

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 11 月 8 日 第 29 卷 第 21 期 (Volume 29 Number 21)



21 / 2021

ISSN 1009-3079



《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

- 1207 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展

祝文君, 胡湛斐, 袁周

临床研究

- 1215 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦

- 1222 吗啉美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波

- 1230 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红

文献综述

- 1237 circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞

- 1248 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展

许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺

- 1254 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

临床实践

- 1261 含
- ω
- 3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响

董晶, 王志宇, 裴奇松

消 息

- 1214 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 1229 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1236 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1260 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1268 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

梁颖, 副教授, 蚌埠医学院药学院. 1984年9月-1988年7月吉林化工学院化工系, 1992年4月-1999年3月长春市石油化工研究所从事胶粘剂研制工作, 1999年4月-2006年3月留学日本, 2002年3月获日本岐阜大学应用化学硕士学位, 同年考入名古屋工业大学, 开始立体规则性高分子设计合成研究. 2006年归国, 2007年4月进入蚌埠医学院药学院, 开始药物化学教学工作. 自2010年始, 开始疏水化多糖设计合成、载药与生物学活性的研究, 申请十余项现已授权4项国家发明专利. 所合成的疏水化多糖载体无毒且具有可生物降解性, 载药性释药性良好, 均可量产. 现担任《世界华人消化杂志》编委.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 21 November 8, 2021

EDITORIAL

- 1207 Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer

Zhu WJ, Hu ZF, Yuan Z

CLINICAL RESEARCH

- 1215 Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma

Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX

- 1222 Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis

Wu ZX, Wang GL, Qiu P, Gong M, Li X, Wen JB

- 1230 Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review

Wang MM, Wang YD, Li L, Wu J, Wei N, Wang CH, Guo CM, Su H, Liu H

REVIEW

- 1237 Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms

Lin JC, Zhu NX, Wu LF

- 1248 Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances

Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS

- 1254 Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease

Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY

CLINICAL PRACTICE

- 1261 Effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries

Dong J, Wang ZY, Qiu QS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 21 November 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying Liang, Associate Professor, School of Pharmacy, Bengbu Medical College, No. 2600 Donghai Road, Bengbu 233030, Anhui Province, China. liangyingasdf@aliyun.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展

祝文君, 胡湛斐, 袁周

祝文君, 胡湛斐, 卡替(上海)细胞生物技术有限公司 上海市 200433

袁周, 上海交通大学附属第六人民医院 上海市 200233

祝文君, 博士后, 主要从事肿瘤免疫治疗临床研究.

作者贡献分布: 本文由袁周指导, 祝文君写作, 胡湛斐协助完成.

通讯作者: 袁周, 主任医师, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院. zhouyuan851@163.com

收稿日期: 2021-07-05

修回日期: 2021-07-30

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-08

Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer

Wen-Jun Zhu, Zhan-Fei Hu, Zhou Yuan

Wen-Jun Zhu, Zhan-Fei Hu, CAR-T (Shanghai) Cell Biotechnology Co., Ltd, Shanghai 200433, China

Zhou Yuan, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China. zhouyuan851@163.com

Corresponding author: Zhou Yuan, Chief Physician, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, No. 600 Yishan Road, Xuhui District, Shanghai 200233, China. zhouyuan851@163.com

Received: 2021-07-05

Revised: 2021-07-30

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-08

Abstract

The 5-year survival rate of pancreatic cancer is less than 5%, and the only available treatments, surgery, chemotherapy, and chemoradiation, have shown limited effectiveness. Therefore, alternative treatment strategies are urgently needed. In recent years, tumor infiltrating lymphocyte (TIL)

therapy has shown promising successes in the treatment of some types of solid tumors because of its diverse TCR clonality, superior tumor-homing ability, and low off-target toxicity. The significant association between a high TIL density in pancreatic cancer tissue and a good clinical outcome and success of pancreatic cancer-specific TIL expansion *ex vivo* potentiates the rationality of the TIL therapy in pancreatic cancer. However, there are still many challenges ahead, such as neoantigen screening, rapid cell expansion, and low cytotoxicity. This article reviews the recent advances and limitations of TIL therapy in pancreatic cancer and discusses its future directions.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Tumor infiltrates lymphocytes; Prognosis evaluation; Cell therapy; Tumor microenvironment; Immunotherapy

Citation: Zhu WJ, Hu ZF, Yuan Z. Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1207-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1207>

摘要

胰腺癌五年生存率低于5%, 现有的治疗手段治疗效果有限, 针对胰腺癌的治疗仍面临巨大挑战. 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)是肿瘤微环境的重要组成部分, 起到主导肿瘤微环境局部免疫反应的作用, 是许多癌症的有利预后因素. TIL能够特异性地识别肿瘤细胞, 通过细胞免疫对这些肿瘤细胞进行杀伤. TIL疗法已经被证明在黑色素瘤、宫颈癌、乳腺癌等实体瘤中具有良好的治疗效果, 但是应用TIL治疗胰腺癌仍然存在一些难点, 包括新生抗原的筛选、TIL快速扩增、导向到肿瘤部位及细胞衰竭. 本文将就近年来人们对TIL在胰腺癌中的研究进

行概述, 挖掘TIL在胰腺癌治疗中的潜在应用价值。

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

关键词: 胰腺癌; 肿瘤浸润淋巴细胞; 预后评价; 细胞治疗; 肿瘤微环境; 免疫治疗

核心提要: 胰腺癌肿瘤微环境的特异性, 即所谓的冷肿瘤, 是影响免疫治疗主要因素, 由冷转热, 结合肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法等免疫疗法可能会显著改善胰腺癌治疗现状。

文献来源: 祝文君, 胡湛斐, 袁周. 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1207-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1207>

0 引言

胰腺癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。据中国国家癌症中心统计^[1], 预估全国2015年胰腺癌发病率为6.92人/10万人, 位居人类实体肿瘤第十位; 死亡率6.16人/10万人, 位居人类实体肿瘤第六位。而根据美国癌症研究协会的调查, 2020年美国胰腺癌死亡率高居肿瘤相关死亡的第四位, 胰腺癌的防控形势非常严峻。

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺癌的最常见组织学类型, 是最具侵袭性的消化道恶性肿瘤, 预后极差, 中位生存期仅6个月, 5年生存率9%^[2]。手术是唯一可能根治胰腺癌的方法。但由于缺乏有效的早期诊断方法及肿瘤的高侵袭性, 80%-85%的PDAC患者在发现时已处于晚期, 仅有约20%的患者在确诊后适宜接受根治性切除术治疗, 这部分患者5年生存率也只有20%^[3]。尽管近年来有关胰腺癌的治疗取得一定的进步, 但其预后没有得到明显改善。

正常情况下, 免疫系统可以识别并清除肿瘤细胞, 但为了生存和生长, 肿瘤细胞能够采用不同策略, 使人体的免疫系统受到抑制, 不能正常的杀伤肿瘤细胞, 从而在抗肿瘤免疫应答的各阶段得以幸存。近年来, 人们利用各种手段重新激活或者增强机体的肿瘤免疫, 如免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitors, ICIs)和细胞治疗等, 获得了较好的疗效, 显著改善了癌症患者的生存状况。

免疫治疗在部分肿瘤治疗中有一定突破, 但单一使用一种免疫治疗, 并不能显著改善胰腺癌患者的生存情况。本文将结合胰腺癌微环境的特点以及免疫治疗进展, 对肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)在胰腺癌中研究进展进行概述, 为胰腺癌的治疗提供新的思路。

1 胰腺癌肿瘤微环境与预后

一些致癌因素导致基因突变或者部分蛋白异常表达, 会导致细胞发生癌变。在肿瘤的发展过程中, 癌细胞被免疫系统识别后, 第一阶段, 也就是细胞癌变早期, 癌细胞被免疫细胞识别清除; 下一阶段, 当致癌因素持续存在刺激的情况下, 癌变细胞类型和数量增多, 癌症和免疫力达到动态平衡; 最后阶段, 肿瘤细胞释放一些免疫抑制因子, 诱导机体免疫失活, 形成免疫逃逸, 肿瘤得以在体内生长, 肿瘤的微环境就此产生。机体与肿瘤双方博弈的主要阵地就是肿瘤微环境^[4]。

胰腺癌肿瘤微环境的特征是广泛致密的增生间质, 包括细胞外基质成分和异种细胞群, 其中含有多种类型的免疫细胞, 但这些免疫细胞多处于数量与功能的失衡状态, 通常表现为具有抗肿瘤作用的CD4⁺、CD8⁺效应性T细胞、NK细胞和DC细胞数量减少, 并呈现无功能的或不成熟的表型和状态, 而具有免疫抑制作用的Tregs、髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC)及肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)功能活跃且大量存在^[5-9]。研究表明^[10-12], 肿瘤相关的成纤维细胞、间充质基质细胞以及MDSC对肿瘤的浸润、增殖、转移等都具有促进作用。此外, 微环境中的免疫抑制分子粘着斑激酶(FAK)、透明质酸和吡咯胺2, 3-双加氧酶(IDO)等^[13-15]也对机体的免疫起负调控作用。肿瘤微环境中的Treg细胞通过分泌抑制性细胞因子介导了效应T细胞对胰腺癌肿瘤相关抗原产生免疫耐受, 严重影响CD8⁺ CTL的功能, 从而使肿瘤细胞逃避免疫监视^[13-17]。冷肿瘤(如胶质母细胞瘤)中的肿瘤微环境(TME)含有较多抑制性免疫细胞以及丰富的癌相关成纤维细胞(CAFs)和细胞外基质(ECM), 细胞毒性T细胞很少浸润^[18]。相反, “热肿瘤”(如黑色素瘤和非小细胞肺癌)TME中有较多T细胞浸润, 对ICIs较为敏感^[19]。PDAC被认为是冷肿瘤, 对包括免疫检查点抑制剂在内的免疫疗法不敏感^[20,21]。

肿瘤微环境不仅与胰腺癌细胞诱导的免疫抑制有关, 而且可能与疾病的严重程度密切相关。有研究表明^[22], 肿瘤微环境中Treg细胞的数量与胰腺癌肿瘤进展及不良的预后效果成正相关。另外, 肿瘤微环境中的肥大细胞通过促进血管生成、癌细胞增殖和侵袭影响肿瘤生长^[23]。结直肠癌、肝细胞癌、结直肠癌肝转移患者中, 肿瘤组织肥大细胞浸润预测长期预后较差^[24-26]。

TIL是存在于肿瘤实质与间质内的免疫细胞, 是机体免疫系统对肿瘤局部免疫应答的直接反应, 也是肿瘤微环境的重要组成部分, 在肿瘤免疫机制中起免疫应答和调控作用, 其主要包括CD3⁺T淋巴细胞(75%的TILs)、CD20⁺B淋巴细胞(<20%的TILs)、单核细胞(<10%的

表 1 TIL疗法优势对比

	TIL疗法	TCR-T疗法	CAR-T疗法
特点	多个肿瘤抗原靶点	单个肿瘤抗原靶点	单个肿瘤抗原靶点
疗效	多种实体瘤中有效 ^[34]	少数实体瘤应用	暂无实体瘤成功案例
副作用	极少发现副作用	脱靶效应	细胞因子释放综合征

TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞疗法; TCR-T: T细胞受体嵌合型T细胞; CAR-T: 嵌合抗原受体T细胞。

TILs)和NK细胞(<5%的TILs)等。TIL中的T淋巴细胞介导的获得性免疫是有效且持续的抗肿瘤反应的关键性基础。TIL可用于对PDAC的预后评价^[27-30], 研究表明在PDAC患者中TIL的高水平浸润与更好的预后相关, TIL可能通过分泌TNF- α 抑制PDAC的生长^[31]。肿瘤组织T细胞中IL-22的高表达, 与肿瘤分期和不良预后显著相关^[32]。有研究发现, 胰腺癌组织TIL分泌的膜结合或分泌蛋白semaphorin-4D参与抗肿瘤免疫调节^[33]。

理论上, PDAC细胞周围的T细胞密度越高, T细胞发挥的功能越强。PDAC微环境中CTL的高度浸润才能有效攻击肿瘤细胞。肿瘤微环境中其它免疫细胞如肥大细胞、Treg等对胰腺癌患者预后评价都有一定的意义。肿瘤微环境中免疫状态可帮助评估PDAC患者术后的预后情况。同时, 有针对性的选择治疗方法, 才能更有效地攻克胰腺癌治疗难题。

2 TIL疗法与应用于胰腺癌治疗的可能性

TIL是存在于肿瘤组织、肿瘤引流淋巴结、癌性胸腹水中的一群高度异质性细胞, 相比于外周血淋巴细胞, TIL细胞中含有较高比例的活化的肿瘤特异性T淋巴细胞, 这一类淋巴细胞经过体外分离、扩增、活化后, 对肿瘤细胞的杀伤活性提高。

TIL细胞治疗癌症的机理是这些T细胞实际上已经浸润在组织内部, 可以识别肿瘤多抗原靶点, 并识别并杀死癌细胞。与嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)和T细胞受体嵌合型T细胞免疫疗法(chimeric T cell receptor T-cell immunotherapy, TCR-T)相比, TIL疗法存在着一系列优势: (1)TIL疗法由靶向癌细胞中多种抗原的T细胞组成, 因此可以通过多个靶点激发对癌细胞的细胞毒性反应, 而CAR-T和TCR-T细胞疗法通常只能靶向一个抗原, 这让癌细胞可能更容易对它们产生抗性, 这跟肿瘤的异质性有关, TIL可以杀死更多群体的肿瘤细胞; (2)CAR-T疗法在治疗实体瘤方面进展有限, 而TIL疗法已经在多种癌症类型中产生了可喜的疗效^[34]; (3)TIL疗法使用的细胞是迁移到肿瘤中的天然TIL细胞, 一般不进行基因改造, 目前还未观察到在其它细胞治疗中常见的脱靶效应和细胞因子释放综合征等毒副作用,

如表1所示。

TIL疗法的应用史可以追溯至上世纪80年代, 1986年由Rosenberg等^[35]首次尝试用TIL细胞治疗癌症。1988年研究表明^[36], 从黑色素瘤患者的肿瘤组织中分离的TIL, 经过离体培养扩增后回输至患者体内, 有效缓解了患者的病情恶化。Rosenberg在2002年报道化疗联合TIL治疗13例黑色素瘤患者, 其中10例表现出不同程度的缓解^[37]; 从1994年到2008年间, Rosenberg研究组结合化疗和过继性T细胞疗法, 将黑色素瘤的客观缓解率(objective response rate, ORR)从34%提高到72%^[38]。2013年报道CD4+/CD8+混合TIL群体自体输注疗效优于CD8+富集TIL群体^[39]。随着二代测序技术的发展, Rosenberg将外显子深度测序技术与TIL技术相结合, 开发出更为个体化的TIL精准医疗手段^[40-43]。2014年报道一名携带ERBB2IP突变的黑色素瘤患者经特异性CD4+ TH1 TIL输注后, 病情缓解, 实现一年半的带瘤生存, 经第二次95%CD4+ TH1 TIL输注, 病情再度缓解, 并且在其后6个月随访期内肿瘤持续性缩小^[44]。2019年ASCO公布的INNOVA TIL-04宫颈癌临床II期研究数据^[45], 27名复发、转移或持续性宫颈癌患者, 平均年龄45岁, 之前平均接受2.4种治疗方案, 平均注射TIL细胞量: 2.8×10^{10} 个, 中位随访时间7.4个月, 没有发现任何严重副作用, 而且客观缓解率达到44%, TIL疗法已获FDA“突破性疗法”认定(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03108495), 表明TIL疗法应用于实体瘤以正在成为可能。

近年来TIL治疗的出色表现得益于技术的进步: (1)输注前清淋处理, 杀死抑制性免疫细胞并给输注的TIL提供空间; (2)输注幼稚细胞(Young TIL), 新工艺快速扩增技术(rapid expand protocol, REP)能在14天内将从肿瘤组织分离的TIL迅速扩增数千倍, 细胞产品中含更多的TCM, 其对肿瘤的杀伤作用优于长时间培养制备的细胞产品, 后者含有更多的疗效差一些的TEM; (3)TIL输注后同时大剂量用IL-2维持TIL体内增殖。

近年来, 单一使用树突状细胞疫苗、溶瘤病毒和免疫抑制剂等免疫治疗PDAC一直没有突破性进展。导致胰腺癌失败的原因有很多, 免疫抑制性肿瘤微环境(TME)是关键因素, 其特征是效应T细胞浸润差^[46-48], 以及较低的肿瘤突变负荷^[49,50]。近期研究显示^[51-53], 部分肿瘤患者表现出

表 2 TIL疗法治疗胰腺癌难点以及可能解决方案

TIL疗法治疗胰腺癌难点	可能解决方案
精准度相对较低	(1)TIL测序, 筛选肿瘤特异性T细胞受体(TCR), 装配到TIL细胞上; (2)肿瘤新抗原筛选, 使用新抗原特异性TIL治疗. (需要进一步完善工艺, 缩短制备时间).
免疫抑制微环境	(1)与免疫检查点抑制剂联用; (2)转基因的方法使TIL细胞,同时表达免疫检查点抗体, 以降低免疫检查点抑制剂使用的副作用.
TIL中存在较多的耗竭T细胞以及大量不发挥肿瘤杀伤作用的T细胞	结合最新关于TIL表面标志物的研究,进一步筛选功能性的TIL,去除旁观者效应, 如CD39等.
临床级TIL细胞生产难度大	以较小的肿瘤组织提取足够的TIL, 并将其在体外快速扩增到临床数量级, 需要工艺的优化, 如增加细胞因子、与滋养层细胞共培养等等.
如何进一步增加TIL的归巢特性	(1)联合其他肿瘤治疗方法, 如抗血管生成靶向药、清淋或者局部放疗; (2)TIL基因转导表达趋化因子或者特异性TCR等.

TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞疗法; TCR: T细胞受体.

效应T细胞高水平浸润,这部分患者拥有更长的总生存期,提示个体化治疗胰腺癌可能改善患者的生存状况. 通过将TME从“冷”变为“热”来突破PDAC中的免疫屏障,可能与其他疗法联用增强疗效. 研究表明溶瘤病毒疗法可使TME由冷变热^[54],增加T细胞的浸润,增强ICIs对晚期黑色素瘤患者的抗肿瘤作用^[55]. 此外,溶瘤病毒疗法诱导产生包括肿瘤抗原在内的肿瘤裂解物可以触发机体的先天性和获得性免疫反应^[56]. 这种使胰腺癌由冷变热方法的出现,为广泛利用TIL疗法治疗胰腺癌提供了契机.

机体具有抗癌活性的T淋巴细胞是使用过继细胞治疗的先决条件. TIL在胰腺癌治疗方面的研究还比较少. 2016年Meng^[57]报道了从PDAC患者提取TIL的方法. 作者通过添加培养基中添加细胞因子(IL-2、IL-15、IL-21)来扩增TIL,培养10天后,补充CD3抗体(OKT3)和辐照过的PBMC,17例胰腺癌来源的肿瘤组织块,均可获得含大量CD8+T细胞的TIL,并通过筛选可以得到高表达IFN γ 的TIL. 这些都说明了TIL疗法在胰腺癌治疗中具有巨大潜力.

3 TIL疗法在胰腺癌中的难点与发展趋势

TIL疗法由于其治疗实体瘤的优势,特别是在黑色素瘤、宫颈癌等肿瘤方面的突出效果,应用其治疗胰腺癌是一个很好发展方向. TIL细胞因其浸润在肿瘤组织内部,在空间上与各种异质性肿瘤细胞接触,随着基因重排,表达丰富的TCR可以识别来自肿瘤细胞表面和内部的抗原,应对多个肿瘤细胞群体,这可能是人们利用TIL治疗实体瘤获得突破的原因之一,但在胰腺癌的治疗中也存在一定的难点,如表2所示. 通过对TIL细胞表面TCR进行测序可以分析,并进行亲和力检测,基因改造后筛选出亲和力更强的TCR,通过转基因的方法装配到T细胞的表面可以更精准的靶向并识别胰腺癌,或者直接筛选相应的TIL细胞群体,也可能是TIL疗法应用的方向.

Lu等人^[58]从TIL获得的肿瘤特异性T淋巴细胞获得其T淋巴细胞受体(TCR)的遗传信息,通过基因治疗将患者外周血中的T淋巴细胞转化,也有可能改善肿瘤的治疗精准度和细胞制备时间. 另外,使用胰腺癌肿瘤新生抗原(neoantigen)刺激TIL可以获得精准靶向更多细胞群体T细胞,增强TIL对肿瘤杀伤的精准性. Tran等^[44]通过这种方法已经临床治愈了一位肝肺转移的胆管癌患者. 不过,当前基因测序所使用的肿瘤样本,通常只是肿块中的一小部分,无法代表整个肿瘤的基因突变状况,这为肿瘤新抗原的选择增加了新的变量. 同时肿瘤新生抗原预测准确性较低,难以实现较高的产品性价比. 还有就是开发和生产周期过长,目前肿瘤新抗原药物开发、生产的时间在18周左右,肿瘤患者愿不愿意等待以及能不能够等待这么长时间将是肿瘤新抗原药物应用的一大障碍. 除此之外,通过筛选,对大量同种癌症患者肿瘤组织进行高通量测序,分析肿瘤相关抗原和新生抗原,形成肿瘤抗原库,最后用抗原库的抗原刺激体外培养的TIL治疗胰腺癌,可能没有前一种精准,但也很有可能会进一步提高效果,这种方法仅仅是开始,还没有临床数据. 因而,目前临床上主要是采用已经比较成熟的针对多克隆TCR、未筛选(unselected)、幼稚细胞(young TIL)产品. 随着测序技术以及新抗原预测模型的进步,将来也许可以改善当前的困境.

虽然TIL出现在肿瘤的微环境中,却不意味着癌细胞就可以被消灭,具有免疫抑制作用的肿瘤微环境限制了它们的数量和活性,削弱了有效攻击癌细胞的能力,此外,TEM中还存在旁观T细胞. 假定扩增的TIL都具有杀伤活力,回输后在外周血能证明起活性,但TME会诱导其失活导致效果降低,联合PD-1或者anti-PD1-TIL可能是更具有前景的一种策略.

体内数百种类型的T细胞,并不是每个都能成为好的癌症战士. 目前的方法从胰腺癌肿瘤细胞中分离培养

的TIL可能是耗竭的T细胞^[59], 如果培养这些细胞后回输效果可能不理想, 所以也需要筛选并恢复T细胞的活性. TILs是高度异质性的细胞群, 不同患者和不同肿瘤之间均有较大差异. 研究表明^[60], 表达CD39+的TIL细胞具有抗癌能力, 但其免疫活性受到肿瘤抑制, CD39的TIL更多意义上是个旁观者. CD39有可能成为鉴别肿瘤特异性TIL、评估患者对基于TIL的免疫疗法敏感性的有效标志物, 或者作为筛选TIL的标志物, 成为多种免疫治疗方法的有效辅助手段.

当前限制TILs广泛应用的另一个主要问题是如何高效提取培养肿瘤微环境内的TILs细胞并使其扩增到临床治疗的数量级. 过去TIL的扩增大多需要较长的时间, 一些病程进展较快的患者根本无法使用TIL进行治疗. 较少的特异性TIL还不足以消除肿瘤. 因此, 需要扩大特异性TIL的数量, 以提高TIL治疗的疗效. Jin等人^[61]提出了利用G-REX培养瓶对TIL进行原代培养和快速扩增的方法, 大大促进了TIL的生产, 用IL-2与4-1BB抗体和CD3抗体联合培养TIL可显著提高培养效率, 这种方法目前用于高分化浆液性卵巢癌. Poch等^[62]通过添加4-1BB抗体, 优化原发性膀胱肿瘤中TIL的扩增, 为膀胱癌的治疗奠定了基础. 另外, Tavera等人^[63]提出了一种基于CD137/4-1BB和白细胞介素-2刺激的TIL扩增新方法, 可以优先大量扩增CD8-TIL, 在这种方法中, TIL的扩增率迅速增加, 黑色素瘤中TIL的扩增时间不到三周.

TIL必须到达肿瘤部位才能发挥作用, 如何使T细胞归巢肿瘤, 也是提高TIL治疗胰腺癌的重大命题. 在过继性细胞治疗中, 回输的T细胞中仅有1%-2%真正浸润到肿瘤组织中. 活化的T细胞不能有效靶向穿透到肿瘤实质, 成为限制过继性细胞治疗发挥有效抗肿瘤作用的关键因素. 抗血管生成靶向药可以通过改善肿瘤血供而将胰腺癌TEM抑制状态恢复至正常状态, 并可能增加T细胞归巢数量, 因此, TIL联合抗血管生成靶向药可能会是一个比较好的方向. 放疗和清淋预处理可以创造有利于T细胞归巢的肿瘤局部微环境^[34]. 趋化因子的不匹配、血管异常、内皮细胞无能、肿瘤局部抑制微环境等是阻碍T细胞高效归巢的主要因素. 为了进一步提高TIL杀伤肿瘤细胞的能力, 科学家们做了相关研究. 目前, 在黑色素瘤中有许多方法可以提高TIL到达肿瘤部位的效率, 相关实验证明, TIL中内源性CXCR1-TIL细胞迁移至黑色素瘤的数量较多, 这种方法有望扩展到其他肿瘤^[64].

4 展望

随着免疫治疗技术的发展, 特别是免疫检查点抑制剂以及DC疫苗, 溶瘤病毒等在胰腺癌治疗方面的研究, 胰腺癌的治疗也有了一定进步, 但是复发率和转移率居高不下,

难以显著改善患者的存活率.

治疗的主要难点是改善胰腺癌的肿瘤微环境, 增强肿瘤杀伤的能力. TIL因其特点有望改善胰腺癌治疗现状. 应用TIL治疗胰腺癌, 则需要筛选有效的TIL细胞, 改善TIL培养工艺, 提高TIL归巢到肿瘤组织的能力. TIL中有大量的旁观者细胞^[65], 虽然浸润在肿瘤组织内部, 但是不发挥抗肿瘤活性. 因此, 改善TIL细胞的活性与精准度也是治疗胰腺癌必要的过程. 改变胰腺癌肿瘤微环境的免疫抑制特性, 转化冷肿瘤为热肿瘤(免疫检查点PARP抑制剂以及溶瘤病毒改善肿瘤微环境), 使之对免疫治疗更加敏感, 然后联合TIL疗法进行治疗, 有可能达到治愈胰腺癌的目的.

5 参考文献

- 1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀琰, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中国肿瘤杂志 2019; 41 [DOI: 10.19-2810.3760/cma.jissn.0253-3766.2019.01.005]
- 2 Teague A, Lim KH, Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 68-84 [PMID: 25755680 DOI: 10.1177/1758834014564775]
- 3 Dimastromatteo J, Houghton JL, Lewis JS, Kelly KA. Challenges of Pancreatic Cancer. *Cancer J* 2015; 21: 188-193 [PMID: 26049698 DOI: 10.1097/jppo.000000000000109]
- 4 Mittal K, Elbos J, Rini B. Angiogenesis and the tumor microenvironment: vascular endothelial growth factor and beyond. *Semin Oncol* 2014; 41: 235-251 [PMID: 24787295 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.007]
- 5 Amedei A, Nicolai E, Benaglio M, Della Bella C, Cianchi F, Bechi P, Taddei A, Bencini L, Farsi M, Cappello P, Prisco D, Novelli F, D'Elia MM. Ex vivo analysis of pancreatic cancer-infiltrating T lymphocytes reveals that ENO-specific Tregs accumulate in tumor tissue and inhibit Th1/Th17 effector cell functions. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1249-1260 [PMID: 23640603 DOI: 10.1007/s00262-013-1429-3]
- 6 Bazhin AV, Shevchenko I, Umansky V, Werner J, Karakhanova S. Two immune faces of pancreatic adenocarcinoma: possible implication for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 59-65 [PMID: 24129765 DOI: 10.1007/s00262-013-1485-8]
- 7 Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends Cancer* 2018; 4: 418-428 [PMID: 29860986 DOI: 10.1016/j.trecan.2018.04.001]
- 8 Ren B, Cui M, Yang G, Wang H, Feng M, You L, Zhao Y. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 108 [PMID: 30060755 DOI: 10.1186/s12943-018-0858-1]
- 9 Stromnes IM, Brockenbrough JS, Izeradjene K, Carlson MA, Cuevas C, Simmons RM, Greenberg PD, Hingorani SR. Targeted depletion of an MDSC subset unmasks pancreatic ductal adenocarcinoma to adaptive immunity. *Gut* 2014; 63: 1769-1781 [PMID: 24555999 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306271]
- 10 Poggi A, Varesano S, Zocchi MR. How to Hit Mesenchymal Stromal Cells and Make the Tumor Microenvironment Immunostimulant Rather Than Immunosuppressive. *Front Immunol* 2018; 9: 262 [PMID: 29515580 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00262]
- 11 Sun Y, Wang R, Qiao M, Xu Y, Guan W, Wang L. Cancer associated fibroblasts tailored tumor microenvironment of therapy resistance in gastrointestinal cancers. *J Cell Physiol* 2018; 233: 6359-6369 [PMID: 29334123 DOI: 10.1002/jcp.26433]
- 12 Yin Z, Li C, Wang J, Xue L. Myeloid-derived suppressor cells: Roles in the tumor microenvironment and tumor radiotherapy.

- Int J Cancer* 2019; 144: 933-946 [PMID: 29992569 DOI: 10.1002/ijc.31744]
- 13 Jiang H, Hegde S, Knolhoff BL, Zhu Y, Herndon JM, Meyer MA, Nywening TM, Hawkins WG, Shapiro IM, Weaver DT, Pachter JA, Wang-Gillam A, DeNardo DG. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat Med* 2016; 22: 851-860 [PMID: 27376576 DOI: 10.1038/nm.4123]
 - 14 Provenzano PP, Hingorani SR. Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 1-8 [PMID: 23299539 DOI: 10.1038/bjc.2012.569]
 - 15 Witkiewicz A, Williams TK, Cozzitorto J, Durkan B, Showalter SL, Yeo CJ, Brody JR. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma recruits regulatory T cells to avoid immune detection. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 849-54; discussion 854-6 [PMID: 18471709 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.014]
 - 16 Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Takahara A, Komita H, Nagasaki E, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Regulation of tumor immunity by tumor/dendritic cell fusions. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 516768 [PMID: 21048993 DOI: 10.1155/2010/516768]
 - 17 Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Tsukinaga S, Mitobe J, Odahara S, Yukawa T, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Satoh K, Ito M, Komita H, Arakawa H, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Current immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 267539 [PMID: 21922022 DOI: 10.1155/2011/267539]
 - 18 Balachandran VP, Beatty GL, Dougan SK. Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic Cancer: Challenges and Opportunities. *Gastroenterology* 2019; 156: 2056-2072 [PMID: 30660727 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.038]
 - 19 Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, Chen L, Pardoll DM, Topalian SL, Anders RA. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5064-5074 [PMID: 24714771 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271]
 - 20 Gajewski TF. The Next Hurdle in Cancer Immunotherapy: Overcoming the Non-T-Cell-Inflamed Tumor Microenvironment. *Semin Oncol* 2015; 42: 663-671 [PMID: 26320069 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.011]
 - 21 Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75: 2139-2145 [PMID: 25977340 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255]
 - 22 Yamamoto T, Yanagimoto H, Sato S, Toyokawa H, Hirooka S, Yamaki S, Yui R, Yamao J, Kim S, Kwon AH. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 409-415 [PMID: 22158072 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182373a66]
 - 23 Zhan HX, Zhou B, Cheng YG, Xu JW, Wang L, Zhang GY, Hu SY. Crosstalk between stromal cells and cancer cells in pancreatic cancer: New insights into stromal biology. *Cancer Lett* 2017; 392: 83-93 [PMID: 28189533 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.01.041]
 - 24 Hu G, Wang S, Cheng P. Tumor-infiltrating tryptase⁺ mast cells predict unfavorable clinical outcome in solid tumors. *Int J Cancer* 2018; 142: 813-821 [PMID: 29023696 DOI: 10.1002/ijc.31099]
 - 25 Strouch MJ, Cheon EC, Salabat MR, Krantz SB, Gounaris E, Melstrom LG, Dangi-Garimella S, Wang E, Munshi HG, Khazaie K, Bentrem DJ. Crosstalk between mast cells and pancreatic cancer cells contributes to pancreatic tumor progression. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2257-2265 [PMID: 20371681 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1230]
 - 26 Suzuki S, Ichikawa Y, Nakagawa K, Kumamoto T, Mori R, Matsuyama R, Takeda K, Ota M, Tanaka K, Tamura T, Endo I. High infiltration of mast cells positive to tryptase predicts worse outcome following resection of colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2015; 15: 840 [PMID: 26530140 DOI: 10.1186/s12885-015-1863-z]
 - 27 Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, Murakami S, Kawarada Y, Oshikiri T, Kato K, Kurokawa T, Suzuoki M, Nakakubo Y, Hiraoka K, Itoh T, Morikawa T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 28: e26-e31 [PMID: 14707745 DOI: 10.1097/00006676-200401000-00023]
 - 28 Miksch RC, Schoenberg MB, Weniger M, Bösch F, Ormanns S, Mayer B, Werner J, Bazhin AV, D'Haese JG. Prognostic Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Neutrophils on Survival of Patients with Upfront Resection of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 30609853 DOI: 10.3390/cancers11010039]
 - 29 Orhan A, Vogelsang RP, Andersen MB, Madsen MT, Hölmich ER, Raskov H, Gögenur I. The prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2020; 132: 71-84 [PMID: 32334338 DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.013]
 - 30 Hall M, Liu H, Malafa M, Centeno B, Hodul PJ, Pimiento J, Pilon-Thomas S, Sarnaik AA. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) from human pancreatic tumors. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 61 [PMID: 27777771 DOI: 10.1186/s40425-016-0164-7]
 - 31 Masugi Y, Abe T, Ueno A, Fujii-Nishimura Y, Ojima H, Endo Y, Fujita Y, Kitago M, Shinoda M, Kitagawa Y, Sakamoto M. Characterization of spatial distribution of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells refines their prognostic utility for pancreatic cancer survival. *Mod Pathol* 2019; 32: 1495-1507 [PMID: 31186528 DOI: 10.1038/s41379-019-0291-z]
 - 32 Niccolai E, Taddei A, Ricci F, Rolla S, D'Elios MM, Benaglio M, Bechi P, Bencini L, Ringressi MN, Pini A, Castiglione F, Giordano D, Satolli MA, Coratti A, Cianchi F, Bani D, Prisco D, Novelli F, Amedei A. Intra-tumoral IFN- γ -producing Th22 cells correlate with TNM staging and the worst outcomes in pancreatic cancer. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 247-258 [PMID: 26590104 DOI: 10.1042/CS20150437]
 - 33 Kato S, Kubota K, Shimamura T, Shinohara Y, Kobayashi N, Watanabe S, Yoneda M, Inamori M, Nakamura F, Ishiguro H, Nakaigawa N, Nagashima Y, Taguri M, Kubota Y, Goshima Y, Morita S, Endo I, Maeda S, Nakajima A, Nakagama H. Semaphorin 4D, a lymphocyte semaphorin, enhances tumor cell motility through binding its receptor, plexinB1, in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 2029-2037 [PMID: 21812859 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02053.x]
 - 34 Geukes Foppen MH, Donia M, Svane IM, Haanen JB. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Mol Oncol* 2015; 9: 1918-1935 [PMID: 26578452 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.018]
 - 35 Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233: 1318-1321 [PMID: 3489291 DOI: 10.1126/science.3489291]
 - 36 Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC, Seipp CA. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988; 319: 1676-1680 [PMID: 3264384 DOI: 10.1056/NEJM198812223192527]
 - 37 Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Sherry R, Restifo NP, Hubicki AM, Robinson MR, Raffeld M, Duray P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavroukakis SA, White DE, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298: 850-854 [PMID: 12242449 DOI: 10.1126/science.1076514]

