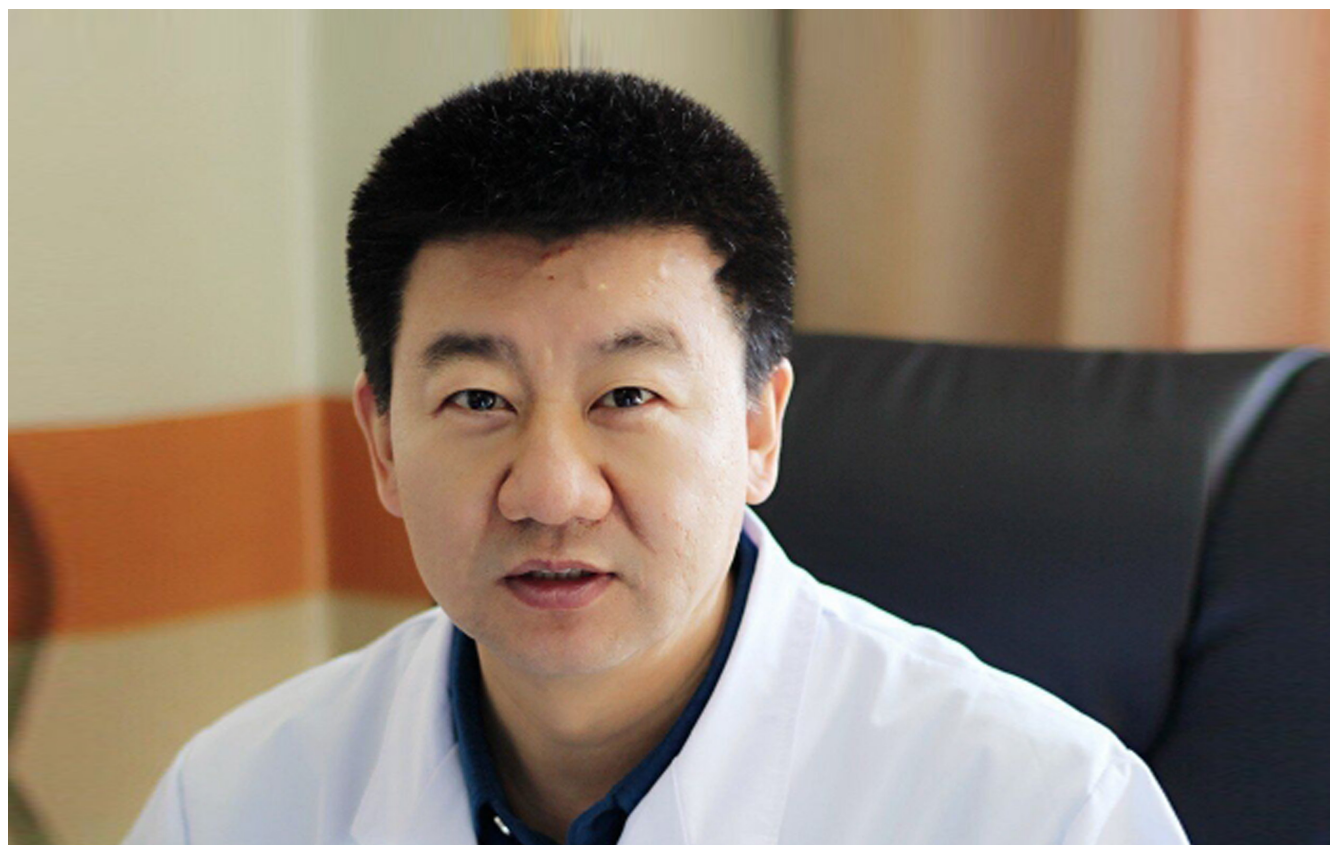


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 10 月 28 日 第 29 卷 第 20 期 (Volume 29 Number 20)



20 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 1151 胰腺癌免疫治疗研究现状
孙诚谊

临床研究

- 1158 HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用
彭全斌, 朱书渊, 汪望月
- 1167 L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用
叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉
- 1174 结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析
金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

- 1179 RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用
付学明, 王文杰, 宋自芳
- 1186 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展
李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力
- 1191 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展
罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫
- 1201 基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用
朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛

消 息

- 1157 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1166 《世界华人消化杂志》正文要求
1178 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1200 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1206 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

佟立权, 哈尔滨医科大学附属第五医院(大庆市人民医院)外科教研室主任、住院医师规范化培训外科基地主任、普外科主任、主任医师、教授、医学博士、硕士研究生导师。承担省、市级科研项目9项, 包括黑龙江省自然科学基金3项、黑龙江省总工会创新基金项目1项、黑龙江省卫生厅项目1项、黑龙江省教育厅项目1项等。作为第一完成人, 获省市科技进步奖8项, 包括黑龙江省科学技术二等奖1项, 黑龙江省医药卫生科技进步一等奖1项、三等奖1项等。在国内外学术期刊共发表论文42篇, 其中被SCI收录13篇(第一或通讯作者6篇、合作者7篇)。

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 2021-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1151 Current status of immunotherapy for pancreatic cancer
Sun CY

CLINICAL RESEARCH

- 1158 Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis
Peng QB, Zhu SY, Wang WY
- 1167 Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis
Ye Q, Cai JJ, Yan JQ, Lv R
- 1174 Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy
Jin Y, Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

- 1179 Role of RNA modification in gastrointestinal tumors
Fu XM, Wang WJ, Song ZF
- 1186 Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer
Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL
- 1191 Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury
Luo Y, Zhu LP, Lei Y, Zhao JW, Wang BM, Chen X
- 1201 Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps
Zhu XW, Yan J, He YL, Liu G, Li X

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 20 October 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li-Quan Tong, Chief Physician, Daqing People's Hospital, No. 213, Jianshe Road, Longfeng District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yu-Jie Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 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: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

胰腺癌免疫治疗研究现状

孙诚谊

孙诚谊, 贵州医科大学附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550004

孙诚谊, 教授, 主任医师, 主要从事胰腺癌的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.82060439; No.81860505.

作者贡献分布: 本文由孙诚谊完成.

通讯作者: 孙诚谊, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院肝胆外科. sunchengyi2014@163.com

收稿日期: 2021-05-13

修回日期: 2021-06-04

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-10-28

Current status of immunotherapy for pancreatic cancer

Cheng-Yi Sun

Cheng-Yi Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82060439 and No. 8186505.

Corresponding author: Cheng-Yi Sun, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province. sunchengyi2014@163.com

Received: 2021-05-13

Revised: 2021-06-04

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-10-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of digestive tract malignant tumor with a poor prognosis. Radical surgery is the preferred alternative choice for patients with pancreatic cancer, but most patients have no chance of radical surgery when they

are diagnosed. At present, a number of studies have been carried out on immunotherapies for pancreatic cancer, mainly including immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, and adoptive cell therapy, which are expected to become a new strategy for the treatment of pancreatic cancer, and ultimately achieve the purpose of improving the overall prognosis of patients with pancreatic cancer. In this paper, we summarize the current status of pancreatic cancer immunotherapy and analyze the future trend of immunotherapy for pancreatic cancer.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Cancer vaccine; Adoptive cell therapy; Combined immunotherapy for cancer

Citation: Sun CY. Current status of immunotherapy for pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1151-1157

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1151.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1151>

摘要

胰腺癌是一种临床预后极差的消化道恶性肿瘤,根治性手术是胰腺癌患者首选治疗方案,但大多数患者确诊时已无根治性手术治疗机会.目前,已开展多项以免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、过继细胞疗法等手段为主的胰腺癌免疫治疗研究,有望成为胰腺癌治疗的新策略,最终达到提高胰腺癌患者整体预后的目的.本文简要概括胰腺癌免疫治疗研究现状,并分析胰腺癌免疫治疗研究的未来趋势.

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

关键词: 胰腺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗; 过继细胞疗法; 联合免疫治疗

核心提要: 肿瘤的免疫治疗在部分肿瘤的治疗中取得了一定疗效, 成为这些肿瘤治疗的重要措施之一。然而, 胰腺癌的免疫治疗虽经历多年的尝试, 仍未能制定出标准化、有效的免疫治疗方案, 这与胰腺癌独特的免疫微环境密切相关。探寻如何将免疫治疗与手术、放化疗等传统治疗方案更好的联合, 有望成为胰腺癌免疫治疗研究、提高患者预后的重要突破点。

文献来源: 孙诚谊. 胰腺癌免疫治疗研究现状. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1151-1157

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1151.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1151>

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度高, 诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤, 约80%至90%为起源于腺管上皮的导管腺癌, 其它病理类型包括黏液性囊腺癌、腺泡细胞癌、腺鳞癌、神经内分泌肿瘤及各种混合性肿瘤等^[1]。每年有大量的胰腺癌新发病例及死亡病例, 2015年的统计数据 displays, 我国胰腺癌新发病例和死亡病例分别达到9.5万例和8.5万例^[2]; 美国癌症中心预测2021年美国胰腺癌新发病例和死亡病例将分别达到60430例和48220例^[3]。胰腺癌患者预后极差, 总体5年生存率低于10%, 约80-85%的患者初次确诊时即存在不可切除性或转移性病灶而无根治性手术机会, 同时, 即使患者在初次确诊时就接受根治性手术治疗, 患者术后5年生存率也仅20%左右^[4]。对于有机会接受根治性手术的患者, 术前或术后联合放化疗可有效提高长期生存率^[5]。然而, 大多数患者是在晚期确诊的, 即使在手术切除后, 给予强化的化疗方案作为辅助治疗, 如改良的FOLFIRINOX, 也只能略微提高生存率^[6]。因此, 迫切需要更有效的治疗策略。

肿瘤的免疫治疗是应用免疫学的原理和方法, 通过各种手段提高机体免疫系统对肿瘤细胞的识别能力和杀伤能力, 以达到杀伤肿瘤细胞或者抑制肿瘤细胞生长的一种治疗方法^[7]。近年来, 肿瘤的免疫治疗在黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、头颈部肿瘤等恶性肿瘤的治疗中取得了一定疗效^[8], 有望成为胰腺癌综合治疗的重要措施之一。

1 免疫检查点抑制剂

细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)和细胞程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)是免疫系统的两个重要的检查点(Checkpoint), 它们对T细胞的免疫反应起着负向调控作用, 能够抑制效应T细胞的活化过程, 导致肿瘤细胞发生免疫逃逸。其中CTLA-4可调节T细胞激活

的初始阶段, 并通过竞争性抑制B7配体与T淋巴细胞表面表达的共刺激分子28(CD-28)的结合来阻止T细胞的活化^[9]。PD-1则是另一种比CTLA-4功能更强的T细胞共抑制受体, 它与细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)或细胞程序性死亡-配体2(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L2)结合, 达到抑制外周血中的T细胞活化的作用^[10]。因此, 理论上使用抑制剂解除免疫检查点的功能, 便可恢复免疫系统对胰腺癌细胞的免疫监视作用, 从而杀灭肿瘤细胞。目前进入胰腺癌临床试验的免疫检查点抑制剂主要包括伊匹单抗(Ipilimumab)、替西利姆单抗(Tremelimumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)和阿特朱单抗(Atezolizumab)等。

Ipilimumab是一种全人源化的CTLA-4 IgG1单克隆抗体, 2011年, Ipilimumab成为美国和欧洲首个获批临床使用的免疫检查点抑制剂, 其对肝癌和黑色素瘤的治疗疗效显著^[11]。然而, 对于已发生邻近器官侵犯和远处转移的胰腺癌, 大多数单独使用Ipilimumab的I期和II期临床试验, 不仅未能取得良好疗效, 还增加了毒副反应发生率。在一项I b期临床试验(NCT01473940)^[12]中, 当Ipilimumab与胰腺癌一线化疗药物吉西他滨联用时, 14.29%(3/21)的患者的病情得以客观缓解, 33.33%(7/21)的患者病情得以稳定, 其临床效果与单独使用吉西他滨无明显差异。

Tremelimumab是一种CTLA-4 IgG2单克隆抗体, 在1项二期开放标签治疗研^[13]中, 对20例晚期胰腺癌患者进行Tremelimumab单药治疗, 结果显示18例患者病情进展, 中位生存期仅4 mo(95%CI: 2.83-5.42)。然而, 在一项Tremelimumab联合吉西他滨的I期临床试验(NCT00556023)^[14]中, 28例患者中位生存期达到了7.4 mo(95%CI: 5.8-9.4), 其中7.14%(2/28)的患者病情得以部分缓解, 25.00%(7/28)的患者病情稳定超过10周。同时, 对吉西他滨/5-氟尿嘧啶治疗失败的患者联合应用Tremelimumab和PD-L1单抗药-德瓦鲁单抗(durvalumab), 3.1%(95%CI: 0.08-16.22)的患者病情得到客观缓解。

Pembrolizumab是一种人源化的PD-1 IgG4-kappa单克隆抗体, 吉西他滨和紫杉醇是治疗转移性胰腺癌的一线化疗药物。一项I b/II期研究(NCT02331251)^[15]通过联合Pembrolizumab、吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)治疗晚期胰腺癌, 使患者的中位无病进展期和中位生存期分别达到9.1 mo和15.0 mo。

Atezolizumab是一种靶向PD-L1的IgG1改造单抗, 能阻止PD-L1与PD-1、B7.1的相互作用, 但不影响PD-L2与PD-1的相互作用。其对胰腺癌治疗效果的I/II期研究(NCT03829501)^[16,17]正在进行中。

由此可见, 免疫检查点抑制剂治疗, 尤其是单药治

疗效较并不满意, 造成这种情况的主要原因可能是胰腺癌肿瘤微环境中缺乏T细胞浸润而无法发挥有效的肿瘤杀灭作用. 因此, 如何在解除T细胞活化抑制的同时增加胰腺癌肿瘤微环境中T细胞的浸润, 将成为免疫检查点抑制剂治疗胰腺癌的研究热点.

2 肿瘤疫苗

当含有目标肿瘤抗原的疫苗注射人体后, 会刺激机体产生特异性的抗原提呈细胞、效应T细胞和记忆性T细胞, 一旦检测到体内细胞表达这种特异性抗原, 免疫系统便可也发挥免疫清除作用杀死这些肿瘤细胞. 目前治疗性癌症疫苗包括全细胞疫苗、树突状细胞(DC)疫苗、DNA疫苗和多肽疫苗^[18].

GVAX疫苗是一种全细胞疫苗, 通过提取患者自体或同种异体肿瘤细胞, 体外转染粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 辐射之后再接种到患者体内, 以达到促进细胞因子释放, 激活抗原呈递细胞, 启动T细胞识别肿瘤相关抗原, 启动机体的特异性细胞免疫反应的作用. 在一项II期研究(NCT00084383)^[19]中, 60名术后患者接受以5-氟尿嘧啶为基础的化疗同时给予GVAX疫苗治疗, 结果显示中位无病进展期为17.3 mo, 中位总生存期为24.8 mo(95%CI: 21.2-31.6), 这一预后结果明显优于单纯行手术切除而不采取其他治疗措施的患者.

多肽疫苗通过体外合成一些能够诱导特异性免疫反应且在肿瘤相关蛋白中具有免疫优势的表位肽用于免疫治疗, 与其他疫苗相比具有生产、储存、应用简单的特点, 适合在临床大量推广. KRAS基因在95%以上的胰腺腺癌中发生了突变, 使其成为胰腺癌疫苗研制的重要靶点^[20,21]. 一项II期临床试验显示, 胰腺癌术后患者或晚期不可切除患者联合使用KRAS多肽疫苗和GM-CSF联合注射后, 58%(25/43)的患者中产生了抗RAS免疫应答^[22]. 在晚期患者中, 对KRAS多肽疫苗有应答的患者中位生存期为148 d而无应答的患者中位生存期仅61 d^[23]. 同时, 对于可手术切除的患者进行长期随访发现, 对KRAS多肽疫苗应答者, 中位生存期为28 mo, 而无应答组为27.5 mo^[24]. 然而, 在最新的一项仅针对局部肿瘤患者的研究中, 接受观察的9例患者中, 仅1例出现了免疫应答, 且该组患者中位生存期仅20.3 mo(95%CI: 21.2-31.6)^[25].

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前所知功能最强的抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC), 其最大特点在于能激活初始型T细胞(naïve T cell), 被认为是机体免疫应答的始动者, 在免疫应答和抗肿瘤免疫中起着举足轻重的作用. DCs疫苗从具有特定抗原的患者身上提取DCs, 经过体外培养、成熟和活化后, 注射回患

者体内, 从而激活机体肿瘤免疫应答反应. 在最近的一项研究(NCT01410968)^[26]中, 研究人员从HLA-A2阳性患者的外周血中分离出DCs, 通过细胞工程技术添加3个HLA-A2限制性肽: 人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和生存素(survivin, SRV.A2). 在对患者给予DCs疫苗注射同时, 给予肌肉注射羧甲基纤维素, 在治疗后56 d时, 对8例患者进行影像学检查发现其中4例患者病情无进展, 同时这4例中有3例患者体内检测除了针对胰腺癌的特异性T细胞群. DCs疫苗联合化疗的治疗方案也取得了良好的初步效果, 正进一步深入研究中.

肿瘤疫苗具有高度靶向性、较好的耐受性、低毒副反应等特点, 在一些小样本临床研究中表现出了良好的应用前景. 但是, 胰腺癌是一个多基因突变所致的疾病, 单一靶点的疫苗很难达到完全阻止肿瘤进展的作用, 当前也缺乏大临床样本的研究结果证实肿瘤疫苗的有效性与安全性. 因此, 寻找更多、更有效、更加特异性的作用靶点对研制更安全、更有效的胰腺癌肿瘤疫苗显得至关重要.

3 过继细胞疗法

过继细胞(adoptive cell transfer, ACT)疗法从患者体内分离出具有抗肿瘤反应的免疫T细胞, 在体外对这些细胞进行基因改造、大量扩增, 再输注回患者体内, 从而增强免疫系统对肿瘤细胞的杀灭作用^[27]. 根据所扩增T细胞的不同类型, 可分为嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法和T细胞受体基因工程改造的T细胞(T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T)疗法等不同类型, 其中CAR-T被认为是最具潜力的细胞疗法^[28]. 间皮素在胰腺癌组织中高表达, 而在正常胰腺中低表达, 通过细胞工程和体外培养, 将能特异性识别间皮素的CD8+T细胞大量扩增, 并回输入小鼠胰腺癌模型体内, 使得小鼠的生存期较对照组明显延长^[29]. 针对胰腺癌过表达的其他自身抗原, 如CEA、PSCA、HER等构建的CAR-T细胞也都在体外试验及小鼠模型中取得了良好效果^[30].

然而, 临床试验中过继性T细胞治疗的结果却不尽人意^[31]. 目前研究认为, 这可能与CAR-T细胞无法在肿瘤局部持续发挥作用有关. 除了胰腺癌丰富的细胞外基质构建的物理障碍使得CAR-T细胞难以完全浸润肿瘤组织外, 缺氧、营养物质供给不足、氧化应激和酸性环境等独特的肿瘤微环境也严重制约了CAR-T细胞的作用效率. 如何提高CAR-T细胞在肿瘤中的浸润并充分发挥功能, 将成为细胞治疗下一步研究的重点.

4 联合免疫治疗

联合免疫治疗的目的是为了在体内诱导持久的抗肿瘤T细胞反应。在一项研究中, 30例接受过其他治疗的胰腺癌患者被随机均分为高剂量Ipilimumab组(arm 1)和Ipilimumab联合GVAX疫苗组(arm 2)。结果表明, 联合免疫治疗共使5例患者疾病得到控制, 此外, arm 1的中位生存期为3.6 mo, 而arm 2的中位生存期为5.7 mo(HR 0.51, $P = 0.072$)^[32]。一项针对晚期实体瘤(包括胰腺癌)的研究评估了Pembrolizumab联合p53疫苗(p53MVA)治疗方案, 该疫苗可激活外周血中p53反应性T细胞。通过观察者发现, 3名治疗效果良好的患者中有2例存在p53反应性CD8+T细胞数目的增多, 同时多个与免疫应答相关的基因的表达水平明显增加^[33]。免疫检查点抑制剂联合Cy/GVAX和CRS-207疫苗的相关研究也正在进行中^[34]。

5 思考与展望

免疫治疗已经成一些常见肿瘤重要治疗方法之一, 在胰腺癌体外试验及部分小鼠模型中, 免疫治疗同样也取得了一些成果, 但这些单一方法的免疫治疗却未能转化为有效的临床手段。这与胰腺癌独特的肿瘤微环境密切相关。原发性胰腺癌是由约50%-80%的增生结缔组织和不典型增生的腺体所构成。这些结缔组织由丰富的细胞外基质成分(包括胶原蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸和蛋白聚糖等)构成^[35-37]。致密的结缔组织压迫胰腺癌组织内的小微血管, 造成了一个相对低氧的环境增强了胰腺癌侵袭和转移的能力, 同时纤维组织构成的物理屏障不仅阻碍化疗药物及靶向药物进入肿瘤内部使药物的杀伤作用减弱, 还使NK细胞、CD8+T细胞等免疫效应细胞在肿瘤组织中浸润减少。独特的肿瘤微环境导致了胰腺癌与其他实体肿瘤相比具有抗原特异性低、抗原暴露差、肿瘤微环境中缺乏效应T细胞浸润且免疫细胞受到各种细胞及细胞因子的抑制等特点, 最终导致了胰腺癌的免疫治疗效果欠佳^[38]。目前, 越来越多的试验尝试将传统手术、放化疗与免疫治疗结合, 最大限度的降低机体肿瘤负载的同时, 充分将肿瘤细胞暴露给机体免疫系统, 同时加强机体免疫系统对胰腺癌细胞的杀伤作用, 取得了一定效果。

吉西他滨、紫杉醇和FOLFIRINOX是临床胰腺癌一线化疗常用药物, 这些药物具有诱导细胞分裂受损的细胞毒性能力, 从而发挥抗肿瘤作用。与此同时, 当化疗药物作用于胰腺癌细胞后, 导致部分免疫原性细胞死亡, 释放出一些危险信号和细胞因子, 增强肿瘤细胞上新抗原的产生和MHC I类抗原的递呈, 从而增加肿瘤的抗原性。化疗还可以通过直接作用于肿瘤免疫微环境中的免疫抑制细胞而增强免疫原性^[39]。例如, 在各种肿

瘤模型中, 氟尿嘧啶和紫杉醇可诱导骨髓来源的抑制性细胞凋亡, 在panc02原位小鼠模型中, 低剂量吉西他滨则可直接使肿瘤微环境中调节性T细胞数目减少, 最终使肿瘤的免疫原性增强, 从而更好的发挥免疫治疗的作用^[40]。单独使用CTLA-4抑制剂治疗胰腺癌效果不佳, 但如果将CTLA-4抑制剂和其他治疗方法联合应用其效果则明显改善。使用CD40/吉西他滨/紫杉醇联合CTLA-4抑制剂联合的方案在小鼠胰腺癌模型中应用, 结果显示肿瘤体积明显比单用CD40/吉西他滨/紫杉醇缩小, 如果使用CD40/吉西他滨/紫杉醇+CTLA4抑制剂+PD-1抑制剂, 则可以观察到其肿瘤消退率最高^[41]。在胰腺导管腺癌小鼠模型中, CXC趋化因子受体4(CXCR4)阻断剂能够促进T细胞向肿瘤组织微环境的浸润, 并与抗PD-1治疗发挥协同作用。因此有研究人员将新型CXCR4抑制剂BL-8040(Motixafortide)、Pembrolizumab和化疗联合使用(NCT02826486), 取得了良好的效果: 这种三联疗法的总体疾病控制率达到77%, 其中35%的患者实现了客观缓解, 缓解持续时间达到7.8 mo; 该疗法的中位生存期也达到了7.5 mo, 明显优于此前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的伊立替康脂质体+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案的生存期(6.1 mo)。

胰腺癌患者是否需要放疗一直存在争议, 但放疗联合免疫检查点抑制剂可能是治疗胰腺癌患者的一种有前景的策略。几项针对不同癌症类型的临床前和临床研究显示, 放疗和免疫治疗具有协同效应^[42-45]。与单独使用CTLA-4抗体或PD-1抗体的免疫检查点阻断剂相比, 任何免疫检查点抑制剂与放疗联合使用都显著提高了总生存率, 三联疗法(两个检查点抑制剂+放疗)组的反应率则最高, 总生存期也最长^[46]。近些年, 胰腺癌的放射免疫治疗相关研究也越来越多, 该疗法将单克隆抗体与放射性物质结合并注射到肿瘤患者的血液中, 以达到将高剂量的辐射直接递送至肿瘤细胞并杀灭肿瘤细胞的目的^[47]。在一项动物实验中, 对无周围器官侵犯和远处转移的胰腺癌小鼠模型实施根治性肿瘤切除后采取不同的术后治疗方案。结果显示术后给予⁶⁴Cu标记的西妥昔单抗(Cetuximab)腹腔注射组小鼠肿瘤复发率、远处及周围脏器转移率均明显低于单纯手术切除组、手术联合吉西他滨化疗组, 放射免疫治疗组生存期也明显高于另外2组^[48]。相信随着纳米粒子和单克隆抗体在放射增敏方面的研究越来越深入, 有效且安全的放射免疫治疗方案将很快进入临床试验, 并取得突破性的进展^[49]。

在肿瘤发生发展过程中同样伴随着机体免疫功能的减退, 运用细胞因子刺激机体免疫功能的恢复同样有助于提高肿瘤免疫治疗的疗效^[50]。白介素-18(interleukin-18, IL-18)具有刺激NK细胞分泌产生 γ 干扰

素(IFN- γ), 从而发挥诱导免疫细胞的增殖并增强活性的特性。通过构建IL-18突变体(decoy-resistant IL-18, DR-18)防止其功能受到抑制, 并注射到小鼠肿瘤模型局部, 研究人员发现, 它极大的激活了肿瘤内多种免疫细胞, 包括T淋巴细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞, 尤其是对肿瘤杀伤最为重要的CD8⁺T细胞^[51]。相信联合其他免疫调节剂, 如IL-2、胸腺肽、转移因子、以及具有免疫调节作用的中草药等与免疫治疗也将取得一些新的发现。

6 结论

胰腺癌患者预后差, 免疫治疗旨在通过各种手段提高胰腺癌的肿瘤免疫原性、激发和增强机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫应答, 从而发挥对肿瘤细胞的杀灭作用。但是, 由于胰腺癌独特的肿瘤微环境, 单一甚至联合多种免疫治疗的方案在胰腺癌的治疗方面并未取得突破性的进展。探寻如何将免疫治疗与手术、放化疗等传统治疗方案更好的联合与改进, 充分发挥各种方案的优势, 同时降低不良反应发生的概率, 制定出一套有效、可行的胰腺癌综合治疗体系将会成为胰腺癌临床研究的方向, 对提高患者预后带来一丝希望。

7 参考文献

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395: 2008-2020 [PMID: 32593337 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0]
- Zhang S, Sun K, Zheng R, Zeng H, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2015. *Journal of the National Cancer Center* 2020
- 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]
- Christenson ES, Jaffee E, Azad NS. Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a bright future. *Lancet Oncol* 2020; 21: e135-e145 [PMID: 32135117 DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30795-8]
- Landman A, Feetham L, Stuckey D. Working together to reduce the burden of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21: 334-335 [PMID: 32135099 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30088-7]
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406 [PMID: 30575490 DOI: 10.1056/NEJMoa1809775]
- Bear AS, Vonderheide RH, O'Hara MH. Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2020; 38: 788-802 [PMID: 32946773 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.004]
- Brower V. Checkpoint blockade immunotherapy for cancer comes of age. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25745014 DOI: 10.1093/jnci/djv069]
- Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, Sherry RM, Topalian SL, Yang JC, Lowy I, Rosenberg SA. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 828-833 [PMID: 20842054 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181ee14c]
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293-12297 [PMID: 12218188 DOI: 10.1073/pnas.192461099]
- Torphy RJ, Zhu Y, Schulick RD. Immunotherapy for pancreatic cancer: Barriers and breakthroughs. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2: 274-281 [PMID: 30003190 DOI: 10.1002/ags3.12176]
- Kamath SD, Kalyan A, Kircher S, Nimeiri H, Fought AJ, Benson A 3rd, Mulcahy M. Ipilimumab and Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer: A Phase Ib Study. *Oncologist* 2020; 25: e808-e815 [PMID: 31740568 DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0473]
- Mohindra NA, Kircher SM, Nimeiri HS, Benson AB, Mulcahy MF. Results of the phase Ib study of ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreas cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15_suppl): e15281-e15281
- Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, Moore MJ, Miller WH Jr, Bagalà C, Colombi F, Cagnazzo C, Gioeni L, Wang E, Huang B, Fly KD, Leone F. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1750-1755 [PMID: 24907635 DOI: 10.1093/annonc/ndu205]
- O'Reilly EM, Oh DY, Dhani N, Renouf DJ, Lee MA, Sun W, Fisher G, Hezel A, Chang SC, Vlahovic G, Takahashi O, Yang Y, Fitts D, Philip PA. Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1431-1438 [PMID: 31318392 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1588]
- Weiss GJ, Blaydorn L, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Urnovitz H, Schütz E, Khemka V. Correction to: Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2019; 37: 797 [PMID: 31020607 DOI: 10.1007/s10637-019-00763-x]
- Weiss GJ, Blaydorn L, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Urnovitz H, Schütz E, Khemka V. Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2018; 36: 96-102 [PMID: 29119276 DOI: 10.1007/s10637-017-0525-1]
- Melief CJ, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest* 2015; 125: 3401-3412 [PMID: 26214521 DOI: 10.1172/JCI80009]
- Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, Biedrzycki B, Kobrin B, Herman J, Sugar E, Piantadosi S, Cameron JL, Solt S, Onners B, Tartakovsky I, Choi M, Sharma R, Illei PB, Hruban RH, Abrams RA, Le D, Jaffee E, Laheru D. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg* 2011; 253: 328-335 [PMID: 21217520 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c]
- Abou-Alfa GK, Chapman PB, Feilchenfeldt J, Brennan MF, Capanu M, Gansukh B, Jacobs G, Levin A, Neville D, Kelsen DP, O'Reilly EM. Targeting mutated K-ras in pancreatic adenocarcinoma using an adjuvant vaccine. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 321-325 [PMID: 20686403 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181e84b1f]
- Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 153-168 [PMID: 32005945 DOI: 10.1038/s41575-019-0245-4]
- Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR, Bakka A, Gladhaug I, Søreide O, Eriksen JA, Møller M, Baksaas I, Lothe RA, Saeterdal I, Gaudernack G. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic

- adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92: 441-450 [PMID: 11291084 DOI: 10.1002/ijc.1205]
- 23 Wedén S, Klemp M, Gladhaug IP, Møller M, Eriksen JA, Gaudernack G, Buanes T. Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras. *Int J Cancer* 2011; 128: 1120-1128 [PMID: 20473937 DOI: 10.1002/ijc.25449]
- 24 Toubaji A, Achta M, Provenzano M, Herrin VE, Behrens R, Hamilton M, Bernstein S, Venzon D, Gause B, Marincola F, Khleif SN. Pilot study of mutant ras peptide-based vaccine as an adjuvant treatment in pancreatic and colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1413-1420 [PMID: 18297281 DOI: 10.1007/s00262-008-0477-6]
- 25 Cohn A, Morse MA, O'Neil B, Whiting S, Coeshott C, Ferraro J, Bellgrau D, Apelian D, Rodell TC. Whole Recombinant *Saccharomyces cerevisiae* Yeast Expressing Ras Mutations as Treatment for Patients With Solid Tumors Bearing Ras Mutations: Results From a Phase I Trial. *J Immunother* 2018; 41: 141-150 [PMID: 29528991 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000219]
- 26 Mehrotra S, Britten CD, Chin S, Garrett-Mayer E, Cloud CA, Li M, Scurti G, Salem ML, Nelson MH, Thomas MB, Paulos CM, Salazar AM, Nishimura MI, Rubinstein MP, Li Z, Cole DJ. Vaccination with poly(IC:LC) and peptide-pulsed autologous dendritic cells in patients with pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 82 [PMID: 28388966 DOI: 10.1186/s13045-017-0459-2]
- 27 Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 299-308 [PMID: 18354418 DOI: 10.1038/nrc2355]
- 28 Anwar MY, Williams GR, Paluri RK. CAR T Cell Therapy in Pancreaticobiliary Cancers: a Focused Review of Clinical Data. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52: 1-10 [PMID: 32700185 DOI: 10.1007/s12029-020-00457-1]
- 29 Hassan R, Ebel W, Routhier EL, Patel R, Kline JB, Zhang J, Chao Q, Jacob S, Turchin H, Gibbs L, Phillips MD, Mudali S, Iacobuzio-Donahue C, Jaffee EM, Moreno M, Pastan I, Sass PM, Nicolaides NC, Grasso L. Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric antibody targeting tumor-associated mesothelin. *Cancer Immun* 2007; 7: 20 [PMID: 18088084]
- 30 Li J, Li W, Huang K, Zhang Y, Kupfer G, Zhao Q. Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy for solid tumors: lessons learned and strategies for moving forward. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 22 [PMID: 29433552 DOI: 10.1186/s13045-018-0568-6]
- 31 Jiang N, Qiao G, Wang X, Morse MA, Gwin WR, Zhou L, Song Y, Zhao Y, Chen F, Zhou X, Huang L, Hobeika A, Yi X, Xia X, Guan Y, Song J, Ren J, Lyster HK. Dendritic Cell/Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy Combined with S-1 in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: A Prospective Study. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5066-5073 [PMID: 28611200 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0492]
- 32 Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, Zheng L, Diaz LA Jr, Donehower RC, Jaffee EM, Laheru DA. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother* 2013; 36: 382-389 [PMID: 23924790 DOI: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2]
- 33 Chung V, Kos FJ, Hardwick N, Yuan Y, Chao J, Li D, Waisman J, Li M, Zurcher K, Frankel P, Diamond DJ. Evaluation of safety and efficacy of p53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 363-372 [PMID: 30094792 DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2]
- 34 Tsujikawa T, Crocenzi T, Durham JN, Sugar EA, Wu AA, Onners B, Nauroth JM, Anders RA, Fertig EJ, Laheru DA, Reiss K, Vonderheide RH, Ko AH, Tempero MA, Fisher GA, Considine M, Danilova L, Brockstedt DG, Coussens LM, Jaffee EM, Le DT. Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by Listeria-Mesothelin (CRS-207) with or without Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3578-3588 [PMID: 32273276 DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-3978]
- 35 Hessmann E, Buchholz SM, Demir IE, Singh SK, Gress TM, Ellenrieder V, Neesse A. Microenvironmental Determinants of Pancreatic Cancer. *Physiol Rev* 2020; 100: 1707-1751 [PMID: 32297835 DOI: 10.1152/physrev.00042.2019]
- 36 Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 527-540 [PMID: 32398706 DOI: 10.1038/s41571-020-0363-5]
- 37 Park H, Lee Y, Lee H, Kim JW, Hwang JH, Kim J, Yoon YS, Han HS, Kim H. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317718403 [PMID: 29025374 DOI: 10.1177/1010428317718403]
- 38 Leinwand J, Miller G. Regulation and modulation of antitumor immunity in pancreatic cancer. *Nat Immunol* 2020; 21: 1152-1159 [PMID: 32807942 DOI: 10.1038/s41590-020-0761-y]
- 39 Salas-Benito D, Pérez-Gracia JL, Ponz-Sarvisé M, Rodríguez-Ruiz ME, Martínez-Forero I, Castañón E, López-Picazo JM, Sanmamed MF, Melero I. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov* 2021; 11: 1353-1367 [PMID: 33712487 DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-20-1312]
- 40 Shevchenko I, Karakhanova S, Soltek S, Link J, Bayry J, Werner J, Umansky V, Bazhin AV. Low-dose gemcitabine depletes regulatory T cells and improves survival in the orthotopic Panc02 model of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2013; 133: 98-107 [PMID: 23233419 DOI: 10.1002/ijc.27990]
- 41 O'Hara MH, O'Reilly EM, Varadhachary G, Wolff RA, Wainberg ZA, Ko AH, Fisher G, Rahma O, Lyman JP, Cabanski CR, Mick R, Gherardini PF, Kitch LJ, Xu J, Samuel T, Karakunnel J, Fairchild J, Bucktrout S, LaVallee TM, Selinsky C, Till JE, Carpenter EL, Alario C, Byrne KT, Chen RO, Trifan OC, Dugan U, Horak C, Hubbard-Lucey VM, Wherry EJ, Ibrahim R, Vonderheide RH. CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab) and chemotherapy, with or without nivolumab, for the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 118-131 [PMID: 33387490 DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30532-5]
- 42 Corrao G, Marvaso G, Ferrara R, Lo Russo G, Gugliandolo SG, Piperno G, Spaggiari L, De Marinis F, Orecchia R, Garassino MC, Jereczek-Fossa BA. Stereotactic radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: Combining immunotherapy and radiotherapy with a focus on liver metastases. *Lung Cancer* 2020; 142: 70-79 [PMID: 32120227 DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.017]
- 43 Philippou Y, Sjöberg HT, Murphy E, Alyacoubi S, Jones KI, Gordon-Weeks AN, Phyu S, Parkes EE, Gillies McKenna W, Lamb AD, Gileadi U, Cerundolo V, Scheiblin DA, Lockett SJ, Wink DA, Mills IG, Hamdy FC, Muschel RJ, Bryant RJ. Impacts of combining anti-PD-L1 immunotherapy and radiotherapy on the tumour immune microenvironment in a murine prostate cancer model. *Br J Cancer* 2020; 123: 1089-1100 [PMID: 32641865 DOI: 10.1038/s41416-020-0956-x]
- 44 Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, Bahce I, Niemeijer ALN, Chang JY, de Groot PM, Nguyen QN, Comeaux NI, Simon GR, Skoulidis F, Lin SH, He K, Patel R, Heymach J, Baas P, Welsh JW. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 467-475 [PMID: 33096027 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X]
- 45 Theelen WS, de Jong MC, Baas P. Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: The potential of the abscopal effect. *Lung Cancer* 2020; 142: 106-113 [PMID: 32126451 DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.015]

