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 28 日　　第 29 卷　　第 18 期　　(Volume 29 Number 18)

18/2021

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

ISSN 1009-3079
18>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年九月二十八日 第二十九卷 第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年9月28日 第29卷 第18期 (总第686期)

文献综述

1035 急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展

李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥

1043 心理问题及其干预对消化道疾病的作用

刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘珺, 祁兴顺

1049 Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展

董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天

临床研究

1055 基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义

张钊熊, 韩强, 刘树业

1064 胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析

方家恒, 周刚, 喻玮, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊

1071 胆道出血6例临床分析及文献复习

王寰, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 王伟岸

临床实践

1077 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析

伍燕侠, 李朋

1084 HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性

盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东

消　　息

1042　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1048　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1054　《世界华人消化杂志》正文要求
1088　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

李瀚旻, 湖北省中医院主任医师, 教授, 二级专业技术岗位, 医学博士, 博士生导师, 首届湖北省中青年知名中医, 湖北省中医名师, 享受国务院特殊津贴专家. 从医40多年, 主要从事中医/中西医结合调控发生发育与再生修复防治肝脏及其相关病证的研究与应用. 获省部级科技成果二、三等奖各4项, 湖北省卫生战线先进工作者、“八五”期间先进科技工作者、湖北省中医药先进个人等奖励. 国内外发表论文180多篇, 学术专著10部, 发明专利4项, 转让科研成果3项.

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 马玉洁; 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 2021-09-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 18 September 28, 2021

REVIEW

1035 Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding
Li JL, Cheng P, Sheng WY, Zhang JX

1043 Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases
Liu TW, Wang CM, Ci YH, Liu J, Qi XS

1049 Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer
Dong S, Li GX, Fang JH, Chen X, Sun YT

CLINICAL RESEARCH

1055 Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis
Zhang ZX, Han Q, Liu SY

1064 Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases
Fang JH, Zhou G, Yu W, Chen X, Sun YT, Li GX

1071 Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review
Wang H, Hao YM, Yang S, Wang XF, Lin DL, Li T, Wang WA

CLINICAL PRACTICE

1077 Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors
Wu YX, Li P

1084 Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions
Sheng CZY, Yao GX, Zhang XR, Li D

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Han-Min Li, Chief Physician, Professor, Department of Hepatology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No.4 Huayuanshan, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.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: *Yu-Jie Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 28, 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: wcjd@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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1035-1042

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1035

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

文献综述 REVIEW

急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展

李静蕾, 程 平, 盛卫勇, 张进祥

李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥, 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科 湖北省武汉市 430022

李静蕾, 硕士研究生, 研究方向为肝脏缺血再灌注损伤和肿瘤.

作者贡献分布: 李静蕾与程平对此文所作贡献两均等; 本论文写作由李静蕾和程平完成; 文章修改由盛卫勇完成; 张进祥审校.

通讯作者: 张进祥, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科. zhangjinxiang@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-06-03
修回日期: 2021-07-13
接受日期: 2021-08-25
在线出版日期: 2021-09-28

Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding

Jing-Lei Li, Ping Cheng, Wei-Yong Sheng, Jin-Xiang Zhang

Jing-Lei Li, Ping Cheng, Wei-Yong Sheng, Jin-Xiang Zhang, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Jin-Xiang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Emergency Trauma Surgery, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhangjinxiang@hust.edu.cn

Received: 2021-06-03
Revised: 2021-07-13
Accepted: 2021-08-25
Published online: 2021-09-28

Abstract

Acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) is one of the most common acute and critical illnesses in the emergency department. It mainly refers to gastrointestinal bleeding above the Treitz ligament, and the mortality rate is about 2%-10%. The main clinical manifestations are hematemesis and/or hematochezia. The diagnosis is mainly based on clinical manifestations combined with laboratory and imaging findings. Due to the rapid onset and severe nature of the condition, there are various treatment methods according to different causes. This article reviews the diagnosis and treatment of acute upper gastrointestinal bleeding.

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

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Diagnosis; Treatment

Citation: Li JL, Cheng P, Sheng WY, Zhang JX. Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18):1035-1042
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1035.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1035

摘要

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是急诊最常见的急危重症之一, 主要指Treitz韧带以上的消化道出血, 死亡率约2%-10%. 主要临床表现为呕血和(或)便血, 诊断主要通过临床表现结合实验室检查、影像学检查. 由于该病起病急、病情重, 根据不同的病因可有多种治疗方法. 本文基于以上情况, 对AUGIB的诊断和治疗方法展开综述.

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

关键词: 上消化道出血; 诊断; 治疗

核心提要: 近年来, 急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)的风险评估、内镜止血的新技术、介入治疗等诊断和治疗方面均取得了重大进展, 本文对AUGIB的病因, 诊断, 风险评估, 治疗作一综述.

文献来源: 李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥. 急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1035-1042
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1035.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1035

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是指屈氏(Treitz)韧带以上的消化道出血, 包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血[1], 亦包括胃空肠吻合术后的空肠上段病变出血. 总体发病率为48-160例/10万人, 男性和老年人居多[2], 死亡率约2%-10%[3]. 根据出血的病因分为静脉曲张性上消化道出血(variceal upper gastrointestinal bleeding, VUGIB)和非静脉曲张性上消化道出血(non-variceal upper gastrointestinal bleeding, NVUGIB)两类. 在大多数国家, NVUGIB的发病率比VUGIB高五倍[4,5]. AUGIB的临床表现有呕血、黑便、头晕、心慌、口干、贫血、低血压等症状, 严重者伴有休克. 近年来, AUGIB的诊断和治疗有了一些新的进展.

1 病因

1.1 *消化性溃疡* 约占31%-67%(图1), 多见于胃或十二指肠溃疡, 主要是幽门螺杆菌感染或使用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)所致, 是上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)最常见的原因[6,7].

1.2 *胃十二指肠糜烂* 约占7%-31%, 进一步进展即表现为溃疡[7].

1.3 *食管胃底静脉曲张破裂* 约占4%-20%, 主要由于门静脉高压症引起的食管胃底静脉曲张, 是肝硬化最严重的并发症, 可导致70%的肝硬化患者出现UGIB [7], 是UGIB致死率最高的病因[8].

1.4 *糜烂性食管炎* 约占3%-12%, 主要由胃食管反流引起, 当糜烂只局限于胃肠粘膜时, 不会引起严重出血[5,6].

1.5 *贲门粘膜撕裂* 约占4%-8%, 是由强烈呕吐引起的贲门撕裂, 常见于酒后打嗝后呕吐的病人, 通常是纵向的单发撕裂. 撕裂通常发生在胃食管交界处的胃侧, 可引起严重出血.

1.6 *肿瘤* 约2%-8%, 主要是上消化道肿瘤局部缺血坏死, 或侵犯大血管所致. 见于胃癌、胃肠间质瘤、平滑肌瘤、淋巴瘤等, 一些胃肠外肿瘤的转移也是可引起出血(11%)[9,10]. 研究显示[1], 肿瘤性出血占全部UGIB的5%, 79%肿瘤患者的首发症状表现为出血, 其中75%在出血时已有转移病灶.

1.7 *其他原因* 如主动脉肠瘘、动静脉畸形或Dieulafoy病(粘膜内有异常血管)、凝血功能障碍、流行性出血热等[11].

2 诊断

2.1 *初步诊断* AUGIB的初步诊断包括临床表现、体格检查和实验室检查.

最常见的临床表现是呕血和黑便. 呕血可为暗红色甚至鲜红色伴血块. 黑便一般呈深色柏油状, 短时间快速的上消化道大出血可表现为鲜红色血便.

进行体格检查前, 应首先评估低血容量和贫血的体征. 需注意: (1)血流动力学状态: 心动过速、脉搏细弱、低血压或直立性低血压、缺氧、末梢湿冷、意识状态的改变; (2)肠鸣音是否活跃, 腹部是否有压痛、移动性浊音, 慢性肝脏疾病或门静脉高压的体征(肝大、脾大、蜘蛛痣、肝掌、水母状脐周静脉突起等); (3)直肠指诊肛周情况及是否有血便或黑便.

实验室检查主要包括血红蛋白水平, 血细胞比容, 血小板计数, 凝血酶原时间, 国际标准化比值(international normalized ratio , INR), 尿素, 肌酐, 电解质, 肝功能和交叉配血等[5,7].

动态监测生命体征、血常规、凝血功能和血尿素氮等指标具有判断病情变化的指导意义.

2.2 *影像学检查* 胸片检查可排除肺炎、肺水肿, 腹部超声可明确肝、胆、脾等脏器情况.

CT可全面评估腹部器质性病变及血管情况. 如发现肠道的病变, 可准确定位, 并指导治疗方法的选择, 如内窥镜检查, 经血管介入手术或外科手术[12].

2.3 *内镜检查* 内镜检查被认为是诊断UGIB的金标准, 内镜检查可以识别出血来源, 并可以对活动性出血的病变进行止血治疗, 对于定位UGIB的来源, 具有92%到98%的高灵敏度和30%到100%的特异性[13]. 而内镜检查的时机是争论的重点. 国际共识小组建议, 对于AUGIB的患者, 应在就诊后24 h内进行内镜检查[14]. 在血流动力学不稳定的患者中, 在6-24 h内接受内窥镜检查的患者与院内死亡率降低有关[15]. 而对于有进一步出血或死亡高风险的AUGIB患者, 在就诊后6 h内进行内镜检查与6-24 h内检查30天全因死亡率没有显著差异[19]. 其中, 在美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分为1至2的血液动力学稳定的患者中, 未发现内镜检查时间与死亡率之间存在关联. 在ASA评分为3至5的血

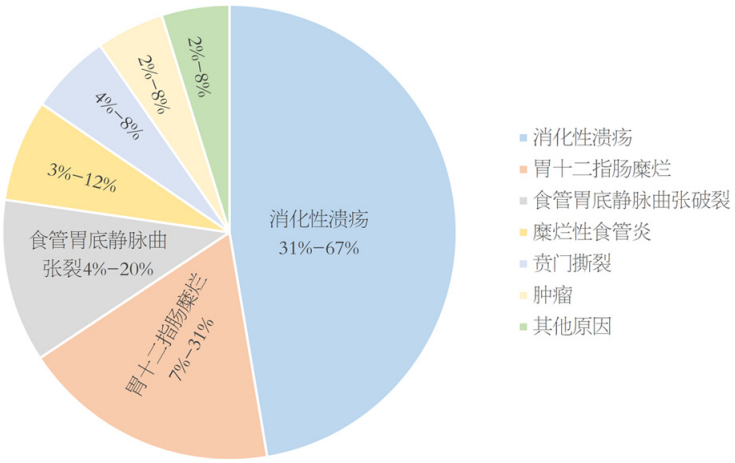

图 1　急性上消化道出血的病因.

液动力学稳定的患者中, 入院后12 h至36 h行内镜检查, 可降低院内死亡率[16].

3 风险评估

常用的风险评估评分包括格拉斯哥-布拉奇福德分数(glasgow blatchford score, GBS)、Rockall评分, AIMS6和PNED. 一项前瞻性国际研究表明GBS在预测干预和内镜治疗需求方面最优, 可以准确预测需要住院治疗的患者, 评分≤1提示低风险患者接受门诊治疗. PNED和AIMS65评分在预测死亡率方面优于入院Rockall评分和GBS[17]. 但所有风险评分在预测死亡率方面的受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)均不高于0.80, 提示预测这一终点的临床效用有限. 最近的一项国际多中心研究显示, ABC(Age, Blood tests, Comorbidities)评分(表1)是基于患者年龄, 血液检查和合并症的内镜检查前风险评分, 与以前的评分相比, ABC评分在UGIB和下消化道出血(lower gastrointestinal bleeding, LGIB)中均能更好的预测死亡率. 在UGIB中, AIMS65预测30 d死亡率的总体AUROC(95%CI)为0.65(0.62-0.69), 而ABC评分的AUROC(95%CI)为0.81. 在UGIB中, 低ABC评分(≤3), 中ABC评分(4-7)和高ABC评分(≥8)的患者30 d死亡率分别为1.0%, 7.0%和25%. 通过ABC评分可以对高或低死亡风险的患者进行早期识别和针对性管理[18]. 最近的另一项研究使用了梯度推进机器学习(machine learning, ML)模型, 并开发了一种算法, 该算法在识别需要医院干预(输血或止血干预)或将在30 d内死亡的患者方面优于GBS、Rockall和AIMS65. 该模型可提高对低危患者的识别, 使其能够安全出院进行门诊管理[19].

4 治疗

4.1 *初步复苏* 对于患有AUGIB和血容量减少性休克的患者, 必须尽早进行初步复苏, 包括静脉输液和血液制品的容量复苏[2]. 红细胞输注应采用限制性输血, 限制性输血的全因死亡风险较低, 最新指南建议当血红蛋白水平降至70 g/L或80 g/L以下时, 应进行红细胞输注, 心血管疾病患者的血红蛋白阈值较高, 通常为90 g/L[14,21,22]. 目前, 尚没有随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)评估UGIB中的液体复苏, 初始复苏静脉输液的选择尚不清楚, 在评估血液制品输血的需要时, 经常使用晶体或胶体[3].

4.2 *药物治疗* 药物治疗仍是AUGIB的首选治疗手段. 对于病情危重, 特别是原因不详、既往病史不详的患者, 在生命支持和容量复苏的同时, 可以采用“经验性联合用药”: 静脉应用生长抑素+质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)[23-25]. 当高度怀疑静脉曲张性出血时, 在此基础上连用血管升压素+抗生素[26,27], 明确病因后, 再根据情况调整治疗方案.

4.2.1 PPI: PPI通过增加胃内pH值来稳定血凝块, 在实验模型中, 减少胃酸分泌可促进血小板聚集, 并抑制胃蛋白酶诱导的血凝块降解[22]. 目前, 英国国家卫生与医疗保健研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指南不支持AUGIB患者在内窥镜检查之前常规使用PPI[28]. 但如果没有内窥镜检查和内镜止血药, 或者在就诊后的24 h内不进行内镜止血, 则建议在内窥镜检查前使用静脉内PPI. 对于有生命危险的出血患者, 在内窥镜检查之前需要足够的时间进行足够的复苏, 静脉内PPI可能具有暂时控制出血的作用[22].

内镜检查后, 高危消化性溃疡出血患者(Forrest Ⅰ, Ⅱa和Ⅱb)以8 mg/h的速度静脉推注80 mg PPI, 连续推注72 h降低了再出血和死亡率. 多项研究表明, 内窥镜检查后大多数UGIB患者间歇性静脉注射PPI治疗与连续输注PPI治疗疗效相同, 并且间歇性治疗显著降低成本[29]. 而Kim等人[30]的研究表明静脉输注与口服PPI的14 d内再出

表 1 ABC评分

ABC评分	
变量	分数
年龄	
60–74岁	1
≥74岁	2
血液检测	
尿素 > 10 mmol/L	1
白蛋白 < 30 g/L	2
肌酐	
100–150 μmol/L	1
>150 μmol/L	2
合并症	
精神状态改变	2
肝硬化	2
播散性恶性肿瘤	4
ASA评分	
3	1
≥4	3

ABC: 年龄, 血液检测, 合并症; ASA评分: 美国麻醉师学会评分.

血率, 手术干预和死亡率没有统计学差异. 最近的指南建议考虑间歇性高剂量口服或静脉内PPI(例如, 最初80 mg推注后, 每天分剂量注射80-160 mg), 而不是连续输液[21,31]. 低危患者不需要大剂量PPI, 可常规口服PPI出院, 恢复其正常饮食[22].

4.2.2 止凝血治疗: 患有心血管或脑血管合并症的急性上消化出血患者, 需要长期使用抗血栓药, 包括抗血小板药和抗凝药. 在接受抗血小板药物治疗的心血管血栓高风险患者中, 一旦建立止血机制, 应尽快恢复使用抗血小板药物[21]. 阿司匹林是研究最广泛的用于UGIB患者的抗血栓药物. 对156例服用阿司匹林进行二级预防的消化性溃疡出血患者的随机研究表明, 内镜治疗后, 小剂量(80 mg/d)服用阿司匹林的患者比安慰剂患者的8 wk死亡率低[32]. 因此, 目前的指南建议, 一旦止血, 继续服用阿司匹林(或对于高风险的内镜病变, 在3 d内重新使用药物)[21,31].

4.2.3 血管活性药物和抗生素: 血管活性药物如特利加压素、生长抑素或其类似物奥曲肽和伐普肽, 可引起内脏动脉血管收缩, 用于肝硬化和静脉曲张出血患者. 特利加压素, 生长抑素和奥曲肽作为内镜治疗急性胃食管静脉曲张破裂出血的佐剂, 止血效果和安全性无明显差异[33]. 当前的指南建议在怀疑有静脉曲张破裂出血后立即开始使用血管活性药物, 持续至止血或长达5 d[34]. 对于正在接受生长抑素(或类似物)治疗的患者, 不应同时给予PPI, 因为生长抑素与PPI均能抑制胃酸分泌[35]. 血管活性药物的推荐剂量为每4小时2毫克特利加压素, 250 μg生长抑素推注, 随后250-500 μg/h推注, 奥曲肽和伐普肽50 μg推注, 随后50 μg/h, 最多持续5 d[34].

Chavez-Tapia等人[36]的Meta分析结果显示, UGIB患者的抗生素预防可降低死亡率, 减少再出血和住院时间. 目前的指南建议, 入院后应给予抗生素最多7d[34,37].

4.3 三腔二囊管 对于静脉曲张性消化道出血, 如果出血量大, 内镜难以治疗, 可放置三腔二囊管作为短期控制出血和过渡到确定性治疗的临时措施[1]. 其放置时间不宜超过3 d, 根据病情8-24 h放气一次, 拔管时机应在止血成功后24 h. 一般先放气观察24 h, 若仍无出血即可拔管. 三腔二囊管治疗易发生再出血及一些严重并发症, 如食管破裂和吸入性肺炎, 需要注意.

4.4 内镜治疗

4.4.1 内镜止血新技术: 止血粉喷洒是一种新的内镜止血方法. 止血粉是一种无机粉末, 当与胃肠道中的水分接触时变得粘连, 从而成为止血的机械屏障, 该粉末不会附着在不渗血的表面上, 因此仅影响活动性出血区域, 使用类似手枪的装置将粉末通过导管喷到出血源上[38]. 止血粉喷洒对于NVUGIB有较高的初始止血率, 但具有相对较高的再出血率, 表明具有暂时性作用[38,39]. 目前, 止血粉常用于现有方法无法控制的出血的临时抢救治疗[21].

de Nucci等人[40]报道了一种新型止血凝胶PuraStat用于控制常规止血方法失败后不同类型的消化道出血是可行、安全、有效的, 它的应用也不妨碍继续内科治疗. PuraStat由完全合成的粘性肽溶液组成, 可在中性pH值下形成透明的水凝胶. 一旦PuraStat应用于出血区域, 它会迅速形成水凝胶屏障以产生止血作用. Branchi等人[41]的研究也表明Purastat是一种有效的止血剂, 可以减少内窥镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)期间出血热疗的需要, 改善切除后伤口愈合.

新的内镜技术还有超镜夹(over the scope clip, OTSC)和多普勒探针. OTSC夹子比标准的透镜夹(through-the-scope clips, TTSC)夹子大得多, 因此在将其应用于较大的纤维化病变或较大的供血血管时可能会成功[3]. Chan等人[42]报道了成功使用OTSC治疗9例难治性UGIB. 多中心RCT对66例初次止血后复发性溃疡出血的患者进行了研究, 发现对于复发性消化性溃疡出血患者, OTSC的内镜治疗优于TTSC的标准治疗, 患者进一步出血比例减少[43]. Zhong等人[44]的Meta分析表明OTSC是一种技术上可行的方式, 并且在止血方面非常有效.

而关于多普勒探针的应用, 对148例严重非曲张上消化道严重出血的双中心RCT进行了比较, 与标准的视

觉引导止血相比, 多普勒探针引导的内镜止血显着降低了30 d的再出血率[45]. 但对该方法的临床实用性还需进一步研究, 目前指南不建议使用[31].

4.4.2 NVUGIB的内镜治疗: NVUGIB大部分是由消化性溃疡引起的, 而消化性溃疡可分为高危和低危病变, 高危病变包括活动性出血(Forrest Ⅰa喷血和1b渗血), 无出血可见血管(Forrest Ⅱa), 或附着血凝块(Forrest Ⅱb). 低危病变包括溃疡底部有着色血痂(Forrest IIc)或清洁溃疡(Forrest Ⅲ). 内镜治疗仅适用于高危病变溃疡. 热疗(双极电凝探头, 加热探头)和机械疗法(TTSC)都是有效的[22]. 注射疗法(例如肾上腺素)不作为单一疗法给药, 而应与第二种内窥镜疗法(如热疗或机械疗法)联合使用, 以确保持续止血. 止血粉(如TC-325)可作为临时疗法[46]. 复发性出血应反复经内镜治疗, 对于内镜下止血失败的患者, 一种常见的策略是尝试经导管动脉栓塞, 如果无法止血, 则进行手术[23].

4.4.3 VUGIB的内镜治疗: 对于静脉曲张破裂出血, 内镜治疗已成为一线治疗. 食管静脉曲张破裂出血的最佳内镜治疗方法是内镜下静脉曲张结扎术(endoscopic variceal ligation, EVL), 与硬化疗法相比, 内镜下静脉曲张结扎术出血少, 副作用少. EVL应定期重复进行, 以达到完全闭塞[24]. 胃底静脉曲张(gastric varices , GV)建议采用内镜检查方法注射组织粘合剂的氰基丙烯酸酯粘合剂(CYA)注射[25]. 在控制GV出血方面, 随机试验显示注射组织粘合剂优于EVL, 初始止血率更高(87% *vs* 45%), 再出血率更低(31% *vs* 45%), 持续效果可达3年[26,27]. 难治性静脉曲张破裂出血应行经颈静脉肝内门-体静脉支架分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗. 对于大量难治性食管静脉曲张破裂出血, 首选可移动覆盖金属支架而不是气囊填塞作为临时措施[3].

4.5 介入治疗 急性出血无法控制时应当及早考虑介入治疗. 等待介入治疗期间可采用药物止血, 持续静脉滴注生长抑素+PPI, 可提高介入治疗成功率, 降低再出血发生率. 介入治疗包括经导管血管造影栓塞(transcatheter angiography embolization, TAE)和TIPS. TIPS主要适用于门静脉高压食管胃底静脉曲张出血保守治疗(药物、内镜治疗等)效果不佳、外科手术后再发静脉曲张破裂出血或终末期肝病等待肝移植术期间静脉曲张破裂出血[36,47]. 其特点为: 能在短期内显著降低门静脉压, 与外科门一体分流术相比, TIPS具有创伤小、成功率高、降低门静脉压力效果可靠、可控制分流道直径、能同时行断流术(栓塞静脉曲张)、并发症少等优点. TIPS在肝和门静脉之间形成分流, 随后通过将血液转移到体循环中并远离肝窦来降低门脉高压. 指南建议急性食管静脉曲张出血行早期 TIPS[37]. 与药物治疗加长期内镜下结扎相比, 早期TIPS(入院72 h内)可显著降低食管静脉曲张高危患者(Child-Pugh C级肝硬化患者或Child-PughB级内窥镜检查持续出血的患者)的治疗失败率和死亡率[48,49]. 若二级预防的一线治疗(内镜结扎联合非选择性β受体阻滞剂)失败, TIPS放置并使用覆膜支架则是首选[37]. 在预防再出血方面TIPS比其他任何非分流术更有效. 对急诊静脉曲张破裂出血的即刻止血成功率达90%-99%, 但远期(≥1年)疗效不确定[1]. 影响疗效的主要因素是术后分流道狭窄或闭塞[1]. 但TIPS术后脑病发生率较高, 放置覆盖的小管腔支架可降低肝性脑病[50].

TIPS放置中与并发症相关的技术难点之一是穿刺肝静脉的门静脉分支. 之前是在荧光透视、用CO2或含碘造影剂显示门静脉系统. 而最近的技术改进使图像引导成为可能, 如经皮或血管内超声引导、直接经肝穿刺门静脉分支和造影剂注射以及使用锥形束CT, 有了更高的成功率和更低的并发症发生率. 其中经皮超声引导穿刺是最好和最简单的方法[51].

在胃底静脉曲张出血中, 介入治疗可以通过TIPS术与球囊阻塞逆行曲张静脉闭塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)两大类来控制胃底静脉曲张破裂出血, 初始止血成功率超过90%[52]. 然而, TIPS通过在门脉和全身循环之间产生分流, 有效的肝血流量减少, 代谢肝功能恶化的风险增加, 并且加重了肝性脑病的发病率[53].通过引流血管内球囊导管的膨胀来阻塞血流, 然后在球囊闭塞位点附近注入硬化剂, 它比TIPS和分流手术创伤更小, 具有高的胃静脉曲张出血闭塞率和低的再出血率, 并显示了改善肝性脑病发生率和肝功能. 因此, 在过去的二十年中, BRTO已成为亚洲地区治疗胃底静脉曲张出血的首选方法[54].

近年来, 对BRTO的硬化剂和球囊填塞有了一些改良. 硬化剂通常需要几个小时, 甚至超过6 h到20 h才能达到完全有效, 用氰基丙烯酸酯和明胶海绵等栓塞剂替代传统的硬化剂乙醇胺油酸酯碘帕醇和十四烷基硫酸钠, 所需的时间较短, 且可消除硬化剂相关并发症[55,56]. 血管栓塞和线圈替代球囊填塞是安全有效的改良, 技术简单、安全, 减少手术时间. 传统的BRTO术, 球囊必须保持膨胀, 直到硬化剂完全停止静脉曲张内的血液流动. 这可能需要6 h到36 h, 并可能导致一夜气球膨胀, 从而增加并发症的风险. 血管塞和线圈不需要患者整夜不活动, 增加了患者的便利性, 提高了成本效率[56].

4.6 手术治疗 尽管有以上多种治疗措施, 但是仍有约20%的患者出血不能控制, 此时应及时进行外科手术干预. 外科分流手术在降低再出血率方面非常有效, 但可增加肝性脑病风险, 且与内镜及药物治疗相比并不改善生存率[1].

目前, 只有在无法充分处理静脉曲张破裂出血的医疗机构接受治疗的患者中, 内窥镜, 药物和介入放射疗法(TIPS或BRTO)失败时, 才将手术视为抢救性治疗[57].

对于NVUGIB患者, 相关指南建议在第二次内镜止血失败的情况下, 首先考虑TAE当局部无法进行TAE或TAE失败时, 应手术治疗[58]. Meta分析结果显示经内镜止血失败后复发性NVUGIB的患者, TAE较外科手术可观察到更高的术后再出血率, 而死亡率无显著差异, 未来仍需相关的随机研究比较这两种方式[59].

5 结论

综上所述, AUGIB患者的风险评估、内镜止血的新技术、介入治疗方面均取得了重大进展, 而用于评估内镜治疗是否充分有效的多普勒内窥镜探头, 需要未来的进一步的临床研究评估其价值. 此外, AUGIB病因的多样性和病情的紧急性常使其需要不同专业的医师协同诊治, 多学科诊治策略的实施将大大提高诊治效率、减少病死率.