- 38 Rosenberg SA, Dudley ME, Restifo NP. Cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1072 [PMID: 18768956 DOI: 10.1056/NEJMc081511]
- 39 Kerkar SP, Goldszmid RS, Muranski P, Chinnasamy D, Yu Z, Reger RN, Leonardi AJ, Morgan RA, Wang E, Marincola FM, Trinchieri G, Rosenberg SA, Restifo NP. IL-12 triggers a programmatic change in dysfunctional myeloid-derived cells within mouse tumors. *The Journal of clinical investigation* 2011; 121: 4746-4757 [PMID: 22056381 DOI: 10.1172/JCI58814]
- 40 Cohen CJ, Gartner JJ, Horovitz-Fried M, Shamalov K, Trebska-McGowan K, Bliskovsky VV, Parkhurst MR, Ankri C, Prickett TD, Crystal JS, Li YF, El-Gamil M, Rosenberg SA, Robbins PF. Isolation of neoantigen-specific T cells from tumor and peripheral lymphocytes. *J Clin Invest* 2015; 125: 3981-3991 [PMID: 26389673 DOI: 10.1172/JCI82416]
- 41 Feldman SA, Assadipour Y, Kriley I, Goff SL, Rosenberg SA. Adoptive Cell Therapy—Tumor-Infiltrating Lymphocytes, T-Cell Receptors, and Chimeric Antigen Receptors. *Semin Oncol* 2015; 42: 626-639 [PMID: 26320066 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.005]
- 42 Parkhurst M, Gros A, Pasetto A, Prickett T, Crystal JS, Robbins P, Rosenberg SA. Isolation of T-Cell Receptors Specifically Reactive with Mutated Tumor-Associated Antigens from Tumor-Infiltrating Lymphocytes Based on CD137 Expression. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2491-2505 [PMID: 27827318 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2680]
- 43 Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, Lin JC, Teer JK, Clifton P, Tycksen E, Samuels Y, Rosenberg SA. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 2013; 19: 747-752 [PMID: 23644516 DOI: 10.1038/nm.3161]
- 44 Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS, Parkhurst MR, Yang JC, Rosenberg SA. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4⁺ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645 [PMID: 24812403 DOI: 10.1126/science.1251102]
- 45 Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, Artz AS, Edwards RP, Wenham RM, Slomovitz BM, Walther A, Thomas SS, Chesney JA, Morris R, Matsuo K, Gaillard S, Rose PG, Donas JG, Tromp JM, Tavakkoli F, Li H, Fardis M& Monk BJ. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 2538-2538 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2538]
- 46 Johnson BA 3rd, Yarchoan M, Lee V, Laheru DA, Jaffee EM. Strategies for Increasing Pancreatic Tumor Immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1656-1669 [PMID: 28373364 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2318]
- 47 Stromnes IM, Hulbert A, Pierce RH, Greenberg PD, Hingorani SR. T-cell Localization, Activation, and Clonal Expansion in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 978-991 [PMID: 29066497 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0322]
- 48 Vonderheide RH, Bayne LJ. Inflammatory networks and immune surveillance of pancreatic carcinoma. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 200-205 [PMID: 23422836 DOI: 10.1016/j.coi.2013.01.006]
- 49 Balli D, Rech AJ, Stanger BZ, Vonderheide RH. Immune Cytolytic Activity Stratifies Molecular Subsets of Human Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3129-3138 [PMID: 28007776 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2128]
- 50 Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, Biankin AV. Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1638-1646 [PMID: 28373362 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2411]
- 51 Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, Herbst B, Askan G, Bhanot U, Senbabaoglu Y, Wells DK, Cary CIO, Grbovic-Huezo O, Attiyeh M, Medina B, Zhang J, Loo J, Saglimbeni J, Abu-Akeel M, Zappasodi R, Riaz N, Smoragiewicz M, Kelley ZL, Basturk O; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; Garvan Institute of Medical Research; Prince of Wales Hospital; Royal North Shore Hospital; University of Glasgow; St Vincent's Hospital; QIMR Berghofer Medical Research Institute; University of Melbourne, Centre for Cancer Research; University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience; Bankstown Hospital; Liverpool Hospital; Royal Prince Alfred Hospital, Chris O'Brien Lifehouse; Westmead Hospital; Fremantle Hospital; St John of God Healthcare; Royal Adelaide Hospital; Flinders Medical Centre; Envoi Pathology; Princess Alexandra Hospital; Austin Hospital; Johns Hopkins Medical Institutes; ARC-Net Centre for Applied Research on Cancer, Gönen M, Levine AJ, Allen PJ, Fearon DT, Merad M, Gnatic S, Iacobuzio-Donahue CA, Wolchok JD, DeMatteo RP, Chan TA, Greenbaum BD, Merghoub T, Leach SD. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-516 [PMID: 29132146 DOI: 10.1038/nature24462]
- 52 Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-330 [PMID: 28102259 DOI: 10.1038/nature21349]
- 53 Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 914-923 [PMID: 23385730 DOI: 10.1038/bjc.2013.32]
- 54 Dyer A, Baugh R, Chia SL, Frost S, Iris, Jacobus EJ, Khaliq H, Pokrovskaya TD, Scott EM, Taverner WK, Seymour LW, Lei J. Turning cold tumours hot: oncolytic virotherapy gets up close and personal with other therapeutics at the 11th Oncolytic Virus Conference. *Cancer Gene Ther* 2019; 26: 59-73 [PMID: 30177818 DOI: 10.1038/s41417-018-0042-1]
- 55 Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O, Olszanski AJ, Malvey J, Cebon J, Fernandez E, Kirkwood JM, Gajewski TF, Chen L, Gorski KS, Anderson AA, Diederichs SJ, Lassman ME, Gansert J, Hodi FS, Long GV. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell* 2017; 170: 1109-1119. e10 [PMID: 28886381 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027]
- 56 Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, Harper J, Soria JC. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 689-706 [PMID: 31292532 DOI: 10.1038/s41573-019-0029-0]
- 57 Meng Q, Liu Z, Rangelova E, Poirat T, Ambati A, Rane L, Xie S, Verbeke C, Dodoo E, Del Chiaro M, Löhr M, Segersvärd R, Maeurer MJ. Expansion of Tumor-reactive T Cells From Patients With Pancreatic Cancer. *J Immunother* 2016; 39: 81-89 [PMID: 26849077 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000111]
- 58 Lu YC, Zheng Z, Robbins PF, Tran E, Prickett TD, Gartner JJ, Li YF, Ray S, Franco Z, Bliskovsky V, Fitzgerald PC, Rosenberg SA. An Efficient Single-Cell RNA-Seq Approach to Identify Neoantigen-Specific T Cell Receptors. *Mol Ther* 2018; 26: 379-389 [PMID: 29174843 DOI: 10.1016/j.jymthe.2017.10.018]
- 59 Saka D, Gökalp M, Piyade B, Cevik NC, Arik Sever E, Unutmaz D, Ceyhan GO, Demir IE, Asimgil H. Mechanisms of T-Cell Exhaustion in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32823814 DOI: 10.3390/cancers12082274]
- 60 Kortekaas KE, Santegoets SJ, Sturm G, Ehsan I, van Egmond SL, Finotello F, Trajanoski Z, Welters MJP, van Poelgeest MIE, van der Burg SH. CD39 Identifies the CD4⁺ Tumor-Specific T-cell Population in Human Cancer. *Cancer Immunol Res* 2020; 8: 1311-1321 [PMID: 32759363 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0270]
- 61 Jin J, Sabatino M, Somerville R, Wilson JR, Dudley ME, Stronckek DF, Rosenberg SA. Simplified method of the growth of human tumor infiltrating lymphocytes in gas-permeable flasks to numbers needed for patient treatment. *J Immunother* 2012; 35: 283-

- 292 [PMID: 22421946 DOI: 10.1097/CJL0b013e31824e801f]
- 62 Poch M, Hall M, Joerger A, Kodumudi K, Beatty M, Innamarato PP, Bunch BL, Fishman MN, Zhang J, Sexton WJ, Pow-Sang JM, Gilbert SM, Spiess PE, Dhillon J, Kelley L, Mullinax J, Sarnaik AA, Pilon-Thomas S. Expansion of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) from bladder cancer. *Oncoimmunology* 2018; 7: e1476816 [PMID: 30228944 DOI: 10.1080/2162402X.2018.1476816]
- 63 Tavera RJ, Forget MA, Kim YU, Sakellariou-Thompson D, Creasy CA, Bhatta A, Fulbright OJ, Ramachandran R, Thorsen ST, Flores E, Wahl A, Gonzalez AM, Toth C, Wardell S, Mansaray R, Radvanyi LG, Gombos DS, Patel SP, Hwu P, Amaria RN, Bernatchez C, Haymaker C. Utilizing T-cell Activation Signals 1, 2, and 3 for Tumor-infiltrating Lymphocytes (TIL) Expansion: The Advantage Over the Sole Use of Interleukin-2 in Cutaneous and Uveal Melanoma. *J Immunother* 2018; 41: 399-405 [PMID: 29757889 DOI: 10.1097/CJL0000000000000230]
- 64 Sapoznik S, Ortenberg R, Galore-Haskel G, Kozlovski S, Levy D, Avivi C, Barshack I, Cohen CJ, Besser MJ, Schachter J, Markel G. CXCR1 as a novel target for directing reactive T cells toward melanoma: implications for adoptive cell transfer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1833-1847 [PMID: 22441657 DOI: 10.1007/s00262-012-1245-1]
- 65 Simoni Y, Becht E, Fehlings M, Loh CY, Koo SL, Teng KWW, Yeong JPS, Nahar R, Zhang T, Kared H, Duan K, Ang N, Poidinger M, Lee YY, Larbi A, Khng AJ, Tan E, Fu C, Mathew R, Teo M, Lim WT, Toh CK, Ong BH, Koh T, Hillmer AM, Takano A, Lim TKH, Tan EH, Zhai W, Tan DSW, Tan IB, Newell EW. Bystander CD8⁺ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates. *Nature* 2018; 557: 575-579 [PMID: 29769722 DOI: 10.1038/s41586-018-0130-2]

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。

热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 孙晨曦, 陕西省人民医院消化内科 陕西省西安市 710000

李江, 陕西省人民医院肿瘤外科 陕西省西安市 710000

付佐君, 临床医学硕士在读, 研究方向为血清标志物对于肝癌早期诊断。

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目, No.2012JZ4003。

作者贡献分布: 付佐君、刘贵生对此文所作贡献均等; 此课题由阎春英、付佐君、刘贵生设计; 研究过程由付佐君、孙晨曦、李江操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李江提供; 数据分析由阎春英、付佐君完成; 本论文写作由阎春英、付佐君完成。

通讯作者: 刘贵生, 医学博士, 主任医师, 710000, 陕西省西安市碑林区含光北路74号, 陕西省人民医院消化内科。liuguish@126.com

收稿日期: 2020-12-29

修回日期: 2021-01-29

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-08

Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma

Chun-Ying Yan, Zuo-Jun Fu, Gui-Sheng Liu, Jiang Li, Chen-Xi Sun

Chun-Ying Yan, Zuo-Jun Fu, Gui-Sheng Liu, Chen-Xi Sun, First Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Jiang Li, Department of Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program Project, No. 2012JZ4003.

Corresponding author: Gui-Sheng Liu, Doctor of Medicine, Chief Physician, First Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, No. 74 Hanguang North Road, Beilin District, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. liuguish@126.com

Received: 2020-12-29

Revised: 2021-01-29

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-08

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world, and early diagnosis mainly relies on serological examination. With the deepening of molecular research of heat shock protein 90 (HSP90) in hepatocellular carcinoma, this study innovatively explored the value of HSP90 combined with alpha-fetoprotein (AFP) in early diagnosis of HCC.

AIM

To evaluate the diagnostic value of HSP90 combined with AFP in HCC.

METHODS

A total of 383 subjects, including patients with primary liver cancer, those with posthepatic cirrhosis (types B and C), and healthy subjects, were selected from August 2017 to July 2020. The serum concentration of AFP was measured by electrochemical method, the serum concentration of HSP90 was measured by ELLISA, and the results were processed and analyzed using statistical software.

RESULTS

When AFP or HSP90 alone was used for the diagnosis of HCC, the sensitivity of HSP90 was higher than that of AFP, while the specificity of AFP was higher than that of HSP90. The sensitivity and specificity of AFP combined with HSP90 in the diagnosis of HCC were 87.8% and 91.2%, respectively.

CONCLUSION

AFP combined with HSP90 can significantly improve the diagnostic value of either of them alone in HCC.

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

Key Words: HSP 90; AFP; Diagnosis of liver cancer; Hepatocellular carcinoma

Citation: Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX. Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1215-1221

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1215.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1215>

摘要

背景

肝细胞癌是全球第六大常见癌症, 早期诊断主要依靠血清学检查, 随着热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)对于肝细胞癌分子研究的深入, 本研究创新性采用HSP90联合甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的方法, 探究联合诊断对于肝细胞癌的诊断价值。

目的

评估HSP90联合甲胎蛋白AFP在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断价值。

方法

选取2017-08/2020-07原发性肝癌、病毒性肝炎后肝硬化(乙型、丙型)、健康体检者共383位, 采用电化学法检测AFP血清浓度, ELLISA法检测HSP90血清浓度, 并使用统计学软件对结果进行处理及分析。

结果

单独分析AFP及HSP90对HCC的诊断价值, 敏感度HSP90>AFP, 特异度AFP>HSP90, AFP联合HSP90的灵敏度和特异度达到87.8%和91.2%。

结论

AFP联合HSP90建立新型HCC诊断模型能显著提高HCC诊断价值。

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

关键词: HSP90; AFP; 肝癌诊断; 肝细胞癌

核心提要: 热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)作为新型肝细胞癌血清诊断血清诊断标志物, 在肿瘤细胞信号转导中起重要作用, 对肝细胞癌的诊断具有重要意义, 通过构建诊断模型, 证明HSP90联合甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)可提高肝细胞癌诊断率, 提升诊断价值。

文献来源: 阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦. 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(21):

1215-1221

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1215.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1215>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大常见癌症, 被认为是男性癌症诱导死亡的第二大原因, 女性第六大原因^[1]. 在中国, 每年有78000余人死于肝细胞癌^[2]. 目前, HCC患者的治疗选择有限, 只有10%-20%的病例可以通过手术治愈, 并且术后复发率较高. 对于肝癌患者来说, 敏感、准确和及时的诊断是解决这一令人头疼的难题的关键^[3]. 因此, HCC早期诊断成为HCC预后的最重要一步^[4]. 开发具有更好诊断性能的HCC血清标志物成为肝细胞癌提高诊断准确率的重要方式^[5]. 近年来, 热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)已成为肿瘤研究的热点, 它在调节肿瘤细胞信号转导中起关键作用, 是一种进化上高度保守的细胞内分子伴侣^[6]. 由HSP90 α 、HSP90 β 、葡萄糖调节蛋白94(glucose-regulated protein 94, Grp94)和肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-related protein1, TRAP1)四个成员组成^[7]. 此篇研究旨在比较甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)与HSP90在诊断肝癌方面的利弊, 设计临床试验评估血清HSP90对HCC的诊断准确性, 或联合AFP提高HCC诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2017-08/2020-07于陕西省人民医院的住院患者及体检中心健康者, 共348例患者, 其中肝细胞癌患者191位, 肝硬化患者157位, 健康对照者35位(健康体检者HBV HCV均阴性). 纳入实验患者及健康对照组均已签署知情同意书, 并通过伦理审批. 纳入标准: 肝病诊断标准符合2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会联合修订的“病毒性肝炎防治方案”中病毒性肝炎诊断标准. 肝硬化诊断符合《2019版中华医学会肝病学分会: 肝硬化诊治指南》^[8], 肝细胞癌诊断包括影像学及血清学及病理学诊断标准, 分期依照《原发性肝癌诊疗规范》^[9]. 健康对照肝功正常, 排除肝炎, 肝硬化, 并排除胃肠道肿瘤, 胆胰, 生殖系统及其他系统恶性肿瘤患者。

1.2 方法 空腹采集外周血2 mL, 无溶血、脂血, 2000 r/min离心8 min, 分离血清, -20 °C保存, 采用微粒子酶联免疫法测定血清AFP, (AB-BOTT AXSYM全自动免疫分析仪). 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清HSP90. AFP>7 ng/mL, Hsp90>90 ng/mL为阳性表达. 灵敏度 = 真阳性例数/HCC患者总数 $\times$ 100%; 特异性 = 真阴性例数/HCC患者总数 $\times$ 100%;

表 1 纳入研究人群的基线特征及统计结果

	病例组(<i>n</i> = 191)	对照组(<i>n</i> = 192)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	57.96 ± 0.27	54.92 ± 0.26	< 0.0001
性别, <i>n</i> (%)			< 0.0001
男性	145(75.9)	140(72.9)	
女性	46(24.0)	52(27.0)	
婚姻状况, <i>n</i> (%)			0.594
未婚	10(5.00)	21(10.93)	
已婚	149(78.01)	134(69.79)	
离异	11(5.75)	19(9.89)	
丧偶	21(10.99)	18(9.37)	
居住地, <i>n</i> (%)			< 0.0001
城市	71(37.1)	64(75.6)	
乡镇	42(2)	21(1)	
农村	78(40.8)	107(24.3)	
病毒感染, <i>n</i> (%)			0.05
乙型肝炎病毒	107(56.0)	125(65.1)	
丙型肝炎病毒	24(9.42)	32(16.6)	
其他	60(31.4)	35(18.2)	
BMI(kg/m ²)	23.6 ± 0.10	23.91 ± 0.17	0.107

BMI: 体质质量指数。

准确性 = (真阳性例数+真阴性例数)/HCC患者总数 × 100%。

统计学处理 数据处理及分析基于SPSS 22.0软件, 均数比较采用方差分析. 建立接受者操作特性曲线, 进行计算血清AFP及血清HSP90诊断肝细胞癌敏感性、特异性, 评估血清标志物诊断价值. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 纳入病例组及对照组共383例, 其中病例组191例, 对照组192例. 应用SPSS Statistics 21对实验各组样本的一般临床资料进行统计学分析, 纳入人群的基线特征及各血清标志物比较(表1, 表2), 计算AFP和HSP90对于肝细胞癌诊断价值(表3).

2.2 亚组分析 本研究纳入383名受试者, 分成以下亚组: (1)肝硬化早期组(Child-Pugh A级): 纳入患者44例; (2)肝硬化中期组(Child-Pugh B级): 纳入患者53例; (3)肝硬化晚期组(Child-Pugh C级): 纳入患者60例; (4)肝细胞癌早期组(BCLC 0-A期): 纳入患者140例; (5)肝细胞癌中期组(BCLC B期): 纳入患者51例; (6)对照组: 35名健康志愿者. 图1显示, HSP90和AFP在肝硬化组与肝细胞癌组中浓度变化趋势, 肝硬化晚期组与肝细胞癌早期组及肝细胞癌中期组浓度变化显著, 相比于血清AFP, 血清HSP90浓度随着疾病的进展过程中变化更加线性, 更加符合早期诊

断的要求。

2.3 以AFP、HSP90及性别作为联合诊断指标可提高肝细胞癌诊断准确率 利用ROC曲线分析各组间中血清AFP、HSP90水平变化及年龄和性别变化(图2). 其中AFP的截断值(约登指数最大值)为0.429, 对应灵敏度为61.5%, 特异度为86.2%; HSP90的截断值(约登指数最大值)为0.531, 对应灵敏度为82.5%, 特异度为70.4%。

HCC诊断模型的构建: 以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP、HSP90、性别、年龄、肝功水平测定结果为自变量, 建立Logistic回归模型. 获得HCC诊断概率预测模型 $HCC(P) = -4.555 + 0.884 \times \text{性别}(\text{男} = 1, \text{女} = 0) + 0.157 \times \text{AFP} + 0.25 \times \text{HSP90}$; 该模型经过似然比检验, 此回归模型具有统计学意义($P < 0.01$), 以预测变量PRE为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做AFP、HSP90和性别三者联合的ROC曲线分析(图3).

3 讨论

肝细胞肝癌最佳的手术时机是早期肝癌, 但早期多无明显的症状、体征, 发现时多数已为中晚期, 总体5年生存率<5%^[10]. AFP作为目前临床上诊断肝细胞癌应用最广泛的肿瘤标志物其敏感性、特异性均不令人满意. 肝硬化结节, 脂肪浸润, 不典型肝脏炎性病灶及罕见的肝脏良性病变等均可发生AFP升高^[11]. 目前, AFP作为应用最广泛的HCC血清标志物, 主要有两个目的, 一是评测

表 2 病例组与对照组生化检验及血清标志物比较

生化指标	肝癌患者(<i>n</i> = 191)	非肝癌患者(<i>n</i> = 192)	<i>t</i>	95%CI		<i>P</i> 值
				下限	上限	
TBA(μmol/L)	3.95 ± 5.46	3.33 ± 2.55	-4.13	0.33	0.92	0
ALT(IU/L)	75.49 ± 24.60	41.15 ± 17.90	-4.29	2.27	6.1	0
AST(IU/L)	64.55 ± 0.75	51.08 ± 0.23	1	-0.53	1.57	0
TBIL(μmol/L)	101.75 ± 16.16	85.62 ± 20.17	8	1.42	2.33	0.001
DBIL(μmol/L)	75.14 ± 11.39	57.232 ± 10.06	0.1	-0.81	0.73	0
ALP(IU/L)	81.68 ± 0.75	75.06 ± 0.71	6.39	-8.65	-4.59	0.22
γ-GT(IU/L)	66.61 ± 0.82	51.63 ± 0.98	5.49	4.51	9.52	0
GLU(mmol/L)	5.870 ± 0.07	5.28 ± 0.03	8.17	-0.73	-0.45	0
UA(μmol/L)	266.90 ± 2.18	294.10 ± 2.23	8.74	21.1	33.32	0.37
TC(mmol/L)	4.26 ± 0.58	4.58 ± 0.12	0.98	-106.8	35.42	0
TG(mmol/L)	1.43 ± 0.03	1.71 ± 0.03	6.72	0.2	0.36	0.49
HDL(mmol/L)	1.18 ± 0.01	1.26 ± 0.06	1.33	-0.04	0.21	0
LDL(mmol/L)	2.63 ± 0.03	2.67 ± 0.02	1.05	-0.03	0.1	0
HSP90(ng/mL)	230.5 ± 2.21	78.54 ± 1.57	5.99	-13.06	2.18	0
AFP(ng/mL)	150.10 ± 20.21	5.37 ± 2.179	0.94	-240.2	84.36	0

TBA: 总胆汁酸; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; γ-GT: γ-谷氨酰转氨酶; GLU: 葡萄糖; UA: 尿酸; TC: 血清总胆固醇; TG: 血清高甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白。

表 3 AFP和HSP90对于肝细胞癌诊断价值

标志物	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确度	曲线下面积	95%CI
AFP	61.5%	86.2%	60.5%	78.6%	75.4%	0.759	0.68-0.83
HSP90	82.5%	70.4%	53.4%	55.7%	79.1%	0.799	0.70-0.86
AFP+HSP90	83.2%	91.2%	75.1%	67.2%	85.1%	0.901	0.86-0.93

AFP: 甲胎蛋白; HSP90: 热休克蛋白90。

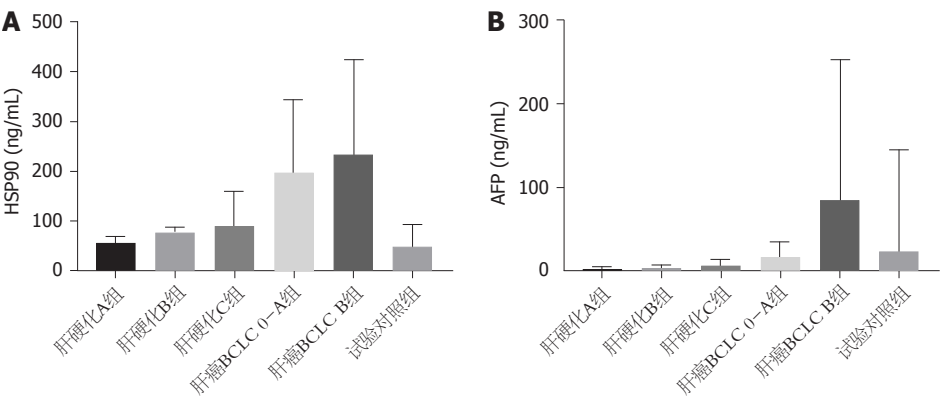


图 1 疾病由肝硬化发展为肝细胞癌的变化过程中血清AFP及血清HSP90的浓度变化情况. A: HSP90在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化; B: AFP在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化. 肝硬化组(A B C): 肝硬化Child-Pugh分期; HCC(BCLC 0-A B): 肝细胞癌巴塞罗那分期. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌。

HCC发生的风险, 二是检测发现亚临床肝癌^[12]. 对这种风险的准确评估, 将HCC高危患者与低危患者区分开来, 可以有效地降低代偿期肝硬化患者HCC发生风险评估

的成本效益^[13]. 然而, HCC患者血清AFP水平与地区、种族、ALT及病毒感染等因素有关, AFP不同诊断临界值其敏感性和特异性差别很大, 并且认为对于肝硬化患者

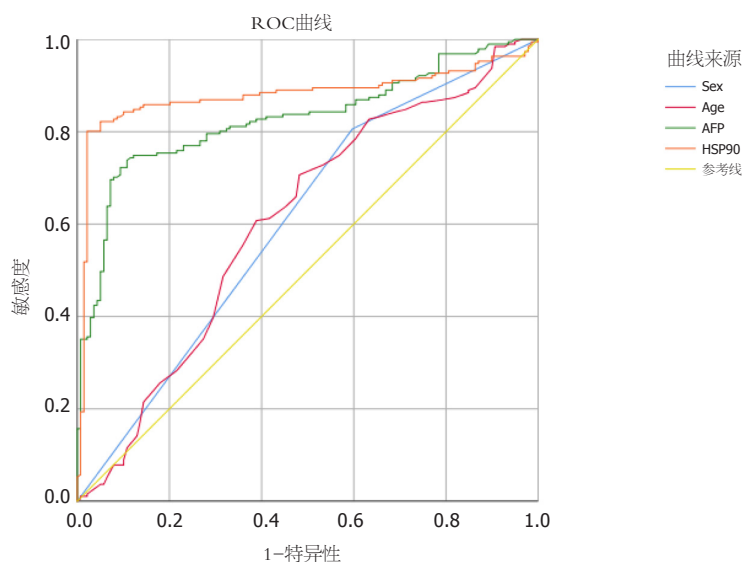


图 2 纳入实验人群中HSP90、AFP及性别、年龄对于肝细胞癌诊断的ROC曲线图. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白.

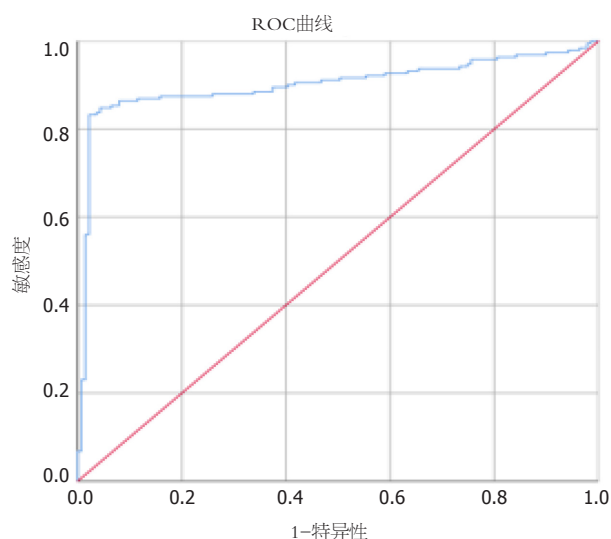


图 3 新型诊断模型以性别、AFP、HSP90作为联合诊断的ROC曲线图. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白.

发生HCC, AFP的诊断及筛查价值很差^[14].

近年来, 随着肿瘤基因组学和蛋白质组学的发展, 肝细胞癌诊断标志物的研究越来越多, 目前广泛研究新型肝细胞癌标志物包括甲胎蛋白异质体(culinaris agglutinin A-reactive fraction of AFP, AFP-L3), 高尔基体蛋白73(protein 73, GP73), 脱- γ -羧基-凝血酶原(des- γ -carboxy-prothrombin, DCP), 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等. 然而上述血清标志物在研究中均发现存在敏感性不足的问题, 尚不能替代甲胎蛋白成为肝癌血清学诊断的指标. 研究证明, 与常用的肿瘤生物标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen21-1, CYFRA21-1)(肺癌)及AFP(肝癌)等相比, HSP90是一种更准确的诊断

生物标志物^[15]. Sun等^[16]使用差异蛋白质组学及酶联免疫吸附法分析证实HSP90对肝细胞癌的早期诊断和预后有一定意义. Fu等^[17]在一项大样本、多中心临床试验中, 发现HSP90诊断HCC的灵敏度可达92.7%, 特异度为91.3%, 提示HSP90在诊断AFP阴性的HCC中有较高价值.

肝癌的特点是男性发病率高于女性. 肝癌的男女发病率在2:1到4:1之间变化. 性别是肝癌的一个危险因素^[18]. 本研究发现性别与HCC发生的相关性较年龄更为显著. 因此, 在血清学评估患者肝细胞癌发生率时, 应当将性别纳入评估范围, 这样较单一使用AFP数值评估具有更高的可信度. 先前研究证明肝硬化患者和肝癌患者的AFP明显高于健康对照组. 此外, HCC患者的AFP明显高于非HCC患者^[19]. 然而, 本研究发现, AFP的假阴性

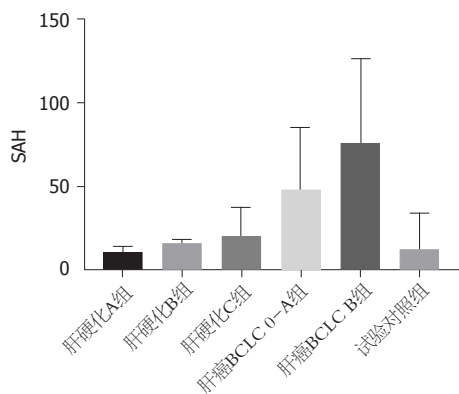


图4 SAH(Sex, AFP, HSP90)联合诊断在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(HCC BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化。肝硬化组(A B C): 肝硬化Child-Pugh分期; HCC(BCLC 0-A B): 肝细胞癌巴塞罗那分期。HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌。

率较高, 纳入肝细胞癌早期组(BCLC 0-A期)140位患者中111位患者AFP阴性(cut-off值为7 ng/mL); 肝细胞癌中期组(BCLC B期)51位患者中6位患者AFP阴性(cut-off值为7 ng/mL)。同时, HSP90作为新型肝细胞癌血清学标志物, 本研究中, 其对于HCC的敏感度为82.5%, 特异度为70.4%, 准确率为79.1%, 相对于AFP有着独特的优势, 但特异度较AFP稍低。本文旨在通过建立诊断模型, 联合AFP、HSP90和性别指标, 最大程度提高HCC诊断准确率, 运用新的截断值量化患者罹患HCC风险。

本研究通过回顾性收集来自陕西省人民医院的肝硬化及肝细胞癌患者HSP90和AFP数值, 通过分组比较肝硬化早、中、晚期及肝细胞癌早期和中期组中HSP90和AFP浓度差别, 可得出HSP90和AFP对于肝细胞癌早期诊断都有一定的价值, 从两种标志物联合提高诊断价值为切入点, 应用逐步回归方法筛选诊断效能较高的联合检测模型, 纳入该预测模型的指标是AFP、HSP90、性别、年龄, 被剔除的模型是年龄、ALT、AST。将新型HCC诊断模型命名为SAH(Sex, AFP and HSP90)。

如图3, 图4, SAH作为HCC单独诊断的ROC曲线, 其AUC为0.901, 截断值(约登指数最大值)为0.614, 对应灵敏度为87.8%, 特异度为76.8%; 相较于AFP或HSP90, SAH联合诊断不仅提高了诊断灵敏度, 同时也有较高的特异度, 亚组分析中随着SAH数值变化较AFP或HSP90单一数值变化更有阶段性并更显著。因此对于肝细胞癌的早期诊断具有临床意义。

随着HCC的早期诊断技术的发展, AFP呈阴性或低浓度的病例不断增多, 为了提高HCC的诊断价值, 联合其他肿瘤标志物诊断成为提高HCC诊断价值成为目前可行的方法^[20]。本研究证明AFP对于肝细胞癌早期诊断的准确率较低, 假阴性率较高, 通过回归分析建立诊断HCC模型证明HSP90可提高AFP阴性的肝细胞癌早期诊

断价值, 对于HCC的早期诊断具有重要意义。

4 结论

研究表明, 与肝硬化及健康对照组患者相比, 肝细胞癌患者的HSP90水平显著升高。与AFP相比, HSP90对于肝细胞癌的诊断灵敏度更高。应用回归获得的预测模型诊断HCC时, 敏感性显著提高。故此, AFP、HSP90联合检测效果优于AFP单独检测, 能够提高肝癌早期诊断率。

本次研究存在一些局限性, 例如数据来源于单中心, 样本量较小, 没有考虑地域及人种差异。因此, 需要更深入、更严格的设计、大样本量、不同病因和多个协作中心的研究。

文章亮点

实验背景

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对于肝细胞癌诊断的准确率逐年降低, 新型肝细胞癌诊断标志物研究深入, 新老血清标志物的联合诊断成为提高诊断价值的重要方法。

实验动机

热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)与AFP联合诊断提高肝细胞癌诊断率。

实验目标

通过构建诊断模型, 得出联合诊断可提高诊断敏感性和特异性。

实验方法

利用SPSS构建肝细胞癌新型诊断模型, 得出诊断公式以证明联合诊断可提高诊断价值。

实验结果

AFP联合HSP90的肝细胞癌诊断灵敏度和特异度较二者单一诊断有了显著提升。

实验结论

新型诊断模型利用联合诊断公式有效提高了肝细胞癌诊断敏感性和特异性, 对提高肝细胞癌诊断价值有更重要意义。

展望前景

本研究构建的新型肝细胞癌诊断模型可较少增加诊断成本的同时, 极大提高诊断准确率, 未来可通过多中心研究归纳统计结果, 对结果的危险程度分级, 对肝细胞癌的极早期诊断做出贡献。

5 参考文献

- Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491.e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065.]
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262.]
- Trevisani F, Garuti F, Neri A. Alpha-fetoprotein for Diagnosis, Prognosis, and Transplant Selection. *Semin Liver Dis* 2019; 39: 163-177 [PMID: 30849784 DOI: 10.1055/s-0039-1677768.]
- Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouflis G, Garmpi A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5282-5294 [PMID: 28839428 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5282]
- Ocker M. Biomarkers for hepatocellular carcinoma: What's new on the horizon? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3974-3979 [PMID: 30254402 DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.3974]
- Li W, Tsen F, Sahu D, Bhatia A, Chen M, Multhoff G, Woodley DT. Extracellular Hsp90 (eHsp90) as the actual target in clinical trials: intentionally or unintentionally. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013; 303: 203-235 [PMID: 23445811 DOI: 10.1016/B978-0-12-407697-6.00005-2]
- Streicher JM. The Role of Heat Shock Proteins in Regulating Receptor Signal Transduction. *Mol Pharmacol* 2019; 95: 468-474 [PMID: 30670482 DOI: 10.1124/mol.118.114652.]
- 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 徐京杭, 韩莹, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2408-2425
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2019年版). 中国临床医学 2020; 27: 140-160
- Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616 [PMID: 19231618 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60381-0]
- Worland T, Harrison B, Delmenico L, Dowling D. Hepatocellular Carcinoma Screening Utilising Serum Alpha-Fetoprotein Measurement and Abdominal Ultrasound Is More Effective than Ultrasound Alone in Patients with Non-viral Cirrhosis. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 476-480 [PMID: 28920172 DOI: 10.1007/s12029-017-0006-y]
- Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Larrey D, De Ledinghen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Riachi G, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Thabut D, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Nguyen-Khac E, Bernard-Chabert B, Zucman D, Di Martino V, Sutton A, Letouze E, Imbeaud S, Zucman-Rossi J, Audureau E, Roudot-Thoraval F, Nahon P; ANRS CO12 CirVir Group. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology* 2018; 155: 431-442.e10 [PMID: 29729258 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.027.]
- Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, Kariyama K, Morita M, Nouse K, Toyoda H, Tada T, Ochi M, Murakami T, Izumoto H, Ueki H, Kitahata S, Aibiki T, Okudaira T, Yamago H, Iwasaki R, Tomida H, Miyamoto Y, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Kishida M, Ninomiya T, Michitaka K. Proposed a simple score for recommendation of scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma after Direct Acting Antivirals: multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 436-441 [PMID: 29996177 DOI: 10.1111/jgh.14378.]
- 安松林, 肖汀, 冯林, 郭宏林, 荣维洪, 王黎明, 吴凡, 冯莉, 吴健雄. 甲胎蛋白阴性与甲胎蛋白阳性肝细胞癌基因表达谱差异研究. 中华普通外科杂志 2016; 31: 411-414
- Wang X, Song X, Zhuo W, Fu Y, Shi H, Liang Y, Tong M, Chang G, Luo Y. The regulatory mechanism of Hsp90alpha secretion and its function in tumor malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 21288-21293 [PMID: 19965370 DOI: 10.1073/pnas.0908151106.]
- Sun Y, Zang Z, Xu X, Zhang Z, Zhong L, Zan W, Zhao Y, Sun L. Differential proteomics identification of HSP90 as potential serum biomarker in hepatocellular carcinoma by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1423-1433 [PMID: 20480028 DOI: 10.3390/ijms11041423]
- Fu Y, Xu X, Huang D, Cui D, Liu L, Liu J, He Z, Liu J, Zheng S, Luo Y. Plasma Heat Shock Protein 90alpha as a Biomarker for the Diagnosis of Liver Cancer: An Official, Large-scale, and Multicenter Clinical Trial. *EBioMedicine* 2017; 24: 56-63 [PMID: 28939487 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.007.]
- Rich NE, Murphy CC, Yopp AC, Tiro J, Marrero JA, Singal AG. Sex disparities in presentation and prognosis of 1110 patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 701-709 [PMID: 32598091 DOI: 10.1111/apt.15917.]
- 李鹏, 翟云, 刘晖, 吕福东, 李宁, 丁惠国. 血清AFP、GPC3、VEGF、IGF-II 单独及联合检测对原发性肝细胞癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2702-2706
- Kim KA, Lee JS, Jung ES, Kim JY, Bae WK, Kim NH, Moon YS. [Usefulness of serum alpha-fetoprotein (AFP) as a marker for hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C virus related cirrhosis: analysis of the factors influencing AFP elevation without HCC development]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 321-326 [PMID: 17132920]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



咧噪美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科 江西省萍乡市 337000

吴灶璇, 研究方向为急性胰腺炎的防治。

作者贡献分布: 此课题由王桂良副主任医师设计; 病例收集由邱萍、龚敏、李兴、文剑波完成; 研究过程及文章初稿写作由吴灶璇完成; 文章修订由王桂良副主任医师完成。

通讯作者: 王桂良, 博士, 副主任医师, 337000, 江西省萍乡市安源区武功山中大道萍乡市人民医院, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科。guiliangwang@126.com

收稿日期: 2021-03-29

修回日期: 2021-04-25

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-08

Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis

Zao-Xuan Wu, Gui-Liang Wang, Ping Qiu, Min Gong, Xing Li, Jian-Bo Wen

Zao-Xuan Wu, Gui-Liang Wang, Ping Qiu, Min Gong, Xing Li, Jian-Bo Wen, Department of Gastroenterology, Southern Medical University Affiliated Pingxiang Hospital, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Gui-Liang Wang, PhD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Southern Medical University Affiliated Pingxiang Hospital, No. 8 Wugong Shanzhong Dadao, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. guiliangwang@126.com

Received: 2021-03-29

Revised: 2021-04-25

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-08

Abstract BACKGROUND

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a widely used minimally invasive technique for the diagnosis and treatment of biliary and pancreatic disorders. However, some patients may suffer post-ERCP pancreatitis (PEP). Somatostatin and indomethacin are the classical drugs for the prevention of PEP. There is still controversy over the use of somatostatin and indomethacin, alone or in combination, in this context.