- 46 Azad A, Yin Lim S, D'Costa Z, Jones K, Diana A, Sansom OJ, Kruger P, Liu S, McKenna WG, Dushek O, Muschel RJ, Fokas E. PD-L1 blockade enhances response of pancreatic ductal adenocarcinoma to radiotherapy. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 167-180 [PMID: 27932443 DOI: 10.15252/emmm.201606674]
- 47 Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NK, Press OW. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 347-360 [PMID: 25998714 DOI: 10.1038/nrc3925]
- 48 Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, Oe Y, Zhang MR, Nagatsu K, Sugyo A, Tsuji AB, Higashi T. ⁶⁴Cu-Intraperitoneal Radioimmunotherapy: A Novel Approach for Adjuvant Treatment in a Clinically Relevant Preclinical Model of Pancreatic Cancer. *J Nucl Med* 2019; 60: 1437-1443 [PMID: 30850497 DOI: 10.2967/jnumed.118.225045]
- 49 Jin J, Zhao Q. Engineering nanoparticles to reprogram radiotherapy and immunotherapy: recent advances and future challenges. *J Nanobiotechnology* 2020; 18: 75 [PMID: 32408880 DOI: 10.1186/s12951-020-00629-y]
- 50 Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL, Rodríguez-Ruiz ME, Ponz-Sarvisé M, Castañón E, Melero I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer* 2019; 120: 6-15 [PMID: 30413827 DOI: 10.1038/s41416-018-0328-y]
- 51 Zhou T, Damsky W, Weizman OE, McGeary MK, Hartmann KP, Rosen CE, Fischer S, Jackson R, Flavell RA, Wang J, Sanmamed MF, Bosenberg MW, Ring AM. IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. *Nature* 2020; 583: 609-614 [PMID: 32581358 DOI: 10.1038/s41586-020-2422-6]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

书 讯

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

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

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

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用

彭全斌, 朱书渊, 汪望月

彭全斌, 朱书渊, 丽水市第二人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

汪望月, 浙江省人民医院消化内科 浙江省杭州市 310014

彭全斌, 主治医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 彭全斌及朱书渊对此文所作贡献两均等; 此课题由彭全斌, 朱书渊, 汪望月设计; 研究过程由彭全斌, 朱书渊, 汪望月操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由朱书渊提供; 数据分析由彭全斌及朱书渊完成; 本论文写作由彭全斌及朱书渊完成.

通讯作者: 彭全斌, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区环城北路69号, 丽水市第二人民医院消化内科. fanfan967914@163.com

收稿日期: 2021-05-12

修回日期: 2021-06-03

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-10-28

Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis

Quan-Bin Peng, Shu-Yuan Zhu, Wang-Yue Wang

Quan-Bin Peng, Shu-Yuan Zhu, Department of Gastroenterology, Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Wang-Yue Wang, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Quan-Bin Peng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Second People's Hospital of Lishui, No. 69 Huancheng North Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. fanfan967914@163.com

Received: 2021-05-12

Revised: 2021-06-03

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-10-28

Abstract

BACKGROUND

Liver cancer stem cell-like cells (CSCs) have strong self-

renewal and tumorigenic capabilities, and play a key role in the progression of liver cirrhosis to liver cancer. We identified liver Axin2⁺CD90⁺ cells as CSCs in liver cirrhosis, and observed the effect of autophagy mediated by the HGF/Met/JN signaling pathway during the progression of liver cirrhosis to liver cancer.

AIM

To determine the role of HGF/Met/JNK signaling pathway-mediated autophagy in the carcinogenesis of liver cirrhosis and the effect of c-Met inhibitor on this process.

METHODS

Eight non-cirrhotic surgical specimens were collected from patients with hepatic hemangioma. In September 2007, 18 alcohol-related and 30 chronic hepatitis B-related cirrhosis biopsy samples were collected in our hospital. These patients were followed until December 2015. Three surgical liver cancer samples from patients with alcohol-related cirrhosis, and eight liver cancer samples from patients with hepatitis B-related cirrhosis were collected by surgery. Eight-week-old male SD rats were injected intraperitoneally with 50 mg/kg diethylnitrosamine twice a week for 8 wk to establish a liver cirrhosis model. Western blot was used to detect tissue autophagy status, HGF levels, and changes in HGF/Met/JNK signaling pathway molecules in humans and rats. The c-Met inhibitor EMD1214063 was used to treat cirrhotic rats, evaluate cell proliferation and apoptosis, and assess changes in HGF/Met/JNK signaling pathway molecules.

RESULTS

Compared with normal liver tissue, the level of autophagy in cirrhosis was significantly increased ($P < 0.05$), while the decrease in autophagy was associated with the progression of cirrhosis to liver cancer. At the same time, the production of HGF in these abnormal samples was significantly increased. The liver cirrhosis tissue was first stratified according to autophagy status and HGF expression, and the levels of

p-Met, t-Met, and p-JNK were found to be significantly elevated in autophagy-enhanced Axin2-positive cells ($P < 0.05$). Cell proliferation was significantly reduced after 8 and 11 wk of treatment ($P < 0.05$), and TUNEL staining showed that the c-Met inhibitor EMD1214063 had no significant effect on hepatocyte apoptosis. Western blot analysis using whole liver lysates from control and EMD1214063 treated groups at weeks 8 and 11 showed that the levels of p-Met, p-JNK, and HGF were significantly reduced at both time points.

CONCLUSION

HGF/Met/JNK signaling pathway-mediated autophagy is involved in the carcinogenesis of cirrhosis, and c-Met inhibitors can play a therapeutic role in this process.

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

Key Words: HGF/Met/JNK signaling pathway; Autophagy; c-Met inhibitor; Cirrhosis

Citation: Peng QB, Zhu SY, Wang WY. Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1158-1166
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1158.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1158>

摘要

背景

肝癌干细胞样细胞(hepatocarcinoma stem cell-like cells, CSCs)具有较强的自我更新和肿瘤发生能力, 在肝硬化进展至肝癌的进程发挥关键作用。我们将肝脏Axin2+CD90+细胞鉴定为肝硬化的CSCs, 并观察了HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化进展至肝癌期间的作用。

目的

明确肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用。

方法

从肝血管瘤患者中共收集8例非肝硬化手术标本; 2007-09, 在本院收集了18例酒精相关, 30例慢性乙型肝炎相关肝硬化活检样本。这些患者随访至2015-12。来自患者的3例外科肝癌样本与酒精相关的肝硬化, 通过手术收集来自乙型肝炎相关肝硬化患者的8个肝癌样本。8 wk龄雄性SD大鼠每周两次腹腔内注射50 mg/kg二乙基亚硝胺持续8 wk建立肝硬化模型。Western-blotting检测人和大鼠进行的组织自噬状态、HGF的水平及HGF/Met/JNK信号途径分子的变化。采用c-Met抑制剂EMD1214063治疗肝硬化大鼠并评估细胞增殖和凋亡, 同时评估HGF/Met/JNK信号途径分子的变化。

结果

相较于正常肝组织对照, 肝硬化患者的自噬水平显著升高(全部 $P < 0.05$), 而自噬水平的下降与肝硬化进展为肝癌有关; 同时, 这些肝硬化异常自噬样本中HGF的产生显著增加。肝硬化肝脏根据自噬状态和HGF表达首先分层后发现p-Met、t-Met及p-JNK水平在自噬增强的Axin2阳性细胞中显著升高(全部 $P < 0.05$)。治疗8 wk和11 wk后细胞增殖显著减少(全部 $P < 0.05$), 而TUNEL染色的结果显示细胞的c-Met抑制剂EMD1214063对肝细胞的凋亡并无明显影响。在第8周和第11周使用来自对照和EMD1214063处理组的全肝裂解物的Western印迹分析显示p-Met、p-JNK及HGF在11 wk的大鼠中显著降低, 而t-Met、p-JNK及HGF在8 wk的大鼠中显著降低。

结论

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬参与肝硬化癌变进程中, 并且c-Met抑制剂能够在肝硬化进程中发挥治疗作用。

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

关键词: HGF/Met/JNK信号通路; 自噬; c-Met抑制剂; 肝硬化

核心提要: 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬参与肝硬化癌变进程中, 并且c-Met抑制剂能够在肝硬化进程中发挥治疗作用。

文献来源: 彭全斌, 朱书渊, 汪望月. HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1158-1166

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1158.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1158>

0 引言

肝硬化是由酒精性肝病和慢性肝炎等肝病引起的弥漫性的慢性肝损伤, 若不及时治疗, 可进一步发展为肝癌, 这是慢性肝病的自然过程。目前对于肝硬化进展为肝癌的细胞和分子机制知之甚少。近年研究发现, 肝癌干细胞样细胞(hepatocarcinoma stem cell-like cells, CSCs)具有较强的自我更新和肿瘤发生能力, 在肝硬化进展至肝癌的进程发挥关键作用^[1]。研究显示^[2,3], Wnt/ β -catenin信号转导通路可能参与维持了正常干细胞的自我更新和祖细胞的增殖或分化, 而Axin2作为靶基因, 在信号级联反应中起负调节因子的作用。学者研究发现^[4], Wnt信号维持的肝Axin2+细胞具有自我更新的能力并发挥肝干细胞的作用, 而若Axin2基因敲除或发生突变将促进或维

持肺癌^[5]、卵巢癌^[6]、骨肉瘤^[7]和肝癌^[8]中的癌症干细胞样特征. 因此, 我们推测肝脏Axin2+细胞可能作为肝硬化进展为肝癌过程中的肝脏CSCs的重要标志物.

自噬是细胞生长、发育、成熟和分化的重要生理过程, 在细胞处于应激状态时, 可产生细胞内营养、生长因子和能量, 以支持细胞存活, 若营养缺乏, 缺氧或缺血^[9]等应激状态持续存在, 可导致细胞的死亡. 研究发现^[10], 细胞自噬过程中所产生的细胞因子或生长因子可独立激活内源性信号刺激细胞增殖和增殖, 甚至促进细胞干性. 由于肝硬化、肝细胞纤维化等病理变化不断损伤肝细胞^[11], 可导致细胞的异常自噬. 因此, 自噬可能在肝硬化进展为肝癌过程中发挥重要作用.

研究表明^[12,13], 分化簇90(cluster of differentiation 90, CD90)被证实是肝脏CSCs更稳定的标志物. 因此, 在本研究中, 我们将肝脏Axin2+CD90+细胞鉴定为肝硬化的CSCs, 并观察了肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化进展至肝癌期间的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 从肝血管瘤患者中共收集8例非肝硬化手术标本和血样; 2007-09, 在本院收集了18例酒精相关, 30例慢性乙型肝炎相关肝硬化活检样本. 这些患者随访至2015-12. 来自患者的3例外科肝癌样本与酒精相关的肝硬化, 通过手术收集来自乙型肝炎相关肝硬化患者的8个肝癌样本. 这些组织样品立即用于随后的实验, 或者在活组织检查或手术切除后固定在多聚甲醛和石蜡包埋中. 根据世界卫生组织标准进行肝癌的组织病理学诊断. 排除纤维板层肝癌, 胆管癌和合并肝胆管癌. 本研究经医院伦理委员会批准. 从每位患者获得书面知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 动物模型: 为了建立肝硬化至肝癌进展的模型, 8 wk龄雄性Sprague Dawley大鼠每周两次腹腔内注射50 mg/kg二乙基亚硝胺(N0258-1G; 美国Sigma-Aldrich公司), 持续8 wk. 给大鼠喂食常规饮食4 wk. 对大鼠进行活组织检查以评估肝硬化和自噬状态的存在. 大鼠也接受c-Met抑制剂Tepotinib(EMD1214063, 15 mg/kg; Selleck), 每周两次通过腹腔内注射给药4 wk. 在适当的情况下, 将一组正常大鼠或具有媒介物注射的大鼠作为对照. 在最终处理后, 在另外8 wk和11 wk时间点的观察后杀死大鼠. 整个实验期为20 wk.

1.2.2 流式细胞术: 取小块肝组织(1 mm³)在超净台中采用2 mL无菌注射器的推动杆于10 cm培养皿中进行研磨后, 经过40 μm的滤网过滤后, PBS洗涤两遍后用于流式上机. 使用BD Accuri C6(美国BD Biosciences公司)通

过流式细胞术测定人Axin2+CD90+, Axin2+CD133+和Axin2+Epcam+细胞. 来自每种类型的人肝硬化肝脏的Axin2+和Axin2-细胞被分类并在体外进一步分析.

1.2.3 球囊细胞形成测定: 分选的人Axin2+CD90+, Axin2+CD90-和Axin2-CD90-细胞以1000个细胞/孔的密度在Dulbecco改良的Eagle培养基中培养/F12培养基(美国HyClone公司)补充2%B27(美国Invitrogen公司), 100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素, 20 ng/mL表皮生长因子和20 ng/mL碱性成纤维细胞生长因子(美国PeproTech公司)使用超低附着六孔板(美国Corning公司)2 wk. 每3 d将细胞暴露于新鲜培养基中. 计算形成的直径>75 μm的球体.

1.2.4 蛋白质印迹: 自噬标记物微管相关蛋白轻链(microtubule-associated protein light chain, LC3)-I/LC3-II和P62及肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)表达通过蛋白质印迹在上述分选的细胞和不同的人和大鼠肝脏样品中检测, 有或没有处理. 还进行蛋白质印迹以检测上述分选细胞Met和JNK的磷酸化.

1.2.5 免疫组化及细胞凋亡分析: 在最后一次处理后4 wk(最后一次二乙基亚硝胺注射后12 wk), 切割具有不同自噬状态和不同处理的4 μm厚的大鼠肝硬化肝脏横切面, 并进行TUNEL(中国南通碧云天生物技术研究所)和Ki-67(碧云天)染色.

统计学处理 样本量通过使用网站上的两个比例比较公式计算: <http://powerandsamplesize.com/Calculators/>. 所有数据均以mean±SD表示. 在用Bartlett检验证明方差同质性之后, 使用单向方差分析, 然后在适当的情况下使用Student-Newman-Keuls检验来评估统计学显著性. $P<0.05$ 的值被认为是统计学上显著的. 所有实验至少重复三次.

2 结果

2.1 肝硬化进展为肝癌与异常自噬有关 我们首先通过Western-blotting检测了不同肝硬化和进展为肝癌的肝硬化标本的自噬水平的变化, 结果如图1所示, 从图中可见, 相较于正常肝组织对照, 肝硬化患者的自噬水平显著升高(全部 $P<0.05$), 而自噬水平的下降与肝硬化进展为肝癌有关. 这些结果显示在肝硬化进展为肝癌期间, Axin2+细胞向Axin2+CD90+细胞的转变与异常自噬有关. Axin2/增强绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)+CD90+细胞存在于具有异常自噬的人肝硬化样本中, 其进一步发展成维持Axin2/EGFP+CD90+细胞的肝癌.

2.2 自噬依赖性HGF表达是肝硬化的参与者 我们进一步通过Western-blotting分析上述人肝硬化样本的HGF水平. 结果如图2所示, 根据肝硬化中的自噬状态首先对所

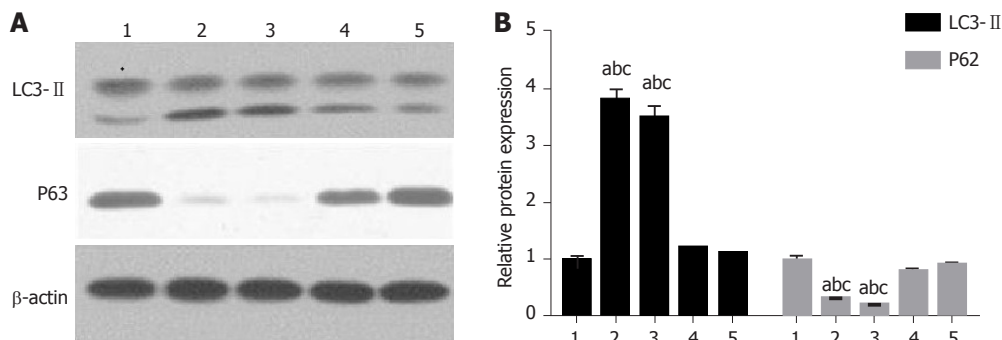


图 1 Western-blotting分析人肝硬化样本的自噬水平. A: 在肝硬化进展为肝癌期间自噬相关蛋白的蛋白表达条带图; B: 自噬相关蛋白表达量的柱形图. LC3-II: 微管相关蛋白轻链; 1: 正常肝组织; 2: 酒精性肝硬化肝组织; 3: 乙型肝炎肝硬化肝组织; 4: 因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织; 5: 因乙型肝炎转化的肝细胞癌肝组织. * $P < 0.05$, 与正常对照组织比较; ^a $P < 0.05$, 与因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织比较; ^b $P < 0.05$, 与因乙型肝炎转化的肝细胞癌肝组织比较.

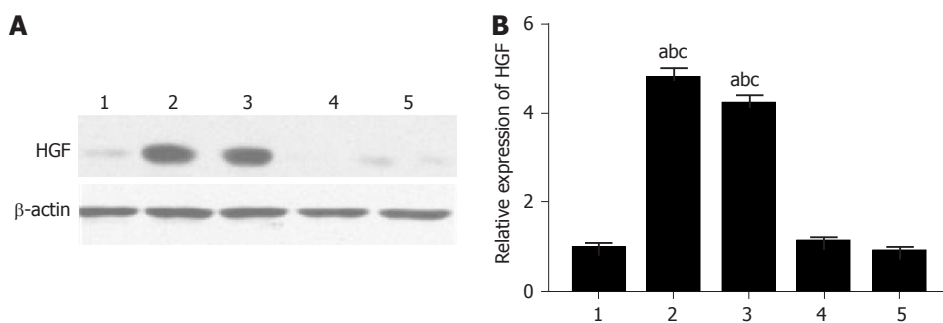


图 2 Western-blotting分析人肝硬化样本的HGF水平. HGF: 肝细胞生长因子. 1: 正常肝组织; 2: 酒精性肝硬化肝组织; 3: 乙型肝炎肝硬化肝组织; 4: 因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织; 5: 因乙型肝炎转化的肝细胞癌肝组织. * $P < 0.05$, 与正常对照组织比较; ^a $P < 0.05$, 与因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织比较; ^b $P < 0.05$, 与因乙型肝炎转化的肝细胞癌肝组织比较.

有样品进行分层, 发现肝硬化异常自噬样本中HGF的产生显著增加. 这些结果显示自噬依赖性HGF表达是肝硬化中产生Axin2+CD90+细胞所必需的.

2.3 自噬相关HGF/Met/JNK信号通路用于在肝硬化中将Axin2+细胞转变成Axin2+CD90+细胞 我们通过Western-blotting分析不同种类人肝硬化样本的自噬相关的HGF/Met/JNK途径分子水平, 结果如图3所示, 从图中可见, Axin2-细胞和Axin2+细胞从不同类型的人肝硬化肝脏中分选, 所述肝硬化肝脏根据自噬状态和HGF表达首先分层后发现p-Met、t-Met及p-JNK在水平在自噬增强的Axin2阳性细胞中显著升高(全部 $P < 0.05$). 自噬相关的HGF/Met/JNK信号通路用于在肝硬化中将Axin2+细胞转变成Axin2+CD90+细胞.

2.4 c-Met抑制剂EMD1214063能够对肝硬化大鼠发挥治疗效应 我们进一步建立大鼠肝硬化模型后, 采用c-Met抑制剂EMD1214063干预肝硬化大鼠, 结果如图4所示, Ki-67染色显示, 治疗8 wk和11 wk后细胞增殖显著减少(全部 $P < 0.05$), 而TUNEL染色的结果显示细胞的c-Met抑制剂EMD1214063对肝细胞的凋亡并无明显影响.

2.5 EMD1214063抑制肝硬化大鼠模型中的HGF/Met/JNK

信号传导 我们采用Western印迹分析第8周和第11周肝硬化大鼠肝组织中HGF/Met/JNK信号通路的表达, 结果显示, p-Met、p-JNK及HGF在11 wk的大鼠中显著降低, 而t-Met、p-JNK及HGF在8 wk的大鼠中显著降低(图5).

3 讨论

肝硬化对肝癌的发生具有很高的风险. 在这项研究中, 我们通过确定肝硬化肝脏中肝脏CSC样细胞的起源, 提出了从肝硬化到肝癌的新进展. 我们发现肝Axin2/EGFP+CD90+细胞来源于Axin2/EGFP+细胞, 在具有异常自噬的人和大鼠肝硬化肝脏中获得CSC特性, 并促成肝癌发生. 由于HGF表达的增加或减少, 肝硬化肝脏中自噬的诱导或抑制通过诱导或减少来自Axin2/EGFP+细胞的肝Axin2/EGFP+CD90+细胞的产生来促进或预防肝癌发生. 进一步的细胞学实验显示肝硬化中自噬依赖性HGF表达激活肝Axin2/EGFP+细胞中的Met/JNK信号传导, 导致向Axin2/EGFP+CD90+CSC样细胞的转变. HGF敲低或抑制肝硬化中Met/JNK传导的活化阻止了Axin2/EGFP+CD90+细胞的形成和进一步的肝癌发生. 我们的研究结果表明, 在肝硬化中CSCs产生的机制中, HGF/

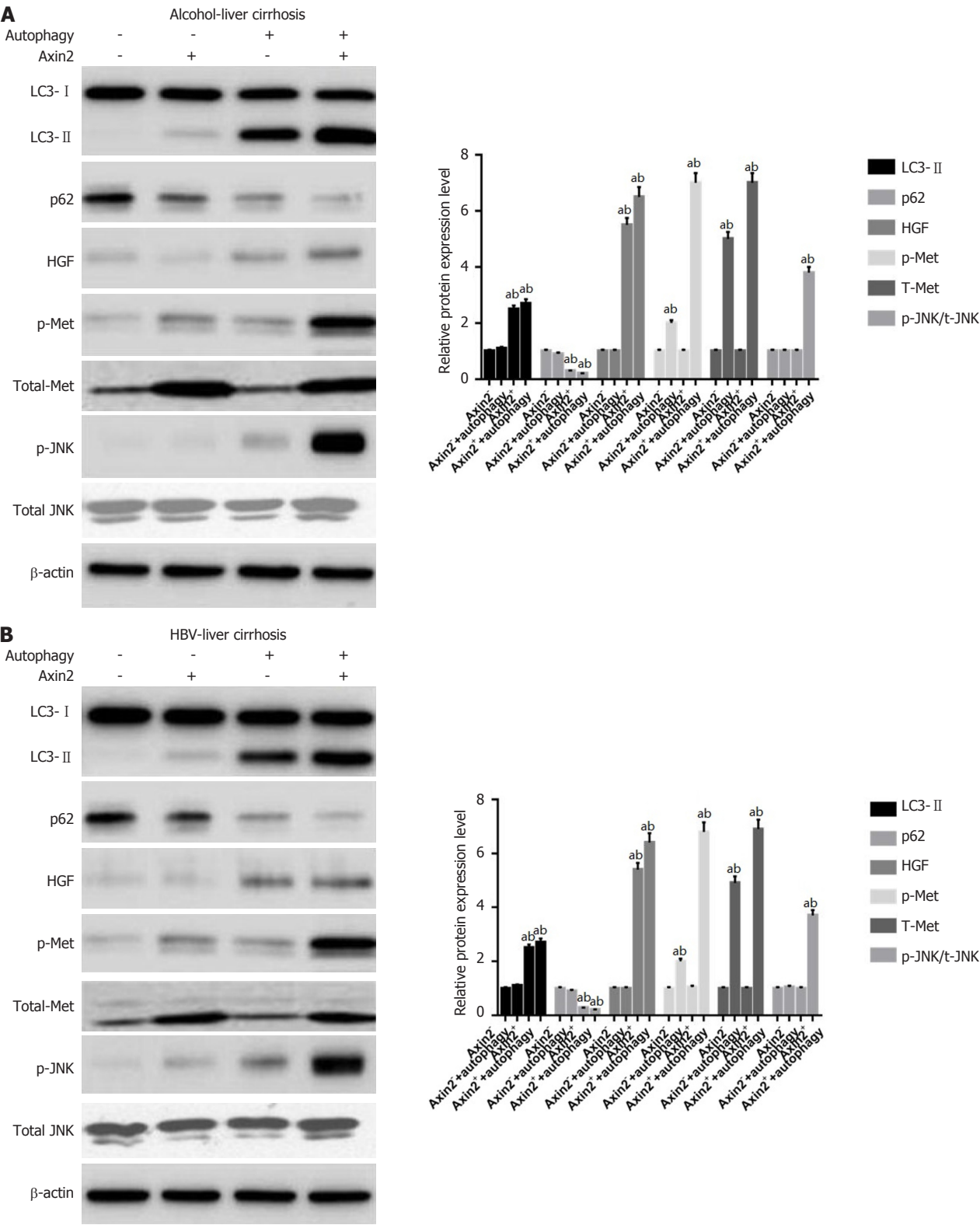


图 3 Western-blotting分析不同种类人肝硬化样本的自噬相关的HGF/Met/JNK途径分子水平。A: 酒精性肝硬化肝组织中自噬相关蛋白及HGF/Met/JNK信号途径相关蛋白的表达; B: 乙肝肝硬化肝组织中自噬相关蛋白及HGF/Met/JNK信号途径相关蛋白的表达; ^a $P < 0.05$, 与空白对照; ^b $P < 0.05$, 与Axin2+自噬未激活细胞比较。HGF: 肝细胞生长因子。

Met/JNK的自噬依赖性激活在肝癌发生中起着至关重要的作用, 破坏该过程可提供一种有希望的治疗方法来预防肝硬化进展为肝癌。

肝脏CSC是癌细胞的一小部分, 表达干细胞相关转录因子Sox2和Oct4, 具有自我更新, 分化和肿瘤发生的强大能力^[1]。目前, 肝脏CSCs起源的机制及其在肝癌发

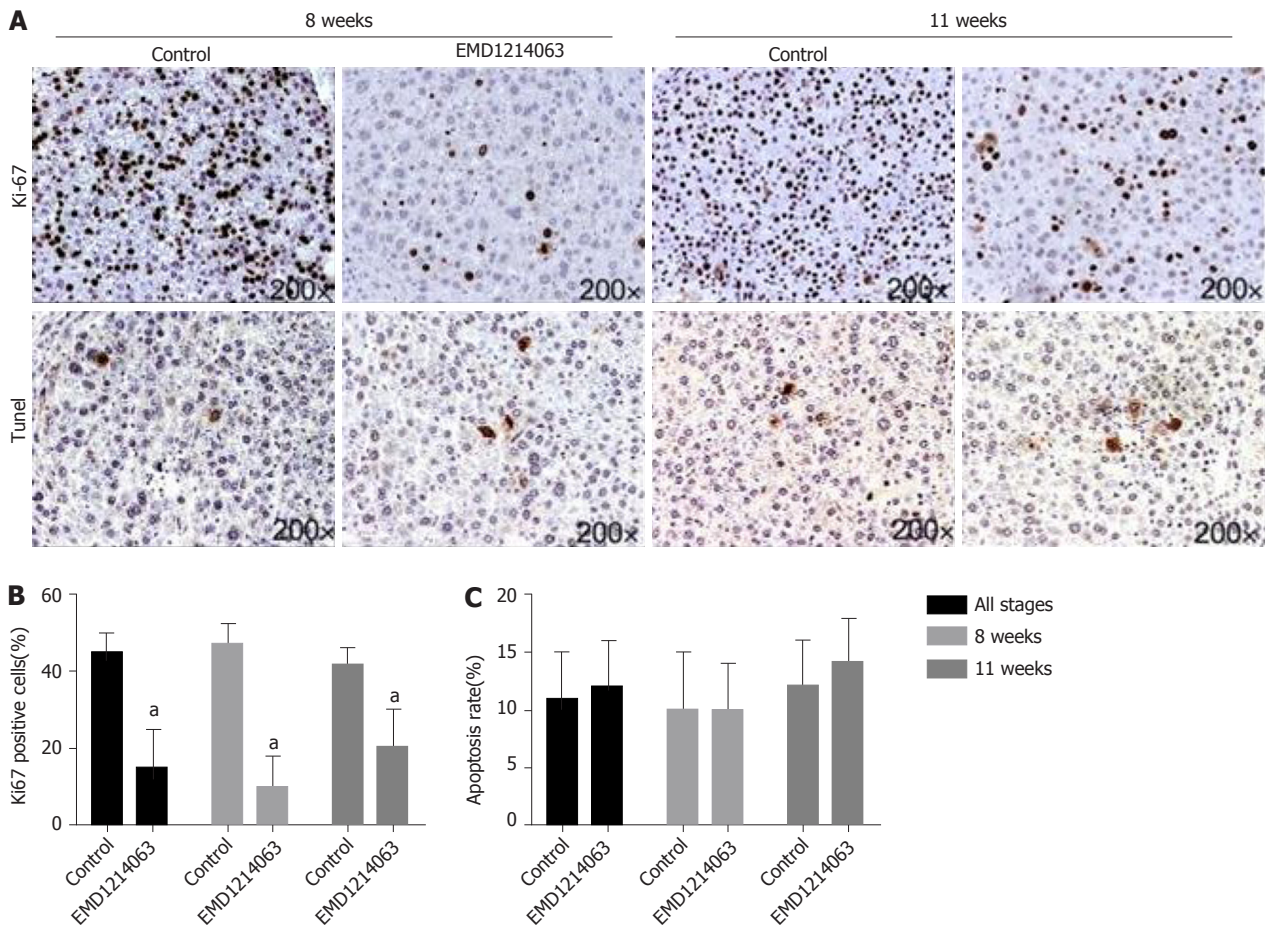


图 4 EMD1214063在肝硬化大鼠模型中治疗8 wk和11 wk后减少细胞增殖。A: 肝组织的Ki-67染色及TUNEL染色图片; B: 肝组织Ki-67染色的阳性细胞计数图; C: TUNEL染色的细胞凋亡计数图。* $P < 0.05$ 与对照大鼠比较。

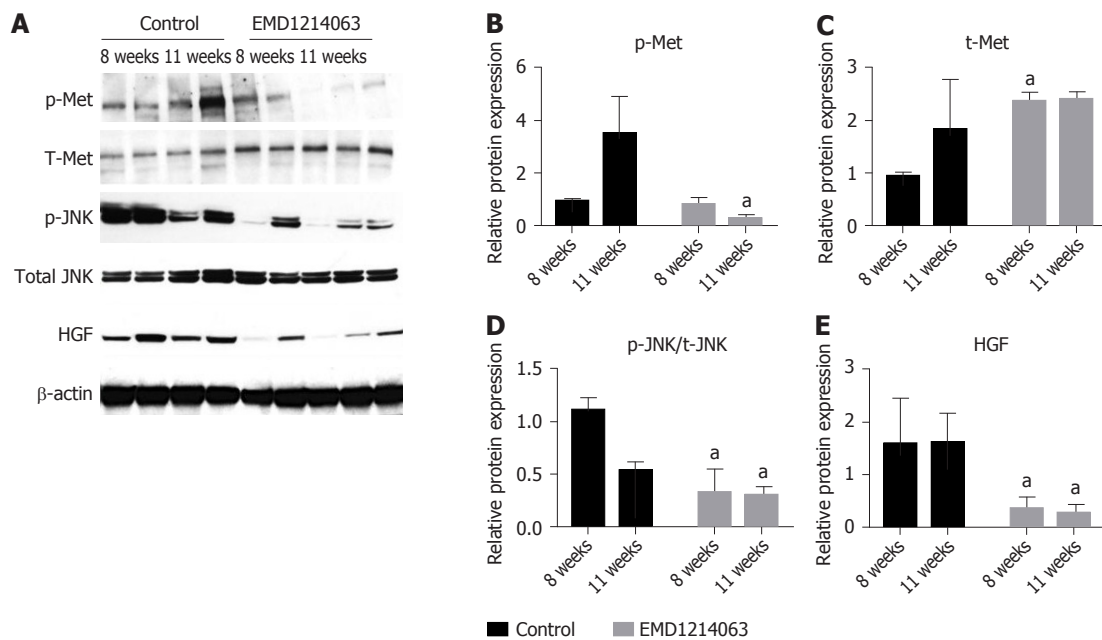


图 5 EMD1214063抑制肝硬化大鼠模型中的c-MET信号传导。A: 肝硬化大鼠肝组织c-MET信号传导途径相关蛋白的表达条带图; B: p-Met蛋白相对表达量的柱形图; C: t-Met蛋白相对表达量的柱形图; D: p-JNK及总JNK蛋白相对表达量的柱形图; E: HGF蛋白相对表达量的柱形图。HGF: 肝细胞生长因子; JNK: c-Jun氨基末端激酶。* $P < 0.05$ 与对照大鼠比较。

生中的作用尚不清楚. 理论上推测肝脏CSCs起源于正常干细胞^[13], 最近的一项研究表明, 肝脏Axin2+细胞可以自我更新以响应Wnt/ β -连环蛋白刺激^[4]. 在本研究中, 我们使用肝硬化分选肝细胞. 干性反应标记物Axin2, 以及充分记录的CSC标记物CD90, 其在肝脏CSC中显示稳定表达, 在不同细胞系中不变^[13]. 我们发现这些肝脏Axin2+CD90+细胞表达高水平的Sox2和Oct4并且能够在体外形成球体以及在体内产生肿瘤异种移植. 此外, 与具有很少或没有Axin2+CD90+细胞的肝硬化肝脏相比, 具有高百分比的肝Axin2+CD90+细胞的肝硬化肝脏进展为肝癌. 此外, 这些Axin2+CD90+细胞也存在于肿瘤异种移植和肝癌组织中, 其表现出CSC的不对称自我更新分裂性状^[14]. 除了从Axin2Cre获得的肝EGFP+CD90+细胞获得的类似结果之外: Rosa26EGFP具有EGFP标记的Axin2细胞的肝硬化大鼠肝脏, 减少大鼠肝硬化中EGFP+CD90+细胞数量的治疗显著阻止肝癌发生. 这些发现表明肝脏Axin2+CD90+细胞在肝硬化进展为肝癌期间承担CSC的责任.

