例风险模型中检测其是否为独立危险因素, 独立危险因素的无瘤生存曲线采Kaplan-Meier法, 无瘤生存曲线间的差异比较采用Log-rank法. 结果以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 80例患者共计0例失访, 随访率达到100%. 随访时4-58 mo, 中位随访时间为26 mo. 术后2年内复发者35例(43.75%), 2年内未复发者45例(56.25%). 死于肝癌复发或转移者14例.

2.2 CRP/Alb、GGT临界值的确定 根据术前CRP/Alb、GGT值绘制ROC曲线, 曲线下面积(AUC)分别为0.668、0.635, Youden指数最大值分别为0.296、0.296, 对应的术前CRP/Alb、GGT值分别为0.041、75.5, 敏感度分别为62.9%、42.9%, 特异度性分别为66.7%、86.7%. 因此取CRP/Alb = 0.041、GGT = 75.5作为最佳临界值(见图1).

2.3 术前CRP/Alb、GGT临床病理学特征比较 术前高低水平CRP/Alb之间肿瘤大小、MVI比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而性别、年龄、肿瘤数目、肝硬化、TNM分期、AFP比较均近似, 差异无统计学意义. 不同水平GGT与患者的肿瘤大小、性别、年龄、肿瘤数目、肝硬化、AFP无明显相关性, 但与MVI、TNM分期之间相关性显著(表1).

2.4 肝癌根治术后早期复发危险因素单因素分析 在单因素分析中, 微血管侵犯、CRP/Alb、GGT是肝癌根治术后肿瘤早期复发的危险因素($P < 0.05$), 而性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数目、肝硬化、TNM分期、AFP与肿瘤复发无明显相关性(表2).

2.5 肝癌根治术后肿瘤早期复发的多因素分析 将单因素分析中有意义因素纳入Cox回归模型中, 结果显示: 合并微血管侵犯、GGT > 75.5 U/L是肝癌根治术后肿瘤早期复发的独立危险因素($P < 0.05$), 而CRP/Alb不是肝癌根治术后肿瘤早期复发的独立危险因素(表3).

2.6 GGT及微血管侵犯的无瘤生存率曲线 将Cox多因素分析中有意义的值纳入Kaplan-Meier生存分析法中, 采用Log-rank法进行检验, 绘制出了肝细胞癌根治术后患者2年内关于GGT和微血管侵犯的无瘤生存率曲线(见图2、图3), 可以看出GGT > 75.5 U/L组的HCC术后患

表 1 术前CRP/Alb、GGT与各临床病理特征之间的关系

变量		低 CRP/Alb 组(≤0.041)	高 CRP/Alb 组(> 0.041)	χ^2	P	低 GGT组	高 GGT组(>	χ^2	P
						(≤75.5 U/L)	75.5 U/L)		
		例数	例数			例数	例数		
性别	男性	39	31	0.115	0.734	51	19	0.009	0.923
	女性	5	5			8	2		
年龄(岁)	<60	36	32	0.321	0.571	51	17	0.062	0.803
	≥60	8	4			8	4		
肿瘤大小\cm)	≤5	33	10	17.761	<0.001	35	8	2.807	0.094
	> 5	11	26			24	13		
肿瘤数目	单发	41	34	0.000	1.000	55	20	0.000	1.000
	多发	3	2			4	1		
肝硬化	是	37	26	1.667	0.197	45	18	0.357	0.550
	否	7	10			14	3		
MVI	是	4	12	5.836	0.016	8	8	5.827	0.016
	否	40	24			51	13		
TNM分期	I + II	43	30	3.493	0.062	58	15	10.848	0.001
	III+IV	1	6			1	6		
AFP(ng/mL)	< 400	28	23	0.001	0.981	41	10	3.206	0.073
	≥400	16	13			18	11		

CRP/Alb: C-反应蛋白/血清白蛋白比值; GGT: 谷氨酰转肽酶; MVI: 微血管侵犯; AFP: 甲胎蛋白.

表 2 肝癌根治术后早期复发单因素分析

临床指标		2年内未复发	2年内复发	χ^2	P
性别	男性	40	30	0.181	0.670
	女性	5	5		
年龄(岁)	<60	35	33	3.013	0.083
	≥60	10	2		
肿瘤大小(cm)	≤5	25	18	0.135	0.713
	>5	20	17		
肿瘤数目	单发	42	33	0.000	1.000
	多发	3	2		
肝硬化	是	36	27	0.096	0.757
	否	9	8		
MVI	是	4	12	6.429	0.011
	否	41	23		
TNM分期	I + II	43	30	1.315	0.252
	III+IV	2	5		
AFP(ng/mL)	<400	27	24	0.626	0.429
	≥400	18	11		
CRP/Alb	≤0.041	30	14	5.657	0.017
	>0.041	15	21		
GGT(U/L)	≤75.5	39	20	8.864	0.003
	>75.5	6	15		

MVI: 微血管侵犯; AFP: 甲胎蛋白; CRP/Alb: C-反应蛋白/血清白蛋白比值; GGT: 谷氨酰转肽酶.

表 3 肝癌根治术后早期复发Cox多因素分析

危险因素	HR值	95%CI	P值
微血管侵犯	0.309	0.151–0.630	0.001
GGT	2.834	1.434–5.601	0.003

GGT: 谷氨酰转肽酶。

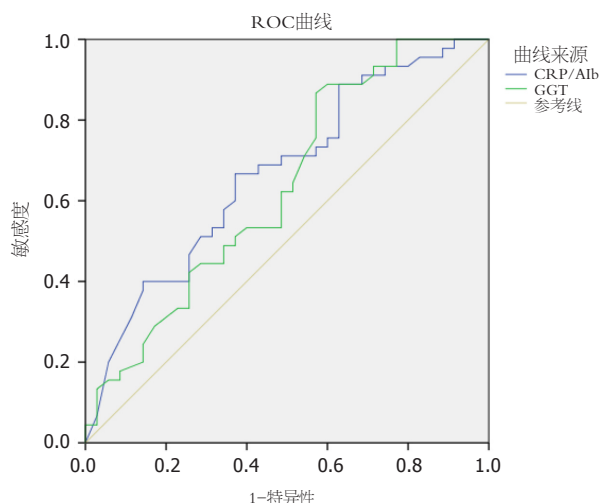


图 1 CRP/Alb、GGT的ROC曲线。CRP/Alb: C-反应蛋白/血清白蛋白比值; GGT: 谷氨酰转肽酶; ROC曲线: 受试者工作特征曲线。

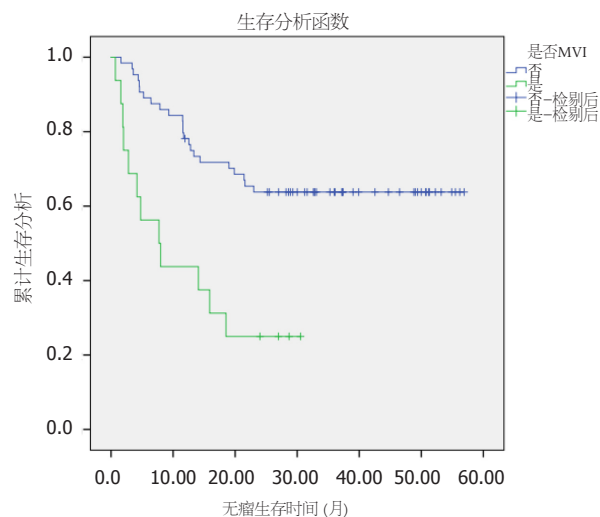


图 3 微血管侵犯与否的无瘤生存率曲线。MVI: 微血管侵犯。

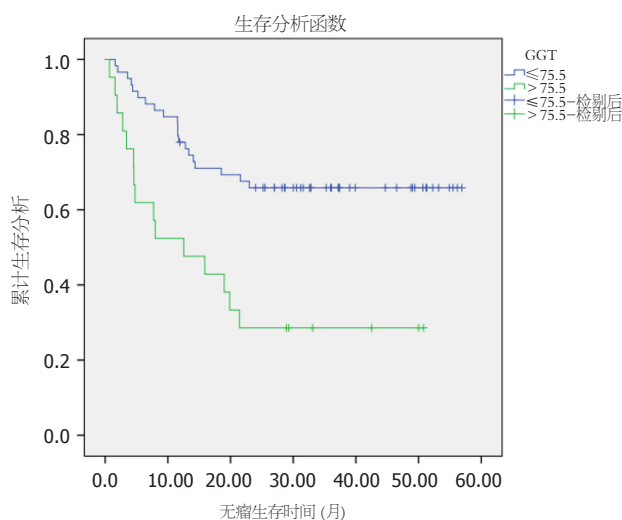


图 2 不同水平GGT的无瘤生存率曲线。GGT: 谷氨酰转肽酶。

者2年内的无瘤生存率明显低于GGT≤75.5 U/L组($P=0.001$); 术后病理证实存在微血管侵犯的HCC术后患者2年内的无瘤生存率明显低于无微血管侵犯者($P<0.001$)。

3 讨论

肝癌是我国常见恶性肿瘤之一, 病死率高, 全球每年大约有80万新诊断的肝癌病例, 仅中国就占50%以上, 可分为原发性和继发性, 原发性肝癌病理类型有肝细胞

癌、胆管细胞癌、混合细胞癌, 其中肝细胞癌即肝细胞来源性为最常见也最具有侵袭性, 在诊断时将近80%的患者已经处于晚期, 预后相当差^[8]。但尽管行肝癌根治性切除术, 研究报导^[9]患者术后5年存活率也仅为50%。为此早期诊断、早期治疗是提升患者远期生存时长的关键, 因此评估患者治疗预后效果对患者个体化治疗方案的选择及制定从而提高患者预后很重要。针对患者预后效果的评估, 研究表明^[4-6]CRP/Alb及GGT是HCC治疗预后的危险因素, 亦是本文研究的重点。

本文单因素研究结果表明CRP/Alb、GGT是肝癌根治术后2年内复发的危险因素, CRP/Alb>0.041复发率较CRP/Alb≤0.041高, GGT>75.5 U/L复发率较GGT≤75.5 U/L高, 表明CRP/Alb、GGT值越高患者越容易复发, 预后越差, 与上述研究表明^[4-6]CRP/Alb及GGT是HCC治疗预后的危险因素结果一致。本文多因素研究显示GGT>75.5 U/L及微血管侵犯是HCC根治性手术治疗后复发的独立危险因素, 且GGT>75.5 U/L患者的2年内复发风险是GGT≤75.5 U/L患者的2.834倍, 因此, GGT在预测肝细胞癌根治性切除术后复发效果方面具有重要的临床应用价值。目前肝癌常用预后评估系统有BCLC分期系统、TNM分期系统、日本JSH分期系统、意大利CLIP分期系统、奥田邦雄Okuda分期系统等, 其中多以肿瘤大小、数量、转移情况、有无静脉栓塞及血管侵犯等

常见影响患者预后的因素做为依据进行肿瘤分期, 然而目前有研究表明^[6]CRP/Alb是一种新发现的与肿瘤预后有关的标记物, 但研究尚少, 具有新颖性, 为此本文研究CRP/Alb对评估HCC患者根治性切除术后是否复发的效果, 为临床实践提供依据。Alb由肝脏生成分泌, 其血液中值的多少能评估肝脏功能情况, 是肝功能的表达形式, 而CRP是炎症反应指标, 两者结合能预测患者的肝功能、炎症状况, 对评估HCC患者术后预后有一定价值。CRP/Alb作为一种新颖的预测肿瘤预后的血清生物学标记物, 其能评估HCC患者预后可能原因如下: (1)HCC是一种典型的炎症相关癌症, 通常从肝炎肝硬化发展而来, C反应蛋白(CRP)是最常见的系统性炎症指标之一; (2)营养状况是影响癌症患者长期预后的关键因素之一, 白蛋白(ALB)水平是评价营养状况的最简单、直接指标, 且仅在肝脏中合成^[10,11]。Ren等^[12]研究发现术前 CRP/Alb是HCC根治性切除术后无肿瘤生存期的独立预后指标, 研究结果表明高CRP/Alb组(≥ 0.037)和低CRP/Alb组(< 0.037)患者5年总体生存率分别为56.9%和78.7%, 5年无瘤生存率分别为26.7%和61.1%。Fan等^[13]的荟萃分析发现以基线水平为准的高 CRP/Alb组HCC患者的总体生存时间较低CRP/Alb组降低了2.48倍, 且肝细胞癌术后CRP/Alb增加1.0其死亡率增加1.17倍。肝功能与HCC患者治疗方案的选择密切相关, 肝功能不佳总是表明手术风险高, 预后不佳, GGT是肝功能的表达形式。GGT主要由肝Kupffer细胞和胆管内皮细胞分泌, 介导细胞外谷胱甘肽的水解反应产生大量的过氧化氢和活性氧, 导致体内组织的氧化应激反应, 其水平高表明严重肝炎, 肝硬化和晚期肿瘤的预后不良, 被认为是诊断原发性HCC的重要标志, 其高表达可以促进肿瘤的进展、转移和耐药性, 与癌症特异性生存期和无病生存期缩短密切相关^[14,15]。Ince等^[16]研究发现GGT的血清水平可作为接受肝移植的直径大于5 cm的HCC患者的简单预后指标。

4 结论

综上, 本文研究结果表明CRP/Alb、GGT均是HCC根治性手术治疗后早期复发的危险因素, 临床上可以以此来评估患者术后复发风险强度, 以期选择更合适治疗方案达到预防HCC根治术后复发的目的。虽然目前关于术前CRP/Alb作为预后指标的研究已取得部分人的认可, 但就肝癌而言其术前CRP/Alb的最佳截值并不相同, 可能与研究样本数量、影像学检查标准、纳入和排除的要求或肿瘤自身因素等相关, 尚未形成标准化, 在临床应用中也没有达成广泛共识, 因此仍需要大量临床数据以探索出适合肝癌的最佳术前CRP/Alb临界点应用于实际工作中。

文章亮点

实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是中国最常见的恶性肿瘤之一, 侵袭性强、进展迅速、预后差。HCC治疗预后显然与肝功能有关, 然而近年来研究发现与炎症指标、机体营养状况也具有相关性, 炎症指标能通过各种机制促进肿瘤血管生成和抑制宿主免疫反应, 而营养状况是影响癌症患者长期预后的关键因素之一。研究发现C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)很好的融合了以上因素, 两者结合能很好的评估HCC的发生、发展及治疗效果。

实验动机

为了更好地评估肝癌患者治疗预后, 寻找一种高准确度的诊断方法以降低疾病死亡率和延长患者生存时间具有重要意义, 特别是一些经济、无创性、简便的指标, 将会对临床工作者术前区别一些肝癌复发率高、预后差的患者起到很大作用。

实验目标

旨在探讨C-反应蛋白/血清白蛋白比值(CRP/Alb)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)对HCC患者行根治性切除术后复发预测价值, 为肝癌治疗提供新的临床参考依据。

实验方法

回顾性分析我院于2016-01-01/2019-01-20期间行肝癌根治性切除术且术后病理证实为肝细胞癌的80例初治患者的资料并随访预后, 所有病例随访至2021-01-20。以2年为界限将患者分为早期复发组与非早期复发组。收集患者的一般资料及临床资料, 根据术前CRP/Alb、GGT的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)确定CRP/Alb、GGT的最佳临界值, 采用SPSS 22.0软件进行统计分析, 单因素分析采用 χ^2 检验, 多因素分析采用Cox比例风险模型进行, 独立危险因素的无瘤生存曲线采用Kaplan-Meier法, 差异比较采用Log-rank法。

实验结果

微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、CRP/Alb、GGT是HCC术后早期复发的危险因素, 且MVI、GGT是影响HCC术后早期复发的独立危险因素。