AIM

To investigate the selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for PEP.

METHODS

A prospective analysis was performed on 729 patients at high risk for PEP at our hospital from January 2017 to December 2020. They were randomly divided into four groups according to factorial design: Placebo group, indomethacin group, somatostatin group, and indomethacin + somatostatin group. Hyperamylasemia, PEP, visual analogue scale (VAS) score, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-8 concentrations, and the incidence of side effects were compared among the four groups.

RESULTS

Compared with the placebo group, the incidence of PEP, hospitalization cost, and length of hospital stay showed no significant difference, but the incidence of hyperamylasemia, VAS score within 6 h after operation, and the TNF- α , IL-6 and IL-8 concentrations significantly decreased in the indomethacin group. Compared with the placebo group or indomethacin group, hospitalization cost, hospitalization time, the incidence of hyperamylasemia, the incidence of

PEP, VAS score at 6 h, 12 h, and 24 h after operation, and the TNF- α , IL-6, and IL-8 concentrations after operation significantly decreased in the somatostatin group. Compared with the indomethacin + somatostatin group, the cost of hospitalization, length of hospitalization, incidence of hyperamylase blood, incidence of PEP, VAS score at 6 h, 12 h and 24 h after operation, and the TNF- α , IL-6 and IL-8 concentrations after operation significantly decreased in the indomethacin + somatostatin group. Compared with the somatostatin group, the incidence of PEP, hospitalization cost, and length of hospital stay in the indomethacin + somatostatin group showed no significant difference, but the incidence of hyperamylasemia, VAS score, and TNF- α , IL-6, and IL-8 concentrations within 6 h after operation significantly decreased. The VAS and TNF- α , IL-6, and IL-8 concentrations at 12 h to 24 h after operation showed no statistically significant differences.

CONCLUSION

For patients at high risk for PEP, indomethacin can reduce the incidence of postoperative hyperamylasemia and improve the quality of life of patients in a short period of time. It is suitable for patients undergoing simple, short-duration ERCP procedure with expected mild postoperative abdominal pain. Somatostatin can reduce the incidence of postoperative hyperamylasemia, improve the patients' quality of life and the incidence of PEP over a long period of time, and reduce the cost of hospitalization. It is suitable for patients with complicated, long-duration ERCP operation with expected severe postoperative abdominal pain. The combination of indomethacin and somatostatin has a synergistic effect in reducing the incidence of hyperamylasemia and improving patients' quality of life within 6 h after operation, and it is suitable for patients with more complicated, longer-duration ERCP operation with expected severe and longer postoperative abdominal pain.

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

Key Words: ERCP; Indomethacin; Somatostatin; Pancreatitis

Citation: Wu ZX, Wang GL, Qiu P, Gong M, Li X, Wen JB. Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1222-1229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1222.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1222>

摘要

背景

内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术是一项广泛且重要的诊治胆道及其胰腺微创技术, 但部分患者会在术后出现胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP). 生长抑素和吗啡

美辛预防PEP的经典药物, 学者们对生长抑素、吗啡美辛单用或联用仍存在争议.

目的

探讨吗啡美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应证及其对高风险ERCP患者PEP的预防作用.

方法

前瞻性分析2017-01/2020-12我院行高风险ERCP治疗的患者729例, 按析因设计随机分为4组: 空白组; 吗啡美辛组; 生长抑素组; 吗啡美辛+生长抑素组. 分析4组ERCP术后高淀粉酶血症、PEP、术后6 h、12 h、24 h VAS疼痛评分、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)、IL-8浓度和副反应发生率.

结果

与空白对照组比较, 吗啡美辛组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低. 与空白对照组和吗啡美辛组比较, 生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h各时间点VAS疼痛评分及术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低. 与吗啡美辛组比较, 吗啡美辛+生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h时间点VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低. 与生长抑素组比较, 吗啡美辛+生长抑素组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 但高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 而术后12 h至24 hVAS、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度比较差异无统计学意义.

结论

对于高风险ERCP患者, 吗啡美辛能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善短时间内的患者生活质量, 适合于ERCP操作过程较简单、时间较短、预计术后腹痛程度较轻、时间较短的患者. 生长抑素能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善较长时间内的患者生活质量和PEP发生率, 降低住院成本, 适合于ERCP操作过程较复杂、时间较长、预计术后腹痛程度较重、时间较长的患者. 二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用, 适合于ERCP操作过程更复杂、操作时间更长、预计术后腹痛程度更重的患者.

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

关键词: 内镜逆行性胰胆管造影; 吗啡美辛; 生长抑素; 术后胰腺炎

核心提要: 探讨吗啡美辛、生长抑素单用或联用对高风险内镜逆行性胰胆管造影患者术后胰腺炎的预防作用。729例患者分为空白组、吗啡美辛组、生长抑素组、吗啡美辛+生长抑素组。分析4组术后高淀粉酶血症、术后胰腺炎、术后VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6、IL-8浓度和副反应发生率。吗啡美辛组6 h内VAS疼痛评分、各炎症因子浓度均显著性降低。生长抑素组高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后VAS疼痛评分及术后各炎症因子浓度均显著性降低。二者联用在术后6 h内效果增加。

文献来源: 吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波. 吗啡美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应证及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1222-1229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1222.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1222>

0 引言

内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术是一项广泛应用的、重要的微创技术, 可有效诊治胆总管结石、胰腺癌、胆管狭窄、胆管肿瘤等胆胰疾病, 其主要并发症有十二指肠出血或穿孔、术后胰腺炎(Post-ERCP pancreatitis, PEP)、高淀粉酶血症、胆道感染、脓毒血症等, 其中PEP较为常见^[1]。大部分学者认为对于低风险PEP患者不需给予药物预防, 对于高风险PEP患者, 需要给予药物预防。对于PEP的药物预防, 主要是两大类药物: 蛋白酶抑制剂(生长抑素、乌司他丁、奥曲肽、加贝酯和奈莫司他等)^[2]; 非甾体类抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)(吗啡美辛、双氯芬酸和布洛芬等)^[3]。生长抑素和吗啡美辛分别是这两类药物的最典型、应用最广的药物^[4]。学者们对生长抑素和吗啡美辛预防PEP的效果仍存在争议, 二者是否能联用, 尚无相关研究。本研究采用析因设计, 应用随机对照研究方法, 将吗啡美辛和生长抑素单用或联用分析对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用及生活质量的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 对象: 前瞻性分析2017-01/2020-12我院行高风险ERCP治疗的患者, 包括胆总管结石、恶性胆道狭窄、良性胆道狭窄、慢性胰腺炎、SOD以及不明原因等, 患者在术前无感染征象, 未使用抗生素, 肿瘤患者未给予化疗药物。高风险组诊断标准: (1)困难插管(插管时间大于15 min或 ≥ 10 次插管未成功); (2)导丝反复进入胰管(≥ 3 次); (3)导丝胰管占据法, 辅助胆管插管; (4)经胰管括约肌切开者; (5)胆管巨大结石(≥ 2 cm), 需碎石后进一步取石者; (6)造影剂导致胰管显影者; (7)括约肌

功能障碍者; (8)行内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)者^[5]。本研究经南方医科大学附属萍乡医院伦理委员会批准, 所有患者及其家属均签署知情同意书。研究对象盲, 根据随机数字表法将患者随机分为4组: 空白对照组; 吗啡美辛组; 生长抑素组; 吗啡美辛+生长抑素组。排除标准: (1)既往曾行EST患者; (2)术前2 wk发生过急性胰腺炎者; (3)术前血清淀粉酶异常或影像学检查提示胰腺异常者; (4)术前有感染征象患者。采用定性反应资料的样本估计法估计样本量, 计算公式为: $n = \pi_0(1-\pi_0)[(\mu_\alpha + \mu_\beta)/\delta]^2$ 。

式中 π_0 为已知的总体率, $\delta = \pi_1 - \pi_0$, 其中 π 为预期试验结果的总体率。4组患者年龄、性别比例、病因构成比例无统计学差异(见表1)。

1.2 方法 采取2 $\times$ 2析因设计, A因素(吗啡美辛)和B因素(生长抑素)各有两个水平: 用(+)和不用(-), 共4组: 空白组; 吗啡美辛组; 生长抑素组; 吗啡美辛+生长抑素组。空白组: 给予补液、抗生素预防感染、质子泵抑制剂抑酸等普通治疗; 吗啡美辛组: 普通治疗的基础上, ERCP术前30 min给予吗啡美辛(北京双吉医药有限公司) 0.1 g塞肛; 生长抑素组: 普通治疗的基础上, ERCP术前6 h给予生长抑素(武汉华龙生物制药有限公司, 批号H20059187) 0.25 mg静脉推注, 术后继续给予生长抑素0.25 mg/h持续泵入12 h; 吗啡美辛+生长抑素组: 普通治疗的基础上, ERCP术前6 h给予生长抑素(武汉华龙生物制药有限公司, 批号H20059187) 0.25 mg静脉推注, 术前30 min予吗啡美辛0.1 g塞肛, 术后继续给予生长抑素0.25 mg/h持续泵入12 h。

高淀粉酶血症和PEP的诊断标准: (1)高淀粉酶血症诊断标准: 血淀粉酶增高 $\geq$ 正常3倍, 临床无腹痛症状; (2)PEP诊断标准: ERCP术后血淀粉酶 $\geq$ 正常测定值3倍, 并伴有持续腹痛者、白细胞计数升高且CT检查见胰腺肿胀和周围渗出甚至胰腺组织液化、坏死等变化^[6]。

观察指标: 分别统计4组的住院成本、住院时间。采用VAS评分^[7]对患者术后6、12、24 h腹胀、腹痛程度进行评价。采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司BS-480全自动生化分析仪分析术前、术后6 h血淀粉酶浓度。采用酶联免疫吸附法(ELISA) (酶标仪为美国Bio-Rad公司产品)测定术前、术后6 h以及术后24 h血清中TNF- α 、IL-6、IL-8 (试剂盒为美国R&D公司产品)浓度。

观察不良反应和并发症的发生率: 生长抑素不良反应主要表现为恶心、呕吐, 吗啡美辛的主要副作用是冷汗、虚脱。计算不良反应和并发症的发生率。

统计学处理 使用SPSS 19.0统计软件进行统计分析, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 正态分布且方差齐的计量资料采用2 $\times$ 2析因设计多因素方差分析, 组间两两比较采用LSD法, 交互效应图表示是否有交互作用。

表 1 4组患者基本资料比较

组别	男/女	病因				SOD	不明原因
		胆总管结石	恶性胆道狭窄	良性胆道狭窄	慢性胰腺炎		
空白对照	66/58	52	22	12	12	14	12
吗啡美辛	114/98	98	35	24	23	16	16
生长抑素	98/85	74	32	26	27	14	10
联合	112/98	96	33	27	25	11	18
χ^2		1.637					
P		0.651					

偏态分布、正态分布但方差不齐的计量资料和等级资料采用非参数检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者住院成本、住院时间、高淀粉酶血症和PEP发生率比较 4组住院成本比较, 吗啡美辛组与空白对照组差异无统计学意义, 吗啡美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义; 4组住院时间比较, 吗啡美辛组与空白对照组差异无统计学意义, 吗啡美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义; 4组高淀粉酶血症发生率比较, 吗啡美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义; 吗啡美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义; 吗啡美辛+生长抑素组较生长抑素组降低, 差异有统计学意义; 4组PEP发生率比较, 吗啡美辛组与空白对照组差异无统计学意义, 吗啡美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义, 吗啡美辛+生长抑素组或生长抑素组较吗啡美辛组降低, 差异有统计学意义, 吗啡美辛+生长抑素组与生长抑素组差异无统计学意义(结果见表2)。

2.2 4组患者VAS疼痛评分比较 组内分析, 4组炎症因子比较, 4组ERCP术后VAS均较术前均显著升高, 4组术后6 h、12 h、24 h VAS均依次降低。组间分析, 吗啡美辛组、生长抑素组、吗啡美辛组+生长抑素组均较空白对照组同时点VAS均显著性降低, 生长抑素组或吗啡美辛组+生长抑素组均较吗啡美辛组同时时间点的VAS均显著性降低, 吗啡美辛组+生长抑素组较生长抑素组的术后6 h VAS显著性降低, 而吗啡美辛组+生长抑素组与生长抑素组的术后12 h至24 h VAS浓度比较差异无统计学意义(结果见表3)。

2.3 4组患者炎症因子比较 组内分析, 4组炎症因子比较, 4组ERCP术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均较术前均显

著升高, 4组术后6 h、12 h、24 h TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均依次降低。组间分析, 吗啡美辛组、生长抑素组、吗啡美辛组+生长抑素组均较空白对照组同时时间点的TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 生长抑素组或吗啡美辛组+生长抑素组均较吗啡美辛组同时时间点的TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 吗啡美辛组+生长抑素组较生长抑素组的术后6 h TNF- α 、IL-6和IL-8浓度显著性降低, 而吗啡美辛组+生长抑素组与生长抑素组的术后12 h至24 h TNF- α 、IL-6和IL-8浓度比较差异无统计学意义(结果见表4)。

2.4 4组副反应发生率比较 4组副反应发生率比较, 吗啡美辛+生长抑素组或生长抑素组或吗啡美辛组较空白对照组升高, 差异有统计学意义; 吗啡美辛组与生长抑素组差异无统计学意义; 吗啡美辛+生长抑素组较吗啡美辛或生长抑素组升高, 差异有统计学意义(结果见表5)。

3 讨论

随着人们生活水平提高, 饮食结构也发生了很大改变, 高盐、高脂、烟、酒等的消费增加, 导致胆道和胰腺疾病增加, ERCP术是诊断和治疗胆道和胰腺疾病的有效技术, 但是有少数患者发生术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎^[8]。ERCP术后胰腺炎发生的原因有: (1)电切刀切开十二指肠乳头肌时产生热损伤; (2)导管进入胆总管损伤乳头及胰管括约肌; (3)电凝止血导致热灼伤; (4)球囊扩张胆总管导致胆总管水肿、损伤; (5)碎石器碎石导致胆管水肿、损伤; (6)残留结石导致梗阻; (7)导丝或造影剂进入胰管; (8)上消化道细菌随导管或导丝进入胆管或胰管^[9]。上述因素损伤后引发级联反应, 蛋白水解酶、淀粉酶、脂肪酶释放, 导致胰腺自身消化、腺泡分泌, 炎症因子释放, 进一步导致急性胰腺炎^[10]。

近年来, 国内外大量学者对吗啡美辛预防PEP做了大量研究, 但是争议很大, 虽然有一些高质量的文献证明吗啡美辛预防PEP有效^[11,12], 但是也有很多高质量的文献证明无效^[13,14]。生长抑素能预防PEP的观点已基本被全

表 2 4组患者住院成本、住院时间、高淀粉酶血症及术后胰腺炎发生率比较

组别	例数	住院成本(万元)	ERCP后住院时间	高淀粉酶血症(n, %)	PEP (n, %)
空白对照	124	1.75 ± 0.17	10.7 ± 1.4	60 (48.4)	24 (19.3)
吗啡美辛	212	1.72 ± 0.16 ^a	10.7 ± 1.4 ^a	63 (29.7) ^a	38 (17.9) ^a
生长抑素	183	1.18 ± 0.13 ^{ab}	4.5 ± 0.8 ^{ab}	19 (10.4) ^{ab}	11 (6.0) ^{ab}
联合	210	1.17 ± 0.12 ^{abc}	4.4 ± 0.8 ^{abc}	10 (4.7) ^{abc}	11 (5.2) ^{abc}
χ^2/F		553.017	559.119	112.005	29.572
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与空白对照比较, ^a*P*<0.05;与吗啡美辛组比较, ^b*P*<0.05; 与生长抑素组比较, ^c*P*<0.05. ERCP: 内镜逆行性胰胆管造影; PEP: 术后胰腺炎.

表 3 4组患者VAS疼痛评分比较

组别	VAS疼痛评分		
	6 h	12 h	24 h
空白对照	8.09 ± 0.82	4.69 ± 0.52	2.98 ± 0.63
吗啡美辛	5.97 ± 0.67 ^a	4.67 ± 0.60 ^a	2.98 ± 0.68 ^a
生长抑素	4.79 ± 0.72 ^{ab}	2.98 ± 0.64 ^{ab}	2.00 ± 0.59 ^{ab}
联合	3.01 ± 0.72 ^{abc}	2.93 ± 0.65 ^{ab}	1.97 ± 0.68 ^{ab}
χ^2/F	553.27 (χ^2)	504.945 (χ^2)	149.262 (<i>F</i>)
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

与空白对照比较, ^a*P*<0.05; 与吗啡美辛组比较, ^b*P*<0.05; 与生长抑素组比较, ^c*P*<0.05.

表 4 4组患者4组炎症因子比较(pg/mL)

组别	时间点	TNF- α	IL-6	IL-8
空白对照	术前	44.3 ± 5.7	19.2 ± 3.9	18.3 ± 3.2
	术后6 h	485.9 ± 38.3 ^a	372.8 ± 27.9 ^a	423.2 ± 35.3 ^a
	术后12 h	408.2 ± 38.9 ^{ab}	322.4 ± 26.9 ^{ab}	348.3 ± 33.2 ^{ab}
	术后24 h	389.3 ± 18.9 ^{abc}	316.3 ± 26.4 ^{abc}	323.2 ± 26.2 ^{abc}
吗啡美辛	术前	42.9 ± 4.8	23.3 ± 3.7	19.6 ± 2.9
	术后6 h	427.2 ± 34.1 ^{ad}	352.9 ± 33.2 ^{ad}	382.3 ± 32.1 ^{ad}
	术后12 h	282.2 ± 21.8 ^{abd}	245.7 ± 22.1 ^{abd}	254.1 ± 23.2 ^{abd}
	术后24 h	259.3 ± 20.3 ^{abcd}	223.1 ± 19.2 ^{abcd}	231.9 ± 22.1 ^{abcd}
生长抑素	术前	43.9 ± 4.8	22.4 ± 4.6	20.4 ± 3.9
	术后6 h	418.5 ± 44.2 ^{ade}	336.9 ± 32.6 ^{ade}	214.5 ± 12.5 ^{ade}
	术后12 h	206.8 ± 25.2 ^{abde}	145.2 ± 23.6 ^{abde}	106.6 ± 7.7 ^{abde}
	术后24 h	85.3 ± 8.6 ^{abcde}	63.9 ± 15.7 ^{abcde}	40.3 ± 6.3 ^{abcde}
联合	术前	32.1 ± 3.4	25.3 ± 4.1	22.4 ± 3.5
	术后6 h	352.2 ± 40.1 ^{adef}	275.7 ± 32.6 ^{adef}	174.6 ± 10.5 ^{adef}
	术后12 h	199.2 ± 16.3 ^{abde}	143.3 ± 15.3 ^{abde}	102.1 ± 5.2 ^{abde}
	术后24 h	83.9 ± 7.2 ^{abcde}	61.3 ± 5.2 ^{abcde}	39.3 ± 4.2 ^{abcde}

组内分析, 与术前比较, ^a*P*<0.05; 组内分析, 与术后6 h比较, ^b*P*<0.05; 组内分析, 与术后12 h比较, ^c*P*<0.05; 组间分析, 与空白对照组同时间点比较, ^a*P*<0.05; 组间分析, 与吗啡美辛组同时间点比较, ^a*P*<0.05; 组间分析, 与生长抑素组同时间点比较, ^a*P*<0.05.

表 5 4组患者副反应发生率比较(n, %)

组别	例数	副反应		
		眩晕	恶心呕吐	脸红
空白对照	124	0	0	0
吗啡美辛	212	6(2.83) ^a	8(3.77) ^a	12(5.66) ^a
生长抑素	183	7(3.83) ^{ab}	9(4.92) ^{ab}	0 ^{ab}
联合	210	16(7.62) ^{abc}	20(9.52) ^{abc}	15(7.14) ^{abc}
χ^2		13.168	16.010	24.048
<i>P</i>		0.004	0.001	<0.001

与空白对照比较, ^a*P*<0.05; 与吗啡美辛组比较, ^b*P*<0.05; 与生长抑素组比较, ^c*P*<0.05。

球学者认可并写进指南。

目前国外尚无联合应用生长抑素和吗啡美辛预防性治疗PEP的研究, 国内有少数学者研究了联合用药的疗效。2018年蒋鹏等研究了生长抑素联合吗啡美辛预防性治疗PEP的效果及对血清淀粉酶水平的影响, 证实生长抑素联合吗啡美辛能够有效预防PEP、改善患者临床症状、疗效优于单独给予吗啡美辛治疗^[15]。2019年黎涛研究了吗啡美辛联合生长抑素对PEP的预防作用及对血清淀粉酶的影响, 证实吗啡美辛联合生长抑素能有效降低PEP的发生率、降低血清淀粉酶水平且优于单用生长抑素^[16], 但此类研究有很多不足之处: (1)样本量不多; (2)设计存在缺陷, 未采用析因设计, 不能判断是单独作用还是联合作用; (3)统计方法使用不当; (4)发表的期刊档次不高, 没有核心期刊支持。因此所得出的结论尚需进一步验证。

本研究采用析因设计, 根据ERCP术前和术后用药方案, 将患者分为空白组, 吗啡美辛组, 生长抑素组和吗啡美辛+生长抑素组, 结果发现, 与空白对照组比较, 吗啡美辛组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 说明吗啡美辛不能降低PEP发生率, 不能降低住院成本和住院时间, 但能降低高淀粉酶血症发生率, 降低术后6 h内腹痛, 其作用机制考虑吗啡美辛能通过抑制前列腺素合成, 抑制白细胞聚集, 减少缓激肽形成, 抑制血小板凝集等发挥消炎作用, 但半衰期只有4.5 h^[17], 所以吗啡美辛组在ERCP术后6 h内VAS疼痛评分及炎症因子降低, 但6 h后未能进一步降低。与空白对照组和吗啡美辛组比较, 生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h各时间点VAS疼痛评分浓度及术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 说明生长抑素能降低高淀粉酶血症发生率, 降低术后腹痛、降低属于炎症因子, 改善生活质量, 减

少住院时间从而减少住院时间, 其作用效果较吗啡美辛好, 作用时间较吗啡美辛长。与吗啡美辛组比较, 吗啡美辛+生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h时间点VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低; 与生长抑素组比较, 吗啡美辛+生长抑素组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 但高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 而术后12 h至24 h VAS、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度比较差异无统计学意义。说明吗啡美辛和生长抑素在降低术后6 h腹痛, 降低炎症因子等方面, 能其协同作用。PEP的发生机制非常复杂, 涉及到转录因子(如NF- κ B)调控促炎细胞分泌黏附因子、凋亡相关基因的表达、Caspase的活化、细胞因子参与炎症活动、激活白细胞黏附分子参与细胞免疫反应、Ca²⁺胰酶颗粒的释放、P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活等^[18], 而吗啡美辛起的作用比较单一, 半衰期短, 不能对PEP的发病环节起到有效阻断作用, 所以吗啡美辛能降低ERCP术后高淀粉酶血症发生率, 但不能降低PEP发生率。生长抑素能抑制Oddi括约肌收缩, 抑制Toll受体和NF- κ B的活性, 抑制炎症因子释放, 促进血管收缩, 抑制迷走神经兴奋从而减少胰酶和胰液的分泌预防胰腺炎的发生^[19,20]。本研究采用术前6 h静脉注射一次生长抑素, 术后持续泵入的方案, 由于术前应用生长抑素能舒张Oddi括约肌, 减轻了ERCP的插管难度, 缩短了插管时间, 也减少了插管造成的乳头水肿, 保持了ERCP术后胰管流出道通畅的作用, 术后能促进胆汁和胰液排出, 从而降低了胰管内和胰腺实质内的压力, 亦缩短了胰腺组织与活性酶的接触, 减少了胰腺损伤, 从而减少了ERCP术后疼痛和PEP的发生。由于吗啡美辛半衰期短, 生长抑素与吗啡美辛联用后在6 h内对降低术后VAS疼痛评分、炎症因子和高淀粉酶血症和PEP能起交互作用, 但6 h后无交互作用。吗啡美辛和生长抑素的单用组和联用

组副作用发生率较空白对照组高, 但发生率均较低, 且症状轻微, 患者耐受良好, 说明2种药物安全性均较好。

4 结论

综上所述, 高风险ERCP患者, 吗啡美辛能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善短时间内的患者生活质量, 但不能降低PEP发生率, 适合于ERCP操作过程较简单、时间较短、预计术后腹痛程度较轻、时间较短的患者。生长抑素能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善较长时间内的患者生活质量和PEP发生率, 降低住院成本, 适合于ERCP操作过程较复杂、时间较长、预计术后腹痛程度较重、时间较长的患者。二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用, 而6 h后无交互作用, 适合于ERCP操作过程更复杂、操作时间更长、预计术后腹痛程度更重、时间更长的患者。

文章亮点

实验背景

内镜逆行性胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术是一项广泛且重要的诊治胆道及其胰腺微创技术, 但部分患者会在术后出现胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)。生长抑素和吗啡美辛预防PEP的经典药物, 学者们对生长抑素、吗啡美辛单用或联用仍存在争议。

实验动机

探讨吗啡美辛、生长抑素单用或联用对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防、住院时间、患者生活质量、炎症因子表达的影响。

实验目标

探讨吗啡美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应证及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用。

实验方法

按析因设计随机分为4组: 空白组; 吗啡美辛组; 生长抑素组; 吗啡美辛+生长抑素组。分析4组ERCP术后高淀粉酶血症、PEP、术后6 h、12 h、24 h VAS疼痛评分、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)、IL-8浓度和副反应发生率。

实验结果

与空白对照组比较, 吗啡美辛组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 高淀粉酶血症发生率和

术后6 h内VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低。吗啡美辛+生长抑素组高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度降低最明显。

实验结论

对于高风险ERCP患者, 吗啡美辛能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善短时间内的患者生活质量, 二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用。

展望前景

本研究发现, 对于高风险ERCP患者, 吗啡美辛和生长抑素二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用, 得出了一定的结论, 但后期仍需大样本前瞻性随机对照研究证明结论的稳定性。

5 参考文献

- Debnath CR, Ahmed N, Debnath MR, Amin MR, Akther T, Tarafder AJ, Ahmed SM, Zaman S, Debnath CJ. Study on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Mymensingh Med J* 2019; 28: 317-321 [PMID: 31086145]
- Zhang H, Cho J, Buxbaum J. Update on the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 428-440 [PMID: 30334143 DOI: 10.1007/s11938-018-0194-y]
- Sajid MS, Khawaja AH, Sayegh M, Singh KK, Philipose Z. Systematic review and meta-analysis on the prophylactic role of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1341-1349 [PMID: 26722616 DOI: 10.4253/wjge.v7.i19.1341]
- Qin X, Lei WS, Xing ZX, Shi F. Prophylactic effect of somatostatin in preventing Post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 372-378 [PMID: 26655132 DOI: 10.4103/1319-3767.167187]
- Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, Marek T, Baron TH, Hassan C, Testoni PA, Kapral C; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799-815 [PMID: 25148137 DOI: 10.1055/s-0034-1377875]
- Petrov MS. Revising the Atlanta classification of acute pancreatitis: festina lente. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1474-1475 [PMID: 20585993 DOI: 10.1007/s11605-010-1269-9]
- 郝双林, 田宝斌, 王玲, 高文华. VAS测痛法的临床初步评估. *中国医学科学院学报* 1994; 16: 397-399
- Elmunzer BJ. Preventing Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 725-736 [PMID: 26431600 DOI: 10.1016/j.giec.2015.06.006]
- Thiruvengadam NR, Kochman ML. Emerging Therapies to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 59 [PMID: 33188441 DOI: 10.1007/s11894-020-00796-w]
- Okuno M, Shiroko J, Taguchi D, Yamaguchi K, Takada J, Imai S, Sato H, Thanabashi S. The Effectiveness of the Rectal Administration of Low-dose Diclofenac for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis.

- Intern Med 2018; 57: 2289-2294 [PMID: 29607957 DOI: 10.2169/internalmedicine.0554-17]
- 11 Okuno M, Shiroko J, Taguchi D, Yamaguchi K, Takada J, Imai S, Sato H, Thanabashi S. The Effectiveness of the Rectal Administration of Low-dose Diclofenac for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Intern Med* 2018; 57: 2289-2294 [PMID: 29607957 DOI: 10.2169/internalmedicine.0554-17]
- 12 Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, Wang B, Nie Z, Lei T, Li X, Zhou W, Zhang L, Wang Q, Li M, Zhou Y, Liu Q, Sun H, Wang Z, Liang S, Guo X, Tao Q, Wu K, Pan Y, Guo X, Fan D. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2293-2301 [PMID: 27133971 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30310-5]
- 13 Del Olmo Martínez L, Velayos Jiménez B, Almaraz Gómez A. Rectal diclofenac does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive high-risk and low-risk patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 505-509 [PMID: 29667415 DOI: 10.17235/reed.2018.5259/2017]
- 14 Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Levy LC, Rockacy MJ, Hyder SM, Lacy BE, Bensen SP, Parr DD, Gardner TB. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911-7; quiz e19 [PMID: 26775631 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.040]
- 15 蒋鹏, 苏树英, 费凛, 许卓明, 蔡云峰. 吗啡美辛联合生长抑素预防ERCP术后胰腺炎. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 217-220 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.04.006]
- 16 黎涛, 赵平, 汤国彬, 王彩桦, 周丽梅. 吗啡美辛联合生长抑素对ERCP术后胰腺炎的预防作用. *现代生物医学进展* 2019; 19: 1533-1536 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.030]
- 17 Kwasigroch B, Escibano E, Morán MDC, Queralt J, Busquets MA, Estelrich J. Oil-in-water nanoemulsions are suitable for carrying hydrophobic compounds: Indomethacin as a model of anti-inflammatory drug. *Int J Pharm* 2016; 515: 749-756 [PMID: 27825866 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.016]
- 18 刘皋林, 金进. 新编治疗药理学. 人民卫生出版社, 2007; 第1版: 646-647
- 19 Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, Nie ZG, Han ST, Bie P, Tian DA, Ji M, Li ZS. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015; 47: 415-420 [PMID: 25590178 DOI: 10.1055/s-0034-1391227]
- 20 Zhao LN, Yu T, Li CQ, Lai Y, Chen QK. Somatostatin administration prior to ERCP is effective in reducing the risk of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients. *Exp Ther Med* 2014; 8: 509-514 [PMID: 25009610 DOI: 10.3892/etm.2014.1733]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按 ●、○、■、□、▲、△ 顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 ^a $P < 0.05$, ^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) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

吴静, 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 北京市 100050

王苗苗, 研究方向为消化道早癌探究。

基金项目: 消化道癌前疾病及早癌注册登记研究数据质控与质量监察, No.XXZ0105.

作者贡献分布: 吴静进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 对文章整体负责, 监督管理; 王沧海、宿慧、刘红进行论文的修改; 李莉、魏南、王沧海、郭春梅进行数据收集, 数据整理, 统计学处理, 王苗苗、王亚丹结果分析与解释, 撰写论文, 英文修订, 负责文章的质量控制及审校。

通讯作者: 吴静, 教授, 主任医师, 100000, 北京市西城区永安路95号, 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科. wujing64@hotmail.com

收稿日期: 2021-07-09

修回日期: 2021-08-26

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-08

Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review

Miao-Miao Wang, Ya-Dan Wang, Li Li, Jing Wu, Nan Wei, Cang-Hai Wang, Chun-Mei Guo, Hui Su, Hong Liu

Miao-Miao Wang, Ya-Dan Wang, Li Li, Nan Wei, Cang-Hai Wang, Chun-Mei Guo, Hui Su, Hong Liu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China

Jing Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Supported by: Quality Control and Quality Monitoring of Study Data of Precancerous Diseases and Early Cancer Registry of Digestive Tract, No. XXZ0105.

Corresponding author: Jing Wu, Professor, Chief Physician, 100050, Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital

Affiliated to Capital Medical University, No. 95 Yong'an Road, Xicheng District, Beijing 100050, China. wujing64@hotmail.com

Received: 2021-07-09

Revised: 2021-08-26

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-08

Abstract BACKGROUND

Autoimmune pancreatitis (AIP) is an immune-mediated disease characterized by pancreatic enlargement, lymphoplasmic cell infiltration, and storiform fibrosis. The pathogenesis is not clear, the epidemiological data in China is still limited, the clinical manifestations are mostly non-specific, and the onset is insidious. Therefore, summarizing the clinical characteristics and prognosis of the disease can guide its diagnosis and treatment in the future.

AIM

To analyze the clinical manifestation, serology, imaging features, diagnostic methods, and therapy of autoimmune pancreatitis (AIP).

METHODS

A retrospective study was conducted on 19 patients with AIP, who visited the Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University from January 2011 to May 2020. AIP was diagnosed according to the international consensus diagnostic criteria (ICDC) established at the 2010 Congress of the International Association of Pancreatology.

RESULTS

The sex ratio (male-to-female) was 16:3. The mean age was 71.0 ± 10.7 years. All of the cases met the diagnostic criteria for AIP type 1. The common symptoms in patients with AIP were obstructive jaundice, hyperglycemia, weight loss, anorexia, fatigue, and abdominal distension. Complications mostly involved the bile duct, lymph nodes, and thyroid

gland. IgG4 was increased in 16 patients, all higher than twice normal upper limit; bilirubin was increased in 11 patients; CA199 was increased significantly in 11 patients, but decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). Ultrasound can be used as a screening examination for AIP. CT and MRI were the most importantly used imaging modalities in AIP, and the typical signs were diffuse or local enlargement of the pancreas. EUS also had clinical diagnostic value. The majority of the patients (16/19) received glucocorticoid therapy, six of which were treated with immunosuppressive agents. Two cases were untreated. One case was misdiagnosed and underwent surgery. Most of the patients (14/16) who were treated with steroid had alleviated clinical symptoms and radiological signs, of whom one relapsed, and one died from unknown cause. There was no significant change in the two untreated patients during the follow-up period. One case died after surgery.