目前的研究进一步证明肝硬化中Axin2+细胞产生的肝Axin2+CD90+细胞依赖于Met/JNK信号传导的激活. 以往的研究表明, JNK和STAT3信号传导对于平滑肌肉瘤的肿瘤发生, 胶质瘤干细胞的自我更新^[18]和非小细胞肺癌的CSC特性至关重要^[15]. 但是, 我们发现Met的活化作为上游受体酪氨酸激酶对于激活下游JNK信号传导并诱导Axin2/EGFP+细胞中的CD90表达至关重要. 通过药理学抑制剂抑制肝硬化中的Met/JNK信号传导能够减少分选的肝Axin2/EGFP+细胞向Axin2/EGFP+CD90+细胞的转变并预防肝癌发生. 尽管Wnt/ β -catenin信号在多种癌症中全面参与诱导和维持CSC表型^[16,17], 之前的研究发现 β -catenin在肝Axin2/EGFP+CD90-细胞和Axin2/EGFP+CD90+中均有显著表达. 来自肝硬化的细胞和 β -连环蛋白表达不受磷酸化Met的调节, 表明肝Axin2/EGFP+细胞向Axin2/EGFP+CD90+细胞转变不需要Wnt/ β -连环蛋白信号传导. 相反, Wnt/ β -连环蛋白信号传导是正常肝脏中肝Axin2+细胞自我更新所必需的^[4], 并且 β -连环蛋白在Axin2/EGFP-细胞中不表达, 但在Axin2/EGFP+细胞中表达, 仍然表现出一定程度Sox2和Oct4的表达和克隆性, 表明Wnt/ β -连环蛋白信号传导负责维持Axin2+细胞的正常干性特征, 并且Met/JNK信号传导负责Axin2/EGFP+CD90+细胞在肝脏中的肝硬化和致癌性. 虽然Axin2的表观遗传失调会通过调节Wnt/ β -连环蛋白信号传导而影响CSC样性状, 但之前研究的数据也表明^[5,6], 在没有失调的情况下, Axin2/ β -catenin信号为其他信号提供了干细胞背景. 产生肝脏CSC. 此外, 除了在肝Axin2/EGFP-细胞中不存在Met磷酸化之外, 肝Axin2/

EGFP-细胞中的Met表达也显著低于Axin2/EGFP+细胞中的Met表达. 该发现表明, Met的充分表达可能是其磷酸化和下游JNK信号传导的激活的先决条件, 以诱导Axin2/EGFP+细胞向Axin2/EGFP+CD90+细胞的转变.

LC3被认为是自噬的标志, 其作为可溶性LC3- I 和脂质化LC3- II 存在. LC3- I 转化为LC3- II 并在自噬体与溶酶体融合后降解. 因此, LC3- II 是LC3的可靠标记, 并且LC3- II 的量与自噬体的数量相关, 其能够用于预测自噬活性^[18]. 之前Lee等人^[19]的研究显示LC3能够用于肝癌的预测. 另外, 自噬衔接蛋白p62能够用于识别泛素化蛋白聚集, 并通过与LC3的结合将它们与自噬体联系起来, 而自噬体是选择性自噬过程中溶酶体降解所必需的载货过程. 有研究显示^[20]p62参与到肝癌的发生发展调控中.

HGF是Met磷酸化的配体. 我们的结果显示Met和下游JNK和STAT3都在来自肝硬化的Axin2/EGFP+细胞中被磷酸化, 具有显著的HGF表达. 通过shRNA干扰抑制肝硬化肝脏中HGF的表达, 有效抑制EGFP+细胞中的Met和JNK磷酸化, 消除其向EGFP+CD90+细胞的转变, 减少肝癌发生, 表明肝硬化肝脏中EGFP+CD90+CSCs的产生和肝癌的发生. HGF/Met/JNK依赖性方式. 肝脏Axin2/EGFP-和Axin2/EGFP+细胞中的 β -连环蛋白表达不受肝硬化中HGF表达的调节, 这进一步暗示HGF/Met/JNK信号传导是造成肿瘤发生过程中致癌性的主要原因. Axin2+CD90+CSCs在肝硬化中的作用. 然而, 肝脏Axin2+/EGFP+细胞中HGF/Met/JNK信号传导的激活以及随后转变成Axin2+/EGFP+CD90+细胞依赖于肝硬化中的自噬. 由于病理改变, 肝硬化肝脏患有慢性营养不良损伤^[11], 导致自噬, 通过营养和生长因子的产生支持细胞存活对抗营养^[9]我们发现异常自噬的诱导来影响肝硬化肝脏^[21]. 自噬存在能够进一步诱导肝硬化肝脏中HGF的表达. 肝硬化中的自噬缺乏抑制了HGF表达, 然后未能激活Axin2+细胞中的Met/JNK信号传导. 最重要的自噬缺陷或干扰通过抑制HGF/Met/JNK信号通过抑制Axin2+CD90+CSCs的产生, 有效地预防肝硬化中的肝癌发生, 支持自噬诱导促进肿瘤性肝结节观点^[22].

4 结论

本研究存在一定的不足, 由于研究时间较短, 很难在短期内收集到大量的病例, 由于大部分患者均为手术切除病例, 部分活检病例在实验前均经患者及家属同意进行取样, 因此, 组织样本量是足够进行实验, 由于但样本数量较少, 可能会对实验结果造成偏倚, 在下一步的研究中我们将进一步扩大病例数进行研究.

总之, HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬参与到肝硬化癌变进程中, 并且c-Met抑制剂能够在肝硬化进

程中发挥治疗作用。

文章亮点

实验背景

肝硬化是由酒精性肝病和慢性肝炎等肝病引起的弥漫性的慢性肝损伤, 若不及时治疗, 可进一步发展为肝癌, 这是慢性肝病的自然过程。目前对于肝硬化进展为肝癌的细胞和分子机制知之甚少。

实验动机

自噬在肝硬化进展至肝癌的病理进程中发挥重要作用, 探求其具体发病机制, 为肝癌的防治提供新的靶点。

实验目标

观察肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化进展至肝癌期间的作用, 旨在探求肝硬化进展至肝癌的发病机制。

实验方法

选择非肝硬化手术标本及酒精相关、慢性乙型肝炎相关肝硬化活检样本及外科肝癌样本, 同时, 运用二乙基亚硝胺建立大鼠肝硬化模型, 并运用EMD1214063干预。Western-blotting检测人和大鼠肝组织自噬状态、HGF的水平及HGF/Met/JNK信号途径分子的变化。评估大鼠肝组织中细胞增殖和凋亡。

实验结果

肝硬化肝脏根据自噬状态和HGF表达首先分层后发现p-Met、t-Met及p-JNK在水平在自噬增强的Axin2阳性细胞中显著升高(全部 $P<0.05$)。p-Met、p-JNK及HGF在11 wk的大鼠中显著降低, 而t-Met、p-JNK及HGF在8 wk的大鼠中显著降低。

实验结论

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬与肝硬化癌变进程密切相关, 且c-Met抑制剂能够在肝硬化进程中发挥治疗作用。

展望前景

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬可能是肝硬化癌变进程中的重要机制, 并且c-Met抑制剂可能为防治肝硬化进展至肝癌提供了新的药物选择。

5 参考文献

- 1 章艳春、荣震、蒋锐沅、付彬、洪晓华、莫春梅. 中药复方制剂抑制CD133+肝癌干细胞增殖及干性转录因子的表达. 中国组织工程研究 2021; 1970-1977

- 2 全柳霞, 吴立然, 李晶. Axin2基因对肝癌细胞中Wnt/ β -catenin信号通路相关分子表达的调控及机制. 中国生物制品学杂志 2019; 5 [DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002606]
- 3 Lim X, Tan SH, Yu KL, Lim SB, Nusse R. Axin2 marks quiescent hair follicle bulge stem cells that are maintained by autocrine Wnt/ β -catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E1498-E1505 [PMID: 26903625 DOI: 10.1073/pnas.1601599113]
- 4 Wang B, Zhao L, Fish M, Logan CY, Nusse R. Self-renewing diploid Axin2(+) cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature* 2015; 524: 180-185 [PMID: 26245375 DOI: 10.1038/nature14863]
- 5 Fang L, Cai J, Chen B, Wu S, Li R, Xu X, Yang Y, Guan H, Zhu X, Zhang L, Yuan J, Wu J, Li M. Aberrantly expressed miR-582-3p maintains lung cancer stem cell-like traits by activating Wnt/ β -catenin signalling. *Nat Commun* 2015; 6: 8640 [PMID: 26468775 DOI: 10.1038/ncomms9640]
- 6 Wu G, Liu A, Zhu J, Lei F, Wu S, Zhang X, Ye L, Cao L, He S. MiR-1207 overexpression promotes cancer stem cell-like traits in ovarian cancer by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 28882-28894 [PMID: 26337084 DOI: 10.18632/oncotarget.4921]
- 7 Martins-Neves SR, Corver WE, Paiva-Oliveira DI, van den Akker BE, Briaire-de-Bruin IH, Bovée JV, Gomes CM, Cleton-Jansen AM. Osteosarcoma Stem Cells Have Active Wnt/ β -catenin and Overexpress SOX2 and KLF4. *J Cell Physiol* 2016; 231: 876-886 [PMID: 26332365 DOI: 10.1002/jcp.25179]
- 8 Chai S, Ng KY, Tong M, Lau EY, Lee TK, Chan KW, Yuan YF, Cheung TT, Cheung ST, Wang XQ, Wong N, Lo CM, Man K, Guan XY, Ma S. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/ β -catenin activation in liver cancer stem cells. *Hepatology* 2016; 64: 2062-2076 [PMID: 27639189 DOI: 10.1002/hep.28821]
- 9 李岩, 杨大业, 张德巍. 长链非编码RNA MEG3对肝癌细胞增殖及自噬能力的影响. 现代肿瘤医学 2019; 27: 27-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.03.005]
- 10 Wang X, Sun W, Shen W, Xia M, Chen C, Xiang D, Ning B, Cui X, Li H, Li X, Ding J, Wang H. Long non-coding RNA DILC regulates liver cancer stem cells via IL-6/STAT3 axis. *J Hepatol* 2016; 64: 1283-1294 [PMID: 26812074 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.019]
- 11 凡畅, 吴芙蓉, 张家富, 姜辉. 细胞焦亡在肝纤维化发生发展中的作用. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 187-189
- 12 Zhang X, Jiang P, Shuai L, Chen K, Li Z, Zhang Y, Jiang Y, Li X. miR-589-5p inhibits MAP3K8 and suppresses CD90⁺ cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 176 [PMID: 27835990 DOI: 10.1186/s13046-016-0452-6]
- 13 Oikawa T. Cancer Stem cells and their cellular origins in primary liver and biliary tract cancers. *Hepatology* 2016; 64: 645-651 [PMID: 26849406 DOI: 10.1002/hep.28485]
- 14 彭榆翀. 肝癌干细胞的分离、培养及PI3K/AKT信号通路对肝癌细胞系MHCC-97H中CD90+干样细胞的影响. 广西医科大学 2019
- 15 Kitanaka C, Sato A, Okada M. JNK Signaling in the Control of the Tumor-Initiating Capacity Associated with Cancer Stem Cells. *Genes Cancer* 2013; 4: 388-396 [PMID: 24349636 DOI: 10.1177/1947601912474892]
- 16 Song W, Ma Y, Wang J, Brantley-Sieders D, Chen J. JNK signaling mediates EPHA2-dependent tumor cell proliferation, motility, and cancer stem cell-like properties in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 2444-2454 [PMID: 24607842 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2136]
- 17 Gong L, Song J, Lin X, Wei F, Zhang C, Wang Z, Zhu J, Wu S, Chen Y, Liang J, Fu X, Lu J, Zhou C, Song L. Serine-arginine protein kinase 1 promotes a cancer stem cell-like phenotype through activation of Wnt/ β -catenin signalling in NSCLC. *J Pathol* 2016; 240: 184-196 [PMID: 27391422 DOI: 10.1002/path.4767]
- 18 Li S, Tan HY, Wang N, Cheung F, Hong M, Feng Y. The Potential

- and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 8394818 [PMID: 29507653 DOI: 10.1155/2018/8394818]
- 19 Lee YJ, Hah YJ, Kang YN, Kang KJ, Hwang JS, Chung WJ, Cho KB, Park KS, Kim ES, Seo HY, Kim MK, Park KG, Jang BK. The autophagy-related marker LC3 can predict prognosis in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e81540 [PMID: 24282606 DOI: 10.1371/journal.pone.0081540]
- 20 Manley S, Williams JA, Ding WX. Role of p62/SQSTM1 in liver physiology and pathogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013; 238: 525-538 [PMID: 23856904 DOI: 10.1177/1535370213489446]
- 21 Bourdeau V, Ferbeyre G. CDK4-CDK6 inhibitors induce autophagy-mediated degradation of DNMT1 and facilitate the senescence antitumor response. *Autophagy* 2016; 12: 1965-1966 [PMID: 27532423 DOI: 10.1080/15548627.2016.1214779]
- 22 Kowalik MA, Perra A, Ledda-Columbano GM, Ippolito G, Piacentini M, Columbano A, Falasca L. Induction of autophagy promotes the growth of early preneoplastic rat liver nodules. *Oncotarget* 2016; 7: 5788-5799 [PMID: 26735341 DOI: 10.18632/oncotarget.6810]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用

叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉

叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 天津市第三中心医院消化(肝病)科, 天津市肝胆研究所, 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 300170

吕蓉, 天津市第三中心医院放射科 天津市 300170

叶青, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的临床及基础研究.

作者贡献分布: 叶青与蔡均均均对此文所作贡献均等; 此课题由叶青、蔡均均设计; 随访由叶青、闫俊卿完成; 数据录入由叶青、蔡均均、闫俊卿及吕蓉完成; 数据分析由蔡均均完成; 本论文写作由叶青完成.

通讯作者: 叶青, 副主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化(肝病)科, 天津市肝胆研究所, 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. yeqing022@163.com

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-07-08

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis

Qing Ye, Jun-Jun Cai, Jun-Qing Yan, Rong Lv

Qing Ye, Jun-Jun Cai, Jun-Qing Yan, Department of Hepatology, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin 300170, China

Rong Lv, Radiology Department, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Qing Ye, Deputy Chief Physician, Department of Hepatology, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, No. 83, Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. yeqing022@163.com

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-07-08

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract BACKGROUND

Sarcopenia has received widespread attention in patients with end-stage liver disease since it is an independent risk factor for death and is closely related to the prognosis of the patients. However, there is still a lack of unified detection methods and diagnostic criteria for sarcopenia.

AIM

To evaluate the relationship between the third lumbar psoas muscle index (L3-PMI) and clinical indicators in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) associated with hepatitis B cirrhosis and its role in prognostic evaluation.

METHODS

A retrospective study was performed on 140 patients who were hospitalized at the Department of Hepatology, Tianjin Third Central Hospital from January 2014 to December 2017, met the ACLF diagnostic criteria for hepatitis B cirrhosis, and had abdominal CT data. The same researcher manually tracked the level of the lower edge of the third lumbar vertebra on the CT images of the patient's abdomen, measured the maximum anteroposterior and transverse diameters of the psoas major on both sides, and calculated the psoas major index. The relationship of L3-PMI with clinical characteristics and prognosis was then analyzed.

RESULTS

The 140 patients were divided into a survival group with 102 cases and a death group with 38 cases according to their 90-d

survival status. The L3-PMI value of patients in the death group was $4.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, significantly lower than that of patients in the survival group ($5.94 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $P < 0.001$). There was no statistical difference between the two groups in PLT, ALB, ALT, AST, SCr, or eGFR ($P > 0.05$). The WBC, INR, and MELD scores of the death group were significantly higher than those of the survival group, while the serum sodium was significantly lower than that of the survival group ($P < 0.05$). In addition, 33 ACLF patients with hepatic encephalopathy (HE) had an L3-PMI value of $5.17 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, which was significantly lower than that of 107 patients without HE ($P = 0.020$). Among all ACLF patients, there were 120 males and 20 females. The L3-PMI value of the male group ($5.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) was significantly higher than that of the female group ($4.03 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 0.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $P < 0.05$). The ROC curve of L3-PMI for predicting death by gender was plotted. The area under the ROC curve for males was 0.726, the cut-off value was 5.02, and the sensitivity and specificity were 85% and 50%, respectively. The area under the ROC curve for females was 0.774, the cut-off value was 4.60, and the sensitivity and specificity were 50% and 100%, respectively.

CONCLUSION

L3-PMI has important clinical application value for evaluating the prognosis of ACLF patients related to hepatitis B liver cirrhosis.

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

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Sarcopenia; Psoas major index; Prognosis

Citation: Ye Q, Cai JJ, Yan JQ, Lv R. Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1167-1173
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1167.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1167>

摘要

背景

肌肉减少症是终末期肝病患者的独立危险因素,与患者的预后密切相关,因此受到广泛关注。但对于肌少症来说,目前还缺乏统一的检测方法和诊断标准,临床应用受限。

目的

评估乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者的第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI)与临床指标的关系及其在预后评估中的作用。

方法

采用回顾性研究的方法,选取2014-01/2017-12在天津

市第三中心医院肝内科住院的符合乙肝肝硬化相关ACLF诊断标准且有腹部CT扫描资料的140例患者为研究对象。由同一名研究者在患者腹部CT图像上手动追踪第三腰椎下缘水平面,测量双侧腰大肌最大前后径和横径,计算腰大肌指数。分析患者的L3-PMI和临床特点及预后。

结果

将140例患者按90天生存情况分为生存组102例,死亡组38例。死亡组患者L3-PMI值 $4.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 较生存组患者 $5.94 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著降低($P < 0.001$);血小板(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转移酶(aspartate transaminase, AST)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)在两组之间无统计学差异, P 值均 > 0.05 ;死亡组患者白细胞(white blood cell, WBC)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)水平、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分显著高于生存组,而血清钠显著低于生存组(P 值均 < 0.05)。此外,ACLF患者中33例合并肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的患者L3-PMI值 $5.17 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著低于107例未合并HE的患者 $5.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.29 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ($P = 0.02$)。所有ACLF患者中男性120例,女性20例,其中男性组L3-PMI值 $5.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著高于女性组 $4.03 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 0.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ($P < 0.05$)。按性别分别绘制L3-PMI预测死亡的ROC曲线图,其中男性ROC曲线下面积0.726,截断值为5.02,敏感度为85%,特异度50%;女性ROC曲线下面积0.774,截断值为4.60,敏感度为50%,特异度100%。

结论

L3-PMI对于评估乙肝肝硬化相关ACLF患者的预后具有重要临床应用价值。

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

关键词: 慢加急性肝衰竭; 肌肉减少症; 腰大肌指数; 预后

核心提要: 肌肉减少症与终末期肝病患者的预后密切相关,但目前还缺乏统一的检测方法和诊断标准。第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI)测量简便客观,在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者中观察到有很好的指示作用,临床应用前景广阔。

文献来源: 叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉. L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1167-1173
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1167.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1167>

0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上发生的急性肝功能失代偿的临床综合征, 伴随多器官功能衰竭, 在短期内病死率高^[1-3]. 肌肉减少症被定义为慢性病患者的病理性肌肉丢失, 其在终末期肝病预后中的作用已被广泛接受^[4-6]. 目前已经提出了使用横断面成像诊断肌肉减少症的不同方法^[7-10], 大多数方法需要特殊软件, 相对耗时且难以在临床应用中实施^[9]. 近年来国际上用腰大肌指数(psoas muscle index, PMI)来评估肌肉减少症, 测量简便客观^[9]. 第三腰椎下缘水平测量腰大肌横截面积, 除以身高的平方, 即为第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI). 但目前我国还缺乏慢加急性肝衰竭患者L3-PMI的相关数据. 本研究调查了我院住院的乙肝肝硬化相关ACLF患者140例的L3-PMI, 以期评价L3-PMI对乙肝肝硬化相关ACLF患者预后的影响及临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2017-12在天津市第三中心医院肝内科住院的符合ACLF诊断标准的乙肝肝硬化且有腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)资料的140例患者为研究对象. 其中男120例, 女20例, 平均年龄52.4岁. 将140例患者按90天生存情况分为生存组102例, 死亡组38例. 两组男女比例分别为88/14和32/6, 年龄分别为52.88±11.21和54.76±9.44.

慢加急性肝衰竭诊断标准符合2018年《肝衰竭诊治指南》^[3]中的诊断标准. 排除标准: (1)合并恶性肿瘤患者; (2)合并其他原因肝衰竭, 如酒精性肝病、自身免疫性肝病等; (3)年龄小于35岁或大于70岁; (4)没有腹部CT扫描资料的患者; (5)腰椎畸形、腰大肌外伤等无法测量腰大肌面积的患者.

本研究获得天津市第三中心医院伦理委员会审查通过, 所有纳入人员(本人或家属)均签署知情同意书.

1.2 方法 所有患者于入院当日清晨, 空腹状态下取静脉血送检肝、肾功能、电解质、凝血功能、血常规等血液学检测.

1.3 L3-PMI测量 由同一名研究者在患者腹部CT图像上手动追踪第三腰椎下缘水平面, 测量双侧腰大肌最大前后径和横径, 相乘即得到双侧腰大肌横截面积, 再除以患者身高的平方, 计算腰大肌指数L3-PMI(cm^2/m^2).

统计学处理 所有数据均采用SPSS 17.0软件(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行统计学分析. 先将各组数据进行正态分布检验, 正态分布计量资料以均数±标准差mean±SD表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数和四分位数间距Median(IQR)表示, 两组间

比较采用Mann-whitney U 检验. 计数资料采用数量及百分数表示. 计数资料的比较选用 χ^2 检验和Fisher's精确检验. 使用Kaplan-Meier法进行生存分析, 生存率比较采用log-rank检验. 应用ROC曲线评估L3-PMI预测患者90天病死率的能力. 双侧检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 乙肝肝硬化相关ACLF患者的临床指标(表1) 乙肝肝硬化相关ACLF患者140例按90天生存情况分为生存组102例, 死亡组38例, 两组年龄分别为52.88±11.21, 54.76±9.44, $P=0.068$; 两组性别无差异, $P=0.788$. 生存组患者的白细胞(white blood cell, WBC)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)水平、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分明显低于死亡组, 分别 $P=0.004$, $P=0.004$ 和 $P=0.033$; 而凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、血清钠(Na^+)和L3-PMI均高于死亡组, 分别 $P=0.007$ 、 $P<0.001$ 和 $P<0.001$. 生存组和死亡组两组间白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、血小板(platelet, PLT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, SCr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)均无统计学差异.

2.2 L3-PMI预测死亡的ROC曲线图及生存曲线 乙肝肝硬化相关ACLF患者按照性别分组, 分别绘制L3-PMI预测死亡ROC曲线图. 其中男性120例, ROC曲线下面积0.726, 截断值为5.02 cm^2/m^2 , 敏感度为85%, 特异度为50%; 女性20例, ROC曲线下面积0.774, 截断值为4.60 cm^2/m^2 , 敏感度为50%, 特异度为100%. 根据男女L3-PMI的截断值, 绘制出男性及女性生存曲线图(图1). 根据不同性别的截断值分组所得出的临床指标差异见表2. 依据男性L3-PMI的截断值5.02 cm^2/m^2 分组, 发现男性中L3-PMI小于5.02 cm^2/m^2 的患者29例, 其死亡率达到了55.17%, 其WBC、ALB、ALT、BUN、Na、PTA、INR、MELD评分与L3-PMI大于5.02 cm^2/m^2 的患者有明显统计学差异, P 值均小于0.05; 依据女性L3-PMI的截断值4.60 cm^2/m^2 分组, 发现女性中L3-PMI小于4.60 cm^2/m^2 的患者13例, 其死亡率达到了46.15%.

3 讨论

近年来, 越来越多的研究证实肌肉减少症与慢性肝病患者的预后密切相关, 是慢性肝病患者死亡的独立危险因素^[11]. 由于肝脏是营养物质的代谢中枢, 尤其终末期肝病患者, 其蛋白质摄入及代谢障碍, 肌肉减少是最常见的并发症, 也是最容易被忽视的并发症^[12,13]. 鉴于此,

表 1 乙肝肝硬化相关ACLF患者的人口学和临床指标

变量	生存组(<i>n</i> = 102)	死亡组(<i>n</i> = 38)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	52.88 ± 11.21	54.76 ± 9.44	0.068
性别(男/女)	88/14	32/6	0.788
WBC(× 10 ⁹ /L)	7.10 ± 4.04	9.80 ± 6.64	0.004
PLT(× 10 ⁹ /L)	83.50(53.75–124.0)	81.50(34.75–135.75)	0.708
ALB(g/L)	29.19 ± 5.08	27.38 ± 29.70	0.052
ALT(U/L)	111.50(34.00–384.00)	57.00(34.50–316.50)	0.346
AST(U/L)	132.00(70.25–346.00)	124.00(65.25–373.43)	0.554
TBIL(μmol/L)	232.07 ± 130.14	220.83 ± 112.51	0.639
BUN(mmol/L)	4.95(4.03–7.40)	6.00(4.84–9.81)	0.061
SCr(μmol/L)	64.50(52.75–85.00)	62.00(53.75–88.75)	0.39
Na ⁺ (mmol/L)	134.41 ± 4.98	130.89 ± 5.74	<0.001
K ⁺ (mmol/L)	3.82 ± 0.56	3.89 ± 0.75	0.578
PTA(%)	42.03 ± 12.15	35.45 ± 13.91	0.007
INR	1.89(1.67–2.33)	2.32(1.88–3.10)	0.004
eGFR(mL/min/1.73m ²)	113.42 ± 46.14	104.44 ± 42.35	0.297
MELD评分	20.72 ± 5.63	23.23 ± 7.32	0.033
L3-PMI(cm ² /m ²)	5.94 ± 1.24	4.89 ± 1.42	<0.001

ACLF: 慢加急性肝衰竭; WBC: 白细胞; PLT: 血小板; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸转移酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; SCr: 血肌酐; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; eGFR: 肾小球滤过率; MELD: 终末期肝病模型; L3-PMI: 第三腰椎腰大肌指数.

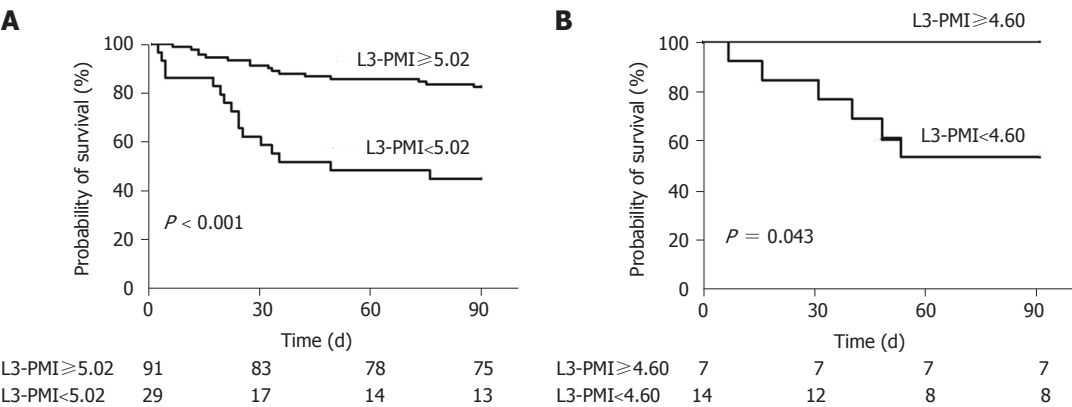


图 1 根据L3-PMI值绘制的ACLF患者生存曲线图. A: 男性; B: 女性. L3-PMI: 第三腰椎腰大肌指数; ACLF: 慢加急性肝衰竭.

2016年, 国际上已把肌肉减少症明确为一种疾病, 并且授予了特定ICD-10编码^[14], 这为推动肌肉减少症的诊断和治疗奠定了基础.

对于慢加急性肝衰竭患者来说, 在慢性肝病的基础上, 由于各种诱因出现了急性肝功能的失代偿^[2,15], 这种诱因可能是上消化道出血、腹腔感染等. 而随之继发而来的全身炎症反应会引起骨骼肌的分解代谢反应, 导致过度的能量消耗并最终加重肌肉减少症^[16]. 在我们的队列中, 白细胞计数(全身炎症的替代指标)在肌肉减少症患者中显着升高, 进一步强调了全身炎症与肌肉减少症和ACLF的进展密切相关. ACLF发展的发病机制中也包括全身炎症^[17]. 由此可见, 肌肉减少症可能是潜在慢性

全身炎症的临床表现, 这可能是促进ACLF的进展因素.

此外, 合并肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的33例患者的L3-PMI值显著低于未合并HE的患者107例(*P* = 0.020). 最近的研究报道了肝硬化中肌肉减少症和HE之间的关联^[18,19], 实际上这两种并发症通常会影响终末期肝病患者的预后, 并且可能发挥协同作用. 高氨血症本身会通过上调肌肉生长抑制素的产生而减少肌肉蛋白合成^[20]. 但本研究中合并HE和未合并HE两组中男女比例存在差异(*P* = 0.008), 对于L3-PMI可能会造成潜在的性别差异影响, 需要进一步扩大样本量来平衡性别差异.