实验结论

监测CRP/Alb、GGT、MVI指标能了解HCC患者术后早

期肿瘤复发情况, 在临床上具有一定的应用价值。

展望前景

课题组下一步继续收集后续年份病例, 加大研究样本数量, 进一步探索出适合肝癌的术前CRP/Alb、GGT的最佳截值, 为临床应用提供依据。

5 参考文献

- Liu Z, Liu L, Lu T, Wang L, Li Z, Jiao D, Han X. Hypoxia Molecular Characterization in Hepatocellular Carcinoma Identifies One Risk Signature and Two Nomograms for Clinical Management. *J Oncol* 2021; 2021: 6664386 [PMID: 33552157 DOI: 10.1155/2021/6664386]
- Saito Y, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Yamada S, Shimada M. Preoperative prognostic nutritional index predicts short- and long-term outcomes after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2021; 21: 153 [PMID: 33552271 DOI: 10.3892/ol.2020.12414]
- Chan KM, Wu TH, Cheng CH, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Lee WC. Advantage of early liver transplantation whenever indicated for hepatocellular carcinoma recurrence after primary liver resection. *Biomed J* 2019; 42: 335-342 [PMID: 31783994 DOI: 10.1016/j.bj.2019.04.001]
- Dai T, Deng M, Ye L, Liu R, Lin G, Chen X, Li H, Liu W, Yang Y, Chen G, Wang G. Prognostic value of combined preoperative gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio and fibrinogen in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Am J Transl Res* 2020; 12: 2984-2997 [PMID: 32655824 DOI: 10.1016/j.ajtr.2020.04.001]
- 王盼. NLR、PLR、GGT、ALBI对肝细胞癌患者预后判断价值的比较. 广西: 广西医科大学 2018
- Shen Y, Wang H, Li W, Chen J. Prognostic significance of the CRP/Alb and neutrophil to lymphocyte ratios in hepatocellular carcinoma patients undergoing TACE and RFA. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22999 [PMID: 31418936 DOI: 10.1002/jcla.22999]
- Dai T, Deng M, Ye L, Lin G, Liu R, Deng Y, Li R, Liu W, Li H, Yang Y, Chen G, Wang G. Nomograms based on clinicopathological factors and inflammatory indicators for prediction of early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection for patients with chronic hepatitis B. *Ann Transl Med* 2021; 9: 12 [PMID: 33553305 DOI: 10.21037/atm-20-1353]
- Wan J, Liu S, Sun W, Yu H, Tang W, Liu W, Ji J, Liu B. Ring finger protein 152-dependent degradation of TSPAN12 suppresses hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 122 [PMID: 33602225 DOI: 10.1186/s12935-021-01806-1]
- 梁寻杰, 覃小珊, 黄赞松. 肝癌预后影响因素研究进展. 右江民族医学院学报 2020; 42: 642-645 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.024]
- Lin N, Li J, Ke Q, Wang L, Cao Y, Liu J. Clinical Significance of C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2020; 2020: 4867974 [PMID: 32963635 DOI: 10.1155/2020/4867974]
- Wu MT, He SY, Chen SL, Li LF, He ZQ, Zhu YY, He X, Chen H. Clinical and prognostic implications of pretreatment albumin to C-reactive protein ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19: 538 [PMID: 31164099 DOI: 10.1186/s12885-019-5747-5]
- Ren Y, Fan X, Chen G, Zhou D, Lin H, Cai X. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio to predict mortality and recurrence of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Med Clin (Barc)* 2019; 153: 183-190 [PMID: 30606506 DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.010]
- Fan Y, Gu X, Gao Z. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 241-243 [PMID: 31444039 DOI: 10.1016/j.clinre.2019.07.014]
- Zhang CH, Ni XC, Chen BY, Qiu SJ, Zhu YM, Luo M. Combined preoperative albumin-bilirubin (ALBI) and serum γ -glutamyl transpeptidase (GGT) predicts the outcome of hepatocellular carcinoma patients following hepatic resection. *J Cancer* 2019; 10: 4836-4845 [PMID: 31598154 DOI: 10.7150/jca.33877]
- Liu KJ, Lv YX, Niu YM, Bu Y. Prognostic value of γ -glutamyl transpeptidase to albumin ratio combined with aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e23339 [PMID: 33235099 DOI: 10.1097/MD.0000000000002339]
- Ince V, Carr BI, Bag HG, Ersan V, Usta S, Koc C, Gonultas F, Sarici BK, Karakas S, Kutluturk K, Baskiran A, Yilmaz S. Liver transplant for large hepatocellular carcinoma in Malatya: The role of gamma glutamyl transferase and alpha-fetoprotein, a retrospective cohort study. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12: 520-533 [PMID: 33437403 DOI: 10.4240/wjgs.v12.i12.520]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化对手术预后的预测价值

任 慧, 顾立强, 陈晶晶

任慧, 陈晶晶, 天津市宁河区医院外科 天津市 300000

顾立强, 天津市人民医院肛肠诊疗中心 天津市 300121

任慧, 研究生, 研究方向为结直肠癌恶性肿瘤。

作者贡献分布: 任慧负责设计; 研究过程及文章初稿写作由顾立强完成; 文章修订由陈晶晶教授完成。

通讯作者: 顾立强, 研究生, 主治医师, 300121, 天津市人民医院A座11楼 西区肛肠外科6病区, 天津市人民医院肛肠诊疗中心: vrjrh@163.com

收稿日期: 2021-03-22

修回日期: 2021-06-01

接受日期: 2021-07-27

在线出版日期: 2021-09-08

Prognostic value of changes in portal blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with colorectal cancer after surgery

Hui Ren, Li-Qiang Gu, Jing-Jing Chen

Hui Ren, Jing-Jing Chen, Department of Surgery, Tianjin Ninghe District Hospital, Tianjin 300000

Li-Qiang Gu, Anorectal Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Li-Qiang Gu, Postgraduate, Attending Physician, Ward 6, Western Anorectal Surgery Department; Anorectal Diagnosis and Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China. vrjrh@163.com

Received: 2021-03-22

Revised: 2021-06-01

Accepted: 2021-07-27

Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is a malignant tumor with high

morbidity and mortality worldwide, representing a major public health problem. It ranks the third among newly diagnosed cancers and is the fourth cause of cancer death. There is currently an urgent need to find effective indexes for predicting liver metastasis after CRC surgery. Early detection of CRC liver micrometastasis is helpful for effective intervention and comprehensive treatment, which will greatly improve the prognosis of patients.

AIM

To explore the prognostic value of changes in portal vein thromboxane A2 (TXA2), vascular endothelial growth factor (VEGF), and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in patients with CRC after surgery.

METHODS

From May 2017 to November 2019, 112 CRC patients at our hospital were selected and divided into either an observation group (liver metastasis, $n = 21$) or a control group (no liver metastasis, $n = 91$) according to whether there were liver metastases 6 mo after surgery. The clinical data and the levels of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood were compared between the two groups, and the influencing factors of liver metastasis in patients with CRC were analyzed. The correlation between the levels of portal venous blood indicators and clinicopathological parameters, their predictive value for postoperative liver metastasis in patients with CRC, and their correlation with the prognosis were evaluated.

RESULTS

The levels of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Age, lesion size, histological grade, T stage, regional lymph node metastasis, vascular tumor thrombosis, surgical methods, adjuvant chemotherapy, and portal vein blood TXA2, VEGF, and CEA levels were all influential factors for postoperative

liver metastasis in CRC patients ($P < 0.05$). Portal vein blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with liver metastases after CRC were positively correlated with age, lesion size, T stage, regional lymph node metastasis, and tumor thrombus, and negatively correlated with histological grade ($P < 0.05$). The AUC of combined detection of TXA2, VEGF, and CEA in the prediction of postoperative liver metastasis in CRC patients was the largest (0.929). There was no statistically significant difference in the postoperative survival rate of patients with high levels of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood and those with low levels ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The high expression of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood may be involved in the process of liver metastasis after CRC. The combined detection of the above indicators can provide data support for clinical prediction of liver metastasis and prognosis in patients with CRC after surgery.

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

Key Words: Colorectal cancer; Portal vein blood; Thromboxane A2; Vascular endothelial growth factor; Carcinoembryonic antigen; Clinicopathological parameters; Prognosis

Citation: Ren H, Gu LQ, Chen JJ. Prognostic value of changes in portal blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with colorectal cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 1006-1013
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1006.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.1006>

摘要

背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是国内外发病率和死亡率均靠前的恶性肿瘤,是世界性的重大公共卫生问题,它排在新诊断癌症的第三位,也是第四位癌症致死原因。积极探索一种结直肠癌术后肝转移的有效预测指标是目前研究重点与难点,若能通过某种方法早期检测出肝脏内肿瘤细胞的微转移,并采取有效的干预和综合治疗,这将会极大的改善结直肠癌患者预后。

目的

探讨CRC患者门静脉血血栓素A2 (thromboxane A2, TXA2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平变化对手术预后的预测价值。

方法

选取2017-05/2019-11我院112例CRC手术患者,根据术后6 mo有无肝转移分为观察组(肝转移, $n = 21$)与对照组(无肝转移, $n = 91$)。比较两组临床资料、门静脉血

TXA2、VEGF、CEA水平,分析CRC患者术后肝转移影响因素,评估门静脉血各指标水平与临床病理参数的相关性、对CRC患者术后肝转移的预测价值及与预后的关联性。

结果

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平: 观察组>对照组 ($P < 0.05$); 年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式、辅助化疗、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均为CRC患者术后肝转移影响因素 ($P < 0.05$); CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与年龄、病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓呈正相关关系,与组织学分级呈负相关关系 ($P < 0.05$); 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平联合预测CRC患者术后肝转移AUC最大,为0.929; 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者术后生存率相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平高表达可能参与CRC术后肝转移过程,上述指标联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持。

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

关键词: 结直肠癌; 门静脉血; 血栓素A2; 血管内皮生长因子; 癌胚抗原; 临床病理参数; 预后

核心提要: 本研究探讨结直肠癌患者门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平变化及对预后的联合预测效能,对今后结直肠癌的治疗提供参考依据。

文献来源: 任慧, 顾立强, 陈晶晶. 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化对手术预后的预测价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(17): 1006-1013

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1006.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.1006>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率居全球恶性肿瘤的第3位^[1,2],肝脏是其最常见远处转移器官,也是患者最主要的死亡原因,据统计,15%-25%患者原发灶根治术后发生肝转移,其中80%-90%肝转移灶初始无法获得根治性切除^[3]。因此,积极探索一种有效CRC术后肝转移的预测指标是目前研究重点与难点。相关研究显示^[4,5],受微转移癌细胞数量少、浓度低等因素影响,外周血对肝脏转移预判性较差,而门静脉系统血行播散方式是CRC肝转移的主要途径,先经门静脉系统进入肝脏,因肝脏

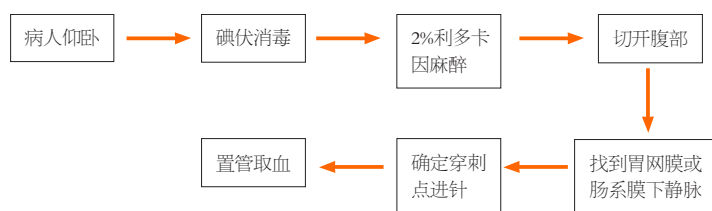


图1 门静脉血采集流程图。

过滤作用导致外周血肿瘤细胞数量下降, 故从理论上讲, 早期诊断肝转移, 检测门静脉血比外周血更为合理。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)已被大量研究证实可能参与恶性肿瘤生长、侵袭与转移过程中^[6]。血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)可诱导血管收缩, 促使血小板凝聚, 从而帮助肿瘤细胞逃脱免疫系统的识别与清除^[7]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种高分子糖蛋白, 可发挥细胞间黏附分子作用, 诱导肿瘤细胞聚集^[8]。但关于门静脉血TXA2、VEGF、CEA联合检测对CRC患者术后肝转移的预测效能临床缺乏循证支持, 有待进一步论证。为此, 本研究尝试探讨CRC患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化及对预后的联合预测效能, 旨在为开展针对性治疗、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 一般资料: 选取2017-05/2019-11我院112例CRC手术患者, 纳入标准: (1)均符合《2016 USPSTF建议声明: 结直肠癌筛查》^[9]中CRC诊断标准, 并经术前肠镜活检组织病理检查确诊; (2)符合手术适应证; (3)术前无肝转移; 排除标准: (1)凝血机制紊乱或活动性出血者; (2)术前行新辅助放化疗史者; (3)合并心肝肾等其他重要脏器器质性损害者; (4)既往有明确精神药物滥用且无法戒除或精神障碍史者。其中女35例, 男77例, 年龄40-69岁, 平均(59.83±3.64)岁; 根据术后6 mo有无肝转移分为观察组(肝转移, $n=21$)与对照组(无肝转移, $n=91$)。本院伦理委员会经审核评议同意本研究, 研究对象均知情同意。

1.2 方法 (1)临床资料收集: 应用临床资料调查表收集所有患者年龄、性别、肿瘤部位、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式及辅助化疗等资料; (2)门静脉血TXA2、VEGF、CEA检测: 术中开腹后病灶探查前经胃网膜或肠系膜下静脉插管10-15 cm至门静脉, 抽取血液5 mL, 见图1, 常规离心处理[1200×g离心10 min (离心半径8 cm)], 分离血清, -80℃冷冻箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定门静脉血TXA2、VEGF, 严格按照生工生物工程(上海)股份有限公司提供的试剂盒说明书操作; 采用化学发光法测定门静脉血CEA, 严格按照日本富士瑞必欧株式会

社提供的试剂盒说明书操作。

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; 组织学分级、病灶大小用 u 表示、Ridit检验; 采用Logistic多因素回归分析CRC患者术后肝转移影响因素; 采用Spearman相关系数模型分析门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与临床病理参数的关系; 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)得到曲线下面积(areas under the curve, AUC), 检验门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平对术后肝转移的预测价值; 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 组间比较采用Log-rank检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料 两组年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式及辅助化疗比例比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平 观察组门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 CRC患者术后肝转移影响因素 以CRC患者术后肝转移为因变量(因变量赋值: 术后无肝转移=0, 术后肝转移=1), 将表1、表2中差异有统计学意义的指标纳入Logistic回归分析可知, 年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式、辅助化疗、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均为CRC患者术后肝转移影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与临床病理参数的关系 采用Spearman进行相关性分析可知, CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与年龄、病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓呈正相关关系, 与组织学分级呈负相关关系($P<0.05$)。见表4。

2.5 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平对术后肝转移的预测价值 绘制ROC曲线, 评价门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平对CRC术后肝转移的预测价值, 结果

表 1 两组临床资料对比

临床病理参数	观察组(<i>n</i> = 21)	对照组(<i>n</i> = 91)	χ^2	<i>P</i>
性别				
男	14 (66.67)	63 (69.23)	0.052	0.819
女	7 (33.33)	28 (30.77)		
年龄				
<60岁	9 (42.86)	62 (68.13)	4.697	0.030
≥60岁	12 (57.14)	29 (31.87)		
肿瘤部位				
结肠	11 (52.38)	54 (59.34)	0.339	0.560
直肠	10 (47.62)	37 (40.66)		
病灶大小				
<3 cm	6 (28.57)	44 (48.35)	1.973	0.049
3–4 cm	8 (38.10)	35 (38.46)		
>4 cm	7 (33.33)	12 (13.19)		
组织学分级				
高分化	3 (14.29)	32 (35.16)	2.194	0.028
中分化	13 (61.90)	53 (58.24)		
低分化	5 (23.81)	6 (6.59)		
T分期				
T1–T3	10 (47.62)	65 (71.43)	4.372	0.037
T4	11 (52.38)	26 (28.57)		
区域淋巴结转移				
无	7 (33.33)	57 (62.64)	5.983	0.014
有	14 (66.67)	34 (37.36)		
脉管瘤栓				
无	12 (57.14)	71 (78.02)	3.876	0.049
有	9 (42.86)	20 (21.98)		
手术方式				
根治性手术	12 (57.14)	76 (83.52)	5.570	0.018
姑息性手术	9 (42.86)	15 (16.48)		
辅助化疗				
无	15 (71.43)	40 (43.96)	5.153	0.023
有	6 (28.57)	51 (56.04)		

表 2 两组门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平对比(mean ± SD)

组别	例数	TXA2 [ng/(g·mL)]	VEGF (μg/L)	CEA (μg/L)
观察组	21	587.69 ± 67.83	286.34 ± 50.29	9.27 ± 3.04
对照组	91	404.82 ± 50.12	185.62 ± 37.91	4.37 ± 0.98
<i>t</i>		14.047	10.287	12.889
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

显示联合预测AUC最大, 为0.929, 具有良好预测效能, 最佳敏感度、特异度分别85.71%、95.60%。见表5, 图2。

2.6 生存曲线 术后1年, 112例患者根据ROC曲线截断值分组, ≤截断值为低水平患者, >截断值为高水平患者, 绘制生存曲线, CRC患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者生存率相比, 差异无统计学意

义($\chi^2 = 1.425, 1.520, 2.276, P > 0.05$)。见图3。

3 讨论

多项研究认为^[10,11], 血管生成是肿瘤细胞增殖与迁移的主要基础条件。而VEGF作为最强促血管生成因子, 其表达可诱导肿瘤血管形成^[12,13]。庄微雅等^[14]通过164例CRC

表 3 结直肠癌患者术后肝转移影响因素

因素	β	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄	1.638	0.321	26.049	<0.05	5.147	3.125–8.476
病灶大小	1.579	0.309	26.128	<0.05	4.852	3.780–6.229
组织学分级	–0.924	0.254	13.222	<0.05	0.397	0.270–0.584
T分期	1.467	0.311	22.247	<0.05	4.336	2.974–6.321
区域淋巴结转移	1.526	0.341	20.036	<0.05	4.601	3.014–7.025
脉管瘤栓	1.629	0.347	22.050	<0.05	5.101	3.272–7.952
辅助化疗	–0.950	0.239	15.796	<0.05	0.387	0.254–0.589
根治性手术	–0.923	0.292	10.001	<0.05	0.397	0.301–0.524
门静脉血TXA2	1.547	0.324	22.809	<0.05	4.699	3.126–7.064
门静脉血VEGF	1.624	0.319	25.907	<0.05	5.072	3.754–6.852
门静脉血CEA	1.712	0.304	31.728	<0.05	5.542	4.025–7.631

–赋值: 年龄: <60岁 = 1, ≥60岁 = 2; 病灶大小: <3 cm = 1, 3–4 cm = 2, >4 cm = 3; 组织学分级: 低分化 = 1, 中分化 = 2, 高分化 = 3; T分期: T1–T3 = 1, T4 = 2; 区域淋巴结转移: 无 = 0, 是 = 1; 脉管瘤栓: 无 = 0, 是 = 1; 辅助化疗: 无 = 0, 有 = 1; 手术方式为无序变量, 引入哑变量(姑息性手术 = MPC1, 根治性手术 = MPC2); 门静脉血指标: 以平均值为界, ≤平均值 = 1, >平均值 = 2; TXA2: 血栓素A2; VEGF: 血管内皮生长因子; CEA: 癌胚抗原。

表 4 门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平与临床病理参数的关系

临床病理参数	TXA2		VEGF		CEA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.541	<0.001	0.504	<0.001	0.547	<0.001
病灶大小	0.528	<0.001	0.519	<0.001	0.561	<0.001
组织学分级	–0.674	<0.001	–0.528	<0.001	–0.594	<0.001
T分期	0.539	<0.001	0.564	<0.001	0.601	<0.001
区域淋巴结转移	0.601	<0.001	0.572	<0.001	0.625	<0.001
脉管瘤栓	0.624	<0.001	0.601	<0.001	0.637	<0.001