CONCLUSION

AIP is a rare clinical disease, and its clinical manifestations and serological indicators are not specific.

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

Key Words: Autoimmune pancreatitis; AIP; IgG4

Citation: Wang MM, Wang YD, Li L, Wu J, Wei N, Wang CH, Guo CM, Su H, Liu H. Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1230-1236

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1230.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1230>

摘要

背景

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是由免疫介导的,以影像学胰腺肿大、组织学淋巴浆细胞浸润伴席纹状纤维化为特征性表现的疾病,发病机制尚不明确,我国的流行病学资料尚不完善,临床表现多无特异性,起病隐匿。因此,总结该病的临床特点及预后情况可对今后的诊治起指导作用。

目的

旨在总结AIP的临床特征,提高临床医师对该病的认识。

方法

收集了2011-01/2020-05期间在首都医科大学附属北京世纪坛医院确诊为AIP的患者,共19例,对其进行回顾性分析。

结果

(1)一般情况: 19例患者中男女比例为16:3, 平均年龄

为(71.0±10.7)岁, 均符合1型AIP诊断标准; (2)临床表现: 常见的临床症状是梗阻性黄疸, 体重下降, 血糖升高, 纳差乏力, 腹胀, 合并症最常见为硬化性胆管炎及淋巴结肿大; (3)血清学: 16例IgG4升高, 且均大于2倍正常上限; 11例CA199升高, 治疗后CA199下降明显, 有统计学意义($P < 0.05$), 11例胆红素系列升高; (4)影像学表现: 腹部超声可作为AIP的初筛检查, CT/MRI是重要的影像学方法, 典型征象为胰腺弥漫性或局部肿大, EUS典型征象为胰腺弥漫性回声减低, 呈网格样改变, 周围可见低/无回声带; (5)治疗: 16例患者接受糖皮质激素治疗, 2例未经治疗, 1例误诊行外科手术; (6)预后: 14例好转, 1例复发, 2例死亡, 2例未经治疗患者, 随访至目前病情无变化。

结论

AIP在临床上属罕见病, 且临床表现、血清学指标等均不具有特异性, 因而诊断需结合影像学、糖皮质激素诊断性治疗及随访情况等反复验证。

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

关键词: 自身免疫性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎; IgG4

核心提要: 收集了2011-01/2020-05在首都医科大学附属北京世纪坛医院确诊为自身免疫性胰腺炎患者的临床资料, 总结其临床特征。

文献来源: 王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红. 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾. *世界华人消化杂志* 2021; 29(21): 1230-1236

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1230.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1230>

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是由免疫介导的,以影像学胰腺肿大、组织学淋巴浆细胞浸润伴席纹状纤维化为特征性表现的疾病,分为两型,亚洲患者多为1型AIP,其作为第一个发现、也是最常见的IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD),以梗阻性黄疸、胰腺肿大、胰管不规则狭窄、淋巴浆细胞浸润并纤维化、伴或不伴胰腺外器官受累为特征,对激素治疗敏感的一种特殊类型的慢性胰腺炎。胰腺外组织器官受累常见于胆管、淋巴结、涎腺、甲状腺等。有时仅表现为单一器官的受累,有时可同时或先后出现两个或多个器官的受累表现。本文分析首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的AIP病人资料并总结诊治经验,以期进一步提高对AIP的诊治水平。

表 1 自身免疫性胰腺炎患者临床特点

临床特点	例数(%)
主要症状	
梗阻性黄疸	(11/19) 57.89%
皮肤瘙痒	(3/19) 15.79%
体重下降	(11/19) 57.89%
纳差、乏力	(5/19) 26.32%
轻微腹痛	(3/19) 15.79%
腹胀	(5/19) 26.32%
血糖控制不佳	(6/19) 31.58%
新诊断糖尿病	(6/19) 31.58%
多关节肿痛	(1/19) 5.26%
发现淀粉酶升高	(1/19) 5.26%
合并症	
硬化性胆管炎	(12/19) 63.16%
胃底静脉曲张	(2/19) 10.53%
淋巴结肿大	(9/19) 40.91%
类风湿关节炎	(2/19) 10.53%
自身免疫性甲状腺炎	(1/19) 5.26%

表 2 自身免疫性胰腺炎患者血清学指标分析

化验检查	例数(%)
CA199升高(U/mL)	(11/19) 57.89%
球蛋白升高(g/L)	(15/19) 78.95%
IgG升高(g/L)	(7/19) 36.84%
IgG4升高(mg/dL)	(15/19) 78.95%
血沉升高(mm/h)	(9/19) 47.37%
CRP升高(mg/L)	(9/19) 47.37%
ALP升高(U/L)	(10/19) 52.63%
GGT升高(U/L)	(14/19) 73.68%
ALT升高(U/L)	(12/19) 63.16%
AST升高(U/L)	(12/19) 63.16%
DBIL/TBIL(>50%)	(11/19) 57.89%
淀粉酶升高(U/L)	(8/19) 42.11%
ANA阳性	(9/19) 47.37%
RF阳性	(3/19) 15.79%

表 3 CAI99治疗前后的变化($P = 0.03$)

组别	mean ± SD (U/mL)
治疗前	708.4264 ± 1431.48
治疗后	21.92 ± 9.92

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 2011-01/2020-05在首都医科大学附属北京世纪坛医院就诊的19例AIP患者的临床资料, 对其进行回顾性分析. 对于因AIP反复发作在我院多次住院治

疗的患者,本研究仅纳入首次就诊资料进行分析. 所有AIP患者均符合2010年国际胰腺学会发布的国际诊断标准(international consensus diagnostic criteria, ICDC)^[1], 并按照ICDC标准进行分型诊断, 19例均为1型AIP患者.

1.1.2 诊断标准: 2010年国际胰腺学会发布ICDC标

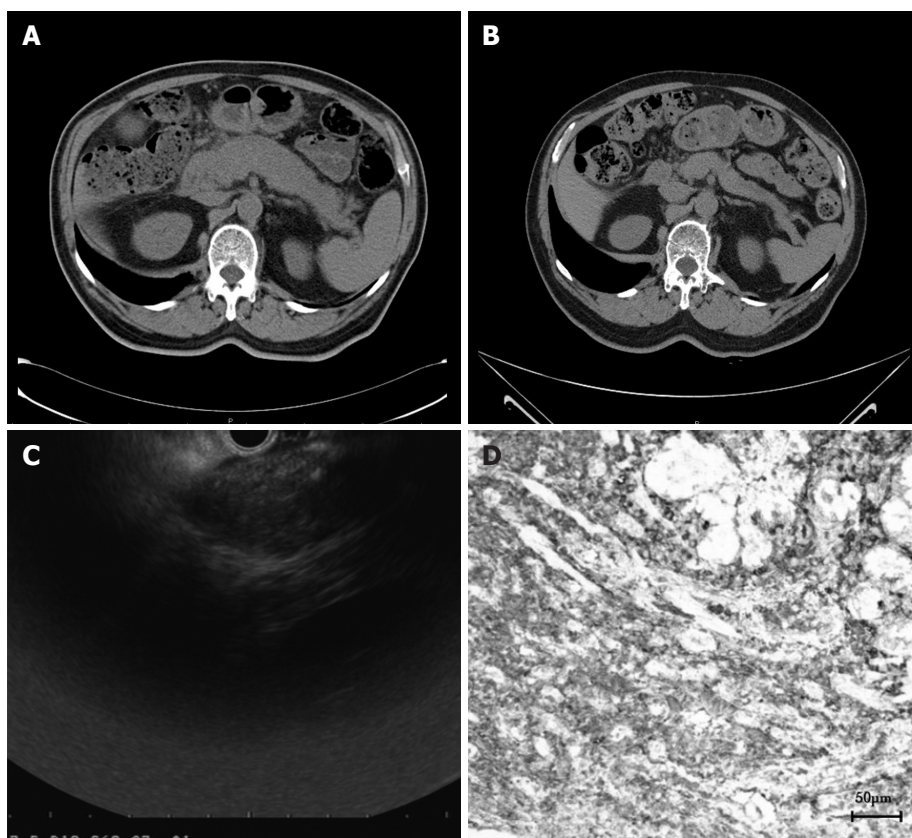


图1 腹部超声表现. A: 为治疗前腹部CT可见一线弥漫性肿胀; B: 为同一患者治疗后复查CT提示胰腺大小恢复正常; C: 为同一患者治疗前电子超声内镜影像, 可见胰腺弥漫性肿胀, 周围可见包膜; D: 为同一患者病理图片, IgG4染色呈阳性.

准, 从6个方面进行描述, 分别是: 胰腺实质影像学(parenchymal imaging, P)、胰管影像学(ductal imaging, D)、血清学(serology, S)、胰外器官受累(other organ involvement, OOI)、组织学(histology of the pancreas, H)以及对激素治疗的反应(response to steroid, R). ICDC标准将AIP分为两型: 1型AIP为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP), 2型AIP为特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis, IDCP).

1.2 方法 收集了2011-01/2020-05期间在首都医科大学附属北京世纪坛医院确诊为AIP的患者, 共19例, 对其进行回顾性分析.

统计学处理 应用Excel 2016整理临床资料, 并建立数据库, 应用SPSS 24.0统计软件包进行统计学分析.

2 结果

2.1 一般情况 共纳入符合条件的19例AIP患者, 均符合1型AIP诊断. 患者中男女比例为16:3, 平均年龄为(71.0±10.7)岁, 其中17例AIP患者年龄均在60岁以上.

2.2 临床特点 (1)临床表现: 11/19 (57.89%)例以梗阻性黄疸起病, 其余常见症状依次为: 体重下降、纳差乏力、腹胀、血糖控制欠佳等, 其中6例以新诊断糖尿病为首

发表现、6例以血糖控制欠佳就诊于内分泌科. 1例以多关节肿痛就诊于风湿免疫科(表1); (2)合并症: 15/19例患者合并硬化性胆管炎, 9/19例伴全身多处淋巴结肿大(累及部位: 腮腺、颌下腺、颈部、纵膈、肝门、腹膜后、直肠周围); 2/19例合并胃底静脉曲张; 2/19例类风湿关节炎; 1/19例合并自身免疫性甲状腺炎(表1).

2.3 血清学的变化 (1)共17例检测了血清IgG4, 其中16例IgG4升高, 平均水平为 $7.80 \pm 11.57 \text{ g/L}$ (3.03-46.3g/L); 15/19例球蛋白升高; 7/19例IgG升高; 9/19例CRP、ESR升高; GGT、ALT、AST、ALP、胆红素系列、淀粉酶升高常见, 可伴有ANA、RF阳性(表2); (2)CA199: 11/19例(57.89%)患者CA199升高, 平均值为 708.43 U/mL (59.69-4906.06 U/mL). 激素治疗后CA199均降至正常范围内(<37 U/mL). 患者治疗后CA199下降明显, 有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.4 影像学特点 (1)腹部超声表现: 9例行腹部超声, 6例提示胰腺弥漫性或局灶性肿大, 伴有回声减低; 2例提示胰管扩张; 5例提示胆管扩张; (2)CT/MRI: 18例有完善的CT/MRI资料, 其中胰腺的典型表现包括胰腺弥漫肿大8例(42.11%)(图1), 胰腺局部肿大4例(21.05%), 胰腺体积缩小1例(5.26%), 胰管扩张3例(15.79%), 胰腺周围包鞘影1例(5.26%). 其他表现包括胆总管狭窄伴肝内外胆管不

同程度扩张12例(63.15%); (3)EUS: 7例行EUS检查, 5例(71.43%)表现为胰腺弥漫性回声减低, 呈网格样改变, 周围可见低/无回声带, 其中1例伴有胆总管管壁增厚, 1例显示胰尾部胰管扩张, 1例未见异常; (4)PET/CT: 3例行PET/CT检查, 其中1例提示胰腺高代谢肿块, 倾向炎症, 2例代谢未见异常。

2.5 病理学表现 共4/19例有病理学证据。3例为内镜下十二指肠乳头活检组织病理, 提示淋巴细胞及浆细胞浸润, IgG4(+)浆细胞>40个/HPF, 1例为胰十二指肠切除术后病理, 胰腺符合淋巴浆细胞硬化性胰腺炎, IgG4(+)浆细胞>50个/HPF, 胆总管内见大量淋巴细胞、浆细胞浸润并纤维组织增生, 血管壁可见淋巴细胞浸润, 符合硬化性胆管炎。

2.6 治疗 16/19 (84.21%)例患者接受糖皮质激素治疗, 其中6例联合免疫抑制剂治疗(包括雷公藤、环磷酰胺), 3例联合熊去氧胆酸; 2例仅表现血糖控制不佳未经激素治疗; 1例误诊为胰腺癌行外科手术(胰十二指肠切除术)。

2.7 预后 14/16例经糖皮质激素治疗后临床症状及影像学表现明显改善, CA199均降至正常范围内(<37 U/mL), 1/16例复发, 加用免疫抑制剂后好转, 1/16例不明原因死亡。2例未经激素治疗患者, 随访至目前病情无明显变化。1例行外科手术治疗患者因消化道出血死亡。

3 讨论

AIP是由免疫介导的, 以影像学胰腺肿大、组织学淋巴浆细胞浸润伴席纹状纤维化为特征性表现的疾病^[2], 分为两型, 1型AIP以IgG4水平升高及病理学IgG4(+)细胞浸润为特点称LPSP, 2型则缺乏IgG4(+)细胞浸润, 特征是胰管和腺泡上皮内中性粒细胞浸润导致管腔破坏和闭塞, 称IDCP。本研究中病例均符合1型AIP诊断标准, 故本文就1型AIP讨论。1型AIP可伴有其他组织器官受累, 例如胆管、腹膜后、淋巴结、涎腺、甲状腺、肺、肾脏等, 统称IgG4-RD, 治疗以糖皮质激素及免疫抑制剂为主。

AIP在日本报道的总患病率大约在0.46‰, 男女比例为3.2:1, 平均年龄为(66.3±11.5)岁^[3], 1型AIP多见于亚洲人群, 2型AIP则以美洲及欧洲人群多见, 亚洲人群罕见。我国的流行病学资料尚不完善, 本研究中AIP患者以老年男性为主的情况与日本报道相符, 且均为1型AIP, 也与亚洲多为1型AIP相符, 但男女病例与报道的差异考虑为纳入样本量较少所致。

AIP的发病机制为多因素参与, 目前尚不完全清楚。遗传学及自身免疫机制被认为起主导作用, 感染、过敏等因素参与其中。研究发现单倍体基因HLA DRB1*0405-DQB1*04 01^[4]、多倍体基因CTLA4+6230和单倍体基因

-318C/+ 49A/CT60G^[5]等可能在AIP的发病过程中发挥作用, 具体机制尚需进一步阐明。免疫机制包括细胞免疫和体液免疫两方面。细胞免疫中Th1细胞、Th2细胞和Tregs细胞的作用至关重要, 其分泌的细胞因子如IL-2、IL-4、IL-5、IL-10等可介导细胞毒性作用, 增加嗜酸性粒细胞并提高血清IgE水平, 其中IL-10被认为是促进IgG4产生的关键细胞因子^[6,7]。病理中浆细胞及IgG、IgG4的大量沉积, 以及IgG4和C3组成的免疫复合物沉积^[8], 均说明体液免疫在发病机制中可能发挥作用, 目前发现Bregs细胞及补体、球蛋白、细胞因子等参与疾病过程。由于IgG4不能交联抗原形成免疫复合物, 从而诱导自身抗体的产生, 如乳铁蛋白抗体、抗胰蛋白酶原自身抗体以及抗碳酸酐酶抗体, 起到破坏组织的作用。

AIP患者的临床表现多无特异性, 起病隐匿, 常见症状包括梗阻性黄疸、体重下降、乏力、腹痛、新发糖尿病及血糖控制不佳等, 常见体征主要有皮肤巩膜的黄染, 浅表淋巴结肿大、上腹部轻压痛等。首诊科室以消化内科为主, 其次为内分泌科及排普外科。据报道1型AIP的最常见临床临床表现即为无痛性黄疸, 其出现与胆管受累导致的胆总管狭窄相关^[9], 该症状易被疑诊为壶腹周围肿瘤。

实验室检查及治疗后指标的随访对1型AIP的诊断具有临床意义。本研究中84.21%患者血清IgG4水平显著升高, 且均大于2倍正常上限, 可作为1型AIP的诊断依据之一, 但并非特异性指标, 其在胰腺癌中也可出现表达升高, 但一般处于低水平升高, 通常不超过2倍正常上限^[10]。本研究中57.89%的患者伴有CA199升高, 该标志物常用于胰腺癌的筛查, 但不具有特异性, 研究表明CA199的升高也可见于胆道良性梗阻^[11], 故CA199升高用于鉴别肿瘤和AIP并不合理, 本研究认为CA199经治疗后如降至正常, 则更支持AIP的诊断, 但也需要综合其他临床资料。

AIP的典型影像学表现为胰腺呈“腊肠样”弥漫性肿大, 边缘锯齿状结构消失, 胰周可见薄膜状低密度影, 称“胶囊征”。腹部超声可作为初筛检查, 但由于肠气影响对胰腺的观察欠佳, 故诊断价值较小, AIP的典型超声表现为胰腺局部或弥漫性肿大, 且病变部位呈低回声。腹部CT/MRI对AIP的诊断价值较大, 以胰腺实质局灶性或弥漫性肿大, 边缘锯齿状结构消失, 典型者呈“腊肠样”改变, 胰周可见薄膜样结构, 同时可显示其他脏器受累的情况, 例如胆管壁增厚, 胆管狭窄且多为远端胆总管狭窄, 呈“鼠尾征”, 以及腹膜后淋巴结肿大等^[12]。EUS对AIP具较大诊断价值, 但属有创性操作, 故应用具有局限性, AIP典型的EUS征象为胰腺局限或弥漫性肿大, 伴回声减低, 其内可见网格样高回声, 胰腺周边呈低回声改变, 如能行EUS-FNA, 取得病理诊断依据则更具

价值,但值得一提的是EUS-FNA也有误诊可能,还需结合患者病情动态观察。

根据ICDC标准,1型AIP的诊断需综合6个方面,分别是胰腺实质影像学、胰管影像学、血清学、胰外器官受累、组织学以及对糖皮质激素治疗的反应。1型AIP与胰腺癌的鉴别在临床中最为棘手,获得组织病理诊断较为困难时需综合其他临床特征,甚至通过随访进行鉴别。糖皮质激素诊断性治疗的适应症为:(1)1型AIP患者;(2)组织穿刺活检结果及肿瘤标志物均为阴性;(3)排除胰腺癌;(4)具有以上2项或2项以上AIP其他证据;糖皮质激素诊断性治疗时间不得长于2 wk。但即使对糖皮质激素治疗有反应也不能完全排除胰腺癌诊断,部分胰腺癌患者经糖皮质激素治疗后临床表现及影像学表现也可改善,故还需临床中密切随访。如应用糖皮质激素2 wk无明显改善,需考虑手术探查获得病理证据,以避免误诊^[13]。

1型AIP的规范治疗是糖皮质激素治疗^[14]。治疗的适应症是临床表现为梗阻性黄疸、腹痛以及胰腺外受累的患者。治疗过程可划分为诱导缓解、逐渐减量、维持治疗以及停药四个时期。推荐的起始剂量为口服泼尼松龙0.6 mg/(kg·d),持续2-4 wk诱导缓解。在临床症状、实验室检查,以及影像学改善的前提下,每1-2 wk减量5 mg,并在之后的2-3 mo内逐渐减量至维持剂量(2.5-5 mg/d)。激素的维持治疗在预防AIP复发是非常有用的,推荐维持的最小剂量为5 mg/d,本研究中1例复发患者为激素维持治疗期间复发。故维持治疗的剂量以及停药的时间需个体化进行。若出现激素依赖和激素治疗无效、复发以及合并其他自身免疫病等情况,可考虑加用免疫抑制剂,如6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等。合并硬化性胆管炎者或可加用熊去氧胆酸治疗。

对1型AIP的患者需长期随访,包括临床症状、影像学变化,以及应用糖皮质激素及免疫抑制剂的不良反应,血清学水平变化不能用于评价疗效。1型AIP的复发率较高,约为初次治疗患者的20%-50%,复发后建议原初始剂量或高于原初始剂量的糖皮质激素进行治疗,可联用或换用免疫抑制剂及生物制剂^[15]。有少数1型AIP进展或合并胰腺癌的病例报道,需在随访中警惕疾病变化。

4 结论

本研究的目的旨在总结1型AIP的疾病特点,增强临床医师诊治能力。1型AIP在临床上属罕见病,且临床表现、血清学指标等均不具有特异性,因而诊断较为困难,需结合影像学、糖皮质激素诊断性治疗及随访情况等反复验证,从而达到明确诊断,避免误诊和不必要手术的目的。

文章亮点

实验背景

1型自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)属罕见病,其临床表现、血清学指标等均不具有特异性,因而诊断较为困难。总结该病的临床特点及预后情况对今后的诊治起到指导作用。

实验动机

旨在总结AIP的临床特征,提高临床医师对该病的认识。

实验目标

总结AIP的临床特征。

实验方法

回顾性分析2011-01/2020-05在首都医科大学附属北京世纪坛医院就诊的19例AIP患者的临床资料。

实验结果

AIP的诊断需结合影像学、糖皮质激素诊断性治疗及随访情况等反复验证,从而达到明确诊断。

实验结论

AIP的诊断仍较困难,需反复验证,以明确诊断,从而避免误诊和不必要手术。

展望前景

结合患者临床特征、影像学、糖皮质激素诊断性治疗等可避免AIP的误诊和不必要的手术,临床尚期待更具敏感性 & 特异性的诊断方法。

5 参考文献

- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283 DOI: 10.1007/BF02285209]
- Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44: 535-539 [PMID: 25815647 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000325]
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*

- 2002; 122: 1264-1269 [PMID: 11984513 DOI: 10.1053/gast.2002.33022]
- 5 Chang MC, Chang YT, Tien YW, Liang PC, Jan IS, Wei SC, Wong JM. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007; 53: 1700-1705 [PMID: 17712006 DOI: 10.1373/clinchem.2007.085951]
- 6 Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 133-140 [PMID: 18376303 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181577553]
- 7 Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998; 160: 3555-3561 [PMID: 9531318]
- 8 Detlefsen S, Bräsen JH, Zamboni G, Capelli P, Klöppel G. Deposition of complement C3c, immunoglobulin (Ig)G4 and IgG at the basement membrane of pancreatic ducts and acini in autoimmune pancreatitis. *Histopathology* 2010; 57: 825-835 [PMID: 21166697 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03717.x]
- 9 Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625 [PMID: 16932997 DOI: 10.1007/s00535-006-1862-6]
- 10 Ngwa T, Law R, Hart P, Smyrk TC, Chari ST. Serum IgG4 elevation in pancreatic cancer: diagnostic and prognostic significance and association with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 557-560 [PMID: 25785724 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000297]
- 11 居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌. 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2475-2479 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i27.2475]
- 12 Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 1359-1370 [PMID: 31650376 DOI: 10.1007/s00261-019-02275-x]
- 13 Xiang P, Zhang X, Wang C, Lang Y, Xu L, Huang L, Shen J, Feng ST. Pancreatic tumor in type 1 autoimmune pancreatitis: a diagnostic challenge. *BMC Cancer* 2019; 19: 814 [PMID: 31419961 DOI: 10.1186/s12885-019-6027-0]
- 14 Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 961-970 [PMID: 24639058 DOI: 10.1007/s00535-014-0945-z]
- 15 《中华胰腺病杂志》编委会. 我国自身免疫性胰腺炎诊治指南(草案2012, 上海). *中华胰腺病杂志* 2013; 13: 43-45 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.01.015]

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》栏目设置

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

circRNAs在消化系统肿瘤化疗耐药中的研究进展

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

林洁纯, 主要从事消化系统肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由林洁纯与朱南星共同完成; 吴灵飞审核.

基金项目: 2021年广东省自然科学基金项目“m6A修饰介导的circ0006168上调促进食管鳞癌顺铂耐药的机制研究”, No.2021A1515012127.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-08-28

接受日期: 2021-09-14

在线出版日期: 2021-11-08

Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms

Jie-Chun Lin, Nan-Xing Zhu, Ling-Fei Wu

Jie-Chun Lin, Nan-Xing Zhu, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong in 2021, No. 2021A1515012127.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-08-28

Accepted: 2021-09-14

Published online: 2021-11-08

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a novel class of noncoding RNA molecules with a unique closed continuous loop

structure. CircRNAs are abundant in eukaryotic cells, have unique stability and tissue specificity, and can play a biological regulatory role at various levels, such as transcriptional and posttranscriptional levels. Accumulating evidence indicates that circRNAs play critical roles in tumor genesis, development, and chemotherapy. Chemotherapy is a primary type of intervention for most cancers, but its therapeutic efficacy is usually retarded by intrinsic and acquired resistance. CircRNAs regulate tumor chemoresistance through various molecular mechanisms, such as affecting apoptosis, promoting drug transportation, promoting DNA repair, promoting epithelial-mesenchymal transformation, regulating the characteristics of tumor stem cells, and affecting autophagy. This review summarizes the recent progress and mechanisms of circRNAs in cancer cell resistance to chemotherapy.

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

Key Words: Circular RNAs; Competing endogenous RNA; Chemoresistance; Digestive system neoplasms

Citation: Lin JC, Zhu NX, Wu LF. Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1237-1247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1237.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1237>

摘要

环状RNA (circRNAs)是一类具有独立闭合环状结构的新型非编码RNA. circRNAs在真核细胞中含量丰富, 具有独特的稳定性和组织特异性, 可以在转录和转录后水平上发挥生物调节作用. 越来越多的证据表明, circRNAs在肿瘤的发生、发展以及化疗耐药中起着至关重要的作用. 化疗是大多数消化系统肿瘤的主要治疗手段, 它们的治疗效果常受到固有和获得性耐药的影响. circRNAs主要通过影响细胞凋亡、促进药物转运、促进DNA修复、促进上皮-间充质转化、调控肿

瘤干细胞特性、影响自噬等多种机制调控肿瘤化疗耐药。本文综述了circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的最新研究进展及其机制,并探讨了其潜在的临床应用前景。

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

关键词: 环状RNAs; 竞争性内源RNA; 化疗耐药; 消化系肿瘤

核心提要: 本文就环状RNAs (circular RNAs, circRNAs)在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展作一综述。circRNAs通过一系列复杂的机制参与多种消化系肿瘤化疗耐药的调控,有可能成为肿瘤防治的新型靶标。

文献来源: 林洁纯, 朱南星, 吴灵飞. circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1237-1247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1237.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1237>

0 引言

肿瘤耐药的机制涉及多方面,肿瘤生长、免疫系统特性和肿瘤微环境等不同特征决定了肿瘤的生物学行为。这些特征是由复杂的潜在分子调控机制驱动的。识别这些过程中的关键分子可以帮助我们了解耐药的发生,这些分子在预测和逆转肿瘤耐药过程中发挥着重要作用。近年,环状RNAs (circular RNAs, circRNAs)在肿瘤化疗耐药中的作用受到广泛关注。有证据表明, circRNAs参与了细胞多种生命活动,并与肿瘤的发生进展以及化疗耐药密切相关,本文结合国内外最新报道,对circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的作用作一综述。

1 circRNAs简介

circRNAs是在40多年前被首次发现的一类内源性非编码RNA (non-coding RNAs, ncRNAs), 与普通线性lncRNA不同,它是由真核生物中数千种基因的前体mRNA反向剪接衍生出来的共价闭合结构,缺少5'帽端和3' Poly A尾端^[1,2]。由于可抵抗RNA外切酶介导的降解,因而比mRNAs更稳定^[3]。尽管真核生物中含有丰富的circRNAs,科学家们最初认为它们没有任何功能^[4]。随着高通量RNA测序技术的发展和生物信息学技术的进步, circRNAs已经被证实多种疾病中异常表达,并与疾病的不良预后密切相关,如心血管疾病^[5]、神经系统疾病^[6]、内分泌系统^[6]、衰老^[7]以及癌症^[8]等。大多数circRNAs是由外显子环化而成,也有部分circRNAs是由内含子环化形成套索结构。虽然环状RNA被广泛

表达,但其表达模式表现出组织特异性和细胞类型特异性。Chen等^[9]将circRNAs分为三个亚型:只包含外显子序列的全外显子型EcircRNAs (exonic circRNAs)^[10]、仅包含内含子序列的ciRNAs (intronic circRNAs)^[11]以及既包含外显子又有内含子序列的EIciRNAs (exon-intron circRNAs)^[12]。其中, EcircRNAs数量最多。研究表明,环状RNA可通过miRNA浸润、蛋白质相互作用、转录调控或在某些情况下进行自我翻译等方式发挥生物学功能,具体如下:第一,作为microRNAs (miRNAs) 分子海绵。miRNAs是一类通过与mRNAs的3'端非翻译区靶点特异性结合负向调节mRNAs翻译的ncRNAs。研究报道,多数circRNAs含有miRNAs反应元件,这些元件通过海绵样吸附miRNAs的作用,从而调控miRNAs下游靶基因的表达^[13]。第二,通过RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)发挥作用。circRNAs可与某些RNA结合蛋白结合,影响RNA的成熟、运输、定位和翻译,从而调控相关蛋白表达及功能^[14]。第三,调节基因转录。一些circRNAs可通过与RNA聚合酶II复合体结合并翻译相关蛋白来调节基因转录^[15]。如circRNAs可通过与启动子结合以调节mRNAs的表达^[16]。第四,翻译蛋白质。由于circRNAs缺乏帽依赖性翻译的必需元件,如3'端的多聚腺苷尾和5'端的帽子结构,以前认为它不具备翻译功能^[17]。然而,新近研究证实, circZNF609包含从起始密码子开始的开放阅读框,和线性转录本相似,它以框内的终止密码子结束形成一个循环,通过依赖剪切的方式而不需要依赖帽结构即可翻译成特定的蛋白质^[18]。越来越多的研究证明circRNAs通过上述机制参与了消化系肿瘤的化疗耐药,并可作为肿瘤诊断的生物靶标及潜在治疗靶点^[19,20]。在这篇综述中,我们重点讨论circRNAs在消化系肿瘤中的作用及其与耐药相关的机制(图1,表1)。

2 circRNAs在肿瘤化疗耐药中的作用机制

2.1 影响细胞凋亡 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,在基因水平上受到调控,并以有序且有效的方式清除受损细胞,这种死亡过程与肿瘤细胞无限增殖、疾病进展及化疗耐药密切相关^[21]。研究表明,许多circRNAs通过调节凋亡相关基因来抑制癌细胞凋亡,从而促进化疗耐药。例如, circRNA-SORE可竞争性结合miR-103a-2-5p和miR-660-3p,激活Wnt/β-catenin通路,抑制肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞凋亡,从而促进HCC细胞对索拉非尼的耐药^[22]。

2.2 促进药物转运 ABC转运蛋白家族由48个基因组成,分为7个亚家族:从ABCA到ABCG。这些基因可编码膜蛋白,在外源物质、代谢物和信号分子通过细胞膜的转运途径中发挥重要作用^[23]。越来越多研究表明, circRNAs

表 1 CircRNAs在消化系统肿瘤化疗耐药中的作用机制

耐药相关机制	肿瘤	circRNAs	化疗药物	参考文献
影响细胞凋亡	肝癌	circRNA-SORE、circFN1、circFOXM1	索拉非尼	[22,41-43]
		circ_0031242、circRNA_101505	铂类	[46,48]
		circVAPA、circDONSON、circCCDC66、circFN1、hsa_circ_0081143、circPVT1、circ_0001546	铂类	[56-62,68]
	胃癌	circRACGAP1	阿帕替尼	[34]
		circMTHFD2	培美曲塞	[70]
		circHECTD1	Diosbulbin-B	[71]
	结直肠癌	circ_0032833、circDDX17	5-氟尿嘧啶	[77,78]
		circ_0032833、hsa_circ_0079662、circ_0071589	铂类	[77,80,81]
		circCSPP1	阿霉素	[82]
	食管癌	circ_0006168	紫杉醇	[87]
circPSMC3		吉非替尼	[88]	
circFBXO11		奥沙利铂	[25]	
促进药物转运	肝癌	circFoxo3	阿霉素	[50]
	胃癌	circPTGR1	5-氟尿嘧啶	[51]
		circMTHFD2	培美曲塞	[70]
		circ_0007031	5-氟尿嘧啶	[75]
	结直肠癌	hsa_circ_0005963	铂类	[24]
	促进DNA修复	胃癌	circAKT3	铂类
肝癌		circFoxo3、circ_0003998	阿霉素	[50,52]
胃癌		circPVT1	紫杉醇	[29]
促进上皮-间充质转化(EMT)	结直肠癌	circDDX17	5-氟尿嘧啶	[78]
	胰腺癌	circHIPK3	吉西他滨	[91]
	调控肿瘤干细胞特性(CSCs)	胃癌	circFAM73A	铂类
结直肠癌		circ_001680	伊立替康	[83]
肝癌		circARNT2	铂类	[45]
影响自噬	胃癌	circPVT1、circ_0032821、circCUL2、circMCTP2	铂类	[61,64,66,67]
		circRACGAP1	阿帕替尼	[34]

可以靶向作用ABC转运蛋白, 通过增强ABC转运蛋白的功能或者直接上调ABC转运家族蛋白表达, 促进药物从细胞内排泄, 降低药物的有效浓度而诱导耐药. 例如, Wang等^[24]研究发现hsa_circ_0005963通过miR-122/PKM2轴促进结直肠癌(colorectal cancer, CRC)糖酵解和ATP的合成, 促进ABC转运蛋白对奥沙利铂的排泄, 从而减轻奥沙利铂对肿瘤的毒性作用. 另外, circFBXO11可通过海绵样吸附miR-605上调靶基因FOXO3的表达, 而FOXO3作为转录因子可促进ABCB1的转录水平, 促进药物排泄, 进而诱导HCC的奥沙利铂耐药性^[25].

2.3 促进DNA修复 DNA修复是细胞识别并纠正化疗和其他因素引起DNA损伤的生物学事件. 其主要机制包括碱基切除修复、核苷酸切除修复、错配修复、同源重组修复、非同源末端连接和链间交联修复, 它们可导致对DNA靶向化疗药物的耐药性^[26]. 目前人们已经发现了多种由circRNAs介导的DNA损伤修复机制诱导的耐药性. 例如, 在胃癌(gastric cancer, GC)中, circAKT3通过

miR-198/PIK3R1轴促进DNA损伤修复, 从而诱导GC细胞对顺铂耐药^[27].

2.4 促进上皮-间充质转化 促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定的生理或病理情况下, 失去上皮特性, 获得间充质特征的生理学现象. 它不仅在发育和伤口愈合中起关键作用, 并且参与了多种肿瘤的恶性演进过程, 包括肿瘤的侵袭迁移、抗凋亡和耐药^[28]. 研究表明, 某些circRNAs可通过调节EMT导致耐药. 例如, 在紫杉醇耐药的GC细胞中, 高表达的circPVT1通过海绵样吸附miR-124-3p上调ZEB1的表达, 进而促进EMT, 诱导其对紫杉醇耐药^[29].