尽管对肌肉减少症的研究越来越多, 但对于肌少症目前还缺乏统一的检测方法和诊断标准. 几种成像

表 2 依据男女性别不同截断值估算肌肉减少症

变量	男性组(<i>n</i> = 120)			女性组(<i>n</i> = 20)		
	L3-PMI < 5.02 cm ² /m ² (<i>n</i> = 29)	L3-PMI ≥ 5.02 cm ² /m ² (<i>n</i> = 91)	<i>P</i> 值	L3-PMI < 4.60 cm ² /m ² (<i>n</i> = 13)	L3-PMI ≥ 4.60 cm ² /m ² (<i>n</i> = 7)	<i>P</i> 值
年龄	53.17 ± 8.68	51.25 ± 10.70	0.382	57.62 ± 12.27	46.86 ± 15.36	0.057
WBC(× 10 ⁹ /L)	10.03 ± 6.73	7.46 ± 4.20	0.016	6.84 ± 5.56	5.42 ± 3.00	0.542
PLT(× 10 ⁹ /L)	71.00(53.00–173.50)	85.00(53.00–124.00)	0.465	81.00(37.50–125.50)	98.00(23.00–131.00)	0.837
ALB(g/L)	26.68 ± 4.49	29.47 ± 4.22	0.003	28.23 ± 7.02	27.94 ± 8.34	0.936
ALT(U/L)	46.50(29.25–121.00)	154.00(37.50–394.00)	0.001	208.00(34.00–376.25)	210.00(68.00–934.00)	0.288
AST(U/L)	93.00(43.00–164.00)	140.00(76.00–375.00)	0.279	173.00(75.50–434.00)	260.00(65.00–630.00)	0.500
TBIL(μmol/L)	218.84 ± 102.63	243.17 ± 131.35	0.364	190.21 ± 124.60	159.34 ± 110.67	0.590
BUN(mmol/L)	6.38(5.24–13.79)	5.03(4.05–7.09)	0.014	4.68 ± 6.83	3.44(3.03–7.29)	0.452
SCr(μmol/L)	64.00(50.50–117.00)	65.00(55.00–85.00)	0.169	55.00(46.00–83.50)	45.00(42.00–78.00)	0.533
Na(mmol/L)	130.48 ± 6.29	134.43 ± 4.35	<0.001	131.33 ± 7.55	137.16 ± 3.38	0.071
K(mmol/L)	3.94 ± 0.77	3.77 ± 0.58	0.205	3.96 ± 0.53	4.11 ± 0.39	0.516
PTA(%)	35.52 ± 11.62	42.18 ± 12.10	0.010	40.38 ± 15.74	34.57 ± 18.81	0.471
INR	2.25(1.91–2.99)	1.86(1.67–2.33)	0.018	1.99(1.65–2.72)	3.09(1.89–3.63)	0.290
MELD评分	23.56 ± 6.98	21.20 ± 5.02	0.048	18.87 ± 8.93	19.85 ± 9.43	0.820
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	109.59 ± 53.15	112.53 ± 42.30	0.760	103.66 ± 51.78	110.29 ± 41.43	0.774
L3-PMI(cm ² /m ²)	4.29 ± 0.62	6.45 ± 0.87	<0.001	3.60 ± 0.86	4.83 ± 0.29	0.002
死亡	16(55.17%)	16(17.58%)		6(46.15%)	0	

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸转移酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; SCr: 血肌酐; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; eGFR: 肾小球滤过率; MELD: 终末期肝病模型; L3-PMI: 第三腰椎腰大肌指数。

方式, 例如双能X射线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 超声检查(ultrasonography, US)、计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等使对慢性肝病患者进行肌肉评估成为可能^[9]。其中计算机断层扫描(CT)被认为可以作为检测骨骼肌肌肉质量的“金标准”, 具有准确、客观、可重复测定等优点^[9]。有报道, 第三腰椎水平骨骼肌质量指数(L3-SMI)可评估肌肉减少症^[21], 但是其测量方法比较复杂, 需要测量L3层面所有骨骼肌(包括腰大肌、竖脊肌、腰方肌、腹横肌、腹外斜肌和腹内斜肌)横截面积之和, 再除以身高的平方(cm²/m²), 而得到L3-SMI。需要用特殊软件进行测算, 同时SMI用于诊断肌肉量减少的界值尚未统一^[9]。而腰大肌指数(L3-PMI)因测量方法简便易行, 在评估肌肉含量中日益受到关注, 日本肝病学会发布了对于肝病患者肌肉减少症的诊疗指南^[12], 该指南推荐50岁以下男性L3-PMI截断值为6.36 cm²/m², 女性L3-PMI截断值为3.92 cm²/m²。本研究依据ROC曲线估算出的男女L3-PMI的截断值分别为5.02 cm²/m²和4.60 cm²/m²。目前对于ACLF患者的截断值亦没有统一的界值, 需要更多研究数据来提供依据。

本研究发现, 对于经典的MELD 评分来说, 该评分为终末期肝病模型, 旨在对终末期肝病短期、中期死亡率进行有效的预测^[22]。死亡组的MELD评分明显低于

生存组(*P* = 0.033), 同时其L3-PMI值(4.89 cm²/m² ± 1.42 cm²/m²)亦明显低于生存组(5.94 cm²/m² ± 1.24 cm²/m²) (*P* < 0.001); 因此, 在评估终末期肝病患者死亡风险时, L3-PMI可能是一个新的可供选择的指标。

越来越多的证据表明, 认识到肌肉减少症患者的年龄、性别差异非常重要^[4,23]。健康人群的老年人中, 肌肉含量快速逐年下降^[4,12]。本研究排除了70岁以上老年人, 入组标准控制在35-70岁之间。但由于样本量不足, 未能进行对年龄的进一步分层细化分析, 还需要在今后的研究中进一步探讨年龄和肌肉减少症的关系。相对于性别, 虽然L3-PMI用身高的平方对男女不同性别肌肉量可能存在的差异做了调整, 本研究发现女性的L3-PMI明显偏低, 这与既往研究的结果一致^[4]。我们的队列中的男女不同性别的截断值分别为5.02和4.60, 该结果将特定性别的肌肉减少症分类确定为死亡率的独立预测因子。

传统的应用人体测量学评估肌肉减少症的指标例如前臂肌围(mid-arm muscle circumference, MAMC)、握力等在临床中应用中会受到测量人员主观判断差异性、患者意识状态等诸多因素影响^[19]。而CT检查通常成为慢性肝病患者的常规检查手段, 评估肌肉减少无需额外费用, 且测量快速、客观且可重复, 因此应用L3-PMI评估肌肉减少症的方法具有简单性和便捷性, 临床应用前景广阔。

4 结论

综上所述, 本研究对于L3-PMI在乙肝相关慢加急性肝衰竭患者死亡风险方面的价值进行了探讨. 提示对于慢加急性肝衰竭患者来说, 早期识别肌肉减少症具有临床意义, 可以尽早进行营养干预, 以期改善预后, 延长生存期. 但本研究尚存在一定不足, 首先, 本研究为单中心的数据, 样本量相对不足, 需要对大型患者队列进行进一步的多中心研究; 其次, 本研究是回顾性研究, 缺少对于肌肉减少症的机制研究. 我们将在未来的研究中加以完善和加强.

文章亮点

实验背景

终末期肝病患者的营养问题日益受到关注, 肌肉减少症是其最突出的表现, 但目前国际国内还缺乏相应的诊断标准和检测方法.

实验动机

评估肌肉减少症与终末期肝病患者预后的关系, 寻求一种临床中简便易行的评估肌肉减少症的方法, 以期达到尽早诊断并干预, 延长患者生存期的目的.

实验目标

评估第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI)与乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者预后的关系, 探讨L3-PMI在临床中应用的价值.

实验方法

本研究回顾性地分析了乙肝肝硬化相关ACLF患者的L3-PMI值及其与临床指标和预后的关系.

实验结果

ACLF患者死亡组的L3-PMI值($4.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)较生存组($5.94 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)显著降低, $P < 0.001$; ACLF患者中33例合并肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的患者L3-PMI值 $5.17 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著低于未合并HE的患者 $5.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.29 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ($P = 0.020$). 按性别分别绘制L3-PMI预测死亡的ROC曲线图, 其中男性ROC曲线下面积0.726, 截断值为5.02, 敏感度为85%, 特异度50%; 女性ROC曲线下面积0.774, 截断值为4.60, 敏感度为50%, 特异度100%.

实验结论

L3-PMI用于识别肌肉减少症简便易行, 在评估乙肝肝硬

化相关ACLF患者的预后中有重要临床应用价值.

展望前景

本研究为回顾性观察研究, 且为单中心临床数据, 尚需进一步开展多中心、大样本和前瞻性研究, 并深入探讨ACLF患者合并肌肉减少症的机制.

5 参考文献

- Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep* 2021; 3: 100176 [PMID: 33205036 DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100176]
- Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soin AS, Devarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Saraswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shrestha A, Lau GK, Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kalista KF, Yuen MF, Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Pamecha V, Jindal A, Rajan V, Arora V, Yokosuka O, Niriella MA, Li H, Qi X, Tanaka A, Mochida S, Chaudhuri DR, Gane E, Win KM, Chen WT, Rela M, Kapoor D, Rastogi A, Kale P, Rastogi A, Sharma CB, Bajpai M, Singh V, Premkumar M, Maharashi S, Olithselvan A, Philips CA, Srivastava A, Yachha SK, Wani ZA, Thapa BR, Saraya A, Shalimar, Kumar A, Wadhawan M, Gupta S, Madan K, Sakhuja P, Vij V, Sharma BC, Garg H, Garg V, Kalal C, Anand L, Vyas T, Mathur RP, Kumar G, Jain P, Pasupuleti SSR, Chawla YK, Chowdhury A, Alam S, Song DS, Yang JM, Yoon EL; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019; 13: 353-390 [PMID: 31172417 DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 38-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007]
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16-31 [PMID: 30312372 DOI: 10.1093/ageing/afy169]
- Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, Dajani K, Bhargava R, Gilmour SM, Mager DR. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl* 2019; 25: 1422-1438 [PMID: 31242345 DOI: 10.1002/lt.25591]
- Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019; 54: 845-859 [PMID: 31392488 DOI: 10.1007/s00535-019-01605-6]
- Praktikrjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, Jansen C, Feist A, Chang J, Grimm J, Lehmann J, Strassburg CP, Ahrldes JG, Kukuk G, Trebicka J. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67: 1014-1026 [PMID: 29059469 DOI: 10.1002/hep.29602]
- Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A,

- Giannelli V, Lucidi C, Di Martino M, Catalano C, Merli M. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 328-334 [PMID: 25569567 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000274.]
- 9 Lee CM, Kang BK, Kim M. Radiologic Definition of Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Life (Basel)* 2021; 11 [PMID: 33504046 DOI: 10.3390/life11020086.]
 - 10 Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, Park HJ, Sung YS, Kim KW. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: An explorative study in healthy subjects. *PLoS One* 2019; 14: e0222042 [PMID: 31536542 DOI: 10.1371/journal.pone.0222042]
 - 11 Hou L, Deng Y, Wu H, Xu X, Lin L, Cui B, Zhao T, Fan X, Mao L, Hou J, Sun H, Wang B, Sun C. Low psoas muscle index associates with long-term mortality in cirrhosis: construction of a nomogram. *Ann Transl Med* 2020; 8: 358 [PMID: 32355802 DOI: 10.21037/atm.2020.02.49]
 - 12 Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016; 46: 951-963 [PMID: 27481650 DOI: 10.1111/hepr.12774]
 - 13 Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485-521 [PMID: 30712783 DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022]
 - 14 Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 512-514 [PMID: 27891296 DOI: 10.1002/jcsm.12147]
 - 15 Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020; 382: 2137-2145 [PMID: 32459924 DOI: 10.1056/NEJMra1914900]
 - 16 Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Román-Blas JA, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. *Front Physiol* 2018; 9: 409 [PMID: 29740336 DOI: 10.3389/fphys.2018.00409]
 - 17 Laleman W, Claria J, Van der Merwe S, Moreau R, Trebicka J. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 1027152 [PMID: 30155448 DOI: 10.1155/2018/1027152]
 - 18 Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 125-130 [PMID: 30765945 DOI: 10.1016/j.jceh.2018.04.007]
 - 19 Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: 340-357 [PMID: 29234200 DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.001]
 - 20 Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Wehl CC, Ching JK, Egtesad B, Singh K, Fu X, Dubyak G, McDonald C, Almasan A, Hazen SL, Naga Prasad SV, Dasarathy S. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E983-E993 [PMID: 22895779 DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2012]
 - 21 Ebadi M, Wang CW, Lai JC, Dasarathy S, Kappus MR, Dunn MA, Carey EJ, Montano-Loza AJ; From the Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation (FLEXIT) Consortium. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 1053-1062 [PMID: 30269421 DOI: 10.1002/jcsm.12349]
 - 22 Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805 [PMID: 17326206 DOI: 10.1002/hep.21563]
 - 23 Anderson LJ, Liu H, Garcia JM. Sex Differences in Muscle Wasting. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1043: 153-197 [PMID: 29224095 DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析

金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦

金曜, 杨帆, 张弦, 华中科技大学医院普外科 湖北省武汉市 430000

徐继宗, 宜昌市第二人民医院普外科 湖北省宜昌市 443000

金曜, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 吴阶平医学基金会, No. 320.6750.2020-11-30.

作者贡献分布: 此课题由金曜、杨帆、徐继宗、张弦设计; 研究过程由金曜、杨帆、徐继宗、张弦操作完成; 数据分析由张弦、杨帆完成; 本论文写作由金曜、张弦完成.

通讯作者: 张弦, 副主任医师, 430000, 湖北省武汉市洪山区珞瑜路1037号, 华中科技大学医院普外科. 15827030243@163.com

收稿日期: 2021-08-04

修回日期: 2021-09-02

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy

Yao Jin, Fan Yang, Ji-Zong Xu, Xian Zhang

Yao Jin, Fan Yang, Xian Zhang, Department of General Surgery, Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Ji-Zong Xu, Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, Hubei Province, China

Supported by: Wu Jieping Medical Foundation, No. 320.6750.2020-11-30.

Corresponding author: Zhang Xian, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Hospital of Huazhong University of Science and Technology, No. 1037 Luoyu Road, Hongshan District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 15827030243@163.com

Received: 2021-08-04

Revised: 2021-09-02

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, with the continuous development of endoscopic technology, colonoscopic polypectomy has become the preferred method for the treatment of colorectal polyps. Its advantages of being minimally invasive, fast, safe, and cost-effective have been widely recognized in clinical practice. How to provide high quality medical services while effectively reducing medical costs, shorten the length of stay, and save medical resources is an urgent problem to be solved in the medical field.

AIM

To analyze the feasibility of the daytime surgery mode of painless colonoscopy polypectomy and to study its clinical value.

METHODS

A total of 2251 patients who underwent painless colonoscopy polypectomy at our hospital from March 2019 to May 2021 were selected. According to the patients' willing, 879 patients were divided into a daytime surgery group (observation group) and 1372 patients were divided into a routine inpatient non-daytime surgery group (control group). The clinical efficacy and prognosis of the two groups were compared and analyzed.

RESULTS

All patients in the two groups successfully completed colonoscopic polypectomy, and there were no readmission or death cases. There were no significant differences between the two groups in age, gender, number of polyps, operation time, postoperative complications, or number of readmissions within 30 d ($P > 0.05$). The average length of hospital stay in the observation group was (20.5 ± 3.2) h, and the total treatment cost (including outpatient examination

cost) was (2968.8 ± 677.2) yuan, both of which were significantly lower than those of the general hospitalized surgery patients in the same period. The satisfaction of the observation group was significantly higher than that of the control group ($t = 9.45, P < 0.05$). No abdominal infection, anesthesia accident, gastrointestinal bleeding, perforation, or other serious complications occurred in the two groups, and the pathological results after surgery showed that all patients had a benign disease. Both groups were followed for 30 d, and no one was readmitted due to postoperative complications.

CONCLUSION

Compared with common inpatient surgery, daytime colonoscopic polypectomy can significantly shorten the length of hospital stay and reduce the cost of hospitalization. On the premise of reasonable optimization of treatment path, choosing suitable patients with appropriate indications for daytime surgery is not only safe and feasible, but also has the advantages of reducing medical costs and effectively utilizing medical resources.

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

Key Words: Colonoscopy; Colonoscopic polypectomy; Daytime surgery; Clinical value

Citation: Jin Y, Yang F, Xu JZ, Zhang X. Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1174-1178

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1174.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1174>

摘要

背景

近年来,随着内镜技术的不断进展,结肠镜下肠息肉切除术已成为治疗结直肠息肉的首选方法,其微创、快捷、安全以及经济有效的优势已得到临床广泛认可。基层医院如何在医疗资源相对紧张的情况下,在提供优质医疗服务的同时有效降低医疗费用、缩短住院时间、节约医疗资源,是医疗界亟待解决的问题。

目的

分析无痛肠镜下息肉切除日间手术模式的可行性,研究其合理运用的临床价值。

方法

选取2019-03/2021-05在我院行无痛结肠镜下息肉切除术患者2251例,依患者意愿与内镜医生共同评估决定后分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例,对比分析两组的临床疗效及预后。

结果

两组患者均顺利完成结肠镜下息肉切除术,均无再入院及死亡病例。两组患者在年龄、性别、息肉数量、手术时间、术后并发症、30 d内再入院例数方面均无统计学差异($P > 0.05$)。观察组平均总住院时间(20.5 ± 3.2)小时,治疗总费用(含门诊检查费用)(2968.8 ± 677.2)元,均明显低于同期普通住院手术患者($P < 0.05$)。观察组满意度较对照组明显提高($t = 9.45, P < 0.05$)。两组患者均无出现腹腔感染、麻醉意外、消化道出血、穿孔等严重并发症发生,术后5 d病理结果显示均为良性。两组均随访30 d,无一例因术后并发症再次入院。

结论

结肠镜下息肉切除日间手术较普通住院手术相比,可以显著缩短患者住院时间、降低住院费用。在合理优化治疗路径的前提下,选择符合适应症的合适患者进行日间手术,不仅安全可行,还具备降低医疗成本、有效利用医疗资源的优势。

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

关键词: 结肠镜; 肠息肉切除; 日间手术; 临床价值

核心提要: 结肠镜下肠息肉切除术已成为治疗结直肠息肉的首选方法,其微创、快捷、安全以及经济有效的优势已被临床广泛认可。日间手术是指手术患者在24 h之内完成入院、手术、术后治疗及出院流程,是规范住院流程、减少医疗费用、提高患者满意度的快速手术模式。基层医院如何将日间手术模式应用于结肠镜下肠息肉切除是目前的发展趋势。

文献来源: 金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦. 结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1174-1178

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1174.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1174>

0 引言

结直肠息肉是消化系统常见的疾病之一,其发病率呈逐年上升趋势,肠镜下早期发现并切除息肉手术操作简单、风险较小,可同质化、规范化批量进行,是防治肠癌的关键^[1]。日间手术最早在国外兴起,现已成为欧美国家的主要手术模式,随着诊疗技术的进步,我国开展日间手术的病种也越来越多^[2]。但因手术操作具有一定的侵入性,基层医院部分医师担心可能伴随的消化道穿孔、出血、腹痛等并发症及麻醉风险不愿进入日间手术模式^[3]。因此,评估日间手术模式在内镜下息肉切除术中应用的临床价值,以及规范诊疗路径、优化手术流程

成为治疗的关键. 我们选取2019-03/2020-12在我院行无痛结肠镜下息肉切除术患者2251例, 分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例, 对比分析两组的临床疗效及预后, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2020-12在我院行无痛肠镜下黏膜切除术患者2251例, 征得患者及家属同意后, 依患者意愿与内镜医生共同评估决定分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例, 年龄24-75岁, 男1240例, 女1011例, 平均年龄(57.8 ± 18.6)岁. 两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$).

纳入标准: (1)诊断为结直肠息肉并在无痛麻醉下行内镜下息肉切除术者; (2)息肉数量 ≥ 5 , 且 ≤ 10 个者; (3)肠道无梗阻且能顺利完成肠道清洁准备者; (4)自愿纳入研究并签署同意书者. **排除标准:** (1)既往有严重的心脑血管、肺部疾病者; (2)不能耐受静脉麻醉者或拒绝麻醉者; (3)长期口服抗凝药物未提前停药或凝血功能异常者; (4)既往有肠道手术病史者; (5)息肉为可疑恶性者.

1.2 方法

1.2.1 日间手术组(观察组)流程: 按照日间手术定义, 将24 h内完成入院、手术及出院的手术定义为日间手术. 患者至于门诊就诊后至日间病房预约手术时间, 病房专职护士术前3 d电话通知患者门诊就诊, 评估患者一般情况、既往病史, 预约并完成心电图、CT、血常规、肝肾功能、凝血相等相关检查. 完善术前检查后, 专科门诊联合麻醉科进行术前评估(有无手术及麻醉禁忌症), 符合手术标准者确认日间病房床位和手术时间. 术前1 d晚及术前清晨5 h各予1500 mL温水冲服复方聚乙二醇2盒后完成肠道准备. 手术当天上午8 h办理入院手续, 术前告知手术风险并签署手术相关同意书. 术后予禁食水12-24 h、补液对症治疗, 观察一晚后如无特殊于次日上午出院, 交代出院后注意事项及后续随访计划, 定期回访追踪.

1.2.2 非日间手术组(对照组)流程: 患者于门诊就诊开住院证后常规入院, 预约并完善相关检查(与观察组同), 无手术禁忌者安排手术时间, 术后禁食24-48 h, 术后常规禁食、补液对症治疗, 如无手术并发症则于术后2-3 d出院, 出院时交代注意事项, 定期回访.

两组患者均由同一组内镜医生使用日本富士能电子肠镜(Fujinon EG-250WM5)检查治疗, 无痛肠镜在心电监护及吸氧下予丙泊酚静脉缓慢推注. 出院标准: 患者神志清楚, 生命体征平稳, 无腹痛、腹胀、出血等严重并发症.

观察指标: 统计两种手术模式下患者的一般资料、肠道清洁度、手术时间、住院时间、术后并发症、治

疗总费用、30 d内再入院率及患者总满意度. 满意度调查采用本院自制问卷表由患者匿名填写, 总分100分.

统计学处理 所有数据均采用SPSS 24.0软件统计. 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 如为非正态分布采用非参数检验比较组间差异, 如为正态分布则采用 t 检验. 计数资料用个案数表示, 组间差异采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为具有相关性.

2 结果

两组患者手术均顺利完成, 一般资料(年龄、性别、息肉数量)、肠道清洁度(按照波士顿评分标准: 总分0-9)、手术时间、术后并发症(腹腔感染、麻醉意外、消化道出血、穿孔)、30 d内再入院例数对比均无统计学差异($P > 0.05$). 观察组879例患者均于入院24 h内出院, 平均住院时间(20.5 ± 3.2)小时, 治疗总费用(含门诊检查费用)(2968.8 ± 677.2)元, 满意度(97.8 ± 1.5)分; 对照组平均住院时间(56.2 ± 7.8)小时, 治疗总费用(含门诊检查费用)(4122.4 ± 859.5)元, 满意度(92.5 ± 4.1)分. 观察组较对照组平均住院时间及治疗总费用显著降低($P < 0.05$), 满意度明显升高($P < 0.05$).

两组患者均无出现腹腔感染、麻醉意外、消化道出血、穿孔等严重并发症发生, 术后5 d病理结果显示均为良性. 两组均随访30 d, 无一例因术后并发症再次入院(表1).

3 讨论

日间手术是近年来逐渐兴起的一种有别于传统门诊或住院形式的全新诊疗模式, 其特点是患者当天入院、当天手术、术后24 h内出院^[4], 具有提高医疗资源使用效率、降低医疗费用、缩短住院时间的优势, 在临床上应用越来越广^[5]. 结直肠息肉是消化系统最常见的疾病之一, 其发病率随年龄增长逐渐升高, 且有85%的腺瘤性息肉可恶变成为结直肠癌^[6]. 因此, 一旦发现早期肠镜下切除是最佳方案. 但是, 在基层医院部分临床医生观念守旧, 担心日间手术模式下因住院时间缩短而导致出血、穿孔及麻醉意外等并发症及漏诊率升高^[7]. 因此, 我院自成立日间病房以来, 对日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除的安全性及可行性进行探索, 并取得一定进展.

在研究中, 我们发现日间手术模式具有常规住院或门诊治疗不具备的优势, 与传统的住院模式相比, 日间手术在显著降低治疗费用的同时, 保证了手术的安全, 缩短了住院时间, 并没有增加术后并发症, 患者就医体验佳、满意度高^[8]. 其优势体现在以下几点: (1)日间手术加快了床位周转, 减少了患者医疗费用, 符合目前医保政策导向, 且患者花费少、恢复快、满意度也高; (2)肠镜息肉切除术后并发症通常在操作结束后即有表现, 如下消化道出

表 1 2组临床资料对比

组别	肠道清洁评分	手术时间(min)	住院时间(h)	治疗费用(元)	满意度
观察组(<i>n</i> = 879)	6.5 ± 1.3	25.8 ± 12.6	20.5 ± 3.2	2968.8 ± 677.2	97.8 ± 1.5
对照组(<i>n</i> = 1172)	6.8 ± 0.9	21.6 ± 15.5	56.2 ± 7.8	4122.4 ± 859.5	92.5 ± 4.1
<i>t</i> 值	2.122	1.380	11.800	-4.408	9.450
<i>P</i> 值	0.295	0.185	0.000	0.000	0.026

血、急性腹痛等, 术后24 h内密切观察便能发现问题, 且文献报道穿孔、出血的发生率分别为0.03%、0.26%, 增加住院时间对于大多数患者并无必要^[9]; (3)日间手术具有可复制性和规模效应, 能有效减少临床一线医护部分无效及重复的工作, 提高工作效率和医疗质量。

日间手术作为一种全新的诊疗模式, 具备门诊治疗“短、平、快”的特点, 但本质上仍属于住院诊疗服务的范畴^[10]。患者与医护在整个治疗过程中有充分的沟通, 术后的留观和管理以及出院后积极的随访和健康宣教均可降低术后并发症风险^[11]。我们在其它病种日间手术模式的基础上结合消化系统疾病特点, 将日间手术模式按地点归纳为以下3个步骤并简化在一张自制流程表上, 使其具有可复制性和规范化, 具体包括: (1)门诊: 完善术前检查→评估手术是否可行→门诊领药、健康宣教(饮食、肠道准备)、开住院证→术前晨询问肠道准备情况, 通知住院; (2)住院部: 按排号顺序完成手术→术后留观(密切监测生命体征及腹部体征, 适当补液)→术后第1天晨查房, 如无特殊则向患者健康宣教后办理出院; (3)家庭: 出院后3 d随访并告知患者病检结果, 提醒复查时间。

我们研究发现, 在日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除的879例患者均无严重并发症发生, 且患者对该诊疗模式的满意度高。因此, 在熟练和精细操作的基础上, 日间手术模式下开展无痛麻醉下肠镜息肉切除是安全可行的, 规范化的操作不仅可以显著缩短患者住院时间、降低费用, 还能在保证手术效果的同时提高患者满意度^[12]。日间手术目前在我国尚处于推广阶段, 在保证医疗质量与安全的基础上, 只有在实践中总结经验与教训, 使之具备规范化和可复制性才是促使更多临床医生和患者转变观念接受日间手术模式的关键^[13]。

4 结论

日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除在显著降低治疗费用的同时, 保证了手术的安全, 缩短了住院时间, 并没有增加术后并发症, 患者就医体验佳、满意度高。

文章亮点

实验背景

随着医疗体制改革的深入, 日间手术这种全新的医疗模

式得以在国内迅速推广。结直肠息肉是消化科最常见的疾病之一, 将肠镜下的息肉切除术运用于日间手术模式将使大量患者受益。

实验动机

在保证医疗质量和安全的基础上, 将无痛肠镜息肉切除术日间手术模式规范化, 并使之具有可复制性, 从而令患者能够安全快速的康复。

实验目标

无痛肠镜下息肉切除日间手术模式的可行性, 研究其合理运用的临床价值。

实验方法

选取无痛结肠镜下息肉切除术患者2251例, 分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例, 对比分析两组的临床疗效及预后。

实验结果

日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除在显著降低治疗费用的同时, 保证了手术的安全, 缩短了住院时间, 并没有增加术后并发症, 患者就医体验佳、满意度高。

实验结论

日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除可显著提高社会效益和经济效益, 符合目前医疗领域改革的大趋势, 具有较好的临床应用价值。

展望前景

针对不同的患者制定规范化、个性化的无痛肠镜下息肉切除日间手术流程, 并使之能得以在广大基层医院推广和应用。

5 参考文献

- 顾君君, 赵子夜, 韩文军. 日间病房结直肠息肉切除患者的肠道准备质量现状调查. 中华结直肠疾病电子杂志 2020; 9: 576-580 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.06.008]
- 任力, 郝学超, 闵苏. 日间手术的实施流程及标准. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 1023-1026
- 杨真真, 贺馨, 端翔, 郑增旺, 舒徐, 陈幼祥. 日间手术模式在消化内科的实践与探索. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 345-347 [DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2020.01.001]

- 4 Von Renteln Daniel, Bouin Mickael, Barkun Alan N. Current standards and new developments of colorectal polyp management and resection techniques. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2017; 11: 835-842 [DOI: 10.1080/17474124.2017.1309279]
- 5 张晟瑜, 李骥, 吴东, 王强, 蒋青伟, 冯云路, 伍东升, 郭涛, 吴晰, 姚方, 杨爱明, 钱家鸣. 结肠镜穿孔病例特征及手术治疗引起并发症的危险因素分析. *中华消化内镜杂志*. 2018; 35: 465-469 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.003]
- 6 张玉娟, 贺彩玲. 肠息肉内镜摘除术日间手术临床护理路径的应用及效果评价. *中国药物与临床* 2018; 18: 2070-2071 [DOI: 10.11655/zgywylc.2018.11.098]
- 7 翟亚奇, 柴宁莉, 郭艳飞, 黄启阳, 王赞滔, 穆晨, 王楠钧, 孟江云, 张婕, 邱小钰, 令狐恩强. 消化内镜日间手术适宜术式探索: 1年850例次患者的经验分享. *中华胃肠内镜电子杂志* 2018; 5: 150-154 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.04.002]
- 8 雷甜甜, 宋应寒, 吕修和, 杨锦林, 马洪升. 集中管理模式下的消化道息肉日间手术管理实践. *中华医院管理杂志* 2020; 36: 136-139 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6672.2020.02.011]
- 9 杨帆, 徐继宗, 张弦. 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 715-719 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i13.715]
- 10 陈晓容, 袁薇, 郭盛丽, 朱婷, 林威娜, 肖旭. 对内镜下肠息肉日间手术患者的全程护理的效果. *昆明医科大学学报* 2021; 42: 176-180 [DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210434]
- 11 徐碧霞, 余细球, 陈彩霞, 刘慧玲, 卢先红, 吕历, 吴进峰. 大肠息肉门诊内镜手术安全性及可行性研究. *现代消化及介入诊疗* 2021; 26: 236-239 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.02.018]
- 12 Dubois Ronan. Innovating to support the development of outpatient surgery. *Rev Infirm* 2017; 66: 29-30 [PMID: 28865695 DOI: 10.1016/j.revinf.2017.06.007]
- 13 张丹枫, 金巧莹, 张亚平, 锁涛, 丁昉, 孙湛, 周平红. 改良版结肠息肉临床路径应用效果分析. *中国卫生质量管理* 2021; 28: 5-7+11 [DOI: 0.13912/j.cnki.chqm.2021.28.4.02]

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》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

RNA化学修饰在消化道肿瘤发生发展中的作用

付学明, 王文杰, 宋自芳

付学明, 武汉科技大学附属孝感医院疼痛科 湖北省孝感市 432100

王文杰, 宋自芳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科, 湖北省武汉市 430022

付学明, 主要从事癌性疼痛、肿瘤相关疾病的临床和基础研究。

作者贡献分布: 本文综述由付学明和王文杰完成; 宋自芳审核。

通讯作者: 宋自芳, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科, zsong@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-08-25

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of RNA modification in gastrointestinal tumors

Xue-Ming Fu, Wen-Jie Wang, Zi-Fang Song

Xue-Ming Fu, Department of Painology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432100, Hubei Province, China

Wen-Jie Wang, Zi-Fang Song, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Zi-Fang Song, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Dadao, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zsong@hust.edu.cn

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-08-25

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Specific chemical modification of macromolecular substances in organisms is an efficient way to regulate molecular structure and function. DNA and protein modifications can

affect the activation of downstream signaling pathways, while RNA chemical modification plays a key role in the regulation of gene selective expression. There are more than 170 different types of RNA modification in nature. They are involved in the modification of coding and non-coding RNA. The dysregulation of RNA modification can affect many diseases. In this review, we focus on various RNA modifications including N6-methyladenosine, 5-methylcytosine, 1-methyladenosine, N7-methylguanosine, and pseudouridine. We also summarize their roles in gastrointestinal tumors.

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

Key Words: RNA modification; Post-transcriptional regulation; Epitranscriptome; Gastrointestinal tumors

Citation: Fu XM, Wang WJ, Song ZF. Role of RNA modification in gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(20): 1179-1185

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1179>

摘要

生物体内大分子物质的特定化学修饰是调节分子结构与功能的高效性方法, DNA和蛋白质的修饰会影响下游信号通路的激活, RNA化学修饰则在基因选择性表达中发挥关键性调节作用。大自然中存在170多种不同类型的RNA化学修饰, 它们分别参与编码和非编码RNA的修饰过程。RNA修饰的失调会影响多种疾病的发生发展。在这篇综述中, 我们着重介绍了N6-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、N1-甲基腺苷、7-甲基鸟嘌呤和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结。

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

关键词: RNA化学修饰; 转录后调节; 表转录组; 消化道肿瘤

核心提要: 表转录水平和RNA修饰的动态变化在多种特定肿瘤类型的诊断和治疗中表现出良好的临床应用前景, 本综述介绍了N6-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、N1-甲基腺苷、7-甲基鸟嘌呤和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰及其调节方式, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结。

文献来源: 付学明, 王文杰, 宋自芳. RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1179-1185

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1179>

0 引言

生物体内DNA、RNA、蛋白质、糖和脂质等大分子物质均需经过后期合成和共价修饰方能发挥功能, 化学修饰是调节大分子物质结构与功能的高效性方法. 高通量测序技术表明, RNA修饰在基因选择性表达中发挥关键性调节作用^[1]. 近年来, 已经发现了170多种不同类型的RNA化学修饰, 它们分别参与编码和非编码RNA的修饰过程^[2]. 在这些修饰中, N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)被认为是自19世纪70年代发现以来真核生物mRNA中最丰富最具特征性的内部修饰^[3]. RNA不仅是蛋白质合成的中间体或效应分子, 还可以通过多种其他非编码RNA对基因表达产生直接的功能作用。

RNA的动态修饰使得细胞能够对外部环境的变化做出快速反应, 而适应不断变化微环境(如压力或化疗药物的刺激)的能力对于肿瘤细胞存活至关重要. 近年来研究表明, 通过调控多种RNA代谢过程, RNA修饰成为癌症中重要的新兴调节剂^[4,5]. 越来越多的证据表明, 多种m6A调节蛋白的表达异常在人类肿瘤中发挥促癌或抑癌的作用^[4,6]. RNA修饰异常变化在功能上常常与细胞增殖、分化、应激适应、侵袭和对化疗的耐药等有关. 因此, 在癌细胞中靶向异常的RNA修饰有望成为治疗肿瘤的有效方法^[7].

在这篇综述中, 我们讨论了包括m6A、5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C)、N1-甲基腺苷(1-methyladenosine, m1A)、7-甲基鸟嘌呤(N7-methylguanosine, m7G)和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结(表1).

1 m6A修饰

1.1 m6A修饰及其调节 m6A修饰是真核细胞中最丰富的RNA化学修饰, 参与调节转录过程中多种基本生物学过程, 如RNA剪接、核转运、翻译等. 高通量测序技

术的创新和发展揭示了m6A具有以下特征^[4,8]: 仅部分RNA含有m6A修饰, 在哺乳动物分离出的RNA中仅有约0.1%-0.4%的腺苷存在m6A修饰, 约占甲基化核糖核苷酸总量的50%; m6A修饰通常出现在终止密码子和3'UTR区附近; m6A修饰主要发生在[G/A/U] [G/A] m6A C [U/A/C]的共有序列. 此外, m6A修饰也存在于前体mRNA和长链非编码RNA中^[9].

m6A修饰的调节器可分为3种类型: “Writers”, “Erasers”, “Readers”. “Writers”即甲基转移酶, 能将甲基转移至RNA特定位点上. “Erasers”也称为脱甲基酶, 主要作用是去除m6A修饰. “Readers”为RNA结合蛋白, 参与识别m6A, 结合RNA并实现相应的功能.

1.1.1 “Writers”: m6A在RNA上的沉积主要受到甲基转移酶样分子3 (methyltransferase-like 3, METTL3)-METTL14复合物催化^[10], 其中METTL3充当主要的催化亚基, METTL14充当识别底物的RNA结合支架. METTL3通过其甲基转移酶结构域催化腺苷向m6A的转化, 而METTL14负责RNA底物的识别, 因此m6A修饰过程需要METTL3-METTL14复合物的参与. 此外, RNA结合基序蛋白15(RNA binding motif protein 15, RBM15)作为甲基转移酶复合体组成中的重要衔接子, 负责将复合体募集至mRNA中的靶位点上. 调节蛋白Wilms肿瘤1相关蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)和病毒样m6A甲基转移酶(vir like m6A methyltransferase associated, VIRMA)在复合体形成过程中发挥作用^[11]. 含锌指CCCH域的蛋白质13 (Zinc Finger CCCH-Type Containing 13, ZC3H13)充当衔接子RBM15和WTAP之间的桥梁^[12]. 最近, 一项新的研究将METTL16鉴定为人类细胞中的另一种活性m6A甲基转移酶^[13], METTL16可以使特定的mRNA甲基化, 从而调控甲基转移过程中的共底物S-腺苷甲硫氨酸以及mRNA剪接相关的U6小核RNA的合成. 此外, 负责18S和28S rRNA的m6A修饰酶分别是METTL5-tRNA甲基转移酶112 (TRNA Methyltransferase Subunit 11-2, TRMT11-2)复合物^[14]和含锌指CCHC结构域的蛋白4 (Zinc Finger CCHC-Type Containing 4, ZCCHC4)^[15].