TXA2: 血栓素A2; VEGF: 血管内皮生长因子; CEA: 癌胚抗原。

表 5 门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平对术后肝转移的预测价值

指标	AUC	95%CI	<i>Z</i> 统计	<i>P</i>	截断值	敏感度	特异度
TXA2	0.798	0.712–0.868	5.243	<0.001	>525 ng/(g·mL)	66.67%	84.62%
VEGF	0.843	0.762–0.905	6.504	<0.001	>253.73 μg/L	76.19%	80.22%
CEA	0.863	0.785–0.921	7.510	<0.001	>6.8 μg/L	71.43%	90.11%
联合预测	0.929	0.864–0.969	9.582	<0.001		85.71%	95.60%

TXA2: 血栓素A2; VEGF: 血管内皮生长因子; CEA: 癌胚抗原。

患者显示, CRC肝转移者门静脉血VEGF浓度显著高于无肝转移者, 支持本研究观点。究其机制可能为, 门静脉血VEGF水平增加可诱导浸润肿瘤细胞迅速转移至新生淋巴管, 并与其受体结合, 导致淋巴管内皮细胞大量异常增殖, 促进新生淋巴管形成, 而新生淋巴管缺少基底膜结构, 且管壁连续性较弱, 利于帮助肿瘤细胞进入淋巴管, 从而进一步实施远处转移, 加重病情程度。由此可见, 门静脉血VEGF可能参与CRC术后肝转移发生、发

展, 推测抑制门静脉血VEGF表达有助于改变CRC肿瘤细胞的肝转移能力。进一步经Logistic多因素回归分析表明, 门静脉血VEGF>204.51 μg/L是CRC术后肝转移的独立危险因素, 有力佐证了门静脉血VEGF有望成为CRC术后肝转移的潜在预测指标。另外, 本研究指出, 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者生存率相比, 差异无统计学意义, 与学者张健等^[15]研究认为VEGF表达可影响CRC患者生存时间, 可

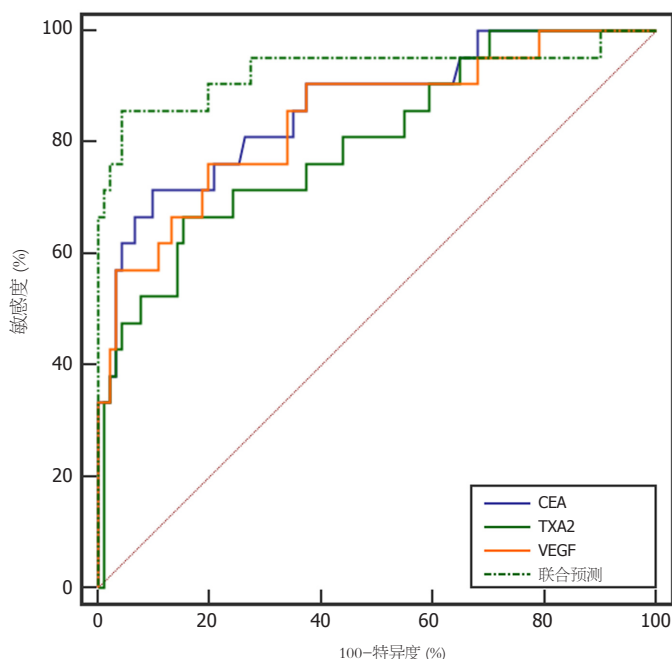


图2 ROC曲线。

能是CRC预后独立因素之一存在一定差异,可能与纳入样本量、采血部位不同有关。

TXA2具有刺激血管平滑肌细胞增殖与迁移作用,可能是调控肿瘤细胞生长与侵袭能力的关键因子^[16,17]。本研究数据表明,与术后无肝转移患者比较,CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2水平显著增加,与何磊等^[18]观点相似,并与患者病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓存在正相关关系,与组织学分级存在负相关关系。这可能归因于CRC手术患者门静脉血TXA2水平升高可破坏前列环素I2/TXA2平衡,增加肿瘤回流静脉血液凝固性,诱导血小板进入肿瘤回流静脉血管,大量聚集于肿瘤细胞周围,游走于肝内门静脉细小分支、肝血窦,并通过血管壁进入肝脏实质,促进VEGF、表皮生长因子等多种生长因子表达,加快转移瘤形成。表明门静脉血TXA2水平升高可能通过影响肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移,参与CRC术后肝转移发展。

CEA是CRC诊断、预测肿瘤复发的重要实验室指标^[19,20],刘虎等^[21]经Logistic多因素回归分析表明,血清CEA>5 ng/mL是CRC肝转移的独立预测因素,但门静脉血CEA是否参与CRC肝转移目前研究较少。本研究通过化学发光法检测发现,门静脉血CEA在CRC术后肝转移患者中过度高表达,结合罗炜等^[22]研究认为推测这可能归因于门静脉血CEA表达升高一方面会减弱氧化应激反应及一氧化氮对肿瘤细胞的清除作用;另一方面其可促进磷脂酰肌醇3激酶(P13K)/蛋白激酶B (Akt)信号通路活化,阻断失巢凋亡进程,刺激白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子表达,进而诱导黏附分子增加,导致

肿瘤细胞滞留于毛细血管内,从而引起肝脏转移。

最后,本研究对门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与CRC术后肝转移进行了ROC曲线分析,结果显示,门静脉血CEA水平预测CRC术后肝转移的AUC值最大,相对于门静脉血TXA2、VEGF,预测CRC术后肝转移特异度高。而以上三种指标联合预测CRC术后肝转移AUC显著大于单一预测,提示门静脉血TXA2、VEGF、CEA联合可为临床预测CRC术后肝转移提供循证支持。

4 结论

综上所述,门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平高表达可能参与CRC术后肝转移过程,上述指标联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持。但本研究样本量较少,有待进一步多中心研究门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平之间相互调控关系及可能作用机制,以期预测CRC术后肝转移提供更多数据支持。

文章亮点

实验背景

随着医疗手段进步,结直肠癌患者的5年生存率有所提升。然而,仍有50%以上的患者因为病情进展导致死亡。结直肠癌发生远处肝转移是患者最主要的死亡原因。有研究指出,80%-90%的肝转移灶无法获得根治性切除。因而患者的预后与是否存在肿瘤肝转移关系密切。

实验动机

探讨结直肠癌患者门静脉血血栓素A2 (thromboxane A2,

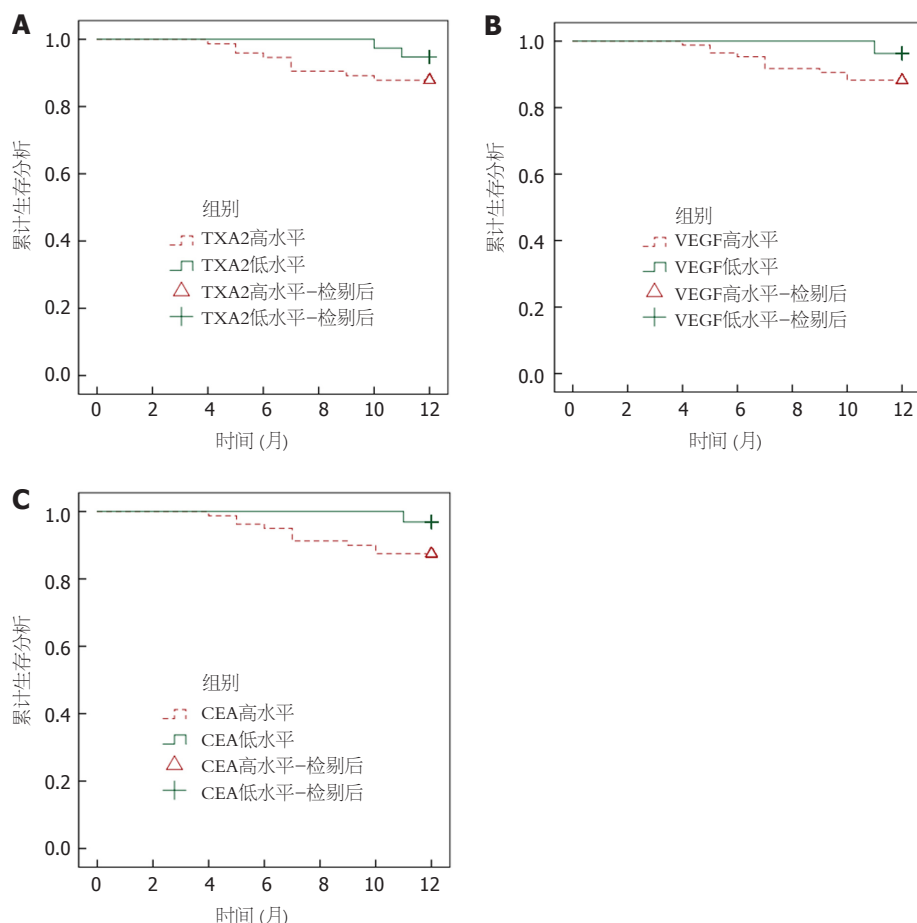


图 3 生存曲线. A: 门静脉血TXA2与结直肠癌患者术后1年生存率的关系; B: 门静脉血VEGF与结直肠癌患者术后1年生存率的关系; C: 门静脉血CEA与结直肠癌患者术后1年生存率的关系.

TXA2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平变化对手术预后的预测价值.

实验目标

进一步研究门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平之间相互调控关系及可能作用机制, 以期为预测CRC术后肝转移提供更多数据支持.

实验方法

选取2017-05/2019-11我院112例CRC手术患者, 根据术后6 mo有无肝转移分为观察组(肝转移, $n = 21$)与对照组(无肝转移, $n = 91$). 比较两组临床资料、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平, 分析CRC患者术后肝转移影响因素, 评估门静脉血各指标水平与临床病理参数的相关性、对CRC患者术后肝转移的预测价值及与预后的关联性.

实验结果

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平: 观察组>对照组 ($P < 0.05$); 年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区

域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式、辅助化疗、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均为CRC患者术后肝转移影响因素($P < 0.05$); CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与年龄、病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓呈正相关关系, 与组织学分级呈负相关关系($P < 0.05$); 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平联合预测CRC患者术后肝转移AUC最大, 为0.929; 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者术后生存率相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$).

实验结论

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平高表达可能参与CRC术后肝转移过程, 上述指标联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持.

展望前景

本研究得出门静脉血TXA2、VEGF、CEA联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持, 取得了一定成果. 但由于肿瘤引流静脉经穿刺针取血后仅能

通过结扎止血, 而肠系膜上静脉结扎后会影晌空、回肠静脉正常回流, 这使我们的实验结论存在局限性。此外, 本研究临床检测的病例样本较小, 还需后期大样本长期随访深入研究, 以取得进一步的结果。

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及体检专业委员会, 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.057871426.2019.10.004]
- 3 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 中华医学会肿瘤学分会结直肠肿瘤学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 中国医师协会肛肠医师分会肿瘤转移委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2020). 中华胃肠外科杂志 2021; 24: 1-13 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201225-00680]
- 4 刘少平, 胡亚华, 张海, 何仁胜, 张惠芳. 门静脉血Angiopoietin-2 mRNA定量检测与结直肠癌肝转移及预后的关系. 胃肠病学和肝病杂志 2018; 27: 1049-1053 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.09.020]
- 5 张彤, 温学文, 罗劲根, 李上奎. 门静脉血CEA-mRNA、CK20-mRNA动态检测对早期诊断结直肠癌肝转移的意义. 岭南现代临床外科 2008; 8: 439-441 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2008.06.011]
- 6 Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59: 455-467 [PMID: 30173249]
- 7 潘莉娟, 杨静, 董剑, 梅小亿. 术前血清CEA、CA19-9、CA50、AFP、TPS检测在结直肠癌肝转移中的预测价值. 国际检验医学杂志 2020; 41: 923-926 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.007]
- 8 马存凯, 郭应兴. TIPS治疗前后肝硬化门静脉高压患者血清CXCL9、TXA2和PGI₂水平及其与预后的相关性研究. 中国现代医学杂志 2019; 29: 83-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.018]
- 9 US Preventive Services Task Force., Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FAR, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315: 2564-2575 [PMID: 27304597 DOI: 10.1001/jama.2016.5989]
- 10 迪力夏提·依明, 吾热丽卡·艾力. 结肠癌肝转移介入治疗后血清CEA、VEGF、MMP-9水平与预后的相关性. 中国医师杂志 2020; 22: 1822-1826 [DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20190828-00999]
- 11 Bhattacharya R, Fan F, Wang R, Ye X, Xia L, Boulbes D, Ellis LM. Intracrine VEGF signalling mediates colorectal cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer* 2017; 117: 848-855 [PMID: 28742793 DOI: 10.1038/bjc.2017.238]
- 12 陈云凤, 胡道军, 张旭, 李玉珍, 沈宝岩. 结直肠癌肝转移患者血清OPN、YKL-40、HGF和VEGF-A水平及其危险因素分析. 现代生物医学进展 2020; 20: 2891-2895 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.018]
- 13 顾玉兰, 丘佳明, 蒋延旺, 宛传丹, 赵一琳. 结直肠癌中VEGF-C和MMP-2蛋白表达量与肿瘤侵袭转移关系的研究. 现代肿瘤医学 2019; 27: 1576-1580 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.09.026]
- 14 庄微雅, 薛迪新, 林道浙, 陈积贤. 结直肠癌门静脉血VEGF浓度及癌组织VEGF表达与肝转移的关系. 现代实用医学 2017; 29: 5-6,10 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2017.01.002]
- 15 张健, 李玉梅, 何志军, 陈亮, 王佩, 梁俊, 明月. 结直肠癌病人miR-21、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9表达与临床特征及预后的相关性. 临床外科杂志 2020; 28: 1144-1146 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2020.12.016]
- 16 Feng X, Liu P, Zhou X, Li MT, Li FL, Wang Z, Meng Z, Sun YP, Yu Y, Xiong Y, Yuan HX, Guan KL. Thromboxane A2 Activates YAP/TAZ Protein to Induce Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *J Biol Chem* 2016; 291: 18947-18958 [PMID: 27382053 DOI: 10.1074/jbc.M116.739722]
- 17 曾媛, 卢孝清, 张妮, 夏名英. MET、TXA2在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义. 临床肺科杂志 2020; 25: 1399-1404 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.09.024]
- 18 何磊, 黄芬, 叶冬青, 程元光, 文刚. 结直肠癌患者门静脉血PGI₂和TXA₂水平变化及意义. 山东医药 2017; 57: 20-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.29.006]
- 19 Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, Lacava ZGM, de Fatima Menezes Almeida Santos M. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches. *Recent Pat Biotechnol* 2018; 12: 269-279 [PMID: 30062978 DOI: 10.2174/1872208312666180731104244]
- 20 Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep* 2018; 8: 2732 [PMID: 29426902 DOI: 10.1038/s41598-018-21048-y]
- 21 刘虎, 袁笑, 陆震, 徐阿曼, 韩文秀. 血清CEA及CA19-9在结直肠癌伴同时性肝转移的诊断价值. 肝胆外科杂志 2019; 27: 267-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2019.04.009]
- 22 罗炜, 马贵亮, 于璐, 张晓, 毛伟征. 血清CEA、CA19-9联合ALP预测结直肠癌肝转移的价值. 中国现代普通外科进展 2020; 23: 326-328,331 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.04.022]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



无痛消化道内镜术后恶心呕吐的研究进展

吴丹, 刘昕

吴丹, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

刘昕, 江苏省苏北人民医院, 徐州医科大学扬州临床学院麻醉科 江苏省扬州市 225001

吴丹, 主要研究方向为消化道疾病的诊疗及消化内镜.

基金项目: 徐州医科大学一流专业建设专项课题, No.Xjyylzx201901.

作者贡献分布: 吴丹与刘昕对此文所做贡献两均等; 此课题由吴丹及刘昕设计; 所用数据由吴丹搜集; 数据分析由刘昕完成; 本论文写作由吴丹及刘昕完成.

通讯作者: 刘昕, 主治医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院, 徐州医科大学扬州临床学院麻醉科. 615389622@163.com

收稿日期: 2021-05-21

修回日期: 2021-06-08

接受日期: 2021-06-28

在线出版日期: 2021-09-08

Progress in research of postoperative nausea and vomiting after painless gastrointestinal endoscopy

Dan Wu, Xin Liu

Dan Wu, Clinical College of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xin Liu, Department of Anesthesiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Clinical College of Xuzhou Medical University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: Specific Research Subjects of First-class Subject Construction of Xuzhou Medical University, No. Xjyylzx201901.

Corresponding author: Xin Liu, Attending Doctor, Department of Anesthesiology, Yangzhou Clinical College, Xuzhou Medical University, Jiangsu Subei People's Hospital, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. 615389622@163.com

Received: 2021-05-21

Revised: 2021-06-08

Accepted: 2021-06-28

Published online: 2021-09-08

Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) refers to nausea and vomiting occurring within 24 h after surgery. PONV seriously affects the quality of postoperative recovery after painless gastrointestinal endoscopy. In this paper, we review the progress in the research of PONV after painless gastrointestinal endoscopy to provide clinical guidance for improving the medical safety and service quality of painless and comfortable anesthesia. PONV after painless gastrointestinal endoscopy has unique factors and characteristics. On the basis of comprehensive evaluation and according to the patient's specific situation, the doctors should identify the risk factors, optimize the anesthesia scheme, choose anesthetics and analgesics rationally, and take comprehensive diagnostic and therapeutic measures.