2.5 调控肿瘤干细胞特性 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一组具有自我更新及较高致瘤能力的细胞, 在化疗耐药方面发挥重要作用^[30]. 化疗后, 残留的丰富的CSCs可以促进肿瘤复发、再生长和转移, 并诱导耐药^[31]. 例如, circFAM73A通过调节miR-490-3p/HMGA2通路, 同时作为RNA结合蛋白与hNRNP结合, 增强hNRNP与 β -catenin

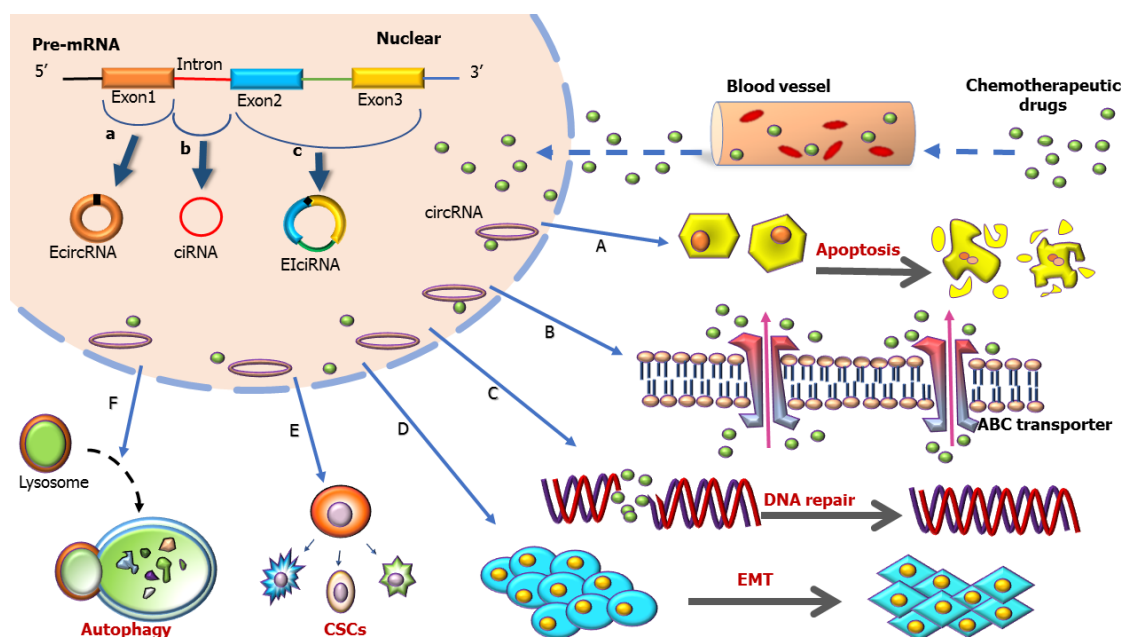


图1 circRNAs的分类及其在肿瘤化疗耐药中的作用机制. circRNAs一般分为三种类型: (a) EcircRNAs: 这类circRNAs是由没有侧翼内含子的外显子环化形成, 是最常见的circRNAs形成方式; (b) ciRNAs: 这类circRNAs由内含子环化形成, 由一个或多个内含子组成, 主要在细胞核内表达; (c) EciRNAs: 这类circRNAs由外显子和内含子组成, 主要在细胞核中表达. circRNAs在肿瘤化疗耐药中的作用机制主要包括以下六种: (A) 调节凋亡相关基因: circRNAs可上调抗凋亡基因或下调凋亡基因, 使癌细胞不受约束无限增殖, 产生耐药; (B) 促进药物转运: 靶向ABC转运蛋白, 减轻化疗药物毒性作用; (C) 促进DNA修复: circRNAs通过修复受损的DNA, 对抗破坏DNA结构的化疗药物; (D) 促进EMT: 使肿瘤细胞具有更强的迁移和侵袭能力, 从而对化疗药物不敏感; (E) 调控肿瘤干细胞特性: 保护肿瘤细胞免受化疗药物的毒性; (F) 影响自噬: circRNAs通过激活细胞自噬通路, 保护细胞生长, 对抗化疗药物.

之间的相互作用, 增强 β -catenin的稳定性, 进而促进GC干细胞样特性, 诱导GC细胞对顺铂耐药^[32].

2.6 影响自噬 自噬是细胞消化有害成分的过程, 在这个过程中, 胞质内容物通过自噬体被运送到溶酶体进行降解, 导致细胞成分的更新, 并满足细胞的能量需求, 维持内环境的稳定. 自噬是一把双刃剑, 它既可抑制疾病发展, 也可保护细胞, 促进肿瘤生长^[33]. 越来越多的研究表明, 自噬可能通过保护癌细胞而在化疗耐药中起重要作用. 例如, circRACGAP1通过调节miR-3657/ATG7信号通路, 诱导GC细胞自噬, 介导GC细胞对阿帕替尼耐药^[34].

3 circRNAs在消化系统肿瘤化疗耐药中的作用(表2)

3.1 HCC 肝细胞癌是原发性HCC中最常见的肿瘤类型, 其发病率在全球范围内呈上升趋势. 根据2020年癌症统计数据, HCC是全球第七大最常见的癌症和第三大癌症相关死亡原因^[35]. HCC主要与慢性肝病和肝硬化有关, 目前主要治疗方法有手术切除、肝移植、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)及联合化疗^[36,37]. 由于大多数患者确诊时已处于晚期阶段而失去手术机会, 化疗是控制HCC发展和延长患者生命最主要的方法. 然而, 化疗耐药仍然是HCC患者治疗的主要障碍^[38]. 因此, 迫切需要寻找新的治疗靶点以及增强化疗

药物敏感性的方法.

3.1.1 索拉非尼: 作为FDA批准的第一种分子靶向药物, 索拉非尼可将HCC患者总生存期平均延长3 mo^[39]. 然而, 许多HCC患者在应用索拉非尼治疗6 mo后开始对索拉非尼耐药^[40].

研究报道, circRNAs可促进HCC细胞索拉非尼耐药性. Xu等^[41]通过微阵列分析发现一种新型circRNA在索拉非尼耐药的HCC细胞中显著上调, 并在促进HCC索拉非尼耐药中发挥关键作用, 该circRNA被命名为circRNA-SORE. 进一步研究表明, circRNA-SORE在细胞质中通过与致癌蛋白YBX1结合并阻止其核移位, 从而阻断E3泛素连接酶PRP19介导的YBX1降解, 进而上调了YBX1及其下游靶基因AKT、Raf1、ERK、c-Myc和TGF- β 1的表达, 抑制HCC细胞凋亡, 诱导HCC细胞耐药. 同时, 作者还证明circRNA-SORE由外泌体转运, 使得索拉非尼耐药可在HCC细胞间进行传递. 有趣的是, 作者在另一篇文章中报道, circRNA-SORE还可作为分子诱饵吸附miR-103a-2-5p和miR-660-3p进而激活Wnt/ β -catenin信号通路, 抑制HCC细胞凋亡, 促进肿瘤细胞对索拉非尼的耐药. 并且, m6A甲基化在上调索拉非尼耐药细胞中的circRNA-SORE水平中发挥了重要作用^[42]. Yang等^[42]利用circRNA微阵列技术发现circFN1在耐药HCC组织中上调, 实验结果表明circFN1通过竞争性结合miR-1205上调E2F1表

表 2 与消化系肿瘤化疗耐药相关的circRNAs

癌症	circRNA	表达	促进/抑制耐药	机制	细胞系	化疗药物	参考文献
肝癌	circRNA-SORE	↑	促进	YBX1	HepG2、LM3和SK-Hep1	索拉非尼	[41]
	circRNA-SORE	↑	促进	miR-103a-2-5p和miR-660-3p/Wnt/β-catenin	HepG2、LM3和SK-Hep1	索拉非尼	[22]
	circFN1	↑	促进	miR-1205/E2F1	Huh7和HepG2	索拉非尼	[42]
	circFOXMI	↑	促进	miR-1324/MECP2	HepG2 和 Huh7	索拉非尼	[43]
	circARNT2	↑	促进	miR-155-5p/PDK1	Hep3B和Huh7	顺铂	[45]
	circ_0031242	↑	促进	miR-924/POU3F2	HuH7和SNU387	顺铂	[46]
	circRNA_102272	↑	促进	MiR-326/RUNX2	HepG2和HuH7	顺铂	[47]
	circFBXO11	↑	促进	miR-605/FOXO3/ABCB1	HepG2	奥沙利铂	[25]
	circRNA_101505	↓	抑制	miR-103/NOR1	Hep3B和Huh7	顺铂	[48]
	circ_0003418	↓	抑制	Wnt/β-Catenin	Hep3B和Huh7	顺铂	[49]
	circFoxo3	↑	促进	miR-199a-5p/ABCC1	SKHEP-1和HepG2	阿霉素	[50]
	circular PTGR1	↑	促进	miR-129-5p/ABCC1	Hep3B和Huh7	5-氟尿嘧啶	[51]
	circ_0003998	↑	促进	miR-218-5p/EIF5A2	Huh7和HCCLM3	阿霉素	[52]
	circVAPA	↑	促进	miR-125b-5p/STAT3	SGC7901和HGC27	顺铂	[56]
	circAKT3	↑	促进	miR-198/PIK3R1	SGC7901	顺铂	[27]
	circFAM73A	↑	促进	miR-490-3p/HMGA2	BGC823和SGC7901	顺铂	[32]
	circDONSON	↑	促进	miR-802/BMI1	AGS和HGC-27	顺铂	[57]
	circCCDC66	↑	促进	miR-618/BCL2	BGC823和SGC7901	顺铂	[58]
	circFN1	↑	促进	miR-182-5p	SGC7901	顺铂	[59]
	hsa_circ_0081143	↑	促进	miR-646/CDK6	SGC7901和MGC803	顺铂	[60]
胃癌	circ-PVT1	↑	促进	miR-30a-5p/YAP1	HGC-27和AGS	顺铂	[61]
	circPVT1	↑	促进	miR-152-3p/HDGF/PI3K/AKT	AGS和HGC-27	顺铂	[62]
	circ_0026359	↑	促进	miR-1200/POLD4	SGC-7901和MKN-45	顺铂	[63]
	circ_0032821	↑	促进	miR-515-5p/SOX9	HGC-27和AGS	奥沙利铂	[64]
	hsa_circ_0000144	↑	促进	miR-502-5p/ADAM9	AGS和MKN45	奥沙利铂	[65]
	circCUL2	↓	抑制	miR-142-3p/ROCK2	AGS和SGC-7901	顺铂	[66]
	circMCTP2	↓	抑制	miR-99a-5p/MTMR3	BGC823和SGC7901	顺铂	[67]
	hsa_circ_0001546	↓	抑制	miR-421/ATM/Chk2/p53	HGC-27	奥沙利铂	[68]
	circRACGAP1	↑	促进	miR-3657/ATG7	BGC-823和HGC-27	阿帕替尼	[34]
	circ-PVT1	↑	促进	miR-124-3p/ZEB1	MGC-803和AGS	紫杉醇	[29]
	circNRIP1	↑	促进	miR-138-5p/HIF-1α	SGC-7901和BGC-823	5-氟尿嘧啶	[69]
	circMTHFD2	↑	促进	miR-124/FDZ5/MDR-1	MGC-803	培美曲塞	[70]
	circHECTD1	↑	促进	miR-137/PBX3	AGS和HGC-27	Diosbulbin-B	[71]
	circ_0007031	↑	促进	miR-133b/ABCC5	HCT116和SW480	5-氟尿嘧啶	[75]
	circ-PRKDC	↑	促进	miR-375/FOXMI/Wnt/β-catenin	SW620和SW480	5-氟尿嘧啶	[76]
结肠癌	circ_0032833	↑	促进	miR-125-5p/MSI1	HCT116	5-氟尿嘧啶和奥沙利铂	[77]
	circDDX17	↓	抑制	miR-31-5p/KANK1	HCT116和SW480	5-氟尿嘧啶	[78]
	hsa_circ_0005963	↑	促进	miR-122/PKM2	HCT116和SW480	奥沙利铂	[24]
	circ-CCDC66	↑	促进	--	HCT116和HT-2	奥沙利铂	[79]
	hsa_circ_0079662	↑	促进	miR-324-5p/TNF-α	HCT116	奥沙利铂	[80]
	circ_0071589	↑	促进	MiR-526b-3p/KLF12	HCT116和LOVO	顺铂	[81]
	circCSPP1	↑	促进	miR-944/FZD7	LoVo和HCT116	阿霉素	[82]
	hsa_circ_001680	↑	促进	miR-340/BMI1	SW480和HCT116	伊立替康	[83]
食管癌	circ_0006168	↑	促进	miR-194-5p/JMJD1C	ECA109和KYSE150	紫杉醇	[87]
	circPSMC3	↓	抑制	miR-10a-5p/PTEN	TE1和KYSE450	吉非替尼	[88]
胰腺癌	circHIPK3	↑	促进	miR-330-5p/RASSF1	PANC-1和SW-1990	吉西他滨	[91]

达, 抑制索拉非尼诱导的HCC细胞凋亡, 介导HCC细胞对索拉非尼耐药。Weng等^[43]研究发现circFOXMI在索拉非尼耐药HCC细胞中上调, 其机制是circFOXMI充当miR-1324分子海绵, 减弱miR-1324对下游靶基因MECP2的抑制, 从而降低了索拉非尼对HCC细胞的毒性作用, 诱导HCC对索拉非尼耐药。

3.1.2 铂类: 顺铂是第一代铂类化疗药物, 它通过在DNA双链之间形成交联来抑制DNA复制和转录, 具有广谱的抗肿瘤活性。顺铂是治疗晚期HCC最常用的化疗药物之一。然而, 对顺铂的耐药亦是HCC患者获得满意疗效的主要障碍^[44]。

circRNAs参与了HCC组织及细胞对顺铂耐药的调控。Li等^[45]研究发现, circARNT2在顺铂耐药的HCC细胞中表达上调, 体内实验证明, circARNT2可通过ceRNA机制竞争性结合miRNA-155-5p, 从而上调PDK1的表达, 随后抑制HCC细胞自噬, 促进其生长并诱导HCC细胞对顺铂耐药。Fan等^[46]报道, circ_0031242通过与miR-924竞争性结合上调POU3F2表达, 从而促进了HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制了细胞的凋亡, 产生对顺铂耐药。Guan等^[47]报道, circRNA_102272可通过ceRNA机制海绵样吸附miR-326导致RUNX2表达增加, 从而促进HCC细胞增殖和顺铂耐药。Li等^[25]报道, circFBXO11在肝细胞癌组织中显著上调, 并且与预后不良呈正相关。circFBXO11通过竞争性结合miR-605而上调靶基因FOXO3表达, 促进ABCBI转录, 在HCC对奥沙利铂耐药中发挥重要的作用。

另外, 某些circRNAs也可在顺铂耐药的HCC组织及细胞中表达下调并增强顺铂化疗敏感性。Luo等^[48]研究报道, circRNA_101505在顺铂耐药的HCC组织和细胞系中表达降低, 过表达circRNA_101505可通过海绵样吸附miR-103导致NOR1上调, 促进HCC细胞凋亡, 增强HCC细胞对顺铂的敏感性。Chen等^[49]研究亦发现, circ_0003418在顺铂耐药的HCC组织和细胞系中表达下调, 敲低circ_0003418可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进HCC细胞对顺铂耐药。

3.1.3 其他化疗药物: 阿霉素和5-氟尿嘧啶(5-FU)广泛应用于HCC患者的联合化疗。研究报道, circFoxo3在阿霉素耐药HCC组织、HCC细胞系及转移组织中的表达均高于未转移组织。一方面, circFoxo3可通过海绵样吸附miR-199a-5p, 上调ABCC1的表达; 另一方面, 它可促进N-cadherin和Vimentin的表达, 抑制E-cadherin的表达, 促进EMT进而促进HCC细胞的转移及其产生阿霉素耐药^[50]。另外, circPTGR1在HCC组织中表达上调, 它可海绵样吸附miR-129-5p上调ABCC1水平, 加速5-FU从胞内排泄^[51]。Li等^[52]报道, circ_0003998亦通过ceRNA机制竞争性结合miR-218-

5p, 上调EIF5A2的水平, 促进MMP9, Vimentin和N-cadherin的表达, 抑制E-cadherin进而促进EMT, 介导HCC对阿霉素的耐药。

3.2 GC GC是人类最常见的恶性肿瘤之一, 2020年它是全球第五大新发癌症, 也是全球第四大癌症相关死亡原因^[35]。化疗是治疗晚期GC的首选策略, 顺铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶通常作为一线治疗用药^[53-55], 紫杉醇、培美曲塞、阿帕替尼、Diosbulbin-B(DB)亦用于GC的化疗。与大多数肿瘤一样, GC在发生发展中亦表现出恶性增殖、凋亡抵制、侵袭增强以及化疗耐药, 化疗耐药的出現限制了患者的总体临床疗效。新近, circRNAs在GC中的作用受到广泛关注。

3.2.1 铂类: 以铂类化疗药为基础的化疗是临床GC的主要治疗方法, 研究表明circRNAs在调节GC的化疗耐药中发挥截然不同的作用。

一方面, circRNA可以增强GC对铂类化疗药物耐药。Deng等^[56]发现, circVAPA在顺铂耐药的GC组织中明显上调, 其机制与circVAPA竞争性结合miR-125b-5p上调STAT3表达, 抑制GC细胞凋亡而介导GC细胞对顺铂耐药有关。Huang等^[27]通过微阵列分析发现, circAKT3在顺铂耐药的GC组织和细胞中的表达均显著上调, circAKT3通过海绵样吸附miR-198上调PIK3R1表达, 通过促进DNA损伤修复而产生耐药。Xia等^[32]在顺铂耐药的GC组织及细胞中还发现了高表达的circFAM73A。一方面, 它可通过充当miR-490-3p的分子海绵, 上调HMGA2的表达; 另一方面, 它又可作为RNA结合蛋白, 与hNRNPK结合, 增强hNRNPK与 β -catenin之间的相互作用, 并增强 β -catenin的稳定性, 进而促进GC干细胞样特性, 产生对顺铂耐药。另一项研究显示, circDONSON通过ceRNA机制竞争性结合miR-802, 上调BMI1的表达, 抑制Caspase-3和Caspase-9的裂解, 抑制细胞凋亡, 从而增强了GC细胞对顺铂耐药^[57]。新近, Zhang等^[58]报道, circCCDC66在顺铂耐药的GC细胞中表达上调, 其机制与调节miR-618/BCL2信号通路抑制GC细胞凋亡有关。Huang等^[59]研究报道, circFNI通过吸附miR-182-5p抑制GC细胞凋亡, 产生对顺铂的耐药性。作为circRNA参与GC顺铂耐药的另一个例子, Xue等^[60]研究发现, hsa_circ_0081143通过miR-646/CDK6信号通路抑制GC细胞凋亡, 参与了GC细胞对顺铂耐药。Yao等^[61]研究发现, 在顺铂耐药的GC细胞中circPVT1表达上调, 它通过充当miR-30a-5p的分子海绵, 上调YAP1表达及LC3-II/I比值并下调p62表达水平, 诱导GC细胞自噬, 抑制GC细胞凋亡, 从而促进GC细胞对顺铂耐药。在另一项研究中也报道了在顺铂耐药的GC细胞中circPVT1表达上调, 它则通过竞争性结合miR-152-3p上调HDGF的表达, 并激活PI3K/AKT通路, 抑制

GC细胞凋亡, 并产生化疗耐药^[62]. Zhang等^[63]研究发现, circ_0026359在顺铂耐药的GC细胞中高表达, 它通过调节miR-1200/POLD4信号通路, 抑制caspase-3/7信号通路介导的细胞凋亡, 从而产生顺铂耐药. Zhong等^[64]研究发现, circ_0032821可作为miR-515-5p的分子海绵, 上调SOX9的表达, 并通过外泌体分泌传播, 介导GC细胞对奥沙利铂的耐药. 另外, 在奥沙利铂耐药的GC组织和细胞中hsa_circ_0000144表达上调, 进一步研究表明, 它通过miR-502-5p/ADAM9轴诱导GC细胞对奥沙利铂的耐药性^[65].

另一方面, circRNA还可提高GC对铂类化疗药的敏感性. Peng等^[66]研究发现, 在顺铂耐药的GC细胞系中circCUL2表达下调, 过表达circCUL2可通过ceRNA机制竞争性结合miR-142-3p, 上调ROCK2和P62的表达, 抑制自噬活性标志物LC3和Beclin1的表达, 从而抑制GC细胞自噬, 增强了顺铂的化疗敏感性. 另外, Sun等^[67]发现, 与顺铂敏感的GC细胞相比, 顺铂耐药的GC细胞circMCTP2的表达明显下调, 过表达circMCTP2可通过海绵样吸附miR-99a-5p上调MTMR3和P62的表达, 并下调LC3和Beclin1的表达, 通过抑制自噬而增强GC细胞对顺铂的敏感性. 另一研究发现, circ_0001546在奥沙利铂耐药的GC组织和细胞系中表达下调, 过表达circ_0001546可通过活化miR-421/ATM/Chk2/p53信号通路, 诱导GC细胞凋亡, 增强GC细胞对奥沙利铂的敏感性^[68].

3.2.2 其他化疗药物: circRACGAP1在阿帕替尼处理的GC细胞中表达上调, 它作为miR-3657的海绵上调ATG7的表达, 诱导GC细胞自噬并抑制细胞凋亡, 介导GC细胞对阿帕替尼的耐药性^[34]. Liu等^[29]研究表明, circPVT1在紫杉醇耐药的GC组织和细胞中表达上调, 它通过海绵样吸附miR-124-3p上调ZEB1的表达, 而ZEB1是E-cadherin的关键转录抑制剂, 可加速EMT, 进而诱导其对紫杉醇耐药. 另外, Xu等^[69]研究报道, 在GC细胞中, 低氧可诱导circNRIP1表达上调, 它可通过竞争性结合miR-138-5p, 上调HIF-1 α 的表达, 促进糖酵解, 导致癌细胞在低氧条件下存活, 诱导缺氧条件下GC细胞对5-FU的耐药性. 另外, circMTHFD2是一种在培美曲塞耐药的GC细胞中表达上调的circRNA, 它通过与miR-124竞争性结合, 上调TS和ABCC11的表达, 下调RCF的表达, 促进毒物排泄并抑制GC细胞凋亡, 从而介导GC细胞对培美曲塞的耐药^[70]. Lu等^[71]研究报道, hsa_circ_0031452(也称circHECTD1)在GC组织及细胞中表达上调, circHECTD1作为miR-137的分子海绵上调PBX3的表达, 抑制GC细胞凋亡, 从而产生对Diosbulbin-B的耐药.

3.3 CRC 在全球范围内, CRC是第三大最常见的恶性肿瘤, 2020年新增病例超过180万例, 死亡人数近91万人^[35].

针对CRC的基本疗法包括手术、放疗和化疗.

3.3.1 5-氟尿嘧啶: 5-氟尿嘧啶(5-FU)是一种有效的抗肿瘤药物, 已被广泛应用于CRC的化疗, 以5-FU为基础的联合治疗极大地提高了CRC的生存率^[72]. 然而, 对5-FU的耐药性已经严重限制了5-FU对CRC患者的疗效^[73,74].

He等^[75]研究表明, circ_0007031通过ceRNA机制靶向作用miR-133b/ABCC5轴, 促进CRC细胞的恶性行为, 诱导了CRC细胞对5-FU的耐药性. circ-PRKDC通过海绵样吸附miR-375上调FOXO1表达, 激活Wnt/ β -catenin通路, 促进了CRC细胞的集落形成及侵袭行为, 促进CRC细胞对5-FU耐药^[76]. Li等^[77]研究报道, circ_0032833在5-氟尿嘧啶和奥沙利铂耐药的CRC组织及细胞中表达明显上调. 它通过竞争性结合miR-125-5p上调MSI1的表达, 抑制CRC细胞凋亡并促进其转移, 介导癌细胞对5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的耐药.

有趣的是, 也有学者发现, 一些circRNAs在CRC组织和细胞中可增强化疗药物敏感性. Ren等^[78]研究表明, circDDX17在CRC组织和细胞中表达下调, 而过表达circDDX17可增强肿瘤细胞对5-FU的敏感性并抑制CRC进展. 其机制与circDDX17吸附miR-31-5p上调KANK1表达, 诱导癌细胞凋亡, 抑制细胞侵袭和EMT, 从而提高CRC对5-FU的敏感性有关.

3.3.2 铂类: Wang等^[24]研究发现, hsa_circ_0005963(也称ciRS-122)在奥沙利铂耐药CRC组织及细胞中表达上调, 并与化疗耐药呈正相关. 体内外研究表明, 奥沙利铂耐药细胞中的外泌体可将ciRS-122运送到奥沙利铂敏感细胞, 通过海绵样吸附miR-122, 上调PKM2的表达, 从而促进糖酵解和ATP合成, 促进ABC转运家族蛋白对奥沙利铂的排泄, 从而诱导CRC对奥沙利铂产生耐药. 另外, 有学者报道奥沙利铂通过诱导PI3KK介导的底物结合结构域附近的磷酸化导致DHX9功能低下, 进而促进circCCDC66表达, 产生化疗耐药^[79]. Lai等^[80]研究报道, hsa_circ_0079662通过ceRNA机制与miR-324-5p竞争性结合, 上调HOXA9的表达, 通过TNF- α 途径抑制CRC细胞凋亡, 诱导CRC细胞对奥沙利铂的耐药性. Zhang等^[81]研究报道, circ_0071589在顺铂耐药的CRC组织和细胞系中表达上调, circ_0071589敲低可抑制CRC对顺铂的耐药性、增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡, 进一步研究表明, circ_0071589可通过竞争性结合miR-526b-3p, 上调KLF12的表达, 抑制细胞凋亡, 进而诱导CRC对顺铂的耐药性.

3.3.3 其他化疗药物: Xi等^[82]报道, 在阿霉素耐药的CRC组织和细胞中, circCSPP1的表达上调, 它通过ceRNA机制竞争性结合miR-944, 靶向FZD7的3'非翻译区(UTR)降低FZD7表达水平, 促进CRC细胞的增殖、迁移、侵袭并

抑制细胞凋亡, 促进CRC细胞对阿霉素耐药. 在另一篇研究中, circ_001680在CRC组织中的表达高于其配对的癌旁正常组织. 机制上, circ_001680通过靶向miR-340来上调BMI 1的表达, 促进CRC干细胞特性, 并诱导CRC对伊立替康耐药^[83].

3.4 食管癌 食管癌(esophageal cancer, EC)是世界范围内常见的恶性肿瘤, 发病率居第9位, 死亡率居第6位^[35]. 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是EC中最常见的组织学类型, 并且近一半的病例发生在中国^[84]. 尽管手术治疗、放疗、化疗和靶向治疗都对治疗做出了重大贡献, 但EC患者的5年生存率仍然很低, 因为患者往往被诊断为晚期^[85]. 化疗耐药是导致ESCC患者预后不良的重要因素之一^[86].

Qu等^[87]研究报道, circ_0006168在EC组织、细胞和紫杉醇耐药细胞中表达上调, circ_0006168通过与miR-194-5p竞争性结合上调JMJD1C表达, 进而促进EC细胞增殖并抑制其凋亡, 介导其对紫杉醇的耐药. 另一篇研究报道, 在吉非替尼耐药的食管鳞癌组织和细胞中, circPSMC3表达下调, 过表达circPSMC3可通过ceRNA机制竞争性结合miR-10a-5p上调PTEN表达, 促进EC细胞凋亡, 从而增强EC对吉非替尼的敏感性^[88].

3.5 胰腺癌 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度高、预后差的消化系统恶性肿瘤. 2020年PC的发病率为2.6%, 死亡率为4.7%^[35]. 由于早期症状不明显, 80%的PC患者是在疾病晚期发现的. 目前, 吉西他滨化疗是临床上重要的治疗方法^[89,90]. 然而, 由于获得性耐药, PC患者预后较差.

Liu等^[91]研究报道, circHIPK3在吉西他滨耐药的PC组织及细胞中表达上调, 它通过海绵样吸附miR-330-5p上调RASSF1表达, 促进PC细胞增殖、迁移、侵袭和EMT, 并抑制细胞凋亡, 进而诱发PC细胞对吉西他滨的耐药.

4 小结与展望

总之, 作为近年来非编码RNA家族中的一个新研究热点, circRNAs在消化系肿瘤中化疗耐药的作用已得到越来越多研究的证实. circRNAs具有组织和细胞类型特异性, 也具有癌症和药物反应特异性, 导致circRNAs的表达和相关的调控机制不同. 一方面, 环状RNA可能通过调节其表达作为直接治疗靶点, 一些主要的致癌环状RNA在多种肿瘤中异常表达, 并与多药耐药相关, 其独特的反向剪切连接是一个潜在的特异性治疗靶点, 精确调控这些致癌环状RNA可能对恶性肿瘤发挥治疗作用. 另一方面, 由于circRNAs具有高丰度和高稳定性以及对miRNA具有多重结合位点, 环状RNA还是潜在的治疗海绵载

体. 此外, 在外周血、尿液和唾液中分泌的circRNAs更容易被临床检测到, 因此, 需要对体液中存在的circRNAs进行更多的研究, 以开发用于多种肿瘤筛查和预后监测的circRNAs检测试剂盒, 以促进circRNAs在肿瘤诊断、预后和治疗中应用. 虽然目前尚无circRNAs用于抗癌治疗的文献报道, 相信在未来, 随着circRNAs被充分证明参与了抗癌耐药的调控以及在预后监测中的价值, 针对circRNAs的干预措施有望在克服肿瘤化疗耐药中探索一条新途径.

5 参考文献

- 1 Aufiero S, van den Hoogenhof MMG, Reckman YJ, Beqqali A, van der Made I, Kluin J, Khan MAF, Pinto YM, Creemers EE. Cardiac circRNAs arise mainly from constitutive exons rather than alternatively spliced exons. *RNA* 2018; 24: 815-827 [PMID: 29567830 DOI: 10.1261/rna.064394.117]
- 2 Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269 DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852]
- 3 Li D, Yang Y, Li ZQ, Li LC, Zhu XH. Circular RNAs: from biogenesis and function to diseases. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132: 2457-2464 [PMID: 31651510 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000465]
- 4 Capel B, Swain A, Nicolis S, Hacker A, Walter M, Koopman P, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell* 1993; 73: 1019-1030 [PMID: 7684656 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90279-y]
- 5 Zhang L, Han B, Liu H, Wang J, Feng X, Sun W, Cai D, Jia H, Jiang D. Circular RNA circACSL1 aggravated myocardial inflammation and myocardial injury by sponging miR-8055 and regulating MAPK14 expression. *Cell Death Dis* 2021; 12: 487 [PMID: 33986259 DOI: 10.1038/s41419-021-03777-7]
- 6 Ma N, Pan J, Wen Y, Wu Q, Yu B, Chen X, Wan J, Zhang W. circTulp4 functions in Alzheimer's disease pathogenesis by regulating its parental gene, Tulp4. *Mol Ther* 2021; 29: 2167-2181 [PMID: 33578037 DOI: 10.1016/j.jymthe.2021.02.008]
- 7 Kim E, Kim YK, Lee SV. Emerging functions of circular RNA in aging. *Trends Genet* 2021; 37: 819-829 [PMID: 34016449 DOI: 10.1016/j.tig.2021.04.014]
- 8 Wang J, Zhang Y, Song H, Yin H, Jiang T, Xu Y, Liu L, Wang H, Gao H, Wang R, Song J. The circular RNA circSPARC enhances the migration and proliferation of colorectal cancer by regulating the JAK/STAT pathway. *Mol Cancer* 2021; 20: 81 [PMID: 34074294 DOI: 10.1186/s12943-021-01375-x]
- 9 Liao KM, Chao TB, Tian YF, Lin CY, Lee SW, Chuang HY, Chan TC, Chen TJ, Hsing CH, Sheu MJ, Li CF. Overexpression of the PSAT1 Gene in Nasopharyngeal Carcinoma Is an Indicator of Poor Prognosis. *J Cancer* 2016; 7: 1088-1094 [PMID: 27326252 DOI: 10.7150/jca.15258]
- 10 Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu X, Chen LL, Yang L. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell* 2014; 159: 134-147 [PMID: 25242744 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001]
- 11 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
- 12 Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the

- nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
- 13 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
 - 14 Wawrzyniak O, Zarębska Z, Kuczyński K, Gotz-Więckowska A, Rolle K. Protein-Related Circular RNAs in Human Pathologies. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32781555 DOI: 10.3390/cells9081841]
 - 15 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
 - 16 Chen N, Zhao G, Yan X, Lv Z, Yin H, Zhang S, Song W, Li X, Li L, Du Z, Jia L, Zhou L, Li W, Hoffman AR, Hu JF, Cui J. A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1. *Genome Biol* 2018; 19: 218 [PMID: 30537986 DOI: 10.1186/s13059-018-1594-y]
 - 17 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wylter E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Sheniz S, Samson M, Dittmar G, Landthaler M, Chekulaeva M, Rajewsky N, Kadener S. Translation of CircRNAs. *Mol Cell* 2017; 66: 9-21.e7 [PMID: 28344080 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021]
 - 18 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Mol Cell* 2017; 66: 22-37.e9 [PMID: 28344082 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017]
 - 19 Tao X, Shao Y, Yan J, Yang L, Ye Q, Wang Q, Lu R, Guo J. Biological roles and potential clinical values of circular RNAs in gastrointestinal malignancies. *Cancer Biol Med* 2021 [PMID: 33710802 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0348]
 - 20 Li J, Xu Q, Huang ZJ, Mao N, Lin ZT, Cheng L, Sun B, Wang G. CircRNAs: a new target for the diagnosis and treatment of digestive system neoplasms. *Cell Death Dis* 2021; 12: 205 [PMID: 33627631 DOI: 10.1038/s41419-021-03495-0]
 - 21 Li K, van Delft MF, Dewson G. Too much death can kill you: inhibiting intrinsic apoptosis to treat disease. *EMBO J* 2021; 40: e107341 [PMID: 34037273 DOI: 10.15252/embj.2020107341]
 - 22 Xu J, Wan Z, Tang M, Lin Z, Jiang S, Ji L, Gorshkov K, Mao Q, Xia S, Cen D, Zheng J, Liang X, Cai X. N⁶-methyladenosine-modified CircRNA-SORE sustains sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by regulating β -catenin signaling. *Mol Cancer* 2020; 19: 163 [PMID: 33222692 DOI: 10.1186/s12943-020-01281-8]
 - 23 Nobili S, Lapucci A, Landini I, Coronello M, Roviello G, Mini E. Role of ATP-binding cassette transporters in cancer initiation and progression. *Semin Cancer Biol* 2020; 60: 72-95 [PMID: 31412294 DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.006]
 - 24 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]
 - 25 Li J, Qin X, Wu R, Wan L, Zhang L, Liu R. Circular RNA circFBXO11 modulates hepatocellular carcinoma progress and oxaliplatin resistance through miR-605/FOXO3/ABCB1 axis. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 5152-5161 [PMID: 32222024 DOI: 10.1111/jcmm.15162]
 - 26 Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea AD. Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 52-64 [PMID: 26437586 DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009]
 - 27 Huang X, Li Z, Zhang Q, Wang W, Li B, Wang L, Xu Z, Zeng A, Zhang X, Zhang X, He Z, Li Q, Sun G, Wang S, Li Q, Wang L, Zhang L, Xu H, Xu Z. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression. *Mol Cancer* 2019; 18: 71 [PMID: 30927924 DOI: 10.1186/s12943-019-0969-3]
 - 28 Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, Rustgi AK. EMT, MET, Plasticity, and Tumor Metastasis. *Trends Cell Biol* 2020; 30: 764-776 [PMID: 32800658 DOI: 10.1016/j.tcb.2020.07.003]
 - 29 Liu YY, Zhang LY, Du WZ. Circular RNA circ-PVT1 contributes to paclitaxel resistance of gastric cancer cells through the regulation of ZEB1 expression by sponging miR-124-3p. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31793989 DOI: 10.1042/BSR20193045]
 - 30 Bayik D, Lathia JD. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 526-536 [PMID: 34103704 DOI: 10.1038/s41568-021-00366-w]
 - 31 Jing N, Gao WQ, Fang YX. Regulation of Formation, Stemness and Therapeutic Resistance of Cancer Stem Cells. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 641498 [PMID: 33898430 DOI: 10.3389/fcell.2021.641498]
 - 32 Xia Y, Lv J, Jiang T, Li B, Li Y, He Z, Xuan Z, Sun G, Wang S, Li Z, Wang W, Wang L, Xu Z. CircFAM73A promotes the cancer stem cell-like properties of gastric cancer through the miR-490-3p/HMGA2 positive feedback loop and HNRNP-mediated β -catenin stabilization. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 103 [PMID: 33731207 DOI: 10.1186/s13046-021-01896-9]
 - 33 Chmurska A, Matczak K, Marczak A. Two Faces of Autophagy in the Struggle against Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33804163 DOI: 10.3390/ijms22062981]
 - 34 Ma L, Wang Z, Xie M, Quan Y, Zhu W, Yang F, Zhao C, Fan Y, Fang N, Jiang H, Wang Q, Wang S, Zhou J, Chen X, Shu Y. Silencing of circRACGAP1 sensitizes gastric cancer cells to apatinib via modulating autophagy by targeting miR-3657 and ATG7. *Cell Death Dis* 2020; 11: 169 [PMID: 32139670 DOI: 10.1038/s41419-020-2352-0]
 - 35 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
 - 36 Chan AWH, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Cucchetti A, Shi K, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Mazzaferro V, García-Fiñana M, Kudo M, Kumada T, Roayaie S, Johnson PJ. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Hepatol* 2018; 69: 1284-1293 [PMID: 30236834 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.027]
 - 37 Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589-604 [PMID: 31439937 DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y]
 - 38 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMra1001683]
 - 39 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
 - 40 Chen J, Jin R, Zhao J, Liu J, Ying H, Yan H, Zhou S, Liang Y, Huang D, Liang X, Yu H, Lin H, Cai X. Potential molecular, cellular and microenvironmental mechanism of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 367: 1-11 [PMID: 26170167 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.019]
 - 41 Xu J, Ji L, Liang Y, Wan Z, Zheng W, Song X, Gorshkov K, Sun Q, Lin H, Zheng X, Chen J, Jin RA, Liang X, Cai X. CircRNA-SORE mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 298 [PMID: 33361760 DOI: 10.1038/s41392-020-00375-5]

