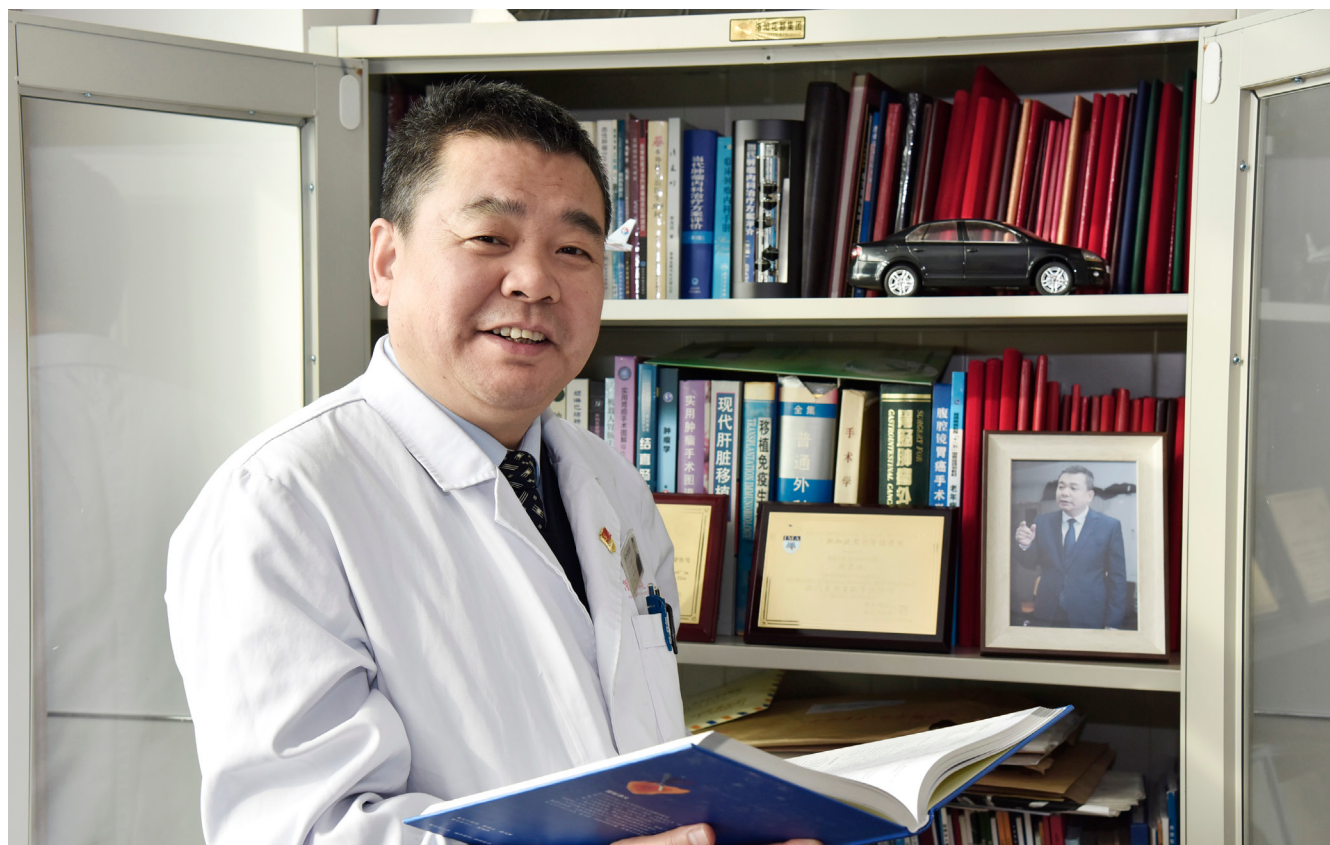


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 12 月 8 日 第 29 卷 第 23 期 (Volume 29 Number 23)



23 / 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

- 1323 糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展
余冠华, 姜争

基础研究

- 1334 柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用
喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴

临床研究

- 1341 胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析
贺宸宸, 吴明东, 王春晖

文献综述

- 1349 急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展
张营, 袁二燕, 彭民, 丁少雪, 王志强
- 1355 肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展
李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁
- 1362 Paneth cell与肠道健康
韩怡敏, 高晗, 华嵘暄, 梁宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东
- 1373 m6A修饰在结直肠肿瘤发生发展中的研究进展及潜在治疗价值
刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗

临床实践

- 1382 基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析
姜小黎, 胡艳艳

消 息

- 1348 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1354 《世界华人消化杂志》正文要求
1361 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1372 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

关泉林, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 现为兰州大学第一医院肿瘤外科主任. 中华医学会肿瘤分会委员, 甘肃省医学会肿瘤分会主任委员. 《中国肿瘤外科杂志》、《世界华人消化杂志》和《肿瘤营养与代谢电子杂志》编委. 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, 主持国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项项目-子课题等项目多项, 获甘肃省科技进步奖二等奖1项, 以第一或通讯作者发表学术论文100余篇, 其中SCI收录30篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 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 2021-12-08

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 23 December 8, 2021

EDITORIAL

- 1323 Progress in understanding relationship between diabetes and colorectal cancer

Yu GH, Jiang Z

BASIC RESEARCH

- 1334 Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease

Yu XF, Zhou ZL, Lu XD, Long SQ

CLINICAL RESEARCH

- 1341 Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy:

A meta-analysis

He CC, Wu MD, Wang CC

REVIEW

- 1349 Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis

Zhang Y, Yuan EY, Peng M, Ding SX, Wang ZQ

- 1355 New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease

Li Y, Hou JJ, Wang X, Su S, Wang YM, Zhang J

- 1362 Paneth cells and intestinal health

Han YM, Gao H, Hua RX, Liang C, Guo YX, Shang HW, Lu X, Xu JD

- 1373 Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors

Liu JY, Li B, Xu EQ, Zhong YS

CLINICAL PRACTICE

- 1382 Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation

Jiang XL, Hu YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 23 December 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Quan-Lin Guan, Chief Physician, Professor, Department of Oncology Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, No. 1 Donggangxi Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 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.

糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展

余冠华, 姜 争

余冠华, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科 北京市 100021

姜争, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科 北京市 100021

余冠华, 研究生, 研究方向主要为糖尿病影响结直肠癌发生发展的病理生理学机制及糖尿病患者对于结直肠癌进行早期预防与诊治的治疗策略。

作者贡献分布: 本综述由余冠华完成, 姜争审校。

通讯作者: 姜争, 教授, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科. jiangzheng@cicams.ac.cn

收稿日期: 2021-08-10

修回日期: 2021-09-10

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-08

Progress in understanding of relationship between diabetes and colorectal cancer

Guan-Hua Yu, Zheng Jiang

Guan-Hua Yu, Zheng Jiang, Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zheng Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17 Panjia Yuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. jiangzheng@cicams.ac.cn

Received: 2021-08-10

Revised: 2021-09-10

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-08

Abstract

Several epidemiological studies have suggested that diabetes is closely associated with an increased risk of colorectal cancer and diabetes could be regarded as an independent risk factor for colorectal cancer. Potential pathophysiological mechanisms connecting diabetes and colorectal cancer include hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin-like growth factor axis, chronic inflammation and oxidative stress, gastrointestinal motility disorder, and impaired immunological surveillance. Meanwhile, multiple studies have revealed that diabetes is negatively related to the prognosis of patients with colorectal cancer. This review mainly summarizes the current studies concerning the linkages between diabetes and colorectal cancer and the underlying pathophysiological mechanisms, so as to provide a theoretical basis for rational use of antidiabetic drugs and early diagnosis of diabetes-related colorectal cancer.

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

Key Words: Diabetes; Colorectal cancer; Correlations; Pathogenesis; Antidiabetic drugs

Citation: Yu GH, Jiang Z. Progress in understanding relationship between diabetes and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1323-1333

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1323.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1323>

摘要

目前国内外多项研究发现糖尿病和结直肠癌发生发展密切相关, 糖尿病可被视为结直肠癌发生的独立危险因素, 其中的病理生理学机制可能涉及到糖尿病患者高血糖、高胰岛素血症与胰岛素样生长因子轴、

慢性炎症与氧化应激、胃肠动力障碍以及免疫监视功能受损等。此外, 另有研究表明糖尿病对于结直肠癌患者预后也存在相关性。本文主要针对糖尿病及降糖药物与结直肠癌发生发展的相关性及其病理生理学机制的相关研究进行综述, 进而对糖尿病患者进行结直肠癌的早诊早治以及合理规范使用降糖药提供理论基础。

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

关键词: 糖尿病; 结直肠癌; 相关性; 发病机制; 降糖药

核心提要: 本文主要针对糖尿病对结直肠癌的发生发展的影响及其中的病理生理学机制进行综述, 并且本文还将常见的多种降糖药及针对高胰岛素血症和胰岛素样生长因子轴的靶向药物对于结直肠癌发病及预后的影响加以比较分析。

Citation: 余冠华, 姜争. 糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1323–1333

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1323.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1323>

0 引言

结直肠癌作为全球范围内发病率居第三、死亡率居第二的恶性肿瘤^[1], 是最常见的消化系统恶性肿瘤, 据估计至2035年全球结直肠癌患者人数将增加至250万人。随着经济发展和饮食结构改变, 中国结直肠癌的发病率和病死率近年来也逐步上升, 我国结直肠癌的发病率和病死率在全恶性肿瘤中居第三位和第五位, 新发病例和死亡病例分别达37.6万和19.1万人。糖尿病作为以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 与结直肠癌有共同的发病危险因素, 如肥胖、高脂及低纤维饮食、缺乏运动等^[2]。流行病学调查显示我国18岁及以上人群糖尿病患病率高达11.2%^[3], 同时根据WHO预测至2035年全球糖尿病患者人数也将增加至5.92亿人。结直肠癌和糖尿病作为两大严重威胁人类健康的疾病, 两者之间的相关性及内在的关联机制受到关注。国内外多项研究发现糖尿病和结直肠癌的发生发展具有密切相关性, 即糖尿病患者的结直肠癌发病风险升高, 糖尿病可视为结直肠癌的独立危险因素。两者潜在的发病机制可能包括高胰岛素血症、高血糖、慢性炎症与氧化应激等病理生理学改变, 上述病理生理改变和降糖药物治疗可能会参与结直肠癌的发生和发展过程, 从而增加糖尿病患者的结直肠癌发病风险并对其预后产生不良影响。本文将对糖尿病及降糖治疗对结直肠癌发病和预后的影响以及其中的病理生理学机制进行综述。

1 流行病学

1.1 糖尿病对结直肠癌发病的影响 国内外有多项流行病学研究均发现糖尿病与结直肠癌发生密切相关, 其中尤以两项大型的队列研究具有代表性。

一项来自China Kadoorie Biobank的队列研究调查了超过50万人来自十个省份的糖尿病患者中结直肠癌的发病情况^[4]。经过十年的随访, 研究结果发现糖尿病患者人群具有更高的结直肠癌发病率, 糖尿病患者相较健康人发生结直肠癌的危险比(hazard ratio, HR)为1.18, 95%可信区间(confidential interval, CI)为1.04-1.39。就肿瘤发生部位而言, 发生直肠癌和结直肠癌的风险相近。但是糖尿病和结直肠癌的相关性在男性患者中表现的更为明显。并且糖尿病和结直肠癌的相关性随着随访时间的增加而降低, 最终在随访患者诊断糖尿病10年以后便不再具有相关性。对于这个现象可能的原因为随着糖尿病病程的延续, 患者因内源性胰岛素生成耗竭逐渐由高胰岛素血症转变为低胰岛素血症, 从而高胰岛素血症刺激细胞增殖的作用减弱^[5]。该队列研究还调查了未被确诊为糖尿病的人群, 并且研究结果发现随机血糖水平同样与结直肠癌发病风险呈正相关。一项Meta分析研究同样也得出更高水平的空腹血糖与结直肠癌发病率升高相关^[6]。

第二个大型队列研究共调查1217000名美国女性护士及51529名男性医生^[7]。经过26年随访, 研究结果发现男性糖尿病患者发生结直肠癌的危险比为1.42 (95%CI: 1.21-1.81), 而在女性中糖尿病与结直肠癌相关性并不显著(HR: 1.17; 95%CI: 0.98-1.39)。与第一个队列研究结果相似, 其中直肠癌和结肠癌发病风险相近。雌激素可能是导致男性和女性糖尿病患者在结直肠癌发病风险上的差异, 因为雌激素可以增加外周组织对胰岛素的敏感性, 进而可以部分抵消高胰岛素血症的促癌作用。并且已有研究发现雌激素与结直肠癌发病风险呈负相关关系。

1.2 糖尿病对结直肠癌预后的影响 糖尿病不仅是结直肠癌发生的独立危险因素, 多项研究发现糖尿病对结直肠癌患者的预后亦有消极影响。研究表明罹患糖尿病与结直肠癌患者死亡率存在相关性, 即相较未合并糖尿病的结直肠癌患者而言, 合并糖尿病的结直肠癌患者术后长期全因死亡率明显增高^[8]。此外另有研究表明患有糖尿病的结直肠癌患者的总生存期(overall survival, OS)更短。相较未患糖尿病的结直肠癌患者, 罹患糖尿病的结直肠癌患者的无复发生存期大约减少5年。即使在患糖尿病的结直肠癌患者中, 糖化血红蛋白水平低于7.5%的患者的肿瘤特异性生存期也优于糖化血红蛋白水平高于7.5%的患者^[9]。但是糖尿病对总生存期的影响因不同的肿瘤部位而异: 合并糖尿病可能会降低近端结

肠癌患者的总生存期, 而对于远端结肠癌和直肠癌患者的总生存期不会产生显著影响^[10,11]。鉴于近端及远端结肠癌和直肠癌在生物学特性和治疗方案存在差异, 那么糖尿病对不同部位肿瘤预后的影响也可能有所区别。就无复发生存率而言, 有研究指出患糖尿病的结直肠癌患者的肿瘤复发率明显高于未合并糖尿病的结直肠癌患者, 并且肿瘤复发是大部分患糖尿病的结直肠癌患者死亡原因^[12]。

综上所述, 虽然多数研究都表明合并糖尿病可能会对结直肠癌患者预后产生不良影响, 但目前关于糖尿病影响结直肠癌预后的部分研究结论仍存在分歧, 糖尿病与结直肠癌预后的相关性需要进一步研究。此外, 肿瘤转移与结直肠癌患者预后密切相关, 其中淋巴结转移是结直肠癌主要的扩散途径, 而肝脏则是结直肠癌最为常见的远处转移靶器官, 结直肠癌发生淋巴结转移和肝转移将会严重影响患者预后。一项纳入1624名患者的研究发现合并糖尿病的结直肠癌患者的淋巴结转移率明显高于单纯结直肠癌患者, 表明合并糖尿病将会显著增加结直肠癌淋巴结转移风险^[13]。另有一项纳入852名结直肠癌患者的研究发现患糖尿病的结直肠癌患者更容易发生肝转移^[14], 其他研究也指出合并糖尿病会增加结直肠癌患者肝转移风险, 糖尿病可以被视为结直肠癌患者发生肝转移的独立危险因素^[13]。患糖尿病的结直肠癌发生淋巴结转移和肝转移风险更高的原因可能由于糖尿病所致的高胰岛素血症、高血糖及慢性炎症等促癌因素促进肿瘤细胞增殖和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 同时上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达促进肿瘤新生血管的生成, 并且肝脏产生的胰岛素样生长因子水平升高使肝脏微环境改变, 最终共同促进肿瘤细胞的侵袭和转移。糖尿病对结直肠癌预后产生不良影响的具体机制有待未来更多研究进行明确。

2 糖尿病促进结直肠癌发生发展的机制研究

2.1 高血糖

由于2型糖尿病患者普遍存在胰岛素抵抗, 因此高胰岛素血症和高血糖是糖尿病患者最为突出的病理生理学特征。流行病学调查发现患者糖化血红蛋白水平的升高与其结直肠癌发病风险呈正相关, 即长期处于高血糖状态的糖尿病患者更易罹患结直肠癌^[15]。高血糖增加结直肠癌发病风险的潜在发病机制可归纳为以下几种: 首先, 不同于正常组织细胞可以利用多种营养物质(如葡萄糖、氨基酸及脂肪酸)获取能量, 肿瘤细胞对于葡萄糖具有高亲和力, 而葡萄糖的糖酵解是肿瘤细胞获取能量的主要途径。这种发生在肿瘤细胞中的代谢方式转变也被称为“Warburg效应”。因此结直肠癌细

胞需要摄取血液循环中更多的葡萄糖来满足其旺盛的生长与增殖需要, 而糖尿病患者体内高血糖环境则可以为肿瘤细胞提供更加丰富的营养来源, 从而促进肿瘤细胞生长, 导致患者病情恶化。然而这项理论在动物实验中却未能得到成功验证。链霉素诱导的高血糖小鼠模型可以避免高胰岛素血症对实验结果的影响, 其动物实验证实单纯高血糖状态反而会抑制人类前列腺癌、胰腺癌及乳腺癌细胞的生长^[16], 但是目前尚无关于结直肠癌的链霉素诱导高血糖小鼠模型实验。除此以外, 流行病学研究也表明1型糖尿病并不会增加结直肠癌发病风险。这些实验可能说明当高胰岛素血症不存在时, 高血糖可能并不会促进肿瘤的发生和发展, 而高胰岛素血症可能在结直肠癌发生过程发挥更为重要的作用。其次, 长期高血糖引起的代谢紊乱可能会导致慢性氧化应激发生和超氧化物(如活性氧)的蓄积, 从而对细胞DNA造成损伤进而造成基因突变并干扰其修复, 诱导癌变的发生。高血糖可以导致促炎因子(如IL-1、IL-6、TNF- α)生成增多, 引发体内慢性炎症反应, 有利于形成肿瘤微环境^[17]。除此以外, 长期高血糖可以使晚期糖化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体的表达水平^[18]升高, 而AGEs和RAGE的结合不仅会引起氧化应激, 还可以促进肿瘤细胞的生长及转移^[19]。除AGEs的表达升高, 细胞外基质同样是糖化作用的靶组织。糖化后的细胞外基质发生硬化, 有利于TNF- α 诱导EMT, 同时高血糖也能够通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1)/VEGF通路促进肿瘤新生血管的生长, 两者均可以促进肿瘤细胞转移^[20]。除此以外, 肿瘤细胞通过旺盛的糖酵解将葡萄糖转化为乳酸排至细胞外基质形成酸性微环境, 进而诱导细胞外基质降解, 促进肿瘤细胞的侵袭及转移^[21]。另有研究发现高血糖可以减弱抑癌基因p53的抗凋亡作用, 促进肿瘤细胞生长。综上所述, 高血糖状态可能会促进肿瘤细胞的生长、增殖和转移。

2.2 高胰岛素血症与胰岛素样生长因子轴

由于胰岛素抵抗, 所以2型糖尿病患者体内普遍存在高胰岛素血症。流行病学研究指出结直肠癌及腺瘤的发生与2型糖尿病呈正相关, 然而这种相关性在1型糖尿病和妊娠期糖尿病患者中并未发现^[22]。因此, 高胰岛素血症和胰岛素样生长(insulin-like growth factor, IGF)因子可能在糖尿病增加结直肠肿瘤患病风险中发挥作用。胰岛素/胰岛素样生长因子家族主要包括三种配体(胰岛素、IGF-1、IGF-2)、三种受体(胰岛素受体、IGF-1受体及IGF-2受体)、IGF结合蛋白(insulin growth factor binding protein1-6, IGFBP1-6)、IGF结合蛋白酶以及胰岛素受体底物。首先, 胰岛素作为公认的生长因子和有丝分裂促进因子, 可以促进细胞周期、抑制细胞凋亡。研究表明胰岛素可以

通过剂量依赖的模式促进结肠癌上皮细胞的DNA合成及细胞周期^[23], 并且动物实验也发现注射胰岛素可以诱导结直肠上皮细胞癌变^[24]. 胰岛素可以与胰岛素受体、IGF-1受体结合并激活两个与肿瘤发生密切相关的信号通路: PI3K/mTOR和MAPK信号通路. 这两个信号通路的激活可以促进细胞增殖和蛋白质合成、抑制细胞凋亡, 有利于结直肠癌的发生和进展. 此外, 高胰岛素血症还可以抑制与细胞自噬相关基因的表达水平, 降低自噬对细胞癌变的抑制作用^[25]. 同时, IGF-BPs可以与IGF-1竞争性结合从而抑制其活性, 而高胰岛素血症能够降低IGFBP1和IGFBP2的水平, 从而间接增加IGF-1的水平和生物活性^[26]. IGF-1在结构和功能上与胰岛素类似, 可以与IGF-1受体结合后激活下游磷酸酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路发挥促癌作用. 流行病学研究发现, 肢端肥大症的患者体内具有较高的IGF-1水平, 其患者更容易罹患结直肠腺瘤和结直肠癌^[27]. 此外, IGF-1水平及活性增高还可以视作肝癌等恶性肿瘤的易感因素. 当IGF-1与胰岛素受体或IGF-1受体结合后, 可以刺激细胞在有丝分裂过程中由G₁期向S期的转变, 同时延长细胞存活时间并抑制细胞凋亡^[28,29]. 另外, IGF-1还可以通过诱导VEGF表达以及调节E-cadherin- β -catenin复合物的功能, 从而促进结直肠肿瘤转移^[30]. 在人类结直肠癌细胞系中, 研究发现IGF-1受体mRNA的表达水平增加^[31], 而当IGF-1受体表达被抑制时, 人类结直肠癌细胞系的生长也随之受到抑制^[32].

因为循环中90%左右的IGF-1与IGFBP3结合, 所以IGF-2是体内循环中主要的胰岛素样生长因子, 其血浆浓度是IGF-1的3.5倍^[33]. 与IGF-1类似, IGF-2也可以与胰岛素受体和IGF-1受体结合并激活下游的肿瘤相关信号通路(如PI3K/mTOR和MAPK信号通路)^[34,35]. 因此IGF-2同样具有促进细胞增殖的作用, 是促进结直肠上皮细胞癌变的驱动因子^[36,37]. 研究发现IGF-2是结直肠癌组织和腺瘤组织表达差异最明显的基因, 同时与正常肠道组织相比, 结直肠癌组织中IGF-2也是表达最为丰富的基因^[38]. 多项Meta分析表明体内高水平的IGF-1和IGF-2均与结直肠癌风险呈正相关^[39], 并且IGF-2的过表达与侵袭性更强的肠癌类型密切相关^[40]. 但IGF-2受体的功能却与IGF-1受体不同: IGF-2受体可以通过与IGF-2特异性结合的方式分解血液循环中的IGF-2. 在正常组织中, IGF-2的表达受限于基因印记, 而在结直肠癌肿瘤组织中, 这种基因印记的解除使得IGF-2 mRNA的表达得以升高^[41-43]. 因此, IGF-2基因印记的解除也被认为发生在结直肠癌发生及

进展的早期事件^[44].

2.3 肥胖和炎症反应 80%以上的2型糖尿病患者伴随肥胖, 糖尿病与肥胖联系紧密并且两者相互影响形成恶性循环: 肥胖诱导生成的炎症因子可以对分泌胰岛素的胰岛 β 细胞造成损伤, 而2型糖尿病导致的高血糖和高胰岛素血症又会促成肥胖^[45]. 肥胖有利于形成以氧化应激、促炎因子和脂肪因子水平升高为特点的肿瘤微环境^[46]. 脂肪组织可生成并分泌炎症因子、游离脂肪酸、促血管生成因子以及细胞外基质的多种成分, 这些物质在肿瘤微环境中可以刺激肿瘤的生长和转移. 因此, 肥胖及高血糖引发的炎症反应可能是结直肠癌潜在的发病因素^[47]. 由于肥胖患者脂肪组织过多堆积导致血管生成相对不足, 脂肪组织处于缺氧状态, 从而使巨噬细胞、T细胞和NK细胞浸润于脂肪组织中并分泌具有促癌作用的炎症因子: IL-1 β , IL-6和TNF- α ^[48]. TNF- α 与其受体结合可激活FAS、MAPK及NF- κ B等信号通路, 这些信号通路与细胞增殖和肿瘤的发生进展密切相关^[49]. IL-1 β 可以增加基质金属蛋白酶的表达, 促进肿瘤细胞的转移与增殖, 同时还可以使邻近组织也分泌VEGF, IL-6, TNF- α 和TGF- β 等其他有利于肿瘤进展的细胞因子^[50]. IL-6与其受体结合可以激活JAK1/STAT3信号通路, 该信号通路可以抑制细胞凋亡、促进细胞分裂^[51]. 有研究发现这些炎症因子还可以促进胰岛素抵抗, 进而与高胰岛素血症、高血糖共同促进肿瘤的发生发展^[52]. 除上述几种炎症因子以外, 瘦素和脂联素等脂肪因子也具有促癌作用. 瘦素与其受体结合可以激活JAK/STAT3, MAPK, PI3K/Akt等信号通路, 研究发现在胃肠道肿瘤中瘦素受体表达增加, 并且常与不良预后相关, 其他研究也发现瘦素的过表达可直接作为结直肠癌预后不良的指标^[53]. 脂联素不仅是一种抑炎因子, 而且还可以抑制瘦素相关的信号通路. 动物实验发现脂联素被敲除的小鼠炎症因子基因表达水平和新生肠道肿瘤数目均增多^[54]. 另外肥胖还可对肠道菌群造成不良影响. 具体表现为肥胖使肠道通透性增高, 肠道细菌产生的脂多糖进入腹腔, 从而形成有利于肿瘤发生的全身低度炎症反应^[55,56]. 高脂饮食的小鼠肠道内革兰氏染色阳性细菌数量显著增加, 而随之增加的肠道菌群产生代谢产物(如胆汁酸)则可以造成细胞DNA损伤, 有助于细胞癌变.

2.4 胃肠动力障碍 随着糖尿病病程的延长, 大多数2型糖尿病患者都会出现肠道自主神经病变等并发症, 使肠道自主神经传导速度明显下降, 导致患者胃肠动力发生障碍, 患者多表现为肠道内容物排空时间延长, 导致肠道上皮细胞与肠内容物中的致癌物质接触时间也随之延长. 同时研究也发现2型糖尿病患者肠内容物中胆汁酸浓度较正常人增高^[57-59], 进一步增加结直肠癌发病

风险. 除胆汁酸外, 肠内容物中还存在其他致癌因子(如 ammonium 及 fecapentaene-12)可以促进肠粘膜上皮细胞发生癌变^[60]. 其中胆汁酸的代谢产物和胆石酸可以对肠道上皮细胞的正常结构和功能造成损伤^[61], 脱氧胆酸可以和EGFR结合并激活RAS-ERK1/2信号通路, 促进肠道细胞增殖^[62]. 除此以外, 胆汁酸还可以诱导活性氧的生成^[63], 同时激活Wnt- β -cadherin信号通路^[64]和PI3K信号通路, 并抑制P53的表达, 抑制细胞凋亡^[65].

2.5 免疫系统损害 正常机体通过免疫系统能够识别并且及时清除突变的肿瘤细胞, 以预防肿瘤的发生. 机体对肿瘤细胞的免疫应答主要包括细胞免疫和体液免疫, 其中以细胞免疫为主, 体液免疫的作用相对较弱, 两者相互协作共同杀伤肿瘤细胞. CD4⁺T细胞在细胞免疫中发挥重要作用, CD4⁺/CD8⁺比值可以用来反应机体的免疫状态, 其比值下降说明机体免疫功能收到损害, 从而使肿瘤细胞可能逃逸免疫监视从而导致结直肠癌的发生. 随着糖尿病的发展, 患者免疫系统也随之受到损害. 国外研究发现糖尿病患者CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值均下降^[66], 说明糖尿病可以造成机体抗肿瘤免疫系统紊乱, 使恶性肿瘤发生的可能性增加. 除此以外, 固有免疫细胞中的NK细胞也具有识别并杀伤肿瘤细胞的作用. 另有研究发现合并糖尿病的结直肠癌患者体内NK细胞的细胞活性下降, 其杀伤肿瘤细胞的能力也同样减弱^[67]. 高血糖还可以影响细胞内维生素C的代谢过程, 进而对机体的免疫功能产生损害. 因此糖尿病可能通过损害机体正常的抗肿瘤免疫系统来促进结直肠癌的发生发展.

3 降糖药物对结直肠癌的影响

3.1 二甲双胍 二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线口服降糖药, 被广泛用于2型糖尿病患者, 其主要的药理作用为通过增加外周组织对胰岛素的敏感性并且抑制肝糖原输出降低血糖. 二甲双胍作为胰岛素增敏剂, 有助于改善胰岛素抵抗, 进而降低高胰岛素血症、IGF及高血糖的促癌作用, 抑制结直肠癌的发生发展. 除此以外, 二甲双胍还可以通过激活AMPK及下调mTOR信号通路进而抑制肿瘤细胞的代谢及有丝分裂, 同时还可以抑制包括TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症因子以及血管内皮生长因子的表达, 从而发挥促进肿瘤细胞凋亡、降低炎症反应和氧化应激水平、阻止肿瘤血管生长的抗癌作用. 并且二甲双胍还可以选择性杀伤肿瘤干细胞以并增强免疫细胞对肿瘤细胞的细胞毒性作用^[68]. 一项纳入10861例2型糖尿病患者的Meta分析发现口服二甲双胍能够降低结直肠癌的发病风险^[69]. 另一项队列研究也表明糖尿病患者服用二甲双胍后结直肠癌的发病率降至

健康人群的结直肠癌发病水平^[70]. 一项临床试验发现合并糖尿病的结直肠癌患者接受二甲双胍联合FOLFOX6化疗方案治疗后疗效及5年生存率均明显优于仅接受FOLFOX6化疗方案的患者^[71]. 国外研究同样也发现罹患结直肠癌的糖尿病患者术后服用二甲双胍可以降低死亡率^[72], 并且其他研究也发现接受二甲双胍治疗的糖尿病合并结直肠癌患者总生存期优于未应用二甲双胍的结直肠癌患者^[73]. 综上所述, 二甲双胍不仅可以降低糖尿病患者发生结直肠癌的发病风险, 还可以改善合并糖尿病的结直肠癌患者预后, 可以考虑作为治疗糖尿病合并结直肠癌的一线降糖药.