6 参考文献

1 徐军, 戴佳原, 尹路. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识. 中国急救医学 2015; 10: 865-873 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.01.001]
2 Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 415-428 [PMID: 26142028 DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.010]
3 Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364: l536 [PMID: 30910853 DOI: 10.1136/bmj.l536]
4 Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, Campbell HE, Rostom A, Villanueva C, Sung JJY. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18020 [PMID: 29671413 DOI: 10.1038/nrdp.2018.20]
5 Sverdén E, Markar SR, Agreus L, Lagergren J. Acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2018; 363: k4023 [PMID: 30361444 DOI: 10.1136/bmj.k4023]
6 Laine L. CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *N Engl J Med* 2016; 374: 2367-2376 [PMID: 27305194 DOI: 10.1056/NEJMcp1514257]
7 Samuel R, Bilal M, Tayyem O, Guturu P. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon* 2018; 64: 333-343 [PMID: 29525375 DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.02.003]
8 Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Laine L. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 113-118 [PMID: 23685847 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318297fb40]
9 Maluf-Filho F, Martins BC, de Lima MS, Leonardo DV, Retes FA, Kawaguti FS, Sato CF, Hondo FY, Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr. Etiology, endoscopic management and mortality of upper gastrointestinal bleeding in patients with cancer. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 60-67 [PMID: 24917941 DOI: 10.1177/2050640612474652]
10 Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 643-663 [PMID: 25440917 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.001]
11 萧树东, 许国铭. 中华胃肠病学2008年1月第1版. 北京: 人民卫生出版社 2008: 552-557
12 Wells ML, Hansel SL, Bruining DH, Fletcher JG, Froemming AT, Barlow JM, Fidler JL. CT for Evaluation of Acute Gastrointestinal Bleeding. *Radiographics* 2018; 38: 1089-1107 [PMID: 29883267 DOI: 10.1148/rg.201817013815].]
13 Kim BS, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, Li AE. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 467-478 [PMID: 25400991 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.467]
14 Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, Leontiadis GI, Abraham NS, Calvet X, Chan FKL, Douketis J, Enns R, Gralnek IM, Jairath V, Jensen D, Lau J, Lip GYH, Loffroy R, Maluf-Filho F, Meltzer AC, Reddy N, Saltzman JR, Marshall JK, Bardou M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805-822 [PMID: 31634917 DOI: 10.7326/M19-1795]
15 Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 936-944.e3 [PMID: 27623102 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.049]
16 Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip HC, Chan SM, Luk SWY, Wong SH, Lau LHS, Lui RN, Chan TT, Mak JWY, Chan FKL, Sung JJY. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020; 382: 1299-1308 [PMID: 32242355 DOI: 10.1056/NEJMoa1912484]
17 Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB; International Gastrointestinal Bleeding Consortium. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356: i6432 [PMID: 28053181 DOI: 10.1136/bmj.i6432]
18 Laursen SB, Oakland K, Laine L, Bieber V, Marmo R, Redondo-Cerezo E, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Soncini M, Gralnek I, Jairath V, Murray IA, Stanley AJ. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut* 2021; 70: 707-716 [PMID: 32723845 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320002]
19 Shung DL, Au B, Taylor RA, Tay JK, Laursen SB, Stanley AJ, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Laine L. Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 160-167 [PMID: 31562847 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.00]
20 Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology* 2020; 159: 1120-1128 [PMID: 32574620 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.095]
21 Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, Hopewell S, Brunskill SJ, Kahan BC, Logan RF, Barkun AN, Murphy MF, Jairath V. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 354-360 [PMID: 28397699 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30054-7]
22 Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018; 67: 1757-1768 [PMID: 29691276 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316276]
23 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding

Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113 [PMID: 20083829 DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009]
24 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-2102 [PMID: 17727436 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01481.x]
25 Seo YS, Kim YH, Ahn SH, Yu SK, Baik SK, Choi SK, Heo J, Hahn T, Yoo TW, Cho SH, Lee HW, Kim JH, Cho M, Park SH, Kim BI, Han KH, Um SH. Clinical features and treatment outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 635-643 [PMID: 18756050 DOI: 10.3346/jkms.2008.23.4.635]
26 程留芳, 贾继东, 徐小元, 令狐恩强, 刘玉兰, 冷希圣, 王茂强. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 564-570
27 Adler DG, Leighton JA, Davila RE, Hirota WK, Jacobson BC, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli RD, Hambrick RD, Baron T, Faigel DO; ASGE. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 497-504 [PMID: 15472669 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)01568-8]
28 Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2016; Aug [PMID: 32186836]
29 Worden JC, Hanna KS. Optimizing proton pump inhibitor therapy for treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74: 109-116 [PMID: 28122752 DOI: 10.2146/ajhp151032]
30 Kim HK, Kim JS, Kim TH, Kim CW, Cho YS, Kim SS, Chae HS, Han SW, Park YW, Son HS, Min JY, Cho GJ, Bag JS, Choi SO. Effect of high-dose oral rabeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 317125 [PMID: 23049546 DOI: 10.1155/2012/317125]
31 Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1-46 [PMID: 26417980 DOI: 10.1055/s-0034-1393172]
32 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1-9 [PMID: 19949136 DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179]
33 Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, Jang BK, Kim HS, Hahn T, Kim BI, Heo J, An H, Tak WY, Baik SK, Han KH, Hwang JS, Park SH, Cho M, Um SH. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954-963 [PMID: 24415445 DOI: 10.1002/hep.27006]
34 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
35 Avgerinos A, Sgouros S, Viazis N, Vlachogiannakos J, Papaxoinis K, Bergele C, Sklavos P, Raptis SA. Somatostatin inhibits gastric acid secretion more effectively than pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 515-522 [PMID: 16036503 DOI: 10.1080/00365520510015458]
36 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509-518 [PMID: 21707680 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x]
37 de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
38 Changela K, Papafragkakis H, Ofori E, Ona MA, Krishnaiah M, Duddempudi S, Anand S. Hemostatic powder spray: a new method for managing gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 125-135 [PMID: 26082803 DOI: 10.1177/1756283X15572587]
39 Sulz MC, Frei R, Meyenberger C, Bauerfeind P, Semadeni GM, Gubler C. Routine use of Hemospray for gastrointestinal bleeding: prospective two-center experience in Switzerland. *Endoscopy* 2014; 46: 619-624 [PMID: 24770964 DOI: 10.1055/s-0034-1365505]
40 de Nucci G, Reati R, Arena I, Bezzio C, Devani M, Corte CD, Morganti D, Mandelli ED, Omazzi B, Redaelli D, Saibeni S, Dinelli M, Manes G. Efficacy of a novel self-assembling peptide hemostatic gel as rescue therapy for refractory acute gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2020; 52: 773-779 [PMID: 32316041 DOI: 10.1055/a-1145-3412]
41 Branchi F, Klingenberg-Noftz R, Friedrich K, Bürgel N, Daum S, Buchkremer J, Sonnenberg E, Schumann M, Treese C, Tröger H, Lissner D, Epple HJ, Siegmund B, Stroux A, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Autenrieth D, Leonhardt S, Fischer A, Jürgensen C, Pape UF, Wiedenmann B, Möschler O, Schreiner M, Strowski MZ, Hempel V, Huber Y, Neumann H, Bojarski C. PuraStat in gastrointestinal bleeding: results of a prospective multicentre observational pilot study. *Surg Endosc* 2021 [PMID: 34129089 DOI: 10.1007/s00464-021-08589-6]
42 Chan SM, Chiu PW, Teoh AY, Lau JY. Use of the Over-The-Scope Clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy* 2014; 46: 428-431 [PMID: 24505017 DOI: 10.1055/s-0034-1364932]
43 Schmidt A, Gölder S, Goetz M, Meining A, Lau J, von Delius S, Escher M, Hoffmann A, Wiest R, Messmann H, Kratt T, Walter B, Bettinger D, Caca K. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology* 2018; 155: 674-686.e6 [PMID: 29803838 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.037]
44 Zhong C, Tan S, Ren Y, Lü M, Peng Y, Fu X, Tang X. Clinical outcomes of over-the-scope-clip system for the treatment of acute upper non-variceal gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 225 [PMID: 31870315 DOI: 10.1186/s12876-019-1144-4]
45 Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, Ghassemi K, Machicado GA, Dulai GS, Sedarat A, Jutabha R, Gornbein J. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology* 2017; 152: 1310-1318.e1 [PMID: 28167214 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.042]
46 Geffroy Y, Rodallec MH, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Ridereau-Zins C, Zins M. Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when, and how. *Radiographics* 2011; 31: E35-E46 [PMID: 21721196 DOI: 10.1148/rg.313105206]

47 D'Amico G, Luca A. TIPS is a cost effective alternative to surgical shunt as a rescue therapy for prevention of recurrent bleeding from esophageal varices. *J Hepatol* 2008; 48: 387-390 [PMID: 18199520 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.009]
48 García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379 [PMID: 20573925 DOI: 10.1056/NEJMoa0910102]
49 Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, Luca A, Zipprich A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Sauerbruch T, Bosch J. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58: 45-50 [PMID: 22940408 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.020]
50 Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, Niu J, Guo W, Luo B, Yin Z, Bai W, Chen H, Wang E, Xia D, Li X, Yuan J, Han N, Cai H, Li T, Xie H, Xia J, Wang J, Zhang H, Wu K, Fan D, Han G. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017; 67: 508–516. [PMID: 28506905 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.006]
51 Strunk H, Marinova M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature. *Rofo* 2018; 190: 701-711 [PMID: 30045395 DOI: 10.1055/a-0628-7347]
52 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335 [PMID: 27786365 DOI: 10.1002/hep.28906]
53 Sabri SS, Abi-Jaoudeh N, Swee W, Saad WE, Turba UC, Caldwell SH, Angle JF, Matsumoto AH. Short-term rebleeding rates for isolated gastric varices managed by transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 355-361 [PMID: 24468043 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.12.001]
54 Lee EW, Shahrouki P, Alanis L, Ding P, Kee ST. Management Options for Gastric Variceal Hemorrhage. *JAMA Surg* 2019; 154: 540-548 [PMID: 30942880 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0407]
55 Lee EW, Saab S, Gomes AS, Busuttil R, McWilliams J, Durazo F, Han SH, Goldstein L, Tafti BA, Moriarty J, Loh CT, Kee ST. Coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO) for the treatment of portal hypertensive variceal bleeding: preliminary results. *Clin Transl Gastroenterol* 2014; 5: e61. [PMID: 25273155 DOI:10.1038/ctg.2014.12]
56 Gwon DI, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, Kim JH, Shin JH, Ko HK, Song HY. Gastric varices and hepatic encephalopathy: treatment with vascular plug and gelatin sponge-assisted retrograde transvenous obliteration--a primary report. *Radiology* 2013; 268: 281-287 [PMID: 23481167 DOI: 10.1148/radiol.13122102]
57 Herrera JL. Management of acute variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 347-357 [PMID: 24679499 DOI: 10.1016/j.cld.2014.01.001]
58 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274]
59 Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014; 2: E6-E14 [PMID: 26134614 DOI: 10.1055/s-0034-1365235]

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》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1043-1048

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1043

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

文献综述 REVIEW

心理问题及其干预对消化道疾病的作用

刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘 珺, 祁兴顺

刘庭玮, 王春媚, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

刘庭玮, 王春媚, 锦州医科大学研究生院 辽宁省锦州市 121001

慈轶宏, 北部战区总医院精神心理科 辽宁省沈阳市 110016

刘珺, 中国人民解放军32684部队军事共同教研室 辽宁省沈阳市 110000

刘庭玮, 研究方向为心理干预辅助治疗消化疾病.

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由刘庭玮查阅文献及撰写; 王春媚、慈轶宏、刘珺校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

通讯作者: 祁兴顺, 副主任, 副主任医师, 110840, 辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科, xingshunqi@126.com

收稿日期: 2021-05-26
修回日期: 2021-07-02
接受日期: 2021-07-27
在线出版日期: 2021-09-28

Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases

Ting-Wei Liu, Chun-Mei Wang, Yi-Hong Ci, Jun Liu, Xing-Shun Qi

Ting-Wei Liu, Chun-Mei Wang, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Ting-Wei Liu, Chun-Mei Wang, Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Yi-Hong Ci, Department of Psychology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Jun Liu, Military Joint Teaching and Research Office, the 32684 Troop of Chinese PLA, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, Deputy Director, Vice-Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No, 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2021-05-26
Revised: 2021-07-02
Accepted: 2021-07-27
Published online: 2021-09-28

Abstract

Many gastrointestinal diseases may develop under the social-psychological-biomedical model; their onset is closely related to psychological factors, and psychological intervention can improve the therapeutic efficacy. This paper reviews the effects of psychological problems and interventions on gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, peptic ulcer, inflammatory bowel disease, and gastrointestinal tumors.

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

Key Words: Psychological problems; Psychological interventions; Gastrointestinal diseases.

Citation: Liu TW, Wang CM, Ci YH, Liu J, Qi XS. Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1043-1048
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1043.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1043

摘要

许多消化道疾病被认为是源于社会-心理-生物医学模式下的疾病, 发病与心理因素密切相关, 对其进行心理干预可提高治疗效果. 本文就心理问题及其干预对胃食管反流病、肠易激综合征、消化性溃疡、炎症性肠病和消化道肿瘤的作用作一综述.

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

关键词: 心理问题; 心理干预; 消化道疾病

核心提要: 心理问题与消化道疾病的发生发展有关, 心理干预对消化道疾病的治疗疗效有益.

文献来源: 刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘珺, 祁兴顺. 心理问题及其干预对消化道疾病的作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1043-1048
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1043.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1043

0 引言

当前, 全球的心理健康问题较为突出, 全世界约有4.5亿人处于心理亚健康状态, 1/4家庭中至少有一个家庭成员正面临着心理问题[1]. 心理因素通过脑肠轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴等调节机制导致消化道疾病的发生发展[2], 涉及的疾病主要包括胃食管反流病[3]、肠易激综合征[4]、消化性溃疡[5]、炎症性肠病[6]以及消化道肿瘤[7]等. 相应地, 心理干预作为一种辅助治疗措施, 可显著提高消化道疾病的治疗效果. 本文就心理问题及其干预对消化性溃疡、炎症性肠病、胃食管反流病、消化道肿瘤和肠易激综合征的作用作一综述.

1 心理问题及其干预与胃食管反流病

胃食管反流病主要是指上消化道内的内容物反流到食管的一种临床常见疾病, 可引起反酸、烧心等症状[8]. 胃食管反流病的患病率在不同国家或地区差异较大[9]. 在北美胃食管反流病的患病率为18.1%-27.8%[10], 在韩国约为3.5%[11], 在日本约为6.6%[12]. 胃食管反流病的病因与诱因越来越受到关注. 其中, 心理问题作为可能的影响因素之一, 与胃食管反流病有着密不可分的关系.

心理问题与胃食管反流病症状的严重程度具有一定相关性, Naliboff等[13]进行的一项纵向研究探讨了心理压力对烧心症状的影响. 结果表明, 在过去的6 mo中存在持续生活压力可预测未来4 mo胃灼热症状将会显著加剧. Kessing等[14]纳入225例胃食管反流病患者进行了一项前瞻性研究, 受试者接受24 h动态pH监测, 并使用医院焦虑和抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)评估焦虑和抑郁状态. 该研究认为, 在胃食管反流病患者中, 焦虑程度与胸骨后疼痛和烧心严重程度呈正相关(P<0.05). 除了心理因素可影响胃食管反流病严重程度之外, 胃食管反流病也能影响患者的心理状态. Okuyama等[15]发现, 胃食管反流病患者睡眠障碍患病率显著高于对照组(35.9% *vs* 14.7%), 并且HADS评分更高, 焦虑和抑郁的发生率也更高. 这些研究均表明心理问题与胃食管反流病之间相互促进. 国内的潘莉萍等纳入了62例胃食管反流病患者, 分配至心理干预联合常规治疗组和常规治疗组, 治疗前两组基线特征无显著差异; 治疗后, 心理干预联合常规治疗组的焦虑自评量表和抑郁自评量表评分均显著低于常规治疗组(P<0.05), 生活质量综合评定问卷中的躯体功能、心理功能、社会功能、物质功能评分和总分均显著高于常规治疗组(P<0.01)[16]. 研究发现, 心理干预不仅可以改善胃食管反流病患者的心理状态, 还可以提高生活质量. 认知心理治疗是该研究采用的最主要的心理干预措施, 其需要医患双方共同探讨患者负面情绪的来源, 进而纠正患者的错误认知, 同时强化患者的积极治疗态度, 以提高疗效并建立良好的医患关系[17].

2 心理问题及其干预与肠易激综合征

肠易激综合征是一种常见的功能性肠病[18], 以腹痛、腹胀或腹部不适为主要症状, 伴随排便习惯改变, 并且通过临床常规检查无法发现能解释这些症状的器质性疾病[19]. 全世界成人肠易激综合征患病率约为10%-20%[20]. 在我国的不同城市, 患病率存在差异[21]. 据统计, 北京市肠易激综合征患病率约为7.26%[22], 广东省约为11.5%[23]. 其病因及发病机制尚不明确, 目前被认为是生物、心理和社会在多层次上相互作用的结果. 近年来, 心理因素已成为肠易激综合征机制研究的热门关注点, 或将对疾病的防治提供新思路.

心理问题在肠易激综合征患者中相当普遍, 两者之间存在双向作用. Lee等[4]的一项基于社区的横断面研究纳入了2005名15-18周岁的青少年, 探讨了肠易激综合征和广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)的相关性. 结果显示, 肠易激综合征患者的GAD患病率是无肠易激综合征受试者的5倍 [比值比(odds ratio, OR): 5.84, P<0.001]; GAD患者的肠易激综合征患病率是无GAD受试者的4.7倍[4]. Mikocka-Walus等[24]进行的一项横断面研究纳入了34例肠易激综合征患者并评估其心理状态. 结果发现, 该人群中抑郁症患病率为15%. 我国的刘亮等进行的一项横断面研究评估了临床科室护士心理障碍与肠易激综合征的相关性. 中国护士群体肠易激综合征的患病率为17.4%, 这些患有肠易激综合征的护士的症状自评量表评分显著高于无肠易激综合征的护士(P<0.001), 由此认为心理因素可能是导致肠易激综合征的原因[25]. 2019年, Zamani等[26]的一项荟萃分析共鉴定了73篇相关文献, 发现肠易激综合征患者的焦虑症患病率为39.1% [95%置信区间(confidence interval, CI): 32.4-45.8]、抑郁症患病率为28.8% (95%CI: 23.6-34), 肠易激综合征患者焦虑或抑郁的概率是健康受试者的3.04倍(95%CI: 2.37-3.91). 可见焦虑症和抑郁症是肠易激综合征患者常见的共病, 它们有相互交织的病理生理机制和

临床表现. 心理干预可能为肠易激综合征患者提供了一种替代或辅助治疗的新思路. Ford等[27]于2019年发表的荟萃分析共纳入17项研究, 旨在比较抗抑郁药与安慰剂治疗肠易激综合征的疗效. 与安慰剂相比, 抗抑郁药治疗肠易激综合征的无效率显著更低[危险比(risk ratio, RR): 0.66, 95%CI: 0.57-0.76], 且可有效减轻肠易激综合征患者的症状. 临床应用时间最长、药理机制最明确的是三环类抗抑郁药, 代表药物有丙咪嗪、氯米帕明. 其能够阻滞肾上腺素及5-羟色胺的再摄取, 使突触间隙中这两种递质的含量增高, 从而产生抗抑郁的作用. 另外, 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂是一种新型抗抑郁药, 代表药物有氟西汀、帕罗西汀[28]. 临床医生在诊治抑郁与肠易激综合征共病的患者时, 可在常规治疗基础上积极联合抗抑郁药物以增加疗效.

3 心理问题及其干预与消化性溃疡

消化性溃疡是指在各种致病因子的作用下, 黏膜发生炎性反应并坏死、脱落、形成溃疡, 溃疡的黏膜坏死缺损穿透黏膜肌层, 严重者可达固有肌层或更深. 病变可发生于食管、胃或十二指肠, 也可发生于胃空肠吻合口附近或含有胃黏膜的麦克尔憩室内, 其中以胃、十二指肠最为常见[29,30]. 作为全球高发疾病, 消化性溃疡的总体人群患病率为5%-10%、年发病率为0.1%-0.3%[3,31]. 它不仅可以导致腹痛、腹胀、恶心、呕吐、嗳气等症状, 还可以造成严重的并发症, 如出血、穿孔、梗阻、癌变等[29]. 在1982年发现幽门螺杆菌之前, 心理因素就已经被认为是消化性溃疡最重要的危险因素之一[32-34].

心理问题与消化性溃疡的发生密切相关. Deding等[5]比较了不同心理压力下消化性溃疡的发病率. 结果显示, 心理压力最低组消化性溃疡的发病率约为0.4%, 而心理压力最高组的发病率约为1.2%, 心理压力最高组消化性溃疡的发病风险增加了2.2倍[风险比(hazard ratio, HR): 2.24, 95%CI: 1.16-4.35]. Goodwin等[35]探索了不同心理状态与消化性溃疡之间的关系, 研究发现, 情绪与消化性溃疡发生率增加有关, 其中广泛性焦虑症(OR: 3.43)与消化性溃疡的相关性最强, 其次是惊恐障碍(OR: 3.11)和双相情感障碍(OR: 2.91). 研究还发现, 吸烟和饮酒在心理问题与消化性溃疡两者关系中起着重要作用. 心理干预对消化性溃疡的防治发挥着重要作用[36]. 国内的梁君铭等将80例消化性溃疡患者按1:1分配至心理干预联合药物治疗组和单独药物治疗组, 旨在评价两组的疗效差异. 心理干预联合药物治疗组与单独药物治疗组的总有效率分别为95%和80%, 不良反应率分别为5%和20%. 该研究证实了心理干预联合药物治疗消化性溃疡的效果显著优于单独使用药物治疗的疗效[37]. 呼吸放松疗法是该研究运用的主要心理干预措施, 以腹式呼吸放松为主要方式, 改善患者心理状态. 具体步骤包括: 嘱患者在情绪烦躁时, 闭目端坐, 用鼻吸气、用嘴呼气, 深吸气后闭气约4秒, 再缓慢呼气, 感受胸部到腹部的依次下陷, 持续约8秒, 通过放松肌肉将放松感扩散到全身[38].

4 心理问题及其干预与炎症性肠病

炎症性肠病是一种缓解与复发交替发生的慢性非特异性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎[39]. 临床表现为黏液脓血便、腹痛、腹泻、瘘管及肠道外病变等[40]. 21世纪以来全球炎症性肠病发病率呈增长趋势[41]. 随着对脑肠轴研究的深入, 越来越多的专家认为心理因素可能促进炎症性肠病的发生发展[42]; 同时, 炎症性肠病也对患者的心理健康产生影响[43].

不同的精神心理问题在炎症性肠病进展的各个环节中发挥作用. Mikocka-Walus等[6]进行的一项历时9年的队列研究纳入了2007例炎症性肠病患者, 旨在探讨抑郁和焦虑症状与炎症性肠病复发之间的关联. 结果提示, 抑郁症状与克罗恩病(P = 0.0007)和溃疡性结肠炎(P = 0.005)的复发都具有显著相关性; 焦虑症状与克罗恩病(P = 0.0014)的复发具有显著相关性. Kochar等[44]完成的一项队列研究探讨了抑郁症对炎症性肠病的影响, 随访发现, 与普通患者相比, 患有抑郁症的克罗恩病患者的复发风险更高(RR: 2.3, 95%CI: 1.9-2.8), 手术或住院风险更高(RR: 1.3, 95%CI: 1.1-1.6); 患有抑郁症的溃疡性结肠炎患者的手术或住院风险更高(RR: 1.3, 95%CI: 1.1-1.5). Mardini等[45]进行了一项为期两年的前瞻性研究, 该研究使用贝克抑郁自评量表(beck depression inventory, BDI)和贝克焦虑自评量表(beck anxiety inventory, BAI)评估患者的心理状态, 用克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评估患者的疾病活动性, 旨在探讨不同心理状态与克罗恩病活动性之间的关系. 结果发现, 经过8-12 wk的随访, BDI分数每增加一个单位, CDAI分数大约增加6个单位(P = 0.0004); BAI分数每增加一个单位, CDAI分数大约增加2.4个单位(P = 0.02). 结果表明, 抑郁状态与焦虑状态都与克罗恩病的活动性显著相关, 且抑郁状态的相关性更强. 因此, 对炎症性肠病患者进行心理问题筛查并及时干预, 可能有助于降低疾病活动性及复发率. Knowles等[46]鉴定了16项研究分析心理干预对炎症性肠病患者的作用, 其中5项压力管理、4项心理动力学管理、5项认知行为治疗和2项催眠疗法. 这些心理干预方式对患者精神健康和生活质量均有益. 催眠疗法由催眠治疗经验丰富的精神心理科医生进行, 每次治疗30-45分钟, 每周2次, 治疗前详细了解患者病史、主要症状以及对疾病的认识等, 并向患者介绍

催眠原理、技巧和如何获得最佳疗效等知识[47]. 这对降低患者病痛感知、减轻因病产生的不良情绪有着积极的作用.

5 心理问题及其干预与消化道肿瘤

常见的消化道肿瘤包括食管癌、胃癌和结直肠癌等. 胃癌是最常见的消化道肿瘤, 发病率排在所有恶性肿瘤的第5位[48], 我国是全球胃癌发病率最高的国家, 胃癌患者5年存活率为27.4%[49]. 我国也是食管癌发病大国, 新发和死亡患者都占全球的55%左右, 位居世界第一[50]. 此外, 2015年, 中国结直肠癌新发病例38.8万例, 死亡病例18.7万例[51]. 可见我国消化道肿瘤的防治形势十分严峻, 对肿瘤患者进行有效的心理疏导可改善心理状态, 提高治疗效果.

消化道肿瘤患者在躯体和精神上受到双重折磨, 极易发生心理问题. Hellstadius等[7]的一项队列研究纳入了401例食管癌患者, 探讨其术后6 mo和5 mo的情绪变化. 结果提示, 6 mo后, 在401例患者中, 有49%的患者发生紧张情绪, 61%发生焦虑情绪, 62%发生烦躁情绪, 63%发生抑郁情绪. 有140例患者完成了5年的随访, 其中有39%的患者发生紧张情绪, 49%发生焦虑情绪, 45%发生烦躁情绪, 52%发生抑郁情绪. Hefner等[52]评估了58例结直肠癌患者的心理状态. 结果表明, 该人群心理失调的发生率为36%. 这些心理问题使消化道肿瘤患者的生存质量下降. 国内的张晓丹等前瞻性研究了60例原发性食管癌患者, 随机分为两组, 观察组在常规治疗基础上, 加用健康教育、心理支持、压力管理等, 对照组采用常规治疗. 分别在术前和术后第1、4和24 wk评估两组心理状态, 统计住院期间的医疗费用, 分析患者对医院的满意程度, 并随访患者生存状态. 所有患者心理问卷评分在术前均高于普通人群, 观察组心理评分在术后第1、4和24 wk均低于对照组, 住院时间和医疗费用低于对照组, 对医院满意程度更高($P<0.05$)[53], 但两组的生存率无显著差异. 本研究中心理支持运用的音乐疗法因其易执行、成本低的特点在临床较常用, 其中冥想音乐、舒缓音乐等音乐类型对改善患者不良心理状态有着积极作用[54], 增加了患者的治疗满意度.

6 结论

综上, 心理问题与消化道疾病之间有着密切的联系; 在治疗消化道疾病时, 临床医师若能掌握必要的精神心理学知识, 关注病人的心理变化并给予正确干预对疾病的防治都将具有积极意义. 常用的心理干预措施包括认知心理治疗、呼吸放松疗法、音乐疗法、催眠疗法和心理药物治疗等. 临床实践中, 应依据消化道疾病患者的心理状态选择个体化治疗方案.

7 参考文献

1 Wainberg ML, Scorza P, Shultz JM, Helpman L, Mootz JJ, Johnson KA, Neria Y, Bradford JE, Oquendo MA, Arbuckle MR. Challenges and Opportunities in Global Mental Health: a Research-to-Practice Perspective. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 28 [PMID: 28425023 DOI: 10.1007/s11920-017-0780-z]

2 Zhang S, Xu Z, Gao Y, Wu Y, Li Z, Liu H, Zhang C. Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress. *PLoS One* 2012; 7: e51148 [PMID: 23251441 DOI: 10.1371/journal.pone.0051148]

3 Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, Molfino S, Shelat V, Cimbanassi S, Weber DG, Abu-Zidan FM, Campanile FC, Di Saverio S, Baiocchi GL, Casella C, Kelly MD, Kirkpatrick AW, Leppaniemi A, Moore EE, Peitzman A, Fraga GP, Ceresoli M, Maier RV, Wani I, Pattonieri V, Perrone G, Velmahos G, Sugrue M, Sartelli M, Kluger Y, Catena F. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 2020; 15: 3 [PMID: 31921329 DOI: 10.1186/s13017-019-0283-9]

4 Lee S, Wu J, Ma YL, Tsang A, Guo WJ, Sung J. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 643-651 [PMID: 19552631 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04074.x]

5 Deding U, Ejlskov L, Grabas MP, Nielsen BJ, Torp-Pedersen C, Bøggild H. Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 140 [PMID: 27894275 DOI: 10.1186/s12876-016-0554-9]

6 Mikocka-Walus A, Pittet V, Rossel JB, von Känel R; Swiss IBD Cohort Study Group. Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated With Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 829-835.e1 [PMID: 26820402 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.045]

7 Hellstadius Y, Lagergren P, Lagergren J, Johar A, Hultman CM, Wikman A. Aspects of emotional functioning following oesophageal cancer surgery in a population-based cohort study. *Psychooncology* 2015; 24: 47-53 [PMID: 24895142 DOI: 10.1002/pon.3583]

8 Chapelle N, Ben Ghezala I, Barkun A, Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 219-227 [PMID: 32893683 DOI: 10.1080/14656566.2020.1817385]

9 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识. 中华消化杂志 2020; 40: 649-663

10 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]

11 Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, Han SW, Choi KY, Chung IS. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 747-753 [PMID: 15784014 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41245.x]

12 Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Nishikawa H, Arakawa T. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 26-29 [PMID: 15610442 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03521.x]

13 Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, Mayer EA. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med* 2004; 66: 426-434 [PMID: 15184707 DOI: 10.1097/01.psy.0000124756.37520.84]

14 Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of

anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1089-95.e1 [PMID: 25496817 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.034]
15 Okuyama M, Takaishi O, Nakahara K, Iwakura N, Hasegawa T, Oyama M, Inoue A, Ishizu H, Satoh H, Fujiwara Y. Associations among gastroesophageal reflux disease, psychological stress, and sleep disturbances in Japanese adults. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 44-49 [PMID: 27571846 DOI: 10.1080/00365521.2016.1224383]
16 潘莉萍. 心理行为干预对胃食管反流病患者心理状况和生活质量的影响. 中国康复理论与实践 2012; 18: 1091-1092 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2012.11.031]
17 杨晓沙, 况利. 正念认知疗法在强迫症治疗中的研究现状. 四川精神卫生 2019; 32: 78-80 [DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.018]
18 Altomare A, Di Rosa C, Imperia E, Emerenziani S, Cicala M, Guarino MPL. Diarrhea Predominant-Irritable Bowel Syndrome (IBS-D): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33946961 DOI: 10.3390/nu13051506]
19 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. 中华消化杂志 2020; 40: 803-818 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660]
20 Camilleri M, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 75-113 [PMID: 27995391 DOI: 10.1007/164_2016_102]
21 Li CY, Ain Mohd Tahir N, Li SC. A systematic review of integrated traditional Chinese and Western medicine for managing irritable bowel syndrome. *Am J Chin Med* 2015; 43: 385-406 [PMID: 25916468 DOI: 10.1142/S0192415X15500251]
22 Pan G, Lu S, Ke M, Han S, Guo H, Fang X. Epidemiologic study of the irritable bowel syndrome in Beijing: stratified randomized study by cluster sampling. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 35-39 [PMID: 11775207]
23 Xiong LS, Chen MH, Chen HX, Xu AG, Wang WA, Hu PJ. [A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in Guangdong province]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84: 278-281 [PMID: 15059507]
24 Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Andrews JM, Moulding NT, Wilson IG, Harley HA, Hetzel DJ, Holtmann GJ. Psychological problems in gastroenterology outpatients: A South Australian experience. Psychological co-morbidity in IBD, IBS and hepatitis C. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008; 4: 15 [PMID: 18500977 DOI: 10.1186/1745-0179-4-15]
25 Liu L, Xiao QF, Zhang YL, Yao SK. A cross-sectional study of irritable bowel syndrome in nurses in China: prevalence and associated psychological and lifestyle factors. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 590-597 [PMID: 24903997 DOI: 10.1631/jzus.B1300159]
26 Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 132-143 [PMID: 31157418 DOI: 10.1111/apt.15325]
27 Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21-39 [PMID: 30177784 DOI: 10.1038/s41395-018-0222-5]
28 王子惠, 韩嘉伦, 辛海威, 刘丽宏. 应用抗抑郁药治疗肠易激综合征的研究现状. 中国临床药理学杂志 2019; 35: 3146-3148+3153
29 Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ* 2019; 367: l5495 [PMID: 31578179 DOI: 10.1136/bmj.l5495]
30 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年, 西安). 中华消化杂志 2016; 36: 508-513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.08.003]
31 Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390: 613-624 [PMID: 28242110 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7]
32 Melinder C, Udumyan R, Hiyoshi A, Brummer RJ, Montgomery S. Decreased stress resilience in young men significantly increases the risk of subsequent peptic ulcer disease - a prospective study of 233 093 men in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1005-1015 [PMID: 25809417 DOI: 10.1111/apt.13168]
33 Nardone G, Compare D. The psyche and gastric functions. *Dig Dis* 2014; 32: 206-212 [PMID: 24732184 DOI: 10.1159/000357851]
34 Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47: 861-869 [PMID: 11076888 DOI: 10.1136/gut.47.6.861]
35 Goodwin RD, Keyes KM, Stein MB, Talley NJ. Peptic ulcer and mental disorders among adults in the community: the role of nicotine and alcohol use disorders. *Psychosom Med* 2009; 71: 463-468 [PMID: 19443694 DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181988137]
36 Wu DY, Guo M, Gao YS, Kang YH, Guo JC, Jiang XL, Chen F, Liu T, Li M. Clinical effects of psychological intervention and drug therapy against peptic ulcer. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5: 831-833 [PMID: 23043926 DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60153-9]
37 梁君铭, 骆雪梅, 廖惠充, 卢丹. 心理干预联合雷贝拉唑治疗消化性溃疡的效果及对患者睡眠质量的影响. 中国医学创新 2020; 17: 155-158 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.32.040]
38 李适, 关红, 张丽梅. 呼吸放松疗法在上消化道内镜检查中的应用. 护理学杂志 2011; 26: 17-19 [DOI: 10.3870/hlxzz.2011.03.017]
39 李雪华, 冯仕庭, 黄丽, 周杰, 周智洋, 黄斯韵, 毛仁, 何瑶, 刘炜, 薛华丹, 赵雪松, 严福华, 邓丽萍, 陈旻湖, 李子平. 中国炎症性肠病影像检查及报告规范专家指导意见. 中华炎性肠病杂志 2021; 5: 109-113 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20200930-00109]
40 Nuñez P, García Mateo S, Quera R, Gomollón F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44: 236-242 [PMID: 33223261 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.002]
41 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769-2778 [PMID: 29050646 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0]
42 Peppas S, Pansieri C, Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Tsantes AG, Brunetta E, Tsantes AE, Bonovas S. The Brain-Gut Axis: Psychological Functioning and Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33498197 DOI: 10.3390/jcm10030377]
43 Bhandari S, Larson ME, Kumar N, Stein D. Association of Inflammatory Bowel Disease (IBD) with Depressive Symptoms in the United States Population and Independent Predictors of Depressive Symptoms in an IBD Population: A NHANES Study. *Gut Liver* 2017; 11: 512-519 [PMID: 28395506 DOI: 10.5009/gnl16347]
44 Kochar B, Barnes EL, Long MD, Cushing KC, Galanko J, Martin CF, Raffals LE, Sandler RS. Depression Is Associated With More Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 80-85 [PMID: 29134965 DOI: 10.1038/ajg.2017.423]
45 Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 492-497 [PMID: 15139504 DOI: 10.1023/b:ddas.0000020509.23162.cc]
46 Knowles SR, Monshat K, Castle DJ. The efficacy and methodological challenges of psychotherapy for adults with inflammatory bowel disease: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2704-2715 [PMID: 23846488 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318296ae5a]
47 赵约翰, 王学永, 王辉, 孙明娟, 张立平. 催眠疗法联合多潘立酮治疗肠易激综合征的临床疗效. 潍坊医学院学报 2020; 42: 467-469 [DOI: 10.16846/j.issn.1004-3101.2020.06.021]
48 Roh CK, Son SY, Lee SY, Hur H, Han SU. Clinical pathway for enhanced recovery after surgery for gastric cancer: A prospective single-center phase II clinical trial for safety and efficacy. *J Surg*