- 42 Yang C, Dong Z, Hong H, Dai B, Song F, Geng L, Lu J, Yang J, Sui C, Xu M. circFN1 Mediates Sorafenib Resistance of Hepatocellular Carcinoma Cells by Sponging miR-1205 and Regulating E2F1 Expression. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 22: 421-433 [PMID: 33230446 DOI: 10.1016/j.omtn.2020.08.039]
- 43 Weng H, Zeng L, Cao L, Chen T, Li Y, Xu Y, Peng Y, Ye Y. circFOXMI contributes to sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells by regulating MECP2 via miR-1324. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021; 23: 811-820 [PMID: 33614231 DOI: 10.1016/j.omtn.2020.12.019]
- 44 Kalyan A, Nimeiri H, Kulik L. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: current and promising. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 421-432 [PMID: 25921671 DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.009]
- 45 Li Y, Zhang Y, Zhang S, Huang D, Li B, Liang G, Wu Y, Jiang Q, Li L, Lin C, Wei Z, Meng L. circRNA circARNT2 Suppressed the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cells to Cisplatin by Targeting the miR-155-5p/PDK1 Axis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021; 23: 244-254 [PMID: 33425483 DOI: 10.1016/j.omtn.2020.08.037]
- 46 Fan W, Chen L, Wu X, Zhang T. Circ_0031242 Silencing Mitigates the Progression and Drug Resistance in DDP-Resistant Hepatoma Cells by the miR-924/POU3F2 Axis. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 743-755 [PMID: 33531841 DOI: 10.2147/CMAR.S272851]
- 47 Guan Y, Zhang Y, Hao L, Nie Z. CircRNA_102272 Promotes Cisplatin-Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Decreasing MiR-326 Targeting of RUNX2. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 12527-12534 [PMID: 33324096 DOI: 10.2147/CMAR.S258230]
- 48 Luo Y, Fu Y, Huang R, Gao M, Liu F, Gui R, Nie X. CircRNA_101505 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to cisplatin by sponging miR-103 and promotes oxidoreductase domain-containing protein 1 expression. *Cell Death Discov* 2019; 5: 121 [PMID: 31372241 DOI: 10.1038/s41420-019-0202-6]
- 49 Chen H, Liu S, Li M, Huang P, Li X. circ_0003418 Inhibits Tumorigenesis And Cisplatin Chemoresistance Through Wnt/ β -Catenin Pathway In Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 9539-9549 [PMID: 31807029 DOI: 10.2147/OTT.S229507]
- 50 Huang W, Huang F, Feng C. CircFoxo3 Promotes Adriamycin Resistance Through Regulation of miR-199a-5p/ATP Binding Cassette Subfamily C Member 1 Axis in Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5113-5122 [PMID: 32606732 DOI: 10.2147/OTT.S243571]
- 51 Li X, Zhang T. Circular RNA PTGR1 regulates 5-FU resistance and development of hepatocellular carcinoma cells by modulating miR-129-5p/ABCC1 axis. *Cell Biol Int* 2021 [PMID: 34003528 DOI: 10.1002/cbin.11635]
- 52 Li X, He J, Ren X, Zhao H, Zhao H. Circ_0003998 enhances doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma by regulating miR-218-5p/EIF5A2 pathway. *Diagn Pathol* 2020; 15: 141 [PMID: 33308276 DOI: 10.1186/s13000-020-01056-1]
- 53 Ham IH, Oh HJ, Jin H, Bae CA, Jeon SM, Choi KS, Son SY, Han SU, Brekken RA, Lee D, Hur H. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 68 [PMID: 30927911 DOI: 10.1186/s12943-019-0972-8]
- 54 Zhai J, Shen J, Xie G, Wu J, He M, Gao L, Zhang Y, Yao X, Shen L. Cancer-associated fibroblasts-derived IL-8 mediates resistance to cisplatin in human gastric cancer. *Cancer Lett* 2019; 454: 37-43 [PMID: 30978440 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.04.002]
- 55 Zheng P, Chen L, Yuan X, Luo Q, Liu Y, Xie G, Ma Y, Shen L. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 53 [PMID: 28407783 DOI: 10.1186/s13046-017-0528-y]
- 56 Deng P, Sun M, Zhao WY, Hou B, Li K, Zhang T, Gu F. Circular RNA circVAPA promotes chemotherapy drug resistance in gastric cancer progression by regulating miR-125b-5p/STAT3 axis. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 487-500 [PMID: 33642823 DOI: 10.3748/wjg.v27.i6.487]
- 57 Liu Y, Xu J, Jiang M, Ni L, Ling Y. CircRNA DONSON contributes to cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating miR-802/BMI1 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 261 [PMID: 32581651 DOI: 10.1186/s12935-020-01358-w]
- 58 Zhang Q, Miao Y, Fu Q, Hu H, Chen H, Zeng A, Jin Y, Jiang Y, Qian L, Wu L, Xu L, Wang G, Qiu L, Huang X, Xia Y. CircRNACCDC66 regulates cisplatin resistance in gastric cancer via the miR-618/BCL2 axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 713-720 [PMID: 32253030 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.156]
- 59 Huang XX, Zhang Q, Hu H, Jin Y, Zeng AL, Xia YB, Xu L. A novel circular RNA circFN1 enhances cisplatin resistance in gastric cancer via sponging miR-182-5p. *J Cell Biochem* 2020 [PMID: 31898357 DOI: 10.1002/jcb.29641]
- 60 Xue M, Li G, Fang X, Wang L, Jin Y, Zhou Q. hsa_circ_0081143 promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-646/CDK6 pathway. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 25 [PMID: 30733646 DOI: 10.1186/s12935-019-0737-x]
- 61 Yao W, Guo P, Mu Q, Wang Y. Exosome-Derived Circ-PVT1 Contributes to Cisplatin Resistance by Regulating Autophagy, Invasion, and Apoptosis Via miR-30a-5p/YAP1 Axis in Gastric Cancer Cells. *Cancer Biother Radiopharm* 2021; 36: 347-359 [PMID: 32799541 DOI: 10.1089/cbr.2020.3578]
- 62 Wang X, Zhang Y, Li W, Liu X. Knockdown of cir_RNA PVT1 Elevates Gastric Cancer Cisplatin Sensitivity via Sponging miR-152-3p. *J Surg Res* 2021; 261: 185-195 [PMID: 33444948 DOI: 10.1016/j.jss.2020.12.013]
- 63 Zhang Z, Yu X, Zhou B, Zhang J, Chang J. Circular RNA circ_0026359 Enhances Cisplatin Resistance in Gastric Cancer via Targeting miR-1200/POLD4 Pathway. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5103272 [PMID: 32855967 DOI: 10.1155/2020/5103272]
- 64 Zhong Y, Wang D, Ding Y, Tian G, Jiang B. Circular RNA circ_0032821 contributes to oxaliplatin (OXA) resistance of gastric cancer cells by regulating SOX9 via miR-515-5p. *Biotechnol Lett* 2021; 43: 339-351 [PMID: 33123829 DOI: 10.1007/s10529-020-03036-3]
- 65 Gao H, Xu J, Qiao F, Xue L. Depletion of hsa_circ_0000144 Suppresses Oxaliplatin Resistance of Gastric Cancer Cells by Regulating miR-502-5p/ADAM9 Axis. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 2773-2787 [PMID: 33907420 DOI: 10.2147/OTT.S281238]
- 66 Peng L, Sang H, Wei S, Li Y, Jin D, Zhu X, Li X, Dang Y, Zhang G. circCUL2 regulates gastric cancer malignant transformation and cisplatin resistance by modulating autophagy activation via miR-142-3p/ROCK2. *Mol Cancer* 2020; 19: 156 [PMID: 33153478 DOI: 10.1186/s12943-020-01270-x]
- 67 Sun G, Li Z, He Z, Wang W, Wang S, Zhang X, Cao J, Xu P, Wang H, Huang X, Xia Y, Lv J, Xuan Z, Jiang T, Fang L, Yang J, Zhang D, Xu H, Xu Z. Circular RNA MCIP2 inhibits cisplatin resistance in gastric cancer by miR-99a-5p-mediated induction of MTMR3 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 246 [PMID: 33198772 DOI: 10.1186/s13046-020-01758-w]
- 68 Wu Q, Wang H, Liu L, Zhu K, Yu W, Guo J. Hsa_circ_0001546 acts as a miRNA-421 sponge to inhibit the chemoresistance of gastric cancer cells via ATM/Chk2/p53-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 521: 303-309 [PMID: 31668372 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.117]
- 69 Xu G, Li M, Wu J, Qin C, Tao Y, He H. Circular RNA circNRIP1 Sponges microRNA-138-5p to Maintain Hypoxia-Induced Resistance to 5-Fluorouracil Through HIF-1 α -Dependent Glucose Metabolism in Gastric Carcinoma. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 2789-2802 [PMID: 32425596 DOI: 10.2147/CMAR.S246272]
- 70 Xu QY, Xie MJ, Huang J, Wang ZW. Effect of circ MTHFD2 on resistance to pemetrexed in gastric cancer through regulating

- expression of miR-124. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 10290-10299 [PMID: 31841184 DOI: 10.26355/eurev.201912_19667]
- 71 Lu Y, Li L, Li L, Wu G, Liu G. Circular RNA circHECTD1 prevents Diosbulbin-B-sensitivity via miR-137/PBX3 axis in gastric cancer. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 264 [PMID: 34001137 DOI: 10.1186/s12935-021-01957-1]
 - 72 Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll HJ, Tveit KM, Gibson F. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 1-10 [PMID: 25579803 DOI: 10.1016/j.clcc.2014.11.002]
 - 73 Zheng GL, Liu YL, Yan ZX, Xie XY, Xiang Z, Yin L, Wang QQ, Chong DC, Xue GL, Xu LL, Zhou K, Wang Q. Elevated LOXL2 expression by LINC01347/miR-328-5p axis contributes to 5-FU chemotherapy resistance of colorectal cancer. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 1572-1585 [PMID: 33948374]
 - 74 Sui Q, Peng J, Han K, Lin J, Zhang R, Ou Q, Qin J, Deng Y, Zhou W, Kong L, Tang J, Xiao B, Li Y, Yu L, Fang Y, Ding PR, Pan Z. Voltage-gated sodium channel Na_v1.5 promotes tumor progression and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2021; 500: 119-131 [PMID: 33338532 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.017]
 - 75 He X, Ma J, Zhang M, Cui J, Yang H. Circ_0007031 enhances tumor progression and promotes 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer through regulating miR-133b/ABCC5 axis. *Cancer Biomark* 2020; 29: 531-542 [PMID: 32865180 DOI: 10.3233/CBM-200023]
 - 76 Chen H, Pei L, Xie P, Guo G. Circ-PRKDC Contributes to 5-Fluorouracil Resistance of Colorectal Cancer Cells by Regulating miR-375/FOXMI Axis and Wnt/ β -Catenin Pathway. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5939-5953 [PMID: 32606803 DOI: 10.2147/OTT.S253468]
 - 77 Li S, Zheng S. Down-Regulation of Circ_0032833 Sensitizes Colorectal Cancer to 5-Fluorouracil and Oxaliplatin Partly Depending on the Regulation of miR-125-5p and MSI1. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 11257-11269 [PMID: 33177876 DOI: 10.2147/CMARS270123]
 - 78 Ren TJ, Liu C, Hou JF, Shan FX. CircDDX17 reduces 5-fluorouracil resistance and hinders tumorigenesis in colorectal cancer by regulating miR-31-5p/KANK1 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 1743-1754 [PMID: 32141542 DOI: 10.26355/eurev.202002_20351]
 - 79 Lin YC, Yu YS, Lin HH, Hsiao KY. Oxaliplatin-Induced DHX9 Phosphorylation Promotes Oncogenic Circular RNA CCDC66 Expression and Development of Chemoresistance. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32187976 DOI: 10.3390/cancers12030697]
 - 80 Lai M, Liu G, Li R, Bai H, Zhao J, Xiao P, Mei J. Hsa_circ_0079662 induces the resistance mechanism of the chemotherapy drug oxaliplatin through the TNF- α pathway in human colon cancer. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 5021-5027 [PMID: 32243061 DOI: 10.1111/jcmm.15122]
 - 81 Zhang W, Wang Z, Cai G, Huang P. Downregulation of Circ_0071589 Suppresses Cisplatin Resistance in Colorectal Cancer by Regulating the MiR-526b-3p/KLF12 Axis. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 2717-2731 [PMID: 33790646 DOI: 10.2147/CMARS294880]
 - 82 Xi L, Liu Q, Zhang W, Luo L, Song J, Liu R, Wei S, Wang Y. Circular RNA circCSPP1 knockdown attenuates doxorubicin resistance and suppresses tumor progression of colorectal cancer via miR-944/FZD7 axis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 153 [PMID: 33663510 DOI: 10.1186/s12935-021-01855-6]
 - 83 Jian X, He H, Zhu J, Zhang Q, Zheng Z, Liang X, Chen L, Yang M, Peng K, Zhang Z, Liu T, Ye Y, Jiao H, Wang S, Zhou W, Ding Y, Li T. Hsa_circ_001680 affects the proliferation and migration of CRC and mediates its chemoresistance by regulating BMI1 through miR-340. *Mol Cancer* 2020; 19: 20 [PMID: 32005118 DOI: 10.1186/s12943-020-1134-8]
 - 84 Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64: 381-387 [PMID: 25320104 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124]
 - 85 Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 360-373 [PMID: 28823862 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.023]
 - 86 Feng W, Xiaoyan X, Xuan Y, Xiangke L, Zichang Y, Ran Z, Liuxing W, Qingxia F. Silencing stathmin-modulating efficiency of chemotherapy for esophageal squamous cell cancer with paclitaxel. *Cancer Gene Ther* 2015; 22: 115-121 [PMID: 25572118 DOI: 10.1038/cgt.2014.74]
 - 87 Qu F, Wang L, Wang C, Yu L, Zhao K, Zhong H. Circular RNA circ_0006168 enhances Taxol resistance in esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-194-5p/JMJD1C axis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 273 [PMID: 34022910 DOI: 10.1186/s12935-021-01984-y]
 - 88 Zhu H, Du F, Cao C. Restoration of circPSMC3 sensitizes gefitinib-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells to gefitinib by regulating miR-10a-5p/PTEN axis. *Cell Biol Int* 2021; 45: 107-116 [PMID: 32997362 DOI: 10.1002/cbin.11473]
 - 89 Oneda E, Zaniboni A. Are We Sure that Adjuvant Chemotherapy is the Best Approach for Resectable Pancreatic Cancer? Are We in the Era of Neoadjuvant Treatment? A Review of Current Literature. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31717439 DOI: 10.3390/jcm8111922]
 - 90 Lin KI, Yang JL, Lin YC, Chou CY, Chen JH, Hung CC. Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Chemotherapy and Target Therapy in the First-Line Setting of Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31703359 DOI: 10.3390/cancers11111746]
 - 91 Liu Y, Xia L, Dong L, Wang J, Xiao Q, Yu X, Zhu H. CircHIPK3 Promotes Gemcitabine (GEM) Resistance in Pancreatic Cancer Cells by Sponging miR-330-5p and Targets RASSF1. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 921-929 [PMID: 32104074 DOI: 10.2147/CMARS239326]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展

许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺

许文涛, 许向波, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

许文涛, 许向波, 祁兴顺, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

任天舒, 北部战区总医院药剂科 辽宁省沈阳市 110840

许文涛, 研究方向为消化疾病的药物治疗。

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由许文涛查阅文献及撰写; 许向波校正文章书写及格式; 任天舒, 祁兴顺撰写及审核。

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

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-07-12

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-08

Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Tian-Shu Ren, Xing-Shun Qi

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi, Postgraduate College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Tian-Shu Ren, Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

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

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-07-12

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a common gastrointestinal disease that can be effectively treated by drugs alone. Proton pump inhibitors are the currently mainstay drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease, but are insufficiently effective. Vonoprazan, which is a new type of drug that inhibits gastric acid secretion, has been employed for the management of gastroesophageal reflux disease. In this article, we comprehensively review the current evidence regarding clinical efficacy and safety of vonoprazan for the treatment of gastroesophageal reflux disease to guide the clinical decision.

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

Key Words: Vonoprazan; Proton pump inhibitors; Gastroesophageal reflux disease

Citation: Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1248-1253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1248>

摘要

胃食管反流病是常见的消化道疾病, 药物是主要的治疗手段。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的经典药物, 但并未完全满足临床需求。伏诺拉生(vonoprazan)是一种新型抑制胃酸分泌药物, 可用于治疗GERD。本文旨在全面回顾有关伏诺拉生治疗GERD的临床疗效和安全性证据, 以指导临床实践。

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

关键词: 伏诺拉生; 质子泵抑制剂; 胃食管反流病

核心提要: 伏诺拉生(vonoprazan)是一种新型抑酸药, 具有迅速、强大、持久的抑制胃酸分泌效果, 其治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的效果可能优于质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs).

文献来源: 许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺. 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1248-1253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1248>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流至食管继而引起相应的食管症状和/或并发症的一种慢性疾病^[1]. 全球范围内, 总体患病率约为14%; 在东亚, 患病率从4.6%到13.8%不等^[2]. GERD病因复杂, 临床表现多种多样, 典型表现为烧心和反流, 症状长期反复发作, 严重影响患者生活质量. 药物治疗是GERD的主要治疗方式. 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是治疗GERD的经典药物, 可有效缓解GERD患者的症状并逆转部分并发症, 但它们也有一些不足, 如胃酸抑制不完全、依从性欠佳、起效缓慢、受CYP2C19基因多态性影响等^[3]. 这些导致其在临床上治疗GERD的效果受限, 未能完全满足临床需求. 据报道, 大约三分之二有症状的GERD患者首次服用PPIs后, 反流症状控制欠佳, 近一半患者服药3 d后仍有症状^[4]. 大约三分之一GERD患者对PPIs的治疗不满意^[5]. 因此, GERD患者需要更有效的抑制胃酸分泌药物.

伏诺拉生(vonoprazan)作为一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂, 于2015-02首先在日本获批上市, 适应症为酸相关性疾病. 2019-12, 伏诺拉生在我国正式获批上市, 用于治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE). 伏诺拉生具有强效、持久的抑酸能力, 为GERD的治疗提供了新的选择. 我国最新专家共识意见推荐伏诺拉生作为治疗GERD的首选药物之一, 与PPIs具有同样的推荐级别(推荐级别: A+, 证据等级: 中等质量)^[6]. 本文旨在概述伏诺拉生相比于PPIs抑制胃酸分泌的特点和效果, 并回顾伏诺拉生在治疗GERD中的临床疗效和安全性的证据.

1 伏诺拉生与PPIs抑酸特点和效果的比较

伏诺拉生与PPIs均作用于壁细胞分泌胃酸终末步骤中的关键酶H⁺/K⁺-ATP酶(质子泵), 阻碍其进行H⁺与K⁺交换, 从而抑制胃酸分泌. 然而, 相比于PPIs, 伏诺拉生能更

快、更持久、更有效的抑制胃酸分泌. 这可能归于二者之间的特征差异(表1).

PPIs是弱碱性前体药物, pKa值在4.0左右, 口服后在小肠吸收入血, 通过血液循环进入胃壁细胞, 聚集在具有强酸性的分泌小管中, 在这种酸性环境下, PPIs发生质子化, 转化为具有活性的次磺酰胺类化合物, 然后与处于激活状态的质子泵上的半胱氨酸残基上的巯基以二硫键形式不可逆结合, 使质子泵失活, 从而抑制胃酸分泌^[7]. 在胃酸环境下, PPIs可转化为不稳定的次磺酰胺类化合物, 并很快被降解, 故需制备成肠溶制剂. 相比之下, 伏诺拉生pKa值为9.3, 口服后可快速溶解到达小肠并吸收入血, 以更高的浓度富集在胃壁细胞的分泌小管中并迅速质子化, 直接通过离子形式与钾离子竞争H⁺/K⁺-ATP酶上的结合位点, 从而抑制胃酸分泌, 且在胃酸环境下较稳定, 无需制备成肠溶制剂^[3,8].

PPIs血浆消除半衰期很短, 约为90 min, 且只能抑制激活状态下的质子泵. 然而, 受到刺激时静息泵转化成的激活泵以及新合成的质子泵将重新恢复酸分泌功能. 因此, 为达到抑酸平衡, 需重复给药, 3-5 d后才可达到稳定的抑制酸分泌效果^[9]. 此外, 质子泵的半衰期约为50 h, 大约20%的质子泵在24 h内重新合成, 且在夜间新合成的质子泵更多, 随着PPIs血药浓度的下降, 新合成的质子泵不能完全被抑制, 所以容易导致夜间酸突破^[9,10]. PPIs需要酸活化, 常被推荐于餐前30-60 min服用, 以便使更多激活状态下的质子泵暴露在高浓度PPIs中, 从而达到更佳的抑酸效果, 但这会导致患者依从性欠佳^[9]. 然而, 伏诺拉生的血浆消除半衰期为5.7-8.8 h, 口服2 h后可迅速达到血药浓度峰值, 无需酸活化, 起效迅速, 不受餐食影响, 可同时抑制胃壁细胞内激活和静息状态的质子泵, 首剂就可达到最大的抑酸效果并维持稳定^[3,11,12]. 尽管伏诺拉生与质子泵的结合是可逆的, 但其与质子泵解离缓慢, 能够长期停留在分泌小管中, 且血浆消除半衰期长, 所以, 伏诺拉生能够持续阻断新合成的H⁺/K⁺-ATP酶, 进而产生持久的抑酸作用^[13,14]. 此外, 大多数PPIs主要经具有基因多态性的肝微粒体酶CYP2C19代谢, 在快代谢型的患者中, PPIs可能降低抑制胃酸分泌效果, 从而影响临床疗效^[15]. 伏诺拉生主要通过肝微粒体酶CYP3A4代谢, 不受CYP2C19基因多态性的影响^[16].

伏诺拉生比PPIs抑制酸能力更强, 在临床试验中也得到了证明. 一项日本的II期交叉临床研究分别比较了伏诺拉生20 mg与艾司奥美拉唑20 mg、雷贝拉唑10 mg在健康人群中的抑酸效果^[12]. 结果表明, 伏诺拉生组的抑酸能力强于兰索拉唑组和雷贝拉唑组. 服药第1 d, 伏诺拉生组胃内pH平均值为5.2-5.8, 艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组胃内pH平均值分别为3.0和3.3; 伏诺拉生组

表 1 伏诺拉生与PPIs的药学差异与治疗胃食管反流病的方案汇总

	伏诺拉生	PPIs
吸收分布	pKa值为9.3, 分泌小管中的浓度是血液中浓度的一亿倍	pKa值范围为3.8–5.0, 分泌小管中浓度是血液中浓度的一千倍
酸稳定性	胃酸环境下稳定, 无需做成肠溶制剂	容易被胃酸破坏, 需做成肠溶制剂
前体药物	否, 无需酸活化	是, 需要酸活化
作用机制	直接地、可逆性地通过离子键与钾离子竞争质子泵上的结合位点	经转化后, 具有活性的次磺酰胺类化合物通过二硫键与质子泵不可逆性共价结合
结合的质子泵	激活泵; 静息泵	激活泵
半衰期	5.7–8.8 h	1–2 h
基因多态性	主要通过肝微粒体酶CYP3A4代谢, 不受CYP2C19基因多态性的影响	受CYP2C19基因多态性的影响
治疗及预防剂量	标准口服治疗剂量: 20 mg, 每日一次 预防复发维持治疗: 10 mg, 每日一次	标准口服治疗剂量: 奥美拉唑 20 mg; 兰索拉唑 30 mg; 雷贝拉唑 10 mg; 艾司奥美拉唑 40 mg; 泮托拉唑 40 mg, 每日一次 预防复发维持治疗: 标准剂量减半, 每日一次
推荐服药时间	任何时间都可以, 不受餐食影响	推荐餐前30–60 min服用
起效时间	首剂迅速到达最大的抑酸效果, 作用稳定	达到稳定的抑酸效果需要3–5 d
指南推荐	治疗GERD首选治疗药物, 疗程为4–8 wk	治疗GERD首选治疗药物, 疗程为4–8 wk

PPIs: 质子泵抑制剂; GERD: 胃食管反流病。

7 d内的24 h胃内pH≥4的持续时间占比(pH≥4 Holding Time Ratio; pH 4 HTR)大于0.8, 而艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组pH 4 HTR分别为0.370和0.393; 另外, 伏诺拉生组第1 d和第7 d胃内pH值曲线大部分重合, 艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组胃内pH值曲线分离, 表明伏诺拉生首剂全效, 第1 d即可达到最大的抑酸效果, 且保持稳定, 而PPIs第1 d未能达到最大的抑酸效果, 起效缓慢。总的来说, 伏诺拉生能快速、强效、持久抑制酸分泌, 优于标准剂量PPIs。

2 伏诺拉生在治疗胃食管反流病中的临床效果

2.1 伏诺拉生治疗反流性食管炎的临床效果 反流相关症状严重影响RE患者生活质量。国内外指南一致推荐, 促进食管黏膜愈合、尽早缓解症状是治疗RE的首要目标^[17]。目前, 多项研究比较了伏诺拉生与PPIs治疗RE的疗效。对于RE患者, 伏诺拉生在症状缓解和黏膜愈合率方面均不劣于兰索拉唑; 对于重度 (洛杉矶分级C和D级; LA C/D级) RE患者, 伏诺拉生的优势更加显著。此外, 伏诺拉生可有效降低RE患者复发率, 并对PPIs难治性RE也显示出了良好的疗效。目前, 伏诺拉生初始治疗RE的推荐剂量为20 mg, 每日一次, 疗程为4 wk, 效果欠佳者可延长至6–8 wk, 维持治疗的剂量可减半, 对于难治性RE的治疗剂量可酌情加倍。研究表明^[14], 每日一次口服伏诺拉生10–40 mg是安全的, 且有良好的抑酸效果。

2.1.1 食管黏膜愈合: 一项前瞻性、单中心、随机对照试验验证了经伏诺拉生治疗的RE患者具有较高的黏膜愈合率^[18]; 研究显示, 每日一次伏诺拉生治疗4 wk后, 10

mg和20 mg组的黏膜愈合率分别为94.4%和94.6%; 根据基线LA分级进一步分析, 20 mg组LA A/B级和C/D级的黏膜愈合率分别为92.9%和100%, 10 mg组分别为96%和85.7%。此外, 三项多中心、双盲、随机对照研究比较了伏诺拉生与兰索拉唑治疗RE患者黏膜愈合的优劣性^[19–21] (表2)。结果显示, 伏诺拉生治疗2、4、8 wk时的黏膜愈合率均高于兰索拉唑; 每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后的黏膜愈合率大于85%, 8 wk时的黏膜愈合率大于92%; 伏诺拉生组LA C/D级以及CYP2C19快代谢型患者的黏膜愈合率显著高于兰索拉唑组。

2.1.2 症状缓解: 目前, 仅一项随机对照研究比较了伏诺拉生20 mg与兰索拉唑30 mg缓解RE患者烧心症状的效果^[22]; 结果显示, 无论日间还是夜间, 伏诺拉生在缓解RE症状方面都显著优于兰索拉唑; 接受伏诺拉生和兰索拉唑的患者第1 d烧心症状完全缓解率分别为31.3%和12.5%, 第1 d夜间症状完全缓解率分别为33.3%和9.1%。

2.1.3 维持治疗防止食管黏膜复发: 对于经初始治疗后食管黏膜已经愈合的RE患者, 使用伏诺拉生维持治疗能有效防止复发, 且与兰索拉唑相比, 有着更低的复发率。两项临床试验研究了伏诺拉生维持治疗RE患者的效果。其中, 一项研究将经内镜证实黏膜已经愈合的RE患者随机分成两组, 分别接受每日一次伏诺拉生10 mg(*n* = 149)或20 mg (*n* = 145) 为期52 wk的维持治疗, 评估RE患者维持治疗24 wk和52 wk后的食管黏膜复发率。结果显示, 24 wk后10 mg和20 mg组的黏膜复发率分别为6.0%和4.1%; 52 wk后的黏膜复发率分别为9.4%和9.0%^[20]。另一项临床研究比较了伏诺拉生10 mg、20 mg与兰索拉唑

表 2 伏诺拉生与兰索拉唑治疗反流性食管炎患者的黏膜愈合效果比较-随机对照临床试验总结

	Ashida ^[19]	Ashida ^[20]	Xiao ^[21]
国家	日本	日本	中国
发表年份	2015	2016	2020
研究设计	多中心、双盲、随机对照试验	多中心、双盲、随机对照试验	多中心、双盲、随机对照试验
纳入人数	294	404	468
伏诺拉生剂量及频次	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 154)	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 205)	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 238)
兰索拉唑剂量及频次	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 140)	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 199)	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 230)
患者在2、4、8wk的总体黏膜愈合率	伏诺拉生: 93.8%、94.4%、96.6% 兰索拉唑: 88.6%、93.2%、95.5%	伏诺拉生: 90.7%、96.6%、99.0% 兰索拉唑: 81.9%、92.5%、95.5%	伏诺拉生: 75.0%、85.3%、92.4% 兰索拉唑: 67.8%、83.5%、91.3%
LACD患者在2、4、8wk的黏膜愈合率	伏诺拉生: 96.0%、100.0%、100.0% 兰索拉唑: 82.6%、87.0%、93.5%	伏诺拉生: 88.0%、96.0%、98.7% 兰索拉唑: 63.9%、80.6%、87.5%	伏诺拉生: 62.2%、73.3%、84.0% 兰索拉唑: 51.5%、67.2%、80.6%

15 mg维持治疗12 wk及24 wk RE患者的黏膜复发率; 结果显示, 伏诺拉生10 mg组12 wk及24 wk维持治疗的复发率分别为2.5%和5.1%, 显著低于兰索拉唑组的12.2%和16.8% ($P < 0.0001$); 伏诺拉生20 mg组12 wk及24 wk维持治疗的复发率分别为1.0%和2.0%, 显著低于兰索拉唑组的12.6%和16.8% ($P < 0.0001$)^[23].

2.1.4 PPIs难治性RE: 伏诺拉生对于PPIs难治性RE患者也有一定疗效. 一项随机、双盲、多中心研究评估了伏诺拉生20 mg和40 mg在PPIs难治性RE患者中的疗效^[24]; 结果表明, 伏诺拉生在24 h内可有效抑制胃酸分泌, 显著升高胃内pH 4 HTR, 使黏膜愈合率大于60.0%; 每日一次伏诺拉生20 mg或40 mg治疗2 wk后, 胃内24 h pH 4 HTR由基线的73.21%和69.97%分别提高到96.46%和100%; 治疗8 wk后, 黏膜愈合率达到75%. 另外, 一项前瞻性研究显示^[25], PPIs难治性RE患者经每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后, 总体黏膜愈合率达87.5%; LAA级、B级、C级及D级的患者黏膜愈合率分别为100.0%、85.7%、90.9%及66.7%; GERD症状频率量表(FSSG) 评分经伏诺拉生治疗后显著降低, 第1 d、第2 d、第3-5 d和第6-28 d时的FSSG评分由基线的中位值8分别降至3、2、1和0.

2.2 伏诺拉生在治疗非糜烂性食管炎的临床效果 大约50%的非糜烂性食管炎(nonerosive reflux disease, NERD)患者对PPIs的疗效不满意^[26]. 目前的临床研究结果显示, 伏诺拉生可改善NERD患者的症状, 但仍未达到理想效果.

目前, 尚无临床试验直接比较伏诺拉生与PPIs在NERD治疗中的疗效. 两项临床试验比较了伏诺拉生与安慰剂治疗NERD的效果. 其中, 一项研究结果显示, 伏诺拉生10 mg和20 mg的无烧心天数比例与安慰剂相当, 平均烧心严重程度低于安慰剂^[27]. 另一项研究结果显示, 尽管伏诺拉生10 mg比安慰剂有着更高的烧心累计改善率, 但无烧心天数比例并不优于安慰剂^[28]. 此外, 两项回顾性研究证明了伏诺拉生可改善和缓解NERD患者的症状. 一项研究发现, 每日一次伏诺拉生10 mg治疗4 wk后,

NERD患者的症状改善率和完全缓解率分别为83%和47%^[29]. 另一项研究显示, 每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后, NERD患者烧心症状改善率和完全缓解率分别为66.7%和60.4%^[30].

2.3 伏诺拉生按需治疗胃食管反流病 对于轻度RE患者(LA A/B级)以及NERD患者可采取按需治疗. 一项前瞻性研究评估了伏诺拉生20 mg按需治疗轻度RE患者的疗效, 纳入了29例使用PPIs维持治疗至少1年的LA A/B级RE患者, 换用伏诺拉生按需治疗, 86.2% (25/29)的患者症状保持缓解. 然而, 与PPIs维持治疗相比, 症状评分、患者治疗满意度均无显著差异^[31]. 另一项前瞻性研究显示^[32], NERD患者使用标准剂量PPIs规律治疗至少1年后, 换用每日一次伏诺拉生20 mg按需治疗8 wk后, 患者的症状评分和满意度与使用PPIs时相当.

3 伏诺拉生治疗胃食管反流病的安全性

多项临床试验评估了伏诺拉生治疗GERD的短期(<52 wk)安全性; 结果均显示, 伏诺拉生耐受性良好, 与兰索拉唑的不良事件特征相似, 且严重不良反应事件发生率. 伏诺拉生治疗期间发生的不良反应事件多数为轻度, 包括腹泻、便秘、鼻咽炎、上呼吸道感染、湿疹、高胃泌素血症、肝功能异常等^[19-21,23,27,28]. 目前, 尚无伏诺拉生治疗GERD时引起艰难梭菌感染、骨质疏松、维生素B12缺乏、低镁血症的相关报道. 一项纳入6项随机对照试验的荟萃分析对比了伏诺拉生与PPIs治疗GERD的安全性; 结果显示, 伏诺拉生和PPIs的安全性结果相似($RR = 1.08$; 95%CI: 0.96-1.22; $P = 0.20$)^[33].

目前, 伏诺拉生的长期安全性研究正在进行中. 一项研究评估了10 mg或20 mg伏诺拉生与15 mg或30 mg兰索拉唑对RE维持治疗5年的安全性^[34]; 中期结果显示^[15], 2年内两组的平均血清胃泌素水平都较基线水平有所升高, 伏诺拉生组(*n* = 115)的平均血清胃泌素水平由基线时的680 pg/mL升高到903 pg/mL, 兰索拉唑组(*n* = 60)由307

pg/mL升高到378 pg/mL; 伏诺拉生组的血清胃蛋白酶原 I 和 II 水平始终高于兰索拉唑组, 胃蛋白酶原 I / II 的比率相似; 根据组织学分析, 两组均有少数患者出现壁细胞、胃小凹和G细胞增生, 伏诺拉生组的增生比例始终大于兰索拉唑组. 与PPIs相似, 伏诺拉生导致胃泌素水平、胃蛋白酶原水平升高可能是其抑制酸分泌作用的生理反应所致. 伏诺拉生的安全性证据仍在收集, 有待更全面的数据公布.

4 总结

伏诺拉生因其特殊的药理学特性, 显示出了迅速、强大、持久的抑酸特点, 治疗GERD的效果不劣于PPIs, 且安全性良好, 为GERD患者抑酸治疗提供了新选择. 重度RE患者和PPIs难治性RE患者可能获益更多, 但需更多的高质量数据进一步验证.