1.1.2 “Erasers”: m6A修饰过程是可逆的, 其调节依赖于特定甲基转移酶和脱甲基酶构成的协调动态网络. 当前已有报道的两种m6A去甲基酶分别是脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶同系物5 (alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase AlkB homolog 5, ALKBH5)^[16,17]. FTO和ALKBH5的缺乏或过表达都会改变细胞中的m6A水平. 此外, Ueda Y等人的研究还发现了该家族的另一个成员ALKBH3^[18], ALKBH3在细胞中更优先作用于tRNA的m6A修饰过程. 由于AlkB亚家族的其他成员功能未知, 因

表 1 几种RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用

RNA修饰类型	肿瘤类型	调节蛋白	生物学功能	靶基因
m6A	肝细胞癌	METTL3, YTHDF2	促进肝癌细胞增殖、集落形成和迁移能力	SOCS2
		METTL14	与患者无复发生存率显著相关	miRNA 126
	胃癌	METTL3	促进肿瘤细胞增殖和迁移能力	
		ALKBH5	促进胃癌的侵袭和转移	lncRNA, NEAT1
	结肠癌	METTL3	促进肿瘤细胞的生长、存活和侵袭	EGFR, TAZ
		YTHDC2	促进结肠肿瘤转移	HIF-1 α
m5C	胰腺癌	YTHDF2	促进癌细胞增殖并抑制其迁移和侵袭	
		FTO	影响癌细胞的增殖过程	MYC, bHLH
	结直肠癌	NSUN2	上调的circNSUN2能促进肿瘤肝转移进程	MYC, circNSUN2
m1A	肝细胞癌	ALKBH1	与患者整体生存率成负相关	
	胃癌			
	结直肠癌			
	食管癌	ALKBH3	与大多数患者整体生存率下降相关	
m7G	结直肠癌			
	肝癌	METTL1	与患者的不良预后相关, 具有致癌活性	PTEN/AKT
		METTL1	增加结直肠癌细胞对顺铂的化学敏感性	miR-149-3p/S100A4/p53
	结直肠癌	WBSCR22	敲低WBSCR22可显著提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性, 而过表达WBSCR22则使得细胞抗性明显增加	
Ψ	肝癌, 结直肠癌	DKC1	DKC1的异常改变与结直肠癌、肝癌等均有联系	
	肝癌	snoRNA24	影响癌细胞的存活	

m6A: N6-甲基腺苷; m5C: 5-甲基胞嘧啶; m1A: N1-甲基腺苷; m7G: 7-甲基鸟嘌呤; Ψ : 假性尿苷。

此m6A修饰如何选择性地、动态地靶向转录组特定区域仍然有待进一步了解。

1.1.3 “Readers”: “Readers”能特异性识别并结合RNA上的m6A位点, 进而参与目标RNA的修饰与调控^[19]。部分m6A阅读器包含一个共同的RNA结合结构域, 即YTH结构域, 其中包括含YTH结构域的蛋白1 (YTH Domain Containing 1, YTHDC1)和YTHDC2以及含YTH结构域家族的蛋白1(YTH Domain-Containing Family Protein 1, YTHDF1)、YTHDF2和YTHDF3^[20]。YTHDF1通过作用于基因启动子区域来增强靶基因的翻译和蛋白质合成过程。YTHDF2通过选择性结合m6A修饰的mRNA后将其募集到衰变位点进而诱导其降解。YTHDF3可通过作用于YTHDF1增强翻译过程, 还可通过结合YTHDF2进而促进RNA降解。YTHDC1参与RNA剪接和转运过程^[21]。YTHDC2能够提高RNA翻译效率, 但会降低其丰度^[22]。胰岛素样生长因子IGF2BPs可以与m6A结合并起到阅读器的作用, IGF2BPs通过增强RNA稳定性来促进基因表达^[23]。

1.2 m6A修饰在消化道肿瘤中的作用 m6A修饰在多种人类肿瘤中发挥重要作用, 由于肿瘤中m6A调控子的异常改变引起癌基因或抑癌基因mRNA的m6A修饰变化, 进而上调癌基因表达或下调抑癌基因表达。

METTL3和METTL14构成的复合体参与绝大多数mRNA上m6A修饰的调控, 该复合体在多种消化道肿瘤中发挥重要作用。在肝细胞癌中, 高表达的METTL3

通过YTHDF2介导的RNA降解抑制SOCS2的表达, 敲低METTL3会抑制肝癌细胞增殖、集落形成和迁移能力^[24]。此外, 肝细胞癌中下调的METTL14与患者无复发生存率显著相关, METTL14通过与DGCR8相互作用, 以m6A依赖的方式调节miRNA 126进程, 进而影响肿瘤转移^[25]。胃癌中高表达的METTL3是一种不良预后因素, 敲低METTL3表达能显著抑制肿瘤细胞增殖和迁移能力^[26]。在结肠癌中, METTL3通过促进EGFR和TAZ的翻译促进肿瘤细胞的生长、存活和侵袭^[27]。

m6A去甲基酶的失调也与消化道肿瘤紧密相关。在胰腺癌中, FTO通过降低癌基因MYC和转录因子bHLH的m6A水平增强其稳定性, 进而影响癌细胞的增殖过程^[28]。ALKBH5则通过减少lncRNA NEAT1的甲基化修饰水平促进胃癌的侵袭和转移^[29]。

m6A修饰调节的“Readers”功能缺陷与肿瘤生长和转移有关。RNA解旋酶YTHDC2可作为结肠癌患者的有效诊断标志物和潜在治疗靶点, YTHDC2通过促进HIF-1 α 的翻译促进结肠肿瘤转移^[30]。沉默YTHDF1能显著抑制结直肠癌细胞中Wnt/ β -连环蛋白途径的活性, 并抑制肿瘤生长^[31]。YTHDF2在胰腺癌中能够促进癌细胞增殖并抑制其迁移和侵袭^[32]。

2 m5C修饰

2.1 m5C修饰及其调节 m5C修饰广泛存在于mRNA, rRNA,

tRNA, ncRNA 中, 其中以真核生物的tRNA和rRNA中最为丰富. 在不同RNA亚型中m5C修饰发挥着不同的功能. 在tRNA中, m5C通过调节RNA的结构和稳定维持翻译的准确性^[33].

负责RNA m5C修饰的酶包括NSUN家族的NSUN1至NSUN7和DNA甲基转移酶2 (DNA Methyltransferase-2, DNMT2)^[34]. NSUN1和NSUN5参与调节28S rRNA m5C修饰, 而NSUN3和NSUN4分别调节线粒体tRNA和rRNA m5C修饰. NSUN2和DNMT2则调节细胞质中tRNA m5C修饰, 而NSUN7则靶向eRNAs. 有报道表明, m5C可以被ALKBH1在线粒体tRNA处转变成f5C^[35].

2.2 m5C修饰在消化道肿瘤中的作用 m5C调控子也在多种消化道肿瘤中发挥着重要作用. 研究表明, NSUN2基因在结直肠癌中的拷贝数显著升高, RNA甲基转移酶NSUN2与癌基因MYC相关联, 当Myc蛋白被激活后, NSUN2的表达也随之上调^[36]. 一种来源于NSUN2基因编码序列的环状RNA circNSUN2 (hsa_circ_0007380)在结直肠癌中表达升高, 通过体内PDX实验发现, 上调的circNSUN2能促进肿瘤肝转移进程^[37].

迄今为止, 尚未开发出特异性的m5C甲基转移酶抑制剂. 然而, 有研究显示^[38], 氮杂胞苷作为一种新型抗肿瘤药物, 能够通过抑制Dnmt2介导的m5C修饰降低癌细胞的增殖能力, 这表明减少tRNA的m5C修饰可能是一种有效的癌症治疗策略.

3 m1A修饰

3.1 m1A修饰及其调节 m1A修饰是指将甲基连接到RNA腺苷的N1位置而产生. m1A修饰能够显著改变RNA结构和蛋白质-RNA相互作用的强度, 进而影响蛋白质翻译过程. TRM10和TRM6-TRM61复合体介导了tRNA的m1A修饰过程^[39]. 在28S rRNA中也同样检测到m1A修饰的存在^[40]. 由于m1A抗体缺乏特异性等原因, 研究人员在细胞质mRNA上检测到的 m1A修饰定位存在一定争议, 但更多的结论仍然支持m1A可能以相对较高的化学计量比存在于一小部分胞质mRNA上^[41,42]. YTH蛋白家族可以与m1A呈现低亲和力结合, 故被认为是细胞中潜在的m1A阅读器^[43]. ALKBH1和ALKBH3作为脱甲基酶参与RNA中m1A修饰调节过程.

3.2 m1A修饰在肿瘤中的作用 由于难以在转录组上定位m1A修饰以及对其相关调控子的认知较少等原因, 目前对于m1A修饰在癌症中发挥的作用了解仍然有限. 研究表明^[44], ALKBH3可促进癌细胞的增殖, 迁移和侵袭, 体内研究证实, ALKBH3对肿瘤异种移植物的生长具有调节作用. m1A相关调控基因在消化道肿瘤中的异常表达与患者预后密切相关, 胃癌、结直肠癌以及肝细胞癌

中过表达的ALKBH1与患者整体生存率成负相关, 食管癌、结直肠癌中低表达的ALKBH3与大多数患者整体生存率下降相关^[45].

4 m7G修饰

4.1 m7G修饰及其调节 表观遗传修饰m7G最初被发现存在于真核生物mRNA、tRNA和rRNA内部. 表征m7G甲基化修饰最典型的酶是METTL1, 在tRNA中, METTL1-WDR4复合物介导的m7G修饰可保持其结构完整^[46]. rRNA上的m7G修饰由Williams-Beuren综合征染色体22区蛋白(Williams-Beuren syndrome chromosome region 22, WBSCR22)介导, 但其作用尚不完全清楚, rRNA上的m7G修饰可能参与了核糖体的成熟, 但对翻译影响不大^[47]. mRNA内的m7G修饰在5' UTR处富集, 并伴随应激改变出现动态调节, 其作用是促进翻译过程^[48]. Pandolfini等^[49]人采用化学反应法来检测miRNA中的m7G修饰, 并鉴定出部分具有抑制肿瘤迁移作用的miRNA中存在m7G修饰. METTL1介导的RNA甲基化通过破坏前体miRNA转录本(pri-miRNA)内的抑制性二级结构来增强let-7 miRNA加工过程, 这表明METTL1依赖性的m7G修饰是调节miRNA结构以及生物学功能的重要修饰途径.

4.2 m7G修饰在肿瘤中的作用 作为m7G重要的调控子, METTL1在肝癌中表达显著上调, 且与患者的不良预后相关, 并通过PTEN/AKT信号通路表现出致癌活性^[50]. 在结直肠癌中, METTL1发挥着肿瘤抑制因子的作用^[51], 此外, 过表达的METTL1还通过调控miR-149-3p/S100A4/p53轴来增加结直肠癌细胞对顺铂的化学敏感性^[52]. 这些结果表明维持高水平的功能性tRNA可能是METTL1在癌细胞中发挥作用的关键. 尽管METTL1对tRNA的作用可能是促癌的, 但尚无直接证据证实m7G修饰在癌细胞中发挥作用.

研究表明^[53], 结直肠癌组织中WBSCR22表达显著升高, 上调的WBSCR22预示患者不良预后, 敲低WBSCR22可显著提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性, 而过表达WBSCR22则使得细胞抗性明显增加. 敲低WBSCR22表达增加了奥沙利铂诱导的细胞内活性氧产生以及活性氧诱导的8-氧鸟嘌呤氧化损伤积累, 这使得癌细胞对于奥沙利铂治疗变得更为敏感.

5 假性尿苷修饰

5.1 假性尿苷修饰及其调节 假性尿苷修饰是在mRNA, tRNA, rRNA, snRNA和lncRNA中大量存在的另一种RNA修饰. 当前的分子生物学技术能够非常精准的检测到这种修饰变化. 在人类细胞系中, mRNA和lncRNA中假性尿苷(pseudouridine, ψ)修饰所占比例约为30%-84%^[54]. 大

部分mRNA中的 ψ 在对环境应激的反应中起调节作用。 ψ 的存在能够增加RNA骨架的刚性, 影响其热力学稳定性和空间构象, 从而使RNA结构和功能更加稳定。 ψ 修饰在tRNA中参与维持结构稳定, 在rRNA中参与对核糖体的组装。ncRNA端粒酶RNA组分(telomerase RNA Component, TERC)中 ψ 修饰可能与其端粒酶的活性有关。 ψ 导入真核RNA的过程是由RNA依赖或非依赖性的假尿苷合酶(PUS)介导的。

5.2 ψ 修饰在肿瘤中的作用 与假尿苷修饰缺陷相关研究最多的疾病之一是与假尿苷合酶(dyskerin pseudouridine synthase 1, DKC1)失活突变相关的先天性角化不良症(dyskeratosis congenita, DC), 而X-DC患者的一个特征是具有更高的癌症发病风险。DKC1活性的缺乏会导致端粒酶活性受损和核糖体上mRNA翻译障碍, 进而造成细胞复制潜能的降低和过早衰老。DKC1的异常改变与结直肠癌、肝癌等均有联系。在肝癌细胞中, snoRNA24的异常表达介导了18S rRNA中U609和U863位的假尿苷化, 这种变化通过改变tRNA选择、核糖体延伸和翻译效率影响癌细胞的存活^[55]。结直肠癌中rRNA上减少的 ψ 修饰则通过影响其与核糖体P位点的相互作用改变了癌细胞中的翻译过程^[56]。

6 结论

RNA修饰在基因表达过程中作为关键性的转录后调节因素发挥着重要作用, 研究人员逐渐认识到其相互作用的功能网络涉及代谢、表观遗传学和染色质重塑以及免疫系统等多领域。尽管关于表转录组的研究已有很大进展, 但大多数研究仅集中在mRNA中m6A修饰的生物学功能上, 而表转录组包括170多种修饰编码和非编码RNA的化学修饰, 因此, 其他百余种RNA修饰与编码和非编码RNA的关联研究仍有待探索。

探究各种RNA修饰的具体生物学功能, 首先需要开发用于快速和定量检测RNA修饰的系统性方法和工具。当前已有的大部分测序方法都基于第二代测序技术, 无法很好地识别RNA上的化学修饰。研究人员在检测特定的RNA修饰时, 常需要使用基于特定抗体的免疫沉淀技术或化学标记以及RNA配对的独特碱基修饰特性等间接方法对RNA修饰进行检测。这些方法固然具备良好的可行性, 但受限于技术和不完备的算法等原因, 其再现实率仍然较低。因此, 未来针对各种RNA修饰的检测技术和方法仍然需要进一步研究和探索。

RNA修饰的异常改变通过调控mRNA翻译和蛋白质合成过程参与多种消化道肿瘤的发生发展。表转录组学领域的最新进展已将表转录组学机制的组成部分的重编程与癌症联系起来^[57]。随着最近开发的针对m6A修

饰蛋白的有效抑制剂的出现, 干预并调节RNA修饰过程有望成为一种新的表转录组治疗方式。m6A、m5C或 ψ 等在内的多种RNA修饰参与调控干细胞功能和应激状态下的细胞存活能力, 针对这些RNA修饰的调节可能对于减少肿瘤细胞化疗耐药性和肿瘤复发具有重要价值。在特定的细胞类型或肿瘤微环境中鉴定出准确表转录组生物标志物并确定异常修饰的致癌或抑癌作用, 对于寻找确切的分子靶标和开发高选择性和有效性的治疗方法具有重要意义。

综上所述, 在消化道肿瘤中, 表转录水平和RNA修饰的动态变化作为有临床价值的新型生物标志物具有良好前景。同时, 参与调节RNA修饰的多种酶也可能作为致癌或抑癌因子而发挥作用, 并成为新的治疗靶点。未来, 基于表转录组特征的精准医疗可能会被用于患者特定肿瘤类型的诊断和治疗。

7 参考文献

- Helm M, Motorin Y. Detecting RNA modifications in the epitranscriptome: predict and validate. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 275-291 [PMID: 28216634 DOI: 10.1038/nrg.2016.169]
- Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, Piatkowski P, Baginski B, Wirecki TK, de Crécy-Lagard V, Ross R, Limbach PA, Kotter A, Helm M, Bujnicki JM. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: D303-D307 [PMID: 29106616 DOI: 10.1093/nar/gkx1030]
- Davalos V, Blanco S, Esteller M. SnapShot: Messenger RNA Modifications. *Cell* 2018; 174: 498-498.e1 [PMID: 30007421 DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.046]
- Barbieri I, Kouzarides T. Role of RNA modifications in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 303-322 [PMID: 32300195 DOI: 10.1038/s41568-020-0253-2]
- Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-2634 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]
- Nombela P, Miguel-López B, Blanco S. The role of m⁶A, m⁵C and Ψ RNA modifications in cancer: Novel therapeutic opportunities. *Mol Cancer* 2021; 20: 18 [PMID: 33461542 DOI: 10.1186/s12943-020-01263-w]
- Boriack-Sjodin PA, Ribich S, Copeland RA. RNA-modifying proteins as anticancer drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 435-453 [PMID: 29773918 DOI: 10.1038/nrd.2018.71]
- Zhang H, Shi X, Huang T, Zhao X, Chen W, Gu N, Zhang R. Dynamic landscape and evolution of m6A methylation in human. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 6251-6264 [PMID: 32406913 DOI: 10.1093/nar/gkaa347]
- Lipshitz HD, Claycomb JM, Smibert CA. Post-transcriptional regulation of gene expression. *Methods* 2017; 126: 1-2 [PMID: 28867174 DOI: 10.1016/j.ymeth.2017.08.007]
- Yen YP, Chen JA. The m⁶A epitranscriptome on neural development and degeneration. *J Biomed Sci* 2021; 28: 40 [PMID: 34039354 DOI: 10.1186/s12929-021-00734-6]
- Chen XY, Zhang J, Zhu JS. The role of m⁶A RNA methylation in human cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 103 [PMID: 31142332 DOI: 10.1186/s12943-019-1033-z]
- Knuckles P, Lence T, Haussmann IU, Jacob D, Kreim N, Carl SH, Masiello I, Hares T, Villaseñor R, Hess D, Andrade-Navarro

- MA, Biggiogera M, Helm M, Soller M, Bühler M, Roignant JY. Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/Spenito to the m⁶A machinery component Wtap/Fl(2)d. *Genes Dev* 2018; 32: 415-429 [PMID: 29535189 DOI: 10.1101/gad.309146.117]
- 13 Pendleton KE, Chen B, Liu K, Hunter OV, Xie Y, Tu BP, Conrad NK. The U6 snRNA m⁶A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell* 2017; 169: 824-835.e14 [PMID: 28525753 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.003]
 - 14 van Tran N, Ernst FGM, Hawley BR, Zorbas C, Ulryck N, Hackert P, Bohnsack KE, Bohnsack MT, Jaffrey SR, Graille M, Lafontaine DLJ. The human 18S rRNA m⁶A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 7719-7733 [PMID: 31328227 DOI: 10.1093/nar/gkz619]
 - 15 Ma H, Wang X, Cai J, Dai Q, Natchiar SK, Lv R, Chen K, Lu Z, Chen H, Shi YG, Lan F, Fan J, Klaholz BP, Pan T, Shi Y, He C. N⁶-Methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation. *Nat Chem Biol* 2019; 15: 88-94 [PMID: 30531910 DOI: 10.1038/s41589-018-0184-3]
 - 16 Wang JY, Chen LJ, Qiang P. The Potential Role of N⁶-Methyladenosine (m⁶A) Demethylase Fat Mass and Obesity-Associated Gene (FTO) in Human Cancers. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 12845-12856 [PMID: 33364780 DOI: 10.2147/OTT.S283417]
 - 17 Wang J, Wang J, Gu Q, Ma Y, Yang Y, Zhu J, Zhang Q. The biological function of m⁶A demethylase ALKBH5 and its role in human disease. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 347 [PMID: 32742194 DOI: 10.1186/s12935-020-01450-1]
 - 18 Ueda Y, Ooshio I, Fusamae Y, Kitae K, Kawaguchi M, Jingushi K, Hase H, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells. *Sci Rep* 2017; 7: 42271 [PMID: 28205560 DOI: 10.1038/srep42271]
 - 19 Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 487-500 [PMID: 27346641 DOI: 10.1038/nrg.2016.59]
 - 20 Lasman L, Krupalnik V, Viukov S, Mor N, Aguilera-Castrejon A, Schneir D, Bayerl J, Mizrahi O, Peles S, Tawil S, Sathe S, Nachshon A, Shani T, Zerbib M, Kilimnik I, Aigner S, Shankar A, Mueller JR, Schwartz S, Stern-Ginossar N, Yeo GW, Geula S, Novershtern N, Hanna JH. Context-dependent functional compensation between Ythdf m⁶A reader proteins. *Genes Dev* 2020; 34: 1373-1391 [PMID: 32943573 DOI: 10.1101/gad.340695.120]
 - 21 Roundtree IA, Luo GZ, Zhang Z, Wang X, Zhou T, Cui Y, Sha J, Huang X, Guerrero L, Xie P, He E, Shen B, He C. YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs. *Elife* 2017; 6 [PMID: 28984244 DOI: 10.7554/eLife.31311]
 - 22 Hsu PJ, Zhu Y, Ma H, Guo Y, Shi X, Liu Y, Qi M, Lu Z, Shi H, Wang J, Cheng Y, Luo G, Dai Q, Liu M, Guo X, Sha J, Shen B, He C. Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis. *Cell Res* 2017; 27: 1115-1127 [PMID: 28809393 DOI: 10.1038/cr.2017.99]
 - 23 Müller S, Glaß M, Singh AK, Haase J, Bley N, Fuchs T, Lederer M, Dahl A, Huang H, Chen J, Posern G, Hüttelmaier S. IGF2BP1 promotes SRF-dependent transcription in cancer in a m⁶A- and miRNA-dependent manner. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 375-390 [PMID: 30371874 DOI: 10.1093/nar/gky1012]
 - 24 Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology* 2018; 67: 2254-2270 [PMID: 29171881 DOI: 10.1002/hep.29683]
 - 25 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]
 - 26 Liu T, Yang S, Sui J, Xu SY, Cheng YP, Shen B, Zhang Y, Zhang XM, Yin LH, Pu YP, Liang GY. Dysregulated N⁶-methyladenosine methylation writer METTL3 contributes to the proliferation and migration of gastric cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 548-562 [PMID: 31232471 DOI: 10.1002/jcp.28994]
 - 27 Lin S, Choe J, Du P, Triboulet R, Gregory RI. The m⁶A Methyltransferase METTL3 Promotes Translation in Human Cancer Cells. *Mol Cell* 2016; 62: 335-345 [PMID: 27117702 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.021]
 - 28 Tang X, Liu S, Chen D, Zhao Z, Zhou J. The role of the fat mass and obesity-associated protein in the proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2019; 17: 2473-2478 [PMID: 30719115 DOI: 10.3892/ol.2018.9873]
 - 29 Zhang J, Guo S, Piao HY, Wang Y, Wu Y, Meng XY, Yang D, Zheng ZC, Zhao Y. ALKBH5 promotes invasion and metastasis of gastric cancer by decreasing methylation of the lncRNA NEAT1. *J Physiol Biochem* 2019; 75: 379-389 [PMID: 31290116 DOI: 10.1007/s13105-019-00690-8]
 - 30 Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, Takai K, Ikeda H, Konno J, Torigoe T, Maeda H, Kutomi G, Okita K, Mori M, Sahara H. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1α mRNA is translated. *Cancer Lett* 2016; 376: 34-42 [PMID: 26996300 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.022]
 - 31 Ma L, Chen T, Zhang X, Miao Y, Tian X, Yu K, Xu X, Niu Y, Guo S, Zhang C, Qiu S, Qiao Y, Fang W, Du L, Yu Y, Wang J. The m⁶A reader YTHDC2 inhibits lung adenocarcinoma tumorigenesis by suppressing SLC7A11-dependent antioxidant function. *Redox Biol* 2021; 38: 101801 [PMID: 33232910 DOI: 10.1016/j.redox.2020.101801]
 - 32 Chen J, Sun Y, Xu X, Wang D, He J, Zhou H, Lu Y, Zeng J, Du F, Gong A, Xu M. YTH domain family 2 orchestrates epithelial-mesenchymal transition/proliferation dichotomy in pancreatic cancer cells. *Cell Cycle* 2017; 16: 2259-2271 [PMID: 29135329 DOI: 10.1080/15384101.2017.1380125]
 - 33 Trixl L, Lusser A. The dynamic RNA modification 5-methylcytosine and its emerging role as an epitranscriptomic mark. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019; 10: e1510 [PMID: 30311405 DOI: 10.1002/wrna.1510]
 - 34 Bohnsack KE, Höbartner C, Bohnsack MT. Eukaryotic 5-methylcytosine (m⁵C) RNA Methyltransferases: Mechanisms, Cellular Functions, and Links to Disease. *Genes (Basel)* 2019; 10 [PMID: 30704115 DOI: 10.3390/genes10020102]
 - 35 Van Haute L, Dietmann S, Kremer L, Hussain S, Pearce SF, Powell CA, Rorbach J, Lantaff R, Blanco S, Sauer S, Kotzaeridou U, Hoffmann GF, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Mayr JA, Frye M, Prokisch H, Minczuk M. Deficient methylation and formylation of mt-tRNA(Met) wobble cytosine in a patient carrying mutations in NSUN3. *Nat Commun* 2016; 7: 12039 [PMID: 27356879 DOI: 10.1038/ncomms12039]
 - 36 Alboushi L, Hackett AP, Naeli P, Bakhti M, Jafarnejad SM. Multifaceted control of mRNA translation machinery in cancer. *Cell Signal* 2021; 84: 110037 [PMID: 33975011 DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110037]
 - 37 Chen RX, Chen X, Xia LP, Zhang JX, Pan ZZ, Ma XD, Han K, Chen JW, Judde JG, Deas O, Wang F, Ma NF, Guan X, Yun JP, Wang FW, Xu RH, Dan Xie. N⁶-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis. *Nat Commun* 2019; 10: 4695 [PMID: 31619685 DOI: 10.1038/s41467-019-12651-2]
 - 38 Esteller M, Pandolfi PP. The Epitranscriptome of Noncoding RNAs in Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 359-368 [PMID: 28320778 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1292]
 - 39 Zhang C, Jia G. Reversible RNA Modification N¹-methyladenosine (m¹A) in mRNA and tRNA. *Genomics Proteomics Bioinformatics*

- 2018; 16: 155-161 [PMID: 29908293 DOI: 10.1016/j.gpb.2018.03.003]
- 40 Sloan KE, Warda AS, Sharma S, Entian KD, Lafontaine DJ, Bohnsack MT. Tuning the ribosome: The influence of rRNA modification on eukaryotic ribosome biogenesis and function. *RNA Biol* 2017; 14: 1138-1152 [PMID: 27911188 DOI: 10.1080/15476286.2016.1259781]
- 41 Safra M, Sas-Chen A, Nir R, Winkler R, Nachshon A, Bar-Yaacov D, Erlacher M, Rossmannith W, Stern-Ginossar N, Schwartz S. The m1A landscape on cytosolic and mitochondrial mRNA at single-base resolution. *Nature* 2017; 551: 251-255 [PMID: 29072297 DOI: 10.1038/nature24456]
- 42 Zhou H, Rauch S, Dai Q, Cui X, Zhang Z, Nachtergaele S, Sepich C, He C, Dickinson BC. Evolution of a reverse transcriptase to map N¹-methyladenosine in human messenger RNA. *Nat Methods* 2019; 16: 1281-1288 [PMID: 31548705 DOI: 10.1038/s41592-019-0550-4]
- 43 Dai X, Wang T, Gonzalez G, Wang Y. Identification of YTH Domain-Containing Proteins as the Readers for N1-Methyladenosine in RNA. *Anal Chem* 2018; 90: 6380-6384 [PMID: 29791134 DOI: 10.1021/acs.analchem.8b01703]
- 44 Chen Z, Qi M, Shen B, Luo G, Wu Y, Li J, Lu Z, Zheng Z, Dai Q, Wang H. Transfer RNA demethylase ALKBH3 promotes cancer progression via induction of tRNA-derived small RNAs. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 2533-2545 [PMID: 30541109 DOI: 10.1093/nar/gky1250]
- 45 Zhao Y, Zhao Q, Kaboli PJ, Shen J, Li M, Wu X, Yin J, Zhang H, Wu Y, Lin L, Zhang L, Wan L, Wen Q, Li X, Cho CH, Yi T, Li J, Xiao Z. m1A Regulated Genes Modulate PI3K/AKT/mTOR and ErbB Pathways in Gastrointestinal Cancer. *Transl Oncol* 2019; 12: 1323-1333 [PMID: 31352195 DOI: 10.1016/j.tranon.2019.06.007]
- 46 Lin S, Liu Q, Lelyveld VS, Choe J, Szostak JW, Gregory RI. Mettl1/Wdr4-Mediated m⁷G tRNA Methylome Is Required for Normal mRNA Translation and Embryonic Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Mol Cell* 2018; 71: 244-255.e5 [PMID: 29983320 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.06.001]
- 47 Haag S, Kretschmer J, Bohnsack MT. WBSR22/Merm1 is required for late nuclear pre-ribosomal RNA processing and mediates N7-methylation of G1639 in human 18S rRNA. *RNA* 2015; 21: 180-187 [PMID: 25525153 DOI: 10.1261/rna.047910.114]
- 48 Malbec L, Zhang T, Chen YS, Zhang Y, Sun BF, Shi BY, Zhao YL, Yang Y, Yang YG. Dynamic methylome of internal mRNA N⁷-methylguanosine and its regulatory role in translation. *Cell Res* 2019; 29: 927-941 [PMID: 31520064 DOI: 10.1038/s41422-019-0230-z]
- 49 Pandolfini L, Barbieri I, Bannister AJ, Hendrick A, Andrews B, Webster N, Murat P, Mach P, Brandi R, Robson SC, Migliori V, Alendar A, d'Onofrio M, Balasubramanian S, Kouzarides T. METTL1 Promotes let-7 MicroRNA Processing via m⁷G Methylation. *Mol Cell* 2019; 74: 1278-1290.e9 [PMID: 31031083 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.040]
- 50 Tian QH, Zhang MF, Zeng JS, Luo RG, Wen Y, Chen J, Gan LG, Xiong JP. METTL1 overexpression is correlated with poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma via PTEN. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97: 1535-1545 [PMID: 31463732 DOI: 10.1007/s00109-019-01830-9]
- 51 Liu Y, Zhang Y, Chi Q, Wang Z, Sun B. Methyltransferase-like 1 (METTL1) served as a tumor suppressor in colon cancer by activating 7-methylguanosine (m⁷G) regulated let-7e miRNA/HMGA2 axis. *Life Sci* 2020; 249: 117480 [PMID: 32135185 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117480]
- 52 Liu Y, Yang C, Zhao Y, Chi Q, Wang Z, Sun B. Overexpressed methyltransferase-like 1 (METTL1) increased chemosensitivity of colon cancer cells to cisplatin by regulating miR-149-3p/S100A4/p53 axis. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12328-12344 [PMID: 31866582 DOI: 10.18632/aging.102575]
- 53 Yan D, Tu L, Yuan H, Fang J, Cheng L, Zheng X, Wang X. WBSR22 confers oxaliplatin resistance in human colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 15443 [PMID: 29133897 DOI: 10.1038/s41598-017-15749-z]
- 54 Zhang W, Eckwahl MJ, Zhou KI, Pan T. Sensitive and quantitative probing of pseudouridine modification in mRNA and long noncoding RNA. *RNA* 2019; 25: 1218-1225 [PMID: 31227565 DOI: 10.1261/rna.072124.119]
- 55 McMahon M, Contreras A, Holm M, Uechi T, Forester CM, Pang X, Jackson C, Calvert ME, Chen B, Quigley DA, Luk JM, Kelley RK, Gordan JD, Gill RM, Blanchard SC, Ruggero D. A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. *Elife* 2019; 8 [PMID: 31478838 DOI: 10.7554/eLife.48847]
- 56 Babaian A, Rothe K, Girodat D, Minia I, Djondovic S, Milek M, Spencer Miko SE, Wieden HJ, Landthaler M, Morin GB, Mager DL. Loss of m¹acp³Ψ Ribosomal RNA Modification Is a Major Feature of Cancer. *Cell Rep* 2020; 31: 107611 [PMID: 32375039 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107611]
- 57 Yang N, Wang T, Li Q, Han F, Wang Z, Zhu R, Zhou J. HBXIP drives metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells via METTL3-mediated m6A modification of HIF-1α. *J Cell Physiol* 2021; 236: 3863-3880 [PMID: 33305825 DOI: 10.1002/jcp.30128]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展

李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力

李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力, 清华大学附属垂杨柳医院普外科 北京市 100022

李宗倍, 主治医师, 主要从事胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 李宗倍负责撰写文章初稿; 李华志, 郭春海负责查阅相关文献; 崔宏力负责文章校正修改.

通讯作者: 崔宏力, 主任医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 清华大学附属垂杨柳医院普外科. cuihongli2075697@sina.com

收稿日期: 2021-06-17

修回日期: 2021-08-03

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Zong-Bei Li, Hua-Zhi Li, Chun-Hai Guo, Hong-Li Cui

Zong-Bei Li, Hua-Zhi Li, Chun-Hai Guo, Hong-Li Cui, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100022, China

Corresponding author: Hong-Li Cui, Chief Physician, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, No. 2 Chuiyangliu South Street, Chaoyang District, Beijing 100022, China. cuihongli2075697@sina.com

Received: 2021-06-17

Revised: 2021-08-03

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Pancreatic cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system, which is insidious in origin and rapid in progression, and has a very poor prognosis. The incidence of pancreatic cancer is on the rise in recent years. Exosomes, an important vesicle in the human body, can reflect the physiological and pathological state of the source cells and play an important role in intercellular signal transduction. In recent

years, the application of exosomes in tumor treatment has gained increasing attention from scholars. This article reviews the application of exosomes in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer, to provide some reference for clinicians in the early diagnosis and treatment of this malignancy.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Exosomes; Biomarker

Citation: Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL. Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1186-1190

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1186.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1186>

摘要

胰腺癌是消化系统常见恶性肿瘤之一, 其起病隐袭、进展快速、预后极差, 且近年来发病率呈上升趋势; 外泌体(exosomes)作为人体内重要的囊泡小体, 可反映来源细胞的生理、病理状态, 并在细胞间信号传递中起着重要作用, 近年来外泌体在肿瘤诊疗中的应用得到了越来越多学者的关注; 本文就外泌体在胰腺癌诊疗中的应用做一综述, 以期对临床医生在胰腺癌早期诊断及治疗中有一定借鉴意义.