3.2 胰岛素 2型糖尿病早期因存在胰岛素抵抗而使胰岛 β 细胞代偿性增加胰岛素分泌形成高胰岛素血症, 然而随着糖尿病病情进展 β 细胞分泌胰岛素的功能进行性下降直至内源性胰岛素生成耗竭, 此时患者必须应用外源性胰岛素来控制高血糖甚至维持生命. 如前所述, 胰岛素作为生长因子和有丝分裂促进因子, 可以促进细胞的生长和增殖、影响细胞周期并抑制细胞凋亡, 同时高胰岛素血症还会增加IGF的水平及活性, IGF可以通过上调VEGF表达刺激肿瘤血管生长进而促进肿瘤的侵袭和转移. 动物实验发现注射外源性胰岛素可以促进小鼠体内结肠癌的生长^[74], 同时队列研究也表明人内C肽水平(胰岛素生成过程中的产物, 可准确反映体内胰岛素水平)升高与结直肠癌的发病风险增加密切相关^[75,76]. 因此长期使用外源性胰岛素会使2型糖尿病患者循环中胰岛素水平升高, 从而增加胰岛素诱发肿瘤的风险. 研究发现长期胰岛素治疗的2型糖尿病患者发生肠腺瘤的风险增大^[77]. 多项Meta分析^[78-80]及队列研究^[81,82]也表明相较未使用胰岛素的2型糖尿病患者, 长期进行胰岛素治疗的2型糖尿病患者结直肠癌发病风险也显著升高. 除此之外, 其他研究也指出胰岛素治疗还会对合并糖尿病的结直肠癌患者预后产生消极影响, 即使用外源性胰岛素治疗与合并糖尿病的结直肠癌患者淋巴结转移及更晚的术后病理分期呈正相关^[83]. 综上所述, 外源性胰岛素治疗可能与糖尿病患者发生结直肠癌密切相关, 而且还可能对合并糖尿病的结直肠癌患者预后造成消极影响.

3.3 噻唑烷二酮类降糖药 噻唑烷二酮是另一种重要的口服降糖药, 主要通过激活过氧化物酶增殖体活化受体 γ (peroxisome proliferators activated receptor γ , PPAR γ)使外周靶组织增加胰岛素敏感性来降低血糖, 并可以促进脂肪的重新分布, 其代表药为罗格列酮和吡格列酮. 噻唑烷二酮和二甲双胍同属胰岛素增敏剂, 可以改善患者胰岛素抵抗, 从而降低胰岛素和IGF的促癌作用. PPAR γ 在正常肠道上皮细胞及肠腺瘤和肠癌细胞中高表达^[84], 研究发现PPAR γ 激动剂具有诱导细胞凋亡及分化的抗癌活

性^[85], 可以抑制结肠细胞及结肠变性隐窝癌变^[84]. 但是关于噻唑烷二酮的临床试验尚未得出统一的结论. 一项纳入606583名2型糖尿病患者的病例对照实验发现使用罗格列酮治疗的糖尿病患者的结直肠癌发病风险低于从未使用过该药的其他患者, 但是罗格列酮的这种保护作用却并未在吡格列酮中体现^[85,86]. 另一项病例对照研究同样表明噻唑烷二酮类降糖药均可以降低糖尿病患者结直肠癌发病率^[84]. 一项Meta分析也表明使用噻唑烷二酮类降糖药的糖尿病患者罹患结直肠癌的风险有所降低^[87,88]. 然而仍有其他临床研究未能得出上述结论, 这些研究表明噻唑烷二酮治疗与糖尿病患者结直肠癌发病风险降低并不具备相关性^[89]. 因此, 关于噻唑烷二酮治疗与结直肠癌的相关性还需更多高质量的临床研究来进一步确定.

3.4 磺脲类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降糖药 磺脲类降糖药属于促胰岛素分泌剂, 作用于胰岛 β 细胞膜上的三磷酸腺苷敏感的钾离子通道, 刺激 β 细胞分泌胰岛素. 目前关于磺脲类降糖药与结直肠癌发病率的研究有限, 并且研究结论尚不一致. 一项病例对照研究发现使用磺脲类降糖药后可以显著增加65岁以上糖尿病患者的结直肠癌发病风险, 但是对于65岁以下的糖尿病患者没有影响. 同时该研究还发现磺脲类中格列齐特会降低肠癌风险, 而如格列美脲等其他磺脲类降糖药均会增加肠癌发病风险^[90]. 除此以外, 一项Meta分析同样表明磺脲类降糖药物可能会增加糖尿病患者结直肠癌发病率^[91], 而另一项Meta分析则得出磺脲类药物与肠癌发生并无统计学关联^[92]. α -葡萄糖苷酶抑制剂是另外一种重要的降糖药, 主要通过抑制小肠对碳水化合物的吸收, 降低餐后高血糖, 代表药物为阿卡波糖. 一项纳入1343484名糖尿病患者的队列研究发现服用阿卡波糖能够降低糖尿病患者肠癌发病率, 服用阿卡波糖对糖尿病患者起到保护作用^[93]. 有关磺脲类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降糖药与结直肠癌发病风险的研究数量有限且结论存在分歧, 仍待更多相关研究.

4 讨论

糖尿病和结直肠癌存在共同的发病危险因素, 糖尿病与结直肠癌的发生发展密切相关. 高胰岛素血症和高血糖无疑是糖尿病患者罹患结直肠癌的最重要的病理生理学基础. 由于2型糖尿病患者存在胰岛素抵抗, 胰岛素的代偿性分泌增多可间接升高IGF水平及生物活性, 因此高胰岛素血症通过胰岛素样生长因子轴的促癌作用增加糖尿病患者罹患肠癌风险.

胰岛素、IGF-1、IGF-1受体、IGFBP是胰岛素样生长因子轴中最主要的成分. IGF-1作为公认的有丝分裂促

进因子, 通过与IGF-1受体结合后发挥刺激细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进细胞周期的作用, 并且可以诱导VEGF表达以促进肿瘤转移. 已有流行病学研究表明肢端肥大症患者体内IGF-1水平较正常人明显升高, 其罹患结直肠癌的风险也显著升高. 此外, 动物实验同样证明IGF-1具有促进肿瘤生长的作用. 而IGFBP3作为IGF-1最主要的结合蛋白, 能够通过与循环中的IGF-1结合来降低其生物活性. 研究表明循环中IGFBP3水平越低、IGF-1水平越高, 罹患结直肠癌的风险也随之升高^[94,95]. 因此, 除却临床中常用的结直肠癌肿瘤标志物, 糖尿病患者血清中IGF-1水平和IGF-1与IGFBP3比值有望成为早期筛查结直肠癌、监测肠癌病情以及判断预后的重要指标.

在胰岛素样生长因子轴中, IGF-1受体与胰岛素、IGF-1等配体结合后发生磷酸化并且激活下游PI3K/mTOR、MAPK等与细胞增殖密切相关的信号通路, 进而有助于肿瘤发生和进展. 同时研究发现在结直肠癌组织中IGF-1受体表达明显高于正常组织, 并且IGF-1受体表达升高与更晚的肠癌分期及患者预后不良呈正相关^[96]. 因此, IGF-1受体可能是潜在的抗癌治疗靶点. IGF-1受体结构可分为胞外负责与配体结合的两条 α 链、两条跨膜的 β 链以及胞内可发生磷酸化的酪氨酸激酶, 故目前IGF-1受体靶向药分为抗IGF-1受体单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂和IGF配体抗体. 其中抗IGF-1受体抗体能够阻断IGF-1受体与其配体结合并且诱导IGF-1受体发生内化及降解, 而酪氨酸激酶抑制剂则是通过与IGF-1受体酪氨酸激酶结构域竞争性结合来抑制其发生磷酸化. MK-0646是一种抗IGF-1受体单克隆抗体, 其可以与IGF-1受体特异性结合而不会对胰岛素受体产生影响. 研究发现MK-0646可以诱导肠癌细胞凋亡, 抑制肠癌细胞在小鼠体内成瘤能力. 与对照组相比, 服用MK-0646后的小鼠皮下肿瘤的体积和质量均明显下降. 该研究同样表明小分子酪氨酸激酶抑制剂OSI-906不仅可以诱导肠癌细胞凋亡的同时还可以抑制肿瘤细胞增殖, 进而抑制小鼠皮下长癌组织的生长^[97]. 另有研究表明抗IGF-1受体单抗CP751, 871同样具有抗癌活性. CP751, 871单药治疗可以抑制Colo-205肠癌细胞系在小鼠体内的成瘤能力, 并且当CP751, 871与化疗药物5-氟尿嘧啶联合应用时亦可增强其抑制肠癌细胞生长的作用^[98]. 此外, 另一种胰岛素/IGF-1受体酪氨酸激酶抑制剂PQIP经动物实验证实也能够增强奥沙利铂、伊利替康以及5-氟尿嘧啶对HT-29、LS513、HCT116等肠癌细胞系的抑制作用^[99].

与上述几项临床前研究相比, IGF-1受体靶向药的临床研究的结果却不如人意. 一项针对难治性转移性

结直肠癌患者的二期临床实验结果表明静脉注射抗IGF-1受体单抗CP-751, 871后患者并未得到生存获益, 参加实验的168名患者均未出现完全或者部分缓解^[100]。另一项针对晚期结直肠癌患者的二期临床实验同样表明抗IGF-1受体单抗SCH717454并不能改善患者预后^[101]。此外, 临床试验发现抗IGF-1受体单抗MK-0646^[102]及IMC-A12^[103]与表皮生长因子受体拮抗剂西妥昔单抗(Cetuximab)联合治疗并不会增强西妥昔单抗的抗癌活性, 对晚期肠癌患者预后亦无积极影响。对于一线化疗方案失败的晚期肠癌患者应用抗IGF-1受体单抗AMG 479(ganitumab)联合四氢叶酸、伊立替康和5-氟尿嘧啶后也不会延长患者中位无进展生存期^[104]。以上几项关于IGF-1受体靶向药的临床实验结果表明抗IGF-1受体单抗对于未加选择的结直肠癌患者并不会带来额外的生存收益, 同时IGF-1受体靶向药还可能会导致患者血糖升高, 这对于罹患结直肠癌的糖尿病患者的血糖管理也会造成不良影响^[105]。尽管大多数涉及IGF-1受体靶向药的临床实验以失败告终, 但在这些临床研究中仍有少数患者在抗IGF-1受体单抗治疗获益, 目前如何对临床中这部分患者进行识别和区分仍是抗IGF-1受体单抗由临床前实验走向临床应用中亟待解决的问题。

除高胰岛素血症以外, 高血糖同样是增加糖尿病患者结直肠癌发病风险的重要因素。日常血糖管理对于2型糖尿病患者十分重要, 处于早期2型糖尿病的患者可通过改变生活方式来使血糖得到控制, 然而随着疾病发展大部分患者需要在此基础上使用口服降糖药使血糖达到理想控制, 但是到疾病后期胰岛β细胞分泌胰岛素的功能逐渐降低时, 患者便需要外用胰岛素来控制血糖甚至维持生命。如前所述, 多项研究发现胰岛素增敏剂二甲双胍在改善胰岛素抵抗控制血糖的同时具有多种抗癌作用, 口服二甲双胍可以降低糖尿病患者结直肠癌的发病风险, 并且能够对合并糖尿病的结直肠癌患者预后产生积极影响, 使患者获得生存收益。因此, 二甲双胍可以考虑作为具有肠癌高危因素的糖尿病患者的一线降糖药。噻唑烷二酮类药物也属于另一种胰岛素增敏剂, 目前关于噻唑烷二酮类降糖药对糖尿病患者结直肠癌发病风险的影响尚无统一结论。部分临床研究结果表明噻唑烷二酮类降糖药(如罗格列酮)可以降低肠癌发病风险, 然而仍有部分临床试验并未发现噻唑烷二酮类降糖药的这种保护作用。此外, 多项研究表明促胰岛素分泌剂磺脲类药物可能会增加肠癌发病风险, 而α-葡萄糖苷酶抑制剂则被认为有助于降低肠癌发病风险。目前关于磺脲类降糖药和α-葡萄糖苷酶抑制剂对糖尿病患者罹患肠癌风险影响的临床研究较为有限, 尚待进一步探究。除了上述口服降糖药, 对于晚期糖尿病患者外用胰

岛素是不可避免的治疗选择。胰岛素本身作为生长因子, 具有促进细胞有丝分裂、抑制细胞凋亡的促癌作用, 动物实验和流行病学研究均证实高水平的胰岛素能够增加结直肠癌发病率, 促进肿瘤组织生长。使用胰岛素控制血糖的糖尿病患者大多处于疾病后期, 由于长期高血糖造成机体免疫功能降低、诱发慢性炎症和氧化应激以及肠道自主神经损伤导致肠内容物中的致癌物质与肠粘膜接触时间延长, 这些患者本身罹患结直肠癌等恶性肿瘤的风险增大, 而外源性应用胰岛素治疗又加重了体内高胰岛素血症, 从而进一步促进结直肠癌的发生发展。目前有研究发现长效胰岛素类似物甘精胰岛素和地特胰岛素的使用并不会引起糖尿病患者罹患结直肠癌的风险增加^[106, 107], 但是同时也有研究指出甘精胰岛素和地特胰岛素与人胰岛素对糖尿病患者发生肠癌风险的影响并无差别^[108]。鉴于胰岛素治疗可以增加糖尿病患者患癌风险, 长效胰岛素类似物是否可以成为保护糖尿病患者的替代治疗选择尚需更多临床试验加以验证。因此, 对于具有结直肠癌高危因素以及已经合并结直肠癌的糖尿病患者如何进行合理规范的血糖管理和降糖治疗仍是值得关注和研究的问题。

5 结论

综上所述, 糖尿病和结直肠癌存在密切相关性, 糖尿病可视为结直肠癌发生的独立危险因素。糖尿病患者罹患结直肠癌风险增高的病理生理学机制可能与高血糖、高胰岛素血症及胰岛素样生长因子轴、慢性炎症与氧化应激、胃肠动力障碍以及免疫功能损害有关。除此之外, 糖尿病还可能会促进结直肠癌转移, 对结直肠癌患者预后造成消极影响, 糖尿病损害结直肠癌患者预后的具体机制尚需进一步深入研究。糖尿病患者作为结直肠癌的高危人群, 临床上亟待避免增加结直肠癌发病风险的降糖治疗规范, 并且建议对糖尿病患者进行肠镜检查、肿瘤标志物监测等早期筛查, 从而做到糖尿病人群结直肠癌的早诊早治。

6 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版). 中华内分泌代谢杂志 2021; 37: 311-398 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142]
- 4 Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, Chen Y, Yang L, Bian Z, Bragg F, Millwood IY, Shen L, Zhou S, Liu J, Chen J, Li L, Holmes MV, Chen Z. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal

- cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 919-925 [PMID: 29970599 DOI: 10.1136/jech-2018-210651]
- 5 Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-980 [PMID: 12096082 DOI: 10.1093/jnci/94.13.972.]
 - 6 Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863-876 [PMID: 21938478 DOI: 10.1007/s10654-011-9617-y]
 - 7 Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, Ma W, Hu Y, Ogino S, Hu FB, Wen D, Chan AT, Giovannucci EL, Zhang X. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* 2018; 119: 1436-1442 [PMID: 30401889 DOI: 10.1038/s41416-018-0314-4]
 - 8 Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1304-1319 [PMID: 24105007 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a479f9]
 - 9 Zanders MM, Vissers PA, Haak HR, van de Poll-Franse LV. Colorectal cancer, diabetes and survival: epidemiological insights. *Diabetes Metab* 2014; 40: 120-127 [PMID: 24507584 DOI: 10.1016/j.diabet.2013.12.007]
 - 10 Jeon JY, Jeong DH, Park MG, Lee JW, Chu SH, Park JH, Lee MK, Sato K, Ligibel JA, Meyerhardt JA, Kim NK. Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e55196 [PMID: 23405123 DOI: 10.1371/journal.pone.0055196]
 - 11 Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, Chang SC, Lan YT, Wang HS, Liu CY, Yang YW, Teng HW. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 211-220 [PMID: 20387072 DOI: 10.1007/s00432-010-0879-7]
 - 12 Ottaiano A, Nappi A, Tafuto S, Nasti G, De Divitiis C, Romano C, Cassata A, Casaretti R, Silvestro L, Avallone A, Capuozzo M, Capozzi M, Maiolino P, Quagliarillo V, Scala S, Iaffaioli VR. Diabetes and Body Mass Index Are Associated with Neuropathy and Prognosis in Colon Cancer Patients Treated with Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Chemotherapy. *Oncology* 2016; 90: 36-42 [PMID: 26731722 DOI: 10.1159/000442527]
 - 13 林鑫, 郑艳, 崔同建. 结直肠癌合并2型糖尿病与淋巴结转移及肝转移的关系. *中国癌症防治杂志* 2016; 8: 18-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2016.01.05]
 - 14 滕家安, 秦俭, 梁远, 王仁生, 汤春园. 2型糖尿病与结直肠癌关系的临床研究. *中国肿瘤临床* 2010; 37: 152-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2010.03.009]
 - 15 Sun J, Jin T. Both Wnt and mTOR signaling pathways are involved in insulin-stimulated proto-oncogene expression in intestinal cells. *Cell Signal* 2008; 20: 219-229 [PMID: 17993259 DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.10.010]
 - 16 Coca C, Martin G, Rivera E, Davio C, Cricco G, Lemos B, Fitzsimons C, Gutierrez A, Levin E, Levin R, Croci M, Bergoc RM. An experimental model of diabetes and cancer in rats. *Eur J Cancer* 1998; 34: 889-894 [PMID: 9797703 DOI: 10.1016/s0959-8049(97)10077-6]
 - 17 Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, Zhang T, Jia C, Lu Z, Chen J. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345: 132-139 [PMID: 24334138 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.006]
 - 18 Rojas A, Morales MA. Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci* 2004; 76: 715-730 [PMID: 15581904 DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.011]
 - 19 Rojas A, González I, Morales E, Pérez-Castro R, Romero J, Figueroa H. Diabetes and cancer: Looking at the multiligand/RAGE axis. *World J Diabetes* 2011; 2: 108-113 [PMID: 21860695 DOI: 10.4239/wjd.v2i7.108]
 - 20 Reid SE, Kay EJ, Neilson LJ, Henze AT, Serneels J, McGhee EJ, Dhayade S, Nixon C, Mackey JB, Santi A, Swaminathan K, Athineos D, Papalazarou V, Patella F, Román-Fernández Á, ElMaghloob Y, Hernandez-Fernaund JR, Adams RH, Ismail S, Bryant DM, Salmeron-Sanchez M, Machesky LM, Carlin LM, Blyth K, Mazzone M, Zanivan S. Tumor matrix stiffness promotes metastatic cancer cell interaction with the endothelium. *EMBO J* 2017; 36: 2373-2389 [PMID: 28694244 DOI: 10.15252/emboj.201694912]
 - 21 Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, Zänker KS. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer* 2011; 104: 345-352 [PMID: 21179032 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606050]
 - 22 Dawson SL. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer* 2004; 100: 149-155 [PMID: 14692035 DOI: 10.1002/cncr.20013]
 - 23 Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107: 28-36 [PMID: 16721800 DOI: 10.1002/cncr.21950]
 - 24 Tran TT, Naigamwalla D, Oprea AI, Lam L, McKeown-Eyssen G, Bruce WR, Giacca A. Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology* 2006; 147: 1830-1837 [PMID: 16410309 DOI: 10.1210/en.2005-1012]
 - 25 李瑞湘, 洪涛. 细胞自噬与2型糖尿病患者并发肿瘤的关系. *广东医学* 2016; 37: 462-464
 - 26 Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115: 86-96 [PMID: 19485704 DOI: 10.1080/13813450902878054]
 - 27 Jenkins PJ, Besser GM, Fairclough PD. Colorectal neoplasia in acromegaly. *Gut* 1999; 44: 585-587 [PMID: 10205184 DOI: 10.1136/gut.44.5.585]
 - 28 Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000; 183: 1-9 [PMID: 10699960 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-J]
 - 29 Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1472-1489 [PMID: 10995803 DOI: 10.1093/jnci/92.18.1472]
 - 30 Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, Xie K, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 1998; 58: 4008-4014 [PMID: 9731515]
 - 31 Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A, Dahan R, Nephesh I, Safra T, Shiloni E, Raz I. Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. *Gut* 1999; 44: 704-708 [PMID: 10205209 DOI: 10.1136/gut.44.5.704]
 - 32 Lahm H, Amstad P, Wyniger J, Yilmaz A, Fischer JR, Schreyer M, Givel JC. Blockade of the insulin-like growth factor-I receptor inhibits growth of human colorectal cancer cells: evidence of a functional IGF-II-mediated autocrine loop. *Int J Cancer* 1994; 58: 452-459 [PMID: 8050827 DOI: 10.1002/ijc.2910580325]
 - 33 Marks AG, Carroll JM, Purnell JQ, Roberts CT Jr. Plasma distribution and signaling activities of IGF-II precursors. *Endocrinology* 2011; 152: 922-930 [PMID: 21285309 DOI: 10.1210/en.2010-0784]
 - 34 Belharazem D, Magdeburg J, Berton AK, Beissbarth L, Sauer C, Sticht C, Marx A, Hofheinz R, Post S, Kienle P, Ströbel P. Carcinoma of the colon and rectum with deregulation of insulin-like growth factor 2 signaling: clinical and molecular implications. *J Gastroenterol* 2016; 51: 971-984 [PMID: 26984550 DOI: 10.1007/s00535-016-1181-5]
 - 35 Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: R321-R339 [PMID: 24080445 DOI: 10.1530/ERC-13-0231]
 - 36 Zhong H, Fazenbaker C, Chen C, Breen S, Huang J, Yao X, Ren

- P, Yao Y, Herbst R, Hollingsworth RE. Overproduction of IGF-2 drives a subset of colorectal cancer cells, which specifically respond to an anti-IGF therapeutic antibody and combination therapies. *Oncogene* 2017; 36: 797-806 [PMID: 27399333 DOI: 10.1038/onc.2016.248]
- 37 Sanderson MP, Hofmann MH, Garin-Chesa P, Schweifer N, Wernitznig A, Fischer S, Jeschko A, Meyer R, Moll J, Pecina T, Amhof H, Weyer-Czemilofsky U, Zahn SK, Adolf GR, Kraut N. The IGF1R/INSR Inhibitor BI 88578 Selectively Inhibits Growth of IGF2-Overexpressing Colorectal Cancer Tumors and Potentiates the Efficacy of Anti-VEGF Therapy. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2223-2233 [PMID: 28729397 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0336]
- 38 Zhang L, Zhou W, Velculescu VE, Kern SE, Hruban RH, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science* 1997; 276: 1268-1272 [PMID: 9157888 DOI: 10.1126/science.276.5316.1268]
- 39 Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 3583-3590 [PMID: 23269623 DOI: 10.1007/s11033-012-2432-z]
- 40 Takano Y, Shiota G, Kawasaki H. Analysis of genomic imprinting of insulin-like growth factor 2 in colorectal cancer. *Oncology* 2000; 59: 210-216 [PMID: 11053988 DOI: 10.1159/000012163]
- 41 Chao W, D'Amore PA. IGF2: epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 111-120 [PMID: 18308616 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.005]
- 42 Tian F, Tang Z, Song G, Pan Y, He B, Bao Q, Wang S. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypomethylation of the H19 differentially methylated region in the tumor tissue of colorectal cancer patients. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1536-1540 [PMID: 22427002 DOI: 10.3892/mmr.2012.833]
- 43 Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, Hanna DL, McSkane M, Soni S, Zhang W, Lenz HJ. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868: 439-448 [PMID: 28939182 DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.09.003]
- 44 Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, Hutcheon DF, Kafonek DR, Brandenburg S, Wu Y, He X, Powe NR, Feinberg AP. Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003; 299: 1753-1755 [PMID: 12637750 DOI: 10.1126/science.1080902]
- 45 Cucak H, Grunnet LG, Rosendahl A. Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization. *J Leukoc Biol* 2014; 95: 149-160 [PMID: 24009176 DOI: 10.1189/jlb.0213075]
- 46 Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 1175-1183 [PMID: 17476347 DOI: 10.1172/JCI31537]
- 47 van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2569-2578 [PMID: 19755644 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372]
- 48 Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92: 18J-26J [PMID: 12957323 DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00612-x]
- 49 Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3831-3852 [PMID: 22632748 DOI: 10.2174/138161212802083707]
- 50 Lewis AM, Varghese S, Xu H, Alexander HR. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment. *J Transl Med* 2006; 4: 48 [PMID: 17096856 DOI: 10.1186/1479-5876-4-48]
- 51 Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5: 461-478 [PMID: 23277002 DOI: 10.2741/e628]
- 52 Roca-Rodríguez MDM, López-Tinoco C, Fernández-Deudero Á, Murri M, García-Palacios MV, García-Valero MDA, Tinahones FJ, Aguilar-Diosdado M. Unfavorable cytokine and adhesion molecule profiles during and after pregnancy, in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64: 18-25 [PMID: 28440766 DOI: 10.1016/j.endinu.2016.10.003]
- 53 Li C, Quan J, Wei R, Zhao Z, Guan X, Liu Z, Zou S, Wang X, Jiang Z. Leptin Overexpression as a Poor Prognostic Factor for Colorectal Cancer. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 7532514 [PMID: 32596369 DOI: 10.1155/2020/7532514]
- 54 Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1926-1932 [PMID: 2355630 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0930]
- 55 Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011; 3: 637-682 [PMID: 22254115 DOI: 10.3390/nu3060637]
- 56 Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabarian H, Adeyemi A, Batailler R, Lefkowitz JH, Bower M, Friedman R, Sartor RB, Rabadan R, Schwabe RF. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21: 504-516 [PMID: 22516259 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007]
- 57 Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, Nguyen H, Payne CM, Zaitlin B, Bernstein H. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol* 2011; 85: 863-871 [PMID: 21267546 DOI: 10.1007/s00204-011-0648-7]
- 58 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65 [PMID: 15652226 DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001]
- 59 Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 111-128 [PMID: 29018272 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119]
- 60 Smith CJ, McKay GA, Fisher M. Diabetes, colorectal cancer and cyclooxygenase 2 inhibition. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 810-815 [PMID: 18373616 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01726.x]
- 61 Hofmann AF, Cravetto C, Molino G, Belforte G, Bona B. Simulation of the metabolism and enterohepatic circulation of endogenous deoxycholic acid in humans using a physiologic pharmacokinetic model for bile acid metabolism. *Gastroenterology* 1987; 93: 693-709 [PMID: 3623017 DOI: 10.1016/0016-5085(87)90430-6]
- 62 Lee HY, Crawley S, Hokari R, Kwon S, Kim YS. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway. *Int J Oncol* 2010; 36: 941-953 [PMID: 20198339 DOI: 10.3892/ijo.00000573]
- 63 Washo-Stultz D, Crowley-Weber CL, Dvorakova K, Bernstein C, Bernstein H, Kunke K, Waltmire CN, Garewal H, Payne CM. Role of mitochondrial complexes I and II, reactive oxygen species and arachidonic acid metabolism in deoxycholate-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2002; 177: 129-144 [PMID: 11825660 DOI: 10.1016/s0304-3835(01)00786-8]
- 64 Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic acid activates beta-catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2156-2163 [PMID: 15004225 DOI: 10.1091/mbc.e03-12-0894]
- 65 Barrasa JL, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol In Vitro* 2013; 27: 964-977 [PMID: 23274766 DOI: 10.1016/j.tiv.2012.12.020]
- 66 Dworacki G, Urazayev O, Bekmukhambetov Y, Iskakova S, Frycz BA, Jagodziński PP, Dworacka M. Thymic emigration patterns in patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Immunology* 2015; 146: 456-469 [PMID: 26271466 DOI: 10.1111/imm.12522]
- 67 Piątkiewicz P, Milek T, Bernat-Karpińska M, Ohams M, Czech A, Ciostek P. The dysfunction of NK cells in patients with type 2

- diabetes and colon cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013; 61: 245-253 [PMID: 23456207 DOI: 10.1007/s00005-013-0222-5]
- 68 Kamarudin MNA, Sarker MMR, Zhou JR, Parhar I. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 491 [PMID: 31831021 DOI: 10.1186/s13046-019-1495-2]
 - 69 Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, Kip KE. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 2323-2328 [PMID: 21949223 DOI: 10.2337/dc11-0512]
 - 70 Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800000 individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 20 [PMID: 21241523 DOI: 10.1186/1471-2407-11-20]
 - 71 刘霞, 向开敏. 二甲双胍联合Folfox6治疗结直肠癌合并2型糖尿病的临床疗效分析. *肿瘤药学* 2013; 3: 361-364 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.089]
 - 72 Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2012; 131: 752-759 [PMID: 21913184 DOI: 10.1002/ijc.26421]
 - 73 Baglia ML, Cui Y, Zheng T, Yang G, Li H, You M, Xu L, Murff H, Gao YT, Zheng W, Xiang YB, Shu XO. Diabetes Medication Use in Association with Survival among Patients of Breast, Colorectal, Lung, or Gastric Cancer. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 538-546 [PMID: 29986576 DOI: 10.4143/crt.2017.591]
 - 74 Tran TT, Medline A, Bruce WR. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 1013-1015 [PMID: 8959325]
 - 75 Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, Stampfer MJ. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 546-553 [PMID: 15069117 DOI: 10.1093/jnci/djh082]
 - 76 Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, Giovannucci E. A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 850-855 [PMID: 15824155 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0661]
 - 77 Wong P, Weiner MG, Hwang WT, Yang YX. Insulin therapy and colorectal adenomas in patients with diabetes mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1833-1840 [PMID: 22879206 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0771]
 - 78 Bu WJ, Song L, Zhao DY, Guo B, Liu J. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 301-309 [PMID: 25099257 DOI: 10.1111/bcp.12350]
 - 79 Wang L, Cai S, Teng Z, Zhao X, Chen X, Bai X. Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2013; 8: 180 [PMID: 24175949 DOI: 10.1186/1746-1596-8-180]
 - 80 Yin S, Bai H, Jing D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients: a systemic review and meta-analysis. *Diagn Pathol* 2014; 9: 91 [PMID: 24885616 DOI: 10.1186/1746-1596-9-91]
 - 81 Chen CH, Lin CL, Hsu CY, Kao CH. Insulin enhances and metformin reduces risk of colorectal carcinoma in type-2 diabetes. *QJM* 2020; 113: 194-200 [PMID: 31593243 DOI: 10.1093/qjmed/hcz253]
 - 82 Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1044-1050 [PMID: 15480982 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.011]
 - 83 方阳, 周宏, 夏建福, 李日增, 杨大庆, 李霄阳, 黄河. 胰岛素对2型糖尿病并发结直肠癌肿瘤预后的影响. *中国现代医生* 2012; 50: 68-70
 - 84 Chen SW, Tsan YT, Chen JD, Hsieh HI, Lee CH, Lin HH, Wang JD, Chen PC; Health Data Analysis in Taiwan Research Group. Use of thiazolidinediones and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: a nationwide, population-based, case-control study. *Diabetes Care* 2013; 36: 369-375 [PMID: 23043163 DOI: 10.2337/dc11-2197]
 - 85 Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2012; 55: 1462-1472 [PMID: 22135104 DOI: 10.1002/hep.25509]
 - 86 Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eden SK, Ehrlich SF, Habel LA. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-929 [PMID: 21447664 DOI: 10.2337/dc10-1067]
 - 87 Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012; 38: 475-484 [PMID: 23041441 DOI: 10.1016/j.diabet.2012.06.003]
 - 88 Liu Y, Jin PP, Sun XC, Hu TT. Thiazolidinediones and risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2018; 24: 75-81 [PMID: 29637913 DOI: 10.4103/sjg.SJG_295_17]
 - 89 Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, Kim PJ, Owens RJ, Lang NP. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1476-1481 [PMID: 17442990 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.2777]
 - 90 Shin CM, Kim N, Han K, Kim B, Jung JH, Oh TJ, Lee DH. Anti-diabetic medications and the risk for colorectal cancer: A population-based nested case-control study. *Cancer Epidemiol* 2020; 64: 101658 [PMID: 31887708 DOI: 10.1016/j.canep.2019.101658]
 - 91 Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2258-2268 [PMID: 24042261 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0429]
 - 92 Soranna D, Scotti L, Zamboni A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, La Vecchia C, Mancia G, Corrao G. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012; 17: 813-822 [PMID: 22643536 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0462]
 - 93 Tseng YH, Tsan YT, Chan WC, Sheu WH, Chen PC. Use of an α -Glucosidase Inhibitor and the Risk of Colorectal Cancer in Patients With Diabetes: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2015; 38: 2068-2074 [PMID: 26307605 DOI: 10.2337/dc15-0563]
 - 94 Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Pollak MN. Serum insulin-like growth factor I and subsequent risk of colorectal cancer among Japanese-American men. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 424-431 [PMID: 12936897 DOI: 10.1093/aje/kwg176]
 - 95 Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita BH, Vrieling A, Allen NE, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Borgquist S, Dumeaux V, Torhild Gram I, Lund E, Trichopoulos A, Makrygiannis G, Benetou V, Molina E, Donate Suárez I, Barricarte Gurrea A, Gonzalez CA, Tormo MJ, Altzibar JM, Olsen A, Tjønneland A, Grønbaek H, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Riboli E, Kaaks R. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2010; 126: 1702-1715 [PMID: 19810099 DOI: 10.1002/ijc.24927]
 - 96 Weber MM, Fottner C, Liu SB, Jung MC, Engelhardt D, Baretton GB. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor

- in human colon carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 2086-2095 [PMID: 12412161 DOI: 10.1002/cncr.10945]
- 97 Leiphraipam PD, Agarwal E, Mathiesen M, Haferbier KL, Brattain MG, Chowdhury S. In vivo analysis of insulin-like growth factor type 1 receptor humanized monoclonal antibody MK-0646 and small molecule kinase inhibitor OSI-906 in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 87-94 [PMID: 24173770 DOI: 10.3892/or.2013.2819]
 - 98 Cohen BD, Baker DA, Soderstrom C, Tkalecic G, Rossi AM, Miller PE, Tengowski MW, Wang F, Gualberto A, Beebe JS, Moyer JD. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751, 871. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2063-2073 [PMID: 15756033 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1070]
 - 99 Flanagan SA, Pitts TM, Eckhardt SG, Tentler JJ, Tan AC, Thorburn A, Leong S. The insulin-like growth factor I receptor/insulin receptor tyrosine kinase inhibitor PQIP exhibits enhanced antitumor effects in combination with chemotherapy against colorectal cancer models. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5436-5446 [PMID: 20943761 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2054]
 - 100 Becerra CR, Salazar R, Garcia-Carbonero R, Thomas AL, Vázquez-Mazón FJ, Cassidy J, Maughan T, Castillo MG, Iveson T, Yin D, Green S, Bergsland EK. Figitumumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer previously treated with standard therapies: a nonrandomized, open-label, phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 695-702 [PMID: 24488322 DOI: 10.1007/s00280-014-2391-2]
 - 101 Lin EH, Lenz HJ, Saleh MN, Mackenzie MJ, Knost JA, Pathiraja K, Langdon RB, Yao SL, Lu BD. A randomized, phase II study of the anti-insulin-like growth factor receptor type 1 (IGF-1R) monoclonal antibody robatumumab (SCH 717454) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Med* 2014; 3: 988-997 [PMID: 24905030 DOI: 10.1002/cam4.263]
 - 102 Scalfani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmoll HJ, Roh JK, Kim SY, Park YS, Guren TK, Hawkes E, Clarke SJ, Ferry D, Frödin JE, Ayers M, Nebozhyn M, Peckitt C, Loboda A, Mauro DJ, Watkins DJ. A Randomized Phase II/III Study of Dalotuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Chemorefractory, KRAS Wild-Type, Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv258 [PMID: 26405092 DOI: 10.1093/jnci/djv258]
 - 103 Reidy DL, Vakiani E, Fakih MG, Saif MW, Hecht JR, Goodman-Davis N, Hollywood E, Shia J, Schwartz J, Chandrawansa K, Dontabhaktuni A, Youssoufian H, Solit DB, Saltz LB. Randomized, phase II study of the insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor IMC-A12, with or without cetuximab, in patients with cetuximab- or panitumumab-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4240-4246 [PMID: 20713879 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.4154]
 - 104 Cohn AL, Tabernero J, Maurel J, Nowara E, Sastre J, Chuah BYS, Kopp MV, Sakaeva DD, Mitchell EP, Dubey S, Suzuki S, Hei YJ, Galimi F, McCaffery I, Pan Y, Loberg R, Cottrell S, Choo SP. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab or conatumumab in combination with FOLFIRI for second-line treatment of mutant KRAS metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1777-1785 [PMID: 23510984 DOI: 10.1093/annonc/mdt057]
 - 105 King H, Aleksic T, Haluska P, Macaulay VM. Can we unlock the potential of IGF-1R inhibition in cancer therapy? *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 1096-1105 [PMID: 25123819 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.07.004]
 - 106 Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care* 2016; 39: 486-494 [PMID: 26740633 DOI: 10.2337/dc15-1816]
 - 107 Pradhan R, Yin H, Yu OHY, Azoulay L. The Use of Long-Acting Insulin Analogs and the Risk of Colorectal Cancer Among Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Drug Saf* 2020; 43: 103-110 [PMID: 31838652 DOI: 10.1007/s40264-019-00892-5]
 - 108 But A, De Bruin ML, Bazelier MT, Hjellvik V, Andersen M, Auvinen A, Starup-Linde J, Schmidt MK, Furu K, de Vries F, Karlstad Ø, Ekström N, Haukka J. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 1691-1703 [PMID: 28573394 DOI: 10.1007/s00125-017-4312-5]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用

喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴

喻秀峰, 浙江省中医药大学 浙江省杭州市 323000

喻秀峰, 卢旭东, 丽水市人民医院急诊医学科 浙江省丽水市 323000

周增丽, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

龙思琴, 丽水市人民医院肝胆科 浙江省丽水市 323000

喻秀峰, 主治医师, 研究方向为急诊医学与消化相关的基础与临床方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由喻秀峰与龙思琴设计; 研究过程及文章初稿写作由喻秀峰与周增丽完成; 统计分析由卢旭东、周增丽与喻秀峰完成; 文章修订由龙思琴完成.

通讯作者: 喻秀峰, 本科, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院急诊医学科. yuxiufeng5944@126.com

收稿日期: 2021-08-17

修回日期: 2021-09-28

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-12-08

Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease

Xiu-Feng Yu, Zeng-Li Zhou, Xu-Dong Lu, Si-Qin Long

Xiu-Feng Yu, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

Xiu-Feng Yu, Xu-Dong Lu, Department of Emergency Medicine, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Zeng-Li Zhou, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Si-Qin Long, Department of Infectious Diseases, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiu-Feng Yu, Bachelor, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yuxiufeng5944@126.com

Received: 2021-08-17

Revised: 2021-09-28

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-12-08

Abstract BACKGROUND

Previous studies have shown that naringenin (Nar) can play a protective role in animal models with acute liver injury, but its role in alcoholic liver disease (ALD) remains unclear.

AIM

To explore the effect of Nar on ALD rats and the possible mechanism involved.

METHODS

Forty Sprague-Dawley rats were randomly divided into a control group, model group, low-dose Nar group, and high-dose Nar group, with 10 rats in each group. A rat model of ALD was generated by alcohol induction. Blood samples and liver tissues were collected at the end of the regimen. The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum were determined with an automatic biochemical analyzer. The morphology of the liver was observed by HE staining. Glutathione peroxidase (GPX) and superoxide dismutase (SOD) activities, malondialdehyde (MDA) content, and reactive oxygen species (ROS) production level in the liver were determined with commercial kits. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in liver tissues were detected by immunohistochemical staining. The expression levels of Nrf-2, HO-1, and p-NF- κ B P65 in liver tissues were detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the model group, the levels of AST and ALT in serum of rats in the low- and high-dose Nar groups were significantly decreased, the activities of SOD and GPx

and the expression levels of Nrf-2 and HO-1 in liver tissue were significantly increased, and MDA content, ROS level, and TNF- α , IL-6, and p-NF- κ B P65 expression levels were significantly decreased, especially in the high-dose group.

CONCLUSION

Nar can alleviate liver injury in ALD rats, and this effect may be related to the reduction of oxidative stress and inflammatory response in liver tissue.

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

Key Words: Naringenin; Alcoholic liver disease; Anti-oxidant; Anti-inflammatory

Citation: Yu XF, Zhou ZL, Lu XD, Long SQ. Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1334-1340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1334.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1334>

摘要

背景

既往研究显示柚皮素(naringenin, Nar)可在急性肝损伤动物模型中发挥肝保护作用. 而Nar对酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)中的作用尚不清楚.

目的

探讨Nar对ALD模型大鼠的肝损伤的影响及作用机制.

方法

将40只SD大鼠随机分为对照组、模型组、低剂量Nar组和高剂量Nar组, 每组10只. 通过酒精诱导法建立大鼠ALD模型. 给药方案结束后, 收集大鼠血样和肝组织. 用全自动生化分析仪检测血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平; 用HE染色法观察肝脏组织形态学表现; 用试剂盒法检测肝组织中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)活性、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成水平; 用免疫组织化学方法检测肝组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的水平; 用Western blot检测肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65表达水平.

结果

与模型组比较, 不同剂量Nar组大鼠血清中AST和ALT水平均明显降低, 肝组织中SOD和GPx活性以及Nrf-2和HO-1表达水平均明显升高, MDA含量、ROS生成

水平、TNF- α 、IL-6和p-NF- κ B P65的表达水平均明显降低, 其中高剂量组效果尤为明显.

结论

Nar能减轻ALD大鼠的肝损伤, 且这一作用可能与其降低肝组织中氧化应激和炎症反应相关.

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

关键词: 柚皮素; 酒精性肝病; 抗氧化; 抗炎

核心提要: 柚皮素可能通过增强肝组织中超氧化物歧化酶和肝组织中谷胱甘肽过氧化物酶的活性以及降低丙二醛、活性氧以及肝组织中肿瘤坏死因子- α 和白介素-6的水平来预防酒精诱发的肝损伤.

文献来源: 喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴. 柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1334-1340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1334.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1334>

0 引言

酗酒已经成为当今世界普遍存在的严重社会问题, 近年来随着经济的发展和人们生活方式的改变, 我国酒精制品的消费规模大幅增加^[1]. 大量研究结果均证实, 肝脏是乙醇代谢和解毒的主要器官, 而长期过量摄入乙醇会引起肝损伤^[1,2]. 现今, 随着我国酗酒人数的不断增加, 酒精已经成为仅次于肝炎病毒的导致慢性肝病的第二大原因^[3]. 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的病程一般包括酒精性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 若无有效的干预措施, ALD甚至会发展成肝癌并最终导致患者死亡^[4].

柚皮素(naringenin, Nar)是一种具有抗炎和抗氧化作用的类黄酮天然化合物^[5]. 目前研究发现, Nar可在如乙酰氨基酚^[6]、四氯化碳^[7]和高效氯氟氰菊酯^[8]等因素所致急性肝损伤动物模型中发挥肝保护作用. 而, Nar对ALD中是功效以及具体作用机制尚不清楚. 本研究应用ALD大鼠模型探讨Nar对ALD是否发挥肝保护作用以及机制.

1 材料与方法

1.1 材料 试剂与抗体: 柚皮素(Nar; 纯度>98%)购自南京春秋生物工程有限公司; 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛

(malondialdehyde, MDA)以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; Bio-Rad蛋白测定盒购自美国Bio-Rad公司; 兔源肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)抗体购自美国Abcam公司; 生物素偶联山羊抗兔IgG和辣根过氧化物酶标记的链霉素亲和素复合物购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 兔源核因子(nuclear factor, NF)- κ B P65、兔源p-NF- κ B P65、兔源核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid derived 2-related factor 2, Nrf-2)和兔源血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)和兔源GAPDH抗体以及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG购自万类生物技术有限公司。

实验动物: 40只清洁级6-7周龄SD雄性大鼠(体重185-200 g)购于浙江维通利华实验动物技术有限公司(生产许可证号: SCXK(浙)2019-0001), 所有大鼠均饲养于维持室温22℃-25℃、湿度50%-65%和光照/黑暗12 h/12 h循环的动物房, 大鼠可自由饮水饮食。本研究的动物实验操作符合动物福利伦理要求, 且获得了丽水市人民医院动物伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立与分组处理: 大鼠经适应性饲养3 d后, 将其随机分为4组: 对照组, 模型组(Model组), 低剂量Nar组(Model+Nar-L组)和高剂量Nar组(Model+Nar-H组), 每组10只。结合文献^[9-11]的方法, 除对照组外, 所有大鼠用10%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃1 wk, 用15%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃1 wk, 用30%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃1 wk, 用56%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃7 wk, 对照组用等体积蒸馏水灌胃10 wk。其中, 结合文献^[7,8,12,13]的剂量, Model+Nar-L组与Model+Nar-H组在第4-10周分别灌胃给药25 mg/kg/d和100 mg/kg/d Nar。在第10周结束后, 所有大鼠用水合氯醛麻醉后, 收集血液样本和肝组织以进行进一步检测。

1.2.2 血清转氨酶水平检测: 根据试剂盒说明书的步骤, 取大鼠血清通过AU480全自动生化分析仪(Beckman Coulter, 美国)对血清中ALT和AST含量进行检测。

1.2.3 肝组织生化检测: 每只大鼠称取200 mg肝组织, 在1.8 mL预冷的生理盐水中匀浆, 1500×g离心5 min, 收集匀浆液。取匀浆液首先按照Bio-Rad蛋白测定盒方法检测匀浆液中蛋白浓度。然后, 再取匀浆液, 分别按照检测试剂盒说明书步骤, 检测匀浆液中GPx活性、SOD活性、MDA含量和ROS生成水平。最后, 将匀浆液中上述因子的含量按照蛋白浓度进行标准化处理。

1.2.4 组织病理学观察: 用4%的多聚甲醛固定肝组织, 然后按照常规流程进行石蜡包埋。将石蜡组织, 切为5

μ m厚的石蜡切片, 并在脱蜡至水后, 用HE染色, 在光学显微镜下观察肝组织形态学表现。

1.2.5 免疫组织化学染色: 取肝组织石蜡切片(5 μ m厚)依次经脱蜡、水化和3%双氧水封闭内源性过氧化氢酶后, 用山羊血清封闭切片20 min。然后, 将切片在4℃条件下用TNF- α 和IL-6抗体(1:100稀释)孵育过夜, PBS洗切片3次, 用生物素偶联抗兔二抗(1:100稀释)室温孵育45 min, PBS洗切片3次, 用辣根过氧化物酶标记的链霉素亲和素复合物(1:200稀释)室温孵育30 min。PBS洗切片3次, 用DAB显色并用苏木精复染。显微镜下观察, 并使用Image-Pro plus系统对肝组织中TNF- α 和IL-6的表达进行统计分析。

1.2.6 Western blot: 取各组肝组织, 匀浆并提取蛋白后, 行Western blot检测肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65蛋白表达情况。Nrf-2、HO-1和NF- κ B P65抗体的稀释度为1:3000, p-NF- κ B P65抗体的稀释度为1:1000, 选用GAPDH作为内参, 以过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG为二抗(稀释度为1:1000)。用ECL发光底物显像后, 用Image-Pro plus系统对肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65蛋白的表达进行统计分析。

统计学处理 结果表示为均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD), 多组数据间均数的两两比较采用单因素方差分析事后SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 时, 认为差异具有统计意义。

2 结果

2.1 Nar减轻ALD大鼠的肝损伤 如图1所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中ALT和AST活性显著升高($P<0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠血清中ALT和AST活性均降低($P<0.05$, $P<0.01$ 或 $P<0.001$), 且高剂量组更显著($P<0.001$)。这些结果说明, Nar能减轻ALD大鼠的肝损伤。

2.2 Nar改善ALD大鼠肝脏的组织形态表现 对照组大鼠的肝小叶结构清晰, 肝细胞排列规则, 无变性坏死及炎细胞浸润。模型组大鼠的肝小叶结构紊乱, 肝细胞体积增大且存在不同程度气球样变和脂肪变, 部分细胞坏死, 部分汇管区可见炎细胞浸润。不同剂量Nar组大鼠肝组织细胞气球样变、脂肪变范围以及变性坏死和炎细胞浸润程度相对模型组有明显改善, 且高剂量组效果更为明显(图2)。

2.3 Nar降低ALD大鼠肝组织的氧化应激水平 图3A和3B结果显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中的抗氧化酶SOD和GPx活性均明显降低($P<0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中SOD和GPx活性均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$ 或 $P<0.001$), 且高剂量组更显著($P<0.001$)。此外, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中

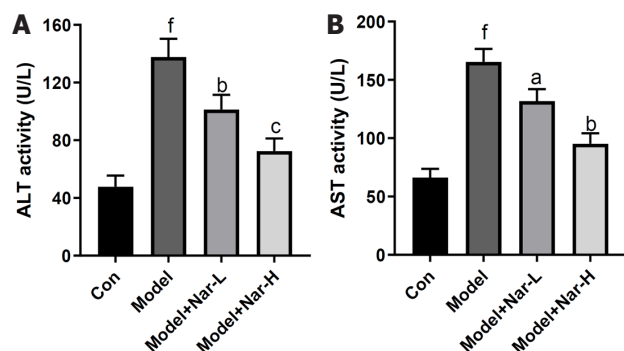


图 1 Nar对ALD大鼠血清中ALT和AST活性的影响. A: 各组大鼠血清ALT活性; B: 各组大鼠血清AST活性. Nar: 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶. mean $\pm$ SD, $n = 10$, 与对照组相比, ^f $P < 0.001$; 与模型组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$.

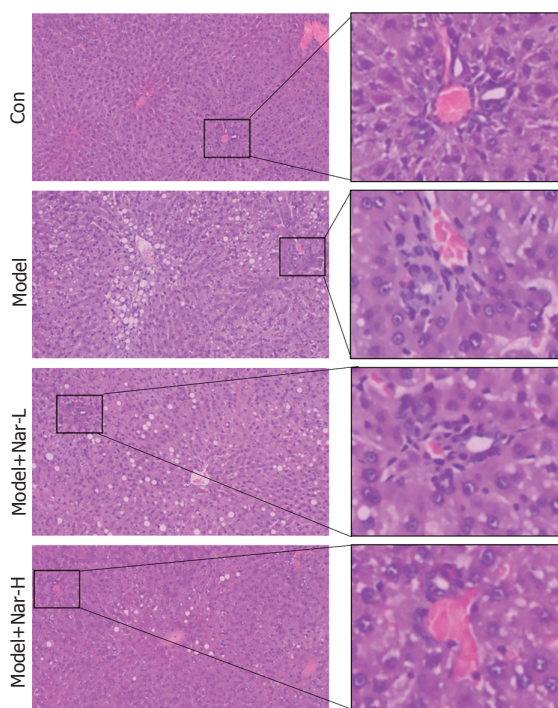


图 2 各组大鼠肝组织的代表性HE染色图(100 $\times$).

MDA含量明显升高($P < 0.001$), 反映ALD大鼠体内脂质过氧化程度升高; 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中MDA含量明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 其中高剂量组效果尤为明显($P < 0.001$)(图3C). 对大鼠肝脏中ROS水平的检测显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中ROS生成水平增加($P < 0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中ROS生成水平明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中高剂量组效果尤为明显($P < 0.01$)(图3D). 以上结果说明, Nar能降低ALD大鼠肝组织的氧化应激水平.

2.4 Nar对ALD大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6表达的影响 免疫组织化学结果(图4)显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6水平明显升高($P < 0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6

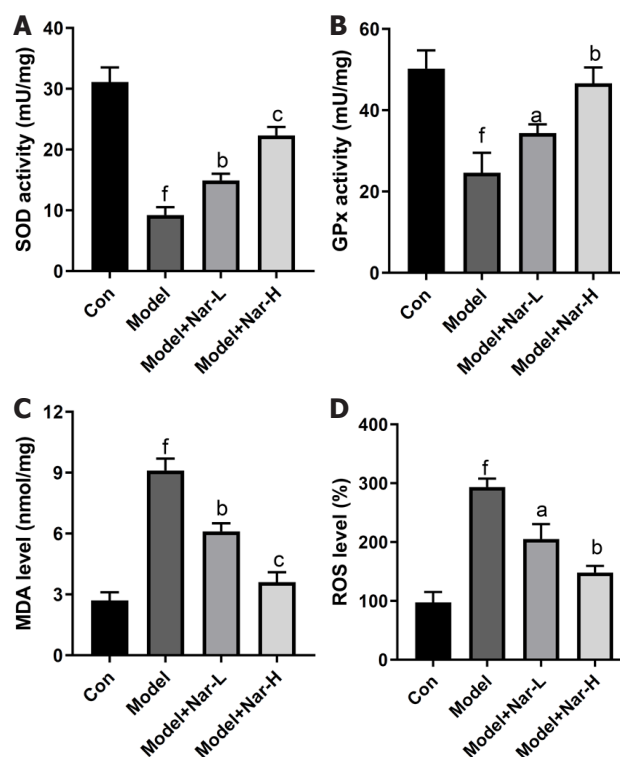


图 3 柚皮素(naringenin, Nar)对酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)大鼠肝脏中抗氧化酶、脂质过氧化以及活性氧生成水平的影响. A-D: 各组大鼠肝脏组织中SOD活性、GPx活性、MDA含量和ROS生成水平的统计结果. Nar: 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; SOD: 超氧化物歧化酶; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; MDA: 丙二醛; ROS: 活性氧. mean $\pm$ SD, $n = 10$, 与对照组相比, ^f $P < 0.001$; 与模型组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$.

水平均明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 且高剂量组更显著($P < 0.001$). 以上结果说明, Nar能降低ALD大鼠肝组织的炎症反应.

2.5 Nar对ALD大鼠肝组织中Nrf-2/HO-1和NF- κ B信号活性的影响 Western blot结果(图5)显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65蛋白水平均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中Nrf-2和HO-1蛋白水平均进一步

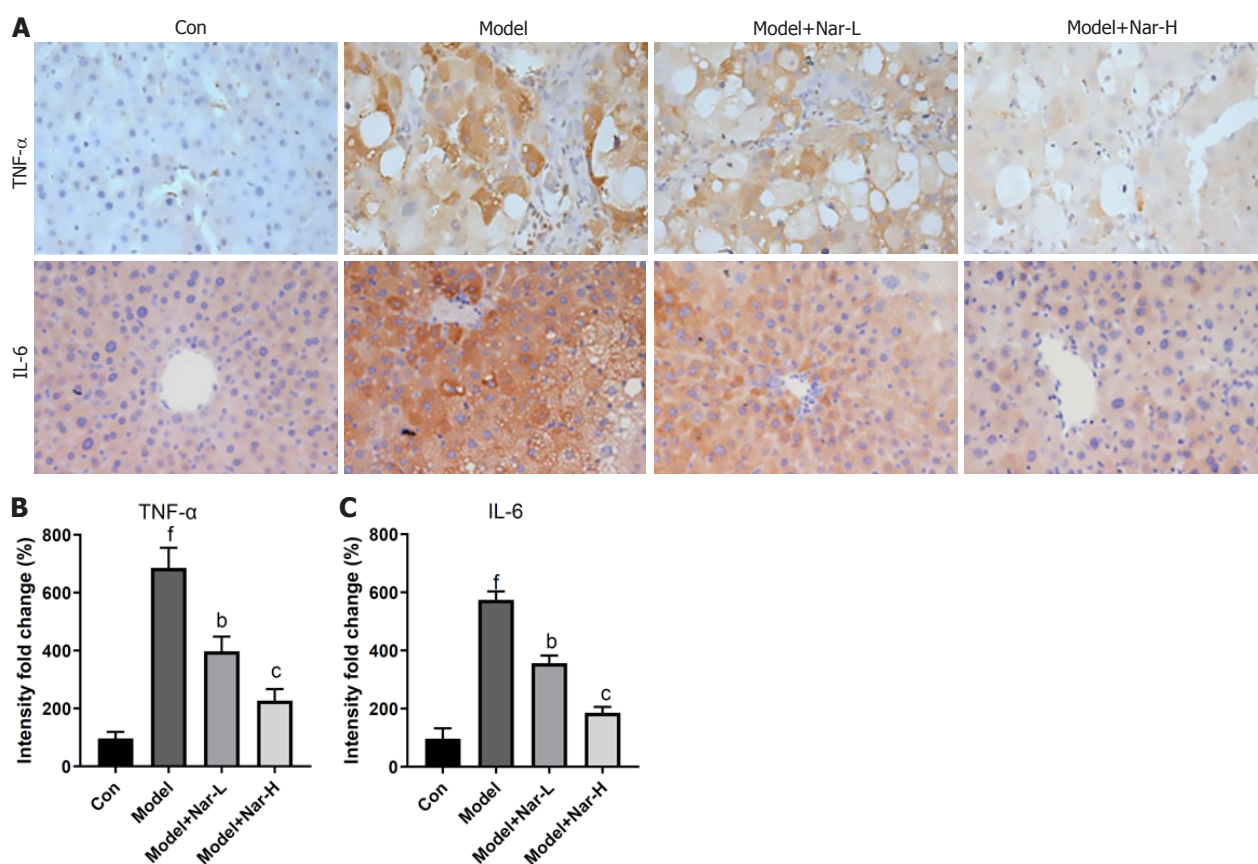


图 4 Nar对ALD大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6表达的影响(200 $\times$)。A: 各组大鼠肝组织代表性的TNF- α 和IL-6免疫组织化学染色图; B和C: 各组大鼠肝组织中TNF- α (B)和IL-6(C)半定量分析的统计结果。Nar, 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。mean $\pm$ SD, $n = 10$, 与对照组相比, ^f $P < 0.001$; 与模型组相比, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$ 。

升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 而p-NF- κ B P65蛋白水平则明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 且高剂量组更显著($P < 0.001$)。以上结果说明, Nar能增强ALD大鼠肝组织中Nrf-2/HO-1信号活性和减弱NF- κ B信号活性。

3 讨论

长期酗酒可导致肝损伤、肝纤维化形成, 并最终出现肝硬化甚至肝癌^[4]。由于ALD发生和发展的病理机制复杂, 造成目前大多用于治疗慢性肝损伤的西药对ALD未获得令人满意的治疗效果^[14]。从天然中药材中筛选具有低毒、肝保护、抗炎和抗氧化等生物活性的天然小分子化合物逐渐成为这类肝病治疗的新方向^[15,16]。Nar是一种具有抗炎和抗氧化作用的二氢黄酮类化合物^[5], 其已被发现在各种因素所致急性肝损伤动物模型中发挥肝保护作用^[6-8,13]。而, Nar对ALD中是功效以及具体作用机制尚不清楚。因此, 本研究通过酒精诱导法建立大鼠ALD模型, 并观察Nar对ALD作用及可能机制。

本研究首先通过检测Nar对ALD模型大鼠的肝功能和病理形态学的影响来评估其疗效。AST和ALT作为评估肝脏功能的关键生物学指标, 能够直接反应肝脏损害

的程度^[17]。病理形态学改变能直观体现到肝损伤情况。本研究结果显示, ALD模型大鼠的血清ALT和AST水平显著增加和肝脏组织形态学发生明显改变, 而Nar处理可以降低ALT和AST水平和改善肝脏组织形态学, 说明Nar是潜在的抗ALD的药物。

本研究进一步对Nar减轻酒精导致的肝损伤的机制进行探索。长期的氧化应激和炎症反应是影响肝损伤进展的主要驱动因素^[18,19]。Nrf-2信号是机体氧化/还原调控系统最主要的信号途径。当肝脏外界刺激时, Nrf-2被激活, 进一步增强Nrf-2活性可通过促进下游抗氧化基因如SOD和GPx表达, 对ROS诱导的肝氧化损伤起到关键的防御作用^[20,21]。SOD可通过催化自由基的歧化反应来防止自由基与膜脂和蛋白质间发生继发反应来减少对肝细胞的损伤^[18]; GPx则是一种重要的过氧化物分解代谢酶, 可以清除自由基并保护细胞膜和蛋白质免受自由基损害^[22]。本研究结果表明, Nar不仅能增强ALD大鼠肝组织中Nrf-2表达以及GPx和SOD的活性还能抑制MDA含量和ROS生成水平, 从而保护大鼠肝脏使其免受酒精引起的氧化应激损伤; 这与前人的研究结果(Nar可通过降低氧化应激水平来达到抑制对乙酰氨基酚、高效氯氟