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

Key Words: Painless gastrointestinal endoscopy; Postoperative nausea and vomiting; Influencing factors; Prevention and control strategy

Citation: Wu D, Liu X. Progress in research of postoperative nausea and vomiting after painless gastrointestinal endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 1014-1019

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1014.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1014>

摘要

术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)是指手术术后24 h内发生的恶心呕吐. PONV严重影响无痛消化道内镜术后恢复质量, 本文针对无痛消化道内镜PONV研究进展予以综述, 为提升无痛

舒适麻醉医疗安全和服务质量提供临床指导依据。无痛消化道内镜PONV有独特的影响因素和特点, 应在坚持全面评估的基础上, 根据患者具体情况, 明确高危因素, 优化麻醉方案, 积极采取合理选择麻醉药和镇痛药等手段, 采取综合性的PONV诊疗措施。

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

关键词: 无痛消化道内镜; 术后恶心呕吐; 影响因素; 防治策略

核心提要: 术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)作为无痛消化道内镜术后常见不适症状, 严重降低麻醉复苏质量。本文在深入研究其发生机制、影响因素、评估方法后, 提出针对性的防治方法和应对策略, 达到精准评估、精准防范、精准应对。

文献来源: 吴丹, 刘昕. 无痛消化道内镜术后恶心呕吐的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 1014-1019

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1014.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.1014>

0 引言

实现舒适而安全医疗服务的无痛消化道诊疗正在蓬勃发展^[1-3]。2018-08-17由国家七部委联合签发的《关于印发加强和完善麻醉医疗服务意见的通知》(国卫医发〔2018〕21号)^[4]明确指出“优先发展无痛胃肠镜、无痛纤维支气管镜等诊疗操作和分娩镇痛、无痛康复治疗”。

因麻醉药效延迟等原因^[5], 无痛消化道内镜术后常出现头晕目眩、头昏头痛、乏力疲劳^[6,7]等各类不适症状。其中尤其值得注意的是术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)。PONV作为麻醉后常见不适症状, 严重降低麻醉复苏质量, 症状严重者甚至出现贲门撕裂、电解质失衡等问题^[8]。因无痛消化道内镜诊疗自身的诊疗特点、工作特点、用药特点, 导致PONV等各类不适症状也常显现出不同的特点^[9]。因此, 本文针对无痛消化道内镜诊疗人群中PONV的研究进展予以综述。

1 无痛消化道内镜PONV发生率

PONV是指手术后24h内发生的恶心、呕吐, 受患者个体素质、麻醉用药、手术类型和手术时间等多因素的影响。因影响因素较多, 不同的研究中得出的发生率有较大不同: Apfel等^[10]的研究表明, PONV的总体发生率约50%, 在高风险患者中PONV发生率可高达80%。吴新民等^[11]的研究则表明, 发生PONV患者占全部住院手术病人的20%-37%, 其中大手术发生率35%-50%, 高危病人

PONV发生率达70%-80%, 日间手术病人为20%-80%。

在无痛消化道内镜诊疗患者中, PONV发生率同样有不同结果。因无痛舒适麻醉用药较为简单, 因此仅仅使用不同药物或者不同使用剂量、不同给药方式, 就可能导致PONV发生率出现显著不同。以无痛胃镜为例, 如董亚静等^[12]研究中, 以纳布啡0.1 mg/kg配伍TCI靶控泵输注丙泊酚2.5 μg/mL实施的无痛胃镜麻醉, 60例患者中10例发生PONV, 发生率为16.67%; 而曾风华^[13]的研究中, 在纳布啡0.1 mg/kg、0.15 mg/kg和0.2 mg/kg三种不同剂量配伍丙泊酚1.5-2.0 mg/kg的三组患者中, 总计250例患者只有0.2 mg/kg纳布啡组的1例患者明确出现PONV。

目前尚缺乏针对无痛消化道内镜PONV以及其他术后不适症状的大型、多中心研究, 对于该患者群的PONV确切发生率尚缺乏更加有力的数据。

2 无痛消化道内镜PONV的发生机制及影响因素

PONV的发生机制主要与神经传导通路及与其相关的神经递质和受体有关, 具体的机制尚不完全清楚。呕吐是一种反射性活动, 呕吐中枢位于延髓外侧网状结构的背外侧缘, 当呕吐中枢接受各种刺激时会产生冲动, 经迷走神经传入呕吐效应器, 临床则表现为呕吐的典型征象。此外, 恶心呕吐还与多种神经递质和受体有关, 如5-羟色胺、多巴胺、组胺、胆碱等, 它们主要参与恶心呕吐的信号传递^[8]。

目前明确的PONV影响因素颇多, 较为公认的有女性、既往PONV或晕动病史、不吸烟、年龄在50岁以下、术中应用吸入麻醉药、术中和术后应用阿片类药物、麻醉时间及手术时间过长, 以及手术种类、ASA分级、月经周期、焦虑、麻醉师经验、吸氧、补液^[14]。其中最重要的4个危险因素是女性、使用阿片类镇痛药、非吸烟者、有PONV史或晕动病史, Apfel风险简易评分即依此构建。

值得注意的是消化道内镜操作本身对PONV的影响。胃镜诊疗操作时, 尤其是胃镜进镜时, 内镜会对舌根以及咽喉部产生强烈刺激, 常会导致严重的恶心呕吐以及呛咳等反应, 在操作不熟练的内镜医生中该情况更加严重^[15]。另外, 各类消化道内镜诊疗过程中, 都会向消化道内大量注气, 部分诊疗项目还需要注水以及喷洒卢戈氏液、靛胭脂、亚甲蓝、醋酸等各类试剂。以上各类气体、液体聚集造成的消化道机械牵张, 以及内镜的对消化道的直接牵拉刺激, 都会造成迷走神经张力增高^[16], 增加PONV发生率及严重程度。

3 适用于无痛消化道内镜工作的PONV评估方法

目前适用于无痛消化道内镜工作的PONV评估工具主要

可以分为PONV风险因素评分系统和PONV严重程度评估工具两类。无痛消化道内镜工作量大、周转快, 因此适用于无痛消化道内镜工作的评估工具, 除了评估效果可靠之外, 还必须兼顾方便、快捷的特点。

3.1 PONV风险因素评分系统 PONV风险因素评分系统包括多个风险因素, 与单个风险因素相比, 其评估PONV严重程度的准确度更高。临床中使用最多也最适用于无痛消化道内镜的, 是Apfel风险简易评分方法。该评分法包括4个风险因素: 女性、术后使用阿片类镇痛药、非吸烟、有PONV史或晕动病史。每个因素为1分, 评分依次为0、1、2、3、和4分, 对应发生PONV的概率分别为10%、21%、39%、61%、79%。还可将患者发生PONV的风险分为低、中、高3组: 低危组(风险因素0至1个)、中危组(风险因素2个)、高危组(风险因素 ≥ 3 个)^[17]。

3.2 PONV严重程度评估工具 目前临床中常用的评估方法主要有视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)、语言表达法和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)术后恶心呕吐评级标准三种, 这三种方法不仅应用广泛, 临床使用经验充分, 而且有评估快速、简单易实施的优点, 适用于无痛消化道内镜临床工作。

VAS是以10 cm直尺作为标尺, 让病人根据自我感觉在横线上划一记号, 表示PONV的程度。语言表达法分为无、轻度、中度、重度4级。语言表达法可与VAS相对应: 1-4为轻度PONV, 对日常活动影响不大, 亦不影响睡眠; 5-6为中度PONV; 7-10为重度PONV, 导致患者不能入睡, 严重妨碍日常生活。语言表达法在不同研究中也常有不同标准, 如中华医学会麻醉学分会《智能化病人自控镇痛管理专家共识》^[18]中所列标准为: 0分为无恶心呕吐, 1分为仅恶心, 2分为有呕吐。WHO术后恶心呕吐评级标准同样分为4级。I级: 无恶心呕吐; II级: 轻微恶心无呕吐, 腹部有不适感; III级: 恶心呕吐感明显, 但无内容物呕出; IV级: 呕吐严重, 有胃液等内容物呕出且需要药物控制。

4 无痛消化道内镜PONV的防治方法及应对策略

目前临床上防治PONV主要以药物治疗为主^[11], 对于无痛消化道内镜来说, 则更加重要的是麻醉技术的优化。

4.1 经典的药物治疗

4.1.1 5-HT₃受体拮抗剂: 是目前防治PONV的主要药物之一, 具有高度选择性和特异性, 常在手术结束时预防性的使用效果最好。临床上常用的有昂丹司琼、帕洛诺司琼等, 其不良反应较少, 主要为头痛、肝酶升高、QT间期延长等。Singh等^[19]的研究显示, 帕洛诺司琼作用相对于其他药物作用较强, 预防早期的PONV疗效较好。

4.1.2 糖皮质激素类: 地塞米松虽然作用时间较长, 效果持久, 但其起效时间也同样缓慢, 因而主要被应用于预防PONV; 甲强龙通过静脉注射起效快, 预防效果优于地塞米松。以往推荐成人预防PONV地塞米松剂量为4-10 mg, 但De Oliveira等^[20]的研究表明, 应用4 mg或者10 mg地塞米松, 预防效果无显著性差异。另外, 当使用地塞米松剂量 >0.1 mg/kg时, 兼有抑制疼痛并减少阿片类药物用量的作用, 对于无显著糖皮质激素使用禁忌症的患者不失为一种可行的选择^[21]。

4.1.3 丁酰苯类: 代表药物是氟哌利多, 主要用于晕动症、使用阿片类药物或吸入麻醉药物及化疗所致的呕吐。氟哌利多作用效果与昂丹司琼相当, 然而费用却更低。氟哌利多与芬太尼配伍的“氟芬合剂”以其达到的清醒、镇痛的镇静麻醉效果, 仍在部分地区被应用于消化道内镜诊疗麻醉。

4.1.4 抗胆碱药: 主要用于晕动症、病毒性内耳炎、美尼尔综合征和化疗所致的恶心呕吐及PONV。其代表药物为阿托品、东莨菪碱, 不良反应常见口干、头晕、心动过速等。同时, 抗胆碱药物也会增加术后谵妄及认知功能障碍的风险, 对于门诊患者多、老年患者多的无痛消化道内镜麻醉, 需要有所注意。

4.1.5 苯甲酰胺类: 代表药物为甲氧氯普胺。临床常用小剂量(0.1-0.2 mg/kg) 预防PONV, 然而目前尚不知晓小剂量甲氧氯普胺预防PONV的疗效。而De Oliveira等^[22]的Meta分析肯定了其在治疗PONV方面的作用。其锥体外系症状在老年患者和小儿的发生率相对更高^[23]。

4.1.6 神经激肽1(NK-1)受体拮抗剂: 代表药物是阿瑞吡坦。阿瑞吡坦与昂丹司琼联合应用, 可使术后自控镇痛中第1次PONV的发生时间明显推迟^[24]。

4.1.7 联合用药: 许多研究证明, 联合应用多种种类药物的效果优于单一用药。目前, 有明确循证医学证据的配伍方案是地塞米松和5-HT拮抗剂、地塞米松和氟哌利多、地塞米松和阿瑞吡坦^[25]。

4.2 麻醉技术的优化 对于无痛消化道内镜诊疗来说, 内镜诊疗一般时间短、伤害性刺激虽然可能较强但是时间短, 利多卡因胶浆、喷洒卢戈氏试液等辅助用药一般都是局部使用, 基本不使用静脉药物, 综上, 消化道内镜诊疗产生的全身性影响较为有限。相对的, 无痛麻醉主要依靠静脉药物, 一般配伍阿片类药物, 且舒芬太尼、地佐辛等药物半衰期长, 因此麻醉相关因素对于无痛消化道内镜诊疗PONV的影响非常突出, 麻醉技术的优化, 在PONV防止方面有着极为重要的作用^[26]。

4.2.1 麻醉前的准备: 关键在于积极通过评估工具的临床应用识别高危人群。对中高风险人群要有风险意识, 积极制定个体化的麻醉方案。

4.2.2 选用丙泊酚: 虽然丙泊酚已经成为无痛舒适麻醉绝对主力用药^[27], 但是我们依然需要注意根据不同患者选择更加适宜的静脉麻醉用药. 临床最常用的静脉麻醉药物是丙泊酚和依托咪酯, 依托咪酯易导致PONV^[28], 丙泊酚反而有明显镇吐作用, 宋阳等^[29]的研究显示, 对化疗的癌症患者应用小剂量丙泊酚即可有效防治呕吐. Patel等^[30]的研究表明, 术后4-8 h使用小剂量丙泊酚以预防PONV的作用与地塞米松、昂丹司琼相当, 但限于丙泊酚作用时间, 在8-20 h不及地塞米松. 因此, 尤其对于PONV高危患者, 应考虑使用丙泊酚实施无痛麻醉.

4.2.3 避免使用吸入性麻醉药: 如上文所述, “术中应用吸入麻醉药”本身就是PONV的重要影响因素: 相关研究表明^[31], 吸入麻醉药与术后0-2 h内发生的PONV相关, 但与2 h后的PONV的关系不大. 笑气在世界部分地区仍然有广泛应用, 且研究表明^[32], 吸入笑气并不增加短小手术PONV的发生率, 但该研究仍建议对于内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、经口内镜下肌离断术(Per-Oral endoscopic myotomy, POEM)、小肠镜等较长时间的经内镜下操作/手术尽量避免使用笑气. 除笑气外, 其他不同种类的吸入麻醉药对PONV发生率的影响无明显差异^[33].

4.2.4 适宜的镇痛药物选择: 如前文所述, 术中及术后使用阿片类药物是PONV重要危险因素, 且不同阿片类药物的选择、不同的用药剂量对PONV会产生不同影响. 对于不吸烟、有晕动病史的女性患者^[34], 4个PONV主要危险因素已经具备2个, 如果术中使用阿片类药物, 根据Apfel风险简易评分方法, PONV概率将高达61%. 因此, 对于该类患者, 可以考虑避免使用阿片类镇痛药, 改为选择非甾体类药物配伍丙泊酚或者单纯使用丙泊酚实施麻醉; 如消化道诊疗操作需要较强镇痛, 可以考虑选择瑞芬太尼、阿芬太尼等超短效和短效阿片类药物, 同时可以根据实际情况实施预防性药物镇吐. 这里需要强调的是严重晕动病史和眩晕症病史的患者, 在一些使用阿片类药物治疗慢性疼痛的共识^[35]中已经明确标明, 使用阿片类药物时应询问是否有严重晕动病和眩晕症病史, 以此作为治疗用药选择标准之一. 因此对于该类患者更加需要提高风险意识.

4.2.5 重视循环容量补充: 消化道内镜本身就需要术前禁饮禁食或者引用高渗性清肠药剂以清空消化道, 另外消化道疾患患者也常常存在较长时间的消化道不适、进食不正常的情况, 临床工作中预约候诊、工作流程造成的候诊等问题, 共同导致了计划接受消化道诊疗的患者禁饮禁食时间往往明显超过规定必要. 刘昕^[36]的研究显示, 胃镜诊疗患者术前平均禁食时间

达17 h、平均禁饮时间长达16 h, 肠镜诊疗患者术前平均禁食时间长达23 h、平均禁饮时间长达8 h. 这导致患者循环容量严重不足, 不仅会极大增加心脑血管相关意外风险, 而且也是PONV的重要危险因素.

4.2.6 面罩吸氧: 既往有研究表明^[37], 术中增加吸入的氧气浓度, 可以对PONV的发生具有一定预防效果, 吸氧是麻醉必备措施, 但具体的吸氧方式, 却是值得我们注意的. 尤其对于胃镜操作, 一般短时间的诊疗操作都不术前使用抗胆碱药物, 由于胃镜刺激, 患者咽喉部、鼻腔容易集聚唾液、痰液等分泌物, 因此无痛胃镜适宜采用面罩吸氧的方式^[38]. 但是许多地区, 尤其是国外^[39-41], 却一般采用鼻导管吸氧甚至不吸氧, 这将导致吸氧效率低下, 不仅不会对减轻PONV有助益, 而且还可能导致术中低氧血症等更严重问题. 另一方面, 吸氧对于PONV本身也存在争议, Hovaguimian等^[42]的研究就认为, 吸氧的影响与PONV的发生没有相关性.

4.2.7 良好的医护配合: 麻醉医生、内镜操作医生、内镜护士是一台高质量无痛内镜诊疗的三个组成部分, 缺一不可. 对于PONV的防治也是如此, 比如术前积极的通过留置胃管等方式进行胃肠减压, 术中注意吸出消化道内潴留的液体、气体等, 不仅需要内镜操作医生等共同提高PONV防范意识, 也同时要求医护之间有更好的合作、交流、共享.

5 结论

综上, PONV严重影响无痛消化道内镜诊疗术后恢复质量, 因消化道诊疗不同于一般手术的操作方法、麻醉方案和辅助用药等, 导致该患者群的PONV具有不同的特点. 临床医生不仅需要掌握PONV的防治知识, 更加需要根据无痛消化道内镜工作本身的特点, 实施精准评估、精准防范、精准应对.