Oncol 2020; 121: 662-669 [PMID: 31930513 DOI: 10.1002/jso.25837]
49 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 869-904 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.01]
50 中国中西医结合学会. 中西医结合食管癌治疗方案专家共识(2021年版). 中日友好医院学报 2021; 35: 3-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2021.01.001]
51 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; 43: 16-38 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010]
52 Hefner J, Berberich S, Lanvers E, Sanning M, Steimer AK, Kunzmann V. New insights into frequency and contents of fear of cancer progression/recurrence (FOP/FCR) in outpatients with colorectal carcinoma (CRC) receiving oral capecitabine: a pilot study at a comprehensive cancer center. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 1907-1914 [PMID: 29180853 DOI: 10.2147/PPA.S142784]
53 Zhang XD, Zhao QY, Fang Y, Chen GX, Zhang HF, Zhang WX, Yang XP. Perioperative comprehensive supportive care interventions for chinese patients with esophageal carcinoma: a prospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 7359-7366 [PMID: 24460303 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.12.7359]
54 Uedo N, Ishikawa H, Morimoto K, Ishihara R, Narahara H, Akedo I, Ioka T, Kaji I, Fukuda S. Reduction in salivary cortisol level by music therapy during colonoscopic examination. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 451-453 [PMID: 15086180]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1049-1054

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1049

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

文献综述 REVIEW

Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展

董 赛, 李国熊, 方家恒, 陈 鑫, 孙倚天

董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

董赛, 研究生, 研究方向为消化内科学.

作者贡献分布: 本文综述由董赛完成, 李国熊审校; 方家恒、陈鑫、孙倚天检索文献.

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. guoxiongli849@hotmail.com

收稿日期: 2021–05–12
修回日期: 2021–06–17
接受日期: 2021–08–24
在线出版日期: 2021–09–28

Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer

Sai Dong, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Xin Chen, Yi-Tian Sun

Sai Dong, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Xin Chen, Yi-Tian Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Received: 2021-05-12
Revised: 2021-06-17
Accepted: 2021-08-24
Published online: 2021-09-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is a malignant tumor derived from gastric mucosal epithelial cells. In recent years, it has been found that the *Hhip* and *Lpar2* genes play an important role in the development of GC. The *Hhip* gene can inhibit the proliferation and invasion of GC cells by participating in the Hedgehog signaling pathway, while the *Lpar2* gene promotes the development of GC by activating the ATX-LPA signaling pathway. In this paper, we will review the changes of expression levels, molecular mechanism, and clinical application of *Hhip* and *Lpar2* genes in GC patients.

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

Key Words: Gastric cancer; Hhip; Lpar2; GIN; Correlation

Citation: Dong S, Li GX, Fang JH, Chen X, Sun YT. Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1049-1054
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1049.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1049

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是源于胃粘膜上皮细胞的恶性肿瘤, 近年来研究表明Hhip与Lpar2基因在GC的发生发展中分别发挥着抑制和促进的作用, Hhip基因通过参与Hh信号通路抑制GC细胞的增殖与侵袭, 而Lpar2基因通过激活ATX-LPA信号通路促进GC的发生发展. 本文就Hhip与Lpar2基因在GC患者中的表达水平变化、相关分子机制及未来在临床上的应用作一综述.

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

关键词: 胃癌; 人刺猬相互作用蛋白基因; 溶血磷脂酸受体2基因; 胃上皮内瘤变; 相关性

核心提要: 在胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展过程中, Hhip和Lpar2基因的表达分别发挥着抑制和促进的作用, Hhip基因通过参与Hh信号通路抑制GC细胞的增殖与侵袭, 而Lpar2基因通过激活ATX-LPA信号通路促进GC的

发生发展; GIN胃粘膜组织中Hhip基因的表达水平低于正常胃组织但高于GC组织, Lpar2基因的表达水平与之恰为相反; GC患者的预后与Hhip基因表达水平呈正相关, 与Lpar2呈负相关. 因此, 联合检测Hhip和Lpar2的表达水平有望预测GIN的发生发展和GC的预后, Hhip与Lpar2也是GC治疗潜在的新靶点, 为临床诊治提供新思路.

文献来源: 董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天. Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1049-1054
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1049.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1049

0 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是严重危害人类健康的最常见的恶性肿瘤之一. 根据国际癌症研究机构的统计数据, 2012年全球GC发病率位于恶性肿瘤发病率第5位、死亡率位于第3位[1]. GC的发生经过一系列胃粘膜病理变化, 胃上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)是指基底膜以上上皮的一种非浸润性肿瘤学改变, 包括低级别胃上皮内瘤变(low-grade gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high-grade gastric intraepithelial neoplasia, HGIN). 根据专家共识意见, 推荐在早期胃癌和HGIN状态下及时通过ESD或EMR进行干预, 能显著减少GC的发生率以及改善GC预后. 已知与GC相关的基因数目众多, 随着研究深入, 越来越多的基因被发现, 针对基因或基因表达产物的靶向治疗药物也逐渐产生, 如人表皮生长因子受体2 (HER-2)拮抗剂曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼. 未来GC基因研究前景可观, 不仅可以发掘与GC相关的新基因, 也可以研究基因与GC及GIN预后之间的相关性, 预测GC及GIN的发生发展并且作为潜在靶点为GC的治疗提供更多选择.

1 Hhip基因与胃癌

人刺猬相互作用蛋白(human hedgehog-interacting protein, Hhip)基因位于染色体3q31.21-31.3, 与人类多种肿瘤的发生相关. Hhip基因的过表达抑制非小细胞肺癌与肝癌细胞的增殖、迁移与侵袭, Hhip基因的表达水平或可作为确定非小细胞肺癌分型及TNM分期的参考标准[2,3]; 早有研究[4]表明Hhip基因沉默与结直肠癌淋巴结转移、弥漫型胃癌TNM分期有关, 体外实验中, 下调Hhip基因的表达水平可显著增强结肠癌细胞的生长和侵袭能力. 近年来, 越来越多的研究发现Hhip作为Hh信号通路的负性调控基因, 通过抑制Hh信号通路的激活, 保持通路的稳定, 从而抑制GC的发生发展.

1.1 Hhip基因与Hh信号通路的相关性及其分子机制 多项研究显示, Hh信号通路的激活与人类多种肿瘤的形成有关, 如胃癌、非小细胞肺癌、结肠癌等[5-7]. Hh信号通路涉及的成分包括三种Hh配体: SHH (Sonic hedgehog)、IHH (Indian hedgehog)、DHH (Desert hedgehog)及跨膜受体PTCH1 (Patched1)、G-蛋白偶联受体SMO (Smoothed)、负性调节分子SUFU (Suppressor-of-fused)和转录因子GLI (Glioblastoma-associated-protein)家族等. 在非配体状态下, PTCH1受体被主动抑制, 阻止激活剂SMO进入初级纤毛, GLI蛋白被磷酸化后部分降解, 产生GLI阻遏物形式(GLIR), 关闭Hh靶基因的表达. 当配体存在时, PTCH1的抑制作用被解除, 使Hh信号通路激活, 激活过程如图1所示[8]. 三种Hh配体通过结合跨膜受体PTCH1激活相同的信号级联, 但这些配体的分布呈现组织特异性, SHH和IHH主要在胃肠道内表达, 而DHH的表达仅限于睾丸和神经系统[8]. SHH在人类多种消化系统肿瘤中表达上调, 如胃癌、结直肠癌, 导致Hh信号通路异常激活[9,10]. SHH与跨膜受体PTCH1结合后通过七次跨膜蛋白SMO传导信号至细胞内, 使转录因子GLI从KIF7和SUFU中解离, 转录激活因子(GLIs)进入细胞核, 诱导多种靶基因的表达. 靶基因包括Ptch1、Ptch2及Gli1, 其表达增加是激活信号通路的一个高度可靠的指标, Ptch1和Gli1表达产物分别通过负反馈和正反馈回路机制调控Hh信号通路; 其他靶基因包括Hhip、Ccnd2、Bcl2、Mycn等以及Wnt信号通路成员, 这些靶基因的激活和失活可能参与了正常组织和器官的发育以及肿瘤的发生[8,11]. HHIP是一种Ⅰ型膜糖蛋白, 由4个主要结构域组成, 被认为是三种Hh配体SHH、IHH、DHH的潜在拮抗剂, 可以与PTCH1受体竞争性结合三种Hh配体, 通过负反馈机制抑制Hh信号通路的激活[12].

Hh信号通路涉及多种发育和生理过程, 在胚胎发育和组织稳态中起着至关重要的作用. 在成人胃中, Hh信号通路不仅调节胃上皮细胞的分化和成熟, 而且在胃的生理活动中也是必不可少的. 正常胃粘膜上皮细胞分泌SHH, 被基质细胞上的受体识别, 从而启动Hh信号级联, 增加下游靶基因的转录, 这就是所谓的“旁分泌”调控. 在GIN中, 这种“旁分泌”调节的平衡被打破, SHH表达增加, 刺激Hh信号通路过度激活, 从而导致化生转化和纤维组织的生长, 进而发生癌变. 在GC胃粘膜组织中, 除了“旁分泌”调节外, “自分泌”调节也有助于癌症的进展, GC细胞SHH的表达上调进一步激活Hh信号通路, 促进GC的发生发展[8]. 幽门螺杆菌感染正常胃粘膜后, 可直接控制SHH的分泌, 间充质干细胞(MSCS)被招募到慢性炎症部位, 重新填充胃上皮细胞, 促进胃粘膜正常细胞向异型增生转变[13].

1.2 Hhip基因表达水平与GIN及GC预后的相关性 Sun等[14]对95例GC、癌旁正常胃粘膜组织及29例GIN患者

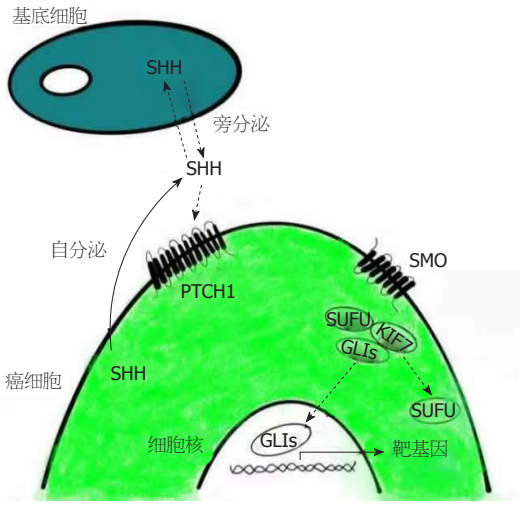

图 1 Hh信号通路激活过程.

的胃粘膜组织进行免疫组织化学染色, 发现Hhip基因在GC组织中的表达水平显著降低, 在GIN组织中的表达水平低于相邻正常胃粘膜组织, 但高于GC组织样本; Hhip基因表达水平与淋巴结转移(P = 0.041)、神经系统浸润(P = 0.001)、TNM分期(P = 0.007)呈负相关; 此外, Hhip基因表达水平较高的GC患者总生存期(overall survival, OS)与无病生存期更长, 是GC患者OS的独立预测因子(P<0.01). 另有研究[15]通过PT-PCR法检测52对GC组织和相应的癌旁正常组织中的Hhip基因表达水平, 也得到了类似结果; 随访3年发现, GC患者中Hhip基因表达水平虽与局部复发无相关性(P = 0.58), 但与GC转移呈负相关(P = 0.035). 上述研究表明, 从正常胃粘膜发展到GIN最后成为GC的过程中, Hhip基因的表达水平逐渐下降, 相对低表达的GC患者预后较差, 其或许能预测GIN的发生发展及GC预后.

1.3 抑制Hhip基因启动子甲基化是治疗GC的潜在新靶点 Song等[15]通过构建病毒Hhip表达载体并转染AGS细胞株, 使GC细胞HHIP蛋白水平升高, 对转染后的GC细胞进行细胞增殖和Transwell实验, 发现GC细胞的增殖和侵袭能力下降; 采用甲基化特异性聚合酶链反应(MS-PCR, MSP)法分析GC细胞启动子甲基化水平, 结果显示被病毒Hhip表达载体转染后的GC细胞启动子CpG岛甲基化比例为13.85%, 显著低于未被转染的GC细胞. 在一项研究中[16], 对30例GC及癌旁正常组织的手术标本采用MSP法进行Hhip基因启动子甲基化水平检测, 结果表明GC组织Hhip基因启动子甲基化水平显著高于癌旁正常组织, 启动子甲基化水平与Hhip基因mRNA的表达水平呈负相关性(P = 0.000). 药物5-氮杂胞苷(5-aza-dc)是DNA甲基转移酶抑制剂, 能有效抑制DNA甲基化水平. 用不同浓度的5-aza-dc干预GC细胞, 均能使GC细胞增殖活力显著降低, 凋亡率升高, 其最佳剂量为2.0 μm (P = 0.000); 5-aza-dc干预后GC细胞的Hhip mRNA及HHIP蛋白水平显著高于未干预组. 因此, 抑制Hhip基因启动子甲基化水平可上调Hhip基因的表达, 抑制GC细胞的增殖, 诱导GC细胞的凋亡. 目前已有研究[8]认为Hh信号通路涉及的某些分子是GC的治疗靶点, 如抗SHH单克隆抗体5E1通过结合假活性位点阻断Hh信号通路, 环巴胺衍生物IPI-92直接与SMO的蛋白螺旋体结构结合而使其失活, Hhip基因启动子序列或许也可以成为GC治疗的潜在新靶点.

2 溶血磷脂酸受体2基因与GC

溶血磷脂酸受体2 (Lysophosphatidic acid receptor 2, Lpar2)基因位于染色体19p12, 其编码的LPA2是一个G蛋白偶联受体, 由348个氨基酸组成, 分子量约为39 kDa, 属于内皮分化基因受体(EDG)家族[17,18]. 研究表明, LPA2与人类许多肿瘤相关, LPA2与其配体LPA结合可激活LPA信号通路, 进而促进细胞增殖和恶性转化, 如乳腺癌中LPA2受体表达水平高提示预后不良[19], 肝癌中Lpar2 mRNA的高表达与癌细胞低分化有关[20], 结肠癌细胞中 LPA2受体的高表达促进了耐药性的获得, 促使抗癌药物失效[21].

2.1 Lpar2基因表达产物与ATX-LPA信号轴及其分子机制 近年来的研究表明, LPA2受体与异三聚体G蛋白Gi/o、Gq/11和G12/13家族结合, 这些G蛋白通过Ras、Rac、PI3K、MAPK、PLC、二酰基甘油分子等启动下游信号通路, 这些信号通路与肿瘤的存活、转移等密切相关[22]. Yamashita等[23]通过免疫组织化学方法检测204例GC组织中LPA2受体的表达水平, 结果显示LPA2受体在肠型癌中优先表达(67%), 明显高于弥漫型癌(32%); 此外, 弥漫型癌中LPA2受体的表达水平提高了癌细胞的淋巴管浸润率(P = 0.0421)、静脉浸润率(P = 0.0023)以及淋巴结转移率(P = 0.0159), 而在肠型癌中未发现两者有显著相关性, 表明LPA2的表达水平可能与弥漫型癌的肿瘤分期(T1-4)呈正相关. Zhang等[24]的研究结果表明ATX-LPA信号轴通过PI3K/Akt和MAPK/ ERK介导的机制诱导骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达, OPN是一种细胞因子, 在细胞粘附、趋化、凋亡、侵袭和迁移等过程中发挥着重要作用, OPN在ATX-LPA轴诱导的GC细胞迁移中是不可或缺的, 它能保护GC细胞躲避紫杉醇诱导的凋亡.

ATX-LPA信号轴的激活与多种肿瘤相关, 如甲状腺癌、乳腺癌[25,26]. 溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA)是一种生物活性磷脂, 在细胞膜合成过程中产生, 是存在于所有真核生物组织和血浆中的强大的细胞外信号分子. 细胞外合成LPA有一个主要途径, 在该途径中, 磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺等前体分子分别通过磷脂酶A1 (PLA1)和磷脂酶A2 (PLA2)作用产

生溶血磷脂酰胆碱(LPC)、溶血磷脂酰丝氨酸(LPS)和溶血磷脂酰乙醇胺, 然后在自身毒素(ATX)作用下转化为LPA. ATX被认为是ATX-LPA信号轴的守门人, 在信号传导中起着至关重要的作用[18], 抑制ATX活性可影响ATX-LPA信号轴的激活, 从而消除LPA对细胞存活和迁移的大部分影响[27]. ATX-LPA信号通过至少6个G蛋白偶联受体(LPA1-6)来转导, LPA与受体结合后介导许多生物学活动. 在肿瘤细胞中, ATX-LPA信号被放大和控制, 以支持自身的生长和转移, 这可能是通过增加ATX或LPA受体的表达来实现的. ATX-LPA信号传导可被磷酸脂质磷酸酶(LPPs)终止, 所以细胞外LPA的动态平衡主要是由ATX与LPPs来调控. LPA-ATX信号不仅可以刺激肿瘤的进展和转移, 还能通过保护癌细胞免受细胞毒性药物和照射所造成的损伤, 在形成抗癌药物耐药性中发挥关键作用[28]. 然而, 对于Lpar2及ATX-LPA信号轴在GC发生发展中的分子机制还有待进一步研究.

2.2 Lpar2基因表达水平与GIN及GC预后的相关性

Zhang等[29]对51例GC、21例GIN组织及13例正常人胃粘膜组织进行免疫组织化学染色后发现, 不同分化程度的GC组织LPA2受体阳性率不同, 其中低分化为89.5%, 中分化为81.3%、高分化为25%; LGIN的阳性率为25%, HGIN的阳性率为33.3%, 正常胃粘膜的阳性率23.1%, 各组之间均具有统计学差异; 通过实时聚合酶链反应(PCR)法检测Lpar2 mRNA在GC和GIN组织中的表达水平, 结果分别为0.045±0.018和0.021±0.009, 差异有显著性; 根据年龄、Lauren分型等不同临床特征对51例GC患者进行分组, 分别比较各组内LPA2受体阳性率, 发现其与GC的浸润深度、Lauren分型、血管浸润、淋巴结转移、临床分期密切相关(P<0.05), 且浸润深度深、临床分期晚、存在血管浸润及淋巴结转移的患者LPA2受体阳性率更高. 上述研究显示, 从正常胃粘膜发展到GIN, 最后进展为GC的过程中, LPA2受体的表达阳性率逐步提升, 低分化的GC患者受体阳性率更高, 提示LPA2受体阳性的GIN患者或许更有可能进展为GC, LPA2受体水平较高的GC患者预后不良.

2.3 Lpar2基因是治疗GC的潜在新靶点

上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞向间质细胞转化的过程, E-cadherin为上皮细胞的分子标志物, Vimentin为间叶细胞的分子标志物, 间质化的上皮细胞E-cadherin表达降低, Vimentin表达升高, 从而具备游走迁移和浸润能力, 在肿瘤侵袭转移过程中发挥重要作用. 马琳娜等[30]用Lpar2表达载体转染 SGC- 7901 GC细胞后, 发现随着LPA2的水平增加, E-cadherin的表达逐渐降低, Vimentin的表达逐渐升高, 提示 LPA2参与了GC细胞的EMT过程, LPA2水平增加后的GC细胞更加容易转移; Transwell侵袭和迁移实验显示GC细胞的侵袭和迁移能力随着 LPA2水平增高而增强; 通过细胞增殖和凋亡实验发现, 如上调LPA2受体水平, GC细胞的凋亡能力降低, 增殖能力增强(P<0.05). 上述研究表明, 若能寻找到一种有效的药物抑制Lpar2基因的表达, 进而抑制GC细胞的增殖, 促进凋亡, 或许又是一个GC治疗的潜在新靶点.

3 Hh信号通路与ATX–LPA信号通路之间的相关性

目前尚未见研究报道Hhip基因与Lpar2基因之间存在联系, 但两者参与的信号传导通路可能存在交联关系, 影响肿瘤的发生发展. 有研究发现, Hh信号通路和参与调节增殖、分化、凋亡等多种细胞功能的PI3K/Akt通路相互激活、促进, 共同参与GC细胞的EMT过程, 加速GC进展和转移[31]; 另外, Hh信号通路效应蛋白GLI1也可以直接激活多种细胞功能基因的表达, 表达产物包括SNAI1蛋白和OPN[8], 其中SNAI1作为EMT多种信号通路的关键调控因子, 与肿瘤转移密切相关[32]; Po等[33]发现在肺癌中GLI1可以通过MAPK/ERK信号途径激活, 多种机制诱导触发MAPK/ERK/GLI1级联反应, 包括KRAS突变. 另有研究报道ATX-LPA信号通路与PI3K/Akt和MAPK/ERK信号通路也存在交联关系, 诱导OPN的表达, 加速GC细胞迁移[24]; LPA2受体可以激活MAPK/ERK信号转导通路的上游因子Ras, 调节肿瘤细胞的增殖、分化和存活, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用[22]; 同时LPA2受体也参与GC细胞的EMT过程[30]. Hh信号与ATX-LPA信号通路之间或许存在更多的交联关系, 对GC细胞的增殖、转移、分化和耐药产生影响, 有待进一步研究探讨.

4 展望

综上所述, 在GC的发生发展过程中, Hhip和Lpar2基因的表达分别发挥着抑制和促进的作用; GIN胃粘膜组织中Hhip基因的表达水平低于正常胃组织但高于GC组织, Lpar2基因的表达水平与之恰为相反; GC患者的预后与Hhip基因表达水平呈正相关, 与Lpar2呈负相关. 因此, 联合检测Hhip和Lpar2的表达水平有望预测GIN的发生发展和GC的预后, Hhip与Lpar2也是GC治疗潜在的新靶点, 为临床诊治提供新思路. 但LGIN和HGIN胃黏膜组织的Hhip及Lpar2基因表达水平是否均存在差异, 以及是否可以此评估LGIN发展为HGIN的风险程度, 早期对高风险的LGIN患者进行内镜下治疗, 尚需进一步探索.

5 参考文献

1 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床. 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
2 Zhao JG, Wang JF, Feng JF, Jin XY, Ye WL. HHIP overexpression

inhibits the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2019; 14: e0225755 [PMID: 31765425 DOI: 10.1371/journal.pone.0225755]
3 Wang X, Ma W, Yin J, Chen M, Jin H. HHIP gene overexpression inhibits the growth, migration and invasion of human liver cancer cells. *J BUON* 2020; 25: 2424-2429 [PMID: 33277865]
4 Taniguchi H, Yamamoto H, Akutsu N, Nosho K, Adachi Y, Imai K, Shinomura Y. Transcriptional silencing of hedgehog-interacting protein by CpG hypermethylation and chromatic structure in human gastrointestinal cancer. *J Pathol* 2007; 213: 131-139 [PMID: 17724792 DOI: 10.1002/path.2216]
5 You X, Wu J, Wang Y, Liu Q, Cheng Z, Zhao X, Liu G, Huang C, Dai J, Zhou Y, Chen D, Chong Y. Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric adenocarcinoma via the Hedgehog/GLI signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 21837-21853 [PMID: 33170154 DOI: 10.18632/aging.104000]
6 Xu H, Dun S, Gao Y, Ming J, Hui L, Qiu X. TMEM107 inhibits EMT and invasion of NSCLC through regulating the Hedgehog pathway. *Thorac Cancer* 2021; 12: 79-89 [PMID: 33124203 DOI: 10.1111/1759-7714.13715]
7 Khan I, Mahfooz S, Faisal M, Alatar AA, Ansari IA. Andrographolide Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest through Inhibition of Aberrant Hedgehog Signaling Pathway in Colon Cancer Cells. *Nutr Cancer* 2020: 1-19 [PMID: 33030050 DOI: 10.1080/01635581.2020.1828942]
8 Xu Y, Song S, Wang Z, Ajani JA. The role of hedgehog signaling in gastric cancer: molecular mechanisms, clinical potential, and perspective. *Cell Commun Signal* 2019; 17: 157 [PMID: 31775795 DOI: 10.1186/s12964-019-0479-3]
9 Ke B, Wang XN, Liu N, Li B, Wang XJ, Zhang RP, Liang H. Sonic Hedgehog/Gli1 Signaling Pathway Regulates Cell Migration and Invasion via Induction of Epithelial-to-mesenchymal Transition in Gastric Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 3932-3943 [PMID: 32328197 DOI: 10.7150/jca.42900]
10 Chen S, Wang B, Fu X, Liang Y, Chai X, Ye Z, Li R, He Y, Kong G, Lian J, Li X, Chen T, Zhang X, Qiu X, Tang X, Zhou K, Lin B, Zeng J. ALKAL1 gene silencing prevents colorectal cancer progression via suppressing Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway. *J Cancer* 2021; 12: 150-162 [PMID: 33391411 DOI: 10.7150/jca.46447]
11 Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18: 8-20 [PMID: 29274272 DOI: 10.17305/bjbms.2018.2756]
12 Wei H, Li J, Shi S, Zhang L, Xiang A, Shi X, Yang G, Chu G. Hhip inhibits proliferation and promotes differentiation of adipocytes through suppressing hedgehog signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 514: 148-156 [PMID: 31027733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.047]
13 Wessler S, Krisch LM, Elmer DP, Aberger F. From inflammation to gastric cancer - the importance of Hedgehog/GLI signaling in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Commun Signal* 2017; 15: 15 [PMID: 28427431 DOI: 10.1186/s12964-017-0171-4]
14 Sun H, Ni SJ, Ye M, Weng W, Zhang Q, Zhang M, Tan C, Wang L, Huang D, Du X, Xu M, Sheng W. Hedgehog Interacting Protein 1 is a Prognostic Marker and Suppresses Cell Metastasis in Gastric Cancer. *J Cancer* 2018; 9: 4642-4649 [PMID: 30588248 DOI: 10.7150/jca.27686]
15 Song Y, Tu J, Cheng Y, Zhou F, Liu P, Zhou S, Gu Y, Sun Y. HHIP Overexpression Suppresses Human Gastric Cancer Progression and Metastasis by Reducing Its CpG Island Methylation. *Front Oncol* 2020; 10: 1667 [PMID: 33415068 DOI: 10.3389/fonc.2020.01667]
16 Song Y, Tian Y, Zuo Y, Tu JC, Feng YF, Qu CJ. Altered expression of PTCH and HHIP in gastric cancer through their gene promoter methylation: novel targets for gastric cancer. *Mol Med Rep* 2013; 7: 1159-1168 [PMID: 23440386 DOI: 10.3892/mmr.2013.1333]
17 Kihara Y, Maceyka M, Spiegel S, Chun J. Lysophospholipid receptor nomenclature review: IUPHAR Review 8. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 3575-3594 [PMID: 24602016 DOI: 10.1111/bph.12678]
18 Geraldo LHM, Spohr TCLS, Amaral RFD, Fonseca ACCD, Garcia C, Mendes FA, Freitas C, dosSantos MF, Lima FRS. Role of lysophosphatidic acid and its receptors in health and disease: novel therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 45 [PMID: 33526777 DOI: 10.1038/s41392-020-00367-5]
19 Li M, Xiao D, Zhang J, Qu H, Yang Y, Yan Y, Liu X, Wang J, Liu L, Wang J, Duan X. Expression of LPA2 is associated with poor prognosis in human breast cancer and regulates HIF-1α expression and breast cancer cell growth. *Oncol Rep* 2016; 36: 3479-3487 [PMID: 27805252 DOI: 10.3892/or.2016.5206]
20 Enooku K, Uranbileg B, Ikeda H, Kurano M, Sato M, Kudo H, Maki H, Koike K, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y. Higher LPA2 and LPA6 mRNA Levels in Hepatocellular Carcinoma Are Associated with Poorer Differentiation, Microvascular Invasion and Earlier Recurrence with Higher Serum Autotaxin Levels. *PLoS One* 2016; 11: e0161825 [PMID: 27583415 DOI: 10.1371/journal.pone.0161825]
21 Ishimoto K, Minami A, Minami K, Ueda N, Tsujiuchi T. Different effects of lysophosphatidic acid receptor-2 (LPA_2) and LPA_5 on the regulation of chemoresistance in colon cancer cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2021; 41: 93-98 [PMID: 32672083 DOI: 10.1080/10799893.2020.1794002]
22 Llona-Minguez S, Ghassemian A, Helleday T. Lysophosphatidic acid receptor (LPAR) modulators: The current pharmacological toolbox. *Prog Lipid Res* 2015; 58: 51-75 [PMID: 25704399 DOI: 10.1016/j.plipres.2015.01.004]
23 Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Ishikawa M, Hama K, Aoki J, Arai H, Nagawa H. Differential expression of lysophosphatidic acid receptor-2 in intestinal and diffuse type gastric cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 30-35 [PMID: 16353194 DOI: 10.1002/jso.20397]
24 Zhang R, Wang J, Ma S, Huang Z, Zhang G. Requirement of Osteopontin in the migration and protection against Taxol-induced apoptosis via the ATX-LPA axis in SGC7901 cells. *BMC Cell Biol* 2011; 12: 11 [PMID: 21406114 DOI: 10.1186/1471-2121-12-11]
25 Shim SJ, Shin E, Lee CS, Koo JS. The expressions of autotaxin-lysophosphatidate signaling-related proteins in metastatic breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12: 2920-2930 [PMID: 31934128]
26 Shin E, Koo JS. Expression of proteins related to autotaxin-lysophosphatidate signaling in thyroid tumors. *J Transl Med* 2019; 17: 288 [PMID: 31455351 DOI: 10.1186/s12967-019-2028-7]
27 Brindley DN, Lin FT, Tigyi GJ. Role of the autotaxin-lysophosphatidate axis in cancer resistance to chemotherapy and radiotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 74-85 [PMID: 22954454 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.08.015]
28 Tang X, Benesch MGK, Brindley DN. Role of the autotaxin-lysophosphatidate axis in the development of resistance to cancer therapy. Biochim Biophys *Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020; 1865: 158716 [PMID: 32305571 DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158716]
29 Zhang Z, Zhu X. Clinical Significance of Lysophosphatidic Acid Receptor-2 (LPA2) and Krüppel-Like Factor 5 (KLF5) Protein Expression Detected by Tissue Microarray in Gastric Adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2019; 25: 4705-4715 [PMID: 31235682 DOI: 10.12659/MSM.916336]
30 马琳娜, 张晨丽, 任志恒, 张晓, 张煦. 溶血磷脂酸受体2调控胃癌细胞SGC-7901侵袭迁移以及增殖凋亡. 科学技术与工程 2018; 18: 26-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-1815.2018.19.004]
31 Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, Kim BH, Park JK, Kim HK, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9

pathway in gastric cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7061-7070 [PMID: 21975935 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1338]
32 Wang Y, Shi J, Chai K, Ying X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2013; 13: 963-972 [PMID: 24168186 DOI: 10.2174/15680096113136660102]
33 Po A, Silvano M, Miele E, Capalbo C, Eramo A, Salvati V, Todaro M, Besharat ZM, Catanzaro G, Cucchi D, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G, Vacca A, Stassi G, De Smaele E, Tartaglia M, Screpanti I, De Maria R, Ferretti E. Noncanonical GLI1 signaling promotes stemness features and in vivo growth in lung adenocarcinoma. *Oncogene* 2017; 36: 4641-4652 [PMID: 28368412 DOI: 10.1038/onc.2017.91]

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》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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1055-1063

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1055

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义

张钊熊, 韩 强, 刘树业

张钊熊, 刘树业, 天津市第三中心医院检验科, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市人工细胞工程技术研究中心, 天津市肝胆疾病研究所 天津市300170

韩强, 中国医科大学基础医学院及附属第一医院病理科 辽宁省沈阳市 110000

张钊熊, 博士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81902986.