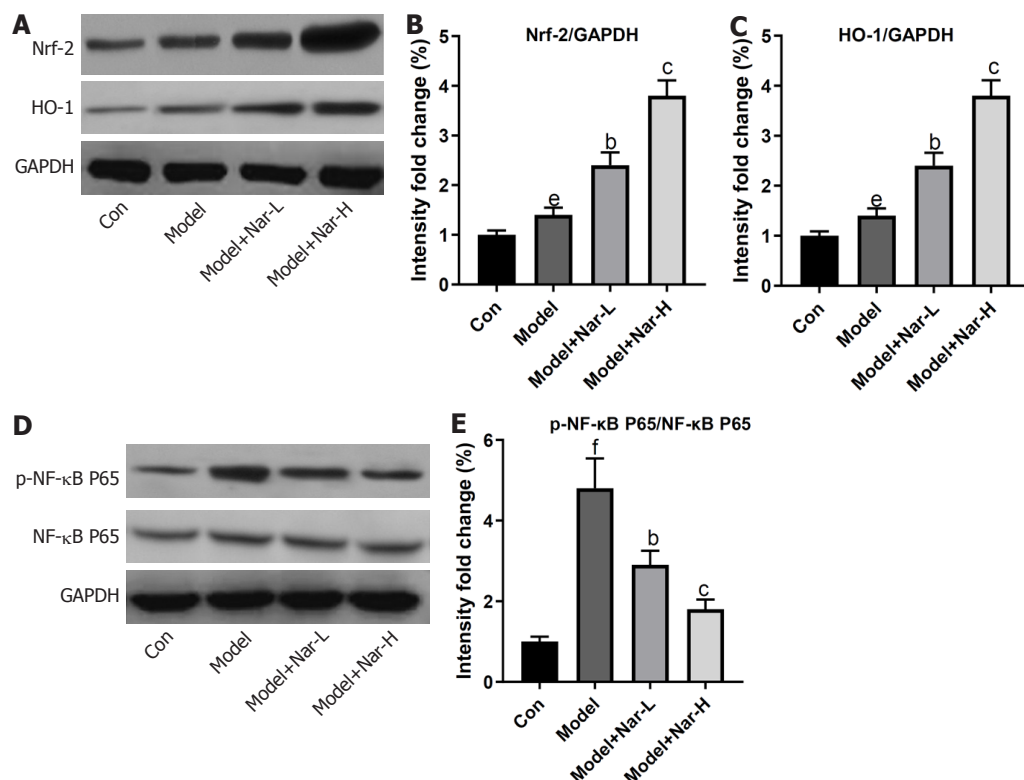


图 5 Nar对ALD大鼠肝组织中Nrf-2/HO-1和NF-κB信号活性的影响。A-C: Western blot检测各组大鼠肝组织中Nrf-2和HO-1的蛋白表达情况; D-E: Western blot检测各组大鼠肝组织中p-NF-κB P65的蛋白表达情况。Nar: 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; 核因子红细胞2相关因子2: Nrf-2; HO-1: 血红素氧合酶1; NF-κB P65: 核因子-κB P65。mean ± SD, $n = 5$, 与对照组相比, ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.001$; 与模型组相比, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$ 。

氰菊酯和阿霉素造成的肝损伤)相符合^[6,8,23]。此外, 长期饮酒能使肝组织对炎症反应敏感, 且高水平的促炎因子能加剧肝损伤。已有研究^[24,25]报道, 增强Nrf-2活性可进一步促进抗氧化剂HO-1的蛋白表达, 以维持氧化平衡的方式抑制NF-κB信号活性, 从而抑制肝脏中的炎症反应。我们的研究表明, Nar可促进酒精引起的肝组织中HO-1的蛋白表达以及降低p-NF-κB P65表达和促炎因子TNF-α和IL-6的水平; 提示, 在ALD大鼠肝组织中, Nar可能通过增强Nrf-2/HO-1信号活性并降低NF-κB活化来达到抗炎的效应。

4 结论

总之, 本研究结果表明, Nar可能通过抗氧化和抗炎的作用来预防酒精诱发的肝损伤。

文章亮点

实验背景

长期酗酒会引起酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD), ALD不仅能引起肝损伤还可能导致肝硬化和肝细胞癌。

实验动机

柚皮素(naringenin, Nar)已被证明其具有抗炎和抗氧化作用, 且还发现其具有肝保护作用。而Nar是否能抑制ALD以及其机制并不清楚。

实验目标

以ALD大鼠模型探讨Nar对ALD大鼠肝损伤的影响并分析其作用机制。

实验方法

用酒精诱导法建立ALD大鼠模型, 并给予Nar治疗。收集血样和肝组织, 并用生化法、组织学法和Western blot法检测Nar对肝损伤标记物谷丙转氨酶和谷草转氨酶、炎症因子肿瘤坏死因子-α和白介素-6、氧化应激相关标记物谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶、丙二醛和活性氧簇、以及Nrf-2/HO-1和NF-κB信号活性的影响。

实验结果

Nar可降低ALD大鼠的肝损伤、氧化应激水平以及炎症, 并能增强肝组织中Nrf-2/HO-1活性和减弱NF-κB活性。

实验结论

Nar能通过抗氧化和抗炎途径在ALD大鼠中发挥肝保护作用。

展望前景

Nar可能是潜在的用于ALD治疗的肝保护剂。

5 参考文献

- 1 Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 2223-2233 [PMID: 19560604 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7]
- 2 Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70: 151-171 [PMID: 30266282 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014]
- 3 Wang WJ, Xiao P, Xu HQ, Niu JQ, Gao YH. Growing burden of alcoholic liver disease in China: A review. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1445-1456 [PMID: 30948908 DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1445]
- 4 Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res* 2017; 38: 147-161 [PMID: 28988570]
- 5 Zeng W, Jin L, Zhang F, Zhang C, Liang W. Naringenin as a potential immunomodulator in therapeutics. *Pharmacol Res* 2018; 135: 122-126 [PMID: 30081177 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.002]
- 6 Lv Y, Zhang B, Xing G, Wang F, Hu Z. Protective effect of naringenin against acetaminophen-induced acute liver injury in metallothionein (MT)-null mice. *Food Funct* 2013; 4: 297-302 [PMID: 23142768 DOI: 10.1039/c2fo30213f]
- 7 Esmaeili MA, Alilou M. Naringenin attenuates CCl₄-induced hepatic inflammation by the activation of an Nrf2-mediated pathway in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 416-422 [PMID: 24684352 DOI: 10.1111/1440-1681.12230]
- 8 El-Saad AMA, Abdel-Wahab WM. Naringenin Attenuates Toxicity and Oxidative Stress Induced by Lambda-cyhalothrin in Liver of Male Rats. *Pak J Biol Sci* 2020; 23: 510-517 [PMID: 32363836 DOI: 10.3923/pjbs.2020.510.517]
- 9 伏建峰, 史清海, 岳新华, 张东辉. 改进的酒精灌胃法建立大鼠酒精性肝病模型. 解放军预防医学杂志 2006; 24: 336-338 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5248.2006.05.007]
- 10 姜阳, 王朝辉, 李丽, 穆双双, 徐维茵, 杨秀璐. 合募配穴针对慢性酒精肝损伤大鼠模型的保护作用. 针灸临床杂志 2019; 35: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2019.05.015]
- 11 Huang H, Lin Z, Zeng Y, Lin X, Zhang Y. Probiotic and glutamine treatments attenuate alcoholic liver disease in a rat model. *Exp Ther Med* 2019; 18: 4733-4739 [PMID: 31777560 DOI: 10.3892/etm.2019.8123]
- 12 Wang J, Zhu H, Lin S, Wang K, Wang H, Liu Z. Protective effect of naringenin against cadmium-induced testicular toxicity in male SD rats. *J Inorg Biochem* 2021; 214: 111310 [PMID: 33221601 DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111310]
- 13 Ustuner D, Kolac UK, Ustuner MC, Tanrikut C, Ozdemir Koroglu Z, Burukoglu Donmez D, Ozen H, Ozden H. Naringenin Ameliorate Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damage Through Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and

- Autophagy in Rats. *J Med Food* 2020; 23: 1192-1200 [PMID: 32125927 DOI: 10.1089/jmf.2019.0265]
- 14 Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver* 2017; 11: 173-188 [PMID: 28274107 DOI: 10.5009/gnl16477]
- 15 Zhang HY, Wang HL, Zhong GY, Zhu JX. Molecular mechanism and research progress on pharmacology of traditional Chinese medicine in liver injury. *Pharm Biol* 2018; 56: 594-611 [PMID: 31070528 DOI: 10.1080/13880209.2018.1517185]
- 16 Ding L, Wo L, Du Z, Tang L, Song Z, Dou X. Danshen protects against early-stage alcoholic liver disease in mice via inducing PPAR α activation and subsequent 4-HNE degradation. *PLoS One* 2017; 12: e0186357 [PMID: 29020055 DOI: 10.1371/journal.pone.0186357]
- 17 Xiong X, Ren Y, Cui Y, Li R, Wang C, Zhang Y. Obeticholic acid protects mice against lipopolysaccharide-induced liver injury and inflammation. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 1292-1298 [PMID: 29174575 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.083]
- 18 Khan HA, Ahmad MZ, Khan JA, Arshad MI. Crosstalk of liver immune cells and cell death mechanisms in different murine models of liver injury and its clinical relevance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 245-256 [PMID: 28603092 DOI: 10.1016/s1499-3872(17)60014-6]
- 19 Kim HG, Huang M, Xin Y, Zhang Y, Zhang X, Wang G, Liu S, Wan J, Ahmadi AR, Sun Z, Liangpunsakul S, Xiong X, Dong XC. The epigenetic regulator SIRT6 protects the liver from alcohol-induced tissue injury by reducing oxidative stress in mice. *J Hepatol* 2019; 71: 960-969 [PMID: 31295533 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.019]
- 20 Li L, Liu Q, Fan L, Xiao W, Zhao L, Wang Y, Ye W, Lan F, Jia B, Feng H, Zhou C, Yue X, Xing G, Wang T. Protective effects of oxymatrine against arsenic trioxide-induced liver injury. *Oncotarget* 2017; 8: 12792-12799 [PMID: 27713174 DOI: 10.18632/oncotarget.12478]
- 21 Prasanna PL, Renu K, Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci* 2020; 250: 117599 [PMID: 32234491 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117599]
- 22 Rua RM, Ojeda ML, Nogales F, Rubio JM, Romero-Gómez M, Funuyet J, Murillo ML, Carreras O. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. *Life Sci* 2014; 94: 158-163 [PMID: 24157457 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.008]
- 23 Wali AF, Rashid S, Rashid SM, Ansari MA, Khan MR, Haq N, Alhareth DY, Ahmad A, Rehman MU. Naringenin Regulates Doxorubicin-Induced Liver Dysfunction: Impact on Oxidative Stress and Inflammation. *Plants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32344607 DOI: 10.3390/plants9040550]
- 24 Ahmad A, Alkharfy KM, Bin Jordan YA, Shahid M, Ansari MA, Alqahtani S, Jan BL, Al-Jenoobi FI, Raish M. Sinapic acid mitigates methotrexate-induced hepatic injuries in rats through modulation of Nrf-2/HO-1 signaling. *Environ Toxicol* 2021; 36: 1261-1268 [PMID: 33720507 DOI: 10.1002/tox.23123]
- 25 Ali FEM, Saad Eldien HM, Mostafa NAM, Almaeen AH, Marzouk MRA, Eid KM, Ghaziz AHE, Ebrahiem AF, Hagag MG, Ghogor OM. The Impact of Royal Jelly against Hepatic Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatocyte Damage in Rats: The Role of Cytoglobin, Nrf-2/HO-1/COX-4, and P38-MAPK/NF- κ B-p65/TNF- α Signaling Pathways. *Curr Mol Pharmacol* 2021; 14: 88-100 [PMID: 32410568 DOI: 10.2174/1874467213666200514223829]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析

贺宸宸, 吴明东, 王春晖

贺宸宸, 吴明东, 中国医科大学 辽宁省沈阳市 110000

王春晖, 中国人民解放军北部战区总医院肝胆外科 辽宁省沈阳市 110000

贺宸宸, 在读硕士, 主要从事肝胆胰脾肿瘤领域的研究.

作者贡献分布: 此课题由王春晖设计; 文献搜集、数据分析由贺宸宸、吴明东完成; 写作由贺宸宸、吴明东、王春晖完成.

通讯作者: 王春晖, 博士, 主任医师, 110000, 辽宁省沈阳市文化路83号, 中国人民解放军北部战区总医院肝胆外科. wangchh_2013@163.com

收稿日期: 2021-08-11

修回日期: 2021-09-06

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-12-08

Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis

Chen-Chen He, Ming-Dong Wu, Chun-Hui Wang

Chen-Chen He, Ming-Dong Wu, China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Chun-Hui Wang, Department of Hepatological Surgery, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Corresponding author: Chun-Hui Wang, PhD, Chief Physician, Department of Hepatological Surgery, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. wangchh_2013@163.com

Received: 2021-08-11

Revised: 2021-09-06

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-12-08

Abstract

BACKGROUND

Based on the domestic and foreign research on the impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy (PD), we conducted a meta-analysis to provide doctors with evidence on its applications in clinical work.

AIM

To systematically evaluate the effect of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after PD.

METHODS

PubMed, Embase, Cochrane, CNKI, CBM, Wanfang, and VIP were searched for randomized controlled and retrospective studies on internal and external drainage after PD resection from 2016 to 2021. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was selected, the data were extracted, and the literature quality was evaluated. Rev Man 5.3 software was used for meta-analysis.

RESULTS

A total of four retrospective studies with 1213 patients were included. The results of meta-analysis showed that there was no significant difference in the improvement of clinically relevant pancreatic fistula after PD between internal and external drainage [odds ratio (OR) = 1.42, 95% confidence interval (CI): 0.84-2.40, $P = 0.19$]. Sensitivity analysis suggested that there was no heterogeneity among the studies ($P = 0.33$, $I^2 = 8.7\%$). The difference was statistically significant after pooling the results using the fixed-effects model (OR = 1.83, 95%CI: 1.12-2.99, $P = 0.02$). External drainage can reduce the incidence of postoperative clinically related pancreatic fistula. Subgroup analysis showed that there was no difference in

the improvement of grade B (OR = 0.95, 95%CI: 0.64-1.40, $P = 0.78$) or grade C pancreatic fistula (OR = 1.58, 95%CI: 0.81-3.09, $P = 0.18$).

CONCLUSION

External drainage of the supporting duct can reduce the incidence of clinically relevant pancreatic fistula after surgery, but there is no difference in the improvement of grades B and C pancreatic fistula. Further research is required to verify our findings.

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

Key Words: Pancreaticoduodenectomy; Stent; Internal drainage; External drainage

Citation: He CC, Wu MD, Wang CC. Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1341-1348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1341.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1341>

摘要

背景

本研究结合国内外关于胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)胰管支撑管内外引流研究的基础上, 对其术后胰瘘的发生率进行Meta分析, 进而为从事胰腺手术的临床工作者术中内衬管方式的选择提供循证医学的支持。

目的

系统评价胰管支撑管内外引流对PD后胰瘘的影响。

方法

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方期刊论文数据库、维普期刊数据库, 搜索2016年以后PD行内、外引流的随机对照及回顾性研究, 对符合纳入标准的临床研究提取相关资料, 随机对照研究采用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评价, 回顾性研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcast-Ottawa scale, NOS)进行质量评价, 采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。

结果

共纳入4篇回顾性研究, 合计1213例患者。Meta分析显示胰管内外引流对术后临床相关胰瘘的改善无差异[OR = 1.42, 95%CI(0.84, 2.40), $P = 0.19$], 敏感性分析排除异质性较大的研究后, 各研究之间可认为不存在异质性($P = 0.33$, $I^2 = 8.7\%$), 采用固定效应模型合并效应量后差异有统计学意义[OR = 1.83, 95%CI(1.12, 2.99), $P = 0.02$], 外引流能降低术后临床相关胰瘘的发生率。

亚组分析显示, 胰管支撑管内外引流对B级胰瘘[OR = 0.95, 95%CI(0.64, 1.40), $P = 0.78$]、C级胰瘘[OR = 1.58, 95%CI(0.81, 3.09), $P = 0.18$]的改善并无统计学差异。

结论

胰管支撑管外引流能降低术后临床相关胰瘘的发生率, 但对B级和C级胰瘘的改善尚无统计学差异, 需要进一步研究进行验证。

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

关键词: 胰十二指肠切除术; 支撑管; 内引流; 外引流

核心提要: 胰管支撑管作为改善胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)后胰瘘的一种方式, 在临床工作中应用广泛。既往相关研究因纳入的研究采用胰瘘的标准不统一, 这也就使得研究结果不可信。本研究结合国内外最新的研究, 对胰管支撑管方式的选择改善术后胰瘘的效果进行Meta分析, 为从事胰腺手术的临床工作者术中内衬管方式的选择提供循证医学的支持。

文献来源: 贺宸宸, 吴明东, 王春晖. 胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1341-1348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1341.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1341>

0 引言

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)做为治疗胰腺、胆管等相关疾病的手术方式, 因涉及多个脏器, 术后并发症较多且严重, 是极具挑战性的腹部外科手术之一。胰瘘是PD术后最严重的并发症之一, 随着近年来医疗技术水平的提升, 术后胰瘘的死亡率虽下降, 约为1%^[1], 但发生率依然高达10%-35%^[2-4]。胰肠吻合中胰管支撑管的内、外引流作为预防术后胰瘘的两种方式一直颇受争议^[5-7]。近些年来虽国内外进行过相关的荟萃分析, 但我们发现这些研究纳入的文献采用的标准并不统一^[8,9]。因此, 有必要采用2016年国际胰瘘研究小组对胰瘘的定义进行研究^[10]。此次研究分析2016年后采用最新胰瘘标准发表的研究结果, 探讨PD后内、外引流方式对术后胰瘘的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane、CNKI、CBM、万方期刊论文数据库、维普期刊数据库2016-2021年国内外已公开发表的文献。检索策略: 中文检索词为“胰十二指肠切除术”、

表 1 纳入参考文献的一般特征及NOS评分

参考文献	年份	研究类型	分组	病例数	B级胰瘘	C级胰瘘	总分
[13]	2020	回顾性研究	内引流; 外引流	337; 45	55; 8	13; 0	7
[14]	2019	回顾性研究	内引流; 外引流	135; 103	30; 12	6; 3	7
[12]	2018	回顾性研究	内引流; 外引流	314; 181	53; 36	20; 8	8
[11]	2018	回顾性研究	内引流; 外引流	53; 45	7; 1	1; 1	8

NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表.

“Whipple手术”、“支撑管”、“引流”; 英文检索词为: “pancreaticoduodenectomy”、“Whipple”、“pancreatic resection”、“leakage”、“pancreatic fistula”、“POPF”、“drainage”、“stent”、“stents”、“stenting”.

纳入标准: (1)2016年至2021年公开发表并提供术后胰瘘详细原始数据的关于PD术后内外引流对胰瘘影响的文献; (2)胰瘘诊断标准采用2016年国际胰瘘研究小组对胰瘘的定义的文献; (3)研究类型包括随机对照实验和回顾性研究.

排除标准: (1)重复发表的研究; (2)研究只涉及无内衬管与内引流或外引流比较的文献; (3)综述、个案报道、动物实验的文献; (4)原始数据不完善的文献.

1.2 方法 各文献中行PD的患者, 按照胰管内衬管放置方式不同分为外引流组(将胰管内衬管经肠壁、腹壁引流至体外)和内引流组(将胰管内衬管留置于空肠内), 分析两组患者术后临床相关胰瘘、B级胰瘘、C级胰瘘发生率来比较主胰管内衬管内外引流的不同效果.

结局指标: PD术后临床相关胰瘘、B级胰瘘及C级胰瘘的发生情况.

1.3 文献评价及数据提取 由两名研究者按照检索策略独立筛选文献并进行交叉核对, 如有争议咨询第3位研究人员对文献进行评价. 随机对照研究质量评估采用Cochrane系统评价手册, 回顾性研究采用NOS评价文献质量, 主要从研究人群选择、可比性、暴露和结果评价3个方面评价文献偏倚风险. 提取的数据包括第一作者、发表年份、研究类型、病例数及不同引流方式的病例数.

统计学处理 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析, 对OR值及95%CI进行定量合并. 各研究间的异质性采用 χ^2 检验结合 I^2 进行判断, 显著性水平设定为 $P = 0.1$. 若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 表明各研究间存在同质性, 选择固定效应进行Meta分析; 若 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 表明各研究间存在异质性, 选择随机效应进行Meta分析. 逐一剔除文献, 对纳入进行敏感性分析以评估合并结果的稳定性. 漏斗图判断是否存在发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献157篇, 去除重复文献后剩余105篇, 排除综述、个案报道、动物实验的文献后剩余81篇, 通过阅读摘要剔除与研究内容不符合的文献剩余12篇, 通过全文阅读排除结局指标不一致及数据不完善文献后最终纳入4篇回顾性研究^[11-14], 文献筛选流程见图1.

2.2 纳入文献的一般特征及质量评价 纳入的4篇文献均为回顾性研究, 共计1213例患者, 其中内引流患者839例, 外引流患者374例. 所有纳入文献均按照NOS标准进行评价, 一般特征及评分见表1.

2.3 Meta分析结果 临床相关胰瘘: 共纳入4项研究, 各研究间存在异质性($P = 0.11$, $I^2 = 50\%$), 故采用随机效应模型合并效应量进行分析. Meta分析结果显示[OR: 1.42, 95%CI(0.84, 2.40), $P = 0.19$], 内引流与外引流相比术后胰瘘发生率较高, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果见图2.

胰瘘的亚组分析: 对于B级胰瘘共纳入4项研究, 各研究间存在异质性($P = 0.05$, $I^2 = 62\%$), 故采用随机效应模型合并效应量分析. Meta分析结果显示[OR: 1.32, 95%CI(0.68, 2.57), $P = 0.42$], 外引流与内引流相比术后B级胰瘘率较低, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果见图3. C级胰瘘各研究之间不存在异质性($P = 0.90$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型合并效应量. Meta分析结果显示OR: 1.58, 95%CI(0.81, 3.09), $P = 0.18$, 内引流与外引流相比, 外引流术后C级胰瘘的发生率低于内引流组, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果见图4.

2.4 敏感性分析 通过对纳入的文献逐一剔除进行敏感性分析. B级胰瘘敏感性分析中, 任意删除本次研究中的文献, 发现陈兴宇^[14]的研究存在明显异质性, 剔除该研究后, 各研究之间可认为不存在异质性($P = 0.16$, $I^2 = 45\%$), 采用固定效应模型合并效应量, Meta分析结果显示[OR: 0.95, 95%CI(0.64, 1.40), $P = 0.78$], 内引流与外引流相比, 术后B级胰瘘发生率较低, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果如图5. 对临床相关胰瘘的敏感性分析中, Zhang^[12]的研究存在明显异质性, 去除该研究后, 各

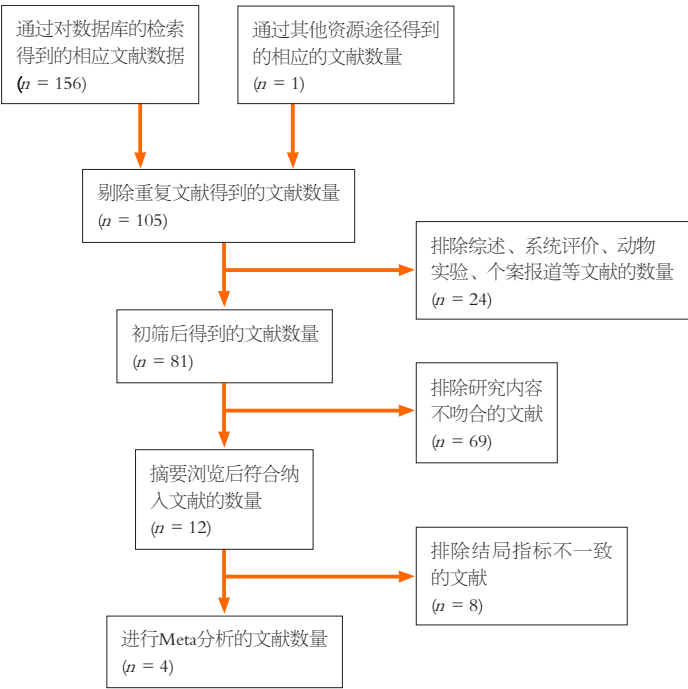


图 1 文献筛选流程及结果.

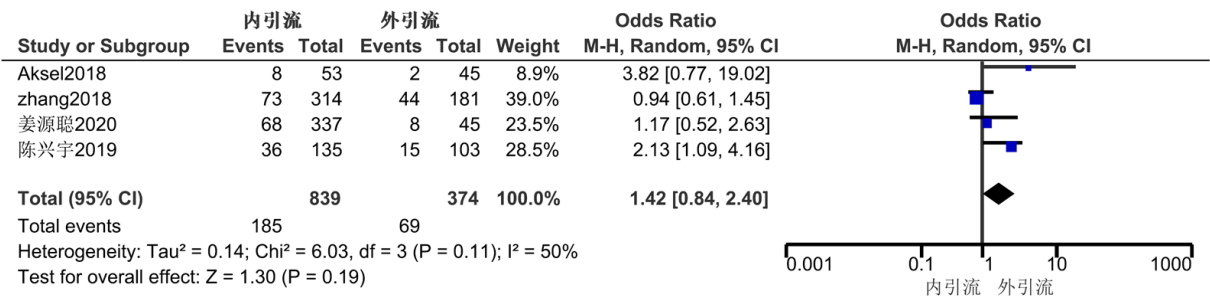


图 2 临床相关胰瘘的发生率比较.

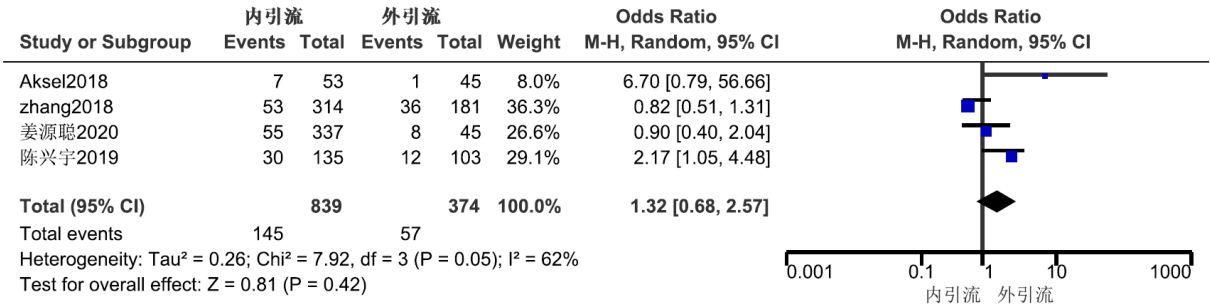


图 3 B级胰瘘发生率的比较.

研究之间可认为不存在异质性($P = 0.33$, $I^2 = 8.7\%$), 采用固定效应模型合并效应量, Meta分析结果显示OR: 1.83, 95%CI(1.12, 2.99), $P = 0.02$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 即内引流的胰瘘发生率比外引流增加了1.83倍, 结果见图6.

2.5 发表偏倚 采用漏斗图对纳入的4项研究的C级胰瘘

率进行分析, 结果显示漏斗图各效应点对称, Egger's回归分析结果显示($t = 0.34$, $P = 0.764$), 未检测出有统计学意义的发表偏倚, 结果见图7.

3 讨论

胰瘘是PD术后最严重并发症之一, 其众多危险因素中广

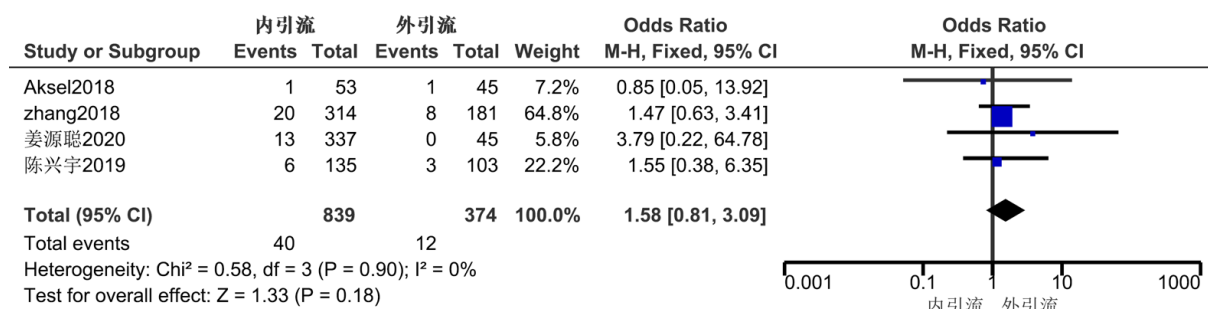


图 4 C级胰瘘发生率的比较.

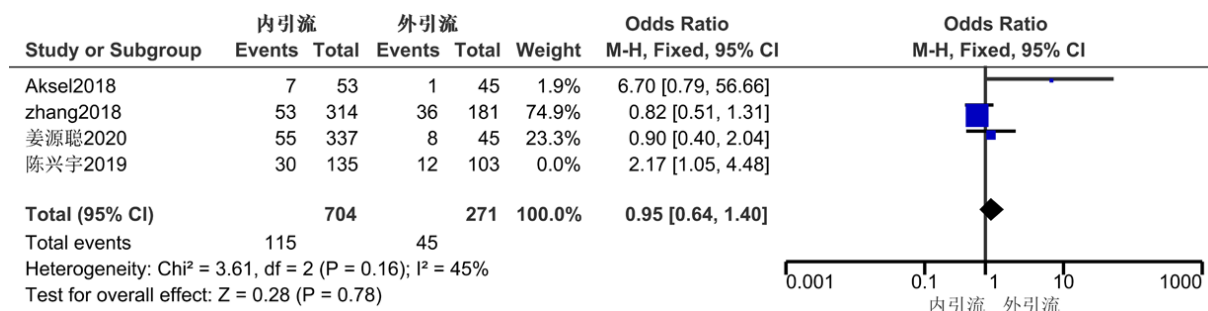


图 5 剔除陈兴宇的研究后临床相关胰瘘率的比较.

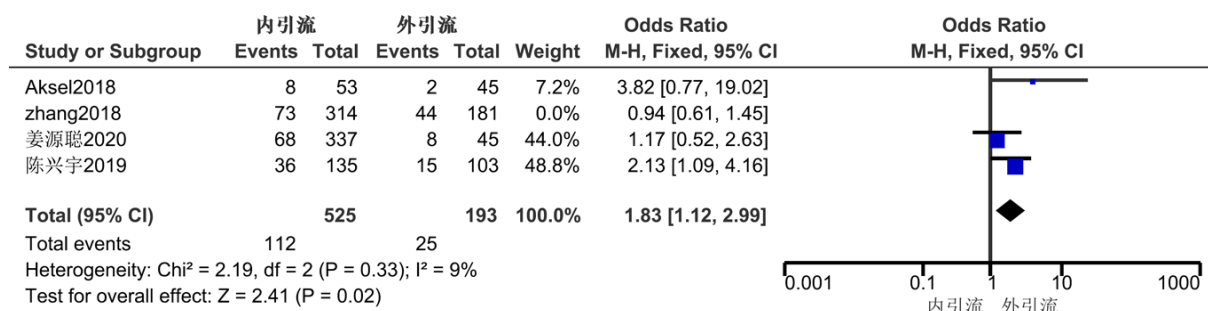


图 6 剔除Zhang的研究后临床相关胰瘘率的比较.

泛认同的是胰管直径小(≤ 3 mm)和胰腺质地柔软^[15,16].因此,针对危险因素各种手术技巧被应用来预防胰瘘,胰管内衬管就是其中之一.