5 参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1055/s-2007-963633]
- 2 Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 5814 [PMID: 32242117 DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1]
- 3 Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 12-22 [PMID: 27514776 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.08.001]
- 4 Hunt RH, Scarpignato C. Potassium-Competitive Acid Blockers (P-CABs): Are They Finally Ready for Prime Time in Acid-Related Disease? *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e119 [PMID: 26513137 DOI: 10.1038/ctg.2015.39]
- 5 Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3415-3422 [PMID: 20397047 DOI: 10.1007/s10620-010-1209-2]
- 6 陈旻湖. 2020年中国胃食管反流病专家共识(2020). *中华消化杂志* 2020; 40: 649-663 [DOI: 10.3760/cma.j.cn331367-20200918.00558]
- 7 Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2006; 24: 11-46 [PMID: 16699262 DOI: 10.1159/000091298]
- 8 Otake K, Sakurai Y, Nishida H, Fukui H, Tagawa Y, Yamasaki H, Karashima M, Otsuka K, Inatomi N. Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438). *Adv Ther* 2016; 33: 1140-1157 [PMID: 27287852 DOI: 10.1007/s12325-016-0345-2]
- 9 Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- 10 Savarino E, Martinucci I, Furnari M, Romana C, Pellegatta G, Moscatelli A, Bodini G, Marabotto E, Savarino V, de Bortoli N, Blandizzi C. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 1333-1341 [PMID: 27428571 DOI: 10.1080/17425255.2016.1214714]
- 11 Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux

- disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756283X17745776 [PMID: 29383028 DOI: 10.1177/1756283X17745776]
- 12 Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, Shiramoto M. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 719-730 [PMID: 26193978 DOI: 10.1111/apt.13325]
- 13 Shin JM, Inatomi N, Munson K, Strugatsky D, Tokhtaeva E, Vagin O, Sachs G. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 412-420 [PMID: 21828261 DOI: 10.1124/jpet.111.185314]
- 14 Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, Yoneyama T, Ashida K, Ogama Y, Warrington S. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 636-648 [PMID: 25707624 DOI: 10.1111/apt.13121]
- 15 Abdel-Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 794-809 [PMID: 33592125 DOI: 10.1111/apt.16295]
- 16 Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, Yoneyama T, Jenkins H, Ashida K, Irie S, Täubel J. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising TAK-438 (Vonoprazan) Doses in Healthy Male Japanese/non-Japanese Subjects. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e94 [PMID: 26111126 DOI: 10.1038/ctg.2015.18]
- 17 Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 467-478 [PMID: 28591069 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000854]
- 18 Okanobu H, Kohno T, Mouri R, Hatsushika Y, Yamashita Y, Miyaki E, Fukuhara T, Okazaki A, Sakano A, Urabe A, Takaki S, Mori N, Tsuji K, Ochi H, Furukawa Y. Efficacy of vonoprazan 10 mg compared with 20 mg for the initial treatment in patients with erosive esophagitis: a randomized pilot study. *Esophagus* 2021; 18: 669-675 [PMID: 33221955 DOI: 10.1007/s10388-020-00798-7]
- 19 Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K, Chiba T. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 685-695 [PMID: 26201312 DOI: 10.1111/apt.13331]
- 20 Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 240-251 [PMID: 26559637 DOI: 10.1111/apt.13461]
- 21 Xiao Y, Zhang S, Dai N, Fei G, Goh KL, Chun HJ, Sheu BS, Chong CF, Funao N, Zhou W, Chen M. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2020; 69: 224-230 [PMID: 31409606 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318365]
- 22 Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 140-146

- [PMID: 30589965 DOI: 10.1111/apt.15062]
- 23 Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Umegaki E. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1550-1561 [PMID: 29662293 DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1550]
 - 24 Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Ashida K. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 439-451 [PMID: 28567114 DOI: 10.1177/1756283x17705329]
 - 25 Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hanada Y, Hoshikawa Y, Kawagoe T, Sano H, Hoshihara Y, Nomura T, Iwakiri K. Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. *Digestion* 2017; 95: 156-161 [PMID: 28190016 DOI: 10.1159/000456072]
 - 26 Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309 [PMID: 19136523 DOI: 10.1136/gut.2007.145581]
 - 27 Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T, Iwakiri K, Umegaki E, Ashida K. Evaluation of the Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2016; 81-82: 1-7 [PMID: 28119763 DOI: 10.1016/j.curtheres.2016.12.001]
 - 28 Kinoshita Y, Sakurai Y, Takabayashi N, Kudou K, Araki T, Miyagi T, Iwakiri K, Ashida K. Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients With Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00101 [PMID: 31770139 DOI: 10.14309/ctg.000000000000101]
 - 29 Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Sakamoto H, Miura Y, Lefor AK, Yamamoto H. Vonoprazan treatment improves gastrointestinal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33: 616-622 [PMID: 29132551 DOI: 10.1016/j.kjms.2017.07.004]
 - 30 Gotoh Y, Ishibashi E, Honda S, Nakaya T, Noguchi C, Kagawa K, Murakami K. Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, nonerosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19520 [PMID: 32176102 DOI: 10.1097/md.00000000000019520]
 - 31 Umezawa M, Kawami N, Hoshino S, Hoshikawa Y, Koizumi E, Takenouchi N, Hanada Y, Kaise M, Iwakiri K. Efficacy of On-Demand Therapy Using 20-mg Vonoprazan for Mild Reflux Esophagitis. *Digestion* 2018; 97: 309-315 [PMID: 29514137 DOI: 10.1159/000485795]
 - 32 Hoshikawa Y, Kawami N, Hoshino S, Tanabe T, Umezawa M, Kaise M, Iwakiri K. Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for non-erosive reflux disease. *Esophagus* 2019; 16: 201-206 [PMID: 30600486 DOI: 10.1007/s10388-018-00654-9]
 - 33 Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, Lu Q, Kou F, Jiang H, Li J. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 19-28 [PMID: 32095968 DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5]
 - 34 Uemura N, Kinoshita Y, Haruma K, Yao T, Kushima R, Kanoo T. Rationale and design of the VISION study: a randomized, open-label study to evaluate the long-term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive esophagitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 51-56 [PMID: 29416369 DOI: 10.2147/ceg.S144149]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江
省杭州市 310006

曹婕露, 硕士研究生在读, 主要从事消化系统疾病研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573761和No. 81976310.

作者贡献分布: 本综述由曹婕露、严峻彬和吴锦婷完成; 陈芝芸审核。

通讯作者: 陈芝芸, 研究员, 310018, 浙江省杭州市经济技术开发区9号大街9号, 浙江中医药大学附属第一医院第二中心实验室: zhiych123@163.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-07-29

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-08

Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease

Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Jin-Ting Wu, Zhi-Yun Chen

Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Jin-Ting Wu, Zhi-Yun Chen,
The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University,
Hangzhou Command, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573761 and No. 81976310.

Corresponding author: Zhi-Yun Chen, Researcher, The Second Central Laboratory of the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, No. 9 Ninth Street, Economic and Technological Development Zone, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China. zhiych123@163.com

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-07-29

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-08

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a growing health problem associated with metabolic syndrome.

Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) are highly specialized endothelial cells located between the blood and other liver cell types. They are composed of window pores, have high endocytosis, and play an important role in maintaining the overall liver homeostasis. Under pathological conditions, LSECs may be the key event of a variety of chronic liver diseases. In this review, we introduce the unique physiological structure and function of LSECs, summarize the main changes of LSECs in NAFLD (including sinohepatic capillarization, angiogenesis, vasoconstriction, proinflammatory effect, and fibrosis) and their pathogenesis, and discuss the influence of LSECs on the progression of NAFLD, with an aim to demonstrate the potential efficacy of LSECs targeted therapy for NAFLD.

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

Key Words: Liver sinusoidal endothelial cells; Nonalcoholic fatty liver disease

Citation: Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY. Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1254-1260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1254>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一个与代谢综合征相关的日益扩大的健康问题。肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)是位于血液与其他肝细胞类型之间高度专业化的内皮细胞,由窗孔组成,具有高内吞能力,并在维持肝脏整体稳态中发挥重要作用。病理条件下LSECs可能是多种慢性肝病的关键事件。本篇综述介绍了LSECs的独特生理结构和功能,重点总结了NAFLD中LSECs的主要变化(包括肝窦毛细血管化、血管生成、血管收缩、促炎和促纤维化)及其发生机制,还

涉及LSECs对NAFLD进展的影响,旨在说明LSECs靶向治疗对NAFLD具有潜在疗效。

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

关键词: 肝窦内皮细胞; 非酒精性脂肪性肝病

核心提要: 在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中, 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)最早最显著的形态学改变为毛细血管化。而与血管生成、炎症、纤维化相关的分子事件也出现于早期脂肪变性阶段。LSECs的结构功能改变又能导致NAFLD的进展与恶化。

文献来源: 曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸. 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1254-1260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1254>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感性密切相关的, 由代谢应激诱导的疾病, 主要包括非酒精性肝脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)^[1]。约22%的NASH患者会进展至晚期纤维化^[2]。虽然生活方式的改变可以控制风险因素, 但目前还没有可用于治疗NAFLD的特效药物疗法。

近年来NAFLD的发病机制已得到广泛研究, “多重打击”假说认为多种损伤共同作用于遗传易感性受试者可诱发NAFLD, 其中首要的“打击”因素为肝细胞的胰岛素抵抗和脂肪毒性^[3]。有研究表明除了骨骼肌、脂肪组织和肝细胞外, 膳食脂肪可诱导肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)的胰岛素抵抗^[4]。同时, 氧化应激、脂肪毒性和肠道细菌内毒素等“打击”因素也能加重LSECs损害、促进NAFLD病理变化^[5]。因此, LSECs可能为NAFLD的发病机制中的一个重要环节。

肝脏由实质细胞和非实质细胞构成, 在非实质细胞中, 内皮细胞(endothelial cells, ECs)所占比例最大。小鼠肝脏中ECs约占所有标记细胞的22%, 仅次于肝细胞^[6]。大多数ECs沿肝窦非连续性排列, 这一部分被为LSECs。LSECs是肝星形细胞和肝细胞之间、肝脏脂肪组织与肠道血液之间高度专业化的内皮细胞^[7], 生理状态下是维持肝脏稳态的守门人, 而病理条件下在慢性肝病的发生

和发展中起关键作用^[8]。本篇综述简要介绍了稳态条件下LSECs独特的生理结构和生理功能, 讨论了NAFLD进展的主要阶段中LSECs的病理变化(包括毛细血管化、血管生成、血管收缩、促炎和促纤维化)及其影响因素, 还涉及以上结构功能改变如何推动疾病的恶化, 总结了相关的信号通路, 提出了LSECs靶向治疗的可行性。

1 LSECs的生理结构和功能

LSECs在结构上具有多方面的独特性, LSECs形成肝窦壁, 通过特殊的细胞间连接紧密连结, 内含大量跨膜的直径约为50-150 nm的窗孔^[9]。窗孔在其生命周期内能不断改变其位置和直径, 甚至通过开合来调控细胞内外物质和信息的交换^[10]。肌动蛋白、纤连蛋白、肌球蛋白和钙调蛋白组成LSECs的细胞骨架, 在窗孔的动态改变中起着重要作用。细胞松弛素B、细胞松弛素D可促进肌动蛋白解聚^[9,11]。LSECs表面覆盖着多种清除受体, 以识别内部和外部危险相关的分子, 细胞质中含有具有摄取功能的囊泡和细胞器, 运输和降解内吞的物质。

这种独特的结构使得LSECs具有高渗透性和强内吞能力, 在正常肝脏中, LSECs可以充当血浆蛋白、脂蛋白、代谢物、小乳糜微粒残余物、病毒颗粒和其他直径小于窗孔的纳米颗粒的选择性屏障^[12]。LSECs通过选择性渗透、内吞这两种方式调节脂质转移^[13], 在血液与肝实质的脂质交换、乃至全身脂质体内平衡中起着至关重要的作用。LSECs还是控制白细胞进入肝实质的屏障, 发挥抗炎的作用^[14]。

LSECs通过旁分泌作用协调肝再生和抑制炎症、纤维化。在部分肝切除的小鼠中, LSECs通过释放血管分泌因子Wnt2和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)诱导肝血管新生, 从而促进肝细胞增殖与肝再生^[15]。LSECs能维持肝脏稳态, 保持肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)和库普弗细胞(kupffer cells, KCs)的静止状态^[16]。此外, LSECs的旁分泌作用也体现在释放包含特定信号分子的“微囊泡”和外泌体, 目前对这两种结构的认识尚在初始阶段, 已有研究证明成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)信号对“信号囊泡”的释放具有重要意义^[17]。

LSECs也是一种重要的机械传感器^[18], 能够响应增加的血流剪应力产生血管扩张剂, 以减轻血压的增加, 此过程由内皮特异性转录因子KLF2介导^[19]。最近还发现血管灌注和血管壁的机械拉伸会激活LSECs中的β1整合素和血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)信号轴, 诱导HGF表达, 触发肝细胞的增殖^[20]。

2 LSECs参与NAFLD的发生发展

在稳态条件下, LSECs表现出强内吞能力、抗炎和抗纤维化的表型, 它们还调节血管生成和再生, 并且根据环境机械力的变化调节血管舒张^[8]. 一些研究表明, 在NAFLD早期阶段, LSECs具有很强的适应性, 能发挥一定的抗炎作用. Kus等^[21]发现, 在高脂饮食诱导的NAFLD小鼠模型中, LSECs的窗孔直径增加, 但数量得以保留; 抗炎性前列腺素的激活释放、炎症负调节因子MCPIPI1基因过度表达可能抵消炎症的发生, 连同LSECs对生物能增减的适应性, 可能会在减缓NAFLD进程, 但不排除在细胞分离过程中窗孔数目改变的可能性. 短时间(16 h)暴露于游离脂肪酸的人类和小鼠LSECs, 通过MAPK依赖途径下调参与单核细胞和巨噬细胞招募的促炎趋化因子^[22]. 尽管如此, 更多的研究表明, 在遭受持续性肝损伤后, LSECs会迅速改变其结构和功能, 从而损害肝脏的再生反应.

2.1 肝窦毛细血管化 在损伤刺激下, LSECs最早最显著的形态学改变被认为是肝窦毛细血管化, 其特征是窗孔的缺失并伴随基底膜基质在LSECs的管腔表面异常沉积^[21]. Miyao等^[23]证明毛细血管化可能普遍发生于肝单纯脂肪变性到NASH早期阶段的过程中, 并逐渐恶化至NASH晚期. 毛细血管化的影响因素尚未完全确定, 可能与饮食中能量多少^[24]和营养物质的分布^[25]有关. 后者影响体内肠道菌群和游离脂肪酸的变化, 与LSECs开窗的孔隙率之间存在联系^[25]. 由细胞外基质和间质胶原在Disse空间中沉积而形成的基底膜也有助于窗孔的丢失和关闭, 从而阻碍了新陈代谢的交换并加重了肝细胞缺氧, 这是HSCs激活和纤维化的有力触发^[16].

毛细血管化的确切机制尚未完全阐明, 但已确定了几种途径. HSCs和肝细胞分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过NO依赖和非依赖机制维持LSECs开窗^[26], 这是可能最为人知的机制. 参与调控毛细血管化的信号通路还包括Notch信号通路^[27]、Hedgehog (Hh)信号通路^[28-30], 前者通过调节eNOS/sGC和DLL4过表达等促进毛细血管化, 后者通过调节肝X受体和BMP9等参与毛细血管化^[16].

另一方面, 毛细血管化的LSECs显示出其内吞能力的显著下降, 影响肝脏对各种脂蛋白的摄取^[28], 导致高脂蛋白血症并加重肝脏脂肪变性^[31]. 质膜囊泡相关蛋白是内皮窗孔形成所需的内皮特异性整合膜糖蛋白, 其减少能导致LSECs通透性的降低, 缺乏质膜囊泡相关蛋白的小鼠中LSECs窗孔数目的显著减少, 从而引发广泛的肝脂肪变性^[31]. 毛细血管化的LSECs不仅改变其结构, 而且改变其自分泌和旁分泌活性, 打破其产生血管扩张剂和血管收缩剂的平衡, 使之向血管收缩剂的方向转移,

降低NO的生成及其生物利用度^[32].

2.2 内皮功能障碍 内皮功能障碍是所有血管床都存在的一种病理状态, 最初被定义为血管对特定刺激的舒张功能受损^[33]. 在肝损伤过程中, LSECs产生的血管扩张剂(如NO、环氧合酶等)减少、血管收缩剂(如内皮素1、血栓素A2等)增加^[16]. 由于NO可能是调节肝脏血管张力的最重要的血管扩张剂, 因此LSECs内皮功能障碍主要表现为内皮一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)活性降低^[34], 继而发生与血管阻力增加相关的脂肪变性. Francque等^[35]报告了大鼠模型中患有严重NAFLD的大鼠门静脉压力显著升高, 而门静脉压力的增加与严重脂肪变性的发展相一致. 而在肝硬化的情况下, 除了eNOS活性降低以外, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的增加能促使超氧化物与NO反应, 形成一种强有力的促纤维化剂-过氧亚硝酸盐, 进一步降低NO的利用率^[36].

内皮功能障碍发生在NAFLD脂肪变性的早期阶段, 并在晚期肝硬化中持续存在^[34,37,38]. 研究人员观察到喂养高脂饮食6 kw的小鼠肝脏显示出与炎症或纤维化无关的肝血管阻力增加、NO活性降低和氧化应激增加, 这些变化是在没有炎症和纤维化的情况下出现的^[38]. 肝硬化的大鼠肝脏表现出内皮功能障碍, 表现为对乙酰胆碱的舒张度明显低于对照组肝脏^[39].

LSECs功能的破坏可能在肝脏病理生理中起着重要作用. 在NAFLD中, 内皮功能障碍能导致肝脂肪变性恶化和肝纤维化. 实验证明NO缺失导致肝脏大量脂肪沉积^[40]、促进HSCs向促纤维化表型的激活^[41]. 其机理可能与NO通过亚硝基化调节蛋白质功能和信号传导, 抑制脂肪酸生成和脂肪酸有效 β 氧化等有关^[42]. NO的减少也可能在肝纤维化进程中发挥作用, NO已被证明可以维持HSCs的静止状态, 减少HSCs暴露于NO的时间可促进其激活^[41]. 向共培养的LSECs和HSCs中加入eNOS抑制剂L-NAME也能抑制LSECs维持HSCs静止的能力^[43].

在药物的治疗上, 一种肝选择性NO供体, V-PYRRO/NO能改善NAFLD小鼠模型的肝脂肪变性和餐后葡萄糖耐量^[44]. 他汀类药物降低门静脉压力的有益效果已经在肝硬化患者中得到证实^[45], 其潜在分子机制可能与上调肝内皮KLF2衍生的转录程序提供血管保护有关, 如诱导eNOS和血栓调节素生成.

2.3 血管生成 血管生成, 是指从先前存在的血管床形成新生血管的过程^[46], 毛细血管化与慢性炎症一起促进血管生成, 窗孔的丧失致使缺氧的出现, 诱导缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF)积累, 从而刺激周围细胞产生血管生成因子, 启动新血管形成^[46-48]. 在对氧化应激的反应中, LSECs本身也可以通过直接分泌VEGF、

TNF- α 、血管生成素2(angiopoietin-2, Ang-2)和各种类型的Wnt配体及Frizzled(Fz)家族受体来促进血管生成^[16]。

与血管生成相关的分子事件始于简单脂肪变性,但实质性的血管生成开始于在NASH阶段^[7]。肝脏单纯脂肪变性患者和经活检证实的NASH患者的血清Ang-2水平高于健康人^[49]。在NASH动物模型中,不仅VEGF和CD105的表达增加,还能观察到肝脏正常血管系统被破坏^[50]。

血管生成的触发因素包括脂质堆积、脂肪毒性、炎症、组织缺氧等^[50]。血管生成是多种促血管生成介质和效应细胞相互作用的结果,涉及许多信号通路,例如VEGF和VEGF受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), Ang2和Tie2受体等。VEGF可刺激内皮细胞增殖并诱导升高微血管通透性,从肝脂肪变性到NASH的过渡过程中VEGF水平上升,而抗血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)治疗可阻断VEGF,改善肝脏血管系统^[50]。而贝伐单抗是一种适合用作血管生成直接抑制剂的治疗候选药物,其抗血管生成的功效归因于其结合VEGF-A的能力^[51]。血管生成素(主要是ANG1和ANG2)通过Tie受体传导信号来调节正常的血管生成,在炎症介质的环境中,ANG2成为主要的血管生成信号,抑制Tie2发出维持血管稳态的ANG1信号,促进新生血管生成,形成异常的血管系统^[52]。在药物治疗上,使用L1-10能抑制ANG2信号通路,从而降低血管密度,使微血管网络部分正常化^[49]。

2.4 促炎功能 虽然在NAFLD的初始阶段LSECs发挥了抗炎作用,但随着NAFLD的发展,LSECs逐渐获得促炎表型和促炎功能。在有损伤刺激的情况下,LSECs分泌大量的细胞因子和趋化因子(如TNF- α , IL-6, IL-1和CCL2)激活KCs^[16]。KCs在肝窦毛细血管化后被激活,进而推动慢性肝损伤的发展^[21]。在简单脂肪变性阶段,就能发现参与KCs激活的炎症细胞因子、趋化因子(如TNF- α 、IL-6和MCP-1)上调^[21]。损伤的肝细胞和炎症细胞释放炎症介质,能够进一步激活LSECs炎症介质,使炎症反应持续^[53]。LSECs逐渐失去其生理屏障能力,上调细胞粘附分子ICAM-1、VCAM-1和VAP-1,招募白细胞,导致循环白细胞进入肝实质。经过以上过程,LSECs从耐受性介质转化为强大的免疫刺激剂,成为肝内炎症的重要组成部分^[16]。

在减轻肝脏炎症的治疗上,研究发现使用抗VLA-4抗体抑制VCAM-1配体VLA-4对单核细胞的作用,可抑制单核细胞在肥胖小鼠的LSECs间的粘附和跨内皮迁移^[54]。

2.5 促纤维化功能 肝纤维化是肝实质中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积的结果,由肝细胞损伤和炎症引起和HSCs激活介导。如前所述,LSECs毛细

血管化、内皮功能障碍会促进纤维化的发展。质膜囊泡相关蛋白缺失的小鼠显示出LSECs窗孔数量的明显减少,接着会自发发展为窦周肝纤维化^[31]。将LSECs和HSCs共同培养的实验证明健康的LSECs具有保持HSCs静止的能力,而在培养环境中加入eNOS抑制剂可阻断该能力^[41]。血管生成也与纤维化联系密切。敲除血管生成抑制剂脯氨酰羟化酶-2(prolyl hydroxylase-2, PHD2)基因可导致肝纤维化^[55]。另一方面,阻断血管生成对纤维化消退的作用尚存在争议。替米沙坦等血管紧张素II 1型受体阻滞剂(angiotensin II type 1 receptor blockers, ARBs)已被证明可通过抑制血管生成减轻NASH中的肝纤维化^[56]。在体内对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的特异性抑制可减少血管生成,却会使肝纤维化恶化。因此血管生成和肝纤维化之间的关系还需要进一步探讨。

肝损伤后,LSECs获得亲纤维化表型,直接分泌ECM参与纤维化,分泌促纤维化分子间接调节肝微环境。它们的直接作用是在持续损伤后响应TGF- β 1而合成层粘连蛋白和胶原蛋白^[57]。内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT),即内皮细胞转化为肌成纤维细胞并促进细胞外基质沉积,可能是NASH纤维化的一个研究领域。已有研究描述了酒精或丙型肝炎病毒相关肝硬化患者以及四氯化碳治疗的小鼠的内皮细胞向间充质转化^[58],但对NAFLD中这方面的研究尚有空缺,值得进一步探索。

LSECs主要通过改变血管扩张剂/血管收缩分子的平衡来调节HSCs的活化。在肝脏简单脂肪变性阶段,参与HSCs激活和影响纤维化的因子(如 α SMA, TIMP1, IL-1 β)以及VEGFR-2的mRNA表达增加^[21]。在NASH中LSECs过表达的VAP1也直接参与HSCs的活化^[59]。在喂食蛋氨酸和胆碱缺乏饮食或高脂肪饮食的小鼠中,抑制VAP1可减轻肝纤维化^[59]。外泌体是将特定内容物递送至靶细胞来促进细胞间通讯的细胞外囊泡。研究表明,来自功能失调的LSECs的外泌体调节HSCs的激活和迁移,有利于纤维生成^[60]。需要进一步的研究来真正理解外泌体和其在纤维化过程中的作用。

3 结论

生理状态下,LSECs是维持肝脏稳态的守门人,富有可开合的窗孔为其独特的结构特征,在功能上LSECs主要表现为强内吞作用和促血管舒张、抗炎和抗纤维化作用,并能通过旁分泌作用协调肝再生。在NAFLD中,LSECs会迅速对损伤做出反应,最早最显著的形态学改变为毛细血管化。内皮功能障碍发生于脂肪变性的早期阶段,并在晚期肝硬化持续存在。在NASH阶段,LSECs有助于肝血管生成、炎症、纤维化,事实上,与以上现象相关

的分子事件也出现于早期脂肪变性阶段. 这些现象又相互关联, 如血管生成与纤维化关系密切, 但具体机制还需要进一步探讨. 反过来LSECs的病理变化又能推动NAFLD的进展与恶化. 目前已有多种治疗策略针对治疗功能失调的LSECs, 比如通过抑制Notch或Hh恢复开窗, 通过抗ANG-2、中和VEGF-A或抗VEGFR2抑制血管生成, 通过阻断VLA-4恢复抗炎能力等, 需要进一步明确LSECs功能变化的机制, 为LSECs成为治疗NAFLD新靶点提供依据, 并为肝脏疾病的临床诊断和治疗提供新的方向.

4 参考文献

- 1 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 实用肝脏病杂志 2018; 21: 177-186 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
- 2 Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, Shiffman ML, Aguilar Schall R, Jia C, McColgan B, Djedjos CS, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Younossi Z, Muir AJ, Afdhal NH, Bosch J, Goodman Z. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* 2019; 70: 1913-1927 [PMID: 30993748 DOI: 10.1002/hep.30664]
- 3 Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]
- 4 Pasarín M, Abalde JG, Rodríguez-Vilarrupla A, La Mura V, García-Pagán JC, Bosch J. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD. *J Hepatol* 2011; 55: 1095-1102 [PMID: 21356259 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.053]
- 5 Maslak E, Gregorius A, Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 689-694 [PMID: 26321269 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
- 6 Baratta JL, Ngo A, Lopez B, Kasabwalla N, Longmuir KJ, Robertson RT. Cellular organization of normal mouse liver: a histological, quantitative immunocytochemical, and fine structural analysis. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 713-726 [PMID: 19255771 DOI: 10.1007/s00418-009-0577-1]
- 7 Hammoutene A, Rautou PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 1278-1291 [PMID: 30797053 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.012]
- 8 Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 212-227 [PMID: 27423426 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009]
- 9 Zapotoczny B, Szafranska K, Kus E, Braet F, Wisse E, Chlopicki S, Szymonski M. Tracking Fenestrae Dynamics in Live Murine Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Hepatology* 2019; 69: 876-888 [PMID: 30137644 DOI: 10.1002/hep.30232]
- 10 Sun X, Harris EN. New aspects of hepatic endothelial cells in physiology and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020; 318: C1200-C1213 [PMID: 32374676 DOI: 10.1152/ajpcell.00062.2020]
- 11 Di Martino J, Mascalchi P, Legros P, Lacomme S, Gontier E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Moreau V, Saltel F. Actin Depolymerization in Dedifferentiated Liver Sinusoidal Endothelial Cells Promotes Fenestrae Re-Formation. *Hepatol Commun* 2019; 3: 213-219 [PMID: 30766959 DOI: 10.1002/hep4.1301]
- 12 Géraud C, Evdokimov K, Straub BK, Peitsch WK, Demory A, Dörflinger Y, Schledzewski K, Schmieder A, Schemmer P, Augustin HG, Schirmacher P, Goerdt S. Unique cell type-specific junctional complexes in vascular endothelium of human and rat liver sinusoids. *PLoS One* 2012; 7: e34206 [PMID: 22509281 DOI: 10.1371/journal.pone.0034206]
- 13 Van Berkel TJ, De Rijke YB, Kruijt JK. Different fate in vivo of oxidatively modified low density lipoprotein and acetylated low density lipoprotein in rats. Recognition by various scavenger receptors on Kupffer and endothelial liver cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 2282-2289 [PMID: 1989982]
- 14 Carambia A, Freund B, Schwinge D, Heine M, Laschtowitz A, Huber S, Wraith DC, Korn T, Schramm C, Lohse AW, Heeren J, Herkel J. TGF- β -dependent induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs by liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2014; 61: 594-599 [PMID: 24798620 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.027]
- 15 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315 [PMID: 21068842 DOI: 10.1038/nature09493]
- 16 Lafoz E, Ruat M, Anton A, Oncins A, Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32290100 DOI: 10.3390/cells9040929]
- 17 Zou L, Cao S, Kang N, Huebert RC, Shah VH. Fibronectin induces endothelial cell migration through β 1 integrin and Src-dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor-1 at tyrosines 653/654 and 766. *J Biol Chem* 2012; 287: 7190-7202 [PMID: 22247553 DOI: 10.1074/jbc.M111.304972]
- 18 Rabbany SY, Rafii S. Blood flow forces liver growth. *Nature* 2018; 562: 42-43 [PMID: 30275551 DOI: 10.1038/d41586-018-06741-2]
- 19 Gracia-Sancho J, Russo L, García-Calderó H, García-Pagán JC, García-Cardena G, Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. *Gut* 2011; 60: 517-524 [PMID: 21112949 DOI: 10.1136/gut.2010.220913]
- 20 Lorenz L, Axnick J, Buschmann T, Henning C, Urner S, Fang S, Nurmi H, Eichhorst N, Holtmeier R, Bódis K, Hwang JH, Müssig K, Eberhard D, Stypmann J, Kuss O, Roden M, Alitalo K, Häussinger D, Lammert E. Mechanosensing by β 1 integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival. *Nature* 2018; 562: 128-132 [PMID: 30258227 DOI: 10.1038/s41586-018-0522-3]
- 21 Kus E, Kaczara P, Czyzyska-Cichon I, Szafranska K, Zapotoczny B, Kij A, Sowinska A, Kotlinowski J, Mateuszuk L, Czarnowska E, Szymonski M, Chlopicki S. LSEC Fenestrae Are Preserved Despite Pro-inflammatory Phenotype of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Mice on High Fat Diet. *Front Physiol* 2019; 10: 6 [PMID: 30809151 DOI: 10.3389/fphys.2019.00006]
- 22 McMahan RH, Porsche CE, Edwards MG, Rosen HR. Free Fatty Acids Differentially Downregulate Chemokines in Liver Sinusoidal Endothelial Cells: Insights into Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0159217 [PMID: 27454769 DOI: 10.1371/journal.pone.0159217]
- 23 Miyao M, Kotani H, Ishida T, Kawai C, Manabe S, Abiru H, Tamaki K. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest* 2015; 95: 1130-1144 [PMID: 26214582 DOI: 10.1038/labinvest.2015.95]
- 24 O'Reilly JN, Cogger VC, Fraser R, Le Couteur DG. The effect of feeding and fasting on fenestrations in the liver sinusoidal endothelial cell. *Pathology* 2010; 42: 255-258 [PMID: 20350219 DOI: 10.3109/00313021003636469]
- 25 Cogger VC, Mohamad M, Solon-Biet SM, Senior AM, Warren A, O'Reilly JN, Tung BT, Svistounov D, McMahon AC, Fraser R, Raubenheimer D, Holmes AJ, Simpson SJ, Le Couteur DG. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1064-H1070

- [PMID: 26921440 DOI: 10.1152/ajpheart.00949.2015]
- 26 Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, Gaarde WA, Deleve LD. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2012; 142: 918-927.e6 [PMID: 22178212 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.017]
 - 27 Chen L, Gu T, Li B, Li F, Ma Z, Zhang Q, Cai X, Lu L. Delta-like ligand 4/DLL4 regulates the capillarization of liver sinusoidal endothelial cell and liver fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 1663-1675 [PMID: 31233801 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.011]
 - 28 Desroches-Castan A, Tillet E, Ricard N, Ouarné M, Mallet C, Belmudes L, Couté Y, Boillot O, Scoazec JY, Bailly S, Feige JJ. Bone Morphogenetic Protein 9 Is a Paracrine Factor Controlling Liver Sinusoidal Endothelial Cell Fenestration and Protecting Against Hepatic Fibrosis. *Hepatology* 2019; 70: 1392-1408 [PMID: 30964206 DOI: 10.1002/hep.30655]
 - 29 Matz-Soja M, Gebhardt R. The many faces of Hedgehog signalling in the liver: recent progress reveals striking cellular diversity and the importance of microenvironments. *J Hepatol* 2014; 61: 1449-1450 [PMID: 25152210 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.041]
 - 30 Xing Y, Zhao T, Gao X, Wu Y. Liver X receptor α is essential for the capillarization of liver sinusoidal endothelial cells in liver injury. *Sci Rep* 2016; 6: 21309 [PMID: 26887957 DOI: 10.1038/srep21309]
 - 31 Herrnberger L, Hennig R, Kremer W, Hellerbrand C, Goepferich A, Kalbitzer HR, Tamm ER. Formation of fenestrae in murine liver sinusoids depends on plasmalemma vesicle-associated protein and is required for lipoprotein passage. *PLoS One* 2014; 9: e115005 [PMID: 25541982 DOI: 10.1371/journal.pone.0115005]
 - 32 Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Monclús M, Bosch J, García-Pagán JC. Interaction between NO and COX pathways modulating hepatic endothelial cells from control and cirrhotic rats. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 2461-2470 [PMID: 22436078 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01563.x]
 - 33 Sacerdoti D, Pesce P, Di Pascoli M, Brocco S, Cecchetto L, Bolognesi M. Arachidonic acid metabolites and endothelial dysfunction of portal hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 80-90 [PMID: 26072731 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.008]
 - 34 García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458-461 [PMID: 22504334 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.007]
 - 35 Franque S, Wamutu S, Chatterjee S, Van Marck E, Herman A, Ramon A, Jung A, Vermeulen W, De Winter B, Pelckmans P, Michiels P. Non-alcoholic steatohepatitis induces non-fibrosis-related portal hypertension associated with splanchnic vasodilation and signs of a hyperdynamic circulation in vitro and in vivo in a rat model. *Liver Int* 2010; 30: 365-375 [PMID: 19840249 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02136.x]
 - 36 Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008; 47: 1248-1256 [PMID: 18273863 DOI: 10.1002/hep.22166]
 - 37 Pasarín M, La Mura V, Gracia-Sancho J, García-Calderó H, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Pagán JC, Bosch J, Abrales JG. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD. *PLoS One* 2012; 7: e32785 [PMID: 22509248 DOI: 10.1371/journal.pone.0032785]
 - 38 Gonzalez-Paredes FJ, Hernández Mesa G, Morales Arraez D, Marcelino Reyes R, Abrante B, Diaz-Flores F, Salido E, Quintero E, Hernández-Guerra M. Contribution of Cyclooxygenase End Products and Oxidative Stress to Intrahepatic Endothelial Dysfunction in Early Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0156650 [PMID: 27227672 DOI: 10.1371/journal.pone.0156650]
 - 39 Graupera M, García-Pagán JC, Parés M, Abrales JG, Roselló J, Bosch J, Rodés J. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2003; 39: 515-521 [PMID: 12971960 DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00347-7]
 - 40 Schild L, Dombrowski F, Lendeckel U, Schulz C, Gardemann A, Keilhoff G. Impairment of endothelial nitric oxide synthase causes abnormal fat and glycogen deposition in liver. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 180-187 [PMID: 18206129 DOI: 10.1016/j.bbadis.2007.12.007]
 - 41 Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008; 48: 920-930 [PMID: 18613151 DOI: 10.1002/hep.22351]
 - 42 Doulias PT, Tenopoulou M, Greene JL, Raju K, Ischiropoulos H. Nitric oxide regulates mitochondrial fatty acid metabolism through reversible protein S-nitrosylation. *Sci Signal* 2013; 6: rs1 [PMID: 23281369 DOI: 10.1126/scisignal.2003252]
 - 43 Marrone G, Russo L, Rosado E, Hide D, García-Cardena G, García-Pagán JC, Bosch J, Gracia-Sancho J. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol* 2013; 58: 98-103 [PMID: 22989565 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.026]
 - 44 Maslak E, Zabielski P, Kochan K, Kus K, Jasztal A, Sitek B, Proniewski B, Wojcik T, Gula K, Kij A, Walczak M, Baranska M, Chabowski A, Holland RJ, Saavedra JE, Keefer LK, Chlopicki S. The liver-selective NO donor, V-PYRRO/NO, protects against liver steatosis and improves postprandial glucose tolerance in mice fed high fat diet. *Biochem Pharmacol* 2015; 93: 389-400 [PMID: 25534988 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.12.004]
 - 45 Abrales JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651-1658 [PMID: 19208350 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.043]
 - 46 Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473: 298-307 [PMID: 21593862 DOI: 10.1038/nature10144]
 - 47 Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int* 2011; 31: 146-162 [PMID: 21073649 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x]
 - 48 Ehling J, Bartneck M, Wei X, Gremse F, Fech V, Möckel D, Baeck C, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Kiessling F, Trautwein C, Lammers T, Tacke F. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis. *Gut* 2014; 63: 1960-1971 [PMID: 24561613 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306294]
 - 49 Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A, Raevens S, Van Campenhout S, Vandierendonck A, Neyt S, Vandeghinste B, Vanhove C, Debbaut C, Verhelst X, Van Dorpe J, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Lapauw B, Van Vlierberghe H, Geerts A, Devisscher L. Angiopoietin-2 Promotes Pathological Angiogenesis and Is a Therapeutic Target in Murine Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; 69: 1087-1104 [PMID: 30259536 DOI: 10.1002/hep.30294]
 - 50 Coulon S, Legry V, Heindryckx F, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Olievier K, Libbrecht L, Carmeliet P, Jonckx B, Stassen JM, Van Vlierberghe H, Leclercq I, Colle I, Geerts A. Role of vascular endothelial growth factor in the pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis in two rodent models. *Hepatology* 2013; 57: 1793-1805 [PMID: 23299577 DOI: 10.1002/hep.26219]
 - 51 Huang Y, Feng H, Kan T, Huang B, Zhang M, Li Y, Shi C, Wu M, Luo Y, Yang J, Xu F. Bevacizumab attenuates hepatic fibrosis in rats by inhibiting activation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2013; 8: e73492 [PMID: 24023685 DOI: 10.1371/journal.pone.0073492]