6 参考文献

- 1 张澍田. 中国消化内镜学40年. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 1-3 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.01.001]
- 2 陈宇, 熊利泽. 努力成为舒适化医疗的主导学科. 中华麻醉学杂志 2018; 38: 385-386 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.04.001]
- 3 Krigel A, Chen L, Wright JD, Lebwohl B. Substantial Increase in Anesthesia Assistance for Outpatient Colonoscopy and Associated Cost Nationwide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2489-2496 [PMID: 30625407 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.037]
- 4 熊利泽, 彭云水. 谱写麻醉大国迈向麻醉强国的时代华章: 论学习贯彻“21号文件”精神. 中华麻醉学杂志 2018; 38: 1025-1026 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.09.001]
- 5 王晓丹, 冯艺, 何苗. 无痛内镜检查后患者精神、认知、睡眠、不适反应及影响因素的研究. 中国疼痛医学杂志 2015; 21: 845-851 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.11.010]
- 6 刘昕, 葛亚丽, 高巨. 门诊无痛结肠镜患者术后疲劳综合征的危险因素. 中华麻醉学杂志 2019; 39: 785-788 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.07.005]
- 7 刘昕, 高巨, 周罗晶, 王存金, 李昌熙, 周文珍. 门诊无痛胃镜患

- 者术后疲劳综合征的危险因素. 中华麻醉学杂志 2019; 39: 1162-1164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.10.004]
- 8 于洋, 孙建良. 术后恶心呕吐(PONV)的机制及其防治研究进展. 麻醉安全与质控 2018; 2: 113-118 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2681.2018.02.014]
- 9 Meng QT, Cao C, Liu HM, Xia ZY, Li W, Tang LH, Chen R, Jiang M, Wu Y, Leng Y, Lee CC. Safety and efficacy of etomidate and propofol anesthesia in elderly patients undergoing gastroscopy: A double-blind randomized clinical study. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1515-1524 [PMID: 27602075 DOI: 10.3892/etm.2016.3475]
- 10 Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700 [PMID: 10485781 DOI: 10.1097/0000542-199909000-00022]
- 11 吴新民, 罗爱伦, 田玉科, 薛张纲, 黄宇光, 王国林, 俞卫锋, 王英伟, 徐建国. 术后恶心呕吐防治专家意见. 临床麻醉学杂志 2012; 28: 413-416
- 12 董亚静, 徐哲, 王丹丹, 郝巍, 杨静. 腕踝针在老年无痛胃镜检查中对丙泊酚用量的影响. 中国内镜杂志 2019; 25: 64-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2019.10.011]
- 13 曾风华, 王云, 肖兴鹏. 丙泊酚用于无痛胃镜检查术中纳布啡最佳剂量的选择. 临床外科杂志 2019; 27: 520-522 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.06.024]
- 14 蔡迎春, 谢锦伟, 马俊, 裴福兴. 全身麻醉下初次髋、膝关节置换术后恶心呕吐危险因素的回顾性分析. 中华骨与关节外科杂志 2016; 9: 35-39 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2016.01-07]
- 15 Kalyan S, Shantiraj G. A comparative study on effect of fentanyl with propofol and fentanyl with dexmedetomidine as intravenous anaesthetics for upper GI endoscopy. *J Evid Based Med Healthc* 2018; 5: 2204-2208 [DOI: 10.18410/jebmh/2018/456]
- 16 Borrat X, Ubre M, Risco R, Gambús PL, Pedrosa A, Iglesias A, Fernandez-Esparrach G, Ginés À, Balust J, Martínez-Palli G. Computerized tests to evaluate recovery of cognitive function after deep sedation with propofol and remifentanyl for colonoscopy. *J Clin Monit Comput* 2019; 33: 107-113 [PMID: 29589170 DOI: 10.1007/s10877-018-0134-3]
- 17 陈珊, 谢新芳, 沈国娣, 孔零. 成人术后恶心呕吐的早期识别及非药物干预研究进展. 中西医结合护理(中英文) 2019; 5: 224-227 [DOI: 10.11997/nitcwm.201908066]
- 18 中华医学会麻醉学分会“智能化病人自控镇痛管理专家共识”工作小组. 智能化病人自控镇痛管理专家共识. 中华麻醉学杂志 2018; 38: 1161-1165 [DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1416.2018.10.002]
- 19 Singh PM, Borle A, Gouda D, Makkar JK, Arora MK, Trikha A, Sinha A, Goudra B. Efficacy of palonosetron in postoperative nausea and vomiting (PONV)-a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016; 34: 459-482 [PMID: 27687434 DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.05.018]
- 20 De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2013; 116: 58-74 [PMID: 23223115 DOI: 10.1213/ANE.0b013e31826f0a0a]
- 21 De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115: 575-588 [PMID: 21799397 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31822a24c2]
- 22 De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Chang R, Yaghmour E, McCarthy RJ. Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth* 2012; 109: 688-697 [PMID: 23015617 DOI: 10.1093/bja/aes325]
- 23 Lau Moon Lin M, Robinson PD, Flank J, Sung L, Dupuis LL. The Safety of Metoclopramide in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2016; 39: 675-687 [PMID: 27003816 DOI: 10.1007/s40264-016-0418-9]
- 24 Ham SY, Shim YH, Kim EH, Son MJ, Park WS, Lee JS. Aprepitant for antiemesis after laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 90-95 [PMID: 26694939 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000242]
- 25 陈红生. 地佐辛和布托啡诺对舒芬太尼诱导时呛咳作用的研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2019; 13: 837-840 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.11.008]
- 26 Hannallah M, Carroll J, Charabaty A, Palese C, Barton F, Haddad N. Comparison of propofol versus propofol/fentanyl anesthesia for upper gastrointestinal endoscopy. *Anaesth Pain Intens Care* 2018; 22: 161-164
- 27 Zhang W, Zhu Z, Zheng Y. Effect and safety of propofol for sedation during colonoscopy: A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2018; 51: 10-18 [PMID: 30059837 DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.07.005]
- 28 Liu J, Liu R, Meng C, Cai Z, Dai X, Deng C, Zhang J, Zhou H. Propofol decreases etomidate-related myoclonus in gastroscopy. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7212 [PMID: 28658112 DOI: 10.1097/md.0000000000007212]
- 29 宋阳, 李洋. PONV防治措施的研究进展. 实用药物与临床 2017; 20: 720-724 [DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201706029]
- 30 Patel PM, Bhade MA, Vadhia KN, Dave DT, Patel BM. Study of efficacy of Propofol, Ondansetron and Dexamethasone in prevention of post operative nausea&vomiting (PONV) following thyroidectomy. *Asian Pacific Journal of Health Sciences* 2015; 2: 65-72
- 31 Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88: 659-668 [PMID: 12067003 DOI: 10.1093/bja/88.5.659]
- 32 Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology* 2014; 120: 1137-1145 [PMID: 24401771 DOI: 10.1097/01.SA.0000452811.65196.db]
- 33 Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, Goerlich TM, Helm J, Olthoff D. The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. *J Clin Anesth* 2007; 19: 180-185 [PMID: 17531725 DOI: 10.1016/j.jclinane.2006.09.004]
- 34 老年慢性非癌痛诊疗共识编写专家组. 老年慢性非癌痛药物治疗中国专家共识. 中国疼痛医学杂志 2016; 22: 321-325 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.05.001]
- 35 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体, 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018). 中国疼痛医学杂志 2018; 24: 881-887 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.12.001]
- 36 刘昕. 门诊无痛消化道内镜患者POFS临床调查及应对策略研究. 扬州: 扬州大学 2018; 1-56
- 37 倪燕婷, 叶钰芳, 张玲, 唐舒亚, 叶敏. 不同氧流量对改善腹腔镜胆囊切除术后恶心呕吐的效果比较. 中国医药导报 2014; 11: 128-130
- 38 Cai G, Huang Z, Zou T, He M, Wang S, Huang P, Yu B. Clinical application of a novel endoscopic mask: A randomized controlled trial in aged patients undergoing painless gastroscopy. *Int J Med Sci* 2017; 14: 167-172 [PMID: 28260993 DOI: 10.7150/ijms.16919]
- 39 Lin Y, Zhang X, Li L, Wei M, Zhao B, Wang X, Pan Z, Tian J, Yu W, Su D. High-flow nasal cannula oxygen therapy and hypoxia during gastroscopy with propofol sedation: a randomized multicenter clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 591-601 [PMID: 31278907 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.033]
- 40 ASGE Standards of Practice Committee., Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI

- endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 327-337 [PMID: 29306520 DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.018]
- 41 Dossa F, Medeiros B, Keng C, Acuna SA, Baxter NN. Propofol versus midazolam with or without short-acting opioids for sedation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of safety, satisfaction, and efficiency outcomes. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1015-1026.e7 [PMID: 31926966 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.047]
- 42 Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119: 303-316 [PMID: 23719611 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829aaff4]

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

肠道菌群与胃肠动力关系的研究进展

王煜姣, 贾庆玲, 李莉, 王香香, 凌江红

王煜姣, 贾庆玲, 李莉, 王香香, 凌江红, 上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海市 200021

王煜姣, 博士研究生, 主要从事中医药防治消化系统疾病诊治研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81973774.

作者贡献分布: 本综述由凌江红设计及审核; 文献收集由贾庆玲、李莉、王香香完成; 论文写作由王煜姣完成.

通讯作者: 凌江红, 教授, 200021, 上海市黄浦区普安路185号, 上海中医药大学附属曙光医院消化科. 459183870@qq.com

收稿日期: 2021-05-18

修回日期: 2021-06-14

接受日期: 2021-07-07

在线出版日期: 2021-09-08

Progress in understanding of relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility

Yu-Jiao Wang, Qing-Ling Jia, Li Li, Xiang-Xiang Wang, Jiang-Hong Ling

Yu-Jiao Wang, Qing-Ling Jia, Li Li, Xiang-Xiang Wang, Jiang-Hong Ling, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81973774.

Corresponding author: Jiang-Hong Ling, Professor, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 185 Pu'an Road, Huangpu District, Shanghai 200021, China. 459183870@qq.com

Received: 2021-05-18

Revised: 2021-06-14

Accepted: 2021-07-07

Published online: 2021-09-08

Abstract

Gastrointestinal motility disorders are a group of common clinical disorders in which abnormal gastrointestinal motility is the major pathogenesis, including irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and diabetic gastroparesis. With the rapid development of microbial sequencing technology in the past 10 years, the understanding of the gut microbiota has greatly improved, and it is generally found that patients with gastrointestinal motility diseases have gut microbiota disorders. Some progress has been made on the correlation between gut microbiota and gastrointestinal motility. This review aims to elucidate the relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility and the mechanism of their interaction.

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

Key Words: Gut microbiota; Gastrointestinal motility; Enteric nervous system; Intestinal barrier; Intestinal immunity

Citation: Wang YJ, Jia QL, Li L, Wang XX, Ling JH. Progress in understanding of relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 1020-1025

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1020.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1020>

摘要

胃肠动力障碍性疾病是一类以胃肠动力异常为主要发病机制的临床常见病, 包括肠易激综合征、功能性消化不良、糖尿病胃轻瘫等. 近十余年来随着微生物测序技术的迅猛发展, 人们对肠道菌群的了解日益深入, 普遍发现胃肠动力障碍性疾病存在肠道菌群的紊乱. 关于肠道菌群与胃肠动力的相关性研究也取得了

一些进展, 本文就肠道菌群与胃肠动力的关系及二者相互作用的机制作一综述。

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

关键词: 肠道菌群; 胃肠动力; 肠神经系统; 肠屏障; 肠道免疫

核心提要: 胃肠动力障碍性疾病患者普遍存在肠道菌群的紊乱, 肠道菌群与胃肠动力之间的关系逐渐引起人们的关注. 研究发现二者在生理及病理上相互关联, 相互影响, 并通过肠神经系统、肠屏障、肠道免疫等途径发生紧密的交互作用。

文献来源: 王煜姣, 贾庆玲, 李莉, 王香香, 凌江红. 肠道菌群与胃肠动力关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 1020–1025

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1020.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.1020>

0 引言

肠道菌群是指定居在人体胃肠道内所有微生物的总称. 正常人肠道微生物的细胞数高达100万亿, 为人体细胞总量的10倍, 其涵盖了500多万个基因, 是人类基因组的100多倍^[1,2]. 肠道菌群构建了一个极其庞大且复杂的微生态系统, 具有防止病原菌定植、参与物质代谢、合成人体必需的氨基酸和维生素以及调节肠道免疫等功能^[1,3]. 研究发现肠道菌群具有强大的新陈代谢能力, 等同于肝脏的代谢水平, 对维持人体健康意义重大, 因此又被称为“隐藏的器官”^[4]. 胃肠运动是消化系统最核心的生理功能之一, 以前人们很少把肠道菌群与胃肠动力联系在一起, 但越来越多的研究发现这两者之间的关系比我们想象的要复杂的多^[3,5-8].

1 肠道菌群概述

肠道菌群包括细菌、真菌和古生菌, 其中细菌占绝大多数, 其中又以厌氧菌为主, 其数量是需氧和兼性厌氧菌的100-1000倍^[9-11]. 由于解剖结构及生理特性的差异, 胃肠道的不同区域肠道菌群的定植数量(以每克或毫升肠内容物计算)及种类有所区别. 胃内由于胃酸的存在, 微生物的数量偏少($0-10^3$ 个), 近端小肠虽然PH值较胃区升高, 但由于肠蠕动致肠液流动较快, 微生物较难定植($0-10^5$ 个). 胃和近端小肠分布的微生物以需氧且耐酸的链球菌、乳杆菌为主, 厌氧菌较少. 远端小肠(回肠)是一个过渡区, 它比上肠道有着更丰富的细菌数量(10^3-10^7 个)且微生物多样性增多, 逐渐以属于厌氧菌的双歧杆菌、类杆菌属为主, 兼有需氧菌链球菌. 大肠(结肠)由于肠

内容物周转缓慢, 因此是微生物定植的主要部位, 其特点是细菌数量最多($10^{11}-10^{12}$ 个)且丰度最大, 分布的微生物以严格厌氧菌为主, 如双歧杆菌、类杆菌属、消化球菌、优杆菌等^[9,12,13].

肠道菌群的种类及相对丰度受到诸多因素的影响, 如宿主出生情况(顺产/剖腹产)、遗传、饮食、环境、新陈代谢、免疫等^[10,14], 但多数情况下, 上述因素诱发的肠道菌群的改变与机体内外部环境保持相对平衡, 一旦某些因素引发肠道菌群的稳态失衡就会导致疾病的发生. 目前研究发现肠道菌群紊乱与人的消化系统(如功能性胃肠病、非酒精性脂肪肝、消化道肿瘤)、内分泌系统(如糖尿病、肥胖症)、神经系统(如帕金森病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病、焦虑、抑郁)及循环系统(心血管疾病)等多个系统疾病相关^[14].

2 肠道菌群与胃肠动力存在相互作用

胃肠运动受神经系统(肠神经系统、中枢神经系统、自主神经系统)、平滑肌、Cajal间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)和神经递质等因素协同调控^[15,16]. 以上任一因素结构和(或)功能异常, 均可导致胃肠道动力障碍. 研究发现肠道菌群与胃肠动力也存在紧密的交互作用. 缺乏肠道菌群的无菌(germ free, GF)小鼠比正常小鼠的胃排空和肠道运输时间延长^[17,18], 用无特定病原体的微生物群定植后小鼠的小肠移行运动复合体恢复正常^[19], 而不同种属的细菌对肠道动力的调节作用不同, 如嗜酸乳杆菌、双歧杆菌或烟草梭菌定植后能使GF小鼠小肠移行运动复合体和肠道运输时间接近正常, 定植大肠杆菌则抑制肠道肌电活动^[20]. 反之胃肠道运动异常也会加重肠道菌群失调. 小肠在消化期和消化间期的正常运动具有清除细菌的作用^[21], 若小肠动力发生障碍则导致细菌在小肠局部滞留, 从而大量繁殖.

目前将肠道某一区域微生物群与胃肠动力的联系研究的较为深入的领域是小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), SIBO指小肠生理性分布的菌群被来自大肠的病原菌取代, 随之引发以腹泻、腹胀、腹痛、营养吸收不良为主要临床表现的疾病, 其以空肠或十二指肠液细菌培养 $>10^5$ /mL为诊断金标准^[22]. SIBO的致病菌群通常以口咽和结肠型细菌为主^[23]. SIBO菌群紊乱会导致脂溶性维生素A、D和E的缺乏以及胆汁酸代谢异常, 导致脂肪消化和吸收障碍, 引起腹泻、营养不良^[24-26], 而碳水化合物发酵失调导致二氧化碳、氢气和甲烷的产生, 从而引起腹胀、腹痛等不适^[26], 细菌对维生素B12的过度消耗则会导致恶性贫血的发生^[27]. 机体对SIBO有一系列的自我防御机制, 如分泌胃酸、正常的胃肠运动、完整的回盲瓣功能、分泌免疫球蛋白以及胰

液、胆汁等, 其中最重要的防御因素是分泌胃酸和正常的小肠运动^[28]。目前大多数研究认为胃肠运动障碍特别是小肠运动减慢导致了SIBO的发生^[21,28-30]。但也有研究持相反意见, 如Suri^[31]认为是SIBO产生的甲烷诱发了肠运动障碍。他和他的同事们对78名接受乳果糖呼气试验(lactulose breath test, LBT)和全肠道传输闪烁检查的患者进行了回顾性研究分析。比较LBT阳性患者与正常患者的小肠转运(small bowel transit, SBT)和结肠转运(colonic transit, CT)是否存在差异, 同时对消化道症状进行分析时将SIBO分为2个亚型: 产氢型(H-SIBO)和产甲烷型(M-SIBO)。在亚型之间分析时发现, M-SIBO患者的SBT和CT较H-SIBO患者有明显延迟, 即LBT中甲烷含量高的患者存在肠运动障碍。既往也有其他报道证实甲烷通过影响小肠的收缩运动而延缓小肠的转运时间^[32,33]。

3 肠道菌群与胃肠动力相互作用的途径

虽然已有证据表明肠道菌群与胃肠动力存在紧密的交互作用, 但具体机制尚未明确。目前研究认为肠道菌群可能通过改变肠神经系统(肠神经元和神经胶质细胞)、肠屏障(肠嗜铬细胞)、肠免疫(肠肌层巨噬细胞)功能来影响胃肠动力。

3.1 肠道菌群通过肠神经系统改变胃肠动力 以新生GF小鼠为研究对象发现, 肠道菌群可能直接参与调控胚胎出生后的肠神经系统的发育^[34,35], 而肠道菌群可能是通过改变肠神经系统的神经元数量及不同类型神经元的比例调节胃肠运动^[8]。Hung等^[36]的两项研究虽然都是采用万古霉素干预小鼠, 实验结果却截然相反。他先用万古霉素干预新生GF小鼠, 发现小鼠结肠肌间神经元密度降低, 胆碱能钙结合蛋白神经元增加, 氮能神经元减少, 结肠收缩的频率增快。而后当其采用万古霉素干预6周龄小鼠, 发现干预后小鼠肠道菌群的丰度及组成与正常小鼠有显著差异, 与预期一致。但小鼠肌间胆碱能神经元减少, 结肠移行性复合运动减慢, 肠道动力下降。值得注意的是, 实验还检测了粘膜5-羟色胺(5-HT)的含量, 发现其含量未发生改变^[37]。作者认为可能是由于万古霉素对不同年龄阶段的小鼠诱导的肠道菌群失调有差异, 进而导致小鼠结肠运动的改变不同^[37]。因为处于不同生长阶段的小鼠, 肠道菌群的种类及相对丰度差异较大, 如胚胎时期受到母体的肠道菌群影响居多, 而青少年时期自身肠道菌群已逐渐形成, 但具体机制尚有待进一步研究。