内衬管的存在是否降低术后胰瘘一直存在争论,PD术中在主胰管内放置支撑管进行胰液的引流,防止胰酶对胰肠吻合口的侵蚀,从而促进吻合口的愈合,降低术后胰瘘的发生^[17].2013年的一项随机对照试验的荟萃分析显示^[18],与不放置内衬管相比,胰肠吻合外引流可显著降低胰瘘的发生率[RR: 0.57, 95%CI(0.41, 0.80), $P = 0.001$].然而2018年的一项随机对照试验显示^[19],PD术中放置内衬管与不放置内衬管相比,术后胰瘘的发生率无统计学意义($\chi^2 = 0.181$, $P = 0.67$).内衬管的放与不放依然存在争议,在临床工作中,大多数医生倾向选择放置内衬管,笔者单位也多采用放置内衬管已达到引流目的,当然具体选择还需结合患者的状况和术者的经验.

最近的一项倾向评分匹配分析显示^[20],外引流组发生临床相关胰瘘的患者多于内引流组(28.7% vs 12.9%, $P < 0.001$).在胰腺软且无胰管扩张的高危组的亚组分析中,外引流与临床相关胰瘘的发生风险显著增加(18.8% vs 35.4%, $P < 0.001$).虽然内引流将胰液引流致肠腔内,避免了消化液的丧失而导致的消化功能受损情况,但术后胰瘘的发生尤其是在高危胰腺中并没有减少^[21].

与内引流相比,外引流能更完全的将胰液从胰肠吻合口引流,便于观察胰液的引流量,防止胰酶的激活,进而减少术后胰瘘的发生^[22-24].2011年Schulick^[25]对四项研究分析后发现,有两项研究没有证明内引流在降低术后胰瘘中存在优势,其中两项研究中发现外引流在降低术后胰瘘中可能存在优势,尤其是在软胰腺和小胰管的高危患者中.最新的一项研究也表明^[26],在胰瘘风险评分大于4分的患者中,外引流与内引流相比能显著降低临

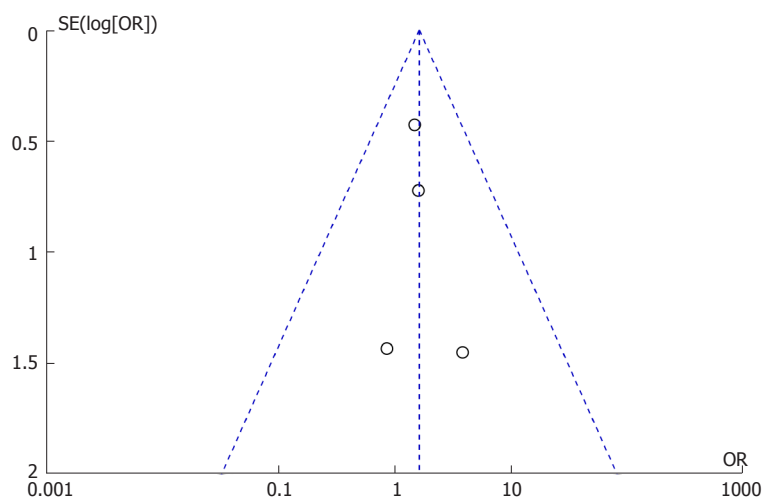


图7 纳入文献的发表偏倚漏斗图。

床相关胰瘘的发生($P = 0.019$), 特别是C级胰瘘的发生($P = 0.039$)。然而也有些研究认为, 二者术后胰瘘发生率并无差异^[6,27]。相对于内引流, 外引流可能更容易发现引流管不通畅等情况, 及时采取预防措施, 从而降低术后胰瘘的发生。笔者单位曾采用过外引流方式, 术后胰瘘发生率相对较低, 但因例数过少而不具有可信性。

此次研究纳入4篇文献, 共1213名患者, 评估了PD术后胰瘘的发生率。在对临床相关胰瘘的研究中, 各研究之间存在异质性, 采用随机效应模型合并效应量后, 差异无统计学意义。敏感性分析显示一篇研究存在异质性, 剔除该研究后各研究间无异质性, 采用固定效应模型合并效应量后显示, 与内引流相比, 外引流降低临床相关胰瘘的发生率, 差异有统计学意义。对B级胰瘘的研究中, 各研究存在异质性, 敏感性分析排除异质性较大的文献后可认为不存在异质性, 采用固定效应合并效应量后发现内引流与外引流相比, 术后B级胰瘘发生率较低, 但差异无统计学意义。不过因纳入的研究较少且无随机对照研究, 因此研究结果需要更充分的证据进行验证。

该研究中存在一定的异质性, 首先, 胰肠吻合的手术技术略有差别并且胰肠吻合方式并非完全是导管对黏膜吻合, 这影响了分析的结果; 其次, 患者术后管理存在一定差异, 例如生长抑素的应用、补液的管理都会影响分析结果。最后, 由于筛选文献采用的是2016年胰瘘的标准, 入选的研究全部为回顾性研究, 有些研究纳入的样本量较小, 检验效能较低, 需要后续纳入更多的随机对照研究进行分析。

4 结论

综上所述, PD胰管支撑管外引流能降低临床相关胰瘘的发生率。虽内引流能降低B级胰瘘的发生率, 外引流能降低C级胰瘘的发生率, 但差异无统计学意义, 需要后续多

中心、随机对照试验进一步研究及验证。

文章亮点

实验背景

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)为腹部外科最具难度和挑战性的手术之一, 随着近年来医疗水平的提高, PD后死亡率逐渐下降, 但术后并发症尤其是胰瘘的发生率仍未有明显改善。术后胰瘘可导致腹腔脓肿、出血等严重并发症, 为减少术后胰瘘的发生, 术中胰管支撑管的放置作为众多方式之一应用广泛。胰管支撑管能引流胰液, 防止胰液对吻合口的腐蚀, 从而促进愈合, 但采用内引流还是外引流方式至今仍存在争议。

实验动机

目前已有相关研究对引流方式进行了分析, 但现有研究纳入的文献所采用的胰瘘标准并不统一, 这就使得研究结果不准确, 因此有必要采用最新的胰瘘标准重新进行分析。

实验目标

本研究结合国内外关于胰管支撑管内外引流相关研究, 对术后胰瘘的改善进行Meta分析, 为临床工作提供合理的参考意见及循证医学的依据。

实验方法

检索从2016-2021国内外有关PD胰管支撑管放置方式对术后胰瘘影响的相关文献。主要数据库包括: 国内数据库: 中国知网、中国生物医学文献数据库、万方、维普, 国外数据库: PubMed、Embase、The Cochrane Library。按照纳入排除标准筛选文献、文献质量评价、文献数据提取后, 运用Revman 5.3软件进行分析。

实验结果

本研究共检索出157篇文献, 经筛选后共纳入4篇文献, Meta分析表明: 临床相关胰瘘[OR: 1.83, 95%CI(1.12, 2.99), $P = 0.02$], 差异有统计学意义. B级胰瘘[OR: 0.95, 95%CI(0.64, 1.40), $P = 0.78$], C级胰瘘[OR: 1.58, 95%CI(0.81, 3.09), $P = 0.18$], 但差异无统计学意义.

实验结论

胰管支撑管外引流可降低术后临床相关胰瘘的发生率.

展望前景

需要更多的多中心、大样本的随机对照试验进行进一步研究和验证.

5 参考文献

- Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6858 [PMID: 28489778 DOI: 10.1097/md.0000000000006858]
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248-57; discussion 257-60 [PMID: 9339931 DOI: 10.1097/0000658-199709000-00004]
- Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000; 232: 786-795 [PMID: 11088073 DOI: 10.1097/0000658-200012000-00007]
- Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-15 [PMID: 16794383 DOI: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea]
- Wang G, Sun B, Jiang H, Li L, Ma Y, Wu L, Liu J, Li P, Wu X. [A prospective randomized controlled trial of pancreatic duct stent internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for the early curative effect after pancreaticoduodenectomy]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2014; 52: 333-337 [PMID: 25034738]
- Jang JY, Chang YR, Kim SW, Choi SH, Park SJ, Lee SE, Lim CS, Kang MJ, Lee H, Heo JS. Randomized multicentre trial comparing external and internal pancreatic stenting during pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2016; 103: 668-675 [PMID: 27040594 DOI: 10.1002/bjs.10160]
- Shin YC, Jang JY, Chang YR, Jung W, Kwon W, Kim H, Kim E, Kim SW. Comparison of long-term clinical outcomes of external and internal pancreatic stents in pancreaticoduodenectomy: randomized controlled study. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 51-59 [PMID: 30093143 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1795]
- Jiang Y, Chen Q, Wang Z, Shao Y, Hu C, Ding Y, Shen Z, Jin M, Yan S. The Prognostic Value of External vs Internal Pancreatic Duct Stents in CR-POPF after Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Invest Surg* 2021; 34: 738-746 [PMID: 32093527 DOI: 10.1080/08941939.2019.1691687]
- 余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放, 朱成林. 胰十二指肠切除术中应用胰管支撑管内外引流的Meta分析. *中华胰腺病杂志* 2017; 17: 48-52
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del

- Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161: 584-591 [PMID: 28040257 DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014]
- Aksel B, Güven HE. Pancreatic fistula rates after internal and external stenting of the pancreatojejunostomy anastomosis following pancreatoduodenectomy. *Acta Chir Belg* 2020; 120: 16-22 [PMID: 30424714 DOI: 10.1080/00015458.2018.1538283]
- Zhang GQ, Li XH, Ye XJ, Chen HB, Fu NT, Wu AT, Li Y. Internal Versus External Drainage With a Pancreatic Duct Stent For Pancreatojejunostomy During Pancreaticoduodenectomy for Patients at High Risk for Pancreatic Fistula: A Comparative Study. *J Surg Res* 2018; 232: 247-256 [PMID: 30463725 DOI: 10.1016/j.jss.2018.06.033]
- 姜源聪. 胰管支撑管外引流在胰十二指肠切除术中的应用研究. 浙江大学, 2020
- 陈兴宇, 李辉, 周健, 朱东明, 张子祥, 李德春. 胰管支撑管与胰十二指肠切除术后胰瘘相关性分析. *中华普通外科杂志* 2019; 757-761
- Ansorge C, Strömmer L, Andrén-Sandberg Å, Lundell L, Herrington MK, Segersvärd R. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; 99: 1076-1082 [PMID: 22556164 DOI: 10.1002/bjs.8784]
- Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7797-7805 [PMID: 27678363 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7797]
- Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, Katayose Y, Urno M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg* 2012; 99: 524-531 [PMID: 22497024 DOI: 10.1002/bjs.8654]
- Hong S, Wang H, Yang S, Yang K. External stent versus no stent for pancreaticojejunostomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1516-1525 [PMID: 23568149 DOI: 10.1007/s11605-013-2187-4]
- Bin X, Lian B, Jianping G, Bin T. Comparison of patient outcomes with and without stenting tube in pancreaticoduodenectomy. *J Int Med Res* 2018; 46: 403-410 [PMID: 28718685 DOI: 10.1177/0300060517717400]
- Kawai M, Yamaue H, Jang JY, Uesaka K, Urno M, Nakamura M, Fujii T, Satoi S, Choi SH, Sho M, Fukumoto T, Kim SC, Hong TH, Izumo W, Yoon DS, Amano R, Park SJ, Choi SB, Yu HC, Kim JS, Ahn YJ, Kim H, Ashida R, Hirano S, Heo JS, Song KB, Park JS, Yamamoto M, Shimokawa T, Kim SW. Propensity score-matched analysis of internal stent vs external stent for pancreaticojejunostomy during pancreaticoduodenectomy: Japanese-Korean cooperative project. *Pancreatol* 2020; 20: 984-991 [PMID: 32680728 DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.014]
- Bruns H, Kortendieck V, Raab HR, Antolovic D. Intraoperative Fluid Excess Is a Risk Factor for Pancreatic Fistula after Partial Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg* 2016; 2016: 1601340 [PMID: 27738384 DOI: 10.1155/2016/1601340]
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, Wong J. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 246: 425-33; discussion 433-435 [PMID: 17717446 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181492c28]
- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Coleman J, Hodgins MB, Sauter PK, Sonnenday CJ, Wolfgang CL, Marohn MR, Yeo CJ. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula

- following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1280-90; discussion 1290 [PMID: 17114014 DOI: 10.1016/j.gassur.2006.07.020]
- 24 Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, Sastre B, Arnaud JP; Fédération de Recherche en Chirurgie (French). External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg* 2011; 253: 879-885 [PMID: 21368658 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821219af]
- 25 Schulick RD. Use of pancreatic duct stents after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 775-778 [PMID: 21915642 DOI: 10.1007/s00534-011-0430-5]
- 26 Jiang Y, Chen Q, Shao Y, Gao Z, Jin M, Gao B, Zhou B, Yan S. The prognostic value of external vs internal pancreatic duct stents after pancreaticoduodenectomy in patients with FRS $\geq$ 4: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2021; 21: 81 [PMID: 33579250 DOI: 10.1186/s12893-021-01074-w]
- 27 Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Shimizu A, Yamaue H. A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2010; 199: 759-764 [PMID: 20074698 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.04.017]

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。

急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展

张 营, 袁二燕, 彭 民, 丁少雪, 王志强

张营, 袁二燕, 彭民, 王志强, 天津医科大学总医院重症医学科 天津市 300052

丁少雪, 天津医科大学总医院血液科 天津市 300052

张营, 医学硕士, 主要从事消化、呼吸等危重症疾病的临床研究。

基金项目: 天津市教委科研计划项目, No. 2019KJ199.

作者贡献分布: 本文由张营、袁二燕进行文献检索; 张营、彭民撰写; 王志强、丁少雪审核、校对完成。

通讯作者: 丁少雪, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院血液科. dingshaoxue@163.com

收稿日期: 2021-08-11

修回日期: 2021-08-31

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-08

Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis

Ying Zhang, Er-Yan Yuan, Min Peng, Shao-Xue Ding, Zhi-Qiang Wang

Ying Zhang, Er-Yan Yuan, Min Peng, Zhi-Qiang Wang, Intensive Care Unit, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Shao-Xue Ding, Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: Scientific Research Project of Tianjin Education Commission, No. 2019KJ199.

Corresponding author: Shao-Xue Ding, Associate Chief Physician, Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. dingshaoxue@163.com

Received: 2021-08-11

Revised: 2021-08-31

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-08

Abstract

Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas that can be life-threatening. Patients with severe acute pancreatitis require further rescue treatment in the intensive care unit. In recent years, treatment of local complications of acute pancreatitis has undergone considerable changes, including multidisciplinary team mode and individualized treatment scheme, and traditional open surgery has been gradually replaced by minimally invasive treatment. This article summarizes the progress in research on minimally invasive therapy of the local complications of acute pancreatitis in recent years.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Local complications; Minimal invasive therapy

Citation: Zhang Y, Yuan EY, Peng M, Ding SX, Wang ZQ. Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1349-1354

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1349>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种可危及生命的胰腺炎性疾病,重症急性胰腺炎患者需入重症监护病房进一步抢救治疗。近年来,其局部并发症治疗发生了相当大的变化,包括多学科综合救治模式,个体化治疗方案,传统开放性手术已逐步被微创治疗所取代。本文主要针对近几年急性胰腺炎局部并发症微创治疗相关研究进展进行综述。

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

关键词: 急性胰腺炎; 局部并发症; 微创治疗

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)治疗近几年已发生显著改变, 尤其是传统开放性手术已逐步被微创治疗所取代, 本文主要针对其局部并发症微创治疗相关研究进展进行综述, 以期对临床实际工作提供参考与理论支持。

文献来源: 张营, 袁二燕, 彭民, 丁少雪, 王志强. 急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1349-1354

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1349>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的, 可危及患者生命的胰腺炎性疾病, 组织学特征表现为胰腺腺泡细胞破坏. 该病具有局部及全身炎症反应特点, 拥有不同的临床过程. 大多数病人表现为轻度急性胰腺炎, 这是自限性过程, 多在病程1周内自行恢复^[1], 大约20%病人发展成中度或重症急性胰腺炎, 可伴有胰周组织坏死, 甚至发展成器官功能衰竭, 目前认为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可早期出现多器官功能衰竭, 后期出现胰腺及胰周组织坏死, 且可合并感染、消化道瘘、血管并发症等, 一般有2个死亡高峰, 死亡率大约在30%^[2]. AP患者如果出现器官功能衰竭超过48 h, 病情危重, 需收入重症监护室(intensive care unit, ICU)进一步抢救治疗^[3]. 在过去十年里, AP治疗发生了相当大的变化, 包括多学科综合救治模式, 个体化治疗方案. 由于传统手术创伤大, 术后并发症及器官衰竭发生率较高, 目前传统开放性手术已逐步被微创治疗所取代, 伴随着重症监护水平的提高, 这些措施减少了该病局部并发症的发生及降低了疾病病死率. 本文主要针对近几年AP局部并发症微创治疗相关研究进展进行综述.

1 急性胰周液体积聚和胰腺假性囊肿

急性胰腺炎最常见的局部并发症是急性胰周液体积聚(acute peripancreatic fluid collection, APFC). 液体均匀分布在发病前4 wk增多, 随着时间推移, 这些积液会自行吸收. 胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)为积液持续存在时间超过4 wk, 且有清晰的囊壁包裹. AP患者中PPC发生率可达20%^[4], 间质水肿性胰腺炎患者, 在发病后的4-6 wk, APFC可自行消退, 很少需要干预治疗^[5]. 一项纳入490名患者的荟萃分析比较了经皮引流与内镜引流对于有症状的胰周液体积聚治疗效果, 结果显示内镜引流应该是症状性胰周液体积聚的首选治疗方式, 其具有更好的临床成功率、更少的再干预率及较短的住院时间^[6].

PPC的介入指征取决于下述症状的出现, 包括胃流出道梗阻或腹痛^[7]. 当前指南并没有指出PPC需要多大才有必要进行干预治疗. 然而, 超过6 cm的假性囊肿通常会产生症状. 从发病开始, 大约需要4-6 wk时间囊肿才能包裹完整. 为减少并发症的发生, PPC的引流最好时机是在囊肿包裹完整后进行. Zhao等^[8]一项纳入255名患者的荟萃分析结果显示: 对于PPC治疗, 外科手术与内镜治疗相比, 手术组治疗成功率高于内镜组, 但内镜组治疗时间更短, 住院费用更低, 推荐PPC行内镜下经腔壁引流术是首选治疗, 也可行经皮穿刺置管引流术或手术治疗. 由于EUS引导下内镜下透壁引流可以引流胃肠道无隆起的胰周液体积聚, 指南推荐初始行内镜透壁引流时, EUS引导优先于传统的透壁引流^[9]. 如果PPC与主胰管相通, 可能需要联合经十二指肠乳头引流. 然而, Yang等^[10]一项多中心研究结果显示: 对于PPC采取内镜下经腔壁引流联合经十二指肠乳头引流没有减少疾病的复发及增加患者获益, 该治疗方法目前仍存在争议性.

2 急性坏死物积聚和包裹性坏死

坏死性胰腺炎在发病前4 wk的积液为急性坏死性积液. 急性坏死物积聚(acute necrotic collection, ANC)包含数量不等的液体和坏死性物质. 坏死可仅累及胰腺实质, 但常伴有胰周坏死. 大约50%的患者, 坏死是位于胰腺外, 而无胰腺实质坏死^[11,12]. 通常在4 wk后, 急性坏死物积聚成熟并被包裹, 成为包裹性坏死(walled-off necrosis, WON)^[13]. 大多数坏死性胰腺炎患者可以采取保守治疗. 对无菌性坏死性胰腺炎进行引流可导致医源性感染, 从而增加额外的干预及手术相关的风险. 只有一小部分有持续症状患者考虑进行干预治疗. 例如腹痛, 胃肠道梗阻, 黄疸或发病后至少4-8 wk坏死囊壁“发育不全”. 一般不需要过早干预, 因为大部分会随时间推移自愈^[14,15].

在AP晚期发生感染性坏死性胰腺炎(infected necrotizing pancreatitis, INP)更多见, 但约25%的患者可在病程第一周即发生感染^[16]. 胰周坏死组织继发感染大多需要侵入性干预. 将近一半的INP患者, 继发感染通过CT上坏死灶中的气体结构变得明显可明确诊断^[13], 在诊断不明情况下, 可能需要经腹细针穿刺获得坏死组织的革兰染色或培养阳性结果. 然而, 细针穿刺缺点是有25%假阴性率^[17], 因此目前相关指南并不推荐常规进行细针穿刺活检^[3,9]. 当前指南推荐发病后至少4 wk再考虑行手术干预治疗, 将经皮穿刺置管引流推迟数周以后等到坏死组织形成囊壁时再行穿刺引流^[15,17,18]. 坏死组织液化及局限的过程使干预措施更加安全, 从而降低穿刺并发症的风险. 但具体干预时间仍无统一标准. 然而, Trikudanathan等^[19]回顾性研究发现, 胰腺炎在发病4 wk

以内, 此时胰腺包裹性坏死尚未形成, 内镜干预治疗更多的用于感染及器官衰竭患者, 且可降低患者死亡率。Chantarojanasiri等^[20]研究发现, 在接受早期引流的患者中, 穿孔或出血等并发症没有明显增加。Rana等^[21]研究发现对于INP患者经皮穿刺引流联合内镜引流及内镜下坏死组织清除术是安全有效的。此外对于复杂WON或多处WON引流效果不佳时, 也可以采用多通道穿刺引流技术, 通过使用多个塑料支架^[16]或多个内镜贴壁金属支架(LAMS)^[22]来最大限度提高引流能力。

无论外科手术还是内镜微创都可以采用升阶梯(step-up approach)分阶段治疗。包括经皮超声引导下穿刺引流术(percutaneous catheter drainage, PCD)、内镜超声引导透壁引流术(endoscopic ultrasound-guided transmural drainage, EUS-TD)、视频辅助腹膜后清创术(video-assisted retroperitoneal debridement, VARD)及内镜下坏死组织清创术(direct endoscopic necrosectomy, DEN)等。目前常采用的胰腺炎外科升阶梯治疗即首先经PCD治疗, 必要时再实施VARD为主的外科手术治疗。消化内镜升阶梯治疗即首先EUS-TD, 必要时再行内镜下坏死组织清创术(DEN)治疗。van Santvoort等^[23]进行的一项多中心随机试验发现, 在INP患者, 采取升阶梯治疗与开腹手术相比, 升阶梯治疗可减少主要并发症发生, 并可降低患者死亡率, 其主要并发症包括新发的多器官衰竭或多系统并发症, 内脏器官穿孔、肠痿、出血等。这一差异在随访期间持续存在, 在升阶梯治疗组中, 没有增加额外侵入操作的需求^[24]。然而van Brunschot等^[25]研究发现在内镜升阶梯治疗与外科升阶梯治疗相比, 两者死亡率及主要发病率没有显著差异, 但内镜升阶梯治疗患者平均住院时间较短, 发生肠痿更少。综上所述, 升阶梯治疗(尤其是内镜升阶梯治疗)已逐渐成为INP的首选治疗方法。对于大范围INP来说, 微创手术无法一次性彻底清除坏死组织, 反复多次微创手术疗效不佳。在大量积液延伸至结肠旁沟或盆腔的患者, 可考虑EUS-TD和经皮导管引流联合治疗^[26]。

近年来, 内镜治疗WON及INP进展迅速。内镜贴壁金属支架(lumen-apposing metal stents, LAMS)于2011年研发, 作为传统使用的塑料支架替代品。LAMS与塑料支架相比有更大的管腔直径, 从理论上讲, 较大的直径可以改善坏死组织的引流, LAMS便于行内镜下经腔壁坏死组织切除术。Mussetto等^[27]研究显示, LAMS不仅可以作为胰腺坏死组织引流提供入口, 还可以用于肠道吻合及胆肠吻合的建立。目前国内LAMS的临床应用经验仍较少。Bazerbach等^[28]研究显示, 对于WON的微创治疗, LAMS与塑料支架相比, 无论出血事件的发生, 支架阻塞、穿孔发生率LAMS均低于塑料支架, 但支架迁

移发生率要高于塑料支架。Bang等^[29]研究比较了内镜下LAMS和双猪尾塑料支架在感染和有症状的无菌WON患者中的疗效, 研究发现, 总手术次数的中位数、再入院次数和住院时间没有差别。同时发现LAMS使用后3 wk如不移除, 相关不良事件发生率更高。指南建议使用LAMS进行内镜下透壁引流应在4 wk内移除LAMS, 以最大限度地减少并发症的风险^[9]。Braden等^[30]研究发现, 随着EUS引导内镜支架置入可见度的提高, LAMS置入术可以在没有透视的情况下进行, 这使其作为危重病人的床旁干预措施。EUS引导内镜下透壁引流治疗WON, LAMS应用越来越广泛, 一项大型多中心研究结果显示: 与塑料支架相比, LAMS对于WON治疗具有更高的临床成功率, 更短的手术时间及更低的手术复发率^[31]。美国一项大型多中心研究结果显示: 在放置LAMS时行DEN可减少WON的干预次数^[32]。

3 胰管离断综合征

胰管离断综合征(disconnected pancreatic duct syndrome, DPDS)是指由任何原因导致的主胰管与消化道连接中断, 断端远侧胰腺分泌的胰液不能正常进入消化道, 在胰管断裂周围形成假性囊肿。胰腺实质坏死经常导致胰管部分破裂或全部断开。大约50%的急性坏死性胰腺炎患者会发生胰管破裂或断开^[33]。胰管完整性可以通过MRCP来评估。经内镜置入可跨越胰管断端的支架是目前比较有效的治疗手段。Arvanitakis等^[34]研究发现, 将跨腔支架留在原位可降低胰腺积液的复发。指南推荐可长期留置双猪尾塑料支架进行液体引流, 这些支架可以无限期地留在原位, 以维持胃的内部引流^[9]对于胰管完全断裂的患者必要时可考虑行胰腺部分切除和胰管空肠吻合术。

4 血管并发症

近年来, SAP合并内脏静脉血栓发生率上升, Xu等^[35]研究发现, 其发病率可达16.6%, 其中门静脉、脾静脉和肠系膜静脉血栓发病率分别为6.2%, 11.2%和2.7%。影像学检查发现在急性胰腺炎患者中约20%的患者有脾静脉血栓形成, 后期可出现门脉高压(胰源性), 导致胃底静脉曲张, 一旦破裂可引起消化道出血。治疗上可以考虑行内镜下注射硬化剂、套扎或内镜下线圈联合氰基丙烯酸酯注射治疗, 也可考虑行脾切除术。约4-10%病例出现腹腔出血或囊肿出血, 常因脾动脉、胃十二指肠动脉或胰腺周围血管受侵蚀, 胰腺假性动脉瘤破裂出血等引起, 血管造影可帮助及早发现出血部位, 因此动脉栓塞为主要治疗手段^[36,37]。手术止血治疗多是在栓塞失败或造影未明确出血部位的情况下进行。Hines等^[38]研究结果提示

75%腹腔出血患者经导管动脉栓塞术或覆膜支架置入术治疗有效。

5 消化道并发症

SAP患者病程后期容易出现消化道瘘^[39], Jiang等^[40]研究显示其发病率在12.8%, 可累及胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠, 好发部位为十二指肠与结肠, 可能与富含胰酶消化液渗出, 肠道血管血栓形成导致肠管缺血坏死或感染侵蚀有关。此外, 手术干预也可导致消化道瘘。瘘管的处理方法受瘘管位置的影响。Kochhar等^[39]研究发现大部分上消化道瘘可随时间推移自然愈合, 结肠瘘常需积极干预, 且发生结肠瘘的患者死亡率更高。基本治疗原则为保持消化液引流通畅, 如经皮穿刺引流或持续负压冲洗, 结肠瘘腹腔污染严重, 常需要肠造瘘术治疗。SAP合并十二指肠瘘, 如果保守治疗感染仍不能控制, 腹腔镜下腹膜后清创术为有效治疗方法。

6 结论

综上所述, 急性胰腺炎局部并发症不仅导致患者的住院时间、医疗费用大大增加, 也导致该病的病死率明显上升。近年来随着AP治疗理念的转变, 对于AP局部并发症的治疗已由传统的开腹清创术转变为微创治疗为主的多学科综合救治模式, 但目前关于AP局部并发症的治疗尤其是微创治疗最佳时机仍存在争议, 关于内镜下支架的使用仍存在弊端, 仍需大样本临床试验来进一步研究改进。目前我国对于急性胰腺炎局部并发症的干预策略不同医疗中心之间仍存在差异性, 微创治疗技术和理念仍需进一步提高和普及。对于感染坏死性胰腺病变范围广泛及部位复杂时, 微创治疗可能需要多次, 多部位进行, 甚至需行外科开腹手术治疗, 避免错过最佳治疗时机, 从而使患者获得更大的临床获益。

7 参考文献

- 1 Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, Mortele KJ, Conwell DL, Banks PA. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1098-1103 [PMID: 21893128 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.026]
- 2 Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* 2019; 156: 1994-2007.e3 [PMID: 30776347 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.269]
- 3 中华医学会急诊分会, 京津冀急诊急救联盟, 北京医学会急诊分会, 北京医师协会急救医师专科分会, 中国医药卫生文化协会急诊急救分会. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识. *中华急诊医学杂志* 2021; 30: 161-172
- 4 Cui ML, Kim KH, Kim HG, Han J, Kim H, Cho KB, Jung MK, Cho CM, Kim TN. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1055-1062 [PMID: 24326631 DOI: 10.1007/s10620-013-2967-4]
- 5 ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR,

- Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Faulx AL, Fonkalsrud L, Gurudu SR, Khashab MA, Kothari S, Lightdale JR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaikat A, Wang A, Yang J, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 481-488 [PMID: 26796695 DOI: 10.1016/j.gie.2015.11.027]
- 6 Khan MA, Hammad T, Khan Z, Lee W, Gaidhane M, Tyberg A, Kahaleh M. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2018; 6: E474-E483 [PMID: 29607399 DOI: 10.1055/s-0044-102299]
- 7 Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 363-370 [PMID: 15758904 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02779-8]
- 8 Zhao X, Feng T, Ji W. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocyst. *Dig Endosc* 2016; 28: 83-91 [PMID: 26331472 DOI: 10.1111/den.12542]
- 9 Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, Besselink M, Deviere J, Oliveira Ferreira A, Gyökeres T, Hritz I, Hucl T, Milashka M, Papanikolaou IS, Poley JW, Seewald S, Vanbiervliet G, van Lienden K, van Santvoort H, Voermans R, Delhaye M, van Hooft J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018; 50: 524-546 [PMID: 29631305 DOI: 10.1055/a-0588-5365]
- 10 Yang D, Amin S, Gonzalez S, Mullady D, Hasak S, Gaddam S, Edmundowicz SA, Gromski MA, DeWitt JM, El Zein M, Khashab MA, Wang AY, Gaspar JP, Uppal DS, Nagula S, Kapadia S, Buscaglia JM, Bucobo JC, Schlachterman A, Wagh MS, Draganov PV, Jung MK, Stevens T, Vargo JJ, Khara HS, Huseini M, Diehl DL, Keswani RN, Law R, Komanduri S, Yachinski PS, DaVee T, Prabhu A, Lapp RT, Kwon RS, Watson RR, Goodman AJ, Chhabra N, Wang WJ, Benias P, Carr-Locke DL, DiMaio CJ. Transpapillary drainage has no added benefit on treatment outcomes in patients undergoing EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 720-729 [PMID: 26548849 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.040]
- 11 Wang M, Wei A, Guo Q, Zhang Z, Lu H, Li A, Hu W. Clinical outcomes of combined necrotizing pancreatitis versus extrapancreatic necrosis alone. *Pancreatol* 2016; 16: 57-65 [PMID: 26626203 DOI: 10.1016/j.pan.2015.10.010]
- 12 Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, van Goor H, Hofker S, Ahmed Ali U, Gooszen HG, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotizing pancreatitis? *Gut* 2013; 62: 1475-1480 [PMID: 22773550 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302870]
- 13 van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC, Besselink MG, Fockens P, van Goor H, van Santvoort HC, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Natural History of Gas Configurations and Encapsulation in Necrotic Collections During Necrotizing Pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 1557-1564 [PMID: 29752684 DOI: 10.1007/s11605-018-3792-z]
- 14 Zerem E, Imamovic G, Omerović S, Imširović B. Randomized controlled trial on sterile fluid collections management in acute pancreatitis: should they be removed? *Surg Endosc* 2009; 23: 2770-2777 [PMID: 19444515 DOI: 10.1007/s00464-009-0487-2]
- 15 Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL,

- Vege SS; International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012; 41: 1176-1194 [PMID: 23086243 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318269c660]
- 16 Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, Jensen ET, Shaheen NJ, Barritt AS, Lieber SR, Kochar B, Barnes EL, Fan YC, Pate V, Galanko J, Baron TH, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019; 156: 254-272.e11 [PMID: 30315778 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063]
 - 17 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
 - 18 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
 - 19 Trikudanathan G, Tawfik P, Amateau SK, Munigala S, Arain M, Attam R, Beilman G, Flanagan S, Freeman ML, Mallery S. Early (<4 Weeks) Versus Standard (≥ 4 Weeks) Endoscopically Centered Step-Up Interventions for Necrotizing Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1550-1558 [PMID: 30279466 DOI: 10.1038/s41395-018-0232-3]
 - 20 Chantarajanasiri T, Yamamoto N, Nakai Y, Saito T, Saito K, Hakuta R, Ishigaki K, Takeda T, Uchino R, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Tada M, Isayama H, Koike K. Comparison of early and delayed EUS-guided drainage of pancreatic fluid collection. *Endosc Int Open* 2018; 6: E1398-E1405 [PMID: 30505932 DOI: 10.1055/a-0751-2698]
 - 21 Rana SS, Gupta R, Kang M, Sharma V, Sharma R, Gorski U, Bhasin DK. Percutaneous catheter drainage followed by endoscopic transluminal drainage/necrosectomy for treatment of infected pancreatic necrosis in early phase of illness. *Endosc Ultrasound* 2018; 7: 41-47 [PMID: 29451168 DOI: 10.4103/eus.eus_94_17]
 - 22 Binda C, Dabizzi E, Anderloni A, Cennamo V, Fiscalletti M, Fugazza A, Jovine E, Ercolani G, Gasbarrini A, Fabbri C. Single-step endoscopic ultrasound-guided multiple gateway drainage of complex walled-off necrosis with lumen apposing metal stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1401-1404 [PMID: 32804839 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001793]
 - 23 van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruij PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-1502 [PMID: 20410514 DOI: 10.1056/NEJMoa0908821]
 - 24 Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bruno MJ, Buskens E, Dejong CH, van Duijvendijk P, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, van Grevenstein WM, van der Harst E, Heisterkamp J, Hesselink EJ, Hofker S, Houdijk AP, Karsten T, Kruij PM, van Laarhoven CJ, Laméris JS, van Leeuwen MS, Manusama ER, Molenaar IQ, Nieuwenhuijs VB, van Ramshorst B, Roos D, Rosman C, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Timmer R, Verdonk RC, de Wit RJ, Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1016-1026 [PMID: 30391468 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.045]
 - 25 van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WM, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römkens TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 51-58 [PMID: 29108721 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32404-2]
 - 26 Ross AS, Irani S, Gan SI, Rocha F, Siegal J, Fotoohi M, Hauptmann E, Robinson D, Crane R, Kozarek R, Gluck M. Dual-modality drainage of infected and symptomatic walled-off pancreatic necrosis: long-term clinical outcomes. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 929-935 [PMID: 24246792 DOI: 10.1016/j.gie.2013.10.014]
 - 27 Mussetto A, Fugazza A, Fuccio L, Triossi O, Repici A, Anderloni A. Current uses and outcomes of lumen-apposing metal stents. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 535-540 [PMID: 30174389 DOI: 10.20524/aog.2018.0287]
 - 28 Bazerbachi F, Sawas T, Vargas EJ, Prokop LJ, Chari ST, Gleeson FC, Levy MJ, Martin J, Petersen BT, Pearson RK, Topazian MD, Vege SS, Abu Dayyeh BK. Metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 30-42.e15 [PMID: 28867073 DOI: 10.1016/j.gie.2017.08.025]
 - 29 Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut* 2019; 68: 1200-1209 [PMID: 29858393 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315335]
 - 30 Braden B, Koutsoumpas A, Silva MA, Soonawalla Z, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic walled-off necrosis using self-expanding metal stents without fluoroscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 93-98 [PMID: 29774088 DOI: 10.4253/wjge.v10.i5.93]
 - 31 Chen YI, Yang J, Friedland S, Holmes I, Law R, Hosmer A, Stevens T, Franco MC, Jang S, Pawa R, Mathur N, Sejjal DV, Inamdar S, Trindade AJ, Nieto J, Berzin TM, Sawhney M, DeSimone ML, DiMaio C, Kumta NA, Gupta S, Yachinski P, Anderloni A, Baron TH, James TW, Jamil LH, Ona MA, Lo SK, Gaddam S, Dollhopf M, Bukhari MA, Moran R, Gutierrez OB, Sanaei O, Fayad L, Ngamruengphong S, Kumbhari V, Singh V, Repici A, Khashab MA. Lumen apposing metal stents are superior to plastic stents in pancreatic walled-off necrosis: a large international multicenter study. *Endosc Int Open* 2019; 7: E347-E354 [PMID: 30834293 DOI: 10.1055/a-0828-7630]
 - 32 Yan L, Dargan A, Nieto J, Shariha RZ, Birnmoeller KF, Adler DG, DeSimone M, Berzin T, Swahney M, Draganov PV, Yang DJ, Diehl DL, Wang L, Ghulab A, Butt N, Siddiqui AA. Direct endoscopic necrosectomy at the time of transmural stent placement results in earlier resolution of complex walled-off pancreatic necrosis: Results from a large multicenter United States trial. *Endosc Ultrasound* 2019; 8: 172-179 [PMID: 29882517 DOI: 10.4103/eus.eus_108_17]
 - 33 Bang JY, Wilcox CM, Navaneethan U, Hasan MK, Peter S, Christein J, Hawes R, Varadarajulu S. Impact of Disconnected Pancreatic Duct Syndrome on the Endoscopic Management of Pancreatic Fluid Collections. *Ann Surg* 2018; 267: 561-568 [PMID: 27849658 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002082]
 - 34 Arvanitakis M, Delhay M, Bali MA, Matos C, De Maertelaer V, Le Moine O, Devière J. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 609-619 [PMID: 17324413 DOI: 10.1016/j.gie.2006.06.083]
 - 35 Xu W, Qi X, Chen J, Su C, Guo X. Prevalence of Splanchnic Vein

- Thrombosis in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 245460 [PMID: 26451142 DOI: 10.1155/2015/245460]
- 36 Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8]
- 37 Won Y, Lee SL, Kim Y, Ku YM. Clinical efficacy of transcatheter embolization of visceral artery pseudoaneurysms using N-butyl cyanoacrylate (NBCA). *Diagn Interv Imaging* 2015; 96: 563-569 [PMID: 25686776 DOI: 10.1016/j.diii.2015.01.003]
- 38 Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ* 2019; 367: 16227 [PMID: 31791953 DOI: 10.1136/bmj.16227]
- 39 Kochhar R, Jain K, Gupta V, Singhal M, Kochhar S, Poornachandra KS, Kochhar R, Dutta U, Nagi B, Singh K, Wig JD. Fistulization in the GI tract in acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 436-440 [PMID: 22154413 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.032]
- 40 Jiang W, Tong Z, Yang D, Ke L, Shen X, Zhou J, Li G, Li W, Li J. Gastrointestinal Fistulas in Acute Pancreatitis With Infected Pancreatic or Peripancreatic Necrosis: A 4-Year Single-Center Experience. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3318 [PMID: 27057908 DOI: 10.1097/MD.0000000000003318]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展

李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁

李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁, 天津医科大学总医院消化科
天津市 300052

李莹, 在读硕士研究生, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81570489.

作者贡献分布: 本综述由李莹查阅文献和构思撰写; 侯俊杰、王欣查阅资料; 苏帅提供意见; 王玉明及张洁修改和审校。

通讯作者: 张洁, 教授, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. zhangjiezhj@163.com

收稿日期: 2021-07-30

修回日期: 2021-09-09

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-08

New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease

Ying Li, Jun-Jie Hou, Xin Wang, Shuai Su, Yu-Ming Wang, Jie Zhang

Ying Li, Jun-Jie Hou, Xin Wang, Shuai Su, Yu-Ming Wang, Jie Zhang, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570489.

Corresponding author: Jie Zhang, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. zhangjiezhj@163.com

Received: 2021-07-30

Revised: 2021-09-09

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-08

Abstract

At present, intestinal microbiota has become one of hot issues in current research. Fatty liver disease refers to the pathology of excessive accumulation of fat in liver cells due to various reasons. Fatty liver disease can cause damage to the normal structure and physiological and biochemical functions of the liver, and lead to the appearance of clinical symptoms. And it generally includes two categories: Non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. Changes in intestinal flora and intestinal permeability can further affect the development of fatty liver disease through the gut-liver axis. Similarly, intestinal microbiota also changes to varying degrees during the occurrence and development of fatty liver disease. This paper mainly introduces the relationship between the gut-liver axis and fatty liver disease, changes of intestinal flora during the progression of fatty liver disease, and new advances in the application of probiotics in the treatment of fatty liver disease.

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

Key Words: Intestinal microbiota; Gut-liver axis; Non-alcoholic fatty liver disease; Alcoholic liver disease; Probiotics

Citation: Li Y, Hou JJ, Wang X, Su S, Wang YM, Zhang J. New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1355-1361

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1355.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1355>

摘要

目前, 肠道菌群已成为一个当今研究的热点问题之一。脂肪性肝病是指由于各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多的病变, 引起肝的正常结构、生理及生化

功能受损, 最终出现临床症状的一类疾病总称, 一般包括非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病两大类。肠道菌群和肠道通透性的变化可以通过肠-肝轴进一步影响脂肪性肝病的发展。同样, 在脂肪性肝病的发生发展过程中, 肠道菌群的也发生不同程度的改变。本文主要介绍肠-肝轴与脂肪性肝病的关系、脂肪性肝病进展过程中肠道菌群的变化及益生菌在脂肪性肝病治疗中的应用新进展。

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

关键词: 肠道菌群; 肠-肝轴; 非酒精性脂肪性肝病; 酒精性肝病; 益生菌

核心提要: 脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)作为我国肝病中的一大类, 其发生发展与肠道菌群密切相关, 为深入了解肠道菌群在FLD发病机制中的作用以及控制肠道菌群在FLD治疗中的价值, 本文对肠道菌群与FLD的最新研究进展进行了综述。

文献来源: 李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁. 肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1355-1361

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1355.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1355>

0 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是指各种原因引起的以肝细胞中脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征, 可能进一步引起肝的正常结构、生理及生化功能受损, 最终出现临床症状。根据有无长期过量饮酒的病因, 一般将FLD分为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)两大类。NAFLD涉及肝脏中过量的脂质积累, 其包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty, NAFL)和脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[1]两类。目前有专家建议将代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)作为一个其更合适的总体术语^[1]。由于肥胖症的流行传播, NAFLD是世界范围内成人和儿童最重要的肝脏疾病之一, 其全球患病率估计为24%, 南美洲和中东的发病率最高, 其次是亚洲、美国和欧洲^[2]。肥胖症是导致NAFLD负担加重的罪魁祸首^[2]。单纯性肥胖时, 肠道菌群紊乱和肠道屏障损伤可能是促使肠道中革兰氏阴性菌的脂多糖或内毒素(lipopolysaccharide, LPS)升高, 进而进展为NAFLD的始动因素^[3]。ALD是由于大量饮酒所致的肝脏疾病, 其涵盖了一系列疾病: 从酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver disease, AFLD)开始, 有时会发展为酒精性肝炎(alcoholic

hepatitis, AH), 并最终导致酒精性肝硬化, 甚至肝细胞性肝癌。酒精性肝硬化和肝细胞性肝癌是与饮酒有关的最严重和不可逆的肝损伤形式^[4]。诸多研究表明, 肠道菌群通过肠-肝轴在FLD的发生发展中起重要作用, 并可控制肠道菌群作为治疗FLD治疗的作用靶点。本文就肠-肝轴与FLD的关系、FLD进展过程中肠道菌群和代谢产物的变化以及益生菌等在FLD治疗中的应用进展进行综述, 为FLD的预防和治疗提供理论依据。

1 肠-肝轴与FLD

肠道功能、肠道微生物群和肝脏之间的分子解剖和功能联系构成了“肠-肝轴”^[5]。肠道菌群失调和肠道通透性增加导致微生物和包括细菌DNA和细胞壁成分, 如革兰氏阴性菌的LPS、肽聚糖以及真菌的β-葡聚糖在内的微生物产物的移位, 统称为微生物相关分子模式(microbial associated molecular patterns, MAMPs)或病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)^[6]。这些模式可被肝脏先天免疫细胞(Kupffer细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤T细胞以及肝星状细胞)和固有层(肠上皮细胞下面的一种富含免疫细胞的组织)上的免疫受体识别^[7]。这些受体包括TOLL样受体(toll-like receptors, TLRs)和NOD样受体(nod-like receptors, NLRs), MAMPs或PAMPs通过TLRs和NLRs激活核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB), 从而导致进入门静脉循环的炎性细胞因子和趋化因子的产生, 引发并维持炎症级联反应^[7,8], 进而影响包括FLD在内的多种慢性肝病的发病机制。最近研究发现, NAFLD患者的肠道通透性(intestinal permeability, IP)似乎增加, 并且与肝脂肪变性的程度呈正相关, 但IP与肝脏炎症或纤维化的程度无关^[9]。对于ALD, 除了酒精对肝实质细胞的直接毒性作用外, 肠道菌群失调、肠道屏障功能丧失以及肝脏先天免疫细胞TLRs的激活也有助于ALD的发病, 并且可在实验小鼠模型中促进肝细胞性肝癌的进展^[10]。

另外, “肠-肝轴”在肠道微生物群、肠道和肝脏之间作用是双向的^[11]。一方面, 肝脏将初级胆汁酸(bile acids, BAs)和抗菌分子(免疫球蛋白A和血管生成素)分泌到胆道, 进入肠腔后影响肠道微生物群的组成和功能并调节肠道屏障; 另一方面, 肠道微生物群及其代谢产物可调节胆汁酸合成、肝脏葡萄糖代谢、脂质代谢以及影响膳食能量利用。肝脏的变化也可能影响暴露于肠道细菌产物(LPS和代谢物, 如乙醇和三甲胺)的先天免疫细胞, 进一步导致肝脏炎症^[5,12]。肠-肝轴的外部(如环境和饮食)或内在因素(如肠道微生物群的改变、肠道通透性增加和管腔中胆汁酸水平的变化)破坏了体内平衡, 导致局部和全身炎症的发生^[5]。肠-肝轴参与包括NAFLD和

ALD在内的许多肝脏疾病的发病机制,从而为多种慢性肝病的发生和发展铺平了道路。

2 肠道菌群与NAFLD

2.1 肠道菌群及其代谢产物与NAFLD发病机制研究 虽然NAFLD的病理生理机制尚不清楚,但肠道菌群及其代谢产物和遗传因素被认为是重要的因素。肠道菌群失调经常通过肠-肝轴对NAFLD患者的肝脏造成有害影响。肠道菌群及其代谢产物在NAFLD中的作用机制包括: (1)肠道来源的MAMPs或PAMPs被肝脏先天免疫细胞识别,炎症的激活和长期维持会导致NAFLD; (2)肠道中的特定菌群可以将胆碱转化为三甲胺,降低了胆碱的肝脏生物利用度,降低了极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)从肝脏中的输出率,导致脂质积聚和肝脏炎症; (3)肠道菌群来源的代谢物包括胆碱代谢物三甲胺(trimethylamine, TMA)、三甲胺-氮-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)、次级胆汁酸脱氧胆酸(the secondary bile acids deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)以及短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)直接对肝脏造成损伤,引起肝脏脂肪变性; (4)肠道菌群可以产生乙醇,乙醇及其代谢物乙醛通过刺激炎症细胞因子的产生和破坏紧密连接来增加肠道渗透性,同时肠道微生物群也能代谢乙醇,保护肝脏免受乙醇损伤,肠道菌群的缺乏导致肝脏暴露于乙醇的增加,乙醇代谢酶的表达增加以及肝脏脂肪变性的恶化,即肠道菌群可以根据乙醇的组成和功能设定增加或减少宿主对乙醇的暴露^[12-14]。同时,研究表明肠道细菌产生的内源性乙醇可诱导NAFLD的线粒体功能障碍^[15],进一步加重肝脂肪变性。另外,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)也参与NAFLD的发病^[16],含patatin样磷脂酶域3(PNPLA3)是NAFLD的最强遗传因素之一^[17]。这些机制共同作用导致了NAFLD的发生和发展。其中,肠道屏障的损伤导致细菌LPS移位增强是导致NAFLD的主要机制,肠道运动性和渗透性的变化有助于NAFLD的发展^[18]。反之,长期大量饱和脂肪或高果糖饮食导致肠道微生物群失调,并由于紧密连接的破坏而增加肠屏障通透性,导致细菌易位(bacterial translocation, BT)及细菌代谢物通过门静脉进入肝脏,最终导致肝损伤^[19]。

2.2 肠道菌群变化与NAFLD NAFLD患者和健康人相比具有不同的肠道菌群组成。先前研究表明^[20],布劳特氏菌、毛螺旋菌、大肠埃希氏菌和肠杆菌的水平升高可能是导致NAFLD进展的主要因素。另有研究表明^[21],与不患NAFLD的受试者相比,NAFLD患者的粪便中细菌 α 多样性降低,厚壁菌/拟杆菌比值升高,而拟杆菌、普雷沃氏菌、芽殖菌、颤螺旋菌的丰度降低。当控制群体变异

时,厚壁菌/拟杆菌比值、拟杆菌、普雷沃氏菌、芽殖菌及颤螺旋菌与肝脏脂肪分数(hepatic fat fraction, HFF)相关;同时发现PNPLA3 rs738409和芽殖菌、PNPLA3 rs738409和颤螺旋菌均对HFF有累加作用^[21]。高脂肪高胆固醇饮食可依次引起脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维和NAFLD相关性肝细胞性肝癌(NAFLD-hepatocellular carcinoma, NAFLD-HCC)。Behar等^[22]研究表明,NAFLD-HCC患者的肠道菌群具有独特的微生物组/代谢组学特征,可以引发调节性T细胞的增殖和CD8⁺T细胞的衰减,进而调节外周免疫反应。Zhang等^[23]研究表明胆固醇诱发的NAFLD-HCC与肠道菌群失调有关:在NAFLD-HCC的形成中,粘螺旋菌,脱硫弧菌,厌氧棍状菌和脱硫弧菌是增加的;而双歧杆菌和拟杆菌是减少的。

2.3 肠道菌群代谢产物与NAFLD NAFLD患者肠道中肠道菌群的代谢产物与正常人相比也有显著差异。Coker等^[23]研究还发现,NAFLD-HCC小鼠中肠道细菌代谢物也发生改变,包括血清中牛磺胆酸(taurocholic acid, TCA)增加和3-吲哚丙酸(3-indolepropionic acid, IPA)减少^[23]。IPA抑制胆固醇诱导的脂质积累和细胞增殖,而TCA增加胆固醇诱导的甘油三酯在人正常永生化肝细胞系中的积累^[23]。抗胆固醇治疗恢复了饮食中胆固醇诱导的肠道微生物群失调,并完全防止了NAFLD-HCC形成^[23]。色氨酸可通过肠道菌群代谢成吲哚衍生物,吲哚衍生物属于芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)配体,可以激活AhR,促进白细胞介素(interleukin, IL)-22的产生^[24]。Natividad等^[25]研究发现,代谢综合征患者肠道菌群分泌AhR配体,如吲哚乙酸(indole acetic acid, IAA)减少。补充AhR激动剂(如IAA)或具有高AhR配体生产能力的乳杆菌菌株可通过肠道屏障功能的改善和胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP1)的分泌来改善饮食和遗传诱导的代谢障碍,特别是葡萄糖代谢紊乱和肝脏脂肪变性。色氨酸的肠道菌群代谢产物IAA通过作用于巨噬细胞和肝细胞,对NAFLD具有保护作用^[25]。

2.4 肠道菌群调节与NAFLD的治疗 一项临床研究表明^[26],口服高效多菌株益生菌(每天6750亿个细菌)治疗的NAFLD患者在肝脏组织学、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)和细胞因子方面有显著改善。另外,乳双歧杆菌V9作为一种高效益生菌也可以通过腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)和TLR-NF- κ B途径抑制炎症及通过调节从头脂质合成来改善NAFLD^[27]。Liang等^[28]研究表明,乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌混合物通过Gpr109a和共生代谢物丁酸盐减轻非酒精性脂肪肝大鼠的全身性肥胖和炎症。以前有研究表明^[29],与对照组相比,VSL#3益生菌组的甘油三酯稳态模型评估

(homeostasis model assessment, HOMA)和ALT未检测到组间差异, 而体重指数(body mass index, BMI)降低, GLP1和活化GLP1(aGLP1)增加, 说明VSL#3益生菌可能通过增加GLP1来显著改善儿童的NAFL. 这与最近Chong等^[30]的研究发现, 即VSL#3®益生菌并没有显著改善NAFLD患者的心血管风险和肝损伤标志物是相一致的. 另外, Craven等^[31]研究发现, 对NAFLD患者进行同种异体或自体粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)没有改善其通过HOMA-IR测定的IR或肝脏质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)测量的IR, 但确实有可能降低NAFLD患者的小肠通透性. 因此, 多项研究表明, 通过使用益生菌或通过FMT实现对肠道微生物群的控制可能是预防和治疗NAFLD的有效策略.

3 肠道菌群与ALD

3.1 乙醇和肠道菌群与ALD发病机制研究 乙醇介导的和肠道菌群参与的肝损伤的发病机制包括^[32]: (1)肠道通透性增加: 酒精破坏远端上皮紧密连接的完整性, 导致肠道通透性增加; (2)肝循环中LPS增加: 肠道通透性增加导致肠静脉循环中细菌LPS水平增加, 这些血液最终通过门静脉进入肝循环; (3)星状细胞活化: LPS与肝脏巨噬细胞(称为肝星状细胞)上的LPS结合蛋白结合, 导致下游促炎细胞因子和嗜中性粒细胞募集趋化因子激活, 同时活化的肝星状细胞增殖并承担促纤维化作用; (4)纤维化和肝硬化: 活化的肝星状细胞形成纤维化的细胞外基质(由I型和III型胶原、糖蛋白和蛋白聚糖组成); (5)乙醇滥用一方面引发肠道菌群分类组成的定性和定量改变、粘膜炎症和肠道屏障破坏, 另一方面引起肠道通透性增加, 导致活的病原菌、革兰氏阴性细菌产物和促炎性腔内代谢物转移到血液中, 进一步加重了酒精引起的肝损伤^[33]. 这些机制共同作用导致ALD的发生和发展.

3.2 肠道菌群变化与ALD 先前研究表明^[34], ALD患者主要表现为益生菌含量减少, 以双歧杆菌减少最显著, 而肠球菌、粪肠球菌和大肠埃希氏菌等有害菌含量增加. Bluemel等^[35]首次对乙醇喂养小鼠的整个肠道和肝脏中进行了全面的微生物组分析. 他们的研究表明^[35], 长期服用乙醇会改变回肠和肝脏的细菌 α 多样性, 并导致成分变化, 尤其是回肠, 这在很大程度上是由革兰氏阴性菌的增加所驱动的; 此外, 回肠粘液层和肝脏中的革兰氏阴性菌普雷沃氏菌均增多, 表明在乙醇诱导的肝病中, 细菌移位可能发生在远端胃肠道^[35]. Gu等^[36]研究表明, 在ALD小鼠模型中, 乳酸杆菌和双歧杆菌的数量下降, 回肠中产气荚膜梭菌的数量成比例增加, 盲肠中革兰氏阴性菌变形杆菌、弯曲杆菌和螺杆菌的数量增加. 通过补充鼠李糖乳杆菌颗粒可以减少革兰氏阴性菌的数量,

改善酒精性肝损伤^[36]. Ciocan等^[37]研究表明, 在门水平上, 与非重度AH肝硬化患者相比, 重度AH肝硬化患者粪便中放线菌的丰度更高, 而拟杆菌的丰度更低. 由此可见, 肠道微生物群组成的变化在ALD的病理生理机制中有重中之重的作用.

3.3 肠道菌群及胆汁酸代谢与ALD 胆汁酸对于促进膳食中脂质和脂溶性维生素在肠道中的吸收至关重要, 参与ALD的发病^[38]. 高浓度的胆汁酸可以损伤细胞, 诱导细胞凋亡, 促进肿瘤发生. 胆汁酸的代谢需要肠道菌群的参与, 胆汁酸作用可能是ALD中肠-肝轴变化的重要因素. 胆汁酸作为信号分子并激活特定的核受体如法尼类X受体(farnesoid X receptor, FXR)和膜受体如G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein-coupled bile acid receptor 1, TGR5)从而发挥相应作用^[38]. 肠道FXR缺乏会增加肠道通透性, 加重肝脂肪变性并改变胆汁酸池组成, 导致肝毒性恶化^[38]. 另有研究表明^[39], TGR5缺乏加重了酒精引起的肝损伤, 并引起菌群失调和胆汁酸池重塑. Ciocan等^[37]研究表明, 与非重度AH肝硬化患者相比, 重度AH肝硬化患者的血浆总胆汁酸和总熊去氧胆酸水平较高, 而粪便中含量较低. 另外, 重度AH肝硬化患者显示胆汁酸池的特定变化, 转向更疏水和有毒的胆汁酸种类, 这可能是造成特定微生物群变化的原因^[37]. 反过来, 微生物群也可能通过将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸来改变胆汁酸库, 减少胆汁酸的排泄并损害胆汁酸在肠道中的转化, 导致恶性循环^[37]. 由此可见, 胆汁酸特定受体TGR5、FXR和肠道微生物群胆汁酸代谢都可能是人类酒精诱导肝损伤的靶点, 也可能为ALD治疗的作用靶点.

3.4 肠道菌群调节与ALD的治疗 已经证明在ALD中存在肠道微生物群的变化, 但它们在很大程度上仅仅是结果或原因尚不清楚. 个体对ALD的易感性主要是由肠道菌群驱动的, 特定的肠道微生物群与小鼠和人类对ALD的易感性或抵抗力有关, 因此可以通过调节肠道菌群来预防和管理ALD^[40]. Fan等^[41]研究表明, 蓝莓汁和益生菌(富含婴儿型比菲德氏菌、动物双歧杆菌和嗜酸乳杆菌)联合摄入可通过激活sirtuin 1(SIRT1)改善AFLD的线粒体功能障碍. 益生元是一种微生态制剂, 可作为底物为益生菌提供养料. Wrzosek等^[42]研究发现, 使用益生元果胶治疗人类微生物群相关的酒精喂养小鼠可引起细菌色氨酸代谢产物增加, 这与肝脏损伤的改善有关. 色氨酸代谢产物是AhR的配体, 使用AhR激动剂Ficz[6-formylindolo (3, 2-b) carbazole]也减轻了肝脏病变, 此作用类似于益生元治疗^[42]. Ferrere等^[43]研究发现, 乙醇抵抗小鼠和乙醇敏感小鼠的肠道菌群聚集是不同的: 拟杆菌比例在乙醇敏感小鼠中较低. 在乙醇敏感小鼠中, 果胶治疗以及以乙醇抵抗小鼠为供体进行FMT都可防止脂肪

变性和减轻肝脏炎症, 同时恢复肠道稳态. 因此应用益生菌、益生元、FMT通过靶向肠道微生物群来改善酒精性肝病ALD涉及的AhR通路和SIRT1抗炎机制可被视为ALD的治疗新靶点.

另外, Duan等^[44]研究发现溶细胞素(cytolysin), 一种由粪肠球菌分泌的外毒素, 可导致肝细胞死亡和肝损伤. 他们发现, AH患者粪便中粪肠球菌的数量增加, 且溶细胞素阳性粪肠球菌的存在与AH患者的肝病严重程度和死亡率相关. 粪肠球菌噬菌体可以特异性靶向溶细胞素阳性粪肠球菌, 减轻ALD症状, 这也为ALD的治疗提供了一种精确编辑肠道微生物群的方法^[44].

4 结论

ALD是以肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征, 主要包括NAFLD和ALD, 两者可能病因及发病机制有所不同, 但肠道菌群失调和肠道通透性增加导致肠道细菌结构成分及细菌产物通过肠-肝轴作用于肝脏而在FLD的发生发展中起重要作用. 肠道菌群与FLD的关系是双向的, 不同类型FLD都有肠道微生物组/代谢组的变化, 同时肠道菌群可以通过产生有毒的代谢物或影响胆汁酸代谢而进一步影响FLD的进展.

目前, NAFLD和ALD日益加重的疾病负担正在成为威胁全人类的公共卫生问题. 肠道菌群已成为一个当今研究的热点问题之一, 随着对肠道菌群研究的深入, 在未来FLD的预防和治疗中可以通过胆汁酸特定受体FXR、膜受体如TGR5、AhR通路, 应用益生菌和FMT, 补充益生元以及应用细菌噬菌体靶向消除有害菌等对肠道微生物群进行调控, 以此作为FLD治疗的靶点, 可能为FLD的发病机制研究和临床治疗提供新思路. 同时, 基于肠道菌群和FLD的重要关系, 未来也需要更加深入的研究.