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

关键词: 胰腺癌; 外泌体; 生物标记物

核心提要: 胰腺癌早期诊断困难、病情进展迅速、对化疗药物易产生耐药、预后极差; 外泌体作为人体内细胞间信号传递的重要物质, 越来越多的研究表明其在肿瘤诊疗中发挥的重要作用; 研究其在胰腺癌诊疗中的新进展, 以期胰腺癌的诊疗带来新希望.

文献来源: 李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力. 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1186-1190

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1186.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1186>

0 引言

长期以来细胞间相互作用的主要方式为受体和配体的相互作用或直接的细胞间相互作用。1987年Johnstone等^[1]在研究机体红细胞转变过程中, 在细胞外发现了一种由网织红细胞分泌的脂质双层结构囊泡小体, 其参与介导细胞间的广泛信息传递, 将其命名为外泌体; 外泌体可由源自机体多种不同类型细胞释放, 遍布于血液、尿液、脑脊液、唾液等体液中; 在肿瘤微环境中外泌体的含量尤为丰富, 其内含有多种生物活性物质与肿瘤的发生发展、免疫逃逸、微环境建立等密切相关^[2,3], 近年来由其介导的新的细胞间信息传递和物质交换途径越来越受到学者们的关注。

1 外泌体在胰腺癌发生发展中的作用机制

在生理条件下, 外泌体作为细胞间信号传递的主要调节因子, 起到促进细胞间信号传递的作用。在病理条件下, 这种信号传递机制对于肿瘤细胞生长及远处转移有其特殊性。(1)胰腺癌微环境中包含大量间质组织, 约占总体积的90%^[4]。大量的间质组织使胰腺癌细胞处于高度免疫抑制状态, 利于胰腺癌细胞的免疫逃逸和远处转移^[5]。胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)是一种重要的胰腺间质细胞, 最初处于静息状态, 当受到外界刺激后可转化为活化状态的肌成纤维细胞, 而肌成纤维细胞可直接促进肿瘤细胞生长及刺激肿瘤血管生成^[6];(2)肿瘤源性外泌体一方面可通过改变基质细胞靶点和表型, 如正常的成纤维细胞向肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)转变, 继而形成了有利于肿瘤生成的微环境^[7]; 另一方面可通过调节细胞周期基因、黏附分子、趋化因子配体、血管形成等基因mRNA的表达, 进而调节转移前微环境^[8]。此外肝脏库普弗细胞通过摄取来自胰腺癌的富含巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)的外泌体, 进而激活纤维化途径, 亦可形成支持胰腺癌转移的微环境^[9];(3)肿瘤源性外泌体可破坏并重构血管内皮细胞, 通过促使肿瘤细胞侵入血液循环或生成新生肿瘤血管, 而达到远处转移^[10];(4)外泌体参与机体内多种生理过程的调控和免疫监视, 在胰腺癌的发生发展和侵袭转移过程中也发挥着不可或缺的作用^[11];(5)Ostenfeld等^[12]研究发现高转移潜能肿瘤源性外泌体富含肿瘤抑制的miRNA, 肿瘤细胞通过舍弃外泌体内的抑癌基因, 从而获得转移潜能。

2 胰腺癌的外泌体肿瘤标志物

CA-199作为胰腺癌的肿瘤标志物由来已久, 然而其特异性与灵敏性均较低。外泌体内包含宿主细胞所特有的生物活性物质, 可反映来源细胞的病理生理状况, 且肿瘤源性外泌体所负载的信息物质和正常细胞源性外泌体间存在较大差异^[13], 当肿瘤源性外泌体携带有宿主细胞的致癌特异性物质进入血液循环中, 通过检测此类外泌体上的特异性肿瘤信号物质, 有望成为诊断胰腺癌的特异血清学标志物。

2.1 外泌体来源蛋白 美国研究者Melo等^[14]研究发现肿瘤源性外泌体表面特异性地聚集着一种蛋白多糖磷脂酰肌醇聚糖-1(glypican-1, GPC1), 在胰腺癌患者的血液中也检测到GPC1阳性的外泌体, 且具有较高的特异性和敏感性, 并借此可与健康人群和胰腺良性疾病患者进行区分^[15]。

2.2 外泌体来源基因 Zhang等^[16]研究发现胰腺癌患者血液中的外泌体含有大量肿瘤遗传信息物质, 涵盖了基因拷贝数扩增、基因突变和基因融合, 经过富集提纯后, 肿瘤源性外泌体中的突变基因如KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4的检测灵敏度高于血中游离肿瘤DNA的检测; PSCs释放的含有miR-21的外泌体, 可通过促进胰腺癌上皮细胞向间质细胞转化, 进而增强其增殖能力^[17-19]; Que等^[20]在研究胰腺癌患者血清外泌体时发现miR-21和miR-17-5p基因的表达水平高于正常对照组; 因此, 通过检测胰腺癌患者血清中外泌体内的特异基因表达水平, 有望成为检测胰腺癌的一种潜在的非侵袭性诊断和筛选方式。

此外, 选择敏感的蛋白和miRNA标志物联合检测可提高胰腺癌早期诊断的特异性和灵敏度。研究表明, 由5种蛋白质(CD44v6、Tspan8、EpCAM、MET和CD104)和4种miRNAs(miR-1246、miR4644、miR-3976和miR-430)的组合在区分胰腺癌患者、急性慢性胰腺炎患者和胰腺良恶性肿瘤患者中的敏感性为1.00, 特异性为0.80^[21]。

3 胰腺癌高危因素与外泌体的关系

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)主要起源于胰腺导管上皮, 其病因复杂、早期诊断困难、手术切除率低, 对化疗药物易产生耐药性, 长期以来困扰着临床医生, 因此探索病因、关注高危人群、收集少见病例、分析误诊原因等是提高胰腺癌早期诊断率的重要方式。在中华医学会胰腺外科学组发布的《中国胰腺癌诊治指南(2021)》中指出, 与胰腺癌发生相关的危险因素主要有肥胖、2型糖尿病、吸烟、酗酒等, 其中5-10%患者存在遗传易感性^[22]。

长期吸烟、酗酒等均可导致正常胰腺细胞产生不

同程度的应激反应, 研究表明^[23], 当正常胰腺细胞受到内环境变化影响时, 可通过释放外泌体对应激反应作出相应应答, 且释放的外泌体组成、功能等与受应激因素有关, 以此来调节细胞间信息传递. 当胰腺细胞长期持续处于应激状态致基因突变时, 外泌体即可将相应生物学信息传递给其他正常细胞, 最终导致原癌基因的激活及细胞依赖性生长能力的丧失, 从而促进肿瘤的发生.

葡萄糖作为细胞最重要的营养物质之一, 其不足和过量均会引起细胞应激, 并可通过释放外泌体对其产生应答. Ling等^[24]发现高糖应激时肾小管上皮细胞释放的外泌体可促进其内 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 从而抑制肾小球系膜细胞的增殖并促进上皮向间质的转化. 长久以来, 人们普遍认为糖尿病与胰腺癌存在紧密联系, 部分学者认为其可能是胰腺癌发生的独立危险因素^[25]. 是否糖代谢异常通过外泌体传递信息进而导致胰腺癌的发生, 目前尚无关于此类的研究, 笔者相信通过收集并研究分析胰腺癌合并糖尿病患者血液中的特异性外泌体及相关生物信号传递途径, 有利于规避胰腺癌的发生.

4 外泌体在胰腺癌治疗中的应用

4.1 外泌体的免疫调节功能在胰腺癌治疗中的应用 目前越来越多的研究表明外泌体具有免疫调节功能. Zitvogel等^[26]发现, 由树突状细胞(dendritic cell, DC)分泌的携带有肿瘤特异抗原的外泌体作为肿瘤疫苗可使荷瘤小鼠的肿瘤消退. DC源性外泌体表面含有具有抗原提呈作用的主要组织相容性复合体(major histo-compatibility complex, MHC), 使其具有相应的特异性, 研究表明, DC源性外泌体诱导的抗肿瘤机制主要是通过刺激T细胞增殖分化来实现的; 肿瘤源性外泌体可将肿瘤特异抗原提呈至DC, 通过激活细胞毒T淋巴细胞从而产生有效的治疗和保护效应, 且这种免疫效应不受MHC的约束^[27].

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类广泛存在于机体多种组织中, 具有自我修复和免疫调节能力的多向分化潜能非造血祖细胞, 目前广泛应用于多种疾病的研究中^[28,29]. MSCs通过细胞旁分泌方式释放的外泌体参与一系列生理病理过程, 同时对免疫系统也起着重要的调节作用. 叶涛等研究发现外泌体联合Wnt3a蛋白可定向诱导骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化及归巢, 促进成熟肉芽组织沉积, 加速创面血管形成, 进一步促进组织创面修复. 2013年, Bruno等^[30]研究发现MSCs源性的外泌体可以抑制肝癌(HepG2)、Kaposi肉瘤、卵巢癌、(Skov-3)细胞体内体外的增殖以及生长. 虽然目前还未有MSCs源性外泌体在胰腺癌中的相关研究报道, 但外泌体在机体免疫应答、细胞迁移、细胞分化、肿瘤侵袭等过程中发挥的作用是毋庸置疑的, 笔者

相信随着对MSCs源性外泌体修复特性及多向分化潜能的不深入研究, 必将为胰腺癌患者带来新的治疗前景.

4.2 外泌体作为载体在胰腺癌中的应用 外泌体作为机体自身分泌的一种囊性小泡, 具有低免疫原性、稳定性高、渗透性好、具有一定靶向性等特点, 在体外实验中也发现, 胰腺癌细胞可以主动摄取人工置入的外泌体, 并诱导细胞毒性反应^[31], 因此外泌体可作为机体天然的内源性载体. 目前外泌体可携带的物质包括(1)基因(mRNA、miRNA、siRNA)当体内其他细胞摄取这些含有RNA的外泌体后, 通过其在受体细胞中翻译表达及调控相应蛋白质合成而发挥抗肿瘤作用^[32]; (2)蛋白和抗原; (3)化疗药物, 如多柔比星和姜黄素利用外泌体达到靶向的作用^[33]; (4)一些免疫调节剂, 如白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)等, 可刺激机体免疫系统对抗肿瘤细胞而非在肿瘤细胞诱导下的免疫抑制. 此外有研究表明, 通过改变肿瘤微环境的pH值或者干扰与肿瘤外泌体分泌相关的信号传导通路, 可抑制外泌体介导的药物外排, 从而更好的发挥药物的作用.

4.3 外泌体在胰腺癌转化治疗耐药中的机制及作用 转化治疗是局部进展期胰腺癌治疗的重要手段之一, 然而胰腺癌对化疗药物敏感性差且易产生耐药性, 因此, 探讨胰腺癌的耐药机制, 进而寻求克服或逆转肿瘤耐药的方法尤为重要. 胰腺癌微环境是肿瘤发生、发展和转移的局部病理环境, 其内包含大量肿瘤相关免疫细胞及肿瘤源性、基质细胞源性外泌体, 此类外泌体内含有多种生物活性物质如核酸(DNA、lncRNA、miRNAs、mRNAs)、蛋白质、脂质等, 通过释放其内容物增强肿瘤细胞表型或诱导肿瘤细胞产生耐药性. (1)Richards等^[34]在胰腺癌患者吉西他滨化疗过程中发现CAFs可通过分泌外泌体来提高snail和miRNA-146a基因的高表达, 从而促进胰腺癌上皮细胞产生耐药性; (2)外泌体脂质一方面可通过CXC趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)/基质细胞衍生因子1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF1 α)信号通路诱导人胰腺癌细胞产生耐药性^[35,36]; 另一方面还可通过抑制Notch1途径直接诱导人胰腺癌SOJ-6细胞凋亡^[37,38]; (3)凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)虽可促进肿瘤细胞的凋亡, 但其在多种肿瘤细胞中的表达水平明显不足^[39]. 来源于胰腺癌的外泌体中含有IAP的相关mRNA, 通过抑制IAP的表达使化疗过程中胰腺癌细胞质中IAP蛋白或mRNA的水平基本保持不变或中度上调, 进而增强胰腺癌细胞对化疗药物的耐药性. miRNA-155是一个典型的多功能miRNA, 通过促进过氧化氢酶和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等活性氧解毒酶的高表达, 以提高化疗

过程中胰腺癌细胞的存活率和耐药性^[40]。以上众多研究均表明外泌体有促进肿瘤细胞耐药的特性, 利用这一特性可提高肿瘤治疗的疗效。一方面利用外泌体对药物产生的抵抗作用, 当移除肿瘤中的某种耐药性外泌体后, 可能会提高肿瘤的治疗效果。CAFs占据了胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinomas, PDAC)的主要部分, 研究者通过应用抑制CAFs释放外泌体的药物后发现共培养的上皮细胞存活率明显下降, 表明CAFs外泌体是PDAC细胞化疗耐药的关键调节者, 通过阻断其释放可降低PDAC细胞存活率, 从而规避对化疗药物的耐药性, 进而提高肿瘤治疗的敏感性^[41,42]。另一方面, 利用外泌体作为载体传递抗miRNA或通过抑制外泌体释放来逆转肿瘤耐药性从而提高化疗疗效^[43]。

5 胰腺癌的预后与随访

胰腺癌手术切除率低, 术后易复发转移, 预后极差, 死亡率高。研究表明在胰腺癌细胞发生转移前, 可分泌多种外泌体到周围微环境中或释放到血液循环中至远隔器官内, 干预和改变远隔器官的预转移微环境(pre-metastatic niche)的形成^[44,45]。因此外泌体可用于胰腺癌的预后观察, 相比于其他肿瘤标记物, 其敏感性高, 能够早期预测肿瘤发生。在血清外泌体对胰腺癌细胞的诊断研究中发现, 外泌体中lncRNA CCAT1检测胰腺癌的敏感度、特异性和准确性方面均显著高于CA19-9($P<0.05$), 可作为预测胰腺癌患者预后不良的独立危险因素^[46]。此外, Jung等^[47]研究表明来源于胰腺癌的富含CD44v6的外泌体, 与胰腺癌淋巴结及肺组织的早期转移有关。

随着物联网时代的快速发展, 建立外泌体与胰腺癌及高危人群的随访电子档案, 通过应用大数据、微信等电子媒介设备, 绑定患者住院及治疗信息, 可实时了解患者病情变化, 并可加强对出院患者的远程诊疗。

6 总结与展望

研究外泌体在胰腺癌诊疗中的应用, 以期提高胰腺癌的早期诊断率、提高R0切除率、改善胰腺癌对吉西他滨等化疗药的耐药性, 进而提高5年生存率。

越来越多的研究表明外泌体作为一种新型生物学标志物在胰腺癌早期诊断和病情监测方面有着巨大潜在价值, 其作为胰腺癌化疗药物的运送载体亦有着极具潜力的研究前景; 然而目前关于外泌体在胰腺癌中的研究仍处于基础阶段, 虽然外泌体的提取方法很多, 但尚无一种方法能同时保证其含量、纯度和生物活性; 受制于技术手段等方面原因外泌体还未真正进入临床应用, 笔者相信随着研究的不断深入及技术条件的完善, 外泌体终会发挥其应有价值, 为胰腺癌患者的治疗带来新的

希望。

7 参考文献

- Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417 DOI: 10.1557/PROC-0928-GG08-04]
- Madison MN, Okeoma CM. Exosomes: Implications in HIV-1 Pathogenesis. *Viruses* 2015; 7: 4093-4118 [PMID: 26205405 DOI: 10.3390/v7072810]
- Zhou Y, Xia L, Lin J, Wang H, Oyang L, Tan S, Tian Y, Su M, Wang H, Cao D, Liao Q. Exosomes in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer* 2018; 9: 767-777 [PMID: 29581754 DOI: 10.7150/jca.22505]
- Neesse A, Algül H, Tuveson DA, Gress TM. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm. *Gut* 2015; 64: 1476-1484 [PMID: 25994217 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309304]
- Watt J, Kocher HM. The desmoplastic stroma of pancreatic cancer is a barrier to immune cell infiltration. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26788 [PMID: 24498555 DOI: 10.4161/onci.26788]
- Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6: 715-731 [PMID: 25596732 DOI: 10.18632/oncotarget.2711]
- Paggetti J, Haderk F, Seiffert M, Janji B, Distler U, Ammerlaan W, Kim YJ, Adam J, Lichter P, Solary E, Berchem G, Moussay E. Exosomes released by chronic lymphocytic leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts. *Blood* 2015; 126: 1106-1117 [PMID: 26100252 DOI: 10.1182/blood-2014-12-618025]
- Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia* 2013; 15: 281-295 [PMID: 23479506 DOI: 10.1593/neo.122010]
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen IM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jamagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, Suresh M, Amiji MM. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. *J Control Release* 2015; 219: 278-294 [PMID: 26143224 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.029]
- Chen W, Jiang J, Xia W, Huang J. Tumor-Related Exosomes Contribute to Tumor-Promoting Microenvironment: An Immunological Perspective. *J Immunol Res* 2017; 2017: 1073947 [PMID: 28642882 DOI: 10.1155/2017/1073947]
- Ostenfeld MS, Jeppesen DK, Laurberg JR, Boysen AT, Bramsen JB, Primdal-Bengtson B, Hendrix A, Lamy P, Dagnaes-Hansen F, Rasmussen MH, Bui KH, Frisrup N, Christensen EI, Nordentoft I, Morth JP, Jensen JB, Pedersen JS, Beck M, Theodorescu D, Borre M, Howard KA, Dyrskjot L, Ørntoft TF. Cellular disposal of miR23b by RAB27-dependent exosome release is linked to acquisition of metastatic properties. *Cancer Res* 2014; 74: 5758-5771 [PMID: 25261234 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3512]
- Zocco D, Ferruzzi P, Cappello F, Kuo WP, Fais S. Extracellular vesicles as shuttles of tumor biomarkers and anti-tumor drugs. *Front Oncol* 2014; 4: 267 [PMID: 25340037 DOI: 10.3389/fonc.2014.00267]
- Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer.

- Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]
- 15 An T, Qin S, Xu Y, Tang Y, Huang Y, Situ B, Inal JM, Zheng L. Exosomes serve as tumour markers for personalized diagnostics owing to their important role in cancer metastasis. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27522 [PMID: 26095380 DOI: 10.3402/jev.v4.27522]
- 16 Zhang X, Shi S, Zhang B, Ni Q, Yu X, Xu J. Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 332-353 [PMID: 29636993]
- 17 Takikawa T, Masamune A, Yoshida N, Hamada S, Kogure T, Shimosegawa T. Exosomes Derived From Pancreatic Stellate Cells: MicroRNA Signature and Effects on Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas* 2017; 46: 19-27 [PMID: 27841793 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000722]
- 18 Kikuta K, Masamune A, Watanabe T, Ariga H, Itoh H, Hamada S, Satoh K, Egawa S, Unno M, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 380-384 [PMID: 21081113 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.040]
- 19 Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J Cell Commun Signal* 2014; 8: 147-156 [PMID: 24464300 DOI: 10.1007/s12079-014-0220-3]
- 20 Que R, Ding G, Chen J, Cao L. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 219 [PMID: 24007214 DOI: 10.1186/1477-7819-11-219]
- 21 温开凤, 武威杰, 李学军. 外泌体与胰腺癌的发生发展、诊断和治疗. *基础医学与临床* 2019; 39: 1351-1355
- 22 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南 (2021). *中华外科杂志* 2021; 59: 561-577
- 23 Marques-Rocha JL, Garcia-Lacarte M, Samblas M, Bressan J, Martínez JA, Milagro FI. Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *J Physiol Biochem* 2018; 74: 579-589 [PMID: 29790117 DOI: 10.1007/s13105-018-0629-x]
- 24 Ling L, Tan Z, Zhang C, Gui S, Cui Y, Hu Y, Chen L. CircRNAs in exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells activate mesangial cells. *Am J Transl Res* 2019; 11: 4667-4682 [PMID: 31497190]
- 25 李宗倍, 王刚, 孙备, 姜洪池. 糖尿病与胰腺癌关系的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 718-720 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.10.022]
- 26 Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, Ricciardi-Castagnoli P, Raposo G, Amigorena S. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 1998; 4: 594-600 [PMID: 9585234 DOI: 10.1038/nm0598-594]
- 27 丁乙轩, 李非. 外泌体在胰腺癌患者诊疗中的作用. *中华肝胆外科杂志* 2018; 1: 64-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.01.017]
- 28 Ren N, Zhang S, Li Y, Shen S, Niu Q, Zhao Y, Kong L. Bone mesenchymal stem cell functions on the hierarchical micro/nanotopographies of the Ti-6Al-7Nb alloy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 907-912 [PMID: 25255783 DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.08.022]
- 29 Ren N, Zhang S, Li Y, Shen S, Niu Q, Zhao Y, Kong L. Bone mesenchymal stem cell functions on the hierarchical micro/nanotopographies of the Ti-6Al-7Nb alloy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 907-912 [PMID: 25255783 DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.08.022]
- 30 Bruno S, Collino F, Derigibus MC, Grange C, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells inhibit tumor growth. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 758-771 [PMID: 23034046 DOI: 10.1089/scd.2012.0304]
- 31 时霄寒, 金钢. 外泌体在胰腺癌研究中的进展. *中华胰腺病杂志* 2017; 1 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.01.018]
- 32 Stoorvogel W. Functional transfer of microRNA by exosomes. *Blood* 2012; 119: 646-648 [PMID: 22262739 DOI: 10.1182/blood-2011-11-389478]
- 33 Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, Barnes S, Grizzle W, Miller D, Zhang HG. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol Ther* 2010; 18: 1606-1614 [PMID: 20571541 DOI: 10.1038/mt.2010.105]
- 34 Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, Wu J, Littlepage LE, Hill R. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2017; 36: 1770-1778 [PMID: 27669441 DOI: 10.1038/onc.2016.353]
- 35 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
- 36 Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, Hidalgo-Miranda A, Rodríguez-Dorantes M. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1327-1338 [PMID: 25092989 DOI: 10.2147/OTT.S61562]
- 37 杨翠红, 冉燕翠, 郑春燕, 孙秀威. 外泌体在胰腺癌中的研究进展. *癌症进展* 2019; 17: 13-16
- 38 Beloribi-Djefailia S, Siret C, Lombardo D. Exosomal lipids induce human pancreatic tumoral MiaPaCa-2 cells resistance through the CXCR4-SDF-1 α signaling axis. *Oncoscience* 2015; 2: 15-30 [PMID: 25821841 DOI: 10.18632/oncoscience.96]
- 39 Yan Y, Fu G, Ming L. Role of exosomes in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 7479-7488 [PMID: 29731898 DOI: 10.3892/ol.2018.8348]
- 40 Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol* 2014; 28: 3-13 [PMID: 24769058 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.009]
- 41 Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, Wu J, Littlepage LE, Hill R. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2017; 36: 1770-1778 [PMID: 27669441 DOI: 10.1038/onc.2016.353]
- 42 郑田玉, 杜君, 陈宁, 倪培华, 薛惠平. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的作用. *上海交通大学学报(医学版)* 2017; 7 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.030]
- 43 Ha D, Yang N, Nadihe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharm Sin B* 2016; 6: 287-296 [PMID: 27471669 DOI: 10.1016/j.apsb.2016.02.001]
- 44 Liu Y, Gu Y, Cao X. The exosomes in tumor immunity. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1027472 [PMID: 26405598 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1027472]
- 45 Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 40: 41-51 [PMID: 25721812 DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.010]
- 46 任潇凡, 李志花. 外泌体 lncRNA CCAT1 在胰腺癌中的表达及其临床意义. *岭南现代临床外科* 2019; 19: 23-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2019.01.005]
- 47 Jung T, Castellana D, Klingbeil P, Cuesta Hernández I, Vitacolonna M, Orlicky DJ, Roffler SR, Brodt P, Zöller M. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia* 2009; 11: 1093-1105 [PMID: 19794968 DOI: 10.1593/neo.09822]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展

罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫

罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

陈鑫, 主任医师, 主要从事消化道黏膜屏障障碍及相关疾病的研究.

基金项目: 天津市科技计划项目, No. 19PTZWHZ00090; 天津市自然科学基金, No. 18JCZDJC45200; 天津市研究生科研创新项目, No. 2019YJSB108.

作者贡献分布: 本综述由罗洋, 朱兰平与雷月撰写; 赵经文, 王邦茂和陈鑫审校.

通讯作者: 陈鑫, 主任医师, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. xchen03@tmu.edu.cn

收稿日期: 2021-06-07

修回日期: 2021-06-27

接受日期: 2021-09-15

在线出版日期: 2021-10-28

Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury

Yang Luo, Lan-Ping Zhu, Yue Lei, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang, Xin Chen

Yang Luo, Lan-Ping Zhu, Yue Lei, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang, Xin Chen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: Science and Technology Program of Tianjin, No. 19PTZWHZ00090; Natural Science Foundation of Tianjin, No. 18JCZDJC45200; Tianjin Research Innovation Project for Postgraduate Students, No. 2019YJSB108.

Corresponding author: Xin Chen, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. xchen03@tmu.edu.cn

Received: 2021-06-07

Revised: 2021-06-27

Accepted: 2021-09-15

Published online: 2021-10-28

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used widely around the world because of their anti-inflammatory, analgesic, and antiplatelet activity. However, long-term application of NSAIDs can lead to complications. Previously, the clinical attention was dedicated to the NSAID-induced upper gastrointestinal complications. Recently, the detection rate of small intestinal damage related to NSAIDs has increased due to the wide use of endoscopes such as capsule endoscopy and double-balloon colonoscopy. Although the majority of patients have no significant symptoms, there are still a small percentage of patients who develop obvious symptoms or complicated ulcers that require therapeutic intervention. Despite significant advances in our understanding of NSAIDs, the treatment modality and regimen for NSAID-induced small intestinal damage have remained relatively unclear. This article will provide a comprehensive overview of NSAID-induced small intestinal damage with regard to the epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, risk factors, pathogenesis, and treatment, in order to provide informative evidence for clinical practice.

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

Key Words: NSAIDs; Small intestine injury; Prevention and treatment

Citation: Luo Y, Zhu LP, Lei Y, Zhao JW, Wang BM, Chen X. Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1191-1200
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1191.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1191>

摘要

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是一种抗炎镇痛及抗血小板药物, 在全世界

被广泛使用。但随着NSAIDs的长期应用, 其并发症逐渐受到人们的关注。以往在临床上关注较多的是其导致的上消化道并发症, 但随着内窥镜如胶囊内镜和双气囊小肠镜等的普及, 人们发现NSAIDs引起的小肠损伤也并不少见。虽然大部分患者并无明显症状, 但仍有部分患者出现了明显的症状或复杂的溃疡, 需要进行治疗干预。然而, 针对NSAIDs相关性肠病的药物尚未被研发, 因此, 进一步研究NSAIDs相关肠病的发病机制并制定合适的防治策略是有必要的。本文对NSAIDs所致小肠损伤的流行病学、临床表现、诊断、危险因素、发病机制和治疗进行了归纳总结, 为NSAIDs的使用及其并发症的防治提供参考。

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

关键词: 非甾体抗炎药; 小肠损伤; 干预治疗

核心提要: 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关小肠损伤在内窥镜下发现并不少见, 部分患者出现严重的并发症。因此, 应当充分对NSAIDs相关小肠损伤的机制以及防治进行研究, 以降低NSAIDs引起的小肠损伤。

文献来源: 罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫. 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1191-1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1191.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1191>

0 引言

自从1899年阿司匹林被合成以来, 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)成为世界上使用最广泛的解热、镇痛和抗炎药之一, 一直在临床中被广泛运用^[1]。由于阿司匹林的抗血小板特性, 使得心血管疾病的死亡风险大大降低^[2]。近年来, 研究发现阿司匹林也对某些癌症具有防治作用, 包括乳腺癌^[3]、结直肠癌^[4]等。虽然NSAIDs给患者带来了许多益处, 但它们也可以引起许多并发症, 其中以胃肠道并发症最常见。NSAIDs可引起严重的胃肠道损伤, 如出血、穿孔和溃疡等^[5], 这往往限制了这些药物的使用。一直以来, 人们对NSAIDs引起的十二指肠远端损伤的关注较少, 但随着视频胶囊内镜检查(video capsule endoscope, VCE)^[6]和气囊辅助内窥镜检查(double-balloon enteroscope, DBE)^[7]的引入, 人们观察到NSAIDs也可对小肠造成损伤^[8], 而且其死亡率高于NSAIDs所引起的上消化道损伤^[9]。本文就NSAIDs所致小肠损伤的流行病学、临床表现、诊断、危险因素、发病机制和治疗作一综述, 为NSAIDs的使用及其并发症的防治提供参考。

1 流行病学

NSAIDs很容易被人们获得, 并且在没有规范指导的情况下被随意使用。据估计, 在全世界范围内, 每天大约有3000万人在服用NSAIDs^[10]。2010年美国全国健康访谈调查(National Health Interview Survey, NHIS)显示, 约有4300万成年人(19.0%)每周至少服用三次阿司匹林, 且服用时间超过3个月。而超过2900万成年人(12.1%)长期服用NSAIDs。与2005年相比, 阿司匹林的使用人数增加了57%, NSAIDs的使用人数增加了41%^[11]。除此之外, 通过胶囊内窥镜观察到在长期服用NSAIDs的患者中, 有50%-70%的患者出现了小肠损伤^[11], 这比NSAIDs引起的胃损伤更为常见^[12], 这些患者有时甚至会引发出血和穿孔等更严重的并发症^[13]。但目前人们在临床工作中对NSAIDs相关小肠损伤重视度仍不够, 由于在长期服用NSAIDs的患者中, 60%-70%的患者的小肠损伤都处于亚临床阶段, 无明显症状, 当出现了严重并发症后才会被识别^[14]。

2 诊断NSAIDs相关肠病

在内窥镜引入之前, NSAIDs相关肠病是通过小肠通透性和炎症的测定诊断的。⁵¹Cr标记的乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)对小肠的通透性的测定相对特异, 是诊断NSAIDs相关肠病的最常用的方法^[15,16]。¹¹¹铟(In)标记白细胞进行闪烁显像可以用于检测小肠炎症^[17]。此外, 钙卫蛋白可用作小肠的炎症标记物, 通过粪便钙卫蛋白定量, 可以评估NSAIDs引起的小肠损伤^[18]。

VCE和DBE能够使小肠损伤的定位更精确。与DBE相比, VCE对小肠出血诊断率更高, 可以更好地评估NSAIDs引起的小肠损伤^[19]。因此, 这些诊断方法可以更好地发现NSAIDs引起的小肠损伤。

3 临床表现

NSAIDs相关肠病发生率很高, 但大多数患者并无典型临床表现^[20]。60%-70%表现出非特异性症状, 如缺铁性贫血、低蛋白血症、维生素B12吸收不良、腹泻和急性腹痛, 严重者可能出现大出血、狭窄和穿孔等并发症^[21]。

3.1 消化道出血 NSAIDs引起的小肠损伤, 即使程度较轻, 也会导致持续性出血和缺铁性贫血。研究发现47%的小肠溃疡患者, 每天有2-10 mL的失血量^[21-23]。临床上, 明显的出血相对罕见, 多由溃疡和糜烂引起(图1)。

3.2 蛋白质丢失 长期使用NSAIDs引起的肠黏膜炎症常导致低蛋白血症^[8]。以往, 蛋白质的丢失被认为是继发于出血, 但研究发现^[22], 在部分伴有蛋白丢失的肠病患者中, 未发现肠道内出血病变。因此, 肠病引起的蛋白质丢失可以在没有糜烂或溃疡等病变的情况下发生。

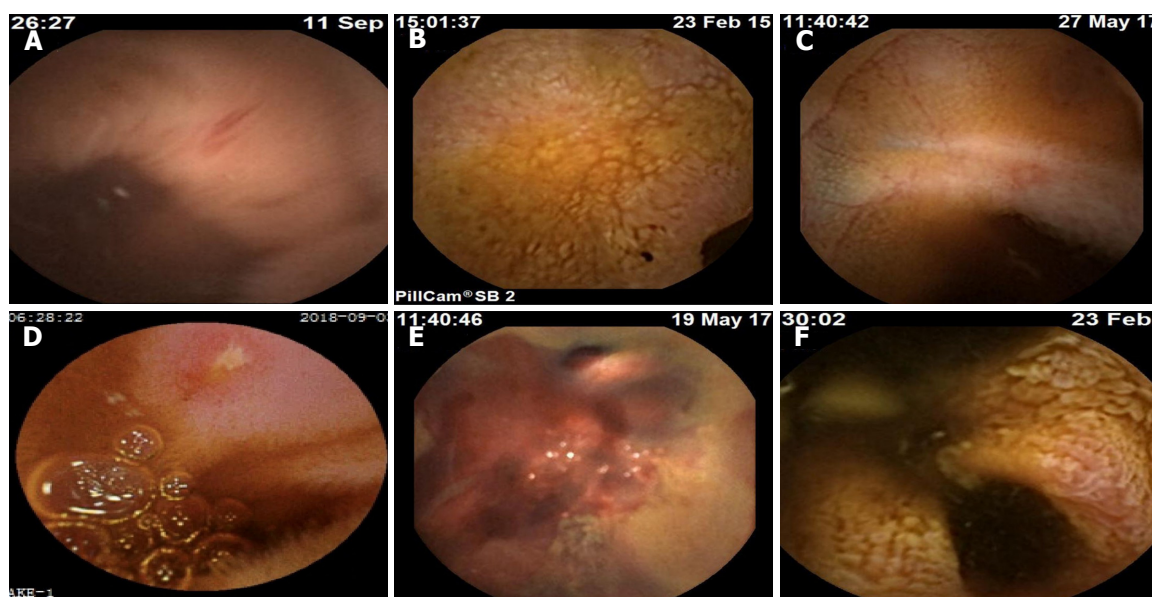


图1 NSAIDs相关小肠损伤的胶囊内镜图片. A: 空肠黏膜片状发红; B: 空肠肠黏膜明显粗糙伴糜烂; C: 回肠黏膜充血水肿, 表面糜烂; D: 回肠黏膜小溃疡; E: 回肠黏膜出血; F: 回肠肠腔狭窄. NSAIDs: 非甾体类抗炎药.

3.3 穿孔和梗阻 NSAIDs引起的小肠穿孔相对罕见. 仅在使用高剂量吡罗昔布治疗患者时有穿孔相关的病例报道^[21,22]. 此外, 研究显示^[21], NSAIDs引起的慢性溃疡会导致肠道纤维化和隔膜样狭窄, 有17%的NSAIDs诱导的小肠溃疡患者会发生小肠梗阻. 这可能与药物剂量和持续时间有关^[22].

4 危险因素

危险因素评估对管理NSAIDs引起的小肠损伤是非常重要的, 与NSAIDs引起上消化道损伤相比, 对NSAIDs所致小肠损伤的危险因素的研究有限, 以下是对相关研究的归纳.