早期研究认为肠神经胶质细胞(enteric glia cells, EGCs)只是对肠神经元起机械支持作用, 但越来越多证据发现其在调节胃肠道运动及屏障功能方面发挥重要作用^[38-40]。粘膜EGCs在发育中会逐渐形成一个复杂网状结构, 而这个结构的形成与肠道菌群的成熟时间是一

致的^[41]。GF小鼠EGCs的数量减少及其形成的网状结构较简单, 但当植入无特定病原体的微生物群4周后, 小鼠EGCs数量增多且网状结构的复杂性增加^[41]。Beraldi等^[42]发现肥胖小鼠的结肠肌间神经元和EGCs数量减少, 从而导致结肠传输延迟, 在饮食中加入菊粉后小鼠肠道菌群里有益菌的比例增加, 结肠运动障碍有所改善, 但是肌间神经元与EGCs的数量并没有增多。

3.2 肠道菌群通过影响肠屏障改变胃肠动力 肠上皮细胞是肠道粘膜屏障的主要组成部分。肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECs)虽然仅占肠上皮细胞的1%, 但具有分泌激素和神经递质并与肠神经元之间进行信号传递的功能, 这对维持肠道正常功能是不可或缺的^[43,44]。研究认为, 肠道菌群及其代谢产物通过影响EECs分泌胃肠激素, 向肠神经元发出信号^[44], 进而调控胃肠运动。5-HT是具有调节胃肠运动作用的神经递质^[45], 主要是由一种特殊的EECs, 即肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EECs)分泌。肠道细菌可直接影响5-HT的代谢从而影响胃肠动力。Yano等^[46]发现GF小鼠结肠和血液中5-HT含量减少, 并伴有胃肠运动障碍, 用芽孢形成菌(一种肠内原生菌)定植GF小鼠后其结肠和血液中5-HT含量增加, 小鼠的胃肠动力得以恢复。色氨酸羟化酶-1(tryptophan hydroxylase, TPH1)是5-HT合成的关键限速酶, 益生菌大肠杆菌尼氏1917能通过调节TPH1来增加5-HT的合成^[47]。Wikoff等^[48]发现无特定病原体微生物群定植的小鼠血清5-HT的浓度是GF小鼠的2.8倍, 但作者认为如此显著的差别不仅仅在于肠道细菌介导的直接作用, 还可能有细菌代谢产物的叠加效应。肠道菌群还可通过其代谢产物作用于肠粘膜从而间接影响胃肠动力。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的主要代谢产物之一, SCFAs可增加小鼠结肠运动, 这与其刺激肠粘膜释放5-HT有关^[49]。SCFAs还可以诱导人EC细胞模型中的TPH1表达并呈浓度依赖性^[50]。Vincent等^[51]通过给TPH1 KO小鼠注射SCFAs混合物(乙酸、丁酸、丙酸)发现结肠的蠕动增加, 进一步实验发现丁酸可通过激活粘膜5-HT信号传递进而促进肠运动, 丙酸则抑制肠蠕动。

3.3 肠道菌群通过影响肠道免疫功能改变胃肠动力 肠道菌群可激活包括巨噬细胞在内的粘膜免疫细胞, 而粘膜免疫细胞又能反作用于肠道菌群^[52]。肌层巨噬细胞(muscularis macrophages, MMs)是指分布在肠道肌层的巨噬细胞, 其与肌间神经元、EGCs、平滑肌细胞、ICC紧密相连^[53-55]。在健康人胃肠道中, MMs是被ICC围绕住的, 提示它们在维持ICC网络的完整性中起一定作用, 也对维持肠道运动发挥重要作用^[56]。MMs主要是通过分泌骨形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)激活肠神

神经元上BMP2相关受体,影响神经元活性,从而影响肠动力^[54]。研究认为肠道菌群与MMs能够相互作用,进而影响胃肠动力,其中BMP2可能发挥了关键作用^[52]。在一项术后肠梗阻的研究中发现,来源于树突状细胞的IL-12能激活MMs诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,其产物一氧化氮可直接抑制平滑肌细胞^[57]。此外,IL-17A也能诱导MMs表达iNOS从而降低肠动力^[58]。肠神经元分泌的巨噬细胞生长因子CSF1是MMs维持正常功能所必须的^[53]。Muller等^[59]发现抗生素治疗后小鼠出现胃肠运动障碍,进一步实验发现小鼠MMs数量减少以及BMP2、CSF-1表达降低,这提示抗生素治疗后小鼠肠道菌群紊乱对MMs有一定影响,经增加CSF1的含量或直接粪菌移植后,可纠正部分胃肠动力障碍。

4 结论

综上所述,肠道菌群与胃肠动力在生理及病理上相互关联,相互影响。本文从细胞角度入手,分别从肠神经系统、肠屏障及肠道免疫三方面探讨了肠道菌群与胃肠动力之间相互作用的可能机制。但由于胃肠动力的调控本身是一个非常复杂的过程,因此笔者根据文献报道的情况,尝试从三个主要方面阐释其可能机制。因为胃肠动力不同调控因素间存在交互作用,故肠道菌群与胃肠动力之间相互作用的机制也存在交叉作用,如本文提到的5-HT和MMs影响胃肠动力的最后环节都是通过向肠神经元发送信号来实现的。肠道菌群是个巨大的微生态系统,虽然我们对它的了解逐渐增多,但是还有很多未解之谜。例如肠道菌群与胃肠道其他细胞有无关联性或因果关系、菌群紊乱的核心菌株如何确定等等,这都需要进一步研究证实。随着近年来对肠道菌群深入研究,人们对希波克拉底关于“所有疾病都始于肠道”的说法赋予了新的意义。

5 参考文献

- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920 [PMID: 15790844 DOI: 10.1126/science.1104816]
- Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486: 215-221 [PMID: 22699610 DOI: 10.1038/nature11209]
- Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, Ro S. Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 19-34 [PMID: 33166939 DOI: 10.5056/jnm20149]
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
- Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG, Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-176 [PMID: 22730468 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167]
- Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000144 [PMID: 28761692 DOI: 10.1136/bmjast-2017-000144]
- Malik A, Morya RK, Bhadada SK, Rana S. Type 1 diabetes mellitus: Complex interplay of oxidative stress, cytokines, gastrointestinal motility and small intestinal bacterial overgrowth. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: e13021 [PMID: 30155878 DOI: 10.1111/eci.13021]
- Joly A, Leulier F, De Vadder F. Microbial Modulation of the Development and Physiology of the Enteric Nervous System. *Trends Microbiol* 2020 [PMID: 33309188 DOI: 10.1016/j.tim.2020.11.007]
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1035S-1045S [PMID: 10232646 DOI: 10.1093/ajcn/69.5.1035S]
- Eisenstein M. The hunt for a healthy microbiome. *Nature* 2020; 577: S6-S8 [PMID: 31996823 DOI: 10.1038/d41586-020-00193-3]
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270 [PMID: 22424233 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035]
- Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 174-193 [PMID: 6357937]
- 尹军霞, 林德荣. 肠道菌群与疾病. *生物学通报* 2004; 3: 26-28
- Cani PD. Gut microbiota - at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 321-322 [PMID: 28442782 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.54]
- Hirst GD, Edwards FR. Role of interstitial cells of Cajal in the control of gastric motility. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 1-10 [PMID: 15351789 DOI: 10.1254/jphs.crj04002x]
- Uesaka T, Young HM, Pachnis V, Enomoto H. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut. *Dev Biol* 2016; 417: 158-167 [PMID: 27112528 DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.04.016]
- Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 126: 301-304 [PMID: 6066182 DOI: 10.3181/00379727-126-32430]
- Iwai H, Ishihara Y, Yamanaka J, Ito T. Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice. *Jpn J Exp Med* 1973; 43: 297-305 [PMID: 4580917]
- Husebye E, Hellström PM, Midtvedt T. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 946-956 [PMID: 8174436 DOI: 10.1007/BF02087542]
- Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G368-G380 [PMID: 11171619 DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G368]
- Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 289-299 [PMID: 23614961 DOI: 10.1177/0885433613485882]
- Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-808 [PMID: 17148502 DOI: 10.1136/gut.2006.108712]
- Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Rambaud JC. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1327-1331 [PMID: 10235214 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x]
- Riepe SP, Goldstein J, Alpers DH. Effect of secreted Bacteroides proteases on human intestinal brush border hydrolases. *J Clin*

- Invest* 1980; 66: 314-322 [PMID: 6995483 DOI: 10.1172/JCI109859]
- 25 Tabaqchali S, Hatzioannou J, Booth CC. Bile-salt deconjugation and steatorrhea in patients with the stagnant-loop syndrome. *Lancet* 1968; 2: 12-16 [PMID: 4172682 DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92888-2]
- 26 Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 11-20 [PMID: 16431299 DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.020]
- 27 Miazga A, Osirski M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci* 2015; 60: 118-124 [PMID: 25657082 DOI: 10.1016/j.advms.2014.09.001]
- 28 Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 943-959, viii-viix [PMID: 20937459 DOI: 10.1016/j.idc.2010.07.007]
- 29 Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, Pasricha PJ. Small Intestinal Transit Time Is Delayed in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 571-576 [PMID: 25319735 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000257]
- 30 Chander Roland B, Mullin GE, Passi M, Zheng X, Salem A, Yolken R, Pasricha PJ. A Prospective Evaluation of Ileocecal Valve Dysfunction and Intestinal Motility Derangements in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3525-3535 [PMID: 28871499 DOI: 10.1007/s10620-017-4726-4]
- 31 Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e10554 [PMID: 29794732 DOI: 10.1097/MD.00000000000010554]
- 32 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652 DOI: 10.1152/ajpgi.00574.2004]
- 33 Jahng J, Jung IS, Choi EJ, Conklin JL, Park H. The effects of methane and hydrogen gases produced by enteric bacteria on ileal motility and colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 185-190, e92 [PMID: 22097886 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01819.x]
- 34 Collins J, Borojevic R, Verdu EF, Huizinga JD, Ratcliffe EM. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 98-107 [PMID: 24329946 DOI: 10.1111/nmo.12236]
- 35 Emy D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mählakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]
- 36 Hung LY, Boonma P, Unterwieser P, Parathan P, Haag A, Luna RA, Bornstein JC, Savidge TC, Foong JPP. Neonatal Antibiotics Disrupt Motility and Enteric Neural Circuits in Mouse Colon. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 298-300.e6 [PMID: 31022477 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.009]
- 37 Hung LY, Parathan P, Boonma P, Wu Q, Wang Y, Haag A, Luna RA, Bornstein JC, Savidge TC, Foong JPP. Antibiotic exposure postweaning disrupts the neurochemistry and function of enteric neurons mediating colonic motor activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G1042-G1053 [PMID: 32390463 DOI: 10.1152/ajpgi.00088.2020]
- 38 Aubé AC, Cabarrocas J, Bauer J, Philippe D, Aubert P, Doulay F, Liblau R, Galmiche JP, Neunlist M. Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut* 2006; 55: 630-637 [PMID: 16236773 DOI: 10.1136/gut.2005.067595]
- 39 Broadhead MJ, Bayguinov PO, Okamoto T, Heredia DJ, Smith TK. Ca²⁺ transients in myenteric glial cells during the colonic migrating motor complex in the isolated murine large intestine. *J Physiol* 2012; 590: 335-350 [PMID: 22063626 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219519]
- 40 Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
- 41 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippet HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. The gut microbiota keeps enteric glial cells on the move; prospective roles of the gut epithelium and immune system. *Gut Microbes* 2015; 6: 398-403 [PMID: 26558327 DOI: 10.1080/19490976.2015.1109767]
- 42 Beraldi EJ, Borges SC, de Almeida FLA, Dos Santos A, Saad MJA, Buttow NC. Colonic neuronal loss and delayed motility induced by high-fat diet occur independently of changes in the major groups of microbiota in Swiss mice. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13745 [PMID: 31721393 DOI: 10.1111/nmo.13745]
- 43 Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 73-78 [PMID: 18185066 DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f43a73]
- 44 Walsh KT, Zemper AE. The Enteric Nervous System for Epithelial Researchers: Basic Anatomy, Techniques, and Interactions With the Epithelium. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 369-378 [PMID: 31108231 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.05.003]
- 45 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
- 46 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
- 47 Nzakizwanayo J, Dedi C, Standen G, Macfarlane WM, Patel BA, Jones BV. *Escherichia coli* Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance. *Sci Rep* 2015; 5: 17324 [PMID: 26616662 DOI: 10.1038/srep17324]
- 48 Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3698-3703 [PMID: 19234110 DOI: 10.1073/pnas.0812874106]
- 49 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914 DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2006]
- 50 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 2015; 29: 1395-1403 [PMID: 25550456 DOI: 10.1096/fj.14-259598]
- 51 Vincent AD, Wang XY, Parsons SP, Khan WI, Huizinga JD. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315:

- G896-G907 [PMID: 30095295 DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017]
- 52 Robinette ML, Colonna M. GI motility: microbiota and macrophages join forces. *Cell* 2014; 158: 239-240 [PMID: 25036623 DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.040]
 - 53 Iino S, Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem Cytochem* 2006; 39: 145-153 [PMID: 17327901 DOI: 10.1267/ahc.06023]
 - 54 Cipriani G, Gibbons SJ, Kashyap PC, Farrugia G. Intrinsic Gastrointestinal Macrophages: Their Phenotype and Role in Gastrointestinal Motility. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 120-130.e1 [PMID: 27047989 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.01.003]
 - 55 Wehner S, Engel DR. Resident macrophages in the healthy and inflamed intestinal muscularis externa. *Pflugers Arch* 2017; 469: 541-552 [PMID: 28236119 DOI: 10.1007/s00424-017-1948-4]
 - 56 Mikkelsen HB. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 818-832 [PMID: 20132411 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01025.x]
 - 57 Engel DR, Koscielny A, Wehner S, Maurer J, Schiwon M, Franken L, Schumak B, Limmer A, Sparwasser T, Hirner A, Knolle PA, Kalff JC, Kurts C. T helper type 1 memory cells disseminate postoperative ileus over the entire intestinal tract. *Nat Med* 2010; 16: 1407-1413 [PMID: 21113155 DOI: 10.1038/nm.2255]
 - 58 Mori D, Watanabe N, Kaminuma O, Murata T, Hiroi T, Ozaki H, Hori M. IL-17A induces hypo-contraction of intestinal smooth muscle via induction of iNOS in muscularis macrophages. *J Pharmacol Sci* 2014; 125: 394-405 [PMID: 25069526 DOI: 10.1254/jphs.14060fp]
 - 59 Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, Mortha A, Leboeuf M, Li XM, Mucida D, Stanley ER, Dahan S, Margolis KG, Gershon MD, Merad M, Bogunovic M. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell* 2014; 158: 300-313 [PMID: 25036630 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050]

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、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

HPSE2通过抑制NF- κ B、Wnt/ β -catenin信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制

陈冰冰, 何 璠, 郑伟伟

陈冰冰, 何璠, 郑伟伟, 浙江中医药大学附属温州中医院消化科 浙江省温州市 325000

陈冰冰, 主要从事胃癌基础与临床。

作者贡献分布: 由陈冰冰设计; 研究过程及文章初稿写作由何璠及郑伟伟完成; 文章修订由陈冰冰完成。

通讯作者: 陈冰冰, 研究生, 主治医师, 313000, 浙江省温州市鹿城区六虹桥蛟尾路9号温州市中医院综合楼7楼消化科医生办公室, 温州市中医院消化科. xqd1726@163.com

收稿日期: 2021-05-07

修回日期: 2021-06-02

接受日期: 2021-07-27

在线出版日期: 2021-09-08

HPSE2 regulates malignant biological behavior of gastric cancer cells by inhibiting NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways

Bing-Bing Chen, Fan He, Wei-Wei Zheng

Bing-Bing Chen, Fan He, Wei-Wei Zheng, Department of Gastroenterology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bing-Bing Chen, Graduate Student, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 9 Jiwei Road, Liuhongqiao, Lucheng District, Wenzhou 313000, Zhejiang Province, China. xqd1726@163.com

Received: 2021-05-07

Revised: 2021-06-02

Accepted: 2021-07-27

Published online: 2021-09-08

Abstract BACKGROUND

With the improvement of medical level, remarkable progress has been made in the early diagnosis and treatment of gastric cancer, but the mortality of patients with gastric cancer is still high, and the prognosis is poor. Invasion and metastasis are important factors affecting the prognosis of patients. Therefore, it is of great significance to explore the pathogenesis of gastric cancer, inhibit the invasion and metastasis of gastric cancer cells, and improve the prognosis of patients. Heparanase (HPSE) is an endogenous endoglycosidase. Some studies have found that the expression level of HPSE in gastric cancer is significantly increased. However, the role of HPSE2 in gastric cancer is still unclear. This study aimed to investigate the role of HPSE2 in gastric cancer and the underlying mechanism.

AIM

To investigate whether HPSE2 regulates the malignant biological behavior of gastric cancer cells and explore the role of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) and Wnt/ β -Catenin signaling pathways in this process.

METHODS

From September 2019 to April 2021, 74 cases of gastric cancer tissues and adjacent normal tissues were collected, and the expression levels of HPSE2 in these tissues were determined. The human gastric cancer cell line MKN-28 was subcultured and transfected to obtain HPSE2 overexpressing cells. Cell proliferation, apoptosis, invasion, and migration were measured, and the expression levels of HPSE2, E-cadherin, N-cadherin, vimentin, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), phosphorylated NF- κ B p65

(p-NF- κ B p65) and β -Catenin were measured.