5 参考文献

- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20 [PMID: 28930295 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109]
- 耿妍, 鲁晓岚, 耿燕, 史海涛. 肠道菌群紊乱在大鼠非酒精性脂肪肝中的作用机制. *分子诊断与治疗杂志* 2020; 12: 1626-1630
- Patel R, Mueller M. Alcoholic Liver Disease. *StatPearls* 2021 [PMID: 31536239]
- Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH, Di Palo DM, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32823983 DOI: 10.3390/jcm9082648]
- Zindl J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 493-518 [PMID: 31675482 DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847]
- Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Lombar R, Schnabl B, Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 397-411 [PMID: 29748586 DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z]
- Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95: 13-20 [PMID: 27639584 DOI: 10.1007/s00109-016-1474-4]
- De Munck TJI, Xu P, Verwijs HJA, Masclee AAM, Jonkers D, Verbeek J, Koek GH. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2020; 40: 2906-2916 [PMID: 33037768 DOI: 10.1111/liv.14696]
- Jiang JW, Chen XH, Ren Z, Zheng SS. Gut microbial dysbiosis associates hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18: 19-27 [PMID: 30527903 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.11.002]
- Brandt K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G413-G419 [PMID: 28232456 DOI: 10.1152/ajpgi.00361.2016]
- Hrncir T, Hrncirova L, Kverka M, Hromadka R, Machova V, Trckova E, Kostovcikov K, Kralickova P, Krejs J, Tlaskalova-Hogenova H. Gut Microbiota and NAFLD: Pathogenetic Mechanisms, Microbiota Signatures, and Therapeutic Interventions. *Microorganisms* 2021; 9 [PMID: 33946843 DOI: 10.3390/microorganisms9050957]
- Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1541-1558 [PMID: 30683985 DOI: 10.1007/s00018-019-03011-w]
- Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31349604 DOI: 10.3390/nu11081712]
- Chen X, Zhang Z, Li H, Zhao J, Wei X, Lin W, Zhao X, Jiang A, Yuan J. Endogenous ethanol produced by intestinal bacteria induces mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 2009-2019 [PMID: 32150306 DOI: 10.1111/jgh.15027]
- Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; 70: 711-724 [PMID: 30556145 DOI: 10.1002/hep.30429]
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemliadis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465 [PMID: 18820647 DOI: 10.1038/ng.257]
- Bergheim I, Weber S, Vos M, Krämer S, Volynets V, Kaserouni S, McClain CJ, Bischoff SC. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol* 2008; 48: 983-992 [PMID: 18395289 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.035]
- Ji Y, Yin Y, Sun L, Zhang W. The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut-Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32357561 DOI: 10.3390/ijms21093066]
- Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 375-381 [PMID: 28823367 DOI: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5]
- Monga Kravetz A, Testerman T, Galuppo B, Graf J, Pierpont B, Siebel S, Feinn R, Santoro N. Effect of Gut Microbiota and PNPLA3 rs738409 Variant on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obese Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 [PMID: 32823983 DOI: 10.3390/jcm9082648]

- 32561908 DOI: 10.1210/clinem/dgaa382]
- 22 Behary J, Amorim N, Jiang XT, Raposo A, Gong L, McGovern E, Ibrahim R, Chu F, Stephens C, Jebeili H, Fragomeli V, Koay YC, Jackson M, O'Sullivan J, Weltman M, McCaughan G, El-Omar E, Zekry A. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2021; 12: 187 [PMID: 33420074 DOI: 10.1038/s41467-020-20422-7]
 - 23 Zhang X, Coker OO, Chu ES, Fu K, Lau HCH, Wang YX, Chan AWH, Wei H, Yang X, Sung JY, Yu J. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut* 2021; 70: 761-774 [PMID: 32694178 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319664]
 - 24 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabte F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugier L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
 - 25 Natividad JM, Agus A, Planchais J, Lamas B, Jarry AC, Martin R, Michel ML, Chong-Nguyen C, Roussel R, Straube M, Jegou S, McQuitty C, Le Gall M, da Costa G, Lecomte E, Michaudel C, Modoux M, Glodt J, Bridonneau C, Sovran B, Dupraz L, Bado A, Richard ML, Langella P, Hansel B, Launay JM, Xavier RJ, Duboc H, Sokol H. Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2018; 28: 737-749.e4 [PMID: 30057068 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.001]
 - 26 Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Shalimar, Rana S, Das A, Dattagupta S, Dhiman RK, Chawla YK. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6: e000315 [PMID: 31423319 DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000315]
 - 27 Yan Y, Liu C, Zhao S, Wang X, Wang J, Zhang H, Wang Y, Zhao G. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 attenuates hepatic steatosis and inflammation in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *AMB Express* 2020; 10: 101 [PMID: 32472368 DOI: 10.1186/s13568-020-01038-y]
 - 28 Liang Y, Lin C, Zhang Y, Deng Y, Liu C, Yang Q. Probiotic mixture of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alleviates systemic adiposity and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rats through Gpr109a and the commensal metabolite butyrate. *Inflammopharmacology* 2018; 26: 1051-1055 [PMID: 29633106 DOI: 10.1007/s10787-018-0479-8]
 - 29 Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, Giammaria P, Realì L, Anania F, Nobili V. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1276-1285 [PMID: 24738701 DOI: 10.1111/apt.12758]
 - 30 Chong PL, Laight D, Aspinall RJ, Higginson A, Cummings MH. A randomised placebo controlled trial of VSL#3[®] probiotic on biomarkers of cardiovascular risk and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 144 [PMID: 33794784 DOI: 10.1186/s12876-021-01660-5]
 - 31 Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, Beaton M, Silverman J, Qumosani K, Hramiak I, Hegele R, Joy T, Meddings J, Urquhart B, Harvie R, McKenzie C, Summers K, Reid G, Burton JP, Silverman M. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1055-1065 [PMID: 32618656 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000661]
 - 32 Robinson KE, Shah VH. Pathogenesis and pathways: nonalcoholic fatty liver disease & alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 49 [PMID: 33073044 DOI: 10.21037/tgh.2019.12.05]
 - 33 Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31540133 DOI: 10.3390/ijms20184568]
 - 34 江必武, 石拓, 郭洁, 余琼, 张江春, 杨林, 舒磊, 时昭红. 酒精性肝病患者的肠道菌群与血清炎症因子表达的相关性分析. *广东医学* 2017; 38: 908-911 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2017.06.015]
 - 35 Bluemel S, Wang L, Kuelbs C, Moncera K, Torralba M, Singh H, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal and hepatic microbiota changes associated with chronic ethanol administration in mice. *Gut Microbes* 2020; 11: 265-275 [PMID: 30982395 DOI: 10.1080/19490976.2019.1595300]
 - 36 Gu Z, Wu Y, Wang Y, Sun H, You Y, Piao C, Liu J, Wang Y. *Lactobacillus rhamnosus* Granules Dose-Dependently Balance Intestinal Microbiome Disorders and Ameliorate Chronic Alcohol-Induced Liver Injury. *J Med Food* 2020; 23: 114-124 [PMID: 31747353 DOI: 10.1089/jmf.2018.4357]
 - 37 Ciocan D, Voican CS, Wrzosek L, Hugot C, Rainteau D, Humbert L, Cassard AM, Perlemuter G. Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 961-974 [PMID: 30144108 DOI: 10.1111/apt.14949]
 - 38 Huang M, Kong B, Zhang M, Rizzolo D, Armstrong LE, Schumacher JD, Chow MD, Lee YH, Joseph LB, Stefan M, Zhang L, Guo GL. Enhanced alcoholic liver disease in mice with intestine-specific farnesoid X receptor deficiency. *Lab Invest* 2020; 100: 1158-1168 [PMID: 32404932 DOI: 10.1038/s41374-020-0439-y]
 - 39 Spatz M, Ciocan D, Merlen G, Rainteau D, Humbert L, Gomes-Rochette N, Hugot C, Trainel N, Mercier-Nomé F, Domenichini S, Puchois V, Wrzosek L, Ferrere G, Tordjmann T, Perlemuter G, Cassard AM. Bile acid-receptor TGR5 deficiency worsens liver injury in alcohol-fed mice by inducing intestinal microbiota dysbiosis. *JHEP Rep* 2021; 3: 100230 [PMID: 33665587 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100230]
 - 40 Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Boschat L, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Le Roy T, Lefèvre L, Langelier B, Cailleux F, González-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prévot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gérard P, Perlemuter G. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016; 65: 830-839 [PMID: 26642859 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310585]
 - 41 Fan H, Shen Y, Ren Y, Mou Q, Lin T, Zhu L, Ren T. Combined intake of blueberry juice and probiotics ameliorate mitochondrial dysfunction by activating SIRT1 in alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab (Lond)* 2021; 18: 50 [PMID: 33971886 DOI: 10.1186/s12986-021-00554-3]
 - 42 Wrzosek L, Ciocan D, Hugot C, Spatz M, Dupeux M, Houron C, Lievin-Le Moal V, Puchois V, Ferrere G, Trainel N, Mercier-Nomé F, Durand S, Kroemer G, Voican CS, Emond P, Straube M, Sokol H, Perlemuter G, Cassard AM. Microbiota tryptophan metabolism induces aryl hydrocarbon receptor activation and improves alcohol-induced liver injury. *Gut* 2021; 70: 1299-1308 [PMID: 33004548 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321565]
 - 43 Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D, Humbert L, Hugot C, Gaudin F, Noordine ML, Robert V, Berrebi D, Thomas M, Naveau S, Perlemuter G, Cassard AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815 [PMID: 27890791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.008]
 - 44 Duan Y, Llorente C, Lang S, Brandl K, Chu H, Jiang L, White RC, Clarke TH, Nguyen K, Torralba M, Shao Y, Liu J, Hernandez-Morales A, Lessor L, Rahman IR, Miyamoto Y, Ly M, Gao B, Sun W, Kiesel R, Huttmacher F, Lee S, Ventura-Cots M, Bosques-Padilla F, Verna EC, Abalde JG, Brown RS Jr, Vargas V, Altamirano J, Caballería J, Shawcross DL, Ho SB, Louvet A, Lucey MR, Mathurin P, Garcia-Tsao G, Bataller R, Tu XM, Eckmann L, van



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

Paneth cell与肠道健康

韩怡敏, 高 晗, 华嵘暄, 梁 宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路 欣, 徐敬东

韩怡敏, 首都医科大学2019级口腔医学专业 北京市 100069

高 晗, 徐敬东, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系 北京市 100069

华嵘暄, 首都医科大学2020级临床医学“5+3一体化” 北京市 100069

梁 宸, 首都医科大学2019级临床医学专业 北京市 100069

郭玥昕, 首都医科大学2019级口腔医学专业“5+3一体化” 北京市 100069

尚宏伟, 路欣, 首都医科大学基础医学形态实验教学中心 北京市 100069

韩怡敏, 北京市首都医科大学2019级口腔医学专业学生, 研究方向为消化生理学与临床医学。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.821714056和No.81673671; 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项课题, No.2016YFC1306305。

作者贡献分布: 本文综述由韩怡敏和徐敬东完成; 图片由韩怡敏、华嵘暄、梁宸绘制; 郭玥昕、尚宏伟、路欣负责部分文献搜集、分析与整理; 徐敬东和路欣审核。

通讯作者: 徐敬东, 博士, 副教授, 研究生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系。xujingdong@163.com

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2021-08-30

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-12-08

Paneth cells and intestinal health

Yi-Min Han, Han Gao, Rong-Xuan Hua, Chen Liang, Yue-Xin Guo, Hong-Wei Shang, Xin Lu, Jing-Dong Xu

Yi-Min Han, 2019 Oral Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Han Gao, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Rong-Xuan Hua, 2020 Clinical Medicine of “5+3” Program,

Capital Medical University, Beijing 100069, China

Chen Liang, Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Xin Guo, 2019 Oral Medicine of “5+3” Program, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Wei Shang, Xin Lu, Experimental Teaching Center of Basic Medical Morphology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 821714056 and No. 81673671; National Key Research and Development Plan “Major Chronic Non-communicable Disease Prevention and Control Research” Key Special Project, No. 2016YFC1306305.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Doctor, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, No. 10, West Tou Tiao, Youan Men Wai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2021-07-23

Revised: 2021-08-30

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-12-08

Abstract

Paneth cells (PC) are a group of secretory cells derived from intestinal stem cells (ISC) and colonized in the bottom of the small intestinal crypt. As an important “guardian” of intestinal health, PC can not only secrete a variety of antibacterial peptides and cytokines to regulate intestinal homeostasis and participate in immune responses, but also release growth factors to support the stem cell niche and regulate their proliferation and differentiation. Of particular concern, as a static stem cell pool, PC can acquire a stem cell-like transcriptome after the injury of intestinal tissue so as to promote regeneration and repair the damaged intestinal tissue. Particularly, PC are closely related to a number of diseases that affect intestinal health, such as inflammatory bowel disease (IBD) and colorectal cancer (CRC). The research of biological functions of PC may provide ideas for

the treatment of these diseases. In summary, the role of PC in maintaining intestinal health should not be underestimated.

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

Key Words: Paneth cell; Differentiation; Function; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer

Citation: Han YM, Gao H, Hua RX, Liang C, Guo YX, Shang HW, Lu X, Xu JD. Paneth cells and intestinal health. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1362-1372
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1362.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1362>

摘要

潘氏细胞(paneth cell, PC)是由肠道干细胞(intestinal stem cells, ISC)分化而来并定居于小肠隐窝底部的分泌性细胞, 是肠道健康的重要“守卫者”。PC可分泌多种抗菌肽和细胞因子以调节肠道稳态与免疫反应, 还可以合成分泌多种生长因子维持ISC的生态位, 调控ISC增殖分化, 甚至可作为静态干细胞库, 在肠组织受损时获得干细胞样特性促进组织再生, 从而有助于修复受损的肠组织。此外, PC与一些影响肠道健康的疾病密切相关, 如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC), 对于PC的研究或许可以为这些疾病的治疗提供思路。由此可见, PC功能的正常在维持肠道生理作用中值得高度重视。

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

关键词: 潘氏细胞; 分化; 功能; 炎症性肠病; 结直肠癌

核心提要: 潘氏细胞(paneth cell, PC)是由肠道干细胞分化并定居于小肠隐窝底部的分泌性细胞, 当肠道微环境发生改变时, 可分泌多种抗菌肽和细胞因子以调节肠道稳态、肠道干细胞增殖分化和修复损伤肠组织, 对维持肠道的稳态与健康至关重要。

文献来源: 韩怡敏, 高晗, 华嵘喧, 梁宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东. Paneth cell与肠道健康. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1362-1372
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1362.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1362>

0 引言

潘氏细胞(paneth cell, PC)由肠道干细胞(intestinal stem cells, ISC)分化而来并定居于小肠隐窝底部, 作为一种分泌性细胞在肠道健康与粘液细胞之间的平衡中发挥了不可或缺的作用。PC不仅可以分泌多种抗菌肽调节肠道

稳态与免疫反应, 还可以分泌生长因子以维持肠道干细胞的生态位, 甚至作为静态干细胞库, 参与肠道上皮损伤后的再生, 与一些长久以来困扰医务人员的肠道疾病, 如炎症性肠病和结直肠癌密切相关。本文基于对PC的形态、分化、功能以及与肠道疾病关系的研究进展, 对PC在肠道健康的重要作用予以综述。

1 潘氏细胞生物学特征

1.1 PC的形态与分布 PC最初在1872年由Schwalbe发现, 后在1888年由Josef Paneth完全表征并被描述为富含胞质颗粒的锥形体上皮细胞, 常三五成群聚集于小肠隐窝(即“Lieberkühn隐窝”)底部^[1]。电镜下PC具有分泌型细胞的超微结构特点, 胞质富含内质网、高尔基体以及特征性的顶端聚集圆形分泌颗粒^[2], 颗粒大小和电子密度稍有不同, 在2.9万倍电镜下可看到大多数为细小点状颗粒, 少部分为粗颗粒^[3]。人在妊娠13.5周的结肠和小肠中可明显观察到PC, 而17周后主要局限于小肠^[4]。成人PC主要位于胃十二指肠交界处至回肠瓣, 并向回肠方向增加, 胃中没有PC, 盲肠至横结肠含有少数, 而在乙状结肠或直肠罕见^[5]。但病理情况下, PC可出现在胃和结肠上皮化生部位, 特别值得关注的是PC可出现在前列腺或者尿道等非消化器官, 而这些部位多与细菌感染的适应性反应有关^[1]。

1.2 PC分化 肠上皮细胞的快速更新依赖于隐窝底部ISC的增殖分化, 而现已发现两种ISC: 一种是特异表达Lgr5⁺的隐窝基底柱状干细胞(crypt base columnar stem cell, CBC)(见图1)^[6], 可分裂并产生祖细胞进入过渡扩增(transit-amplifying, TA)区域, TA细胞继续增殖并向上迁移至隐窝-绒毛连接处分化为不同类型细胞: 肠上皮细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞和PC。继而PC向下迁移至隐窝底部, 寿命长达1个月或更长时间, 而其他3种细胞会像“传送带”一样向上移动至绒毛顶端发挥各自的生物学作用, 并最终脱落到肠腔, 平均寿命约4-5天^[2,6,7]; 另一种是特异表达Bmi1⁺的标记滞留细胞(label retaining cells, LRC)(见图1)^[8], 分裂周期较长, 但因Lgr5⁺CBC受损而被激活, 进行快速增殖分化^[9]。

ISC增殖分化为PC的过程受多种信号通路调节, 其中Wnt通路发挥了重要作用。经典Wnt信号通路(见图2)的核心是β-catenin的稳定及其与T细胞转录因子(T cell transcription factor 4, TCF-4)的相互作用^[10,11]。在缺乏Wnt配体(见表1)时, β-catenin可被结肠腺瘤样息肉蛋白(adenomatosis polyposis coli, APC)、GSK-3β、Axin, DVL和CK1形成的APC复合体磷酸化, 继而经泛素化并被蛋白酶体降解失去活性^[12,13]。Wnt信号减少的Tcf7L2^{-/-}小鼠小肠绒毛和上皮细胞数量减少, 存活率

表 1 Wnt配体与Notch配体来源比较

Ligand		参考文献	
Wnt配体	上皮来源	Wnt3	[27]
		Wnt3a	[27]
		Wnt9b	[28]
		Wnt6	[29]
	间质来源	Wnt5a	[30]
		Wnt5b	[29]
		Wnt4	[29]
		Wnt2b	[29]
Notch配体	上皮来源	Dll1	[23,31,32]
		Jagged1	[31]
		Jagged2	[31]
		Dll4	[23,31,32]

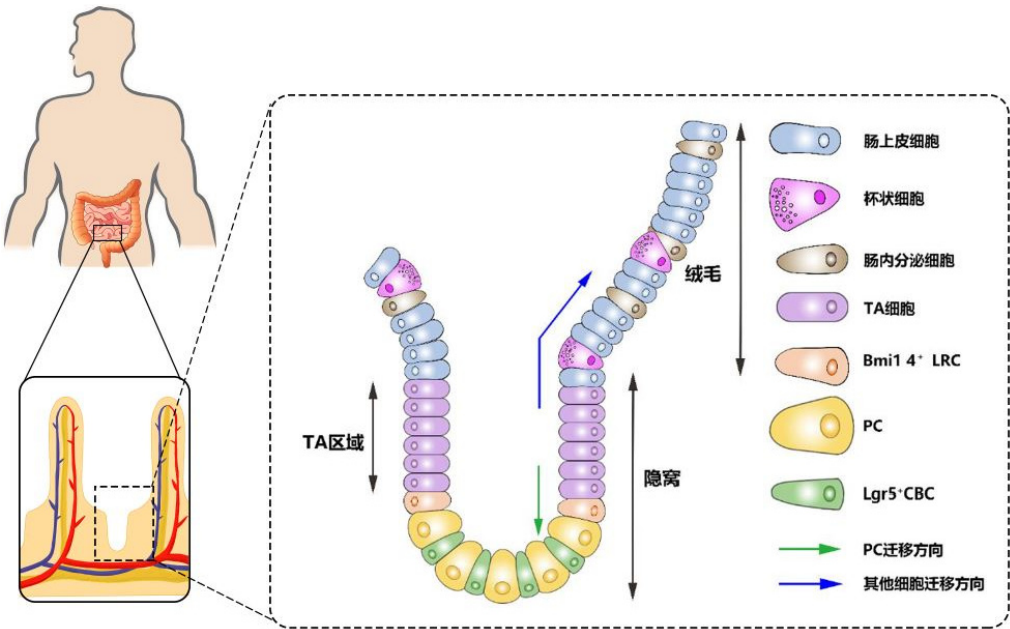


图 1 肠上皮分化示意图. 肠上皮不断由ISC增殖分化进行补充, ISC分裂产生的祖细胞进入TA区域, 继续增殖并向上迁移至隐窝-绒毛连接处, 分化为四种细胞类型, PC向下迁移到隐窝底部, 而其他细胞则向上移动到绒毛顶端. ISC: 肠道干细胞; TA: 过渡扩增; PC: 潘氏细胞.

显著降低^[14]. 而当Wnt配体与Wnt受体FZD或LRP5/6结合时^[13], 可抑制APC复合体对 β -catenin磷酸化作用, 从而 β -catenin可移入细胞核与TCF-4相互作用后调控下游靶基因的表达^[10,11,13]. 与PC分化相关的下游靶基因有: *Cdx1*^[15]、*Math1*^[16]、*c-Myc*^[17]、*Sox9*^[18]、*EphB2*、*EphB3*^[19]、*Rac1*^[20]. 研究发现隐窝中*Cdx1*和绒毛中*Cdx2*的相对表达在诱导肠上皮细胞分化中发挥了重要作用^[15,18], 与受 β -catenin-TCF4复合体直接调控的*Cdx1*不同的是, *Cdx2*受*Sox9*的调控, *Sox9*可通过抑制成熟绒毛细胞中*Cdx2*和*Muc2*的表达来间接抑制分化过程^[18]. *Math1*和*Rac1*可调控肠上皮细胞分化但均不影响细胞增殖, 通过对*Math1*^{-/-}小鼠的研究表明PC、杯状细胞和肠内分泌细胞的分化

取决于*Math-1*^[16]; *Rac1*突变则会抑制肠上皮分化和其沿隐窝-绒毛的迁移^[20]. 有研究表明*EphB2*^{-/-}/*EphB3*^{-/-}小鼠的肠道增殖区域和分化区域混杂在一起, 在*EphB3*^{-/-}的成年鼠中, PC未遵循向下的迁移路径而是沿隐窝和绒毛散布, 导致肠道原有细胞分布发生紊乱^[19], 由此可见, *Ephb2*和*Ephb3*对于PC在隐窝底部的定位发挥关键作用. 此外, Wnt信号还可直接影响丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的活性, MAPK具有调节谱系分化和使PC成熟的作用, 当MAPK受损时, 只有未成熟的PC存在. MAPK也可以通过TCF-4间接影响Wnt信号^[21,22]. 由此可见, PC的分化成熟直接或间接地依赖于Wnt通路.

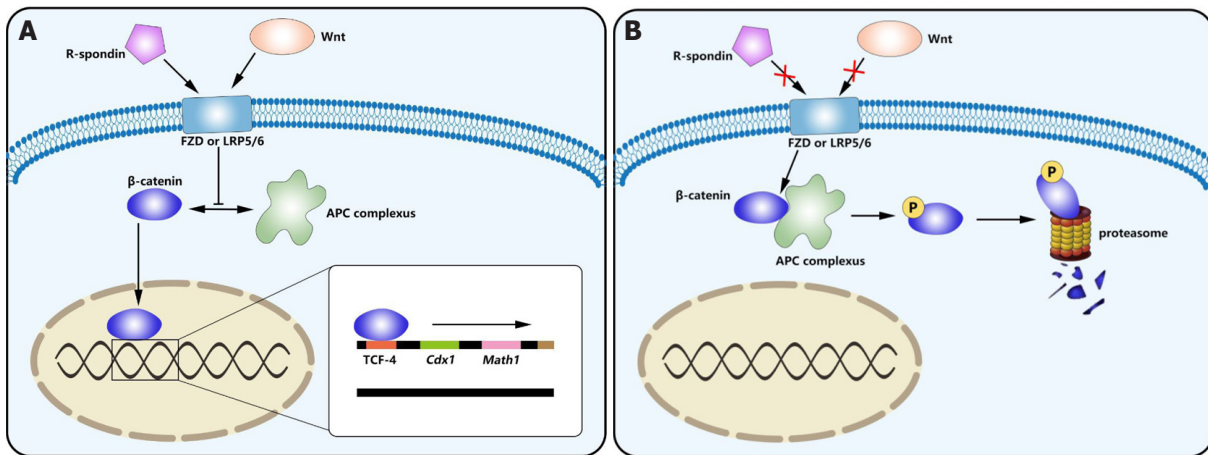


图 2 Wnt信号传导通路介导肠道干细胞增殖分化为潘氏细胞的示意图. A: Wnt配体与Wnt受体FZD或LRP5/6结合时, 在R-spondin参与下, 抑制APC复合体对 β -catenin磷酸化作用, 使 β -catenin进入细胞核与T细胞转录因子(TCF-4)相互作用以调控下游靶基因的表达, 包括*Cdx1*、*Math1*、*c-MYC*、*SOX9*、*EphB2*、*EphB3*、*Rac1*以及编码基质金属蛋白酶MMP-7和 α -防御素的基因; B: 当缺乏Wnt配体时, 由APC、GSK-3 β 、AXIN、DVL和CK1等组成的APC复合体使 β -catenin磷酸化后经泛素化被蛋白酶体降解, 导致下游靶基因调控表达受到影响. APC: 结肠腺瘤样息肉蛋白.

Notch信号通路在调节ISC和祖细胞的增殖和分化, 促进向吸收性细胞而非分泌性细胞的分化中发挥重要的作用. Notch受体及其配体属于Delta/Serrate/Lag-2(DSL)家族, 与Wnt信号传导不同, Notch信号是通过相邻细胞表面的Notch配体(表1)与受体相互作用进行传导^[23]. 有实验证明给予Notch通路抑制剂DBZ的Lgr5-GFP小鼠发生CBC凋亡和类器官萌生的效率降低, 且肠道隐窝中出现共表达杯状细胞和PC标志物的“中间细胞”, 超微结构分析发现DBZ处理后肠道缺乏正常的具有分泌颗粒的PC, 表明Notch信号可能在决定祖细胞是向杯状细胞还是PC分化和维持成熟PC的分化状态中发挥重要的作用, 但具体的机制尚不明确^[24]. 关于Notch信号通路是如何影响祖细胞分化方向的, VanDussen等^[24]认为Notch信号通过抑制*Atoh1*表达来诱导CBC分化为吸收性肠上皮细胞, 但Jensen等发现^[25]*HES-1*^{-/-}小鼠分泌粘液, 和肠内分泌细胞的数量均增加, 但肠上皮细胞数量却减少, 并通过对编码bHLH转录激活因子的RT-PCR分析证明Notch-HES1通路抑制*Math-1*的表达而影响CBC分化方向. 通过对可表达Notch受体的*Tcf-4*^{-/-}小鼠的研究, 发现在*Tcf-4*^{-/-}和Notch激活情况下, 小鼠出生时死亡, 隐窝区域没有发生任何分裂增殖, 但仅*Tcf-4*^{-/-}时不影响杯状细胞的分化, 表明Notch信号对杯状细胞分化的影响与Wnt信号无关, 而隐窝的增殖依赖于Notch/Wnt/Tcf4共同作用^[26]. 鉴于Notch和Wnt信号通路之间存在相互作用, 使得肠上皮细胞分化成熟的作用机制繁杂, 因此有待进一步的研究.

2 潘氏细胞功能

2.1 分泌多种抗菌肽和细胞因子调节肠道稳态与免疫

反应 成熟PC顶端有丰富的嗜酸性颗粒, 通过免疫组化实验发现其中包含由PC分泌的多种抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP): α -防御素(α -defense)、溶菌酶C(lysozyme C)、胰蛋白酶、再生胰岛衍生蛋白3 α (REG3 α)、人分泌型磷脂酶A2(Phospholipase A2, sPLA2)以及与宿主防御相关的RNases, 如小鼠血管生成素(Angiopoietin 4, Ang4)等. 这些AMP和PC分泌的细胞因子IL17^[33]、TNF^[34]共同作用, 调节肠道微生物稳态和免疫应答, 维持肠道微环境的稳态.

在AMP中最引人关注的是 α -防御素, 在人类和其他哺乳动物的PC和中性粒细胞中高表达, 在小鼠中被称为隐蛋白肽(cryptdins)^[35]. 人PC分泌的 α -防御素主要有两种: HD-5和HD-6^[36]. HD-5是富含半胱氨酸的阳离子肽, 可与带负电荷的细菌细胞膜结合, 像“打孔”一样以二聚体形式插入细胞膜形成跨膜的离子通道, 增加细胞膜通透性, 使细菌内容物流出而死亡^[37], 对革兰阳性菌的抵抗作用要强于革兰阴性菌^[36,38]. 有研究发现HD-5转基因小鼠对鼠伤寒沙门氏菌产生明显抗性, 从而证明了HD-5不仅可维持正常肠道菌群的组成, 又可保护肠道菌群不受入侵者的侵袭^[39,40]. 与HD-5的直接抗菌作用不同, HD-6不直接杀死细菌, 而是与细菌表面蛋白结合, 经相应配体识别后发生自组装并形成围绕和缠结细菌的纤维网络结构, 抑制细菌的运动而发挥保护肠道作用^[41].

在PC中, 人HD-5以未成熟形式储存在分泌颗粒中, 分泌后需经过水解才具有活性^[42]. 但水解过程在小鼠和人之间存在显著差异: 小鼠PC可表达一种蛋白酶-基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 7, MMP-7), 不仅对HD-5水解过程至关重要, 而且其裂解位点的突变会影响

翻译后加工, 产生cryptidins 1/2/3/5/6等多态同工型^[43]; 而人PC中未检测到MMP-7^[43], 但通过将体外重组未成熟HD-5与牛胰蛋白酶孵育, 对产物进行AU-PAGE和质谱分析, 鉴定产物为成熟HD-5, 从而提出了参与人类HD-5蛋白质加工的酶可能是丝氨酸蛋白酶^[44]. 进一步研究发现未成熟HD-5与回肠组织来源的纯化胰蛋白酶在体外孵育后可被水解为成熟HD-5, 体内则发现胰蛋白酶与HD5共存于人末端回肠隐窝底部的PC中, 推测胰蛋白酶可能参与了未成熟HD-5的水解加工过程^[44]. 经过水解成熟的HD-5具有较强抗菌活性, 但未成熟HD-5也具有一定抗菌活性, 尤其是针对李斯特菌, 两者抗菌活性的差异提示: 蛋白水解过程可能是使单一基因产物的抗菌活性多样化的一种机制^[44].