4.1 抑酸药 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)和H₂受体拮抗剂, 可明显减少NSAIDs导致的胃和十二指肠的溃疡和出血. 然而, 研究表明^[24-26], 这些药物对小肠没有保护作用, 甚至抑酸药会明显加重NSAIDs引起的小肠损伤和出血. 一项研究表明, 奥美拉唑有降低微生物多样性、操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)、菌群丰度指数(Chao1指数)和菌群多样性指数(Shannon指数)的趋势. 同样地, Wang等人^[27]的研究表明, PPI是低剂量阿司匹林引起的小肠损伤的独立危险因素. 此外, 有研究发现^[28], 雷贝拉唑会增加健康志愿者服用塞来昔布后小肠损伤的发生率. 这些结果提示, PPI可导致小肠微生物多样性丧失, 这可能是PPI加重NSAIDs所致小肠损伤的重要原因.

4.2 小肠细菌过度生长 小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是一种菌群失调, 表现为小

肠中细菌过多, 空肠中细菌大于10⁵个单位/毫升个菌落, 并出现症状或吸收不良^[29]. 十二指肠抽吸术(duodenal aspiration, DA)和乳果糖呼气试验(lactulose breath test, LBT)常用于诊断SIBO. 一项评估SIBO与小肠损伤之间关系的研究显示^[30], 通过LBT诊断, SIBO是NSAIDs和长期低剂量阿司匹林使用者发生严重小肠损伤的独立危险因素. 此外, 解剖异常^[31]、小肠动力障碍^[32]等都可能会导致SIBO.

4.3 其他 研究发现, 联合使用非阿司匹林类NSAIDs比单独使用阿司匹林对小肠的粘膜损伤程度更重^[33]. 一项临床研究调查显示^[34], 在服用消炎痛后, 男性的肠道通透性高于女性, 且微生物多样性低于女性. 这些变化在停药后可恢复正常. 在NSAIDs引起的小肠损伤中, 老年人群中的发病率更高^[35], 并且随着年龄的增长, 每年可增加4%的发病风险^[36]. 此外, 心理应激会引起肠道微生物群和通透性的变化, 从而加剧NSAIDs引起的小肠损伤^[37]. 另外, 食用含乳化剂聚山梨酯-80(polysorbate 80, p80)的食品可导致回肠菌群失调, 增强了NSAIDs诱导的小肠损伤^[38]. 这些针对危险因素的研究只涉及少数患者, 因此, 还需要进行大规模的临床研究来进一步证实.

5 NSAIDs相关小肠损伤机制

与NSAIDs引起上消化道损伤的机制不同, NSAIDs相关小肠损伤的发病机制尚未明确. 目前, 普遍认为NSAIDs诱导的肠病是一个多因素、多步骤协同导致的病理损伤.

5.1 环氧合酶抑制与局部损伤效应 在小肠中, 环氧合酶1(cyclo-oxygenase-1, COX-1)负责黏膜前列腺素的合

成, 前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)是小肠中主要的前列腺素, 负责粘液和碳酸氢盐的合成和分泌, 以及调节黏膜血流和上皮细胞增殖, 而NSAIDs可抑制环氧化酶的活性。最初, NSAIDs相关肠病的发病机制认为只与COX-1受到抑制有关。然而, Hotz-Behofsits等人^[39]证明了选择性COX-1抑制不会导致小肠损伤, 联合抑制COX-1和环氧合酶2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)或抑制COX-2会导致肠局部损伤, 这表明, NSAIDs肠病可以在没有COX-1抑制的情况下发生, COX-1介导产生的PGE2不足以保护NSAIDs引起的局部肠损伤。

NSAIDs可以抑制肠内前列腺素的合成, 但缺乏前列腺素并不一定会导致小肠损伤^[40]。NSAIDs局部损伤作用是通过非环氧酶依赖途径, 是药物在肠腔内与黏膜接触的结果^[41,42], 主要涉及NSAIDs对肠上皮细胞内线粒体的影响。在实验中发现^[43], NSAIDs可以解除离体大鼠肝线粒体的氧化磷酸化, 并抑制了偶联线粒体的呼吸作用。NSAIDs的解偶联活性作用主要是由于线粒体膜上转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放, PTP是由连接线粒体膜内外的蛋白质组成^[44-46]。mPTP的开放与线粒体功能障碍有关^[47]。mPTP的开放可以诱导细胞色素c从线粒体基质释放到细胞质中, 从而导致细胞死亡。因此, 线粒体损伤可能引起黏膜屏障功能紊乱和小肠通透性升高, 并且在NSAIDs引起的小肠损伤的早期过程中起着重要的作用^[42]。

5.2 胆汁因素 胆汁在小肠损伤的发病机制中起着重要作用。熊去氧胆酸加重了吲哚美辛引起的大鼠肠道炎症, 在一项肠道鼠肠上皮细胞(intestinal epithelial cell-6, IEC-6)的体外研究中, 胆汁和吲哚美辛的联合使用增加了细胞膜的通透性, 并且比单独使用这些药物细胞毒性更强。另一项研究发现, 给大鼠服用NSAIDs会增加胆汁中次级胆汁酸的浓度^[48], 次级胆汁酸对肠上皮细胞毒性比初级胆汁酸更强。初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化依赖于肠道细菌酶, 因此, NSAIDs可能通过改变了肠道微生物从而改变胆汁的细胞毒性。虽然胆汁酸损伤小肠的确切机制尚不清楚, 但某些胆汁酸, 如牛磺脱氧胆酸和脱氧胆酸, 已被证实在IEC-6细胞中能诱导促炎因子IL-8的产生, 并激活NF- κ B信号通路^[49,50]。另外, 有研究显示, 鹅去氧胆酸等胆汁酸可以打开PTP通道而引起肠上皮细胞死亡^[51]。

胆汁介导的小肠损伤可能有两种机制。首先, 包括胆汁酸在内的胆汁成分是NSAIDs所致肠病发病的主要侵袭性因素。其次, 肠-肝循环在小肠损伤的发病机制中起着至关重要的作用。许多NSAIDs具有羧酸结构, 在肝脏中与酰基葡萄糖醛酸结合后分泌到胆汁中。这些偶联物经小肠管腔中的细菌 β -葡萄糖醛酸酶酶解后被重新

吸收。这种肠-肝循环可导致肠粘膜长期和反复暴露于NSAIDs, 导致肠道损伤。未经过肠-肝循环的NSAIDs则没有引起明显的小肠溃疡^[52,53]。

5.3 肠道细菌因素 肠道细菌在NSAIDs引起的小肠溃疡中起着至关重要的作用。Robert等人^[54]报道, 用吲哚美辛治疗的无菌大鼠未出现肠溃疡, 而暴露于大肠杆菌的无菌大鼠, 大肠杆菌对小肠产生了严重的损伤。研究发现^[55,56], 在NSAIDs引起小肠损伤的发生过程中, 革兰氏阴性细菌数量增加。而在给予氨苄青霉素后, 能显著抑制NSAIDs诱导的小肠损伤^[57]。尽管肠道细菌侵入粘膜的机制目前尚不清楚, 但研究表明^[58-60], 在吲哚美辛治疗后, 粘液分泌的减少可能是导致损伤的原因之一。粘液在抵抗肠道病原体和刺激物中起着重要的作用, 粘液分泌的减少可能会削弱肠道屏障, 导致细菌入侵。一项研究发现^[60], 氯索洛芬降低了小肠MUC2mRNA的表达, MUC2是一种重要的粘蛋白, 在分泌型粘蛋白的二聚化过程中起主要作用, 这是胃肠道粘液形成的关键步骤^[61]。综上, 肠道细菌损伤肠粘膜是通过多种因素实现的, 包括肠道运动亢进和诱导型一氧化氮合酶/一氧化氮的上调^[40]。

5.4 肠道内先天免疫的激活 肠道内先天免疫的激活, 主要是通过肠道细菌和其他因素触发了炎症级联反应。

Toll样受体(toll-like receptors, TLR)家族在针对微生物病原体的先天免疫应答以及随后的适应性免疫应答中起着至关重要的作用。TLR能识别微生物病原体的特定分子模式-病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。这些外源性配体与TLR结合激活下游信号通路, 包括核因子 κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和I型干扰素(IFN-I)通路, 诱导促炎细胞因子和趋化因子产生, 加重肠道损伤。TLR除了识别PAMPs之外, 也能够识别内源性配体-危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs)。高迁移率族蛋白盒-1(high mobility group box-1 protein, HMGB-1), 从损伤的上皮细胞释放, 通过TLR2和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)以及TLR4发挥促炎作用^[62]。有研究发现^[63], 在NSAIDs诱导的肠病中, 重组HMGB-1也可以通过激活NF- κ B和MAPK通路加重肠道损伤。

NSAIDs引发的炎症信号还能够激活NLR家族[样受体家族3(NOD-like receptors, NLRP3)]的炎症体^[64], NLRP3可以识别细胞内外产生的应激源信号, 触发炎症小体的组装, 导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)原的激活^[65]。Caspase-1被激活后, 可以促进白介素-1 β 前体(Pro-IL-1 β)和白介素-18前体(Pro-IL-18)的加工, 使它们变成活性形式。白介素-1 β (IL-1 β)可以加重NSAIDs引起的肠道

表 1 NSAIDs相关小肠损伤的干预治疗

黏膜保护剂	益生菌	抗生素	新型组胺H2受体拮抗剂	营养干预	其他
米索前列醇	干酪乳杆菌	甲硝唑	拉夫替丁	谷氨酰胺	TLR2激动剂
瑞巴派特	加氏乳杆菌	利福昔明		芦荟	云母
替普瑞酮	短双歧杆菌 <i>Bif195</i>			牛初乳	柚皮苷
	干酪乳杆菌菌株 <i>Shirota</i>			重组人乳铁蛋白	
	青春型双歧杆菌			鸡蛋	
	干酪乳杆菌 <i>CRL431</i>			太平洋鲑鱼	
	副干酪乳杆菌 <i>CNCM I-1518</i>			木瓜	
	植物乳杆菌 <i>TIFN101</i> 和 <i>WCFS1</i>				
	双歧杆菌 <i>BB536</i>				

NSAIDs: 非甾体类抗炎药.

损伤. 此外, 研究发现^[64], NLRP3和caspase-1基因缺陷型小鼠的小肠损伤严重程度减轻, 同时成熟的IL-1 β 的合成水平降低, 提示NLRP3衍生的IL-1 β 介导了炎症级联反应和损伤.

6 防治

6.1 保守治疗 对于NSAIDs引起的复杂肠病, 一项回顾性研究显示, 停用NSAIDs后, 71%的患者, 在随访15.9个月后, 经内窥镜检查, 仅有4.3%出现并发症^[8]. 故可先行保守治疗, 如出现并发症, 采用药物治疗干预.

6.2 药物治疗 预防NSAIDs相关肠病最有效的方法是停用NSAIDs, 然而, 某些心血管疾病患者, 禁止停用NSAIDs. 因此, 通过药物防治是安全使用NSAIDs的主要措施(表1).

6.2.1 黏膜保护剂: 米索前列醇: 前列腺素(prostaglandinum, PG)在黏膜保护中起着重要作用. 在多项研究中, 合成的PG类似物米索前列醇可以降低NSAIDs引起的肠道通透性增加^[35,66]. 尽管米索前列醇对NSAIDs引起的肠病有治疗效果, 但它也会引起许多胃肠道不良反应, 如恶心、消化不良、腹痛和腹泻^[12]. 这些副作用可能限制其在临床上的应用.

瑞巴派特: 瑞巴派特是一种黏膜保护药物, 已在临床上用于治疗胃炎和消化性溃疡^[67]. 临床证据表明^[68], 瑞巴派特对NSAIDs引起的小肠损伤有保护作用. 瑞巴派特不仅可以通过上调COX-2的表达和 β -catenin的合成来改善小肠的屏障结构^[69], 还可以增加小肠粘液分泌从而减轻NSAIDs对小肠的损伤^[70]. 此外, 有研究显示^[71,72], 瑞巴派特可以通过调节肠道菌群, 抑制吲哚美辛诱导的小肠损伤. 因此, 在临床上, 瑞巴派特可能有助于减轻服用NSAIDs的患者的小肠损伤.

替普瑞酮: 替普瑞酮是一种副作用较小的黏膜保护剂, 在亚洲地区广泛用于治疗胃炎和胃溃疡. 已有报道^[73,74], 替

普瑞酮不仅对NSAIDs引起的胃粘膜损伤有保护作用, 而且对小肠粘膜损伤也有保护作用. 有研究发现^[75], 替普瑞酮可以通过减轻黏膜的自由基损伤以及促进小肠中血管内皮生长因子的合成, 改善阿司匹林导致的小肠黏膜损伤.

6.2.2 益生菌: 益生菌对NSAIDs诱导的肠病的防治十分重要. 研究显示^[76,77], 干酪乳杆菌和加氏乳杆菌对长期低剂量阿司匹林使用者的肠病有显著的保护作用. 口服短双歧杆菌*Bif195*可降低健康志愿者使用阿司匹林所引起的小肠肠病的风险^[78]. 但这些益生菌的保护机制尚不清楚. NSAIDs联合PPI的使用促进了阿克曼菌的生长并抑制了双歧杆菌的生长, 引起小肠中的杯状细胞数量减少, 使粘液层变薄, 引起小肠损伤, 而双歧杆菌*G9-1*可以通过减轻这种损伤来保护小肠^[79]. 除了对肠道细菌的直接作用外, 益生菌代谢物的抗炎特性也有助于抑制NSAIDs诱导的小肠损伤. 研究发现^[80], 这与干酪乳杆菌菌株*Shirota*(LcS)产生的乳酸阻止了脂多糖触发巨噬细胞中NF- κ B和MAPK的激活有关. 青春型双歧杆菌, 因其有分泌高水平乳酸的能力, 在治疗替普生引起的小肠溃疡和出血中非常有效^[81]. 另外, 在吲哚美辛相关肠病中, 益生菌(干酪乳杆菌*CRL431*、副干酪乳杆菌*CNCM I-1518*)通过增强抗菌活性和增加潘氏细胞数量, 增强了肠道屏障功能, 同时, 促进了调节性T细胞分泌IL-10, 抑制肠道炎症, 避免了NSAIDs诱导的小肠损伤^[82]. 另有研究显示^[83], 口服植物乳杆菌*TIFN101*和*WCFS1*可以下调小肠的抗原呈递途径, 防止了由NSAIDs引起的小肠的免疫应激. 此外, 双氯芬酸诱导大鼠肠道损伤时, 联合使用乳铁蛋白与双歧杆菌*BB536*可以降低肠道损伤, 并恢复髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和血红蛋白水平, 这些可能是通过调节TLR-2/4/NF- κ B途径而实现的^[84]. 因此, 益生菌是治疗小肠损伤的一种很有前途的方法.

6.2.3 抗生素: 甲硝唑与NSAIDs联合使用可有效减轻NSAIDs所致肠病^[85]. 甲硝唑减轻了NSAIDs引起的小肠

道炎症和失血,但不影响肠道渗透性。甲硝唑的保护作用不是通过抑制肠道内细菌,而是通过抑制肠上皮细胞线粒体中的氧化磷酸化来实现的^[12]。利福昔明也可以用于治疗NSAIDs相关小肠损伤,其不仅可以直接抗菌,还可以减少细菌毒力,减少细菌对上皮细胞的黏附力、调节肠道免疫信号^[86]。有研究显示^[87],利福昔明可以抑制吲哚美辛引起的大鼠小肠中MPO的活性升高和TNF- α 的表达,并调节肠道菌群。此外,研究发现^[88],利福昔明对健康志愿者服用两周双氯芬酸后引起的肠道损伤具有预防保护作用。

6.2.4 新型组胺H2受体拮抗剂:拉夫替丁作为一种新型组胺H2受体拮抗药,不仅能持久地抑制胃酸分泌,还能通过激活辣椒素敏感传入神经(capsaicin-sensitive afferent neurons, CSAN),促进降钙素基因相关肽和生长抑素释放,增加胃黏膜血流量,促进黏膜上皮再生,增强消化道黏膜屏障^[89,90]。有研究发现^[60],拉夫替丁可以通过介导CSN,增加小肠Muc2的表达和黏液的分泌,抑制细菌入侵和诱导型一氧化氮合酶表达,从而保护NSAIDs对小肠的损害。拉夫替丁既能抑制胃酸分泌保护胃黏膜,又可通过激活CSN保护小肠黏膜,有望成为理想的“NSAIDs伴侣”,但仍需进一步的临床研究验证^[91]。

6.2.5 营养干预:营养治疗与药物治疗相比,药理风险相对较低。谷氨酰胺是一种非必需氨基酸,作为肠黏膜细胞的能量来源,据报道^[92],短期服用NSAIDs后,谷氨酰胺可有效预防肠黏膜通透性增高。加工过的芦荟凝胶(processed Aloe vera gel, PAG)在临床上有很多益处,如促进伤口愈合、抗癌、抗氧化、抗菌作用。研究发现^[93],PAG可以通过ERK依赖途径,调节小肠细胞中粘蛋白的表达,从而减轻NSAIDs所致小肠溃疡。牛初乳中含有大量的生长因子,如胰岛素样生长因子、各种免疫球蛋白和抗菌肽。食用牛初乳可有效减少短期使用NSAIDs引起的肠道损伤和细菌移位^[94,95]。此外,重组人乳铁蛋白具有杀菌、抗炎和抗氧化作用,可减轻NSAIDs诱导的小肠通透性增加^[94,96]。通过细胞实验和动物实验发现^[97],鸡蛋可以促进细胞增殖,减轻NSAIDs引起的小鼠小肠绒毛损伤。太平洋鳕鱼分解物可以减少NSAIDs引起的小鼠小肠细胞凋亡^[98]。木瓜提取物通过调节肠道组织内质网应激来预防NSAIDs对小鼠小肠黏膜的损伤^[99]。

6.2.6 其他药物:TLR2激动剂可以通过抑制TLR4信号传导,减轻吲哚美辛诱导的回肠炎^[100]。云母可以通过ERK信号通路抑制NSAIDs引起的小肠损伤^[101]。柚皮苷可以促进生长素释放肽的分泌和GSH-R的表达,并抑制TNF- α 的释放,从而修复肠黏膜^[102],这些药物将

有望成为防治NSAIDs相关肠病的新方法。

7 展望

NSAIDs所致的小肠损伤已成为临床上的一个重要问题。其具体损伤机制尚未明确,虽然目前发现一些药物可以对NSAIDs相关小肠损伤起保护作用,但还没有确切的临床试验支持。因此,仍需要对服用NSAIDs的患者进行长期研究,加强对NSAIDs相关小肠损伤的防治。

8 参考文献

- Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 43-50 [PMID: 23723142 DOI: 10.1002/pds.3463]
- Bertrand KA, Bethea TN, Gerlovin H, Coogan PF, Barber L, Rosenberg L, Palmer JR. Aspirin use and risk of breast cancer in African American women. *Breast Cancer Res* 2020; 22: 96 [PMID: 32887656 DOI: 10.1186/s13058-020-01335-1]
- Zhao M, Wang Y, Du C, Liu Y, Zhang N, Luo F. Aspirin and metformin exhibit antitumor activity in murine breast cancer. *Oncol Rep* 2018; 39: 1414-1422 [PMID: 29328467 DOI: 10.3892/or.2018.6190]
- Albandar HJ, Markert R, Agrawal S. The relationship between aspirin use and mortality in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9: 1133-1137 [PMID: 30603132 DOI: 10.21037/jgo.2018.08.13]
- Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, Higuchi K, Fujimoto K, Cheong PK, Lee V, Kinoshita Y, Naito Y, Watanabe T, Ching JY, Lam K, Lo A, Chan H, Lui R, Tang RS, Sakata Y, Tse YK, Takeuchi T, Handa O, Nebiki H, Wu JC, Abe T, Mishihiro T, Ng SC, Arakawa T. Similar Efficacy of Proton-Pump Inhibitors vs H2-Receptor Antagonists in Reducing Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding or Ulcers in High-Risk Users of Low-Dose Aspirin. *Gastroenterology* 2017; 152: 105-110.e1 [PMID: 27641510 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.006]
- May A. Double-Balloon Enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 113-122 [PMID: 27908511 DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.006]
- Xu N, Yu Z, Cao X, Wang Z, Yan M. Characteristics of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)-Induced Small Bowel Injury Identified by Single-Balloon Endoscopy or Capsule Endoscopy. *Med Sci Monit* 2017; 23: 5237-5245 [PMID: 29097649 DOI: 10.12659/msm.907326]
- Shim KN, Song EM, Jeon YT, Kim JO, Jeon SR, Chang DK, Song HJ, Lim YJ, Kim JS, Ye BD, Park CH, Jeon SW, Cheon JH, Lee KJ, Kim JH, Jang BI, Moon JS, Chun HJ, Choi MG; Korean Gut Image Study Group. Long-Term Outcomes of NSAID-Induced Small Intestinal Injury Assessed by Capsule Endoscopy in Korea: A Nationwide Multicenter Retrospective Study. *Gut Liver* 2015; 9: 727-733 [PMID: 25473079 DOI: 10.5009/gnl14134]
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633-1641 [PMID: 19574968 DOI: 10.1038/ajg.2009.164]
- Kamil R, Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Lactobacillus rhamnosus GG exacerbates intestinal ulceration in a model of indomethacin-induced enteropathy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1247-1252 [PMID: 17357841 DOI: 10.1007/s10620-006-9443-3]
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG; Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole,

- and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141 [PMID: 15704047 DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00619-6]
- 12 Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134-141 [PMID: 17268241 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328020045a]
 - 13 Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 64-71 [PMID: 19148796 DOI: 10.1007/s00535-008-2248-8]
 - 14 Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4647-4653 [PMID: 22180706 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4647]
 - 15 Schiller LR. Lower gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 397-398 [PMID: 12959720 DOI: 10.1007/s11894-003-0052-4]
 - 16 Aabakken L, Osnes M. 51Cr-ethylenediaminetetraacetic acid absorption test. Effects of naproxen, a non-steroidal, antiinflammatory drug. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 917-924 [PMID: 2120769 DOI: 10.3109/00365529008997613]
 - 17 Davies NM. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? *J Pharm Pharm Sci* 1999; 2: 5-14 [PMID: 10951657]
 - 18 Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, Bjarnason I. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999; 45: 362-366 [PMID: 10446103 DOI: 10.1136/gut.45.3.362]
 - 19 Brito HP, Ribeiro IB, de Moura DTH, Bernardo WM, Chaves DM, Kuga R, Maahs ED, Ishida RK, de Moura ETH, de Moura EGH. Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 400-421 [PMID: 30631404 DOI: 10.4253/wjge.v10.i12.400]
 - 20 Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178 [PMID: 15887101 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.020]
 - 21 Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006; 82: 186-191 [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586]
 - 22 Thiéfin G, Beaugier L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 286-294 [PMID: 16038840 DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.10.004]
 - 23 Shimada S, Watanabe T, Nadatani Y, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Fujiwara Y. Clinical factors associated with positive capsule endoscopy findings in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a single-center study. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1219-1223 [PMID: 28691597 DOI: 10.1080/00365521.2017.1349174]
 - 24 Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One* 2012; 7: e35196 [PMID: 22496907 DOI: 10.1371/journal.pone.0035196]
 - 25 Nadatani Y, Watanabe T, Suda W, Nakata A, Matsumoto Y, Kosaka S, Higashimori A, Otani K, Hosomi S, Tanaka F, Nagami Y, Kamata N, Taira K, Yamagami H, Tanigawa T, Hattori M, Fujiwara Y. Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury via reducing *Lactobacillus johnsonii*. *Sci Rep* 2019; 9: 17490 [PMID: 31767915 DOI: 10.1038/s41598-019-53559-7]
 - 26 Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322, 1322.e1-1322.e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]
 - 27 Wang LJ, Xue T, Wu YQ, Zhao JY, Wang TN, Li JT, Fu CL, Ma JJ, Zhang LP, Shao YX, Yang YC, Zhou ZX, Ma HF. [Effect of acupuncture on intestinal flora in rats with stress gastric ulcer]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2020; 40: 526-532 [PMID: 32394661 DOI: 10.13703/j.0255-2930.20191121-0002]
 - 28 Washio E, Esaki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H, Ishikawa H, Kitazono T, Matsumoto T. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 809-815.e1 [PMID: 26538205 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022]
 - 29 DONALDSON RM Jr. NORMAL BACTERIAL POPULATIONS OF THE INTESTINE AND THEIR RELATION TO INTESTINAL FUNCTION. *N Engl J Med* 1964; 270: 938-45 CONTD [PMID: 14114115 DOI: 10.1056/NEJM196404302701806]
 - 30 Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Sogawa M, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 267-273 [PMID: 24417613 DOI: 10.3109/00365521.2014.880182]
 - 31 Alcaraz F, Frey S, Iannelli A. Surgical Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2020; 30: 4677-4678 [PMID: 32594468 DOI: 10.1007/s11695-020-04809-5]
 - 32 Chander Roland B, Mullin GE, Passi M, Zheng X, Salem A, Yolken R, Pasricha PJ. A Prospective Evaluation of Ileocecal Valve Dysfunction and Intestinal Motility Derangements in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3525-3535 [PMID: 28871499 DOI: 10.1007/s10620-017-4726-4]
 - 33 Ishihara M, Ohmiya N, Nakamura M, Funasaka K, Miyahara R, Ohno E, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 538-547 [PMID: 25041257 DOI: 10.1111/apt.12858]
 - 34 Edogawa S, Peters SA, Jenkins GD, Gurunathan SV, Sundt WJ, Johnson S, Lennon RJ, Dyer RB, Camilleri M, Kashyap PC, Farrugia G, Chen J, Singh RJ, Grover M. Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota. *FASEB J* 2018; fj201800560R [PMID: 29897814 DOI: 10.1096/fj.201800560R]
 - 35 Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1339-1346 [PMID: 19243767 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.017]
 - 36 Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 121-132 [PMID: 20227026 DOI: 10.1016/j.bpg.2009.11.005]
 - 37 Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Tajiri H, Hokari R. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol* 2017; 52: 61-71 [PMID: 27075753 DOI: 10.1007/s00535-016-1205-1]
 - 38 Furuhashi H, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Wada A, Horiuchi K, Hanawa Y, Mizoguchi A, Nishii S, Inaba K, Sugihara N, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Miura S, Hokari R. Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis.

- J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 110-117 [PMID: 31359491 DOI: 10.1111/jgh.14808]
- 39 Hotz-Behofits CM, Walley MJ, Simpson R, Bjarnason IT. COX-1, COX-2 and the topical effect in NSAID-induced enteropathy. *Inflammopharmacology* 2003; 11: 363-370 [PMID: 15035790 DOI: 10.1163/156856003322699546]
- 40 Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage-roles of various pathogenic factors. *Digestion* 2015; 91: 218-232 [PMID: 25791157 DOI: 10.1159/000374106]
- 41 Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology* 2018; 154: 500-514 [PMID: 29221664 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049]
- 42 Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, Otani K, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 117-121 [PMID: 21373263 DOI: 10.3164/jcbn.10-73]
- 43 Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, Sigthorsson G, Jacob M, Price AB, Macpherson A, Mahmood T, Scott D, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut* 1997; 41: 344-353 [PMID: 9378390 DOI: 10.1136/gut.41.3.344]
- 44 Al-Nasser IA. Salicylate-induced kidney mitochondrial permeability transition is prevented by cyclosporin A. *Toxicol Lett* 1999; 105: 1-8 [PMID: 10092050 DOI: 10.1016/S0378-4274(98)00373-7]
- 45 Singh BK, Tripathi M, Pandey PK, Kakkar P. Nimesulide aggravates redox imbalance and calcium dependent mitochondrial permeability transition leading to dysfunction in vitro. *Toxicology* 2010; 275: 1-9 [PMID: 20457212 DOI: 10.1016/j.tox.2010.05.001]
- 46 Oh KW, Qian T, Brenner DA, Lemasters JJ. Salicylate enhances necrosis and apoptosis mediated by the mitochondrial permeability transition. *Toxicol Sci* 2003; 73: 44-52 [PMID: 12700412 DOI: 10.1093/toxsci/kfg045]
- 47 Scatena R, Bottoni P, Botta G, Martorana GE, Giardina B. The role of mitochondria in pharmacotoxicology: a reevaluation of an old, newly emerging topic. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C12-C21 [PMID: 17475665 DOI: 10.1152/ajpcell.00314.2006]
- 48 Yamada T, Hoshino M, Hayakawa T, Kamiya Y, Ohhara H, Mizuno K, Yamada H, Nakazawa T, Inagaki T, Uchida A, Miyaji M, Takeuchi T. Bile secretion in rats with indomethacin-induced intestinal inflammation. *Am J Physiol* 1996; 270: G804-G812 [PMID: 8967492 DOI: 10.1152/ajpgi.1996.270.5.G804]
- 49 Strauch ED, Bass BL, Rao JN, Vann JA, Wang JY. NF-kappaB regulates intestinal epithelial cell and bile salt-induced migration after injury. *Ann Surg* 2003; 237: 494-501 [PMID: 12677145 DOI: 10.1097/01.SLA.0000060459.03270.E7]
- 50 Mühlbauer M, Allard B, Bosserhoff AK, Kiessling S, Herfarth H, Rogler G, Schölmerich J, Jobin C, Hellerbrand C. Differential effects of deoxycholic acid and taurodeoxycholic acid on NF-kappa B signal transduction and IL-8 gene expression in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G1000-G1008 [PMID: 14726307 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2003]
- 51 Rolo AP, Oliveira PJ, Moreno AJ, Palmeira CM. Chenodeoxycholate is a potent inducer of the permeability transition pore in rat liver mitochondria. *Biosci Rep* 2001; 21: 73-80 [PMID: 11508696 DOI: 10.1023/a:1010438202519]
- 52 Mayo SA, Song YK, Cruz MR, Phan TM, Singh KV, Garsin DA, Murray BE, Dial EJ, Lichtenberger LM. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep* 2016; 4 [PMID: 27033447 DOI: 10.14814/phy2.12725]
- 53 Yarushkina NI, Filaretova LP. Effects of stress preconditioning on vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in rats. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70 [PMID: 32084648 DOI: 10.26402/jpp.2019.6.06]
- 54 Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins* 1977; 14: 333-341 [PMID: 331401 DOI: 10.1016/0090-6980(77)90178-2]
- 55 Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* 1997; 112: 109-117 [PMID: 8978349 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70225-7]
- 56 Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest* 2004; 51: 43-51 [PMID: 15000255 DOI: 10.2152/jmi.51.43]
- 57 Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res* 1999; 40: 517-524 [PMID: 10660951 DOI: 10.1006/phrs.1999.0550]
- 58 Kunikata T, Tanaka A, Miyazawa T, Kato S, Takeuchi K. 16, 16-Dimethyl prostaglandin E2 inhibits indomethacin-induced small intestinal lesions through EP3 and EP4 receptors. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 894-904 [PMID: 11991626 DOI: 10.1023/a:1014725024519]
- 59 Kamei K, Kubo Y, Kato N, Hatazawa R, Amagase K, Takeuchi K. Prophylactic effect of irsogladine maleate against indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2657-2666 [PMID: 18306037 DOI: 10.1007/s10620-008-0199-9]
- 60 Amagase K, Ochi A, Sugihara T, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist, against loxoprofen-induced small intestinal lesions in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S111-S118 [PMID: 20586851 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06223.x]
- 61 Takeuchi K, Yokota A, Tanaka A, Takahira Y. Factors involved in upregulation of inducible nitric oxide synthase in rat small intestine following administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1250-1259 [PMID: 16944022 DOI: 10.1007/s10620-006-8045-4]
- 62 Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, Balasubramaniam VRMT, Othman I, Shaikh MF. Enlightening the role of high mobility group box 1 (HMGB1) in inflammation: Updates on receptor signalling. *Eur J Pharmacol* 2019; 858: 172487 [PMID: 31229535 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172487]
- 63 Nadatani Y, Watanabe T, Tanigawa T, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. High mobility group box 1 promotes small intestinal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs through Toll-like receptor 4. *Am J Pathol* 2012; 181: 98-110 [PMID: 22634181 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.03.039]
- 64 Higashimori A, Watanabe T, Nadatani Y, Takeda S, Otani K, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its role in NSAID-induced enteropathy. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 659-668 [PMID: 26349656 DOI: 10.1038/mi.2015.89]
- 65 Yu HB, Finlay BB. The caspase-1 inflammasome: a pilot of innate immune responses. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 198-208 [PMID: 18779046 DOI: 10.1016/j.chom.2008.08.007]
- 66 Fujimori S, Takahashi Y, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy. *Digestion* 2010; 82: 167-172 [PMID: 20588029 DOI: 10.1159/000308361]
- 67 Kim JH, Park SH, Cho CS, Lee ST, Yoo WH, Kim SK, Kang YM, Rew JS, Park YW, Lee SK, Lee YC, Park W, Lee DH. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver* 2014; 8: 371-379 [PMID: 25071901 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.4.371]
- 68 Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba

- M, Naito Y, Higuchi K, Fujimoto K, Yoshikawa T, Arakawa T. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One* 2015; 10: e0122330 [PMID: 25874951 DOI: 10.1371/journal.pone.0122330]
- 69 Lai Y, Zhong W, Yu T, Xia ZS, Li JY, Ouyang H, Shan TD, Yang HS, Chen QK. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One* 2015; 10: e0132031 [PMID: 26135128 DOI: 10.1371/journal.pone.0132031]
- 70 Suyama Y, Handa O, Naito Y, Takayama S, Mukai R, Ushiroda C, Majima A, Yasuda-Onozawa Y, Higashimura Y, Fukui A, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Itoh Y. Mucus reduction promotes acetyl salicylic acid-induced small intestinal mucosal injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 498: 228-233 [PMID: 29501492 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.202]
- 71 Kurata S, Nakashima T, Osaki T, Uematsu N, Shibamori M, Sakurai K, Kamiya S. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 56: 20-27 [PMID: 25834302 DOI: 10.3164/jcbn.14-67]
- 72 Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, Ohkawa F, Sogawa M, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Takeuchi K, Arakawa T. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol* 2013; 704: 64-69 [PMID: 23428631 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010]
- 73 Umegaki E, Kuramoto T, Kojima Y, Nouda S, Ishida K, Takeuchi T, Inoue T, Tokioka S, Higuchi K. Geranylgeranylacetone, a gastromucoprotective drug, protects against NSAID-induced esophageal, gastroduodenal and small intestinal mucosal injury in healthy subjects: A prospective randomized study involving a comparison with famotidine. *Intern Med* 2014; 53: 283-290 [PMID: 24531083 DOI: 10.2169/intervalmedicine.53.1572]
- 74 Xiong L, Huang X, Li L, Yang X, Liang L, Zhan Z, Ye Y, Chen M. Geranylgeranylacetone protects against small-intestinal injuries induced by diclofenac in patients with rheumatic diseases: a prospective randomized study. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 280-284 [PMID: 25660821 DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.005]
- 75 伍双蝶, 王启仪, 沙卫红. 阿司匹林和氯吡格雷所致大鼠小肠黏膜的损伤及替普瑞酮的保护作用. *中华内科杂志* 2019; 382-384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.05.010]
- 76 Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, Tsuda S, Imai J, Hideki O, Matsushima M, Mine T, Tamura A, Ohtsu T, Asami Y, Takagi A. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion* 2017; 95: 49-54 [PMID: 28052291 DOI: 10.1159/000452361]
- 77 Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011; 46: 894-905 [PMID: 21556830 DOI: 10.1007/s00535-011-0410-1]
- 78 Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsafti G, Barry L, Westphal V, Wellejus A, Lukjancenko O, Eklund AC, Nielsen HB, Baker A, Damholt A, van Hylckama Vlieg JET, Shanahan F, Buckley M. *Bifidobacterium breve* Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers. *Gastroenterology* 2019; 157: 637-646.e4 [PMID: 31095949 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.008]
- 79 Yoshihara T, Oikawa Y, Kato T, Kessoku T, Kobayashi T, Kato S, Misawa N, Ashikari K, Fuyuki A, Ohkubo H, Higurashi T, Tateishi Y, Tanaka Y, Nakajima S, Ohno H, Wada K, Nakajima A. The protective effect of *Bifidobacterium bifidum* G9-1 against mucus degradation by *Akkermansia muciniphila* following small intestine injury caused by a proton pump inhibitor and aspirin. *Gut Microbes* 2020; 11: 1385-1404 [PMID: 32515658 DOI: 10.1080/19490976.2020.1758290]
- 80 Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, Yamagami H, Okazaki H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Higuchi K, Takeuchi K, Arakawa T. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G506-G513 [PMID: 19589943 DOI: 10.1152/ajpgi.90553.2008]
- 81 Syer SD, McKnight W, Aucouturier A, Martin R, Langella P, Wallace JL. Su1724 *Bifidobacteria* Exert a Protective Effect Against NSAID-Induced Enteropathy That is Dependent on Lactate Production. *Gastroenterology* 2012; 142
- 82 Monteros MJM, Galdeano CM, Balcells MF, Weill R, De Paula JA, Perdigon G, Cazorla SI. Probiotic lactobacilli as a promising strategy to ameliorate disorders associated with intestinal inflammation induced by a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Sci Rep* 2021; 11: 571 [PMID: 33436961 DOI: 10.1038/s41598-020-80482-z]
- 83 de Vos P, Mujagic Z, de Haan BJ, Siezen RJ, Bron PA, Meijerink M, Wells JM, Masclee AAM, Boekschoten MV, Faas MM, Troost FJ. *Lactobacillus plantarum* Strains Can Enhance Human Mucosal and Systemic Immunity and Prevent Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Reduction in T Regulatory Cells. *Front Immunol* 2017; 8: 1000 [PMID: 28878772 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01000]
- 84 Fornai M, Pellegrini C, Benvenuti L, Tirota E, Gentile D, Natale G, Ryskalin L, Colucci R, Piccoli E, Ghelardi E, Blandizzi C, Antonioli L. Protective effects of the combination *Bifidobacterium longum* plus lactoferrin against NSAID-induced enteropathy. *Nutrition* 2020; 70: 110583 [PMID: 31739175 DOI: 10.1016/j.nut.2019.110583]
- 85 Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44: 879-888 [PMID: 19568687 DOI: 10.1007/s00535-009-0102-2]
- 86 刘响, 曹海龙, 姜葵, 王邦茂. 利福昔明防治肠道疾病的作用机制及疗效的研究进展. *国际消化病杂志* 2016; 36: 277-279+294 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.05.005]
- 87 Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirota E, Natale G, Bartalucci A, Flaibani M, Renzulli C, Ghelardi E, Blandizzi C, Scarpignato C. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacol Res* 2016; 104: 186-196 [PMID: 26747402 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.031]
- 88 Scarpignato C, Dolak W, Lanasa A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology* 2017; 152: 980-982.e3 [PMID: 28007576 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007]
- 89 Ichikawa T, Ota H, Sugiyama A, Maruta F, Ikezawa T, Hotta K, Ishihara K. Effects of a novel histamine H₂-receptor antagonist, lafutidine, on the mucus barrier of human gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1800-1805 [PMID: 17914953 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04721.x]
- 90 Sugiyama T, Hatanaka Y, Iwatani Y, Jin X, Kawasaki H. Lafutidine facilitates calcitonin gene-related peptide (CGRP) nerve-mediated vasodilation via vanilloid-1 receptors in rat mesenteric resistance arteries. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 505-511 [PMID: 18344609 DOI: 10.1254/jphs.fp0072259]

- 91 朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂. PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1334-1339 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i22.1334]
- 92 Basivireddy J, Jacob M, Balasubramanian KA. Oral glutamine attenuates indomethacin-induced small intestinal damage. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 281-289 [PMID: 15128285 DOI: 10.1042/CS20030390]
- 93 Kim MW, Kang JH, Shin E, Shim KS, Kim MJ, Lee CK, Yoon YS, Oh SH. Processed Aloe vera gel attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal injury by enhancing mucin expression. *Food Funct* 2019; 10: 6088-6097 [PMID: 31490512 DOI: 10.1039/c9fo01307e]
- 94 Cairangzhuoma, Yamamoto M, Muranishi H, Inagaki M, Uchida K, Yamashita K, Saito S, Yabe T, Kanamaru Y. Skimmed, sterilized, and concentrated bovine late colostrum promotes both prevention and recovery from intestinal tissue damage in mice. *J Dairy Sci* 2013; 96: 1347-1355 [PMID: 23295115 DOI: 10.3168/jds.2012-5701]
- 95 张烁, 吕宾, 晁冠群, 陈方明, 陈敏艳, 陈汉卿. 牛乳制品对非甾体消炎药所致小肠黏膜机械屏障损伤的影响. 中华内科杂志 2011; 50: 771-775 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.09.024]
- 96 Troost FJ, Saris WH, Brummer RJ. Recombinant human lactoferrin ingestion attenuates indomethacin-induced enteropathy in vivo in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1579-1585 [PMID: 14647223 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601727]
- 97 Playford RJ, Garbowski M, Marchbank T. Pasteurized Chicken Egg Powder Stimulates Proliferation and Migration of AGS, RIE1, and Caco-2 Cells and Reduces NSAID-Induced Injury in Mice and Colitis in Rats. *J Nutr* 2020; 150: 1434-1442 [PMID: 32286629 DOI: 10.1093/jn/nxaa083]
- 98 Marchbank T, Elia G, Playford RJ. Intestinal protective effect of a commercial fish protein hydrolysate preparation. *Regul Pept* 2009; 155: 105-109 [PMID: 19323982 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.02.003]
- 99 郭冲, 黄可可, 曾俊豪, 康佳敏, 邓昊, 魏承亮, 赵宗尧, 刘朝奇. 木瓜提取物预防非甾体抗炎药诱导的小鼠肠黏膜损伤. 现代食品科技 2019; 35: 45-51 [DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.11.007]
- 100 Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1610-1617 [PMID: 25867219 DOI: 10.1111/jgh.12980]
- 101 Zhang S, He Y, Shi Z, Jiang J, He B, Xu S, Fang Z. Small Intestine Protection of Mica Against Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-Injury Through ERK1/2 Signal Pathway in Rats. *Front Pharmacol* 2019; 10: 871 [PMID: 31427976 DOI: 10.3389/fphar.2019.00871]
- 102 Chao G, Dai J, Zhang S. Protective effect of naringin on small intestine injury in NSAIDs related enteropathy by regulating ghrelin/GHS-R signaling pathway. *Life Sci* 2021; 266: 118909 [PMID: 33333047 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118909]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用

朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛

李汛, 严俊, 朱兴旺, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 兰州大学医学院肿瘤防治中心 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 甘肃省肝胆胰外科研究所 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 何英丽, 兰州大学第一医院普外科, 甘肃省兰州市 730000

刘刚, 兰州大学信息科学与工程学院 甘肃省兰州市 730000

朱兴旺, 在读硕士研究生, 主要研究普通外科学方向.

基金项目: 甘肃省省级重点人才项目, 甘组通字[2020]9号; 甘肃省省级引导科技创新发展专项资金竞争性项目, 甘财科[2018]32号.

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由朱兴旺查阅文献及撰写; 李汛、严俊、何英丽、刘刚对研究设计、文章的框架构思与写作进行指导及修改.

通讯作者: 李汛, 主任医师, 教授, 博士生导师, 730000, 兰州市城关区东岗西路1号, 兰州大学第一医院普外科. lxd21@126.com

收稿日期: 2021-06-18

修回日期: 2021-07-10

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps

Xing-Wang Zhu, Jun Yan, Ying-Li He, Gang Liu, Xun Li

Xun Li, Jun Yan, Xing-Wang Zhu, The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Gansu Province Key Laboratory of Biological Therapy and Regenerative Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Cancer Prevention and Treatment Center of Lanzhou University School of Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Gansu Provincial Institute of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Ying-Li He, Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Gang Liu, Lanzhou University School of Information Science & Engineering, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Important Talent Project of Gansu Province, No. 9 Tongzi [2020] of GanGroup; Gansu Provincial Special Fund Competitive Project for Leading Science and Technology Innovation Development, Gancaike [2018] No. 32.

Corresponding author: Xun Li, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, No.1 Dong Gang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. lxd21@126.com

Received: 2021-06-18

Revised: 2021-07-10

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Colorectal cancer is a cancer type that is most suitable for screening since subjects at risk of this malignancy can clearly benefit from colonoscopy screening. In 2017, there were about 431951 new cases of colorectal cancer in China, with an increase of 203.5% in 28 years. Early detection and early removal of adenomatous polyps and other precancerous lesions during colonoscopy can prevent the occurrence of colorectal cancer. However, various factors lead to missed diagnosis of polyps during colonoscopy, which increases the risk of colorectal cancer. In recent years, with the rapid development of artificial intelligence technology in the medical field, colonoscopy assisted by artificial intelligence

can increase the detection rate of polyps and improve the quality of colonoscopy. This paper mainly reviews the quality control, bowel preparation, diagnosis and classification of colorectal polyps, and the future opportunities and challenges faced by convolutional neural network based artificial intelligence technology in the field of colonoscopy, hoping to provide some reference for clinical work.

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

Key Words: Artificial intelligence; Deep learning; Colonoscopy; Colorectal polyps; Adenoma detection rate

Citation: Zhu XW, Yan J, He YL, Liu G, Li X. Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1201-1206
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1201.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1201>

摘要

结直肠癌是明确可以从结肠镜筛查中获益且最宜开展筛查的癌症, 2017年中国结直肠癌新发病例约431951例, 发病人数在28年间增长了203.5%。在结肠镜检查中对腺瘤性息肉等癌前病变早发现、早切除, 可预防结直肠癌的发生, 然而各种因素导致结肠镜检查过程中息肉的漏诊, 使结直肠癌发生的风险增加。近年来随着人工智能技术(artificial intelligence, AI)在医学领域的应用, AI辅助结肠镜检查能增加息肉的检出率(adenoma detection rate, ADR), 提高结肠镜检查的质量。本文主要就以卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)为架构的AI辅助系统在结肠镜检查中的质量控制(automatic quality control system, AQCS)、肠道准备、结直肠息肉的诊断与分型以及AI在结肠镜领域未来面对的机遇与挑战等方面进行综述, 希望能给临床工作提供一些参考。

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

关键词: 人工智能; 深度学习; 结肠镜检查; 结直肠息肉; 腺瘤检出率

核心提要: 结肠镜检查过程中由于多种因素的影响, 导致腺瘤检出率下降, 但随着人工智能技术(artificial intelligence, AI)的发展与成熟, 深度学习技术(deep learning, DL)辅助下的结肠镜检查在临床进一步的应用, 能提高息肉的检出率(adenoma detection rate, ADR), 降低结直肠癌发生的风险, 为内镜医师在结肠镜检查过程中提供了可靠的参考。

文献来源: 朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛. 基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1201-1206

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1201.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1201>

0 引言

结直肠癌是临床最常见的恶性肿瘤之一, 我国每年结直肠癌新发和死亡人数在全世界同期新发和死亡人数中所占比例逐年增长, 结直肠癌也是明确可以从结肠镜筛查中获益且最宜开展筛查的癌症, 据统计2017年中国结直肠癌新发病例约431951例, 发病人数在28年间增长了203.5%^[1,2]。结肠镜检查能可视化、有效的检测出各种息肉包括: 增生性息肉、腺瘤性息肉、肿瘤性息肉等, 内镜下对腺瘤性息肉等癌前病变早发现, 早切除, 可防止结直肠癌的发生, 显著降低结直肠癌的死亡率^[3]。

息肉的检出率(adenoma detection rate, ADR)是与结肠镜检查质量相关性最重要的指标, ADR每增加1%, 相应间期结直肠癌发生率降低3%^[4]。内镜下结直肠息肉的识别与分类取决于内镜医师的经验, 然而即使是经验丰富的内镜医师, 长时间的结肠镜检查也会导致分析和诊断能力下降^[5]。随着人工智能技术(artificial intelligence, AI)的飞速发展, AI技术逐渐应用于临床, 特别是在肠道检查中的应用, 如: 质量控制(automatic quality control system, AQCS)、结直肠息肉的识别、光学诊断等方面, 可提高ADR并预测息肉的病理类型, 给临床诊断提供可靠的参考和指导。本文现就AI技术在肠道检查中的应用的相关研究进行综述, 希望未来给临床工作带来一些帮助。

1 基于DL的人工智能技术

AI术已经日渐成熟, 其中深度学习技术(deep learning, DL)更是人工智能的一个重要分支, 应用于医疗、交通等多个领域, 给人们的生活、工作、医疗带来了全新的改变。DL技术通过学习大量样本数据的内在规律和表现方式, 可以对文字、图像和声音等数据进行智能分析处理, 从而能够识别文字、图像和声音等数据^[6]。这一特性决定了DL技术在临床医学领域中具有应用价值, 因为医学数据通常包含不容易处理的非结构化的文本, 例如图像和视频等^[7]。通过用计算机模仿人脑学习的过程, 经过学习训练后, 即可对这些非结构化的信息进行处理。

通常将包含卷积计算且具备深度结构特征的前馈神经网络称为卷积神经网络(convolutional neural network, CNN), 它也是深度学习的代表算法之一, 几乎所有的CNN的培训系统都包括: (1)卷积层; (2)全连接层; (3)池化层; (4)输出层^[8,9]。CNN包含若干个卷积层和池化层, 卷积层和池化层交替连接, 卷积层中输出端的每个神经元与其输入端进行局部连接, 并通过对应的连接权值与局部输入进行加权求和再加上偏置值, 得到该神经元输入值, 该过程等同于卷积的过程, CNN也由此而得名^[10]。CNN是许多深度学习算法的基础, 如VGG-VD、

CNN-F、CNN-M、CNN-S、Alex Net、Google Net都是在CNN的基础上形成的, 它们在数据的处理与分析上有不同的特点^[11]. CNN能像人的大脑一样, 处于不断学习的状态, 还能对目标图像进行自动识别、检测, 并对目标图像进行快速且准确的分析, 可提高疾病的诊断率. 由于该系统具备检测速度快且检出率高的特点, 可应用于大样本量的筛查工作, 为结直肠癌筛查节省时间和成本.

AI技术为医疗行业的发展提供了新的思路, 尤其当DL技术日渐成熟更是促进了其在医学领域的大规模应用, 如影像检查、病理检查等领域, 尤其在内镜检查中能较早发现癌前病变, 可显著降低胃肠道肿瘤的发生率和死亡率.

2 DL技术与结直肠息肉的性质鉴别

2.1 结直肠息肉的分类 结直肠息肉根据其病理特征可分为炎性息肉、增生性息肉、腺瘤性息肉、肿瘤性息肉, 其中腺瘤性息肉是结直肠息肉中最常见的类型, 同时也是结直肠癌的癌前病变, 在结肠镜检查时能早期发现并内镜下切除腺瘤性息肉, 可降低结直肠癌发生的风险^[12]. 定期的结肠镜检查与结直肠息肉切除能预防70%-90%的结直肠癌的发生. 研究调查显示, 结肠镜检查可降低结直肠癌死亡率约60%, 降低晚期结直肠癌发生率约70%^[13]. 然而由于肠道准备、光线等各种因素的影响, 腺瘤性息肉的漏诊率仍是较高的, 对大于50岁的人群进行筛查时, 约22-28%的增生性息肉与20-24%的腺瘤性息肉在肉被遗漏, 而结直肠癌的漏诊率约为5%^[14,15]. 随着计算机技术的发展, 结肠镜检查与AI技术相融合, 能提高ADR, 降低结直肠癌的漏诊率及死亡率.

2.2 DL技术在结直肠息肉性质的鉴别中的应用 腺瘤性息肉是结直肠癌的癌前病变, 但是由于内镜医师的技术水平、视野盲区、检查过程中术者注意力分散等因素^[16], 并且不同类型息肉在外观上很难区分, 需要对细微结构进行观察, 因此在结肠镜检查过程中AI技术的辅助对息肉检测及分类是有指导意义的.

2.2.1 DL技术在结直肠息肉检测中的应用: 有临床研究指出, AI辅助的结肠镜检查对结直肠息肉有着较高检出率和特异性. Urban等^[17]在2000多名结肠镜检查的患者中收集的8641张手工标记的肠镜图像建立的CNN系统, 用20个结肠镜视频对该系统进行测试, 其准确率为96.4%, 接受者操作特性曲线下面积(area under curve, AUC)值为0.991, 假阳性率为7%. Wang等^[18]利用AI辅助技术对1058名患者的结肠镜检查视频进行检测, 发现使用AI技术可提高ADR约29.1%, 大多是因为检测出更多小的腺瘤性息肉, 而较大的腺瘤性息肉没有统计学意义, 另外增生

性息肉的检出率也有所提高, 他们认为在肠道准备良好的情况下, AI较人工组腺瘤和息肉的检出率高. 多项临床研究通过建立了不同的AI辅助检测训练模型, 在测试中发现AI辅助系统相较于内镜医师有着较高的灵敏度, 尤其对小的、扁平的息肉的检出率有所提高, 并且有着不错的准确率^[19-22].

2.2.2 DL技术在预测结直肠息肉病理分类中的应用: AI技术可辅助息肉的光学诊断, 但仍未有确切的评价标准, 特别是对于经验缺乏的内镜医师. NBI模式可以评价息肉黏膜的微结构, 不同类型大肠粘膜表面的腺管开口称为pit, 腺管的开口随着周围黏膜形态的变化而产生各种各样形态学的变化, 通过识别不同pit形态对于大肠粘膜病变鉴别有重要意义, 特别是对于肿瘤性病变^[23,24]. Lee等^[25]建立了名为YOLOv2的息肉自动检测系统, 对其进行检测, 检测敏感度为96.7%和90.2%, 准确性为93.4%, 其中管状腺瘤的检出率为97.6%, 增生性息肉的检出率为95.8%, 锯齿状息肉的检出率为93.9%, 癌的检出率为100%. Song等^[26]利用DL技术在NBI模式下对结直肠息肉进行分类, 发现AI预测与病理诊断有着较高的一致性, AI对息肉的病理诊断有着预测价值, 尤其是对腺瘤性息肉及癌有着较为准确的预测. 侧向发育性肿瘤(LSTs)和无蒂锯齿状腺瘤/息肉(SSA/PSs)有着较高的恶性转化风险, 但由于其形态平坦、表面光滑、界不清或与背景难以区分更容易被漏诊^[27]. Zhou的团队^[28]建立的CNN系统对145张侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LSTs)图像和82个无蒂锯齿状腺瘤/息肉(sessile serrated adenomas/polyps, SSA/PSs)视频进行检测, 系统对病灶有较高的检出率且准确率较高. 该研究表明AI检测系统对LSTs和SSA/PSs的检测有着较高的灵敏度. 另外还有一个研究团队, 在不同的内镜中心对DL技术在结直肠息肉的病理预测中的应用进行了验证, 都得出相同的结论, DL技术辅助下的息肉光学诊断与病理有着较高的一致性, 且较内镜医师诊断所需要的时间更短^[29-32]. 这一技术在临床的广泛应用可减少不必要的息肉切除, 尤其是对不需要处理的增生性息肉, 减少了不必要手术切除及患者的就诊费用.

理想情况下, AI辅助检测系统具有媲美内镜专家的能力, 在结肠镜检查过程中能够处理检查中的每一个画面, 能够对检测目标识别并对息肉进行光学诊断. 未来息肉检测与分类技术更好的融合, 将扩展AI辅助检测系统在消化内镜领域的应用, 提高消化系统疾病诊断的准确性和特异性. 同时AI技术的在结肠镜领域的应用也伴随着伦理和安全问题的出现, 这些都是未来我们要面临的潜在问题.

3 DL技术与肠镜检查

3.1 DL技术在肠道准备中的应用 肠道准备是影响肠道检查的重要因素之一, 充分的肠道准备, 有利于更好的观察肠道黏膜。有临床研究指出, 不充分的肠道准备可导致腺瘤的漏诊率为35%-42%, 然而据统计10-25%的结肠镜检查仍然存在肠道准备不充分的情况^[33,34]。肠道准备质量的不足, 可能会漏诊小的息肉, 还可能在短时间内重复进行结肠镜检查, 不仅消耗时间还会增加重复检查的风险, 并且内镜医师对肠道准备的评估是具有主观差异性的, 因此研究一种AI技术来评估肠道准备情况, 是稳定且可靠的方法^[35]。Millien等^[36]对5篇文章中共计4311个案例进行分析, 在AI辅助下的息肉检出率(polyp detection rate, PDR)和ADR均有所增加(OR = 1.91和1.75), 并且在良好的肠道准备下内镜医师组的PDR和ADR也较前增长。该研究表明即使在没有AI的帮助下, 息肉的检出率是可以通过提高肠道准备的质量来增加的。Zhou等^[37]基于AI技术, 开发了ENDOANGEL系统, 该系统能在肠镜检查过程中持续、可靠地评估肠道准备质量评分, 指出DL评估肠道准备情况的准确率高达91.8%, 在20个结肠镜视频测试中其准确率为83.3%, 但肠道内的气泡对AI评估肠道准备质量是有明显干扰的。未来AI技术在结肠镜检查的各个环节中能发挥更大的作用, 而肠道准备的评估只是其中的一个方面。

3.2 DL技术在肠镜检查的自动质量控制系统AQCS中的应用 肠镜检查的质量控制可以减少内镜医师技术上的差异, 从而提高肠镜检查的质量, 它包括: 退镜时间、退镜的稳定性、肠道准备质量的评估及结肠息肉的检测, 充分的检查时间, 充分的肠道准备, 以及对肠道中所有屈曲和皱褶仔细检查都可以提高腺瘤的检出率。Su等^[38]基于CNN模型建立的AQCS系统, 与对照组相比, AQCS腺瘤检出率(0.289 vs 0.165), 息肉检出率(0.383 vs 0.254)。此外, AQCS组的退镜时间(7.03 min vs 5.68 min)和肠道充分准备率(87.34% vs 80.63%)均优于对照组。这项研究表明AQCS提供了一种低成本的, 高效实用的检测系统, 可增加息肉和腺瘤的检出率, 提高结肠镜检查的质量。

近10年来AI技术应用于肠道检查的各个环节, 辅助内镜医师进行检查诊断, 提高肠道息肉的检出率, 减少内镜医师大量的读图时间, 增加工作效率。多项临床研究中指出AI技术在肠道疾病的检测与诊断中有着重要价值。

4 DL技术在临床应用中面临的伦理问题

DL技术已经广泛应用于医疗领域, 同时也引发了一系列的伦理问题。一套成熟的CNN需要大量的医疗数据进行

训练, 但在数据处理、数据共享的时候往往会出现数据泄露的问题, 使患者的利益受到损害^[39]。现今, 我国的AI技术的发展正处于起步阶段, 相应的规范准则还不完善, 缺乏安全性, AI辅助系统在医疗活动中可能影响医生的对疾病的判断, 有些成熟的AI系统, 甚至可以独立诊断, 当造成严重的后果时, 导致医疗责任的主体难以界定, 未来医疗责任的问题将会更加突出。AI技术相较于人类有着学习能力强、高效准确且不需要休息等优势, 已经对一些医技工作进行取代, 未来医生的地位受到挑战^[40]。但是医疗活动毕竟是一场人文活动, 面对不能交流的机器, 患者没有得到足够的人文关怀, 难免会产生不信赖和抵触情绪, 从这点能看出AI是无法完全取代临床医生的, 但这样的同时也对临床医师有了更高的要求。

5 展望

AI辅助的自动检测系统在结肠镜领域取得了巨大进展, 未来这项技术可能会克服在传统结肠镜检查过程中因操作技术的差异和人为因素所带来的局限性, 但目前大多数关于结肠镜自动检测的研究都是小规模、非临床的研究, 这项技术真正投入临床使用仍有许多的短板, 如: (1)要求该系统在检查中必须具有高的灵敏度、特异性及可靠性; (2)在回盲部及升结肠及降结肠等部位由于操作的稳定性较差、视野的盲区, AI系统在此处的ADR较低; (3)在试验设计中无法盲化内镜医师, 内镜医师在已知环境下可能会更加仔细地进行结肠镜检查, 从而影响检出率; (4)由于操作过程中内镜医师自身原因影响ADR等。未来随着实验设计的完善、AI技术的成熟, 这些问题将会一一解决。

AI技术的发展给医疗领域带来了变革, 它不仅能增加结肠镜检查中ADR, 降低结直肠癌发生的风险, 还可以用作内镜教学, 减少内镜医师的培养成本及时间。这项技术在临床上的应用更是适用于我国发展不平衡的医疗资源, 它的普及意味着越来越多的人能够得到高质量的医疗服务。

6 参考文献

- GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 913-933 [PMID: 31648977 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30345-0]
- 楚艳, 陈凤媛. 结直肠癌一级预防的研究进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1377-1384 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i23.1377]
- Coe SG, Wallace MB. Assessment of adenoma detection rate benchmarks in women versus men. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 631-635 [PMID: 23375528 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.001]
- Corley DA, Levin TR, Doubeni CA. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 2541 [PMID: 24963577 DOI: 10.1056/NEJMc1405329]

- 5 Ahn SB, Han DS, Bae JH, Byun TJ, Kim JP, Eun CS. The Miss Rate for Colorectal Adenoma Determined by Quality-Adjusted, Back-to-Back Colonoscopies. *Gut Liver* 2012; 6: 64-70 [PMID: 22375173 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.1.64]
- 6 Fayek HM, Lech M, Cavedon L. Evaluating deep learning architectures for Speech Emotion Recognition. *Neural Netw* 2017; 92: 60-68 [PMID: 28396068 DOI: 10.1016/j.neunet.2017.02.013]
- 7 Alagappan M, Brown JRG, Mori Y, Berzin TM. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: The future is almost here. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 239-249 [PMID: 30364792 DOI: 10.4253/wjge.v10.i10.239]
- 8 Szegedy C, Liu W, Jia Y, Sermanet P, Reed S, Anguelov D, Erhan D, Vanhoucke V, Rabinovich A. Going deeper with convolutions 2015. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* 2015; pp1-9 [DOI: 10.1109/CVPR.2015.7298594]
- 9 He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition 2016. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, Las Vegas* 2016; 770-778 [DOI: 10.1109/CVPR.2016.90]
- 10 Lecun Y, Bottou L, Bengio Y, Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE* 1998; 86: 2278-2324 [DOI: 10.1109/5.726791]
- 11 Patel K, Li K, Tao K, Wang Q, Bansal A, Rastogi A, Wang G. A comparative study on polyp classification using convolutional neural networks. *PLoS One* 2020; 15: e0236452 [PMID: 32730279 DOI: 10.1371/journal.pone.0236452]
- 12 Von Renteln D, Bouin M, Barkun AN. Current standards and new developments of colorectal polyp management and resection techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 835-842 [PMID: 28319429 DOI: 10.1080/17474124.2017.1309279]
- 13 Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 1298-1306 [PMID: 24693890 DOI: 10.1056/NEJMoa1309086]
- 14 Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, Kamineni A, Buist DS, Ash AS, Rutter CM, Doria-Rose VP, Corley DA, Greenlee RT, Chubak J, Williams A, Kroll-Desrosiers AR, Johnson E, Webster J, Richert-Boe K, Levin TR, Fletcher RH, Weiss NS. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 312-320 [PMID: 23460054 DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00003]
- 15 Leufkens AM, van Oijen MG, Vleggaar FP, Siersema PD. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy* 2012; 44: 470-475 [PMID: 22441756 DOI: 10.1055/s-0031-1291666]
- 16 Than M, Witherspoon J, Shami J, Patil P, Saklani A. Diagnostic miss rate for colorectal cancer: an audit. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 94-98 [PMID: 25609386]
- 17 Urban G, Tripathi P, Alkayali T, Mittal M, Jalali F, Karnes W, Baldi P. Deep Learning Localizes and Identifies Polyps in Real Time With 96% Accuracy in Screening Colonoscopy. *Gastroenterology* 2018; 155: 1069-1078.e8 [PMID: 29928897 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.037]
- 18 Wang P, Xiao X, Glissen Brown JR, Berzin TM, Tu M, Xiong F, Hu X, Liu P, Song Y, Zhang D, Yang X, Li L, He J, Yi X, Liu J, Liu X. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of polyps during colonoscopy. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 741-748 [PMID: 31015647 DOI: 10.1038/s41551-018-0301-3]
- 19 Zhang R, Zheng Y, Mak TW, Yu R, Wong SH, Lau JY, Poon CC. Automatic Detection and Classification of Colorectal Polyps by Transferring Low-Level CNN Features From Nonmedical Domain. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017; 21: 41-47 [PMID: 28114040 DOI: 10.1109/JBHI.2016.2635662]
- 20 Misawa M, Kudo SE, Mori Y, Cho T, Kataoka S, Yamauchi A, Ogawa Y, Maeda Y, Takeda K, Ichimasa K, Nakamura H, Yagawa Y, Toyoshima N, Ogata N, Kudo T, Hisayuki T, Hayashi T, Wakamura K, Baba T, Ishida F, Itoh H, Roth H, Oda M, Mori K. Artificial Intelligence-Assisted Polyp Detection for Colonoscopy: Initial Experience. *Gastroenterology* 2018; 154: 2027-2029.e3 [PMID: 29653147 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.003]
- 21 Li J, Lu J, Yan J, Tan Y, Liu D. Artificial intelligence can increase the detection rate of colorectal polyps and adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: 1041-1048 [PMID: 32804846 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001906]
- 22 Azer SA. Challenges Facing the Detection of Colonic Polyps: What Can Deep Learning Do? *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 [PMID: 31409050 DOI: 10.3390/medicina55080473]
- 23 Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, Igarashi Y, Saito Y. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 914-923 [PMID: 31428416 DOI: 10.1177/2050640619845987]
- 24 Rogart JN, Siddiqui UD, Jamidar PA, Aslanian HR. Fellow involvement may increase adenoma detection rates during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2841-2846 [PMID: 18759826 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02085.x]
- 25 Lee JY, Jeong J, Song EM, Ha C, Lee HJ, Koo JE, Yang DH, Kim N, Byeon JS. Real-time detection of colon polyps during colonoscopy using deep learning: systematic validation with four independent datasets. *Sci Rep* 2020; 10: 8379 [PMID: 32433506 DOI: 10.1038/s41598-020-65387-1]
- 26 Song EM, Park B, Ha CA, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Ye BD, Myung SJ, Yang SK, Kim N, Byeon JS. Endoscopic diagnosis and treatment planning for colorectal polyps using a deep-learning model. *Sci Rep* 2020; 10: 30 [PMID: 31913337 DOI: 10.1038/s41598-019-56697-0]
- 27 Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, Liu P, Li L, Song Y, Zhang D, Li Y, Xu G, Tu M, Liu X. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019; 68: 1813-1819 [PMID: 30814121 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317500]
- 28 Zhou G, Xiao X, Tu M, Liu P, Yang D, Liu X, Zhang R, Li L, Lei S, Wang H, Song Y, Wang P. Computer aided detection for laterally spreading tumors and sessile serrated adenomas during colonoscopy. *PLoS One* 2020; 15: e0231880 [PMID: 32315365 DOI: 10.1371/journal.pone.0231880]
- 29 Wang P, Liu X, Berzin TM, Glissen Brown JR, Liu P, Zhou C, Lei L, Li L, Guo Z, Lei S, Xiong F, Wang H, Song Y, Pan Y, Zhou G. Effect of a deep-learning computer-aided detection system on adenoma detection during colonoscopy (CADE-DB trial): a double-blind randomised study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 343-351 [PMID: 31981517 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30411-X]
- 30 Mori Y, Kudo SE, Misawa M, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Ohtsuka K, Urushibara F, Kataoka S, Ogawa Y, Maeda Y, Takeda K, Nakamura H, Ichimasa K, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Ishida F, Inoue H, Itoh H, Oda M, Mori K. Real-Time Use of Artificial Intelligence in Identification of Diminutive Polyps During Colonoscopy: A Prospective Study. *Ann Intern Med* 2018; 169: 357-366 [PMID: 30105375 DOI: 10.7326/M18-0249]
- 31 Chen PJ, Lin MC, Lai MJ, Lin JC, Lu HH, Tseng VS. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer-Aided Analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 568-575 [PMID: 29042219 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.010]
- 32 Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Sanomura Y, Hirakawa T, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Chayama K. Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 643-649

- [PMID: 26264431 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.004]
- 33 Heron V, Martel M, Bessissow T, Chen YI, Désilets E, Dube C, Lu Y, Menard C, McNabb-Baltar J, Parmar R, Rostom A, Barkun AN. Comparison of the Boston Bowel Preparation Scale with an Auditable Application of the US Multi-Society Task Force Guidelines. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019; 2: 57-62 [PMID: 31294366 DOI: 10.1093/jcag/gwy027]
- 34 Lebwahl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]
- 35 Kastenber D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2833-2843 [PMID: 30018478 DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2833]
- 36 Millien VO, Mansour NM. Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 28 [PMID: 32377915 DOI: 10.1007/s11894-020-00764-4]
- 37 Zhou J, Wu L, Wan X, Shen L, Liu J, Zhang J, Jiang X, Wang Z, Yu S, Kang J, Li M, Hu S, Hu X, Gong D, Chen D, Yao L, Zhu Y, Yu H. A novel artificial intelligence system for the assessment of bowel preparation (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 428-435.e2 [PMID: 31783029 DOI: 10.1016/j.gie.2019.11.026]
- 38 Su JR, Li Z, Shao XJ, Ji CR, Ji R, Zhou RC, Li GC, Liu GQ, He YS, Zuo XL, Li YQ. Impact of a real-time automatic quality control system on colorectal polyp and adenoma detection: a prospective randomized controlled study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 415-424.e4 [PMID: 31454493 DOI: 10.1016/j.gie.2019.08.026]
- 39 Morley J, Machado CCV, Burr C, Cowls J, Joshi I, Taddeo M, Floridi L. The ethics of AI in health care: A mapping review. *Soc Sci Med* 2020; 260: 113172 [PMID: 32702587 DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113172]
- 40 刘伶俐, 王端, 王力钢. 医疗人工智能应用中的伦理问题及应对. *医学与哲学* 2020; 41: 28-32

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