RESULTS

Compared with the adjacent normal tissues, the expression level of HPSE2 in gastric cancer tissues was significantly lower ($P < 0.01$). Compared with control cells, the expression level of HPSE2 in HPSE2 overexpressing cells was significantly higher ($P < 0.01$). There was no significant difference in cell proliferation ability between the two groups on day 1 ($P > 0.05$); compared with the control group on day 2, the cell proliferation ability of the HPSE2 overexpression group was significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the control group, the apoptosis rate and the expression levels of Bax and E-cadherin in the HPSE2 overexpression group were significantly increased, while the invasion and migration abilities as well as the expression levels of Bax, Survivin, N-cadherin, vimentin, TGF- β 1, p-NF- κ B p65, and β -Catenin were significantly decreased ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Up-regulation of HPSE2 expression can inhibit cell proliferation, invasion, and migration, suppress the epithelial-mesenchymal transition, and promote apoptosis, which may be achieved by inhibiting the NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways.

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

Key Words: HPSE2; NF- κ B signaling pathway; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Gastric cancer; Biological behavior

Citation: Chen BB, He F, Zheng WW. HPSE2 regulates malignant biological behavior of gastric cancer cells by inhibiting NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(17): 1026-1034

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1026.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.1026>

摘要

背景

随着医疗水平的提高,胃癌的早期诊断及治疗取得了明显成效,但患者的死亡率仍居高不下,且预后较差,侵袭与转移是影响患者预后的重要因素。因此,探究胃癌的发病机制,抑制胃癌细胞的侵袭转移,改善患者预后意义重大。乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶,有研究发现,期在胃癌组织中的表达水平明显升高。但关于乙酰肝素酶2(heparanase, HPSE2)在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确。本研究旨在HPSE2在胃癌中的相关作用及其作用机制。

目的

分析HPSE2通过抑制核转录因子 κ B (NF- κ B)、wnt基

因/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制。

方法

收集2019-09/2021-04期间在本院进行手术切除治疗的74例胃癌患者的胃癌组织及癌旁正常组织,测定HPSE2的表达水平。将人胃癌细胞系MKN-28细胞进行传代培养并转染,获得HPSE2过表达组及对照组。测定各组细胞增殖能力、细胞凋亡率、细胞侵袭及迁移能力,并测定细胞中HPSE2、上皮型钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(neural cadherin, N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、磷酸化核转录因子- κ B p65(nuclear transcription factor κ B p65, p-NF- κ B p65)、 β -catenin表达水平变化。

结果

与癌旁正常组织对比,胃癌组织中HPSE2表达水平明显降低($P < 0.01$)。与对照组比较,HPSE2过表达组HPSE2表达水平明显升高($P < 0.01$)。两组1 d时细胞增殖能力无明显差异($P > 0.05$);与2 d与对照组比较,HPSE2过表达组细胞增殖能力明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与对照组比较,HPSE2过表达组细胞凋亡率及Bax、E-cadherin表达水平均明显升高,细胞侵袭、迁移能力及Bax、Survivin、N-cadherin、Vimentin、TGF- β 1、p-NF- κ B p65、 β -catenin表达水平均明显降低($P < 0.01$)。

结论

上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖、侵袭及迁移,抑制细胞发生EMT,促进细胞凋亡,其可能是通过抑制NF- κ B及Wnt/ β -catenin信号通路的激活实现。

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

关键词: HPSE2; NF- κ B信号通路; Wnt/ β -catenin信号通路; 胃癌; 生物学行为

核心提要: 乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶,是人体中唯一能够特异性剪切硫酸乙酰肝素蛋白多糖的酶。HPSE2属于HPSE的同源物,其不具有肝素酶的活性,但其能够竞争性结合硫酸乙酰肝素,从而对肝素酶活性起到一定的抑制作用。有学者在乳腺癌的研究中发现,HPSE2能够抑制肿瘤细胞的侵袭迁移,促进新生血管生成。但关于其在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确。本研究旨在探讨HPSE2调控胃癌细胞恶性生物学行为的作用机制。

文献来源: 陈冰冰, 何璠, 郑伟伟. HPSE2通过抑制NF- κ B、Wnt/ β -catenin信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制. *世界华人消化杂志* 2021;

29(17): 1026-1034

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1026.htm>DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i17.1026>

0 引言

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内, 其死亡率占有恶性肿瘤死亡率的第二位, 仅次于肺癌。随着我国经济及医疗水平的不断提高, 胃癌的早期诊断水平不断提高, 对胃癌的防控治疗取得了重大进步, 但患者的死亡率仍居高不下, 预后较差, 严重影响患者生命^[1]。目前, 治疗胃癌的主要手段为手术切除联合术后放化疗, 但由于胃癌早期发病隐匿, 不能得到患者重视, 易造成误诊漏诊, 从而错失最佳治疗时机, 加大治疗难度。因此, 探究胃癌的发病机制, 分析其关键调控分子, 早期诊断, 及时治疗对降低患者的死亡率, 改善患者预后具有重要作用。乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶, 是人体中唯一能够特异性剪切硫酸乙酰肝素蛋白多糖的酶。乙酰肝素酶2(heparanase, HPSE2)属于HPSE的同源物, 其不具有肝素酶的活性, 但其能够竞争性结合硫酸乙酰肝素, 从而对肝素酶活性起到一定的抑制作用^[2]。有学者在乳腺癌的研究中发现, HPSE2能够抑制肿瘤细胞的侵袭迁移, 促进新生血管生成^[3]。但关于其在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确。本研究旨在探讨HPSE2调控胃癌细胞恶性生物学行为的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验材料: 收集2019-09/2021-04期间在本院进行手术切除治疗的74例胃癌患者的胃癌组织及癌旁正常组织。

人胃癌细胞系MKN-28[赛百慷(上海)生物技术股份有限公司]。

主要仪器及试剂: 实时定量荧光PCR仪(济南光耀医疗设备有限公司, 型号: TL-988-IV); 低温高速离心机(华威科创(武汉)科技有限公司, 型号: SIGMA 3-18K); 超低温冰箱(浙江捷盛低温设备有限公司, 型号: DW-86W300); DMEM培养基(黑龙江久丰生物工程有限公司); 胎牛血清(上海恒远生物科技有限公司); PBS缓冲液(重庆赛诺生物药业股份有限公司); 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司, 型号: CytoFLEX); 生物显微镜(上海精密仪器仪表公司, 型号: XSP-8C); 兔抗人HPSE2多克隆抗体(武汉淼灵生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验方法: 采用免疫组化法测定胃癌组织及癌旁正常组织HPSE2表达水平。取胃癌组织及癌旁正常组

织, 常规制作石蜡切片, 烘烤、脱蜡水化、抗原修复、封闭内源性过氧化物酶、破膜, 配制HPSE2一抗稀释液, 每片组织切片依次添加相应的一抗稀释液, 4℃孵育过夜。取出组织切片, 加入PBS溶液清洗, 每片组织依次添加辣根过氧化物酶二抗, 37℃孵育60 min, 加入PBS溶液清洗, DAB显色、苏木素复染、脱水透明、树脂封片, 显微镜下观察。

细胞培养: 将人胃癌细胞系MKN-28细胞放入DMEM培养基中, 加入10%胎牛血清、100 U/mL青霉素及100 μ g/mL链霉素双抗溶液, 在37℃、5%CO₂恒温培养箱中进行培养。取生长状态良好的细胞

1.2.2 细胞转染: 在Zheng细胞中加入0.25%胰蛋白酶制成细胞悬液, 将对数生长期的MKN-28细胞悬液分别以10000个/孔接种于6孔板中, 每组设置6个复孔。在MKN-28细胞中分别转染HPSE2过表达质粒及空白质粒, 获得HPSE2过表达组及对照组。

采用实时荧光定量PCR法及蛋白质印迹法测定对照组及HPSE2过表达组细胞中HPSE2表达水平。实时荧光定量PCR法: 将MKN-28细胞接种至6孔板加入裂解液充分裂解, 在室温下静置, 取细胞悬液至1.5 mL EP管中。加入适量氯仿, 颠倒混匀, 静置, 离心, 取上清液, 加入500 μ L异丙醇, 静置, 离心, 取下层沉淀, 即为RNA。用75%乙醇洗涤沉淀, 离心, 去除上清液, 加入15 μ L DEPC水溶解RNA, 测定RNA浓度与纯度, 对RNA进行逆转录反应反转录cDNA, 并进行PCR扩增, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算目的基因相对表达量。

1.2.3 蛋白质印迹法: 收集各组对数生长的MKN-28细胞, 采用加入含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂PMSF的RIPA裂解液, 充分裂解细胞, 根据BCA试剂盒配制工作液进行蛋白质定量。将30 μ g蛋白与4 \times 上样缓冲液混合离心取上清液, 经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转移至PVDF膜, 10 mL 5%的脱脂奶粉室温封闭2 h或4℃孵育过夜, 加入HPSE2一抗, 4℃冰箱孵育过夜, TBST洗膜, 加入相应的二抗室温孵育1-2 h, TBST洗膜, ECL化学发光法进行显色。

1.2.4 细胞增殖能力: 采用MTT法测定各组细胞增殖能力变化。将生长良好且处于生长对数期的MKN-28细胞制成细胞悬液, 以10000个/孔接种于96孔板中, 每孔中加入浓度为5 mg/mL的MTT溶液20 μ L, 继续培养4 h, 采用酶联免疫检测仪测定各组细胞在520 nm处的吸光度值。

1.2.5 细胞凋亡: 收集各组细胞约 1×10^5 个, 离心、清洗, 去除上清液, 避光孵育15 min左右, 加入0.5 mL Annexin V, 采用流式细胞仪测定各组细胞凋亡情况。采用蛋白质印迹法测定各组细胞凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax、Survivin表达情况。

1.2.6 细胞侵袭能力: 采用Transwell侵袭实验测定各组细胞侵袭能力。将提前预冷的无胎牛血清的Matrigel胶按照合适比例进行稀释, 取基质胶200 μ L加入小室上室, 下室中加入400 μ L含10%胎牛血清的完全培养基, 取转染组及对照组细胞以10000个/孔接种至小室上室中, 放于细胞培养箱中培养24 h, 使用结晶紫染液染色, 使用显微镜进行观察。

1.2.7 迁移能力: 采用Transwell迁移实验比较各组细胞迁移能力的变化。取无血清培养基重悬细胞以适当密度接种至小室上室, 下室中加入含10% 400 μ L含10%胎牛血清的完全培养基, 放于培养箱中培养24 h, 使用结晶紫染液染色, 使用显微镜进行观察。

采用蛋白质印迹法测定上皮型钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(neural cadherin, N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、磷酸化核转录因子- κ B p65(nuclear transcription factor κ B p65, p-NF- κ B p65)、 β -catenin表达水平。

1.2.8 观察指标: 采用免疫组化法测定胃癌组织及癌旁正常组织HPSE2表达水平。

采用实时荧光定量PCR法及蛋白质印迹法测定对照组及HPSE2过表达组细胞中HPSE2表达水平。

采用MTT法测定各组细胞增殖能力变化。

采用流式细胞仪测定各组细胞凋亡情况。采用蛋白质印迹法测定各组细胞凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax、Survivin表达情况。

采用Transwell迁移实验比较各组细胞迁移能力的变化。

采用Transwell侵袭实验测定各组细胞侵袭能力变化。

采用蛋白质印迹法测定E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、TGF- β 1、p-NF- κ B p65、 β -catenin表达水平。

统计学处理 本组研究中计量资料比较均符合正态分布, 均采用独立样本 t 检验, 以(mean \pm SD)表示。本组研究中采用SPSS 24.0软件进行统计学数据分析, 以统计学结果 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁正常组织中HPSE2表达水平 与癌旁正常组织对比, 胃癌组织中HPSE2表达水平明显降低($P < 0.01$)。见表1。

2.2 各组细胞中HPSE2表达水平 与对照组比较, HPSE2过表达组HPSE2表达水平明显升高($P < 0.01$)。见图1, 表2。

2.3 各组细胞增殖能力比较 两组1 d时细胞增殖能力无明显差异($P > 0.05$); 与2 d与对照组比较, HPSE2过表达组

表 1 胃癌组织及癌旁正常组织中乙酰肝素酶2表达水平(mean \pm SD)

分组	例数	HPSE2
胃癌组织	74	4.54 \pm 0.85
癌旁正常组织	74	7.27 \pm 0.36
t		25.441
P		<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶。

表 2 各组细胞乙酰肝素酶2蛋白表达水平(mean \pm SD)

分组	HPSE2
对照组	1.00 \pm 0.01
HPSE2过表达组	2.69 \pm 0.18
t	22.963
P	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶。

细胞增殖能力明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表3, 图2。

2.4 各组细胞凋亡能力比较 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞凋亡率及Bax表达水平均明显升高, Bax、Survivin表达水平均明显降低($P < 0.01$)。见表4, 表5, 图3。

2.5 各组细胞迁移能力比较 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞迁移能力明显降低($P < 0.01$)。见图4, 表6。

2.6 各组细胞侵袭能力比较 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞侵袭能力明显降低($P < 0.01$)。见图5, 表7。

2.7 各组细胞E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、TGF- β 1、p-NF- κ B p65、 β -catenin表达水平对比 与对照组比较, HPSE2过表达组N-cadherin、Vimentin、TGF- β 1、p-NF- κ B p65、 β -catenin表达水平均明显降低, E-cadherin表达水平明显升高($P < 0.01$)。见图6, 表8。

3 讨论

胃癌是一种发病机制较为复杂的疾病, 研究发现, 其发病可能与吸烟、饮酒、幽门螺旋杆菌感染、胃溃疡、精神心理状态、饮食习惯等多种因素综合作用的结果。其发病率较高, 且由于肿瘤的远处转移, 使患者的死亡率明显升高^[4]。因此, 抑制肿瘤细胞的侵袭及转移可以作为胃癌治疗研究中的重要环节。HPSE2作为HPSE的同源基因, 与HPSE有着相反的生物学特性, 其能够抑制肝素酶活性, 抑制多种肿瘤的生长。有研究发现, HPSE2在前列腺、乳腺、卵巢等多种组织中均有表达。Zhang等^[5]在乳腺癌的研究中发现, HPSE2在乳腺癌组织中的表达水平明显降低。Zheng等^[6]在膀胱癌的研究中发现, HPSE2

表 3 各组细胞增殖能力比较(mean ± SD)

分组	增殖能力				
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
对照组	0.43 ± 0.04	0.74 ± 0.03	1.41 ± 0.12	1.83 ± 0.26	2.03 ± 0.35
HPSE2过表达组	0.41 ± 0.02	0.54 ± 0.06	1.12 ± 0.14	1.47 ± 0.15	1.59 ± 0.18
<i>t</i>	1.095	7.303	3.852	2.938	2.738
<i>P</i>	0.299	<0.001	0.003	0.015	0.021

HPSE: 乙酰肝素酶.

表 4 各组细胞凋亡能力比较(mean ± SD)

分组	细胞凋亡率(%)
对照组	4.21 ± 0.14
HPSE2过表达组	29.67 ± 3.52
<i>t</i>	17.703
<i>P</i>	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

在膀胱癌细胞中的表达水平明显降低,而上调HPSE2的表达后,癌细胞增殖及迁移能力均明显降低. HPSE2可能在抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞分化等方面扮演着重要角色. 本研究主要对HPSE2在胃癌细胞中的相关作用及机制进行了探讨分析.

细胞进入无限增殖状态为肿瘤发生的标志,而相关研究表明,肿瘤不仅一种细胞增殖及分化异常的疾病,也是一种细胞凋亡异常的疾病^[7]. 细胞凋亡减少、生存期延长,细胞大量堆,其可能是胃癌发生、发展的基础. 本研究中通过测定胃癌MKN-28细胞增殖及凋亡能力的变化,发现, HPSE2过表达能够明显抑制胃癌细胞增殖,促进细胞凋亡. Bax是一种促凋亡基因,能够拮抗Bcl-2蛋白抑制凋亡的作用. 有研究发现^[8],当细胞内Bax表达水平明显升高时,凋亡细胞明显增多. Bcl-2是一种原癌基因,能够抑制有多种细胞毒因素引起的细胞死亡. 有研究发现^[9], Bcl-2能够增强细胞对大多数DNA损伤因子的抵抗性,抑制大多数化疗药物引起的靶细胞凋亡. Suivivin属于凋亡抑制蛋白家族成员之一,其在多种肿瘤组织中呈高表达. 有研究发现^[10], Suivivin表达水平与胃癌严重程度明显相关,其对判断患者预后具有重要的指导作用. Suivivin可以作为判断患者预后及复发的重要指标.

侵袭与迁移是肿瘤的重要特征,也是影响患者治疗的重要原因. 研究证实,上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)在肿瘤的发生、转移过程中扮演着重要角色^[11]. E-cadherin作为TGF-β1的下游蛋白,是EMT的一种关键分子,能够维持细胞间连接的稳

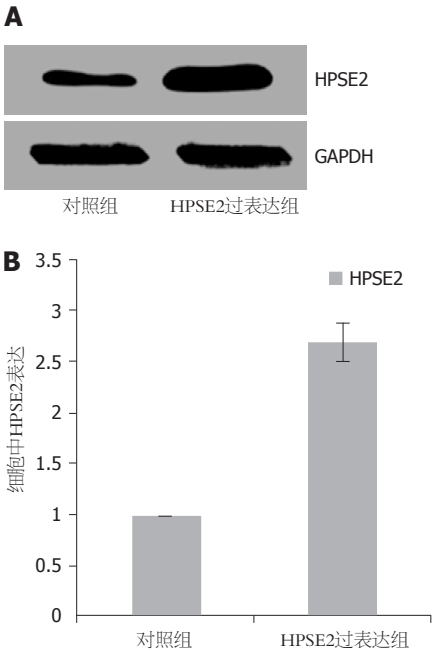


图 1 各组细胞中乙酰肝素酶表达水平. HPSE: 乙酰肝素酶.