作者贡献分布: 此课题由刘树业与张钊熊设计; 研究过程由张钊熊与韩强完成; 数据分析由张钊熊与韩强完成; 论文写作由张钊熊与刘树业完成.

通讯作者: 刘树业, 教授, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院检验科. lshye@163.com

收稿日期: 2021-05-11
修回日期: 2021-06-07
接受日期: 2021-06-20
在线出版日期: 2021-09-28

Clinical significance of *PDE2A* in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis

Zhao-Xiong Zhang, Qiang Han, Shu-Ye Liu

Zhao-Xiong Zhang, Shu-Ye Liu, Department of Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases; Artificial Cell Engineering Technology Research Center; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin 300170, China

Qiang Han, Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences and First Affiliated Hospital of China Medical University; Shenyang 110000, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81902986.

Corresponding author: Shu-Ye Liu, Professor, Department of Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

Received: 2021-05-11
Revised: 2021-06-07
Accepted: 2021-06-20
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Gastrointestinal cancer is one of the most common malignant cancers, but its prognosis is still poor. Exploring potential biomarkers is an important aspect of cancer research. We intended to explore potential biomarkers for gastrointestinal cancer using bioinformatics methods.

AIM

To explore the correlation between the expression of PDE2A and immune infiltration in gastrointestinal cancer, and to investigate the prognostic value of PDE2A in gastrointestinal cancer.

METHODS

The mRNA and protein expression of PDE2A in different gastrointestinal cancers was analyzed based on the HPA, TIMER, and UALCAN databases. GEPIA database was used to investigate the effect of PDE2A on prognosis of patients with different gastrointestinal cancers. The relationship between PDE2A expression and immune infiltration was analyzed using the TIMER database. Frequencies of PDE2A mutations were analyzed using cBioPortal database. Protein–protein interaction network analysis of PDE2A was based on the STRING database.

RESULTS

The mRNA and protein expression of PDE2A in liver hepatocellular carcinoma (LIHC), stomach adenocarcinoma

(STAD), pancreatic adenocarcinoma (PAAD), colon adenocarcinoma (COAD), and esophageal carcinoma (ESCA) was lower than that in normal adjacent tissues. Patients with LIHC and PAAD with high PDE2A expression had a better prognosis. The expression of PDE2A was positively or negatively correlated with different immune cells such as CD4+ T cells, CD8+ T cells, B cells, macrophages, and neutrophils in LIHC, STAD, PAAD, COAD, and ESCA. Finally, there were missense mutations in *PDE2A* gene in STAD, PAAD, COAD, and ESCA.

CONCLUSION

The expression of PDE2A is related to immune infiltration in gastrointestinal cancer. Patients with LIHC and PAAD with high PDE2A expression have a better prognosis. PDE2A may be a potential immunotherapy target and prognostic marker for gastrointestinal cancer.

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

Key Words: Gastrointestinal cancer; Immune infiltration; Prognosis; PDE2A; Bioinformatics analysis

Citation: Zhang ZX, Han Q, Liu SY. Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1055-1063

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1055.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1055

摘要

背景

消化系统肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一, 然而其预后仍不好. 探索潜在生物标志物是肿瘤研究的重要方向. 我们拟利用生物信息学方法探索消化系统的潜在标志物.

目的

探究在消化系统肿瘤中PDE2A表达与免疫浸润相关性, 探索PDE2A在消化系统肿瘤中的预后价值.

方法

通过HPA、TIMER和UALCAN数据库分析PDE2A在不同消化系统肿瘤中的mRNA及蛋白表达, 利用GEPIA数据库探索PDE2A在不同消化系统肿瘤患者预后的影响. 通过TIMER数据库探索PDE2A表达与不同消化系统肿瘤免疫浸润相关性. 利用cBioPortal数据库分析PDE2A在不同消化系统肿瘤的遗传突变信息. 通过STRING数据库探索PDE2A的潜在蛋白相互作用网络.

结果

PDE2A基因mRNA和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌组织中表达低于正常癌旁组织. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者较PDE2A低表达的患者预后良好. PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞呈正相关或负相关. *PDE2A*基因在胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变.

结论

PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. *PDE2A*基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗靶点和预后标志物.

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

关键词: 消化系统肿瘤; 免疫浸润; 预后; PDE2A; 生物信息学

核心提要: PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. *PDE2A*基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗靶点和预后标志物.

文献来源: 张钊熊, 韩强, 刘树业. 基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1055-1063

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1055.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1055

0 引言

癌症是全世界发病率和死亡率的主要原因, 给社会造成巨大的健康和经济负担[1]. 目前多种不同肿瘤的生存率仍不理想, 消化系统肿瘤是导致中国肿瘤患者死亡的主要原因之一[2]. 大样本、高通量和多肿瘤数据对我们找到致癌的关键基因十分必要. 一些医学公共数据库如TCGA (The Cancer Genome Atlas)数据库提供了丰富的组学数据, 使我们在不同组学层面进行探索成为可能.

越来越多的研究关注到肿瘤免疫和预后标志物的探索上. 例如, Ye等[3]发现CD96参与多种免疫应答, 调控免疫细胞浸润, 并影响各种癌症类型的恶性特性. 另有研究报道FOXD1可能为口腔鳞状细胞癌的潜在预后标志物和抗耐药治疗靶点[4]. 肿瘤免疫治疗和靶向药物治疗是肿瘤治疗的重要手段, 但目前对肿瘤免疫治疗和靶向药物治疗中出现的一些问题尚未完全阐明.

*PDE2A*基因(phosphodiesterase 2A), 中文名为磷酸二酯酶2A, 此基因位于染色体11q13.4上, 属于磷酸水解酶家族. *PDE2A*基因突变可引起不同的遗传病包括综合征

性阵发性运动障碍和非典型Rett综合征[5,6]. 此外, 有研究提示PDE2A在恶性黑色素瘤细胞生长和侵袭中发挥重要作用[7]. 然而, *PDE2A*基因在消化系统肿瘤中尚未见报道. 本研究中, 我们探索了PDE2A在不同肿瘤类型中的表达情况. 此外, 我们探索了PDE2A表达与5种不同消化系统肿瘤(肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌)预后和免疫浸润的相关性, 以期为消化系统肿瘤的诊治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)HPA数据库(https://www.proteinatlas.org/); (2)UALCAN数据库(http://ualcan.path.uab.edu/); (3)GEPIA数据库(http://gepia2.cancer-pku.cn/#index); (4)TIMER数据库(http://timer.cistrome.org/); (5)STRING数据库(https://string-db.org/).

1.2 方法

1.2.1 基因表达分析: 通过HPA数据库(https://www.proteinatlas.org/)获取PDE2A基因在不同肿瘤中的相对表达水平. 此外, 采用TIMER数据库(http://timer.cistrome.org/)分析PDE2A在不同癌组织和正常癌旁组织的表达情况. 利用UALCAN数据库(http://ualcan.path.uab.edu/)探索*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同病理分期的表达情况.

1.2.2 蛋白表达分析: 采用HPA数据库探索PDE2A蛋白在不同消化系统肿瘤和正常癌旁组织中的表达水平.

1.2.3 生存预后分析: 利用GEPIA数据库(http://gepia2.cancer-pku.cn/#index)分析*PDE2A* mRNA表达对肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者预后的影响.

1.2.4 免疫浸润分析: 通过TIMER数据库中的“Immune association”模块探索PDE2A与5种不同消化系统肿瘤免疫浸润程度的相关性, 包括CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞.

1.2.5 遗传突变分析: 通过cBioPortal数据库(https://www.cbioportal.org/)的“Cancer types summary”模块分析*PDE2A*基因在所有TCGA肿瘤类型的突变类型和拷贝数改变(Copy number alteration, CNV)信息. 此外, 利用“Mutations”模块分析*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中的遗传突变信息.

1.2.6 蛋白相互作用分析: 利用STRING数据库(https://string-db.org/)探索PDE2A的潜在蛋白相互作用网络.

统计学处理 肿瘤组和正常组表达数据两组比较采用Wilcoxon检验. 肿瘤患者的生存分析采用COX回归分析. 免疫分析采用Spearman相关分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *PDE2A*基因在不同肿瘤中的表达 我们通过HPA数据集分析了*PDE2A*基因在不同肿瘤组织中的表达(图1). 此外, 我们进一步分析了PDE2A在不同肿瘤组织和正常癌旁组织中的表达, TIMER数据库结果提示*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌组织中表达显著低于正常癌旁组织(图2). 最后, 我们通过UALCAN数据库分析了不同消化系统肿瘤不同病理分期中*PDE2A*基因的表达(图3A-E).

2.2 PDE2A蛋白在不同消化系统肿瘤中的表达 我们通过分析HPA数据库探索了PDE2A蛋白在不同消化系统中的表达情况. HPA数据库结果提示PDE2A蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌和结肠癌组织中呈阴性表达或低表达, 在正常肝组织、胃组织、胰腺组织和结直肠组织中呈中等表达或高表达(图4A-D).

2.3 PDE2A在不同消化系统肿瘤中的预后价值 为了进一步研究PDE2A在不同消化系统肿瘤中的预后价值, 我们分析了GEPIA数据库. 结果提示PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者较PDE2A低表达的患者预后良好(图5A、图5C). 然而PDE2A高表达的胃癌患者较PDE2A低表达的患者预后差(图5B). PDE2A表达对结肠癌和食管癌患者预后无影响(图5D、图5E).

2.4 PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润 为了探索PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞的相关性, 我们分析了TIMER数据库. 结果提示PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞呈正相关或负相关(图6A-E).

2.5 *PDE2A*基因在消化系统肿瘤中的遗传突变分析 我们通过cBioPortal数据库分析了*PDE2A*基因在不同肿瘤中的遗传突变信息, 结果提示*PDE2A*基因在不同肿瘤中存在结构变异、突变及染色体缺失等遗传改变(图7). 我们进一步通过“Mutations”模块分析了*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中的突变情况, 结果提示*PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变(图8B-E), 然而在肝癌中无基因突变发生(图8A).

2.6 PDE2A的潜在蛋白相互作用网络 为了探索PDE2A的潜在蛋白相互作用网络, 我们分析了STRING数据库. 结果提示PDE2A的潜在相互作用蛋白包括ADCY10、GUCY1A2、APRT和HPRT1等(图9).

3 讨论

目前针对消化系统肿瘤的治疗方法主要包括外科手术、

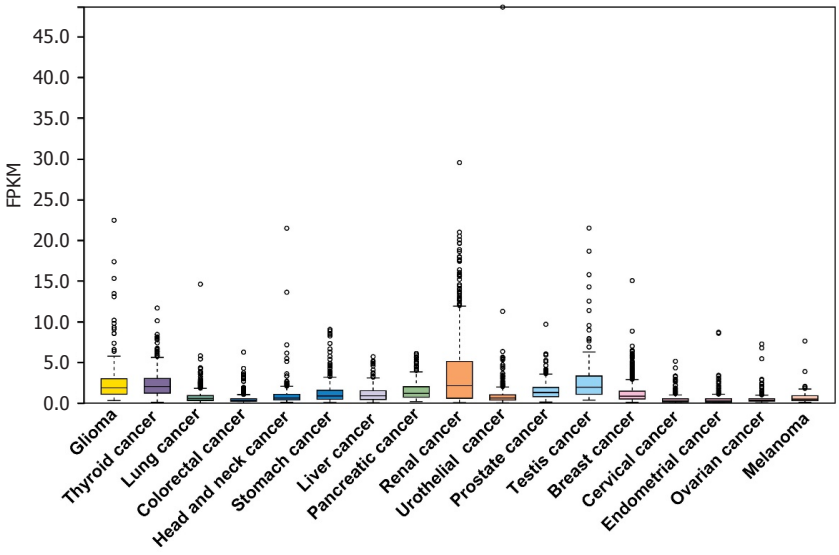

图 1 *PDE2A*在不同肿瘤中的表达.

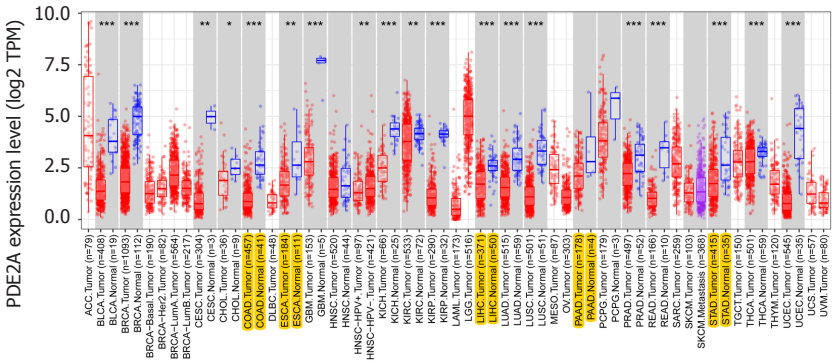

图 2 TIMER数据库中不同肿瘤类型*PDE2A*基因的表达水平.

化疗和免疫治疗[8]. 晚期消化系统肿瘤患者的生存率仍较低, 从分子角度寻找更好的消化系统肿瘤免疫治疗标志物和诊治标志物十分必要. Kang等[9]发现LIMK1可促进胃癌腹膜转移且可能是胃癌治疗的靶点. 另一研究提示血清外泌体中的miR-638可能为肝癌重要的独立预后标志物[10]. Peng等[11]发现CMTM6和PD-L1共表达与结直肠癌免疫微环境激活和预后良好相关. 上述研究对我们明确消化系统肿瘤的免疫机制和预后判断提供了有力证据, 但我们对消化系统肿瘤免疫和预后标志物的研究仍不足.

目前已有多篇研究发现PDE2A参与不同肿瘤的病理进展. 不同研究发现PDE2A可作为宫颈腺癌早期诊断和预后评估的生物标志物[12,13]. 另一学者的结果提示长链非编码RNA LINC01537通过促进PDE2A表达影响温伯格效应, 进而影响肺癌的能量代谢[14]. 以上研究均提示PDE2A在肿瘤中发挥重要作用, 然而PDE2A在消化系统肿瘤如肝癌等尚未见报道.

我们的研究首次探索了PDE2A在消化系统肿瘤中的表达, 基因分析结果提示*PDE2A*基因和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者中表达低于正常癌旁组织. 然而, Ding等的研究与我们的发现相反. 他们的结果提示PDE2A在宫颈癌组织和HeLa细胞中呈高表达[12]. 我们认为导致PDE2A在不同肿瘤中表达差异的原因可能为不同肿瘤间存在异质性. 此外, 我们还发现PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好, 然而PDE2A高表达的胃癌患者预后较差. 我们认为有如下原因: 首先, 纳入研究患者的数量不够大, 其次, 其他因素可能影响了肿瘤患者的预后.

免疫治疗在消化系统肿瘤如肝癌和肠癌中取得了显著效果[15,16]. 大量的证据表明, 免疫细胞浸润可影响肿瘤的发生和复发, 是决定免疫治疗反应和临床疗效的重要因素[17]. 因此, 越来越多的学者将研究重点关注到肿瘤的免疫方向. 我们的结果发现PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞等呈正相关或负相关, 提示PDE2A表达水平可反应消化道肿瘤的免疫状态. 肿瘤浸润性淋巴细胞包括T淋巴细胞和B淋巴细胞, 具有抗肿瘤

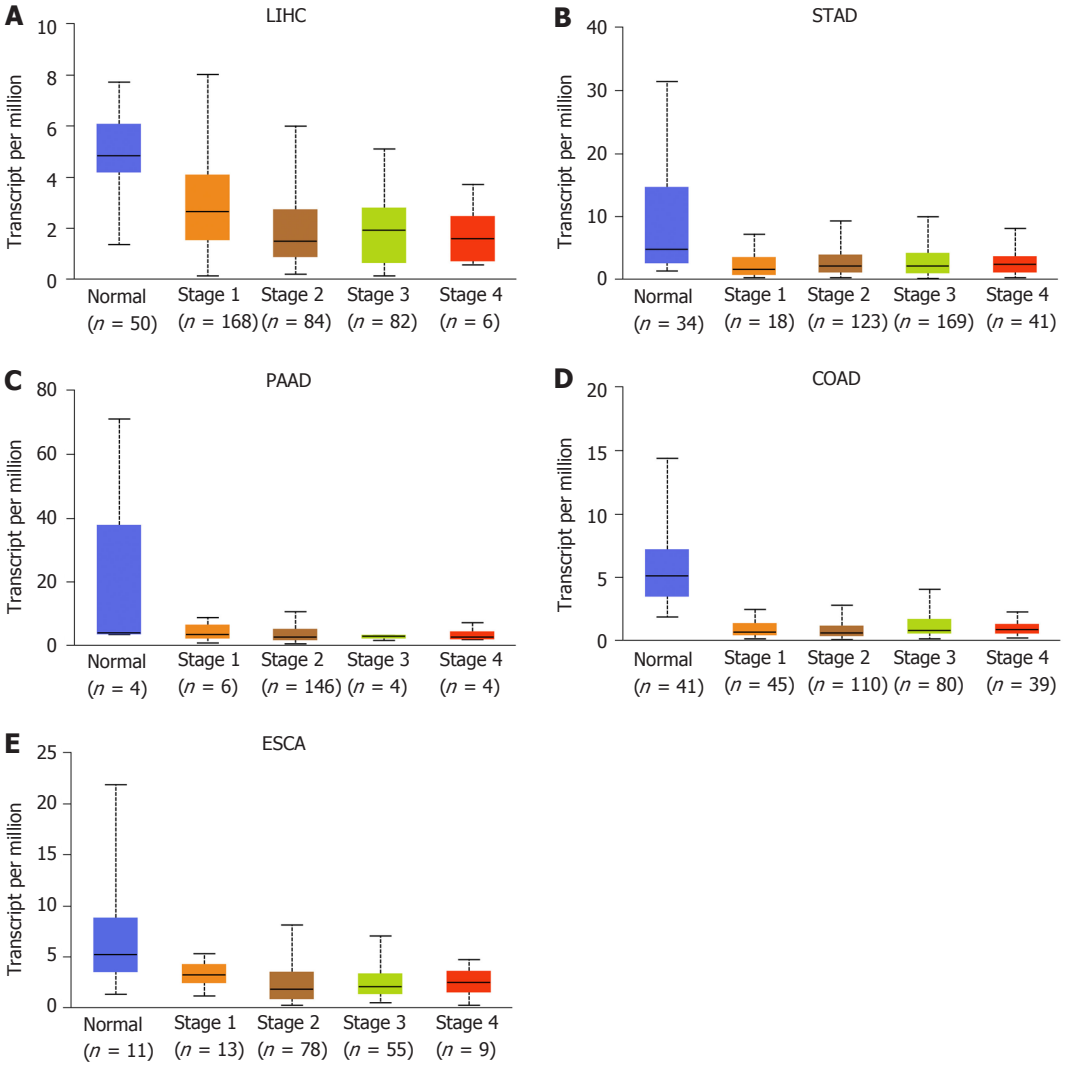

图 3　基于UALCAN数据库分析*PDE2A*基因在不同病理分期的表达.

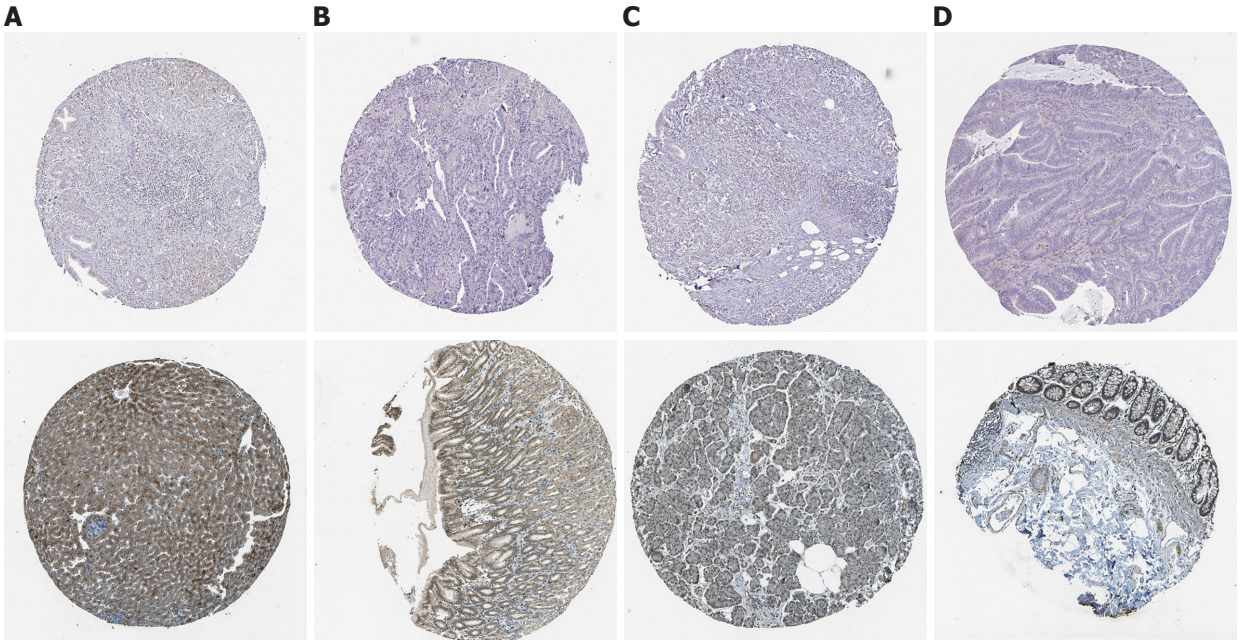

图 4　HPA数据集中PDE2A的蛋白表达. A: PDE2A在肝癌及正常肝组织中的蛋白表达; B: PDE2A在胃癌及正常胃组织中的蛋白表达; C: PDE2A在胰腺癌及正常胰腺组织中的蛋白表达; D: PDE2A在结肠癌及正常结直肠组织中的蛋白表达.

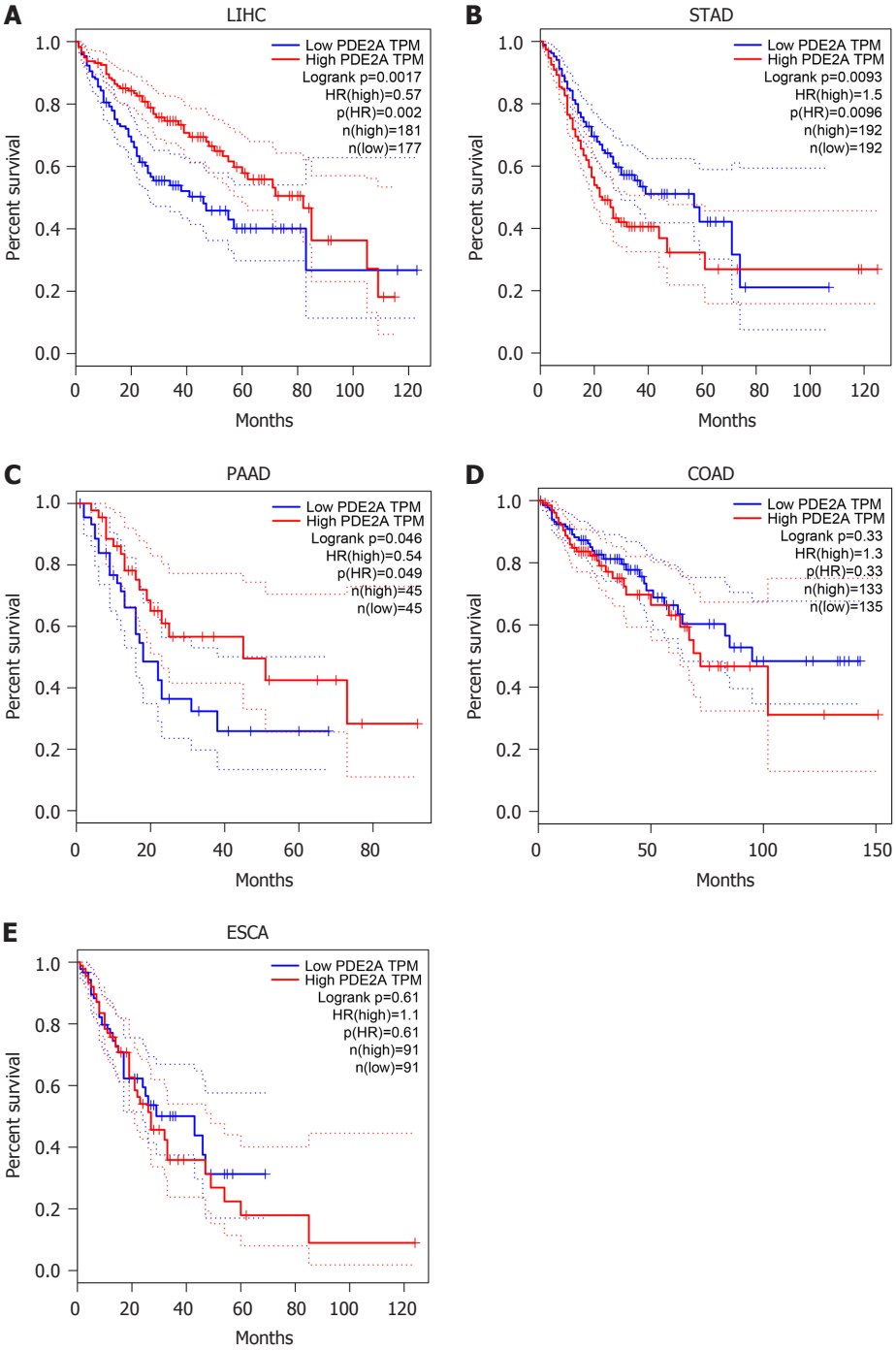

图 5 ***PDE2A*基因表达与胃肠道肿瘤生存预后的关系**. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

功能. 其中CD8 + T淋巴细胞能特异性识别主要组织相容性复合体抗原, 广泛应用于肿瘤靶向治疗[18]. 我们的结果可能为消化系统肿瘤免疫治疗的研究提供潜在依据. 我们同样分析了*PDE2A*基因在消化系统肿瘤中的遗传突变, 结果提示*PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变. 上述结果可能为消化系统疾病靶向药物的开发提供潜在线索.