- 52 Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, Anisimov A, Kim M, Allen B, Fang S, D'Amico G, Sipilä TJ, Lohela M, Strandin T, Vaheri A, Ylä-Herttua S, Koh GY, McDonald DM, Alitalo K, Saharinen P. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J Clin Invest* 2016; 126: 3495-3510 [PMID: 27548530 DOI: 10.1172/jci84923]
- 53 Ford AJ, Jain G, Rajagopalan P. Designing a fibrotic microenvironment to investigate changes in human liver sinusoidal endothelial cell function. *Acta Biomater* 2015; 24: 220-227 [PMID: 26117313 DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.028]
- 54 Miyachi Y, Tsuchiya K, Komiya C, Shiba K, Shimazu N, Yamaguchi S, Deushi M, Osaka M, Inoue K, Sato Y, Matsumoto S, Kikuta J, Wake K, Yoshida M, Ishii M, Ogawa Y. Roles for Cell-Cell Adhesion and Contact in Obesity-Induced Hepatic Myeloid Cell Accumulation and Glucose Intolerance. *Cell Rep* 2017; 18: 2766-2779 [PMID: 28297678 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.039]
- 55 Zhou LY, Zeng H, Wang S, Chen JX. Regulatory Role of Endothelial PHD2 in the Hepatic Steatosis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 1003-1011 [PMID: 30036883 DOI: 10.1159/000491968]
- 56 Tamaki Y, Nakade Y, Yamauchi T, Makino Y, Yokohama S, Okada M, Aso K, Kanamori H, Ohashi T, Sato K, Nakao H, Haneda M, Yoneda M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist prevents hepatic carcinoma in rats with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 491-503 [PMID: 22886508 DOI: 10.1007/s00535-012-0651-7]
- 57 Neubauer K, Krüger M, Quondamatteo F, Knittel T, Saile B, Ramadori G. Transforming growth factor-beta1 stimulates the synthesis of basement membrane proteins laminin, collagen type IV and entactin in rat liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 1999; 31: 692-702 [PMID: 10551394 DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80350-x]
- 58 Ribera J, Pauta M, Melgar-Lesmes P, Córdoba B, Bosch A, Calvo M, Rodrigo-Torres D, Sancho-Bru P, Mira A, Jiménez W, Morales-Ruiz M. A small population of liver endothelial cells undergoes endothelial-to-mesenchymal transition in response to chronic liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 313: G492-G504 [PMID: 28798084 DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2016]
- 59 Weston CJ, Shepherd EL, Claridge LC, Rantakari P, Curbishley SM, Tomlinson JW, Hubscher SG, Reynolds GM, Aalto K, Anstee QM, Jalkanen S, Salmi M, Smith DJ, Day CP, Adams DH. Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 501-520 [PMID: 25562318 DOI: 10.1172/jci73722]
- 60 Wang R, Ding Q, Yaqoob U, de Assuncao TM, Verma VK, Hirsova P, Cao S, Mukhopadhyay D, Huebert RC, Shah VH. Exosome Adherence and Internalization by Hepatic Stellate Cells Triggers Sphingosine 1-Phosphate-dependent Migration. *J Biol Chem* 2015; 290: 30684-30696 [PMID: 26534962 DOI: 10.1074/jbc.M115.671735]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响

董 晶, 王志宇, 裴奇松

董晶, 王志宇, 裴奇松, 浙江省宁波市第一医院急诊内科 浙江省宁波市 315010

董晶, 主治医师, 主要从事危急重症研究。

作者贡献分布: 董晶负责文章立题设计, 文章撰写; 裴奇松负责资料收集; 王志宇负责文章润色。

通讯作者: 董晶, 主治医师, 315010, 浙江省宁波市柳汀街59号, 宁波市第一医院. yi88476371@163.com

收稿日期: 2021-04-14

修回日期: 2021-05-20

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-08

Effect of ω -3PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries

Jing Dong, Zhi-Yu Wang, Qi-Song Qiu

Jing Dong, Zhi-Yu Wang, Qi-Song Qiu, Department of Emergency Medicine, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jing Dong, Attending Physician, Ningbo First Hospital, No. 59 Liuting Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. yi88476371@163.com

Received: 2021-04-14

Revised: 2021-05-20

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with severe multiple injuries are in a high metabolic state and are prone to malnutrition. Early enteral nutrition

is particularly important. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA) can provide energy for the body, possibly by regulating the immune status, energy metabolism, and blood sugar levels of patients with severe multiple injuries to improve the clinical outcome.

AIM

To investigate the effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuations, immune status, and clinical outcomes in patients with severe multiple injuries.

METHODS

Eighty-two patients with severe multiple injuries treated at our hospital from February 2019 to February 2021 were randomly and equally divided into a study group and a control group. The control group was given conventional early enteral nutrition and the study group was given ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition for 7 d. Serum nutritional indexes [prealbumin (PA), albumin (ALB), and total protein (TP)] and inflammatory indexes [C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), and tumor necrosis factor (TNF- α), immune indexes [immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin A (IGA), immunoglobulin G (IgG), CD4⁺/CD8⁺], fasting blood glucose (FPG), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), and energy and protein intake were compared between the two groups 5 and 7 d after treatment, and clinical outcomes were recorded.

RESULTS

Serum levels of PA, ALB, and TP in the study group were significantly higher than those in the control group after 5 and 7 d of treatment ($P < 0.05$). Serum CRP, WBC, and TNF- α levels of the study group were significantly lower than those of the control group after 5 and 7 d of treatment, and serum IgM, IgA, IgG, and CD4⁺/CD8⁺ levels were

significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The FPG and MAGE levels of the study group were significantly lower than those of the control group after 5 and 7 d of treatment, and the energy and protein intakes were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of MOF and SIRS in the study group were lower than those in the control group, and the total hospital stay was shorter than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition can reduce the inflammatory response, increase energy and protein intake, improve the immune status and nutritional status, reduce blood glucose fluctuations, decrease the incidence of MOF and SIRS, and accelerate the recovery process in patients with severe multiple injuries.

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

Key Words: Multiple injuries; ω -3 polyunsaturated fatty acids; Early enteral nutrition; Energy intake; Blood glucose fluctuations; Immune status; Clinical outcome

Citation: Dong J, Wang ZY, Qiu QS. Effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1261-1268
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1261.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1261>

摘要

背景

严重多发伤患者处于高代谢状态, 易发生营养不良, 予以早期肠内营养尤为重要, ω -3多不饱和脂肪酸可为机体提供能量, 可能通过调节严重多发伤患者免疫状态、能量代谢、血糖水平等, 改善临床结局。

目的

探讨含 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3PUFA)早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的干预效果。

方法

选取2019-02/2021-02我院严重多发伤患者82例, 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 各41例。对照组给予早期肠内营养, 研究组给予含 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA)早期肠内营养, 均治疗7 d。对比两组治疗前、治疗5 d、7 d后血清营养指标[前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)]、炎症反应指标[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]、

免疫指标[免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、CD4⁺/CD8⁺]、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)与治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量, 统计临床结局情况。

结果

研究组治疗5 d、7 d后血清PA、ALB、TP水平均高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗5 d、7 d后血清CRP、WBC、TNF- α 水平均低于对照组, 血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗5 d、7 d后FPG、MAGE水平均低于对照组, 能量、蛋白质摄入量均高于对照组($P < 0.05$); 研究组MOF发生率、SIRS发生率较对照组低, 总住院时间较对照组短($P < 0.05$)。

结论

含 ω -3PUFA早期肠内营养可减轻严重多发伤患者炎症反应, 提高能量、蛋白质摄入量, 进一步改善其免疫状态、营养状况, 减少血糖波动, 降低MOF、SIRS发生率, 加快患者康复进程。

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

关键词: 多发伤; ω -3多不饱和脂肪酸; 早期肠内营养; 能量摄入; 血糖波动; 免疫状态; 临床结局

核心提要: 含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 可加快严重多发伤患者康复进程, 调节机体免疫状态、营养状况, 促使血糖平稳, 改善临床结局。

文献来源: 董晶, 王志宇, 裴奇松. 含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(21): 1261-1268

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1261.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1261>

0 引言

多发伤指在相同的机械损伤因素下, 导致两个及以上解剖部位或身体器官发生创伤^[1,2]。严重多发伤患者受创伤等应激影响, 机体在应激状态下处于高代谢状态, 能量大量消耗, 蛋白分解增加, 易导致营养不良, 因此, 加强营养支持已成为严重多发伤患者一项重要治疗措施^[3]。临床上已认识到早期肠内营养在危重患者救治过程中具有重要作用, 对防治肝肠功能衰竭、肠源性感染等不良并发症, 以及改善全身状况具有积极意义^[4]。 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA)为人体必需脂肪酸, 可为机体氧化代谢提供能量, 还具有降

低机体过度应激反应、调控炎症介质释放等作用, 但予以严重多发伤患者含有 ω -3PUFA的早期肠内营养, 能否进一步改善其免疫状态、能量代谢、血糖水平以及临床结局, 目前研究报道较少^[5,6]. 本研究采用随机对照临床研究, 探究含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、免疫状态、临床结局等的影响, 旨在为严重多发伤患者营养治疗方案的制定提供参考. 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-02/2021-02我院严重多发伤患者82例, 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 各41例. 两组患者年龄、体质量、性别、急性生理学及慢性健康状况评分系统II (acute physiology and chronic health evaluation scoringsystem, APACHE II)评分、损伤严重程度 (injury severity score, ISS)评分及致伤原因均衡可比($P>0.05$), 表1.

纳入标准: 至少有两个解剖部位或脏器损伤, ISS评分 ≥ 16 分; 具有鼻饲管喂养指征; 入院后24-48 h行肠内营养治疗; 意识清楚; 知情本研究并签署同意书.

排除标准: 精神障碍性疾病; 鼻咽部疾病病史; 消化道疾病史; 对肠内营养液不适应; 伴有先天性或获得性免疫缺陷性疾病; 伴有肝硬化、活动性肝炎等严重肝脏疾患; 6 mo内曾使用过损伤或加强免疫功能药物者, 或曾补充 ω -3脂肪酸制剂; 处于妊娠或哺乳期; 糖尿病史; 入院7 d内死亡或入院7 d内恢复口服饮食.

1.2 方法 两组均根据病情予以纠正水电解质紊乱、抗感染、抗休克等对症干预措施.

应激早期(多数在1周内)20-25 kcal/(kg·d); 2-3 wk 25-30 kcal/(kg·d); >3 wk 30-35 kcal/(kg·d). 根据患者体质量给予基本热能需要量, 研究组给予含 ω -3PUFA早期肠内营养, 配置肠内免疫营养制剂[5.4 kJ/mL, 渗透压390 mmol/L, 含蛋白质29.3 g(18%)、碳水化合物52.0 g(32%)、脂肪36.0 g(50%), 其中脂肪内含 ω -3PUFA(华瑞制药有限公司, 国药准字: J20150040)1.5 g]. 对照组给予早期肠内营养, 配置肠内免疫营养制剂[5.4 kJ/mL, 渗透压390 mmol/L, 含蛋白质29.3 g(18%)、碳水化合物52.0 g(32%)、脂肪36.0 g(50%)]除未含 ω -3PUFA外, 其他营养成分与研究组基本类似, 未添他其他品种脂肪酸. 均由本院营养科参照相关EN指南推荐的多发伤患者肠内营养能量供给原则制备, 伤后24-48 h内留置鼻胃管, 采用营养泵经胃管持续泵入, 根据患者耐受情况逐步加量. 两组均治疗7 d.

1.3 观察指标 分别于治疗前、治疗5 d、7 d后评估患者血清营养指标、炎症反应指标、免疫指标、空腹血

糖(fasting blood glucose, FPG)、日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)以及能量、蛋白质摄入量, 统计临床结局情况.

1.3.1 血清营养指标: 采集患者5 mL空腹静脉血2份, 1份以3500 r/min转速离心10 min, 取血清, 保存于-80 °C冰箱, 待检. 采用日本BECKMANCOULTERAU 640型号的全自动生化仪测定血清前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)水平.

1.3.2 炎症反应指标: 取血清标本, 采用酶联反应吸附测定法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平, 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司; 取全血标本, 采用免疫透射比浊法检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 试剂盒购自上海西格生物科技有限公司, 采用XT-4000i新型多功能全自动血细胞分析仪测定白细胞计数(white blood cell, WBC)水平.

1.3.3 免疫指标: 采用免疫比浊法检测免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)水平, 试剂盒均由上海恒斐生物科技有限公司提供, 采用流式细胞仪(FACS Calibur, 美国BD公司)测定CD4⁺/CD8⁺水平.

1.3.4 血糖水平: 采用血糖检测仪和试纸每2 h测1次指尖血糖, 记录日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG), 因治疗需要而额外测定的血糖值不纳入MAGE计算.

1.3.5 能量、蛋白质摄入量及临床结局: 统计记录患者三大营养素中能量、蛋白质摄入量, 患者ICU治疗时间、总住院时间、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)发生情况, 以及入院28 d内病死例数.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验, 计量资料以mean $\pm$ SD描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 不同时间、组间交互作用下指标采用重复测量方差 F 分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清营养指标水平 整体分析显示, 两组血清PA、ALB、TP水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 研究组血清PA、ALB、TP水平提高幅度更大. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前血清PA、ALB、TP水平比较, 差异无统计学意义, 研究

表 1 一般资料

组别	例数	年龄(岁)	体质量(kg)	性别男/女例	APACHE II评分(分)	ISS评分(分)	致伤原因				
							高处坠伤	交通事故	刀刺伤	挤压伤	其他
研究组	41	19-74 (46.89 ± 10.13)	45-85 (65.29 ± 7.15)	23/18	15-25 (20.45 ± 2.06)	17-30 (23.28 ± 3.09)	10 (24.39)	12 (29.27)	5 (12.20)	7 (17.07)	7 (17.07)
对照组	41	20-76 (45.33 ± 11.07)	46-83 (66.32 ± 6.86)	19/22	16-27 (21.26 ± 1.85)	16-31 (22.54 ± 3.25)	9 (21.95)	14 (34.15)	6 (14.63)	8 (19.61)	4 (9.76)
$t/\chi^2/u$		0.666	0.666	0.781	1.873	1.057			0.285		
P		0.508	0.508	0.377	0.065	0.294			0.776		

APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; ISS: 损伤严重程度。

表 2 两组治疗前后血清营养指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	PA(mg/L)			ALB(g/L)			TP(g/L)		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	119.38 ± 10.63	134.25 ± 13.72 ^{ab}	150.48 ± 17.50 ^{ab}	28.26 ± 3.17	37.57 ± 4.04 ^{ab}	39.16 ± 4.52 ^{ab}	49.53 ± 5.18	62.16 ± 6.27 ^{ab}	65.69 ± 7.14 ^{ab}
对照组	41	116.72 ± 12.04	124.06 ± 14.27 ^b	128.02 ± 15.84 ^b	29.14 ± 2.75	33.08 ± 3.52 ^b	35.24 ± 3.96 ^b	50.64 ± 4.32	55.79 ± 5.38 ^b	59.17 ± 6.52 ^b
F 组间, P 组间		$F = 8.322, P = 0.014$			$F = 7.588, P = 0.021$			$F = 6.897, P = 0.041$		
F 时间, P 时间		$F = 11.034, P < 0.001$			$F = 12.984, P < 0.001$			$F = 8.065, P = 0.025$		
F 交互, P 交互		$F = 7.458, P = 0.019$			$F = 8.159, P = 0.017$			$F = 6.541, P = 0.046$		

与同时间点对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; PA: 前白蛋白; ALB: 白蛋白; TP: 总蛋白。

表 3 两组治疗前后血清炎症反应指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	CRP(mg/L)			WBC($\times 10^9/L$)			TNF- α (pg/mL)		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	47.06 ± 9.85	16.85 ± 5.03 ^{ab}	10.14 ± 3.16 ^{ab}	15.38 ± 2.74	6.79 ± 1.46 ^{ab}	6.27 ± 1.02 ^{ab}	12.04 ± 2.83	6.93 ± 1.58 ^{ab}	5.89 ± 1.25 ^{ab}
对照组	41	45.74 ± 11.79	29.86 ± 6.95 ^b	16.05 ± 4.08 ^b	14.60 ± 3.28	9.12 ± 2.25 ^b	7.43 ± 1.38 ^b	11.39 ± 3.46	8.65 ± 2.06 ^b	7.25 ± 1.61 ^b
F 组间, P 组间		$F = 10.156, P < 0.001$			$F = 6.598, P = 0.040$			$F = 10.597, P < 0.001$		
F 时间, P 时间		$F = 13.795, P < 0.001$			$F = 8.603, P = 0.011$			$F = 13.798, P < 0.001$		
F 交互, P 交互		$F = 11.321, P < 0.001$			$F = 7.020, P = 0.032$			$F = 11.025, P < 0.001$		

与同时间点对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; CRP: C反应蛋白; WBC: 白细胞计数; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均较本组治疗前提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表2。

2.2 炎症反应指标水平 整体分析显示, 两组血清CRP、WBC、TNF- α 水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组血清CRP、WBC、TNF- α 水平降低幅度更大。进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前血清CRP、WBC、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义, 研究组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平

均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表3。

2.3 血清免疫指标水平 整体分析显示, 两组血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平提高幅度更大。进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平比较, 差异无统计学意义, 研究组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均高于对照组, 差异有统计

表 4 两组治疗前后血清免疫指标水平比较(mean $\pm$ SD)

组别	例数	IgM(g/L)			IgA(g/L)			IgG(g/L)			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	0.76 $\pm$ 0.28	1.32 $\pm$ 0.36 ^{ab}	1.57 $\pm$ 0.39 ^{ab}	1.36 $\pm$ 0.26	1.81 $\pm$ 0.35 ^{ab}	1.98 $\pm$ 0.40 ^{ab}	7.96 $\pm$ 0.83	9.63 $\pm$ 1.12 ^{ab}	10.05 $\pm$ 1.29 ^{ab}	1.16 $\pm$ 0.32	1.68 $\pm$ 0.37 ^{ab}	1.79 $\pm$ 0.41 ^{ab}
对照组	41	0.80 $\pm$ 0.25	1.04 $\pm$ 0.30 ^b	1.26 $\pm$ 0.34 ^b	1.43 $\pm$ 0.23	1.59 $\pm$ 0.29 ^b	1.71 $\pm$ 0.37 ^b	8.24 $\pm$ 0.76	8.86 $\pm$ 0.93 ^b	9.47 $\pm$ 1.06 ^b	1.27 $\pm$ 0.28	1.45 $\pm$ 0.32 ^b	1.58 $\pm$ 0.37 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		$F = 7.025, P = 0.033$			$F = 10.485, P < 0.001$			$F = 6.598, P = 0.040$			$F = 7.102, P = 0.028$		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		$F = 7.952, P = 0.020$			$F = 12.163, P < 0.001$			$F = 7.154, P = 0.030$			$F = 7.952, P = 0.020$		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		$F = 6.987, P = 0.039$			$F = 10.966, P < 0.001$			$F = 6.320, P = 0.048$			$F = 7.511, P = 0.022$		

与同时间点对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G。

表 5 两组治疗前后FPG、MAGE水平比较(mean $\pm$ SD, mmol/L)

组别	例数	FPG			MAGE		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	9.75 $\pm$ 2.38	6.24 $\pm$ 0.97 ^{ab}	5.39 $\pm$ 0.72 ^{ab}	4.49 $\pm$ 1.16	2.73 $\pm$ 0.81 ^{ab}	2.29 $\pm$ 0.64 ^{ab}
对照组	41	9.06 $\pm$ 2.69	6.93 $\pm$ 1.15 ^b	6.18 $\pm$ 0.84 ^b	4.18 $\pm$ 1.27	3.69 $\pm$ 1.03 ^b	3.17 $\pm$ 0.86 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		$F = 11.518, P < 0.001$			$F = 13.021, P < 0.001$		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		$F = 14.895, P < 0.001$			$F = 15.987, P < 0.001$		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		$F = 12.037, P < 0.001$			$F = 12.644, P < 0.001$		

与同时间点对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; FPG: 空腹血糖; MAGE: 日内平均血糖波动幅度。

表 6 两组治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量比较(mean $\pm$ SD)

组别	例数	能量摄入量(kJ)		蛋白质摄入量(g)	
		治疗5 d后	治疗7 d后	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	4675.64 $\pm$ 615.49	5518.72 $\pm$ 697.46	35.94 $\pm$ 6.39	41.59 $\pm$ 7.83
对照组	41	3161.53 $\pm$ 576.42	3927.29 $\pm$ 739.18	30.57 $\pm$ 5.75	36.04 $\pm$ 6.97
<i>t</i>		11.497	10.027	4.000	3.390
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001

学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均较本组治疗前提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表4、图1。

2.4 FPG、MAGE 整体分析显示, 两组FPG、MAGE水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组FPG、MAGE水平降低幅度更大。进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前FPG、MAGE水平比较, 差异无统计学意义, 研究组治疗5 d、7 d后FPG、MAGE水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表5。

2.5 治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量 研究组治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表6。

2.6 临床结局情况 两组病死率、ICU治疗时间相比, 差异无统计学意义; 研究组MOF发生率、SIRS发生率较对照组低, 总住院时间较对照组短, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表7。

3 讨论

据统计, 近年来因建筑、交通、意外伤害等造成的多发伤患者逐年增加, 创伤死亡位于我国死亡原因第5位, 在西方发达国家, 多发伤已成为<40岁青壮年死亡首位原因^[7,8]。报道显示, 严重多发伤患者若未得到及时正规治疗和营养支持, 病死率将有所增加^[9,10]。因此, 加强严重多发伤治疗护理, 尤其营养支持尤为重要。

营养支持指予以营养制剂(肠内或肠外途径)保证营养供给, 通过补充多种营养素和蛋白质, 阻挡病原微生

表 7 两组临床结局情况比较

组别	例数	病死率(%)	MOF发生率(%)	SIRS发生率(%)	ICU治疗时间(d)	总住院时间(d)
研究组	41	3(7.32)	4(9.76)	7(17.07)	5.08 ± 1.59	34.32 ± 8.27
对照组	41	5(12.20)	12(29.27)	15(36.59)	5.52 ± 1.83	41.15 ± 9.74
t/χ^2		0.139	4.970	3.976	1.462	3.423
P		0.710	0.026	0.046	0.249	0.001

MOF: 多器官衰竭; SIRS: 全身炎症反应综合征; ICU: 重症监护室。

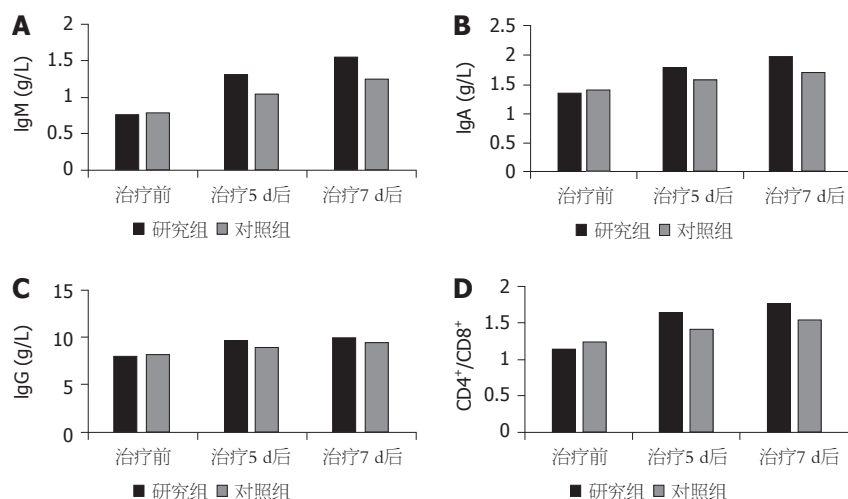


图 1 两组治疗前后血清免疫指标水平比较. A: 两组治疗前后血清IgM水平比较; B: 两组治疗前后血清IgA水平比较; C: 两组治疗前后血清IgG水平比较; D: 两组治疗前后血清CD4⁺/CD8⁺水平比较. IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

物及代谢产物侵犯, 增强机体防御能力, 进而促进疾病转归^[11]. 既往研究表明, 伤后24-48 h内早期营养支持, 不但可提供机体所需能量, 还可改善胃肠道血液循环, 保护其胃肠道黏膜屏障功能完整性, 预防胃肠道内菌群失调及应激性溃疡发生^[12]. 尽管早期肠内营养有诸多优点, 但严重多发伤患者在创伤应激状态下, 机体组织对能量、营养等需要量明显增加, 若未及时补充, 可能影响机体恢复及预后^[13]. 基于此, 本研究尝试将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 数据显示, MOF发生率、SIRS发生率显著降低, 总住院时间有所缩短, 可见, 在常规早期肠内营养基础上, 添加含 ω -3PUFA可加快严重多发伤患者康复进程, 改善临床结局. 有研究指出^[14], 多发伤患者早期营养的供给量同目标能量越接近, 全身感染等并发症发生率越低, 有助于减少病死率, 改善预后. 本研究结果显示, 研究组治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量, 以及血清营养指标PA、ALB、TP水平平均高于对照组($P < 0.05$), 说明含 ω -3PUFA早期肠内营养可为严重多发伤患者提供更多营养及能量, 有益于患者康复. 原因在于, ω -3PUFA是一种长链脂肪酸, 主要包括 α -亚麻酸、二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸, 是肠黏膜细胞、肾小管细胞、淋巴细胞等快速生长细胞的能量底

物, 在早期肠内营养基础上补充 ω -3PUFA, 能够促进机体组织蛋白质合成, 提高能量、蛋白质摄入量, 进而改善患者营养状态^[15,16].

大量研究证实^[17,18], 严重创伤后, 机体处于应激状态, 一方面表现为过度的炎症反应状态, 另一方面表现为抗感染免疫防御能力低下, 易发生细菌感染. 因此, 对严重多发伤患者进行早期治疗过程中, 抑制过度炎症反应以及调节机体免疫状态尤为重要. 由本研究数据可知, 研究组治疗5 d、7 d后血清CRP、WBC、TNF- α 水平较对照组低, ω -3PUFA属于人体必需氨基酸, 所含二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸具有免疫营养, 甚至抑制肿瘤细胞增殖作用. 有文献表明^[19], ω -3PUFA可减少来源于 ω -6多不饱和脂肪酸介导的促炎活性高的炎症介质释放, 减少创伤后炎症因子合成, 有效减轻创伤后机体炎症反应, 同本研究结果一致. 本研究还对不同治疗方案患者免疫指标进行对比, 发现采用含 ω -3PUFA早期肠内营养治疗者血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平得到显著提升, 可能与上述治疗方案可减轻炎症因子毒性作用有关, 可降低肠黏膜上皮细胞水肿、坏死损伤程度, 早期恢复正常肠道通透性, 促进受损的肠黏膜屏障功能修复, 进而增强机体免疫功能, 预防肠源性感染等并发症发生. 既

往研究显示^[20], 严重创伤早期主要是过强的神经-内分泌反应和应激激素产生, 机体持续处于高代谢状态, 极易发生血糖波动和高血糖, 治疗重点为及时中断造成持续损害的相关因素, 设法控制过强的应激反应, 以减少血糖波动造成的不良危害。本研究将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 可减轻创伤后应激性炎症反应, 降低治疗后FPG、MAGE水平, 抑制炎症反应可改变应激性高血糖造成的糖代谢障碍, 但具体作用机制较为复杂, 尚需大样本量的前瞻性研究来进一步验证。

4 结论

综上, 含 ω -3PUFA早期肠内营养可抑制严重多发伤患者全身性炎症反应程度, 保护机体免受过度炎症反应损伤, 有效控制血糖水平波动, 调节机体免疫状态, 增加能量、蛋白质摄入量, 改善机体营养状况, 降低病情恶化风险, 促进患者恢复健康。本研究结果初步表明 ω -3PUFA补充对严重多发伤患者的应用价值, 但本研究受试者人数偏少, 还有待进一步扩大人群及干预时间进行深入验证。

文章亮点

实验背景

严重多发伤患者具有较高病死率, 在西方发达国家, 多发伤已成为<40岁青壮年死亡首位原因, 加强严重多发伤患者疾病管理, 对改善患者临床结局具有重要意义。

实验动机

本研究将含 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA)早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 拟减轻机体炎症损伤, 改善机体营养状况, 以避免病情进一步恶化, 造成不良临床结局。

实验目标

本研究主要目标是调节严重多发伤患者机体营养状况、免疫情况, 促进严重多发伤患者恢复健康, 将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 通过增加能量、蛋白质摄入量, 对患者免疫及营养状况进行有效调节, 有助于患者恢复健康, 对降低严重多发伤患者不良临床结局具有重要意义。

实验方法

本研究为达到目标 = 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 开展临床试验。

实验结果

本研究将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者达到实验目标, 减轻机体炎症反应损伤, 有效控制血糖水平波动, 调节机体免疫状态, 改善机体营养状况, 促进患者恢复健康。

实验结论

本研究尝试对严重多发伤患者进行含 ω -3PUFA早期肠内营养治疗, 发现可减少血糖水平波动, 增加机体能量、蛋白质摄入量, 对机体免疫状态、营养状况均具有良好改善, 可加快患者康复进程, 对改善临床结局具有指导意义。

展望前景

本研究受试者人数偏少, 还有待进一步扩大人群及干预时间进行深入验证, 对减轻创伤后应激性炎症反应具体作用机制尚未能进行明确阐述, 将在未来研究中进一步深入探讨。

5 参考文献

- 1 Fitschen-Oestern S, Lippross S, Lefering R, Besch L, Klüter T, Schenzer-Hoffmann E, Seekamp A, TraumaRegister Dgu. Missed foot fractures in multiple trauma patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 121 [PMID: 30909889 DOI: 10.1186/s12891-019-2501-8]
- 2 都定元, 王建柏. 中国创伤外科发展现状与展望. *创伤外科杂志* 2018; 20: 161-165 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2018.03.001]
- 3 李雪, 梁伍今, 殷宝月. 间歇与持续输注法在多发伤患者中营养改善效果分析. *长春中医药大学学报* 2020; 36: 1314-1316 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.06.063]
- 4 赵世君, 王宝军, 李月春, 耿尚勇, 赵新惠, 王伟, 解利红, 王雨微, 薛慧, 李艳. 早期肠内营养支持对重症脑血管病患者营养指标的影响. *中华临床营养杂志* 2020; 28: 232-237 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20200716-00175]
- 5 Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RAC, Rosenthal MD, Heller AR, Muscaritoli M. ω -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44: 44-57 [PMID: 31250474 DOI: 10.1002/jpen.1672]
- 6 刘玉猛, 张新胜, 刘钊, 陶扬, 刘鹿, 徐庆, 张永, 刘英华. 含 ω -3多不饱和脂肪酸的肠内营养对胃癌患者营养状况及生活质量的影响. *中华临床营养杂志* 2020; 28: 151-157 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20200609-00145]
- 7 Ahmed N, Mathew RO, Kuo YH, Md AA. Risk of severe acute kidney injury in multiple trauma patients: Risk estimation based on a national trauma dataset. *Injury* 2020; 51: 45-50 [PMID: 31757466 DOI: 10.1016/j.injury.2019.11.008]
- 8 支少敏, 郝剑, 房国祥, 龚晓亮, 刘力华, 闫江. 多发伤急救患者生存状况分析. *贵州医药* 2019; 43: 1242-1244 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.08.019]
- 9 史科佳, 叶森, 史丹宁, 汪正权, 李子龙. 谷氨酰胺颗粒复合肠内营养对严重多发伤患者免疫功能及预后的影响. *浙江临床医学* 2018; 20: 64-65
- 10 邵迪群, 严峰, 杨建兵. 早期肠内营养支持对严重多发伤患者营

- 11 养状况影响的临床观察. 中国现代医生 2017; 55: 15-18
- 12 朱明炜, 崔红元, 曹伟新, 董碧蓉, 韦军民. 新型冠状病毒肺炎老年患者的医学营养支持专家意见. 中华临床营养杂志 2020; 28: 129-134 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20200403-00083]
- 13 Zhang H, Wang Y, Sun S, Huang X, Tu G, Wang J, Lin Y, Xia H, Yuan Y, Yao S. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in patients with gastrointestinal bleeding: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14864 [PMID: 30882688 DOI: 10.1097/MD.00000000000014864]
- 14 王丽娟, 赵兰菊, 杨小娟, 马希刚. 比较IC法和HB法对多发伤患者能量消耗的差异及其影响因素研究. 中华急诊医学杂志 2020; 29: 573-577 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020022.013]
- 15 王丽娟, 朱金源, 赵兰菊, 马国荣, 马希刚. 能量代谢值在多发伤机械通气患者预后中的预测作用. 中华急诊医学杂志 2020; 29: 670-674 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.05.012]
- 16 刘金霞, 陈祥荣, 黄天造, 董碧丽, 蔡玉新, 胡伟鹏. 含 ω -3多不饱和脂肪酸肠内免疫营养支持对重型颅脑损伤机械通气患者呼吸相关性肺炎的影响. 中华临床营养杂志 2018; 26: 267-271 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.05.002]
- 17 胡抢, 孙元水, 王峰勇, 唐智亮. ω -3不饱和脂肪酸肠内营养与普通肠内营养对胃癌术后患者免疫功能的影响. 中华临床营养杂志 2017; 25: 189-190 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2017.03.011]
- 18 刘涵, 陈翔宇, 黄崧, 张元松, 邓文君, 刘明华. 乌司他丁对严重多发伤患者早期炎症及T淋巴细胞免疫反应的影响及其临床价值. 第三军医大学学报 2019; 41: 1666-1671 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201906077]
- 19 Stortz JA, Hawkins RB, Holden DC, Raymond SL, Wang Z, Brakenridge SC, Cuschieri J, Moore FA, Maier RV, Moldawer LL. Cell-free nuclear, but not mitochondrial, DNA concentrations correlate with the early host inflammatory response after severe trauma. *Sci Rep* 2019; 9: 13648 [DOI: 10.1038/s41598-019-50044-z]
- 20 陈祥荣, 王翠娥, 谢宝缘, 朱蓉蓉, 刘金霞, 黄天造, 胡伟鹏. 含 ω -3多不饱和脂肪酸肠内免疫营养支持对重型颅脑损伤患者伤后炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响. 中华临床营养杂志 2018; 26: 17-21 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.01.003]
- 21 伍羿, 王德宇, 赵祥庚. 急诊多发伤患者血糖变化与院内死亡率的关系研究. 中国全科医学 2019; 22: 3623-3626 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.081]

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. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