定性,维持细胞骨架与连接支架的稳定. E-cadherin表达水平的降低即为EMT发生的标志^[12]. Vimentin是一种中间丝纤维蛋白,研究发现,其表达水平与肿瘤分化程度及侵袭能力呈明显负相关^[13]. 本研究结果表明,上调HPSE2表达能够明显抑制胃癌细胞发生EMT现象,抑制细胞侵袭及迁移能力.

众多研究表明,在胃癌的发生、发展中多条信号通路参与其中,调控细胞的活化增殖、细胞因子释放、细胞外基质的合成与降解^[14,15]. 其中NF-κB是一种核转录蛋白,能够协调多种基因的表达,影响机体内的细胞分化、细胞凋亡及肿瘤生长等多种生物学功能^[16]. 据相关报道, p65与p50的二聚体为NF-κB最重要的修饰方式之一,而p65的磷酸化为NF-κB最重要的修饰方式之一^[17]. Wnt/β-catenin信号通路是一种具有高度保守性的信号调节系统,存在于多种哺乳动物中,参与细胞的生长、分化及迁移等. β-catenin为Wnt/β-catenin信号通路经典通路

表 5 各组细胞凋亡相关蛋白比较(mean \pm SD)

分组	Bax	Bcl-2	Suivivin
对照组	0.49 \pm 0.04	1.03 \pm 0.02	0.94 \pm 0.03
HPSE2过表达组	1.48 \pm 0.27	0.46 \pm 0.03	0.23 \pm 0.01
<i>t</i>	8.885	38.724	54.996
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

表 6 各组细胞迁移能力比较(mean \pm SD)

分组	迁移细胞数(个)
对照组	126.58 \pm 8.74
HPSE2过表达组	78.72 \pm 11.37
<i>t</i>	8.145
<i>P</i>	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

表 7 各组细胞侵袭能力比较(mean \pm SD)

分组	侵袭细胞数(个)
对照组	121.00 \pm 10.58
HPSE2过表达组	63.15 \pm 1.26
<i>t</i>	13.300
<i>P</i>	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

的关键效应分子, 正常情况下, β -catenin主要存在于细胞膜处, 在细胞骨架与钙黏蛋白的结合中起连接作用, 而当Wnt/ β -catenin信号通路被激活后, β -catenin表达明显增加, 进而影响细胞的增殖、侵袭及迁移等生物学过程^[18]. 本研究结果表明, 上调HPSE2的表达能够抑制NF- κ B及Wnt/ β -catenin信号通路的激活.

4 结论

综上所述, 上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 抑制细胞发生EMT, 促进细胞凋亡, 其可能是通过抑制NF- κ B及Wnt/ β -catenin信号通路的激活实现.

文章亮点

实验背景

随着医医疗水平的提高, 胃癌的早期诊断及治疗取得了明显成效, 但患者的死亡率仍居高不下, 且预后较差, 侵袭与转移是影响患者预后的重要因素. 因此, 探究胃癌的发病机制, 抑制胃癌细胞的侵袭转移, 改善患者预后

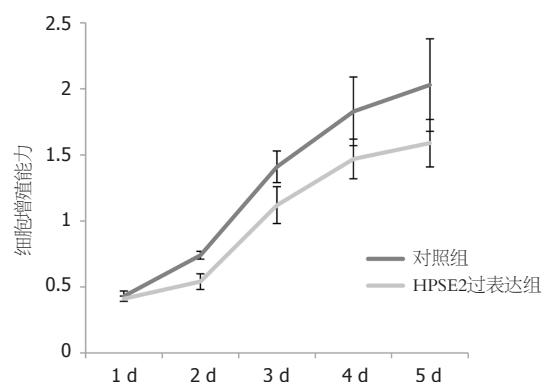


图 2 各组细胞增殖能力比较.

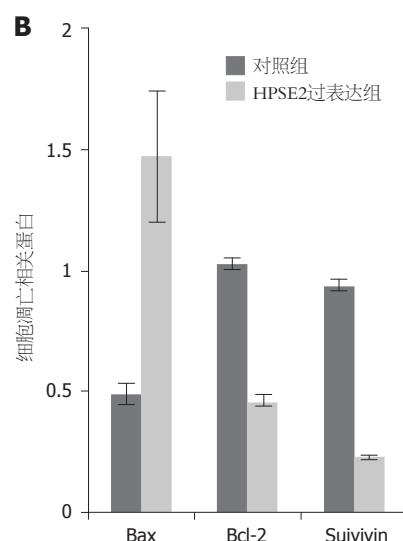
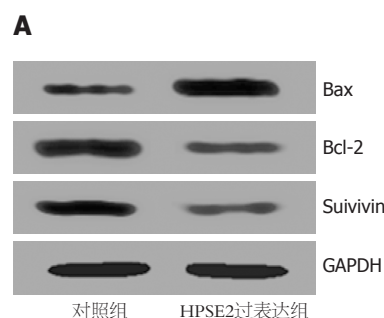


图 3 各组细胞凋亡相关蛋白表达水平.

表 8 各组细胞上皮型钙黏蛋白、神经型钙黏蛋白、波形蛋白、转化生长因子-β1、磷酸化核转录因子-κB p65、β-catenin表达水平对比(mean ± SD)

分组	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin	TGF-β1	p-NF-κB p65	β-catenin
对照组	1.00 ± 0.01	1.23 ± 0.14	1.15 ± 0.14	1.01 ± 0.02	1.01 ± 0.01	1.00 ± 0.01
HPSE2过表达组	3.05 ± 0.12	0.51 ± 0.05	0.42 ± 0.08	0.18 ± 0.03	0.41 ± 0.08	0.44 ± 0.06
<i>t</i>	41.701	11.864	11.090	56.387	18.230	22.551
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; TGF-β1: 转化生长因子-β1; p-NF-κB p65: 磷酸化核转录因子-κB p65.

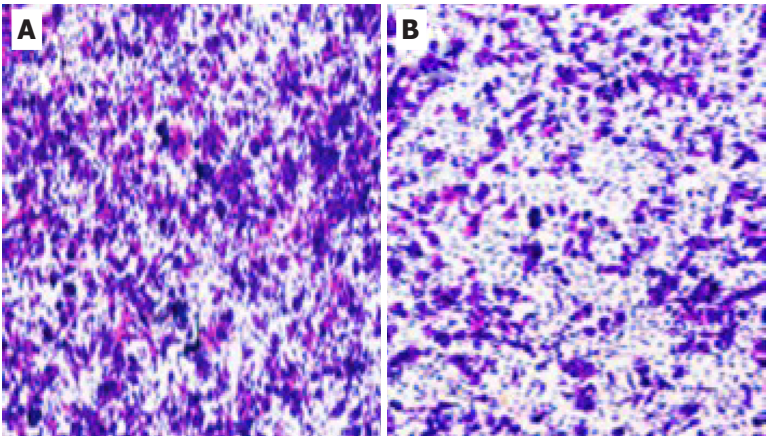


图 4 各组细胞迁移能力比较. A: 对照组; B: HPSE2过表达组.

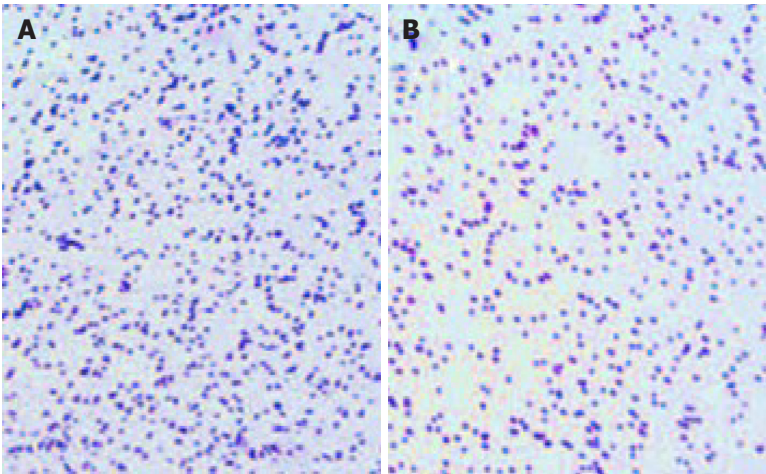


图 5 各组细胞侵袭能力比较. A: 对照组; B: HPSE2过表达组.

意义重大. 乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶, 有研究发现, 期在胃癌组织中的表达水平明显升高. 但关于乙酰肝素酶2 (heparanase, HPSE2)在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确. 本研究旨在HPSE2在胃癌中的相关作用及其作用机制.

实验动机

分析HPSE2通过抑制核转录因子κB (NF-κB)、wnt基因

/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制.

实验目标

为明确HPSE2在胃癌恶性进程中的作用, 我们通过免疫组化法测定胃癌组织及癌旁正常组织HPSE2表达水平, 探讨期潜在的临床价值, 后通过质粒转染获得过表达HPSE2的胃癌细胞株, 分析HPSE2表达水平对胃癌细胞

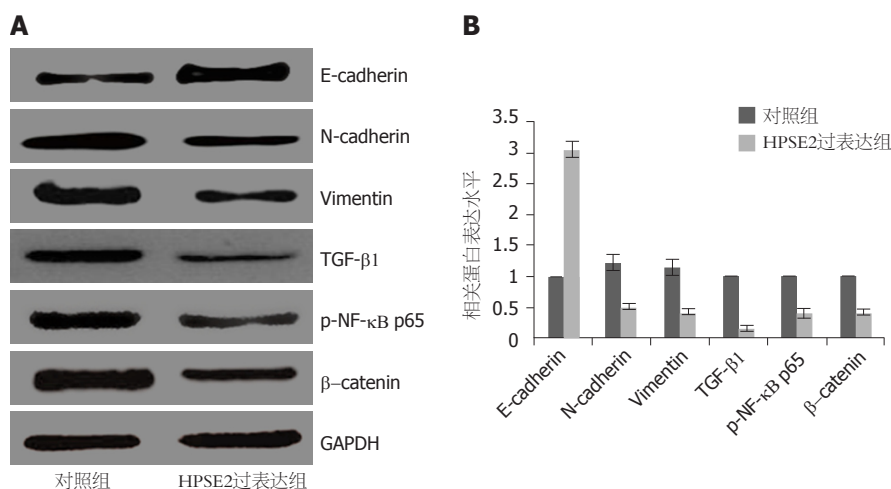


图 6 各组细胞上皮型钙黏蛋白、神经型钙黏蛋白、波形蛋白、转化生长因子- β 1、磷酸化核转录因子- κ B p65、 β -catenin表达水平. E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; TGF- β 1: 转化生长因子- β 1; p-NF- κ B p65: 磷酸化核转录因子- κ B p65.

生物学行为的影响, 并进行下游基因与分子通路的筛选验证, 进一步揭示HPSE2发挥肿瘤调控作用的分子机制, 为探索HPSE2可否作为胃癌治疗的新靶点提供初步理论基础.

实验方法

收集2019-09/2021-04期间在本院进行手术切除治疗的74例胃癌患者的胃癌组织及癌旁正常组织, 测定HPSE2的表达水平. 将人胃癌细胞系MKN-28细胞进行传代培养并转染, 获得HPSE2过表达组及对照组. 测定各组细胞增殖能力、细胞凋亡率、细胞侵袭及迁移能力, 并测定细胞中HPSE2、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、TGF- β 1、p-NF- κ B p65、 β -catenin表达水平变化.

实验结果

与癌旁正常组织对比, 胃癌组织中HPSE2表达水平明显降低($P < 0.01$). 与对照组比较, HPSE2过表达组HPSE2表达水平明显升高($P < 0.01$). 两组1 d时细胞增殖能力无明显差异($P > 0.05$); 与2 d与对照组比较, HPSE2过表达组细胞增殖能力明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$). 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞凋亡率及Bax、E-cadherin表达水平明显升高, 细胞侵袭、迁移能力及Bax、Survivin、N-cadherin、Vimentin、TGF- β 1、p-NF- κ B p65、 β -catenin表达水平明显降低($P < 0.01$).

实验结论

上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 抑制细胞发生EMT, 促进细胞凋亡, 其可能是通过抑制NF- κ B及Wnt/ β -catenin信号通路的激活实现.

展望前景

本次研究中, 我们发现, 上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖能力(MTT实验证明)、侵袭能力(Transwell实验证明)及迁移能力(Transwell实验证明), 促进细胞凋亡能力(流式细胞仪及蛋白质印记法测定证明). 我们进一步分析了这种现象发生的原因, 发现, HPSE2处理后的MKN-28细胞中p-NF- κ B p65、 β -catenin表达水平均明显下降. 表明HPSE2在抗肿瘤, 尤其是抑制胃癌细胞增殖、侵袭、迁移方面具有一定作用, 为今后胃癌的临床治疗用药的选择提供了帮助. 接下来本实验将继续挖掘HPSE2对胃癌细胞中各个通路的影响及其机制, 并将其应用至在体实验模型中证明, 从而能够更全面的探索HPSE2对胃癌细胞基因表达差异的影响.

5 参考文献

- Logan RP. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Lancet (London, England)* 2019; 344: 1078-1079
- Kiyan Y, Tkachuk S, Kurselis K, Shushakova N, Stahl K, Dawodu D, Kiyan R, Chichkov B, Haller H. Heparanase-2 protects from LPS-mediated endothelial injury by inhibiting TLR4 signalling. *Sci Rep* 2019; 9: 13591 [PMID: 31537875 DOI: 10.1038/s41598-019-50068-5]
- Freeman C, Parish CR. A rapid quantitative assay for the detection of mammalian heparanase activity. *Biochem J* 1997; 325: 229-237 [PMID: 9224651 DOI: 10.1042/bj3250229]
- Spolverato G, Pawlik TM. Clinicopathological evaluation of recurrence in early gastric cancer. *American Journal of Surgery* 2019; 157: 202-207
- Zhang GL, Gutter-Kapon L, Ilan N, Batool T, Singh K, Digre A, Luo Z, Sandler S, Shaked Y, Sanderson RD, Wang XM, Li JP, Vlodavsky I. Significance of host heparanase in promoting tumor growth and metastasis. *Matrix Biol* 2020; 93: 25-42 [PMID: 32534153 DOI: 10.1016/j.matbio.2020.06.001]
- Zheng F, Wang M, Li Y, Huang C, Tao D, Xie F, Zhang H,

- Sun J, Zhang C, Gu C, Wang Z, Jiang G. CircNR3C1 inhibits proliferation of bladder cancer cells by sponging miR-27a-3p and downregulating cyclin D1 expression. *Cancer Lett* 2019; 460: 139-151 [PMID: 31255724 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.06.018]
- 7 Wang X, Guo J, Dai M, Wang T, Yang T, Xiao X, Tang Q, Zhang L, Jia L. PLOD2 increases resistance of gastric cancer cells to 5-fluorouracil by upregulating BCRP and inhibiting apoptosis. *J Cancer* 2020; 11: 3467-3475 [PMID: 32284742 DOI: 10.7150/jca.41828]
- 8 Yuan H, Zhang J, Li F, Li W, Wang H. Sinomenine exerts antitumor effect in gastric cancer cells via enhancement of miR-204 expression. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 125: 450-459 [PMID: 31243880 DOI: 10.1111/bcpt.13285]
- 9 Zhuang K, Guo H, Tang H, Yan Y, Yang Z, Wang Y. Suppression of FAK by nexrutine inhibits gastric cancer progression. *Life Sci* 2020; 257: 118100 [PMID: 32679149 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118100]
- 10 Nolen LD, Vindigni SM, Parsonnet J; Symposium leaders. Combating Gastric Cancer in Alaska Native People: An Expert and Community Symposium. *Gastroenterology* 2020; 158: 1197-1201 [PMID: 31836529 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.299]
- 11 Yu J, Zhou Z, Wei Z, Wu J, OuYang J, Huang W, He Y, Zhang C. FYN promotes gastric cancer metastasis by activating STAT3-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Transl Oncol* 2020; 13: 100841 [PMID: 32763503 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100841]
- 12 Eom BW, Won Ryu K, Man Yoon H, Kook MC. Predictive value of E-cadherin and EpCAM for detection of metastatic lymph node in early gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2020; 32: 614-620 [PMID: 33223756 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.05.06]
- 13 Chen XB, Li W, Chu AX. MicroRNA-133a inhibits gastric cancer cells growth, migration, and epithelial-mesenchymal transition process by targeting presenilin 1. *J Cell Biochem* 2019; 120: 470-480 [PMID: 30161272 DOI: 10.1002/jcb.27403]
- 14 Wang L, Bo X, Yi X, Xiao X, Zheng Q, Ma L, Li B. Exosome-transferred LINC01559 promotes the progression of gastric cancer via PI3K/AKT signaling pathway. *Cell Death Dis* 2020; 11: 723 [PMID: 32895368 DOI: 10.1038/s41419-020-02810-5]
- 15 Liu H, Liu Y, Zhang X, Wang X. Current Study of RhoA and Associated Signaling Pathways in Gastric Cancer. *Curr Stem Cell Res Ther* 2020; 15: 607-613 [PMID: 32223738 DOI: 10.2174/1574888X1566620030143958]
- 16 Zheng J, Zhang H, Ma R, Liu H, Gao P. Long non-coding RNA KRT19P3 suppresses proliferation and metastasis through COPS7A-mediated NF- κ B pathway in gastric cancer. *Oncogene* 2019; 38: 7073-7088 [PMID: 31409899 DOI: 10.1038/s41388-019-0934-z]
- 17 Wang F, Zhang Y, Qu X, Wang Z, Tao Yang. Effect of hyperoside on the proliferation and apoptosis of human gastric cancer cells by inhibiting the NF- κ B pathway. *Acta Medica Mediterranea* 2020; 36: 471-475 [DOI: 10.19193/0393-6384_2020_1_75]
- 18 Choi MY, Cho M H, Chang H J, Lee SN, Lee KE. Investigation of enhanced antitumor effects via co-inhibition of Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in human gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: e15553-e15553 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15553]

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 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃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P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}, V_{max}不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如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检验和概率P, 相关系数r); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如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), ϕ (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。

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