然而, 我们的研究仍有一些不足. 首先, 我们的研究主要是基于数据库挖掘, 我们拟开展更多的体内外实验验证实验. 其次, PDE2A在不同消化系统肿瘤如肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中呈低表达, 但其低表达的分子机制尚不清楚. 我们拟在后续研究探索PDE2A在消化系统肿瘤中的具体分子机制.

4 结论

综上所述, 本研究利用生物信息学方法分析了*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义. 我们发现PDE2A mRNA和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠

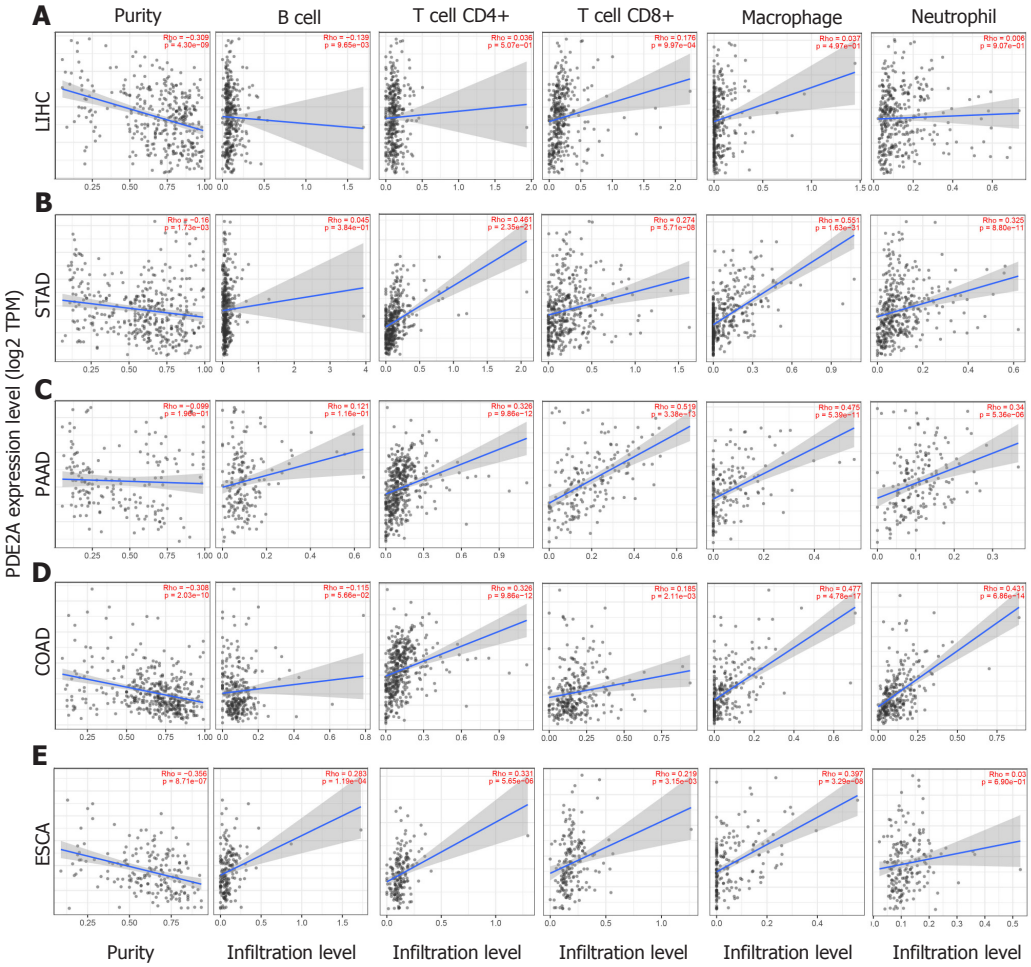

图 6　PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润的相关性. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

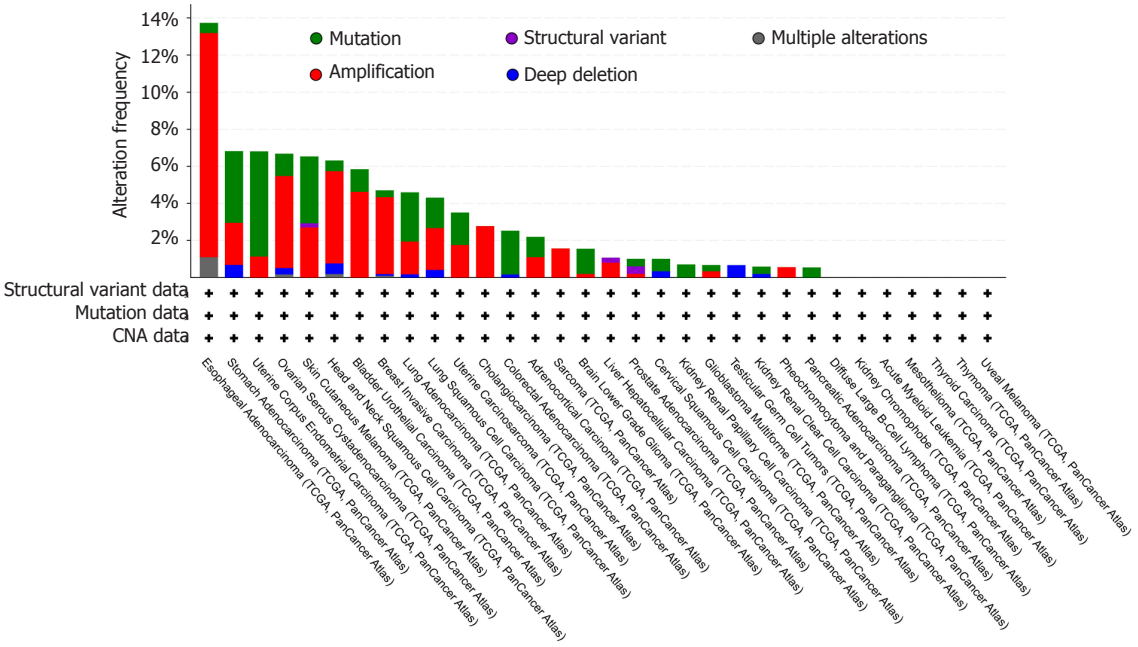

图 7　利用cBioPortal数据库分析不同TCGA肿瘤中*PDE2A*基因的遗传突变特征.

癌和食管癌患者呈低表达. 此外, PDE2A表达与不同消化系统肿瘤的免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. PDE2A可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗和预后标志物.

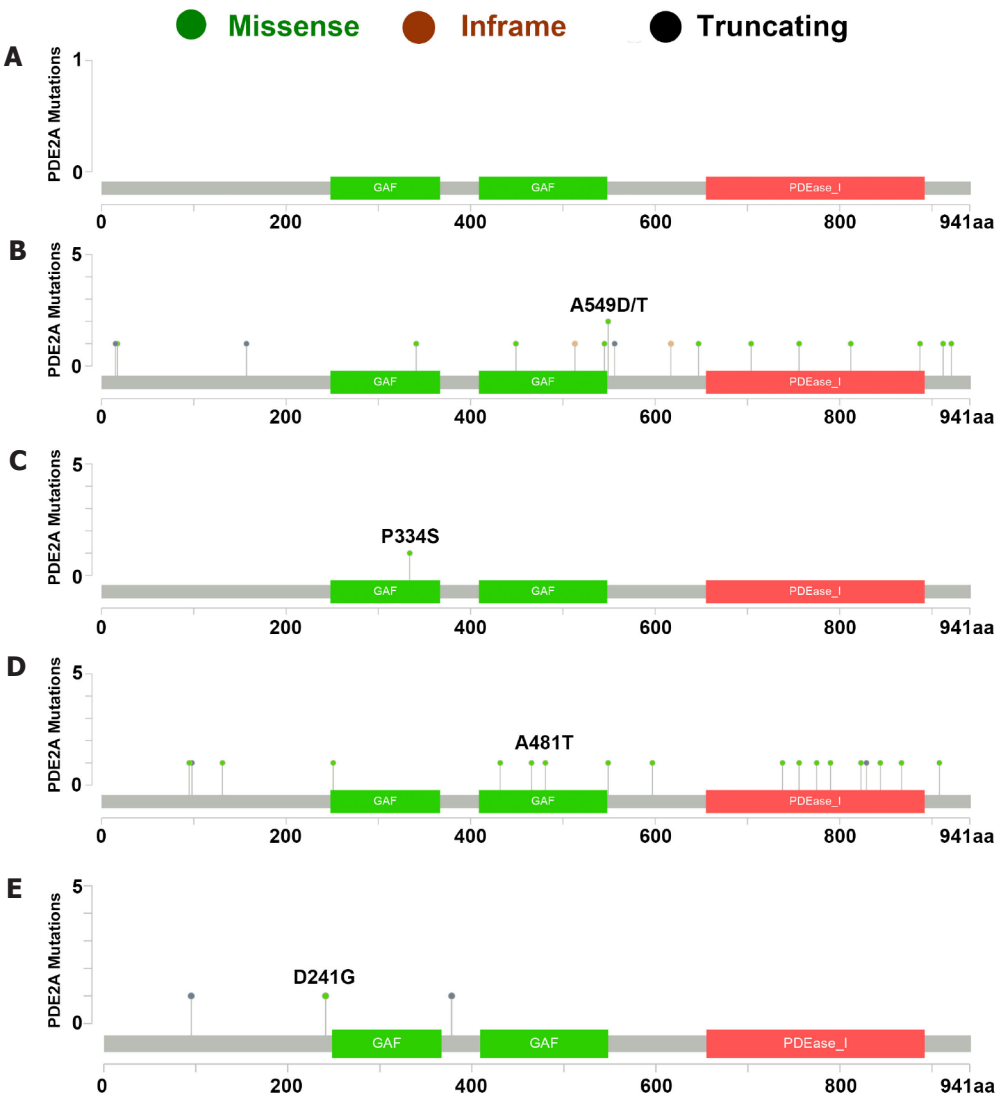

图 8　利用cBioPortal数据库分析消化系统肿瘤中*PDE2A*基因的遗传突变特征. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

文章亮点

实验背景

消化系统肿瘤的预后尚不理想. 生物标志物是肿瘤研究的重要方向之一, 探索新的消化系统肿瘤相关标志物十分必要.

实验动机

通过生物信息学探索PDE2A在消化系统肿瘤的潜在临床意义.

实验目标

探究PDE2A是否与消化系统肿瘤免疫浸润有关, 探索PDE2A是否影响消化系统肿瘤患者的预后.

实验方法

通过生物信息学分析PDE2A在不同消化系统肿瘤中的mRNA及蛋白表达. 探索PDE2A对消化系统肿瘤患者预后的影响. 分析PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润的相关性. 探索PDE2A在不同消化系统肿瘤的遗传突变情况.

实验结果

*PDE2A*基因的mRNA及蛋白在肝癌、胃癌和胰腺癌等消化系统肿瘤中呈低表达. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. PDE2A表达与不同消化系统肿瘤的免疫浸润有关. *PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变.

实验结论

*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者呈低表达且与免疫浸润有关.

展望前景

*PDE2A*基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗和预

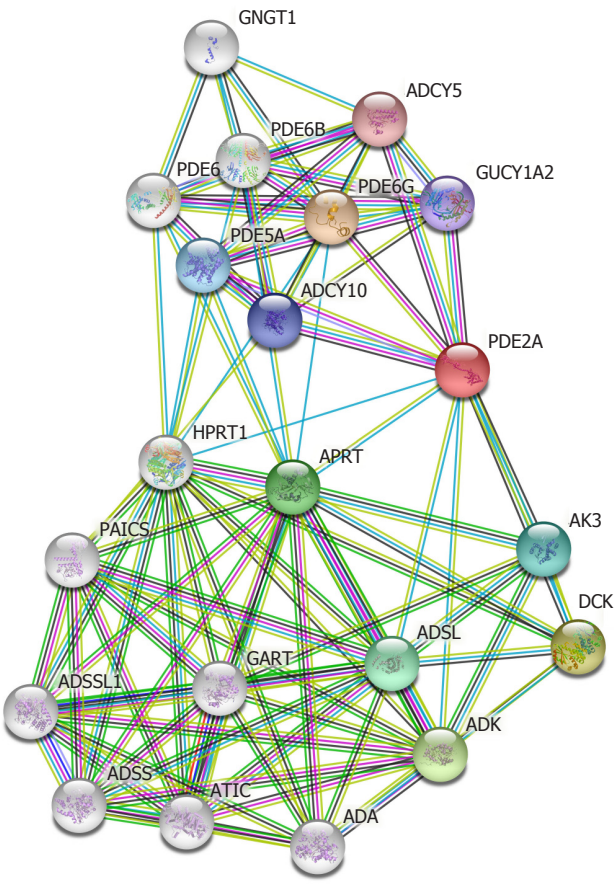

图 9　PDE2A的蛋白相互作用网络.

后标志物.

5　参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33 [PMID: 33433946 DOI: 10.3322/caac.21654]

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

3 Ye W, Luo C, Liu F, Liu Z, Chen F. CD96 Correlates With Immune Infiltration and Impacts Patient Prognosis: A Pan-Cancer Analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 634617 [PMID: 33680972 DOI: 10.3389/fonc.2021.634617]

4 Chen S, Yang M, Wang C, Ouyang Y, Chen X, Bai J, Hu Y, Song M, Zhang S, Zhang Q. Forkhead box D1 promotes EMT and chemoresistance by upregulating lncRNA CYTOR in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2021; 503: 43-53 [PMID: 33352248 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.046]

5 Doummar D, Dentel C, Lyautey R, Metreau J, Keren B, Drouot N, Malherbe L, Bouilleret V, Courraud J, Valenti-Hirsch MP, Minotti L, Dozieres-Puyravel B, Bär S, Scholly J, Schaefer E, Nava C, Wirth T, Nasser H, de Salins M, de Saint Martin A, Warde MTA, Kahane P, Hirsch E, Anheim M, Friant S, Chelly J, Mignot C, Rudolf G. Biallelic PDE2A variants: a new cause of syndromic paroxysmal dyskinesia. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1403-1413 [PMID: 32467598 DOI: 10.1038/s41431-020-0641-9]

6 Haidar Z, Jalkh N, Corbani S, Abou-Ghoch J, Fawaz A, Mehawej C, Chouery E. A Homozygous Splicing Mutation in PDE2A in a Family With Atypical Rett Syndrome. *Mov Disord* 2020; 35: 896-899 [PMID: 32196122 DOI: 10.1002/mds.28023]

7 Hiramoto K, Murata T, Shimizu K, Morita H, Inui M, Manganiello VC, Tagawa T, Arai N. Role of phosphodiesterase 2 in growth and invasion of human malignant melanoma cells. *Cell Signal* 2014; 26: 1807-1817 [PMID: 24705027 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.03.031]

8 Pan R, Zhu M, Yu C, Lv J, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, Hu Z, Chen Z, Li L, Shen H; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008-2013. *Int J Cancer* 2017; 141: 1315-1323 [PMID: 28593646 DOI: 10.1002/ijc.30825]

9 Kang X, Li W, Liu W, Liang H, Deng J, Wong CC, Zhao S, Kang W, To KF, Chiu PWY, Wang G, Yu J, Ng EKW. LIMK1 promotes peritoneal metastasis of gastric cancer and is a therapeutic target. *Oncogene* 2021; 40: 3422-3433 [PMID: 33883692 DOI: 10.1038/s41388-021-01656-1]

10 Yokota Y, Noda T, Okumura Y, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Murakami T, Umeshita K, Doki Y, Eguchi H. Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells. *Cancer Sci* 2021; 112: 1275-1288 [PMID: 33426736 DOI: 10.1111/cas.14807]

11 Peng QH, Wang CH, Chen HM, Zhang RX, Pan ZZ, Lu ZH, Wang GY, Yue X, Huang W, Liu RY. CMTM6 and PD-L1 coexpression is associated with an active immune microenvironment and a favorable prognosis in colorectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33579737 DOI: 10.1136/jitc-2020-001638]

12 Ding H, Xiong XX, Fan GL, Yi YX, Chen YR, Wang JT, Zhang W. The New Biomarker for Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (CESC) Based on Public Database Mining. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5478574 [PMID: 32351997 DOI: 10.1155/2020/5478574]

13 Feng G, Beilei Z, Caizhi C, Wen Z. Analysis of CASP12 diagnostic and prognostic values in cervical cancer based on TCGA database. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31804677 DOI: 10.1042/BSR20192706]

14 Gong W, Yang L, Wang Y, Xian J, Qiu F, Liu L, Lin M, Feng Y, Zhou Y, Lu J. Analysis of Survival-Related lncRNA Landscape Identifies A Role for LINC01537 in Energy Metabolism and Lung Cancer Progression. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31374807 DOI: 10.3390/ijms20153713]

15 黎华丽, 郑勇斌. 结直肠癌中CAR-T细胞免疫治疗的研究现状及展望. 中华实验外科杂志 2021; 38: 205-209 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200610-01204]

16 周艳召, 王征征, 李庆军, 陈勋, 朱瑞利, 杨楠木, 周进学. 肝细胞性肝癌免疫治疗研究进展. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 472-476 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20190127-00029]

17 Liu X, Wu S, Yang Y, Zhao M, Zhu G, Hou Z. The prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cell and immunomodulators in lung cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 55-61 [PMID: 28826097 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.003]

18 Duewell P, Steger A, Lohr H, Bourhis H, Hoelz H, Kirchleitner SV, Stieg MR, Grassmann S, Kobold S, Siveke JT, Endres S, Schnurr M. RIG-I-like helicases induce immunogenic cell death of pancreatic cancer cells and sensitize tumors toward killing by CD8(+) T cells. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1825-1837 [PMID: 25012502 DOI: 10.1038/cdd.2014.96]

科学编辑: 刘继红　制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1064-1070

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1064

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析

方家恒, 周 刚, 喻 玮, 陈 鑫, 孙倚天, 李国熊

方家恒, 周刚, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

喻玮, 国家传染病诊疗重点实验室, 国家传染病临床研究中心, 传染病诊疗协同创新中心, 浙江大学医学院第一附属医院 浙江省杭州市, 310006

方家恒, 住院医师, 研究方向为消化内科消化道早癌方向.

作者贡献分布: 此课题由李国熊、周刚、喻玮设计; 研究过程由周刚、方家恒、陈鑫、孙倚天操作完成; 研究所用分析工具由方家恒提供; 数据分析由李国熊、方家恒、喻玮完成; 本论文写作由方家恒、喻玮、陈鑫、孙倚天完成.

通讯作者: 李国熊, 主任医师, 310015, 杭州市温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. Liguoxiong_1963@163.com

收稿日期: 2021-05-12
修回日期: 2021-06-07
接受日期: 2021-07-27
在线出版日期: 2021-09-28

Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases

Jia-Heng Fang, Gang Zhou, Wei Yu, Xin Chen, Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li

Jia-Heng Fang, Gang Zhou, Xin Chen, Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Wei Yu, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, No.126 Wenzhou Road, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. Liguoxiong_1963@163.com

Received: 2021-05-12
Revised: 2021-06-07
Accepted: 2021-07-27
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

The high mortality rate of gastric carcinoma (GC) is becoming a serious public concern around the world. Gastric intraepithelial neoplasia (GIN) is believed to be the pre-invasive lesions of GC. Therefore, this study aimed to investigate the clinicopathological characteristics of GIN and explore the risk factors for gastric precancerous lesions.

AIM

To analyze the clinical and pathological characteristics of GIN and identify its risk factors, so as to better guide the clinical diagnosis and treatment of GIN.

METHODS

A total of 653 Chinese patients undergoing diagnostic gastroscopy at a single center from June 2010 to October 2020 were included. The demographic, endoscopic, and pathological characteristics were collected to identify the risk factors associated with GIN.

RESULTS

There were 536 cases with low-grade gastric intraepithelial neoplasia (LGIN) (82.08%) and 117 cases with high-grade gastric intraepithelial neoplasia (HGIN) (17.92%). The gastric antrum was the most common location for GIN lesions (58.35%). The incidence of GIN lesions > 2 cm in the HGIN group (27/117, 23.08%) was twice as high as that of the LGIN group (56/536, 10.45%). The positive rate of atrophy and intestinal metaplasia improved as the age increased among patients 50-80 years old and > 60 years old, respectively. In addition, no statistical difference was observed in *Helicobacter pylori* infection rate between the LGIN and HGIN groups (P = 0.162).

CONCLUSION

Advanced age, lesion located at the antrum, lesion size > 1 cm, and presence of atrophy or intestinal metaplasia in the gastric mucosa are risk factors for HGIN. LGIN patients with these risk factors are more likely to develop into HGIN. *H. pylori* infection has no statistical correlations with LGIN and HGIN.

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

Key Words: GIN; Gastric cancer; Atrophy; Intestinal metaplasia; *Helicobacter pylori* infection

Citation: Fang JH, Zhou G, Yu W, Chen X, Sun YT, Li GX. Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1064-1070

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1064.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1064

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)因其高死亡率已成为世界各国关注的严重健康问题. 目前临床上普遍认为胃黏膜上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)是胃癌的前期阶段. 因此, 本研究旨在探讨GIN的临床病理特点, 探讨影响GIN的相关因素.

目的

准确诊断和早期干预GIN是GC防治的重要组成部分之一, 本文研究并分析了GIN的临床及病理特点, 探讨影响GIN的相关因素, 以期更好的区分、指导两种GIN的临床诊断、治疗.

方法

收集2010-06/2020-10在我院内镜中心接受胃镜检查的653例患者. 收集所有患者一般情况、内镜下表现和病理学特征等数据, 以探索与GIN相关的危险因素.

结果

653例GIN患者中有胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)536例(82.08%), 胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)117例(17.92%). 胃窦是GIN病变最常发生的部位, 占58.35%(381/653). HGIN组患者中病变大小>2 cm的发生率(27/117, 23.08%)是LGIN组(56/536, 10.45%)的两倍多. 萎缩的发生率在50-79岁年龄组中, 肠化的发生率在>60岁年龄组中随年龄增长而提高. 此外, LGIN组和HGIN组之间的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率无明显统计学差异($P = 0.162$).

结论

当LGIN患者伴随高龄, 病变位于胃窦、大于1 cm和(或)伴随胃粘膜萎缩或粘膜肠化时, 更易发展为HGIN, 应给予更为积极的随访和治疗. 此外, *H. pylori*感染对LGIN、HGIN发生的影响或许有待商榷.

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

关键词: 胃黏膜上皮内瘤变; 胃癌; 萎缩; 肠化; 幽门螺杆菌感染

核心提要: 目前临床上对胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)、胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)的活检病理和内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后病理存在较大的差异, 因此如何早期准确地鉴别两者成为胃癌(gastric cancer, GC)防治的重点. 本文研究了较大样本量的胃黏膜上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)患者, 发现当LGIN伴随高龄、病变位于胃窦、病灶大于1 cm、萎缩、肠化时更易发展为HGIN.

文献来源: 方家恒, 周刚, 喻玮, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊. 胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1064-1070

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1064.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1064

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)分别是全球男性和女性癌症死亡的第三和第五大原因[1]. 2017年, 全球大约有100万GC新病例, 其中约有782700例因GC死亡[2]. 东亚、东欧和拉丁美洲部分地区的发病率最高, 在非洲最低[2]. 有研究表明[3,4], 胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)和胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)的5年GC发生率在17%到30%之间. 因此, 我们越来越需要了解GC癌前阶段的临床、病理特点. 有文献表明[5], 胃黏膜上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)的病理诊断对选择适当的治疗方案很重要.

鉴于HGIN癌变率较高, 早期内镜干预或手术治疗已被广泛接受. 然而, 对于LGIN患者治疗方案的选择存在争议[6-8]. Jung等[7]发现LGIN可以逆转, 很少会发展为HGIN或GC. 因此, 他们支持选择药物治疗与内镜随访相结合. 然而, Choi等[8]发现11.8%的胃黏膜低度异型增生的患者在接受胃黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后病理证实为HGIN或GC. 因此他们支

持对LGIN患者选择ESD或外科手术切除病变. 综上, LGIN的治疗方案还未形成统一的认识. 因此, 本研究比较LGIN、HGIN的临床病理特点, 以期更好的区分、指导两种GIN的临床诊断、治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究为在我院进行的一项回顾性研究. 研究人群包括2010-06/2020-10期间在我院内镜中心诊断为GIN的患者. 本研究符合人体试验伦理学标准, 并得到本院伦理委员会的批准. GIN的诊断标准符合2000年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)国际标准[9]. 所有患者一般情况、内镜下表现和病理学特征和其他相关信息均从医院信息系统检索或与患者联系后获得.

1.2 方法 所有内镜操作和病理诊断均由两位经验丰富的资深医生完成. 研究中收集所有患者胃镜下活检部位的颜色、大小、形态等信息. 病变形态根据巴黎内镜分类日本胃癌协会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)的建议进行分类[10].

研究中, 对所有活检组织用HE染色后使用普通光学显微镜进行组织学观察, 根据修订的维也纳胃肠道上皮内瘤变病变分类[11], 将所有样本进一步分为LGIN组和HGIN组. 对活检组织进行亚甲蓝染色后观察, 如在胃小凹或腺腔内发现呈弯曲的短杆状、S形或C形细菌则判定为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染阳性.

统计学处理 使用*t*检验或Mann-Whitney *U*检验评估连续变量. 分类变量采用χ^2检验. 连续变量的结果表示为平均数±标准差(mean±SD), $P<0.05$被认为具有统计学意义. 数据分析采用SPSS 25.0 IOS版本进行.

2 结果

2.1 患者一般情况 653例GIN患者中, LGIN 536例(82.08%), HGIN 117例(17.92%)(图1). 其中, 男性448例, 女性205例. 中位年龄为65岁(26-92岁). GIN患者按年龄分为青年组: <49岁(99/653, 15.16%); 中年组: 49-59岁(203/653, 31.09%); 老年组: >60岁(351/653, 53.75%). 各年龄组间差异有统计学意义($P<0.001$).

2.2 内镜下特征 最常见的病变部位为胃窦(381/653, 58.35%), 其次是多部位(173/653, 26.49%)、胃角(71/653, 10.87%)、胃体(28例, 4.29%)(表1、图1). 如图1所示, 544例患者胃黏膜病变表现为0-IIa型(84.84%). 其在LGIN和HGIN分别为452例和92例(在LGIN、HGIN中分别占比84.33%、78.63%). 我们根据病变大小对患者进行分类. 653例中, GIN病变<1 cm者309例(47.32%). 261例GIN病变位于1-2 cm(39.97%). GIN病变>2 cm者83例(12.71%). 536例LGIN中, 三种病变大小的发生率分别为54.85%(294/536)、34.70%(186/536)、10.45%(56/536). 117例HGIN中, 三种病变大小的发生率分别为12.82%(15/117)、64.10%(75/117)、23.08%(27/117). 值得注意的是, 病变大小>2 cm(83/653, 12.71%)的患者例数远远小于≤2 cm的两个组患者例数. 而HGIN组中病变>2 cm的发生率(27/117, 23.08%)是LGIN组(56/536, 10.45%)的两倍多.

2.3 病理特征 在LGIN患者中, 萎缩占73.88%(396/536), 而在HGIN的患者中, 萎缩占54.70%(64/117)(表2). 此外, 在50-80年龄组>60随年龄组中, 萎缩的阳性率随着年龄的增长而提高(表2). LGIN组和HGIN组肠上皮化生发生率分别为79.85%(428/536)和51.28%(60/117)(表2). 共有178例患者确诊为*H. pylori*感染. 但LGIN组(26.12%)和HGIN组(32.48%)的感染率无统计学差异($P=0.162$).

3 讨论

目前, 临床上广泛认同GC的发生发展过程会经历一系列基因突变和细胞转化[12]. 研究表明, 38%-40%的LGIN病例可以逆转, 19%-28%的病例会维持LGIN状态, 0%-15%的病例转变为HGIN, 10%的病例将发展为GC[3,13]. 然而, 对于HGIN患者, 5%可以恢复, 14%的患者保持HGIN, 81%-85%的患者发展为GC[3]. 因此, 准确诊断和早期干预GIN是非常重要的. 本研究收集并分析了653例GIN患者的一般情况、内镜下表现和病理学特征, 为进一步了解GIN的发展提供了更多的信息. 经分析, 我们发现年龄、病变部位、病变大小、是否发生了萎缩和肠化生是鉴别LGIN和HGIN的相关因素.

本研究中, 两组GIN患者中均为男性更多见(表1, 图1). 这或许是男性有较大的生活压力、大强度的工作方式、更少的休息时间、经常吸烟饮酒等不健康的生活习惯导致的身体内环境紊乱, 从而增加了胃黏膜病变的机率. 统计结果显示, 在不同性别患者中, LGIN的发生率均高于HGIN的发生率, 两者均无明显相关性. 从年龄方面分析, GIN可以发生于26岁以上的任何年龄层人群, 而中老年人罹患GIN较多, 在HGIN组中尤为明显, $P<0.01$. 这可能是因为: (1)随着年纪的增长, 老年人的免疫能力逐渐下降; (2)老年人抑制肿瘤能力下降, 加上不良的生活习惯, GC及其癌前病变的发生几率大大增加; (3)表皮生长因子和血管内表皮生长因子被证实与人体胃黏膜修复过程密切相关[14], 而老年人的上述两种因子远远低于年轻人[15], 因此其胃黏膜受损后不易修复, 更易进展为严重的病变.

如表1和图1所示, LGIN患者的病变多发生在胃窦(61.94%), HGIN患者的病变多发生在胃窦(41.88%)及多部位(34.19%)(表1). 随着GIN的进展, 病变在胃近段(胃

表 1　653例GIN患者的一般特征、内镜下表现及病理特点

	LGIN (536例)	HGIN (117例)	χ^2	*P*值
性别			1.082	0.298
男	363 (55.59%)	85 (13.02%)		
女	173 (26.49%)	32 (4.90%)		
年龄[a]			22.537	<0.001
<49	93 (14.24%)	6 (0.92%)		
49–59	177 (27.11%)	32 (4.90%)		
≥60	266 (40.74%)	85 (13.02%)		
病变部位[a]			29.562	<0.001
胃角	57 (10.63%)	14 (11.97%)		
胃体	14 (2.61%)	14 (11.97%)		
胃窦	332(61.94%)	49 (41.88%)		
多部位	133(24.81%)	40 (34.19%)		
病变分型			2.241	0.134
0–IIa	452 (84.33%)	92 (78.63%)		
其它0型病变	84 (15.67%)	25 (21.37%)		
病变大小[a]			68.673	<0.001
<1 cm	294 (54.85%)	15 (12.82%)		
1 cm–2 cm	186 (34.70%)	75 (64.10%)		
>2 cm	56 (10.45%)	27 (23.08%)		
萎缩[a]			16.968	<0.001
萎缩	396 (73.88%)	64 (54.70%)		
非萎缩	140 (26.12%)	53 (45.30%)		
肠化[a]			41.509	<0.001
肠化	428 (79.85%)	60 (51.28%)		
非肠化	108 (20.15%)	57 (48.72%)		
H. pylori			1.959	0.162
阳性	140 (26.12%)	38 (32.48%)		
阴性	396 (73.88%)	79 (67.52%)		

LGIN组 *vs* HGIN组, [a]*P*<0.05. GIN: 胃黏膜上皮内瘤变; LGIN: 胃黏膜低级别上皮内瘤变; HGIN: 胃黏膜高级别上皮内瘤变. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

窦)的发生率逐渐下降(LGIN: 61.94%, HGIN: 41.88%), 而在胃近段(胃角、胃体、胃多部位)的发生率有所升高. 病变部位的分布在LGIN和HGIN之间比较有统计学意义. 这与Sun等[16]研究结果相似: 随着GIN的发展, 病变部位逐渐由胃较为远端的部位向近端转移. 此外, 我们发现在GIN病例中, 0-IIa型病变的患者数量远远多于其他0型病变的患者. 而LGIN组0-IIa型病变发生率(71.18%)与HGIN组(78.63%)基本相似, 无统计学意义.

有研究表明, 胃黏膜病变直径超过1 cm是发生HGIN的独立危险因素, 对其发生有预测作用, 此时内镜下黏膜切除(endoscopy mucosal resection, EMR)可以有效干预LGIN进展为HGIN[17]. 因此本次研究中我们选择将病灶大小分为<1 cm、1 cm-2 cm、>2 cm三个组. 结果显示, 病变大小这一因素在LGIN和HGIN之间有较大的差异(*P*<0.001)(表1). 崔建芳等[18]对98例GIN患者切除病灶后将活检组织标本与手术标本的病理结果进行比较, 发现病灶>2 cm时, 活检与内镜切除病理差异较大, 与我们的研究结果不谋而合. 因此病灶大小或许对我们评估GIN的发展有指导意义, 临床医师可通过在内镜下初步评估病变的大小, 以便给予患者更为个体化的治疗方案, 如对>2 cm的病灶建议早期内镜下切除.

目前临床上普遍认为, 胃黏膜萎缩与GIN的发生发展密切相关[16]. 同时, 对一些胃黏膜萎缩病变的早期切除对预防胃黏膜肠化、甚至GC的发生至关重要[19]. Fassan等[20]回顾研究了129例GIN患者, 他们的结果表明不同程度的胃黏膜萎缩可能有助于决定不同患者的随访策略. 在我院的653例病例中, LGIN组胃粘膜萎缩发生率(73.88%)高于HGIN组(54.70%), 差异有统计学意义. Lahner等[21]认为萎缩性胃炎是GC和I型胃良性肿瘤的前期, 与本次统计的结果相同. 值得注意的是, 如表1所示,

表 2　不同年龄组间肠化、萎缩在LGIN、HGIN间相关关系的统计

年龄组 (岁)	LGIN(536例)	HGIN(117例)	χ^2	*P*值	LGIN(536例)	HGIN(117例)	χ^2	*P*值
	萎缩				肠化			
20–39	18 (48.65%)	1 (100%)	1.03	0.311	17 (45.95%)	0 (0.00%)	41.51	<0.001
40–49	34 (60.71%)	5 (100%)	3.07	0.080	38 (67.86%)	3 (60.00%)	0.83	0.362
50–59	129 (72.88%)	14 (53.85%)	3.95	0.047	146 (82.49%)	6 (23.08%)	0.13	0.720
60–69	142 (81.14%)	17 (53.13%)	11.92	0.001	149 (85.14%)	11 (34.38%)	42.53	<0.001
70–79	55 (84.62%)	18 (50.00%)	13.86	<0.001	57 (87.69%)	25 (69.44%)	39.73	<0.001
>80	18 (69.23%)	9 (52.94%)	1.167	0.28	21 (80.77%)	15 (88.24%)	5.05	0.025

LGIN组 *vs* HGIN组. GIN: 胃黏膜上皮内瘤变; LGIN: 胃黏膜低级别上皮内瘤变; HGIN: 胃黏膜高级别上皮内瘤变.

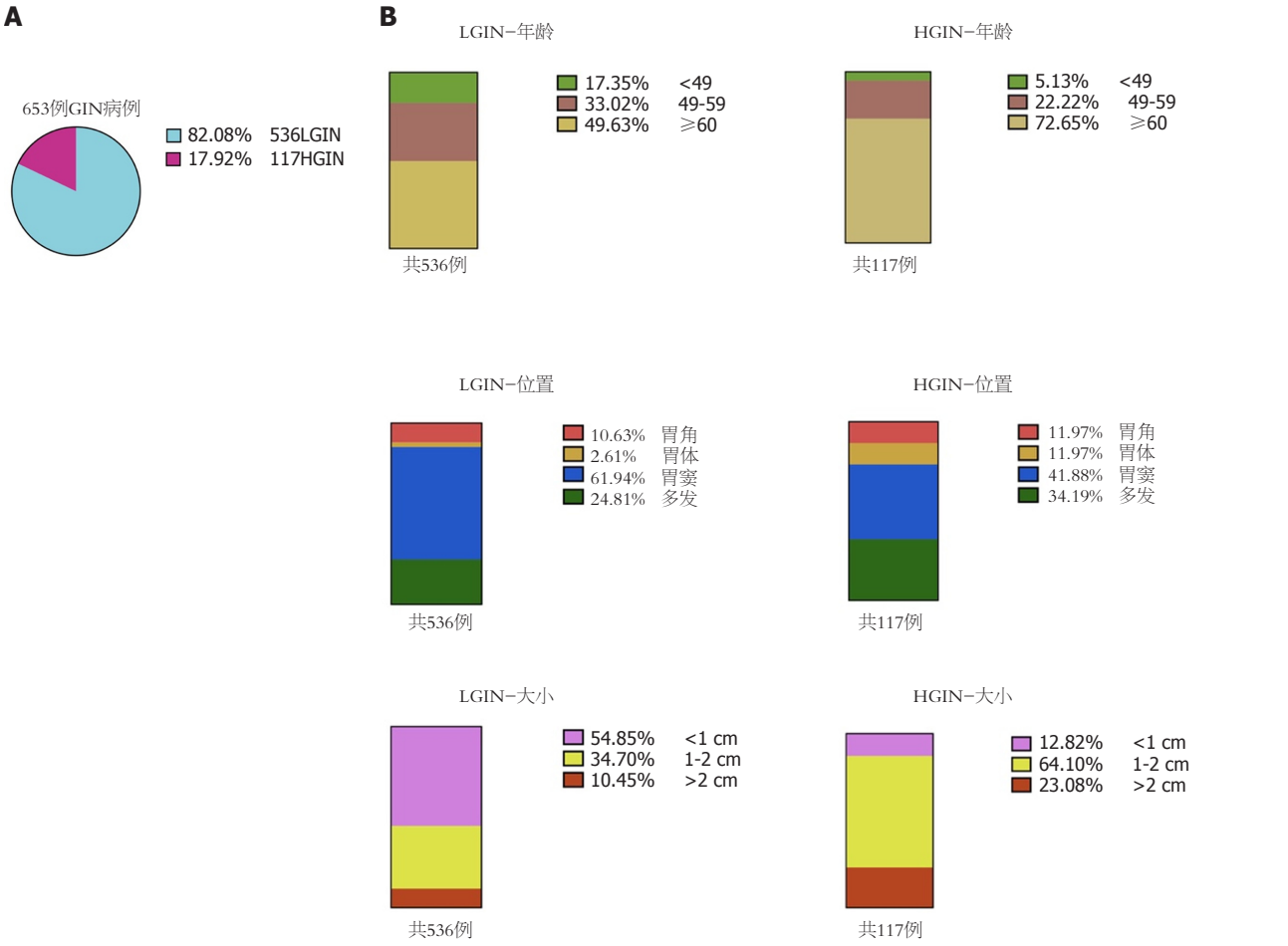

图 1　653例GIN患者年龄、病变位置、病变大小分布图. A: 653例GIN患者构成比分布图; B: 两组GIN患者的年龄、病变位置、大小构成比分布图. LGIN组 *vs* HGIN组. GIN: 胃黏膜上皮内瘤变; LGIN: 胃黏膜低级别上皮内瘤变; HGIN: 胃黏膜高级别上皮内瘤变.

LGIN患者中胃黏膜萎缩的发生率(73.88%)远比HGIN患者(54.7%)高; LGIN患者中发生胃黏膜萎缩的人数比例远大于非胃黏膜萎缩的人数比例(26.12%), HGIN患者中的发生胃黏膜萎缩的人数比例与非萎缩的人数比例(45.30%)相近. 这与前述胃黏膜萎缩是属于癌前病变, 其发生预示着上皮内瘤变的发生发展的假设相违背. 因此, 我们对653例患者按年龄分组进一步统计分析(表2). 分析后我们发现, 除50-59岁组、60-69岁组、70-79岁组外, 胃黏膜萎缩在其余各年龄组的LGIN和HGIN之间无统计学差异. 这表明了在某些年龄段中萎缩或许不能作为预判GIN发生发展的重要指标. 为了进一步佐证, 我们查阅了胃黏膜萎缩、GIN和GC的病理学定义. 病理学提示胃黏膜萎缩的形态学表现主要是固有腺体数量上的减少, 而GIN的表现主要为腺体结构的异常, 细胞分裂象以

及细胞核的变化. GC则主要为细胞形态学的变化, 有或没有腺管结构. 纵观LGIN进展为GC的过程中, 与腺体数量并无明显相关性, 这也从侧面佐证了萎缩或许与GIN的发生发展无明显相关性这一结果. 由此推测, 我们认为胃黏膜萎缩与GIN之间在非老年阶段(20-49岁年龄组)可能并无明显相关关系.

Shimoyama等[22]研究阐述, 肠化的出现与肠型GC的发生密切相关. 本研究结果显示: LGIN患者中有65.54%(428/653)有肠化生, 而HGIN患者中仅有51.28%(60/117). 因此, 我们还进一步对胃粘膜肠化的GIN患者进行了进一步年龄分组分析(表2). 分析后我们发现, LGIN患者更易伴随肠化的发生, 随着GIN的发生发展, 伴随肠化发生的可能性逐渐减小, 在20-39岁组、60-岁年龄组中, 两者间有差异. 这表明GIN的发生或许与年龄相关. 当≥60岁时, 人们更易患上GIN, 而非一定是由于发生了肠化才发生GIN. Kim等[23]观点佐证了这一点: GIN来自胃上皮细胞或是胃上皮肠化, 而非仅来自于胃上皮肠化. 综上, 或许我们应该更注意大于60岁、伴有肠化的GIN患者的随访, 并综合评估后给予他们较为积极的治疗.

临床上普遍认为*H. pylori*感染与GC的发生发展密切相关[19,24]. 然而, 在本研究中, LGIN患者的*H. pylori*感染率为26.12%(140 / 536), HGIN中*H. pylori*感染率为32.48%(38 / 117), 两者相近; 表1显示*H. pylori*的感染在LGIN、HGIN之间无相关性. Rugge等人[25]发现根除幽门螺杆菌对消除肿瘤进展风险几乎没有帮助, 从侧面支持我们的结论. Nguyen等人[26]进行了一项回顾性队列研究, 结果显示感染*H. pylori*的患者患非贲门型胃腺癌的几率较低, 并且随着时间的推移而减少, 与本研究的结果吻合. LGIN、HGIN患者中*H. pylori*感染率基本相似, 我们可以认为*H. pylori*或许并不是一个可以区分LGIN和HGIN的独立因素. Howden[27]认为根除*H. pylori*感染是众多降低GC风险的预防手段之一, 但不是唯一且重要的一项. 所有这些研究的结果都告诉我们, 或许*H. pylori*感染对GIN的发生的影响并没有我们认为的那么深远.

虽然病理检查是诊断GIN的金标准, 但由于活检部位、活检组织大小、临床医生的病理诊断能力、幽门螺杆菌感染后胃黏膜急性炎症等原因, 存在一定的局限性和盲目性[13,28]. 此外, LGIN患者的转归可能多样化. 因此, 临床医生应综合评价其临床和病理特征, 以便准确诊断和进一步治疗.

4 结论

综上所述, 当LGIN患者伴随高龄, 病变位于胃窦、大于1 cm和(或)伴随胃粘膜萎缩或粘膜肠化时, 更易发展为HGIN, 应给予更为积极的随访和治疗. 胃黏膜萎缩的出现在20-49、80-岁年龄段可能并不能做为预判GIN发展的独立因素. 今后我们还会进行更多的前瞻性随机对照临床试验以检验疗效和判断对临床结果的影响.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)因其恶性程度高、发现晚、预后差而成为了在临床上被认为是众多癌症中较为严重的癌症. 因其在全球范围内高发, 如何更好地防治成了一项重要课题. GIN作为GC的癌前病变也自然的成为了研究热点.

实验动机

目前临床上对胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)、胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)的诊断以及进一步的治疗仍存在一定的争议. 有较多内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后标本病理为HGIN的患者在内镜中活检病理诊断为LGIN, 影响着我们对HGIN的诊治以及进一步对GC的预防.

实验目标

本研究收集了653例GIN患者, 研究并统计分析了其临床、病理特点, 以期从患者一般情况、内镜下表现、病理特点等多方面寻找出鉴别LGIN、HGIN的影响因素, 从而更好的指导临床.

实验方法

本研究收集了2010-06/2020-10在我院内镜中心接受胃镜检查的653例患者的一般情况、内镜下表现、病理等信息, 使用*t*检验或Mann-Whitney *U*检验评估连续变量、χ^2检验评估分类变量. 最后得出了多项在LGIN、HGIN间有差异的临床、病理特点.

实验结果

GIN病变最常发生的部位是胃窦. HGIN组患者中病变大小>2 cm的发生率是LGIN组的两倍多. 萎缩的发生率在50-79岁年龄组中, 肠化的发生率在>60岁年龄组中随年龄增长而提高. 此外, LGIN组和HGIN组之间的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率无明显统计学差异($P = 0.162$).

实验结论

当LGIN患者伴随高龄, 病变位于胃窦、大于1 cm和(或)伴随胃粘膜萎缩或粘膜肠化时, 更易发展为HGIN, 应给予更为积极的随访和治疗. 此外, *H. pylori*感染对LGIN、

HGIN发生的影响或许有待商榷.

展望前景

今后我们还会进行更多的前瞻性随机对照临床试验以检验疗效和判断对临床结果的影响. 同时, 我们也会积极从分子层面寻找合适的鉴别指标.

5 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]

2 American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2018

3 de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]

4 Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, Pennelli G, Farinati F; Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED). The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003; 52: 1111-1116 [PMID: 12865267 DOI: 10.1136/gut.52.8.1111]

5 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106 DOI: 10.1136/gut.51.1.130]

6 Kim JW, Jang JY. Optimal management of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 396-402 [PMID: 25901219 DOI: 10.4253/wjge.v7.i4.396]

7 Jung MK, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Bae HI. Endoscopic characteristics of gastric adenomas suggesting carcinomatous transformation. *Surg Endosc* 2008; 22: 2705-2711 [PMID: 18401651 DOI: 10.1007/s00464-008-9875-2]

8 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim S, Cho M. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1218-1225 [PMID: 22839759 DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.988]

9 魏玉霞. 慢性萎缩性胃炎近10年中医文献研究. 北京中医药大学 2012

10 Workshop PI. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-S43 [PMID: 14652541 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x]

11 Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol* 2001; 36: 445-456 [PMID: 11480788 DOI: 10.1007/s005350170067]

12 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]

13 Nishida T, Tsutsui S, Kato M, Inoue T, Yamamoto S, Hayashi Y, Akasaka T, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Treatment strategy for gastric non-invasive intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic biopsy. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 93-99 [PMID: 22180842 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.93]

14 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋. 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1768-1770 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.14.029]

15 王志红, 余玲, 张静芳, 鲍德明, 赵敏, 陈正徐, 杨善峰, 石振旺, 代多珍, 肖强. EGF、VEGF在老年人胃溃疡中的表达及其与溃疡愈合的关系. 中华全科医学 2012; 10: 187-189

16 Sun SB, Chen ZT, Zheng D, Huang ML, Xu D, Zhang H, Wang P, Wu J. Clinical pathology and recent follow-up study on gastric intraepithelial neoplasia and gastric mucosal lesions. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1597-1601 [PMID: 24627924 DOI: 10.5754/hge.13340]

17 Min BH, Kim KM, Kim ER, Park CK, Kim JJ, Lee H, Lee JH, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, Rhee JC. Endoscopic and histopathological characteristics suggesting the presence of gastric mucosal high grade neoplasia foci in cases initially diagnosed as gastric mucosal low grade neoplasia by forceps biopsy in Korea. *J Gastroenterol* 2011; 46: 17-24 [PMID: 20676900 DOI: 10.1007/s00535-010-0289-2]

18 崔建芳, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 郭涛, 周炜洵, 陆星华. 胃上皮内瘤变内镜活组织检查与内镜切除标本病理结果差异分析. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 30-33

19 胡柯峰, 叶国良, 郑拓, 张新军, 王伯军, 盛红. 胃黏膜活检低级别上皮内瘤变的转归及其与早期胃癌的关系. 浙江医学 2014; 2: 134-136

20 Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Nitti D, Zagonel V, Genta RM, Rugge M. Lesions indefinite for intraepithelial neoplasia and OLGA staging for gastric atrophy. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 727-732 [PMID: 22523210 DOI: 10.1309/AJCPEU41HTGXSJDQ]

21 Lahner E, Esposito G, Pilozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, Annibale B. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 856-865 [PMID: 25645880 DOI: 10.3109/00365521.2015.1010570]

22 Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Nakaji S, Munakata A. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with Helicobacter pylori. *Virchows Arch* 2000; 436: 585-587 [PMID: 10917173 DOI: 10.1007/s004289900179]

23 Kim S, Haruma K, Ito M, Sasaki A, Masuda H, Ohta M, Manabe N, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M. Magnifying video endoscopy is useful to diagnose histological gastritis - Applicable to the estimation of Helicobacter pylori eradication. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 53: AB213 [DOI: 10.1067/mge.2001.113917]

24 Yu Y, Fang C, Peng C, Shen S, Xu G, Sun Q, Li L, Su C, Zou X. Risk factors for gastric intraepithelial neoplasia in Chinese adults: a case-control study. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2605-2613 [PMID: 30147361 DOI: 10.2147/CMAR.S166472]

25 Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, Zorzi M, Pretis G, Graham DY, Genta RM. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2019; 68: 11-17 [PMID: 29306868 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314600]

26 Nguyen TH, Mallepally N, Hammad T, Liu Y, Thrift AP, El-Serag HB, Tan MC. Prevalence of Helicobacter pylori Positive Non-cardia Gastric Adenocarcinoma Is Low and Decreasing in a US Population. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2403-2411 [PMID: 31728790 DOI: 10.1007/s10620-019-05955-2]

27 Howden CW. One Step Forward But Room for Improvement in Reducing Risk of Gastric Cancer by Curing Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterology* 2020; 158: 466-467 [PMID: 31730770 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.008]

28 吴云林. 早期胃癌的临床筛查及治疗. 外科理论与实践 2005; 10: 401-403

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1071-1076

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1071

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胆道出血6例临床分析及文献复习

王 寰, 郝燕蒙, 杨 爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李 婷, 王伟岸

王寰, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 王伟岸, 解放军总医院第三医学中心消化内科 北京市 100039.

王寰, 主治医师, 消化内镜诊治.

作者贡献分布: 此课题由王寰设计; 内镜操作由王寰、林栋雷、王晓枫完成; 资料收集由郝燕蒙、杨爽完成; 图片整理由曹金华、李婷完成; 数据分析由王寰完成; 本论文写作由王寰完成; 文章修改及审阅由王伟岸完成.

通讯作者: 王伟岸, 博士, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 解放军总医院第三医学中心消化内科. wwa66@tom.com

收稿日期: 2021-05-17
修回日期: 2021-06-07
接受日期: 2021-06-28
在线出版日期: 2021-09-28

Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review

Huan Wang, Yan-Meng Hao, Shuang Yang, Xiao-Feng Wang, Dong-Lei Lin, Ting Li, Wei-An Wang

Huan Wang, Yan-Meng Hao, Shuang Yang, Xiao-Feng Wang, Dong-Lei Lin, Ting Li, Wei-An Wang, Department of Gastroenterology, The Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Wei-An Wang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third Medical Center of PLA General Hospital, No. 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. wwa66@tom.com

Received: 2021-05-17
Revised: 2021-06-07
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Hemobilia is a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. Diagnosis and treatment of hemobilia can be difficult and challenging.

AIM

To explore the causes of and treatment methods for hemobilia to improve its diagnosis and treatment.

METHODS

The clinical data, causes of bleeding, and treatment methods for six patients with hemobilia diagnosed at our hospital from 2014 to 2018 were analyzed, and the relevant literature was reviewed to summarize the diagnosis and treatment processes of hemobilia.

RESULTS

Of the six patients with hemobilia (including two females; mean age, 54.2 years), two had tumor lesions, one had gallbladder stones, one had gallbladder pseudoaneurysm, one underwent liver transplantation previously, and one had biliary tract infection; two were treated by surgery, one underwent endoscopic treatment, one underwent vascular intervention, and two were pharmacologically treated; five were cured, and one died from hemorrhagic shock.

CONCLUSION

Diagnosis and treatment of hemobilia are difficult and challenging. Improving the understanding of hemobilia, timely and meticulous examination, and reasonable selection of treatment methods are the keys to improving the diagnosis and treatment of hemobilia.

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

Key Words: Hemobilia; Endoscopy; Diagnosis; Treatment

Citation: Wang H, Hao YM, Yang S, Wang XF, Lin DL, Li T, Wang WA. Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1071-1076
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1071.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1071

摘要

背景

胆道出血是上消化道出血的少见病因, 胆道出血诊治是困难及具有挑战性的.

目的

探讨胆道出血的原因及处理方法, 提高胆道出血诊治水平.

方法

分析我院2014-2018年确诊的6例胆道出血患者的临床资料、出血原因及其治疗方法, 并进行相关文献复习, 总结出胆道出血的诊治流程.

结果

胆道出血患者6例, 男性4例, 女2例, 26-68岁, 平均年龄54.2岁. 其中肿瘤病变2例, 胆囊结石1例, 胆囊假性动脉瘤1例; 肝移植术后1例; 胆道感染1例. 外科手术治疗2例, 内镜下治疗1例, 血管介入治疗1例; 内科保守治疗2例. 治愈5例, 失血性休克死亡1例.

结论

胆道出血诊治是困难及具有挑战性, 提高对胆道出血的认识, 及时细致的检查和合理选择处理方式, 是提高胆道出血诊治水平的关键.

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

关键词: 胆道出血; 内镜; 诊断; 治疗

核心提要: 胆道出血是上消化道出血的少见病因, 临床上仅22%-35%的病例表现为典型Quincke's三联征, 胆道出血诊治是困难及具有挑战性. 本门通过总结6例胆道出血诊治经验及结合文献, 提出胆道出血诊治流程, 以期提高胆道出血的诊治水平.

文献来源: 王寰, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 王伟岸. 胆道出血6例临床分析及文献复习. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1071-1076

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1071.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1071

0 引言

胆道出血是上消化道出血的少见病因, 出血可源于在胆管、胆囊、胰腺及壶腹部任何部位. 常表现为梗阻性黄疸、右上腹痛、显性或隐形消化道出血, 临床上称为Quincke's三联征, 但仅22%-35%的病例表现为这种三联征.多数胆道出血出血量少, 并多自发停止出血, 大量出血表现为呕血或黑便, 胆道出血有时为间歇性的, 内镜检查往往找不到出血部位, 容易延误诊断, 错失治疗时机[1]. 因此及时的做出胆道出血的临床诊断, 是胆道出血诊治成功的关键. 本文总结我中心6例胆道出血诊治经验及结合文献进行分析, 以提高胆道出血诊治水平.

1 材料和方法

1.1 材料 对2014-09/2018-06解放军总医院第三医学中心消化内镜室明确诊断的胆道出血6例患者. 6例胆道出血患者均为住院病人, 其中男性4例, 女性2例, 26-68岁, 平均年龄54.2岁. 详见表1. 本研究通过伦理委员会审查.

1.2 方法 对明确诊断的胆道出血6例患者的一般资料、临床表现、实验室检查、内镜检查情况、治疗选择及治疗效果等情况进行分析; 同时与国外资料进行比较.

统计学处理 所有数据统计分析使用SPSS软件.

2 结果

2.1 临床表现 6例胆道出血患者有2例出现Quincke's三联征; 2例临床表现为梗阻性黄疸和消化道出血; 1例表现为右上腹痛和消化道出血; 1例表现为右上腹痛. 6例胆道出血患者4例为黑便; 1例呕血; 1例无明显消化道表现, 只是在内镜检查时发现胆道出血. 详见表1.

2.2 病因与诊断 6例胆道出血患者2例为肿瘤病变, 其中1例为胆管肿瘤, 1例为转移性肝脏肿瘤; 1例为胆囊结石; 1例为胆囊假性动脉瘤; 1例为肝移植术后, 考虑动脉血管损伤, 1例为胆道感染, 考虑壶腹部肿瘤引起的胆道内感染. 6例胆道出血患者从入院到明确诊断所需时间1-13 d, 中位数为5.5 d. 明确诊断所需内镜检查次数最多为4次, 为3次胃镜和1次胶囊内镜. 最少为1次胃镜. 胆囊假性动脉瘤在诊断胆道出血过程最长, 内镜检查次数最多, 其血红蛋白及胆红素变化(图1).

2.3 处理方法及效果 6例患者中2例外科胆囊切除手术治疗; 1例内镜下治疗; 1例血管介入治疗; 2例内科保守治疗. 5例治疗成功, 1例肝移植手术后因胆道出血量大, 血管介入治疗失败死亡. 详见表1

3 讨论

文献报道胆道出血最早可追溯到1654年, Glisson报道一因外伤致消化道大出血死亡病例, 尸检显示是肝脏撕裂导致胆道系统出血. 1777年, Portal最早报道死前明确诊断后经尸检证实的胆道出血病例. 1871年Quincke总结了胆道出血的临床特征[2]: 右上腹痛、梗阻性黄疸和消化道出血, 现在称为Quincke's三联征[3]. 20世纪初文献开始包含了各种类型胆道出血报告, 但是直到1948年, Sandblom才提出"胆道出血(Hemobilia)"一词[4].

胆道出血的病因包括医源性、创伤性、肝胆肿瘤

表 1　6例胆道出血的患者的临床资料

临床资料	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
性别	男	男	男	女	女	男
年龄(岁)	63	26	68	47	65	56
WBC($\times 10^9$/L)	3.06	2.92	4.51	2.18	2.96	2.1
Hb(g/L)	97	77	139	65	88	72
T-bil(umol/L)	146.9	276.8	11.1	81.1	226.3	18.2
D-bil(umol/L)	108.5	209.3	3.2	65.8	144.9	7
PLT($\times 10^9$/L)	280	212	202	230	206	219
AST(IU/L)	234	95	15	149	107	30
ALT(IU/L)	490	68	10	160	62	24
ALP(IU/L)	579	1020	71	294	238	43
GGT(IU/L)	979	545	33	694	557	158
临床表现	梗阻性黄疸+右上腹痛+黑便	梗阻性黄疸+右上腹痛+黑便	右上腹痛	梗阻性黄疸+呕血	梗阻性黄疸+黑便	右上腹痛+黑便
病因	胆囊假性动脉瘤	结肠癌肝转移	胆囊结石	肝移植术后	胆管肿瘤	感染
诊断时间(d)	13	7	1	1	4	7
内镜检查次数(次)	4	2	1	2	1	2
治疗选择	外科手术	内镜下胆管支架置入	外科手术	血管介入	内科保守	内科保守
治疗结果	出院	出院	出院	死亡	出院	出院

实验室检查结果均为入院时检查结果. WBC: 白细胞; Hb: 血红蛋白; T-bil: 总胆红素; D-bil: 直接胆红素; PLT: 血小板; AST: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 转肽酶.

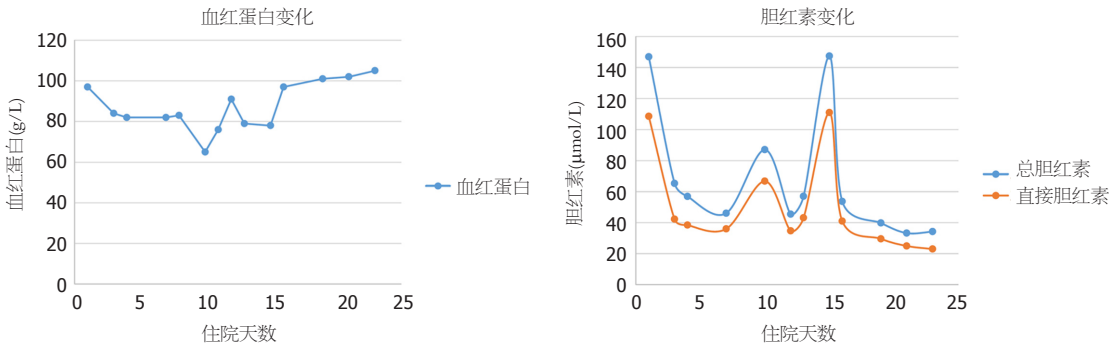

图 1　胆道出血血红蛋白及胆红素变化情况.

性病变、胆囊动脉假性动脉瘤及肝动脉动脉瘤破裂出血等, 部分病因不明. 流行病学数据主要来源于病例报告和三大系列病例报道. Sandblom等[5]于1973年首先对355例胆道出血病因进行分析, 发现医源性占16.6%, 外伤性占38.6%. 1987年, Yoshida等[6]报道的103例病例中医源性占41%, 创伤性占19%. Green等[7]在2001年对222例患者进行分析发现医源性占65%, 创伤性只有6%, 认为医源性胆道出血的病例越来越多. 本组中医源性胆道出血并不常见, 原因考虑一是与病例极少, 二是只局限于解放军总医院第三医学中心内镜室内镜明确诊断的病例.

临床上典型的Quincke's 三联征, 仅发生在22%-35%的病例中. 大多数患者的症状是不典型的, 胆道出血的速度可致血凝块形成在胆道系统的各个部位, 从而导致各种临床症状, 包括无黄疸性胆汁淤积、逆行性胆管炎、呕咖啡色样物、呕血、黑便、胰腺炎及胆囊炎等. 本研究[8-10]中只有2例临床表现为典型的Quincke's三联征. 胆道出血既可以来自动脉, 也可以来自静脉, 后者出血量少或自限性出血. 本研究中1例胆道出血只是在内镜检查中偶发胆道出血, 并没有梗阻性黄疸、呕血或黑便的临床表现, 血红蛋白及胆红素都在正常范围内. 大量出血时可出现呕血, 黑便或便血. 如果是血管性病变如肝动脉瘤、假性动脉瘤和胆管静脉或动脉导管瘘等, 侧出血量更大, 如诊治不及时, 会危机生命. 本研究中有1例表现为呕血, 4例表现为黑便. 胆道出血常表现为间断性的或是周期性出血. 本研究中1例胆道出血患者血红蛋白间断性降低, 胆红素呈周期性增高(图1). 可能因

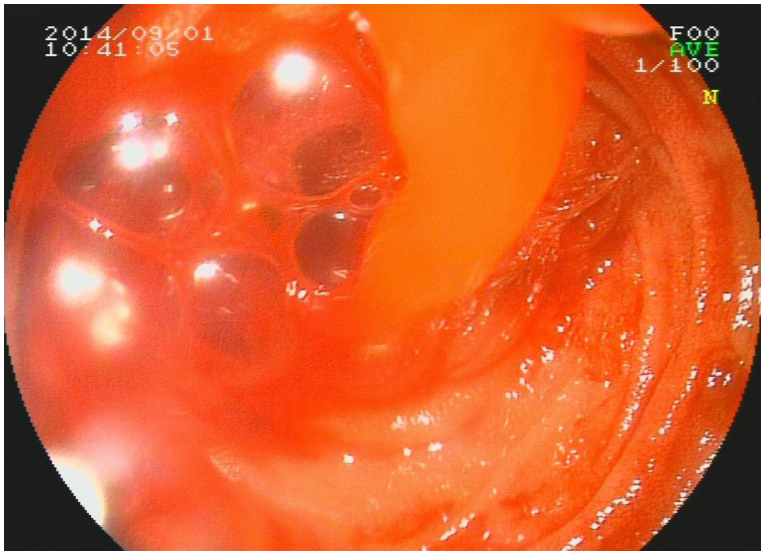

图 2　胆道出血内镜下表现.

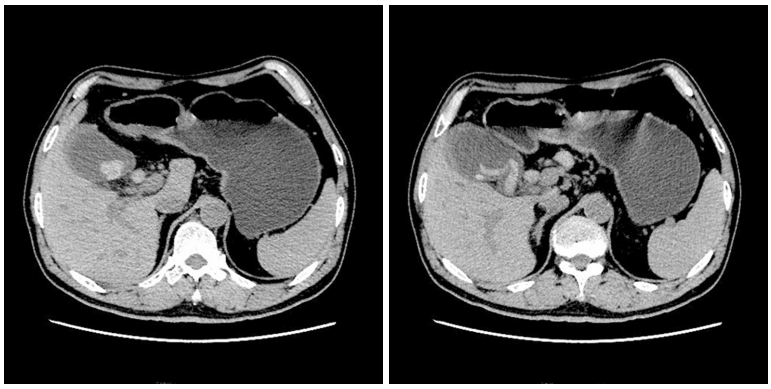

图 3　胆道出血的血凝块.

出血后血液凝固结痂致出血停止, 后胆汁腐蚀将血痂溶解后再次出血, 反复进行.

胆道出血的诊断具有挑战性, 容易遗漏. 一方面, 是内镜检查时十二指肠乳头有时并不容易观察, 二是在出血间歇, 观察到的十二指肠乳头常是正常的. 一旦内镜或十二指肠镜(侧视镜)观察到血块或鲜血从十二指肠乳头中流出, 则胆道出血诊断明确. 本研究中就有1例患者前后4次内镜检查, 才明确观察到血液从十二指肠乳头流出 (图2). 其他影像学检查有助于诊断和指导治疗方案的选择, 尽管影像学表现往往是非特异性的. 经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)有助于了解于胆管和胆囊情况, ERCP造影下血凝块的特征表现包括非定形、管形或铸造状充盈缺损, 胆囊充盈缺损以及其他无法解释的胆管扩张. 腹部的计算机断层扫描(computed tomography, CT)可以评估可疑胆道出血的有用方法, 优点是无创、快速, 具有强大的诊断性能和能评估腹部管腔内外病变. 值得注意的是, 胆道内的血凝块可能被误诊为胆道结石, 在临床上应注意鉴别(图3)[11]. 传统的血管造影术仍是诊断胆道出血的金标准, 但是由于其侵入性检查, 一般不作为一线诊断方法. 超声和磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)[12-15]对诊断胆道出血也有一定帮助, MRCP可也作为ERCP非侵入性检查的替代品, 但是耗时较长. 超声可以评估胆囊及大的胆管出血情况, 但容易被气体干扰, 尤其是胆道下端情况[16].

胆道出血的处理主要包括止血和维持胆道畅通. 胆道内形成血凝块可导致多种并发症, 如梗阻性黄疸, 急性胆囊炎, 急性胆管炎和急性胰腺炎, 因此维持维持胆汁流动畅通更加重要. 处理胆道出血的方法取决于出血源(动脉和静脉)、出血病因、失血程度和血流动力学稳定性等因素. 胆道出血量少且血流动力学稳定的患者[17], 通常可以保守的静脉输液和纠正任何潜在的凝血障碍治疗. 血红蛋白下降或持续出血胆道大出血, 通常需要

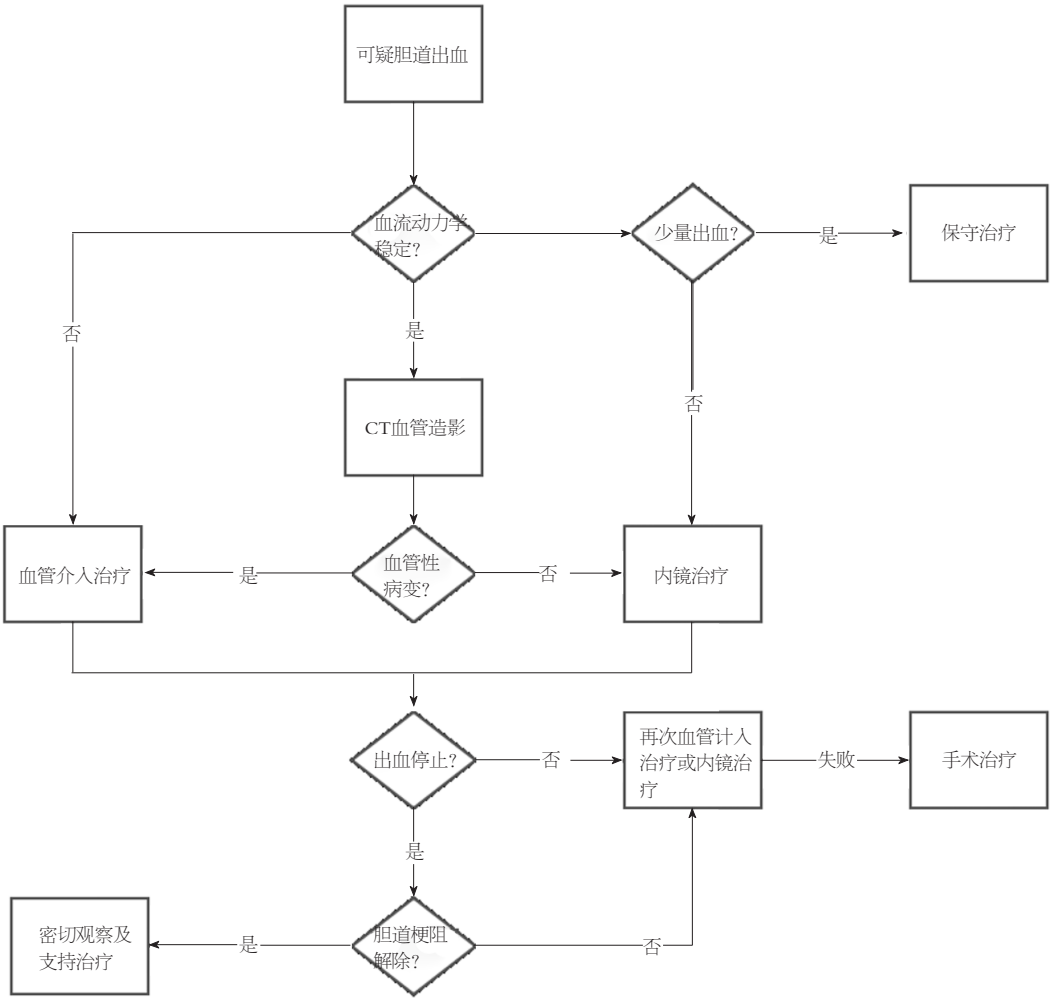

图 4　胆道出血诊治流程. 血管性病变包括肝动脉瘤、假性动脉瘤和胆管静脉或动脉导管瘘等.

内镜、介入或外科手术治疗. 严重血流动力学不稳定的患者, 一般情况下, 应直接介入放射科进行肝血管造影和栓塞治疗或手术治疗. 如果有急性胆管炎和/或胆道阻塞的迹象或症状, 应使用针对胆道微生物菌群的抗生素. 血管加压剂也可能需要作为心肺复苏工作的一部分, 作为下一步更明确的治疗方法的桥梁. 最近有些报道通过内镜超声来帮助诊断胆道出血. 也有报道通过内镜或经皮向动脉瘤内注射组织胶进行止血. 所有患者应进行全面的评估[18,19], 包括完整血计数、全面代谢和凝血参数评估, 并密切监测血流动力学不稳定迹象.

胆道出血是一种罕见的上消化道出血疾病, 其诊治较为困难, 具有挑战性. 本研究中胆道出血6例患者中有的患者诊断时间过长, 且有1例患者治疗失败. 因此指定一个合理的胆道出血诊治流程, 可以快速诊断并提高胆道出血治疗成功率. 我们结合文献, 提出如下胆道出血诊治流程(图4), 以期提高胆道出血的诊治水平.

4 结论

胆道出血诊治是困难及具有挑战性, 提高对胆道出血的认识, 及时细致的检查和合理选择处理方式, 是提高胆道出血诊治水平的关键.

文章亮点

实验背景

胆道出血是上消化道出血的少见病因, 临床上仅22%-35%的病例表现为典型Quincke's三联征, 容易延误诊断, 错失治疗时机.

实验动机

提高胆道出血诊治水平.

实验目标

总结出胆道出血的诊治流程.

实验方法

分析我院2014-2018年确诊的6例胆道出血患者的临床资料、出血原因及其治疗方法, 并进行相关文献复习.

实验结果

胆道出血患者6例, 男性4例, 女2例, 26-68岁, 平均年龄54.2岁. 其中肿瘤病变2例, 胆囊结石1例, 胆囊假性动脉瘤1例; 肝移植术后1例; 胆道感染1例. 外科手术治疗2例, 内镜下治疗1例, 血管介入治疗1例; 内科保守治疗2例. 治愈5例, 失血性休克死亡1例.

实验结论

提高对胆道出血的认识, 及时细致的检查和合理选择处理方式, 是提高胆道出血诊治水平的关键.

展望前景

一是制定出更加合理的胆道出血诊治流程, 二是新的内镜技术用于胆道出血的诊治.

5 参考文献

1 Zhornitskiy A, Berry R, Han JY, Tabibian JH. Hemobilia: Historical overview, clinical update, and current practices. *Liver Int* 2019; 39: 1378-1388 [PMID: 30932305 DOI: 10.1111/liv.14111]
2 Bates D. English manuscripts of Francis Glisson: from Anatomia hepatis (the anatomy of the liver), 1654. *Andrew Cunningham. Isis* 1996; 87: 357-358 [DOI: 10.1086/357520]
3 Quincke H. Ein Fall von Aneurysma der Leberarterie. *Berl Klin Wochenschr* 1871; 30: 349-352
4 SANDBLOM P. Hemorrhage into the biliary tract following trauma; traumatic hemobilia. *Surgery* 1948; 24: 571-586 [PMID: 18884132 DOI: 10.1097/00006534-194811000-00010]
5 Sandblom P. Hemobilia. *Surg Clin North Am* 1973; 53: 1191-1201 [PMID: 4205165 DOI: 10.1016/s0039-6109(16)40146-5]
6 Yoshida J, Donahue PE, Nyhus LM. Hemobilia: review of recent experience with a worldwide problem. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 448-453 [PMID: 3578223]
7 Green MH, Duell RM, Johnson CD, Jamieson NV. Haemobilia. *Br J Surg* 2001; 88: 773-786 [PMID: 11412246 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01756.x]
8 Murugesan SD, Sathyanesan J, Lakshmanan A, Ramaswami S, Perumal S, Perumal SU, Ramasamy R, Palaniappan R. Massive hemobilia: a diagnostic and therapeutic challenge. *World J Surg* 2014; 38: 1755-1762 [PMID: 24381048 DOI: 10.1007/s00268-013-2435-5]
9 Navuluri R. Hemobilia. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 324-331 [PMID: 27904252 DOI: 10.1055/s-0036-1592321]
10 Goffette PP, Laterre PF. Traumatic injuries: imaging and intervention in post-traumatic complications (delayed intervention). *Eur Radiol* 2002; 12: 994-1021 [PMID: 11976843 DOI: 10.1007/s00330-002-1396-0]
11 Bismuth H. Hemobilia. *N Engl J Med* 1973; 288: 617-619 [PMID: 4346967 DOI: 10.1056/NEJM197303222881207]
12 Zhornitskiy A, Berry R, Han JY, Tabibian JH. Hemobilia: Historical overview, clinical update, and current practices. *Liver Int* 2019; 39: 1378-1388 [PMID: 30932305 DOI: 10.1111/liv.14111]
13 Spitzer AL, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Salvalaggio PR, Reyes JD, Perkins JD. Intraoperative portal vein blood flow predicts allograft and patient survival following liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 166-173 [PMID: 20590883 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00137.x]
14 Saad WE, Davies MG, Darcy MD. Management of bleeding after percutaneous transhepatic cholangiography or transhepatic biliary drain placement. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008; 11: 60-71 [PMID: 18725142 DOI: 10.1053/j.tvir.2008.05.007]
15 Srivastava DN, Sharma S, Pal S, Thulkar S, Seith A, Bandhu S, Pande GK, Sahni P. Transcatheter arterial embolization in the management of hemobilia. *Abdom Imaging* 2006; 31: 439-448 [PMID: 16447087 DOI: 10.1007/s00261-005-0392-7]
16 Cathcart S, Birk JW, Tadros M, Schuster M. Hemobilia: An Uncommon But Notable Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 796-804 [PMID: 28644311 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000876]
17 Navuluri R. Hemobilia. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 324-331 [PMID: 27904252 DOI: 10.1055/s-0036-1592321]
18 Khan MA, Akbar A, Baron TH, Khan S, Kocak M, Alastal Y, Hammad T, Lee WM, Sofi A, Artifon EL, Nawras A, Ismail MK. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 684-703 [PMID: 26518417 DOI: 10.1007/s10620-015-3933-0]
19 Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1218-1227 [PMID: 26542374 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.033]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1077-1083

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1077

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析

伍燕侠, 李 朋

伍燕侠, 李朋, 浙江中医药大学/浙江省立同德医院急诊内科 浙江省杭州市 310053

伍燕侠, 研究方向为: 急诊内科.

作者贡献分布: 伍燕侠负责文章撰写及修改; 李鹏负责提供部分文献资料.

通讯作者: 伍燕侠, 本科, 副主任医师, 310053, 浙江省杭州市古翠路234号, 浙江省立同德医院急诊内科. dizhi9319799@163.com

收稿日期: 2021-03-24
修回日期: 2021-04-24
接受日期: 2021-08-24
在线出版日期: 2021-09-28

Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors

Yan-Xia Wu, Peng Li

Yan-Xia Wu, Peng Li, Department of Emergency Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine/Zhejiang Litongde Hospital, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Xia Wu, Bachelor, Associate Chief Physician, Department of Emergency Medicine, Zhejiang Litongde Hospital, No. 234 Gucui Road, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. dizhi9319799@163.com

Received: 2021-03-24
Revised: 2021-04-24
Accepted: 2021-08-24
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Interventional embolization is an important method for the treatment of peptic ulcer bleeding , which can effectively stop bleeding and improve the success rate of treatment. At present, the effect of interventional embolization in the treatment of massive bleeding from gastrointestinal ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients has been confirmed in many studies, but the incidence of postoperative rebleeding is high, and there are many influencing factors for rebleeding. There are still 10%-30% of patients with rebleeding, which is a serious threat to their life safety, and the results are different across studies and reports. Therefore, this study aimed to analyze the influencing factors for rebleeding in patients with gastrointestinal ulcer bleeding caused by antiplatelet drugs after interventional embolization through single and multi-factor methods, so as to provide a reference for future clinical treatment.

AIM

To investigate the effect of interventional embolization in the treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients, and to analyze the prognostic factors.

METHODS

From May 2016 to May 2020, 255 patients with massive gastrointestinal ulcer hemorrhage caused by antiplatelet drugs at our hospital were prospectively selected. All patients received interventional embolization. The hemostatic effect, complications, and prognosis were recorded. Logistic regression equation was used to analyze the prognostic factors.

RESULTS

The effective rate of hemostasis was 94.90% in 255 elderly patients with gastrointestinal ulcer bleeding caused by antiplatelet drugs, and the complication rate was 2.75% (7/255). After 30 d of follow-up, it was found that antiplatelet drugs caused serious bleeding in elderly

patients with gastrointestinal ulcer. The bleeding rate was 12.81%. According to the 30-day prognosis, the patients were divided into either a rebleeding group (n = 31) or a non-rebleeding group (n = 211); the two groups differed significantly in age, duration of antiplatelet drug use, ulcer history, gastrointestinal malignant tumor history, *Helicobacter pylori* positive status, hematemesis, shock, blood transfusion, Hb, ALB, ANC, BUN, PLT, ulcer location, and ulcer size (P < 0.05). Logistic regression analysis showed that age, duration of antiplatelet drug use, ulcer history, *Helicobacter pylori* positive status, shock, blood transfusion, ANC, BUN, and Forrest grade Ia were the prognostic risk factors for elderly patients with peptic ulcer bleeding caused by antiplatelet drugs, while Hb, ALB, and PLT were identified to be prognostic protective factors (P < 0.05).

CONCLUSION

Interventional embolization can improve the hemostatic effect of antiplatelet drugs in elderly patients with gastrointestinal ulcer hemorrhage, but rebleeding tends to occur. Since rebleeding is closely related to blood transfusion, BUN, Hb, and other factors, it is recommended that clinical monitoring and intervention of the above indicators be carried out to reduce the incidence of rebleeding and improve the prognosis.

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

Key Words: Hemorrhage from gastrointestinal ulcer; Elderly; Antiplatelet drugs; Emergency green channel endoscopy; Interventional embolization

Citation: Wu YX, Li P. Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1077-1083
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1077.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1077

摘要

背景

介入栓塞术式是当前治疗本病重要手段, 可有效止血, 提高救治成功率, 目前, 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果已得到诸多研究者肯定, 但术后再出血发生率较高, 加以再出血影响因素众多, 仍有10%-30%患者会发生再出血, 严重威胁其生命安全, 且各研究报道结果不一, 故尝试通过单、多因素方式分析本地区抗血小板药物致消化道溃疡出血患者介入栓塞术后再出血影响因素, 为今后临床治疗提供参考依据.

目的

探讨介入栓塞术在抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血中应用效果, 并分析预后影响因素.

方法

前瞻性选取2016-05/020-05我院255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者, 均接受介入栓塞术治疗, 统计止血效果、并发症及预后, Logistic回归方程分析预后影响因素.

结果

255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者止血有效率为94.90%, 并发症发生率为2.75% (7/255); 术后随访30 d发现, 抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者再出血率为12.81%, 根据30 d预后情况分为再出血组(n = 31)和未再出血组(n = 211); 两组年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、消化道恶性肿瘤史、Hp阳性、呕血、休克、输血量、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血小板计数(PLT)、溃疡位置、溃疡大小比较, 差异有统计学意义(P<0.05); Logistic回归方程分析, 发现年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素, Hb、ALB、PLT是预后保护因素(P<0.05).

结论

介入栓塞术可提高抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者止血效果, 但再出血发生情况不容乐观, 与输血量、BUN、Hb等因素密切相关, 建议临床做好上述指标监测及干预, 以降低再出血发生率, 改善预后.

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

关键词: 消化道溃疡大出血; 老年; 抗血小板药物; 急诊绿色通道内镜; 介入栓塞术

核心提要: 长期使用抗血小板药物可增加消化道溃疡大出血风险, 威胁患者生命安全. 介入栓塞术选用明胶海绵栓塞, 能有效避免误栓、错栓等现象, 快速止血, 提高止血成功率. 介入栓塞术和抗血小板药物联合应用可提高止血有效率, 减少并发症. 年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、中性粒细胞绝对值、尿素氮、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素, 可能与溃疡累及较粗血管, 出血量大, 血流动力学不稳定有关, 建议临床做好上述指标监测及干预, 以降低再出血发生率, 改善预后.

文献来源: 伍燕侠, 李朋. 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1077-1083
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1077.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1077

0 引言

随社会进步、经济发展, 心脑血管发病率不断攀升, 以氯吡格雷、阿司匹林为代表的抗血小板药物在心脑血管疾病一级及二级预防中发挥关键作用[1]. 然而口服抗血小板药物极易引发胃肠黏膜损伤, 导致糜烂、溃疡、出血, 最终演变为消化道溃疡大出血[2]. 介入栓塞术式是当前治疗本病重要手段, 可有效止血, 提高救治成功率, 但仍有10%-30%患者会发生再出血, 严重威胁其生命安全[3,4]. 目前, 影响抗血小板药物致消化道溃疡大出血患者再出血的因素多种多样, 如既往史、年龄、生化指标等, 当众多因素掺杂时, 临床医师无法准确评估患者病情, 从而影响治疗效果[5]. 因此本研究在探讨介入栓塞术治疗抗血小板药物致消化道溃疡出血效果基础上, 通过Logistic回归方程分析再出血影响因素, 以期指导临床诊治. 如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 经我院伦理委员会批准通过, 前瞻性选取2016-05/2020-05我院255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者, 纳入标准: (1)符合消化道溃疡大出血诊断标准[6]: 口服氯吡格雷或阿司匹林, 表现为血便、呕血、柏油样便, 入院后24-48 h急诊胃镜检查确诊; (2)年龄≥60岁; (3)患者家属均知晓并签署同意书. 排除标准: (1)其他病因所致消化道溃疡大出血; (2)肝、肾、心等脏器器质性病变; (3)凝血功能障碍; (4)精神疾病; (5)临床资料欠缺. 其中139例男, 116例女, 年龄60-80 (66.43±5.58)岁.

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 两组入院后均常规监测生命体征, 建立静脉通路, 充分扩充血容量、补液、抗休克等治疗, 随后行介入栓塞术, 经皮股动脉穿刺插管, 将5 F胃左导管选择性插入腹腔动脉及肠系膜上下动脉, 碘海醇造影, 确定出血部位、性质及血管, 超选择性进入出血靶血管, 以明胶海绵颗粒、条块及带纤毛金属钢圈进行栓塞, 再次造影确诊无活动性出血后, 加压包扎并制动24 h, 严格观察生命体征、呕血等情况.

1.2.2 调查方法: 自制抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血调查问卷, 涉及一般资料(性别、年龄、既往史、Hp阳性)、病情相关指标[入院临床表现、输血量、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]. 应用13C呼气试验检测Hp, 当DOB≥4.0即为阳性. 取清晨空腹静脉血4 mL, 均分为2份(各2 mL), 取2 mL血液标本, 应用雅培ALCYON300全自动生化分析仪测定ALB, CellDyn-1700血细胞分析仪测定Hb, 两点法测定BUN; 另取2 mL血液标本, 肝素抗凝, 凝血仪测定PT、APTT, CellDyn-1700血细胞分析仪测定PLT.

1.2.3 评估方法: (1)止血总有效率[7]: 无继续活动性呕血, 大便由黑色转黄色, 大便潜血转阴; 内镜证实出血停止; 胃管抽吸物转清亮, 符合以上两项指标之一即可判定为止血有效; (2)再出血评估[8]: 再次呕血, 黑边次数增加; 再次出现周围循环衰竭; 胃管抽出物较多新鲜血液; 内镜检查显示溃疡基底部活动性出血; 血液中Hb含量持续下降; 补液与尿量足够情况下, BUN持续或再次升高.

统计学处理 通过SPSS 22.0处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 行t检验, 计数资料以n (%)表示, 行χ^2检验, Logistic回归方程分析预后影响因素, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 止血效果及并发症 255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者中242例止血有效, 止血有效率为94.90% (242/255), 其余13例均因止血失败中转外科手术治疗. 仅发现7例并发症, 发生率为2.75% (7/255), 含4例发热, 3例腹痛, 均无因过度栓塞或误栓所致胃肠道坏死, 其中3例患者发热时间集中于术后3-6 d, 表现为持续高烧不退, 经实验室检查发现是感染所致发烧, 经抗生素对症处理后治愈, 另1例发热患者经物理降温后退烧; 腹痛者经腹部平片检查发现由胃肠穿孔所致, 立即禁食, 补充能量及电解质, 及时应用抗生素, 随后病情好转.

2.2 预后 术后随访30 d发现, 31例患者发生再出血, 发生率为12.81% (31/242), 均应用药物后出血控制. 根据30 d预后情况分为再出血组(n=31)和未再出血组(n=211).

2.3 预后单因素分析 两组年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、消化道恶性肿瘤史、Hp阳性、呕血、休克、输血量、Hb、ALB、ANC、BUN、PLT、溃疡位置、溃疡大小比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表1.

2.4 预后多因素分析 以术后30 d内有无再出血(无 = 0, 有 = 1)作为因变量, 将单因素中具有统计学意义因素(赋值见表2)作为自变量, 纳入Logistic回归方程分析, 发

表 1　预后单因素分析

临床资料	再出血组(n = 31)	未再出血组(n = 211)	χ^2/t	P
年龄(岁)	75.92 ± 3.34	65.03 ± 2.01	25.500	<0.001
性别			0.034	0.855
男	17 (54.84)	112 (53.08)		
女	14 (45.16)	99 (46.92)		
抗血小板药物使用时间(个月)			34.572	<0.001
<3	19 (61.29)	32 (15.17)		
≥3	12 (38.71)	179 (84.83)		
既往史				
饮酒史	8 (25.81)	44 (20.85)	0.393	0.531
吸烟史	11 (35.48)	55 (26.07)	1.208	0.272
溃疡史	12 (38.71)	16 (7.58)	22.643	<0.001
高血压史	10 (32.26)	53 (25.12)	0.716	0.398
消化道恶性肿瘤史	4 (12.90)	8 (3.79)	4.762	0.030
Hp阳性	13 (41.94)	18 (8.53)	24.096	<0.001
入院临床表现				
呕血	15 (48.39)	42 (19.91)	12.177	<0.001
休克	10 (32.26)	16 (7.58)	14.685	<0.001
输血量(mL)			16.206	<0.001
<1000	15 (48.39)	171 (81.04)		
≥1000	16 (51.61)	40 (18.96)		
Hb (g/L)	86.81 ± 10.13	101.05 ± 10.25	7.233	<0.001
ALB (g/L)	27.88 ± 3.35	33.65 ± 5.11	6.092	<0.001
ANC (%)	75.98 ± 4.54	68.89 ± 5.67	6.652	<0.001
BUN (mmol/L)	11.82 ± 2.21	9.43 ± 1.05	9.900	<0.001
PLT ($\times 10^9$/L)	165.93 ± 15.51	195.88 ± 17.12	9.198	<0.001
PT(s)	14.58 ± 1.22	13.96 ± 2.16	1.560	0.120
APTT(s)	40.05 ± 4.17	38.64 ± 3.69	1.953	0.052
溃疡位置			0.099	0.952
胃溃疡	13 (41.94)	88 (41.71)		
十二指肠球部溃疡	16 (51.61)	106 (50.24)		
复合型溃疡	2 (6.45)	17 (8.05)		
溃疡大小			5.101	0.024
> 20 mm	19 (61.29)	84 (39.81)		
≤20 mm	12 (38.71)	127 (60.19)		
Forrest分级			2.674	0.008
Ⅰa	6 (19.35)	14 (6.64)		
Ⅰb	10 (32.26)	42 (19.91)		
Ⅱa	8 (25.81)	70 (33.17)		
Ⅱb	7 (22.58)	85 (40.28)		

中转外科手术治疗患者已排除, Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; ANC: 中性粒细胞绝对值; BUN: 尿素氮; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

现年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素, Hb、ALB、PLT是预后保护因素(P<0.05). 见表3.

3 讨论

3.1 介入栓塞术治疗效果　抗血小板药物是治疗心脑血管疾病重要方案, 在抑制血小板聚集、控制病情进展等方面效果已得到临床学者肯定[9-11], 但长期使用抗血小板药物可增加消化道溃疡大出血风险, 威胁患者生命安全. 随着现代化医疗技术发展与完善, 急诊绿色通道内镜、介入栓塞术在消化道出血中应用效果受到越来越多学者关注[12,13], 鉴于本研究纳入对象病情相对严重, 入院后均需尽快止血, 故将两者联合应用于抗血小板药

表 2 赋值情况

自变量		赋值说明
X1	年龄	<70岁 = 1, ≥70岁 = 2
X2	抗血小板药物使用时间	<3 mo = 1, ≥3 mo = 2
X3	溃疡史	无 = 0, 有 = 1
X4	消化道恶性肿瘤史	无 = 0, 有 = 1
X5	Hp阳性	否 = 0, 是 = 1
X6	Forrest分级	Ⅰa = 1, Ⅰb = 2, Ⅱa = 3, Ⅱb = 4
X7	休克	无 = 0, 有 = 1
X8	输血量	< 1000 mL = 1, ≥1000 mL = 2
X9	Hb	< 90 g/L = 1, ≥90 g/L = 2
X10	ALB	< 30 g/L = 1, ≥30 g/L = 2
X11	ANC	< 70% = 1, ≥70% = 2
X12	BUN	< 10 mmol/L = 1, ≥10 mmol/L = 2
X13	PLT	< 180 ×10^9/L = 1, ≥180 ×10^9/L = 2

Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; ANC: 中性粒细胞绝对值; BUN: 尿素氮; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

表 3 预后多因素分析

自变量	*β*	*S.E.*	*Wald* χ^2	*P*	OR	95%CI
年龄≥70岁	0.972	0.261	13.876	<0.001	2.644	1.054–6.632
抗血小板药物使用时间≥3个月	1.233	0.348	12.560	<0.001	3.433	1.335–8.826
溃疡史	1.094	0.324	11.396	<0.001	2.986	1.151–7.744
Hp阳性	1.084	0.331	10.723	<0.001	2.956	1.113–7.852
Forrest分级Ⅰa	1.137	0.281	16.360	<0.001	3.116	1.102–8.811
休克	1.158	0.352	10.815	<0.001	3.182	1.264–8.012
输血量≥1000 mL	1.189	0.373	10.169	<0.001	3.285	1.224–8.818
Hb≥90 g/L	–0.845	0.233	14.349	<0.001	0.430	0.234–0.789
ALB≥30 g/L	–1.079	0.341	10.007	<0.001	0.340	0.211–0.548
ANC≥70%	1.094	0.324	11.396	<0.001	2.986	1.303–7.784
BUN≥10 mmol/L	0.964	0.246	15.354	<0.001	2.622	1.010–6.655
PLT≥180 ×10^9/L	–0.920	0.228	16.295	<0.001	0.398	0.229–0.693

Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; ANC: 中性粒细胞绝对值; BUN: 尿素氮; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

物致老年消化道溃疡大出血患者, 发现止血有效率达94.90%, 并发症发生率仅为2.75%, 说明联合应用可提高止血有效率, 减少并发症. 可能机制为: 内镜检查可快速明确出血部位及病因, 提高消化道出血诊断正确率, 加以其可作为内镜下治疗, 达到局部止血的目的[14]; 介入栓塞术选用明胶海绵栓塞, 能有效避免误栓、错栓等现象, 快速止血, 提高止血成功率[15], 联合应用可强化止血效果. 同时发现4例发热、3例腹痛, 产生原因与机体感染、手术操作等有关, 经对症处理后均得到缓解.

3.2 介入栓塞术预后及其影响因素 本研究随访发现, 抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者术后再出血率达12.81%, 稍低于张丽娜[16]报道数据(14.05%), 产生此种差异原因可能与选取患者、治疗方案及样本量大小等有关. 需注意的是, 再出血具有病因复杂、发病率高、病死率高等特点, 尽管目前已有关于再出血影响因素的相关报道, 但报道结果不尽相同[17,18], 故本研究收集31例再出血及211例未再出血患者临床资料进行统计分析, 发现年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后影响因素, Hb、ALB、PLT是预后保护因素(*P*<0.05). (1)年龄: 随着年龄增加, 胃体胃窦交界逐渐上移, 胃黏膜呈退行性病变, 削弱黏膜屏障

功能同时, 增加消化道溃疡及再出血发生风险[19]; (2)抗血小板药物使用时间: 抗血小板药物可抑制血栓素A_2介导的血小板凝集, 诱导胃黏膜出血, 随着用药时间延长, 胃黏膜损伤严重, 即使经过治疗仍有较高再出血风险; (3)既往史: 以往研究表明, 溃疡史、Hp阳性等均是消化道再出血高危因素, 符合本研究结论[20]. Hp感染不仅能增加抗小板药物对消化道损伤作用, 还能释放多种破坏胃黏膜屏障物质, 影响营养吸收, 诱发消化道再出血. 伴溃疡史患者受累血管粗, 血管压力大, 不易止血, 加以部分患者溃疡面积过大, Forrest分级Ⅰa过高, 易侵犯血管, 且愈合缓慢, 再出血几率高; (4)Hb、ALB、PLT及输血量: 资料显示, Hb、ALB、PLT均是再出血影响因素, 与本研究观点相似[21,22], 考虑原因与上述指标可抑制血管上皮细胞释放大量炎性因子, 减轻机体炎症反应, 促进溃疡愈合, 保护胃黏膜, 降低再出血风险有关. 若上述指标水平降低, 说明出血急、量大, 需要大量输血同时, 还会增加再出血发生风险. 因此建议患者手术前后做好上述指标监测, 预防出血发生. (5)休克: 入院时伴休克是消化道溃疡性大出血患者再出血危险因素之一. 可能与溃疡累及较粗血管, 出血量大, 血流动力学不稳定有关, 故对于入院伴呕血、休克患者, 需加强监护, 防治再出血发生. 与以往研究不同的是[23,24], 本研究两组吸烟、饮酒、PT、APTT等指标均无明显差异, 可能与地区、样本量选取、患者个体差异等因素有关.

4 结论

综上, 介入栓塞术应用于抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果确切, 但再出血发生情况不容乐观, 与输血量、BUN、Hb等因素密切相关, 建议临床做好上述指标监测及干预, 以降低再出血发生率, 改善预后.

文章亮点

实验背景

介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血已有相关研究, 但关于本地区抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者再出血发生情况及影响因素较少, 故针对性本地区人群展开研究, 旨在降低再出血发生率, 促进预后改善. 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果已得到诸多研究者肯定, 但术后再出血发生率较高, 加以再出血影响因素众多, 仍有10%-30%患者会发生再出血, 严重威胁其生命安全.

实验动机

目前, 影响抗血小板药物致消化道溃疡大出血患者再出血的因素多种多样, 如既往史、年龄、生化指标等, 当众多因素掺杂时, 临床医师无法准确评估患者病情, 从而影响治疗效果.

实验目标

本研究在探讨介入栓塞术治疗抗血小板药物致消化道溃疡出血效果基础上, 通过Logistic回归方程分析再出血影响因素, 以期指导临床诊治.

实验方法

对介入栓塞术联合抗血小板药物进行治疗, 探讨止血总有效率, 并对再出血情况进行评估. 自制抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血调查问卷, 涉及一般资料(性别、年龄、既往史、Hp阳性)、病情相关指标[入院临床表现、输血量、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]等, 通过Logistic回归方程分析再出血影响因素.

实验结果

255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者中242例止血有效, 止血有效率为94.90% (242/255), 其余13例均因止血失败中转外科手术治疗, 仅发现7例并发症, 发生率为2.75% (7/255). 术后随访30 d发现, 31例患者发生再出血, 发生率为12.81% (31/242), 均应用药物后出血控制. 年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素.

实验结论

介入栓塞术应用于抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果确切, 但再出血发生情况不容乐观, 与输血量、BUN、Hb等因素密切相关.

展望前景

本次研究结果的危险因素可能与溃疡累及较粗血管, 出血量大, 血流动力学不稳定有关, 但存在一定局限性, 可能与地区、样本量选取、患者个体差异等因素有关, 建议进一步增大样本量, 进行更大规模的随机对照试验加以证实.

5 参考文献

1 田苗, 范亚林, 王梅英, 侯云生. PCI术后双联抗血小板治疗危险性急性上消化道出血的危险因素分析. 河北医药 2020; 42: 2446-2450 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.16.010]
2 Shaukat A, Waheed S, Alexander E, Washko D, Dawn B, Olyaee M, Gupta K. Etiology of gastrointestinal bleeding in

patients on dual antiplatelet therapy. *J Dig Dis* 2018; 19: 66-73 [PMID: 29314627 DOI: 10.1111/1751-2980.12575]
3 李恕军, 盛剑秋, 陆晓娟, 金鹏, 付蕾, 王继恒, 范如英, 杨欣艳, 李娜, 李京雨. 急诊绿色通道内镜联合选择性动脉造影诊治消化道大出血12例临床应用. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 237-239 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2012.04.018]
4 唐先志, 陈光斌, 李江山, 吴鹏, 谢兴武. 介入栓塞术治疗下消化道动脉性出血的预后影响因素分析. 医学影像学杂志 2020; 30: 907-910
5 赵琰, 李华, 孙趁意. 乙肝肝硬化并发急性上消化道出血患者预后的相关因素探究. 中国地方病防治杂志 2019; 34: 467-469
6 葛均波, 徐永健. 内科学(8版). 北京: 人民卫生出版社 2013: 452
7 常真, 田沅杼. 胃镜联合金属钛夹治疗溃疡性上消化道出血的效果观察. 实用临床医药杂志 2020; 24: 51-53 [DOI: 10.7619/jcmp.202006014]
8 李玲, 赵宝海, 田洁. 康复新液联合凝血酶冻干粉,奥美拉唑治疗消化道溃疡出血的临床研究. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 148-149,151
9 周昊, 严晓南, 李兆申. 双联抗血小板药物致胃肠道黏膜损伤内镜诊断的研究进展. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 62-65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.01.017]
10 张倩倩, 郑松柏. 抗血小板药物胃肠道损伤及其预防策略的研究进展. 中华老年医学杂志 2020; 39: 1488-1491 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.12.027]
11 Szabó IL, Mátics R, Hegyi P, Garami A, Illés A, Sarlós P, Bajor J, Szűcs A, Mosztbacher D, Márta K, Szemes K, Csekő K, Kővári B, Rumbus Z, Vincze Á. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2017; 26: 395-402 [PMID: 29253055 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra]
12 何小静, 李英, 杨晓蓉, 叱晓宁, 温馨. 内镜下止血联合不同剂量奥美拉唑治疗老年消化性溃疡出血的效果观察. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 183-185 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.02.020]
13 Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, McPherson S, Metzner M, Morris AJ, Murphy MF, Tham T, Uberoi R, Veitch AM, Wheeler J, Regan C, Hoare J. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68: 776-789 [PMID: 30792244 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317807]
14 文武, 蹇贻, 郑丽萍, 张传明, 颜峻松, 刘光环, 周维珍, 黄毅. 消化性溃疡高危险出血内镜征像对内镜治疗的指导价值. 重庆医学 2019; 48: 1131-1135 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.013]
15 秦军, 蔡婵娟, 刘雨晴. TIPS联合冠状静脉栓塞术治疗门脉高压性上消化道出血的疗效及安全性分析. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 1288-1291 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.016]
16 张丽娜. 消化性溃疡并出血预后影响因素研究. 宁夏医科大学 2012 [DOI: 10.7666/d.d225362]
17 范红顺, 熊志娇, 马超, 邱少霞, 沈莉华. 肝硬化患者并发上消化道出血的风险因素及预后因素分析. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 16-18
18 Choi JW, Jeon SW, Kwon JG, Lee DW, Ha CY, Cho KB, Jang BI, Park JB, Park YS. Volume of hospital is important for the prognosis of high-risk patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB). *Surg Endosc* 2017; 31: 3339-3346 [PMID: 27928663 DOI: 10.1007/s00464-016-5369-9]
19 Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 936-944.e3 [PMID: 27623102 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.049]
20 刘佛球, 梁杏花, 冯正平. 300例急性上消化道出血患者临床特征及其预后影响因素. 血栓与止血学 2019; 25: 190-193 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.02.003]
21 李志英. 肝硬化门静脉血栓患者并发上消化道出血危险因素与预后的影响因素分析. 中国医学创新 2019; 16: 54-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.32.014]
22 杨茉莉. 影响急性上消化道出血患者预后的高危因素分析. 现代诊断与治疗 2019; 30: 1712-1713
23 王梅英, 田苗, 范亚林, 侯云生. 抗血小板药物致上消化道出血的影响因素分析. 河北医科大学学报 2019; 40: 1336-1339 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.11.021]
24 彭琼辉, 王晓蕾. 1417例急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血危险因素的分析及其临床意义. 中华全科医学 2016; 14: 381-383 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.013]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1084-1088

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1084

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性

盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李 东

盛陈卓娅, 浙江省湖州市德清县人民医院病理科 浙江省湖州市 313200

姚根新, 浙江省湖州市德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

张心荣, 浙江省湖州市德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

李东, 浙江医院超声科 浙江省杭州市 310013

盛陈卓娅, 主管技师, 主要从事病理技术研究方向.

作者贡献分布: 此课题由盛陈卓娅; 研究过程由盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由姚根新提供; 数据分析及论文写作由盛陈卓娅完成.

通讯作者: 张心荣, 副主任医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 德清县人民医院超声科. zhangxinrong2018@163.com

收稿日期: 2021-05-17
修回日期: 2021-06-30
接受日期: 2021-08-25
在线出版日期: 2021-09-28

Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions

Chen-ZhuoYa Sheng, Gen-Xin Yao, Xin-Rong Zhang, Dong Li

Chen-ZhuoYa Sheng, Department of Pathology, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Gen-Xin Yao, Xin-Rong Zhang, Department of Ultrasound, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Dong Li, Department of Ultrasound, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Rong Zhang, Deputy Chief Physician, Department of Ultrasound, Deqing People's Hospital, No. 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. zhangxinrong2018@163.com

Received: 2021-05-17
Revised: 2021-06-30
Accepted: 2021-08-25
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a kind of tumor with rich blood supply. The changes of blood perfusion occur in the whole pathological process of the tumor. By analyzing the changes of blood perfusion, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can objectively assess the state of angiogenesis, and then indirectly analyze its pathobiological characteristics, which has important clinical significance.

AIM

To investigate the correlation between the perfusion parameters of CEUS and ephrin type-B receptor 4 (EphB4) expression in HCC lesions.

METHODS

Fifty-two patients with HCC who underwent surgical resection at our hospital were selected as the subjects. All patients were examined by CEUS within 1 wk before operation, and the perfusion parameters of HCC and paracancerous tissues were measured, including maximum intensity (IMAX), time to peak (TTP), and washout time (WT). After operation, the specimens of HCC and paracancerous tissues were sent for pathological examination, and EphB4 expression and microvessel density (MVD) were measured.

RESULTS

IMAX in HCC was significantly higher than that in paracancerous tissue ($P < 0.05$). TTP and WT in HCC were significantly shorter than those in paracancerous tissue ($P < 0.05$). EphB4 expression and MVD in HCC were significantly higher than those in paracancerous tissue ($P < 0.05$). EphB4 expression in HCC was positively correlated with IMAX ($r = 0.862$, $P < 0.05$) and negatively correlated with TTP and WT ($r = -0.765$, $r = -0.781$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can quantitatively evaluate the flow state of HCC microcirculation, and there is a certain correlation between perfusion parameters and EphB4 expression, which can provide reference for clinical non-invasive evaluation of EphB4 expression.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasonography; Flow perfusion; Hepatocellular carcinoma; Ephrin type-B receptor 4

Citation: Sheng CZY, Yao GX, Zhang XR, Li D. Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1084-1088

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1084.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1084

摘要

背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为一种富血供肿瘤, 其血流灌注变化贯穿于肿瘤的整个病理学过程. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过分析肿瘤组织的血流灌注变化, 能客观反映其血管生成状态, 继而间接反映其病理生物学特征, 有着重要临床意义.

目的

探讨超声造影灌注参数与原发性肝细胞癌酪氨酸蛋白激酶受体B4(ephrin type-B receptor 4, EphB4)表达水平的相关性.

方法

选取在我院行手术切除治疗的52例HCC患者作为研究对象. 所有患者术前1周内行CEUS检查, 测定肝癌组织以及癌旁组织的血流灌注参数: 峰值强度(maximum intensity, IMAX)、达峰时间(time to peak, TTP)、流出时间(washout time, WT). 术后将肝癌组织以及癌旁组织标本送病理检测, 测定各组织EphB4表达水平及微血管密度(microvessel density, MVD).

结果

肝癌组织IMAX明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织TTP、WT明显短于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织EphB4表达水平及MVD明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织EphB4表达水平与IMAX 呈正相关($r = 0.862$, $P<0.05$), 与TTP、WT呈负相关($r = -0.765$, $r = -0.781$, 均$P<0.05$).

结论

CEUS能定量评估HCC微循环血流状态, 其灌注参数与EphB4表达水平有一定相关性, 可为临床无创性评估EphB4表达水平提供参考.

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

关键词: 超声造影; 血流灌注; 肝细胞癌; 酪氨酸蛋白激酶受体B4

核心提要: 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)作为一种真正意义的血池示踪技术, 能动态反映肿瘤组织的血流灌注过程, 并能定量分析其血流灌注状态, 可为临床无创性评估肿瘤病理学及生物学特征提供一种可靠的影像学手段.

文献来源: 盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东. HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1084-1088

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1084.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1084

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的肝脏恶性肿瘤, 其病死率居恶性肿瘤第二位, 恶性程度高, 转移率高, 预后较差[1,2]. HCC发生发展涉及多基因的调控表达[3]. 酪氨酸蛋白激酶受体B4(ephrin type-B receptor 4, EphB4)是酪氨酸蛋白激酶受体家族中的一员, 大量研究证实EphB4在多种人类恶性肿瘤中呈现高表达状态, 具有重要临床意义[4]. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能对组织的微循环血流状态进行定量分析, 能动态真实反映其血供情况[5]. 本研究旨在检测HCC肝癌组织与癌旁组织的EphB4表达水平差异, 分析EphB4表达水平与CEUS血流灌注参数的相关性, 以期为临床判断病情、评估预后提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-02/2021-03期间, 在我院行手术切除治疗的HCC患者作为研究对象, 共52例, 其中男38例, 女14例, 年龄28-77岁, 平均55.9岁±13.2岁. 纳入标准: (1)均为单发病灶; (2)均经病理证实为HCC; (3)术前未曾接受任何治疗; (4)无造影剂过敏; (5)能配合检查. 病灶大小1.83 cm -5.78 cm, 平均4.58 cm±1.04 cm. 本研究经本院医学伦理委员会审批通过. 所有患者均知情同意, 并签署知情同意书.

1.2 方法 CEUS检查: 采用Acuson S2000超声诊断仪进行检查, 选择4C1探头(频率4.0 MHz), 内置定量分析软件. 首先行常规超声扫查, 明确病灶位置、大小、边界、内部回声等一般情况. 启动CEUS模式, 以Sono Vue(意大利, Bracco公司)作为超声造影剂, 按说明书制成混悬

液. 经肘部浅静脉快速推注2.4 mL, 尾随生理盐水冲管, 同步计时并存储动态图像资料作后续分析. 分别于肝癌组织、癌旁组织(距离肿瘤病灶边缘1 cm处肝组织)选取实性部分作为感兴趣区, 尽可能避开大血管、囊性区以及坏死区. 感兴趣区选取深度、大小应保持一致. 系统将自动生成时间-强度曲线, 获得血流灌注参数: 峰值强度(maximum intensity, IMAX)、达峰时间(time to peak, TTP)、流出时间(washout time, WT). 由同一名经验丰富的副高职称超声科医师进行CEUS检查, 所有数据均测量3次取平均值. 见图1.

1.3 EphB 4 表达水平及微血管密度测定 术后获得HCC相应局部肝癌组织以及癌旁组织标本, 用生理盐水洗净, 加入RI-PA裂解液后充分研磨成研磨液, 于4 ℃条件下离心20 min(12000转/min), 分离上清液, 采用酶联免疫吸附试剂盒(上海酶联生物科技有限公司提供)检测EphB4表达量.

采用Elivision™二步法免疫组化染色, 严格按照Weidner等研究者报道的方法[6], 首先在40倍光镜下观察整张病理切片, 选取3个“热点”(血管高密度区), 然后在200倍光镜下计数血管数. 与周围血管、结缔组织细胞分开, 且棕染的内皮细胞或内皮细胞簇作为一个计数微血管. 计数3次, 取平均值作为微血管密度(microvessel density, MVD)最终值(图2).

统计学处理 使用SPSS 20.0统计学软件分析数据. 计量资料表示为mean±SD, 组间比较采用*t*检验. 相关性分析采用Pearson相关分析. $P<0.05$认为差异有统计学意义.

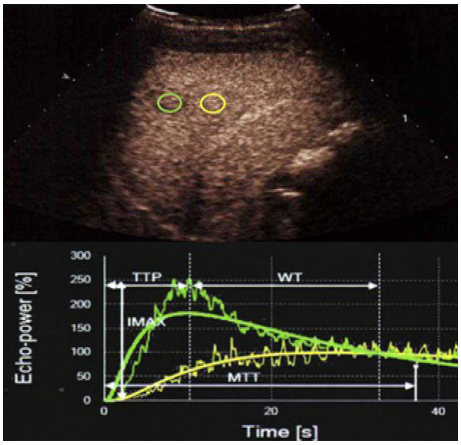

图 1 CEUS灌注参数示意图. 绿色线: 肝癌组织的时间–强度曲线; 黄色线: 癌旁组织的时间–强度曲线. CEUS: 超声造影; IMAX: 峰值强度; TTP: 达峰时间; WT: 流出时间.

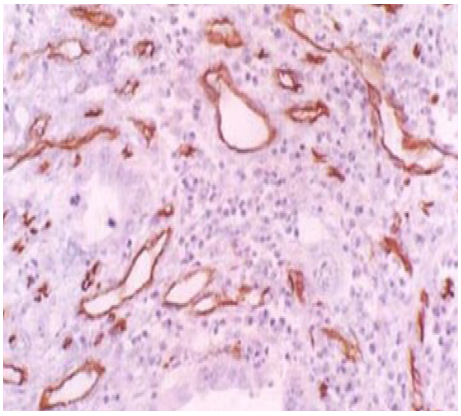

图 2 MVD检测. 在200倍光镜下, 术后病理组织可见棕染的微血管. MVD: 微血管密度.

2 结果

2.1 不同组织间CEUS灌注参数比较 肝癌组织IMAX明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织TTP、WT明显短于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 不同组织间EphB4表达水平及MVD水平比较 肝癌组织EphB 4 表达水平明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织MVD明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 CEUS灌注参数与EphB4表达水平相关性 肝癌组织中, EphB4表达水平与IMAX呈正相关($r = 0.862$, $P<0.05$), 而EphB4表达水平与TTP、WT呈负相关($r = -0.765$, $r = -0.781$, $P<0.05$).

3 讨论

HCC病灶内有着十分丰富的血供, 这与病灶内血管新生过程旺盛密切相关[7]. 大量新生血管可为肿瘤组织细胞增殖、生长及发展提供充足养分. 全面了解HCC肿瘤内的血供状态及组织细胞增殖情况, 不仅能为临床判断病情严重程度提供依据, 而且能为临床选择合适治疗方案提供参考.

CEUS作为近年来迅速发展起来的一项超声检查新技术, 其在监测组织微循环灌注方面有着独特优势. CEUS是微米级纯血池血管示踪技术, 能敏感动态反映组织内微循环血流, 进而定量评估其血流特征[8]. 本研究结果显示, 肝癌组织IMAX明显高于癌旁组织($P<0.05$), 而TTP、WT明显短于癌旁组织($P<0.05$). 提示肝癌组织的整体血流量较癌旁组织丰富, 且其血流动力学特征为快速流入、达峰后快速流出, 即为“快进快出”的造影模式. 原因可能是, 一方面HCC以动脉供血为主, 肿瘤组织在多种血管生成因子作用下, 生成大量不成熟微小血管, 而这些微小血管具有较高通透性; 另一方面, 肿瘤组织内存在大量动静脉短路, 导致肿瘤内血流量增大, 流速增快[9]. MVD是目前公认的能有效反映组织微血管生

表 1　不同组织间CEUS灌注参数比较

组别	IMAX(%)	TTP(s)	WT(s)
肝癌组织	123.11 ± 26.94	11.7692 ± 2.9745	21.15 ± 5.23
癌旁组织	72.71 ± 19.72	15.2142 ± 3.3030	28.13 ± 6.68
t/*P*值	10.886/0.000	−5.589/0.000	−5.938/0.000

IMAX: 峰值强度; TTP: 达峰时间; WT: 流出时间.

表 2　不同组织间EphB4表达水平及MVD比较

组别	EphB4(pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
肝癌组织	5.29 ± 1.14	75.74 ± 14.88
癌旁组织	2.87 ± 0.72	38.31 ± 12.29
t/*P*值	12.921/0.000	13.983/0.000

EphB4: 酪氨酸蛋白激酶受体B4; MVD: 微血管密度.

成状态的可靠指标. 本研究结果显示, 肝癌组织MVD明显高于癌旁组织($P<0.05$). 进一步证实了HCC肿瘤组织内存在大量新生微小血管. HCC肿瘤内MVD明显增加, 是导致肿瘤内血流量增加, 流速增快的重要原因之一.

HCC内丰富的血供有利于肿瘤细胞增殖, 而肿瘤细胞增殖受到原癌基因过表达影响. 原癌基因具有促细胞增殖作用, 在HCC病情发展中发挥着重要作用. EphB4作为 Ephrin家族中的一类酪氨酸蛋白激酶, 一方面通过作用于Rac1/Akt通路, 促进肿瘤细胞增殖, 另一方面能通过作用于上皮间质转化过程, 促进肿瘤细胞发生侵袭性生长[10,11]. 本研究结果显示, 肝癌组织EphB4表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$). 提示EphB4表达水平上调与HCC发生发展密切相关. 进一步分析HCC肿瘤组织血流灌注参数与EphB4表达水平的相关性显示: 在肝癌组织中, EphB4表达水平与IMAX 呈正相关, 而与TTP、WT呈负相关. 提示HCC肿瘤组织的血流灌注状态与EphB4表达调控关系密切. 随着HCC肿瘤组织内血供增多, 流速增快, EphB4表达量随之上升, 从而促进肿瘤细胞的增殖及转移.

4 结论

CEUS能定量评估HCC肿瘤组织的微循环血流状态, 其血流灌注参数与EphB4表达水平具有一定相关性, 可为临床评估EphB4表达水平提供参考.

文章亮点

实验背景

酪氨酸蛋白激酶受体B4(ephrin type-B receptor 4, EphB4)表达在原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展过程中发挥着重要作用, 而病理学方法评估EphB4表达状态具有创伤性, 难以满足术前评估要求. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)所具有的独特优势, 可为临床无创性评估EphB4表达状态提供一种可靠手段.

实验动机

采用CEUS定量分析HCC组织的血流灌注变化, 从而间接评估其EphB4表达水平, 为临床无创性评估EphB 4 表达状态提供参考.

实验目标

采用CEUS定量分析HCC血流灌注状态, 进而评估其EphB4表达水平. 结果显示: CEUS血流灌注参数与EphB4表达水平具有相关性, 可间接评估HCC的EphB4表达水平.

实验方法

本篇论文采用CEUS定量分析HCC血流灌注变化与EphB 4 表达水平的相关性. CEUS是一种纯血池示踪方法, 可定量分析目标组织的血流灌注特征.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示肝癌组织峰值强度(maximum intensity, IMAX)、EphB4表达水平及微血管密度(microvessel density, MVD)明显高于癌旁组织($P<0.05$); 肝癌组织达峰时间(time to peak, TTP)、流出时间(washout time, WT)明显短于癌旁组织($P<0.05$);

肝癌组织EphB4表达水平与IMAX、TTP、WT具有相关性. 本研究结果说明CEUS可无创性评估HCC的EphB4表达状态.

实验结论

本研究发现HCC血流参数与EphB4表达水平具有一定相关性. 本研究提出CEUS能有效反映HCC的EphB4表达水平, 从而指导临床治疗.

展望前景

CEUS检查时, 患者尽量放慢呼吸频率, 减少呼吸运动幅度, 超声医师将肿瘤图像置于显示屏中央区域进行观察. 本研究未来研究的方向是运用CEUS判定HCC组织EphB4表达水平的诊断效能. 本研究未来研究的最佳方法是CEUS联合血管生成相关因子评估HCC的EphB4表达水平.

5 参考文献

1 Yip TC, Wong GL, Wong VW. Negligible risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase: Myth or fact. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27: 273-277 [PMID: 33517606 DOI: 10.3350/cmh.2021.0019]

2 Murakami K, Kasajima A, Kawagishi N, Ohuchi N, Sasano H. Microvessel density in hepatocellular carcinoma: Prognostic significance and review of the previous published work. *Hepatol Res* 2015; 45: 1185-1194 [PMID: 25594920 DOI: 10.1111/hepr.12487]

3 李文菠, 孙成杰, 周国俊, 应伟, 冯彦超, 黄婷, 侍琳, 黄理政, 李健水, 冷政伟. 肝细胞癌发生发展关键基因及其功能的生物信息学分析. 中国普通外科杂志 2021; 30: 32-43 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.005]

4 Groppa E, Brkic S, Uccelli A, Wirth G, Korpisalo-Pirinen P, Filippova M, Dasen B, Sacchi V, Muraro MG, Trani M, Reginato S, Gianni-Barrera R, Ylä-Herttuala S, Banfi A. EphrinB2/EphB4 signaling regulates non-sprouting angiogenesis by VEGF. *EMBO Rep* 2018; 19 [PMID: 29643120 DOI: 10.15252/embr.201745054]

5 Negrão de Figueiredo G, Müller-Peltzer K, Rübenthaler J, Clevert DA. [CEUS-Diagnostic of malignant liver lesions]. *Radiologe* 2018; 58: 528-537 [PMID: 29704013 DOI: 10.1007/s00117-018-0386-4]

6 Kobayashi M, Sugimoto T, Okabayashi T, Okamoto K, Namikawa T, Tochika N, Moriki T, Araki K. Localization of thymidine phosphorylase in breast cancer tissue. *Med Mol Morphol* 2005; 38: 112-117 [PMID: 15944818 DOI: 10.1007/s00795-005-0282-7]

7 Eisenbrey JR, Gabriel H, Savsani E, Lyshchik A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in HCC diagnosis and assessment of tumor response to locoregional therapies. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 3579-3595 [PMID: 33825927 DOI: 10.1007/s00261-021-03059-y]

8 Jung EM, Clevert DA. [Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and image fusion for procedures of liver interventions]. *Radiologe* 2018; 58: 538-544 [PMID: 29797043 DOI: 10.1007/s00117-018-0411-7]

9 Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, Riccardi L, De Bonis L, Sangiovanni A, Leoni S, Zocco MA, Rossi S, Alessi N, Wilson SR, Piscaglia F; CEUS LI-RADS Italy study group collaborators:. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter restropective study of 1,006 nodules. *J Hepatol* 2018; 68: 485-492 [PMID: 29133247 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.007]

10 Zhu M, Shi X, Gong Z, Su Q, Yu R, Wang B, Yang T, Dai B, Zhan Y, Zhang D, Zhang Y. Cantharidin treatment inhibits hepatocellular carcinoma development by regulating the JAK2/STAT3 and PI3K/Akt pathways in an EphB4-dependent manner. *Pharmacol Res* 2020; 158: 104868 [PMID: 32407961 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104868]

11 曹阳, 吴念, 刘桦. EphB4在肝癌组织中的表达及临床意义. 重庆医学 2016; 45: 5110-5112 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.36.022]

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》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.