除了 α -防御素, 首个被发现在PC中表达的AMP-lysozyme C是一种专门水解肽聚糖的糖苷酶^[45], 不同于人类只有一种编码lysozyme C的基因, 小鼠中有两种基因分别编码lysozyme P和lysozyme M, 在PC和白细胞中选择性表达. 通过对LysM^{-/-}小鼠的研究发现lysozyme M可抑制肽聚糖在组织中积累, 从而避免细菌细胞壁抗原持续存在而导致慢性炎症反应^[46], 推测lysozyme P在肠道组织可能发挥同样作用, 但有待进一步研究证实. 另外, PC还可分泌REG3 α 、sPLA2和Ang4等. 人源REG3 α 和鼠源REG3 γ 45可通过Toll样受体(toll-like receptor, TLR)在PC中被大量诱导表达^[47-50], 经胰蛋白酶加工成熟后激活结合肽聚糖的能力, 与细菌细胞壁的肽聚糖结合, 发挥抗菌作用^[48,51,52]; sPLA2可催化细菌细胞膜磷脂酰乙醇胺和磷脂酰甘油的甘油骨架sn-2处的酯键断裂从而发挥抗菌作用, 尤其针对革兰阳性菌^[53-55]; 小鼠Ang4属于具有抗菌和抗病毒活性的RNase亚家族^[56], 除具有核糖核酸溶解活性及抗菌作用外^[57], 还具有取决于核糖核酸溶解活性的血管生成活性, 该功能或可解释无菌成年小鼠已停止发育的肠道绒毛毛细血管网络在细菌定殖后可被重新启动, 继续发育^[58,59], 或许也可为今后心血管疾病研究提供一些新思路.

2.2 分泌生长因子维持肠道干细胞生态位 肠上皮细胞的不断更新对于肠道健康是不可或缺的, 而ISC在其中扮演了至关重要的角色. ISC的稳态、增殖和分化需要受到多种细胞、因子和信号通路的共同调节, 如Notch、Wnt、BMP、EPH/ephrin、Hippo、Hedgehog等信号通路^[60], 其中PC作为Lgr5⁺CBC的“邻居”发挥了重要作用, 隐窝PC缺失的Gfi1^{-/-}、CR2-tox176、Sox9^{-/-}小鼠CBC的数目也会减少^[7]. 此外, 有研究从单个Lgr5^{hi}CBC的短期和长期克隆追踪数据发现CBC每隔24小时进行对称分裂使其数量翻倍, 其子细胞争夺“生存空间”^[61], 故CBC总是穿插在PC之间, 尽可能增加与PC的接触面

积^[7].

除PC分泌的AMP对维持CBC生长发育的环境发挥作用外, 基因表达谱分析还显示PC可产生大量表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、TGF- α 、Wnt3和Notch配体Dil4等^[7]关键因子来维持CBC稳态. 后来也有研究发现PC还可分泌Notch配体Dil1, 与ISC上的Notch受体Notch1和Notch2结合, 调节ISC增殖分化^[32]. 尽管PC来源的Wnt3对于体外肠类器官的培养是必不可少的, 但对于维持肠道稳态却显得不是那么重要, 因为间充质来源的Wnt配体可以进行补充^[62,63]. 在Wnt介导的ISC增殖分化中, Lgr4/5配体R-spondin可作为Wnt激动剂, 通过LGR依赖性机制增强Wnt信号传导^[64], 但也有研究认为R-spondin不仅发挥了激动作用, 而且与Wnt一起协调PC增殖, 当其缺乏时Wnt无法单独诱导ISC自我更新和体内扩增^[63,65]. EGF是体外类器官培养的 necessary 成分, Basak等^[22,66]通过PathScan阵列分析发现EGF是经MAPK/ERK信号通路调控ISC的增殖和肠道的生长, 抑制EGF受体功能不利于肠道隐窝受损后的恢复, 且发现在类器官中阻断EGF或MAPK信号通路会导致ISC的增殖受到抑制并诱导向肠内分泌细胞系的分化. 但PC不足以提供ISC增殖所需的全部EGF, 最近已有研究表明肠成纤维细胞来源的细胞外囊泡中携带EGF家族成员, 如双调蛋白(amphiregulin), 对于维持ISC生态位发挥重要作用^[67].

近年来研究发现受食物热量限制的小鼠PC中mTORC1信号传导受抑制, 进而使Bst1表达增加, 表达产物Bst1可作为一种胞外酶将NAD⁺转化为环状ADP核糖(cyclic ADP ribose, cADPR), cADPR是一种旁分泌因子, 可通过核苷转运蛋白进入ISC以激活钙信号传导并促进ISC增殖^[68]; PC还可通过糖酵解提供乳酸给邻近的Lgr5⁺CBC, 维持Lgr5⁺CBC增强的线粒体氧化磷酸化, 进而通过线粒体来源的ROS信号激活p38MAPK活化, 促进Lgr5⁺CBC的分化^[69]. 此外, L-精氨酸可以使PC分泌的Wnt3a增加, 进而通过Wnt3a激活的途径间接刺激ISC增殖^[70].

2.3 作为静态干细胞库PC参与上皮损伤后修复再生 除了充当肠道菌群调节剂和维持干细胞生态位, PC还可以作为静态干细胞库参与上皮损伤后修复. Yu等人^[71]通过给Lyz1^{-/-}小鼠全身进行 γ 辐照, 发现辐照激活了Notch途径, 导致Notch靶基因Hes1、Irf74、Dtx4、Creb1和Adam17的mRNA水平显著增加并在PC中表达NICD(Notch intracellular domain), 诱导成熟PC去分化, 获得Axin2、Lgr5、Ascl2、Olfm4干细胞样转录组, 拥有短暂增殖和再分化能力来修复损伤组织^[71], 该作用对于肠道的炎性损伤具有非常重要的意义. 另有研究发现小鼠在DSS诱导

的小肠急性炎症之后Lgr5⁺CBC急剧减少, 但成熟的PC则可通过SCF/c-Kit信号轴的激活诱导重新进入细胞周期, 通过PI3K/Akt激活和GSK3 β 抑制作用来增强Wnt途径, 获得干细胞样特性促进组织再生, 从而有助于修复受损的肠组织并使其再生^[72]。由于*Hes1*是Wnt信号通路靶基因, *Notch1*是Wnt途径的激活剂^[73]以及GSK3 β 抑制的多效性作用, 故猜测PC在去分化过程中可能存在多种信号传导途径的激活与协同作用^[72]。由此可见, 对于PC细胞的研究有助于对一些疾病的治疗提供新的思路和靶点。

3 PC与消化道疾病

肠道健康不仅仅是我们肉眼所见的没有疾病存在, 还应包括肠道的结构和功能的正常, 具有细长绒毛和短隐窝以及固有黏膜层中有数量丰富的炎症细胞, 具有含较高浓度的抗菌肽、抗体和消化酶的保护屏障-黏液层, 且肠道微生物群落保持生态平衡, 具有种类多样性和功能多样性。而如今包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、结直肠癌等在内的肠道健康问题引起医护人员高度关注, 已有不少研究表明PC与这些威胁肠道健康的消化道疾病密切相关。

3.1 PC与炎症性肠病 有研究认为IBD作为一种免疫介导的疾病, 可累及各段消化道的非特异性、容易反复发作的肠道炎症性疾病。作为IBD的其中一种, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是结肠黏膜层和黏膜下层连续性炎症, 疾病主要局限于结肠和直肠^[74,75], 属于结直肠癌的癌前病变^[76]。UC发病高峰年龄为20-49岁, 预计中国已有近58万患者, 而UC的发病机理, 现猜测与PC化生(paneth cells metaplastic, PCM)有关^[77,78]。最新研究发现^[79], UC患者化生的PC在异位分泌溶菌酶, 溶菌酶含量增加一方面可增强肠道抗菌作用, 但另一方面也会加剧炎症反应, 导致UC发生。

同样属于IBD的克罗恩病(Crohn's disease, CD)可累及全消化道, 为非连续性全层炎症, 最常累及部位为末端回肠、结肠和肛周^[74,75]。CD发病高峰年龄为18-35岁, 预计中国已有近17万患者。腹痛、腹泻是其最常见的症状, 严重时会有肠梗阻、肠穿孔, 甚至癌变发生。关于其发病机理, 目前普遍认为是由基因与微环境相互作用所引起^[80]。最早鉴定出的CD易感基因之一是与免疫应答相关的*Nod2*, 其表达产物主要位于PC^[81], 可识别结合细菌胞壁酰二肽介导免疫应答^[82]。*Nod2*^{-/-}小鼠PC中的cryptdins水平降低且杀灭肝螺杆菌和李斯特菌能力下降^[83,84]。此外, 还有基因可影响正常Wnt通路从而减少 α -defense的表达而引起CD^[35, 85], 如*TCF7L2*编码产物Tcf-4蛋白在Wnt/ β -catenin/Tcf-4信号通路中可作为转录

因子控制MMP-7和 α -defense的表达^[86], 突变后会导致HD-5和HD-6的表达降低增加患病风险^[87]。还有一些基因与PC分泌途径的功能障碍有关, 这些缺陷可能导致AMP表达降低或其他免疫异常, 从而增加CD的风险。如*Kcnn4*^[88], 编码钙激活通道KCa3.1, 其活性降低会减少PC颗粒的分泌、 α -defense释放^[89]; 编码内质网应激反应的关键成分的*Xbp1*对于PC是必不可少的, 研究发现*Xbp1*^{-/-}的小鼠出现内质网应激, 进入内质网的未折叠蛋白量与内质网加工蛋白质的能力失衡, 导致蛋白质合成速度减慢, 诱发细胞凋亡、焦亡、自噬^[90]。和自噬相关的*ATG16L1*与CD的发生也是密切相关^[91,92], C57小鼠*ATG16L1*^{-/-}突变将导致PC分泌颗粒减少^[93]。除了上述基因对于CD发生的影响外, 肠道微环境因素也可通过影响PC的功能进而增加CD发病风险, 如吸烟所致的AMP生成减少^[94,95]、急性抗生素治疗降低PC溶菌酶和Reg3g的蛋白质水平以及HD-5的mRNA水平^[96]、维生素D缺乏所引起的肠道共生菌群紊乱等^[97,98]。另外, 微生物^[99]甚至病毒^[100]与PC之间的相互作用对于CD发生也是至关重要的。

3.2 PC与结直肠癌 随着饮食习惯改变、生活节奏加快, 结直肠癌(colorectal cancer cell, CRC)的死亡率升高且出现年轻化, 引起广大医务工作者关注。并有不少研究表明CRC与PCM相关, 早在1967年就已发现结肠肿瘤中存在PC^[101]且在后续研究中PC检测率从0.2%到39%不等^[1]。有研究发现结肠肿瘤细胞包含大量的异型PC和杯状细胞, 还发现了一种既含PC颗粒又含嗜碱性粘蛋白“混合”的Paneth杯状细胞, 提示可能是结肠干细胞分化不良的一种反映, 与细胞快速更新有关^[3]。随着研究不断深入, Wada等^[102]从K-ras突变频率和微卫星标记杂合性丧失的角度研究了PCM对右结肠黏膜的影响。结果显示PCM区域K-ras突变频率明显高于正常组织, 微卫星标记杂合性丧失的标记物LOH-MS检出率明显高于空白对照组, 提示PCM区域存在与CRC相关的基因异常, 从而认为PCM是结肠粘膜癌变的原因之一^[102-105]。

Wnt信号通路与CRC的发生是密切相关的。通过对CRC细胞的研究, 发现作为 β -catenin/TCF-4所驱动的靶基因*c-Myc*可以直接抑制*p21*^{CIP1/WAF1}启动子, 从而阻断了细胞周期抑制剂*p21*^{CIP1/WAF1}的表达, 导致CRC细胞异常增殖^[17]。有报道80%以上的散发性CRC都出现了*APC*突变, *APC*突变可通过抑制 β -catenin被蛋白酶体降解间接促进Wnt信号通路的激活^[106]。此外, 一些与Wnt受体相关基因*Rnf43*和*Znrf3*的突变也与肿瘤的发生相关。通过原位杂交和RT-PCR发现CBC细胞可表达*Rnf43*和*Znrf3*, 而流式细胞分析证实*Rnf43*和*Znrf3*的表达产物可使FZD泛素化, 通过减少CBC细胞膜表面FZD数量而抑制Wnt

信号传导, 发生突变时则使Wnt信号通路过度激活从而引发肿瘤, 可能与Apc突变致癌机制不同, Rnf43、Znrf3突变引起的肿瘤依赖于Wnt信号^[107]。总之, Wnt信号通路激活受多种因素和环节的影响, 研究证实高脂、低钙、低维生素D3喂养的小鼠PC发生了异位表达, 而Fzd5、EphB2的表达升高, Wnt信号通路增强, 与散发性肠癌有一定相关性^[108]。

上述提到的这些研究中可以为治疗或诊断IBD、CRC等消化道疾病以及评估肠道肿瘤的风险提供一些思路和方法, 但对于IBD、CRC的病因和治疗方法依然所知有限, 尤其是相关分子机制的研究, 或许可以成为未来的研究方向。

4 结论

综上所述, 潘氏细胞并非只是一种位于小肠隐窝底部的分泌性细胞如此简单, 它在肠道健康与平衡中发挥的作用是不可小觑的, 是肠道健康的“守卫者”。PC是在肠道干细胞在多种信号的作用下分化而来的, 可以分泌多种抗菌肽和因子以维持肠道干细胞的稳态、调控干细胞的增殖分化, 在调节肠道稳态与免疫反应中发挥重要作用。当肠道上皮受到损伤时, PC又可以化身为静态干细胞库, 参与肠道上皮损伤后的再生。由此可见, 对于PC的研究为IBD和CRC的发生与治疗提供新的靶点。

5 参考文献

- Singh R, Balasubramanian I, Zhang L, Gao N. Metaplastic Paneth Cells in Extra-Intestinal Mucosal Niche Indicate a Link to Microbiome and Inflammation. *Front Physiol* 2020; 11: 280 [PMID: 32296343 DOI: 10.3389/fphys.2020.00280]
- Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
- Shousha S. Paneth cell-rich papillary adenocarcinoma and a mucoid adenocarcinoma occurring synchronously in colon: a light and electron microscopic study. *Histopathology* 1979; 3: 489-501 [PMID: 229073 DOI: 10.1111/j.1365-2559.1979.tb03030.x]
- Mallow EB, Harris A, Salzman N, Russell JP, DeBerardinis RJ, Ruchelli E, Bevins CL. Human enteric defensins. Gene structure and developmental expression. *J Biol Chem* 1996; 271: 4038-4045 [PMID: 8626737 DOI: 10.1074/jbc.271.8.4038]
- Creamer B. Paneth-cell function. *Lancet* 1967; 1: 314-316 [PMID: 4163516 DOI: 10.1016/s0140-6736(67)91245-7]
- Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449: 1003-1007 [PMID: 17934449 DOI: 10.1038/nature06196]
- Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature* 2011; 469: 415-418 [PMID: 21113151 DOI: 10.1038/nature09637]
- Li L, Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science* 2010; 327: 542-545 [PMID: 20110496

- DOI: 10.1126/science.1180794]
- Scoville DH, Sato T, He XC, Li L. Current view: intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology* 2008; 134: 849-864 [PMID: 18325394 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.079]
- Behrens J, von Kries JP, Kühl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier W. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* 1996; 382: 638-642 [PMID: 8757136 DOI: 10.1038/382638a0]
- Molenaar M, van de Wetering M, Oosterwegel M, Peterson-Maduro J, Godsave S, Korinek V, Roose J, Destree O, Clevers H. XTcf-3 transcription factor mediates beta-catenin-induced axis formation in *Xenopus* embryos. *Cell* 1996; 86: 391-399 [PMID: 8756721 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80112-9]
- Behrens J, Jerchow BA, Würtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, Kühl M, Wedlich D, Birchmeier W. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science* 1998; 280: 596-599 [PMID: 9554852 DOI: 10.1126/science.280.5363.596]
- Gracz AD, Magness ST. Defining hierarchies of stemness in the intestine: evidence from biomarkers and regulatory pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G260-G273 [PMID: 24924746 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2014]
- Korinek V, Barker N, Moerer P, van Donselaar E, Huls G, Peters PJ, Clevers H. Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nat Genet* 1998; 19: 379-383 [PMID: 9697701 DOI: 10.1038/1270]
- Silberg DG, Swain GP, Suh ER, Traber PG. Cdx1 and cdx2 expression during intestinal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 961-971 [PMID: 11040183 DOI: 10.1053/gast.2000.18142]
- Yang Q, Bermingham NA, Finegold MJ, Zoghbi HY. Requirement of Math1 for secretory cell lineage commitment in the mouse intestine. *Science* 2001; 294: 2155-2158 [PMID: 11739954 DOI: 10.1126/science.1065718]
- van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, van der Horn K, Battle E, Coudreuse D, Haramis AP, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 2002; 111: 241-250 [PMID: 12408868 DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01014-0]
- Blache P, van de Wetering M, Dulic I, Domon C, Berta P, Freund JN, Clevers H, Jay P. SOX9 is an intestine crypt transcription factor, is regulated by the Wnt pathway, and represses the CDX2 and MUC2 genes. *J Cell Biol* 2004; 166: 37-47 [PMID: 15240568 DOI: 10.1083/jcb.200311021]
- Battle E, Henderson JT, Beghtel H, van den Born MM, Sancho E, Huls G, Meeldijk J, Robertson J, van de Wetering M, Pawson T, Clevers H. Beta-catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* 2002; 111: 251-263 [PMID: 12408869 DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01015-2]
- Stappenbeck TS, Gordon JL. Rac1 mutations produce aberrant epithelial differentiation in the developing and adult mouse small intestine. *Development* 2000; 127: 2629-2642 [PMID: 10821761]
- Kabiri Z, Greicius G, Zaribafzadeh H, Hemmerich A, Counter CM, Virshup DM. Wnt signaling suppresses MAPK-driven proliferation of intestinal stem cells. *J Clin Invest* 2018; 128: 3806-3812 [PMID: 30059017 DOI: 10.1172/JCI99325]
- Cray P, Sheahan BJ, Dekaney CM. Secretory Sorcery: Paneth Cell Control of Intestinal Repair and Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34153524 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.06.006]
- Noah TK, Shroyer NF. Notch in the intestine: regulation of homeostasis and pathogenesis. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 263-288 [PMID: 23190077 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183741]

- 24 VanDussen KL, Carulli AJ, Keeley TM, Patel SR, Puthoff BJ, Magness ST, Tran IT, Maillard I, Siebel C, Kolterud Å, Grosse AS, Gumucio DL, Ernst SA, Tsai YH, Dempsey PJ, Samuelson LC. Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells. *Development* 2012; 139: 488-497 [PMID: 22190634 DOI: 10.1242/dev.070763]
- 25 Jensen J, Pedersen EE, Galante P, Hald J, Heller RS, Ishibashi M, Kageyama R, Guillemot F, Serup P, Madsen OD. Control of endodermal endocrine development by Hes-1. *Nat Genet* 2000; 24: 36-44 [PMID: 10615124 DOI: 10.1038/71657]
- 26 Fre S, Pallavi SK, Huyghe M, Laé M, Janssen KP, Robine S, Artavanis-Tsakonas S, Louvard D. Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6309-6314 [PMID: 19251639 DOI: 10.1073/pnas.0900427106]
- 27 Roelink H, Nusse R. Expression of two members of the Wnt family during mouse development--restricted temporal and spatial patterns in the developing neural tube. *Genes Dev* 1991; 5: 381-388 [PMID: 2001840 DOI: 10.1101/gad.5.3.381]
- 28 Gregorieff A, Pinto D, Begthel H, Destree O, Kielman M, Clevers H. Expression pattern of Wnt signaling components in the adult intestine. *Gastroenterology* 2005; 129: 626-638 [PMID: 16083717 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.06.007]
- 29 Gavin BJ, McMahon JA, McMahon AP. Expression of multiple novel Wnt-1/int-1-related genes during fetal and adult mouse development. *Genes Dev* 1990; 4: 2319-2332 [PMID: 2279700 DOI: 10.1101/gad.4.12b.2319]
- 30 Topol L, Jiang X, Choi H, Garrett-Beal L, Carolan PJ, Yang Y. Wnt-5a inhibits the canonical Wnt pathway by promoting GSK-3-independent beta-catenin degradation. *J Cell Biol* 2003; 162: 899-908 [PMID: 12952940 DOI: 10.1083/jcb.200303158]
- 31 Schröder N, Gossler A. Expression of Notch pathway components in fetal and adult mouse small intestine. *Gene Expr Patterns* 2002; 2: 247-250 [PMID: 12617809 DOI: 10.1016/s1567-133x(02)00060-1]
- 32 Carulli AJ, Keeley TM, Demitrack ES, Chung J, Maillard I, Samuelson LC. Notch receptor regulation of intestinal stem cell homeostasis and crypt regeneration. *Dev Biol* 2015; 402: 98-108 [PMID: 25835502 DOI: 10.1016/j.ydbio.2015.03.012]
- 33 Takahashi N, Vanlaere I, de Rycke R, Cauwels A, Joosten LA, Lubberts E, van den Berg WB, Libert C. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J Exp Med* 2008; 205: 1755-1761 [PMID: 18663129 DOI: 10.1084/jem.20080588]
- 34 Tan X, Hsueh W, Gonzalez-Crussi F. Cellular localization of tumor necrosis factor (TNF)-alpha transcripts in normal bowel and in necrotizing enterocolitis. TNF gene expression by Paneth cells, intestinal eosinophils, and macrophages. *Am J Pathol* 1993; 142: 1858-1865 [PMID: 8506954]
- 35 Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 710-720 [PMID: 12949495 DOI: 10.1038/nri1180]
- 36 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]
- 37 Hemshekhar M, Anaparti V, Mookherjee N. Functions of Cationic Host Defense Peptides in Immunity. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; 9 [PMID: 27384571 DOI: 10.3390/ph9030040]
- 38 Wanniarachchi YA, Kaczmarek P, Wan A, Nolan EM. Human defensin 5 disulfide array mutants: disulfide bond deletion attenuates antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry* 2011; 50: 8005-8017 [PMID: 21861459 DOI: 10.1021/bi201043j]
- 39 Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, Tegatz P, Barman M, Hayward M, Eastwood D, Stoel M, Zhou Y, Sodergren E, Weinstock GM, Bevins CL, Williams CB, Bos NA. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-83 [PMID: 19855381 DOI: 10.1038/ni.1825]
- 40 Salzman NH, Ghosh D, Huttner KM, Paterson Y, Bevins CL. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature* 2003; 422: 522-526 [PMID: 12660734 DOI: 10.1038/nature01520]
- 41 Chu H, Pazgier M, Jung G, Nuccio SP, Castillo PA, de Jong MF, Winter MG, Winter SE, Wehkamp J, Shen B, Salzman NH, Underwood MA, Tsois RM, Young GM, Lu W, Lehrer RI, Bäuml AJ, Bevins CL. Human α -defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science* 2012; 337: 477-481 [PMID: 22722251 DOI: 10.1126/science.1218831]
- 42 Cunliffe RN, Rose FR, Keyte J, Abberley L, Chan WC, Mahida YR. Human defensin 5 is stored in precursor form in normal Paneth cells and is expressed by some villous epithelial cells and by metaplastic Paneth cells in the colon in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 176-185 [PMID: 11156637 DOI: 10.1136/gut.48.2.176]
- 43 Wilson CL, Ouellette AJ, Satchell DP, Ayabe T, López-Boado YS, Stratman JL, Hultgren SJ, Matrisian LM, Parks WC. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science* 1999; 286: 113-117 [PMID: 10506557 DOI: 10.1126/science.286.5437.113]
- 44 Ghosh D, Porter E, Shen B, Lee SK, Wilk D, Drazba J, Yadav SP, Crabb JW, Ganz T, Bevins CL. Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5. *Nat Immunol* 2002; 3: 583-590 [PMID: 12021776 DOI: 10.1038/ni797]
- 45 Porter EM, Bevins CL, Ghosh D, Ganz T. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 156-170 [PMID: 11846026 DOI: 10.1007/s00018-002-8412-z]
- 46 Ganz T, Gabayan V, Liao HI, Liu L, Oren A, Graf T, Cole AM. Increased inflammation in lysozyme M-deficient mice in response to *Micrococcus luteus* and its peptidoglycan. *Blood* 2003; 101: 2388-2392 [PMID: 12411294 DOI: 10.1182/blood-2002-07-2319]
- 47 Christa L, Carnot F, Simon MT, Levavasseur F, Stinnakre MG, Lasserre C, Thepot D, Clement B, Devinoy E, Brechot C. HIP/PAP is an adhesive protein expressed in hepatocarcinoma, normal Paneth, and pancreatic cells. *Am J Physiol* 1996; 271: G993-1002 [PMID: 8997243 DOI: 10.1152/ajpgi.1996.271.6.G993]
- 48 Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006; 313: 1126-1130 [PMID: 16931762 DOI: 10.1126/science.1127119]
- 49 Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20858-20863 [PMID: 19075245 DOI: 10.1073/pnas.0808723105]
- 50 Lasserre C, Colnot C, Bréchet C, Poirier F. HIP/PAP gene, encoding a C-type lectin overexpressed in primary liver cancer, is expressed in nervous system as well as in intestine and pancreas of the postimplantation mouse embryo. *Am J Pathol* 1999; 154: 1601-1610 [PMID: 10329612 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65413-2]
- 51 Medveczky P, Szmola R, Sahin-Tóth M. Proteolytic activation of human pancreatitis-associated protein is required for peptidoglycan binding and bacterial aggregation. *Biochem J* 2009; 420: 335-343 [PMID: 19254208 DOI: 10.1042/bj20090005]
- 52 Mukherjee S, Partch CL, Lehotzky RE, Whitham CV, Chu H, Bevins CL, Gardner KH, Hooper LV. Regulation of C-type lectin antimicrobial activity by a flexible N-terminal prosegment. *J Biol Chem* 2009; 284: 4881-4888 [PMID: 19095652 DOI: 10.1074/jbc.M808077200]
- 53 Murakami M, Taketomi Y, Girard C, Yamamoto K, Lambeau

- G. Emerging roles of secreted phospholipase A2 enzymes: Lessons from transgenic and knockout mice. *Biochimie* 2010; 92: 561-582 [PMID: 20347923 DOI: 10.1016/j.biochi.2010.03.015]
- 54 Nevalainen TJ, Graham GG, Scott KF. Antibacterial actions of secreted phospholipases A2. Review. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781: 1-9 [PMID: 18177747 DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.12.001]
- 55 Lambeau G, Gelb MH. Biochemistry and physiology of mammalian secreted phospholipases A2. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 495-520 [PMID: 18405237 DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.062405.154007]
- 56 Harder J, Schroder JM. RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem* 2002; 277: 46779-46784 [PMID: 12244054 DOI: 10.1074/jbc.M207587200]
- 57 Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol* 2003; 4: 269-273 [PMID: 12548285 DOI: 10.1038/ni888]
- 58 Crabtree B, Holloway DE, Baker MD, Acharya KR, Subramanian V. Biological and structural features of murine angiogenin-4, an angiogenic protein. *Biochemistry* 2007; 46: 2431-2443 [PMID: 17279775 DOI: 10.1021/bi062158n]
- 59 Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15451-15455 [PMID: 12432102 DOI: 10.1073/pnas.202604299]
- 60 Meran L, Baulies A, Li VSW. Intestinal Stem Cell Niche: The Extracellular Matrix and Cellular Components. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 7970385 [PMID: 28835755 DOI: 10.1155/2017/7970385]
- 61 Cheng H, Merzel J, Leblond CP. Renewal of Paneth cells in the small intestine of the mouse. *Am J Anat* 1969; 126: 507-525 [PMID: 5369113 DOI: 10.1002/aja.1001260409]
- 62 Kabiri Z, Greicius G, Madan B, Biechele S, Zhong Z, Zaribafzadeh H, Edison, Aliyev J, Wu Y, Bunte R, Williams BO, Rossant J, Virshup DM. Stroma provides an intestinal stem cell niche in the absence of epithelial Wnts. *Development* 2014; 141: 2206-2215 [PMID: 24821987 DOI: 10.1242/dev.104976]
- 63 Farin HF, Van Es JH, Clevers H. Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of Paneth cells. *Gastroenterology* 2012; 143: 1518-1529.e7 [PMID: 22922422 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.031]
- 64 de Lau W, Peng WC, Gros P, Clevers H. The R-spondin/Lgr5/Rnf43 module: regulator of Wnt signal strength. *Genes Dev* 2014; 28: 305-316 [PMID: 24532711 DOI: 10.1101/gad.235473.113]
- 65 Yan KS, Janda CY, Chang J, Zheng GXY, Larkin KA, Luca VC, Chia LA, Mah AT, Han A, Terry JM, Ootani A, Roelf K, Lee M, Yuan J, Li X, Bolen CR, Wilhelmy J, Davies PS, Ueno H, von Furstenberg RJ, Belgrader P, Ziraldo SB, Ordóñez H, Henning SJ, Wong MH, Snyder MP, Weissman IL, Hsueh AJ, Mikkelsen TS, Garcia KC, Kuo CJ. Non-equivalence of Wnt and R-spondin ligands during Lgr5⁺ intestinal stem-cell self-renewal. *Nature* 2017; 545: 238-242 [PMID: 28467820 DOI: 10.1038/nature22313]
- 66 Basak O, Beumer J, Wiebrands K, Seno H, van Oudenaarden A, Clevers H. Induced Quiescence of Lgr5⁺ Stem Cells in Intestinal Organoids Enables Differentiation of Hormone-Producing Enterendocrine Cells. *Cell Stem Cell* 2017; 20: 177-190.e4 [PMID: 27939219 DOI: 10.1016/j.stem.2016.11.001]
- 67 Oszvald Á, Szvicsek Z, Sándor GO, Kelemen A, Soós ÁÁ, Pálóczi K, Bursics A, Dede K, Tölgyes T, Buzás EI, Zeöld A, Wiener Z. Extracellular vesicles transmit epithelial growth factor activity in the intestinal stem cell niche. *Stem Cells* 2020; 38: 291-300 [PMID: 31675158 DOI: 10.1002/stem.3113]
- 68 Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lammung DW, Gültekin Y, Bauer-Rowe KE, Sengupta S, Birsoy K, Dursun A, Yilmaz VO, Selig M, Nielsen GP, Mino-Kenudson M, Zukerberg LR, Bhan AK, Deshpande V, Sabatini DM. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature* 2012; 486: 490-495 [PMID: 22722868 DOI: 10.1038/nature11163]
- 69 Rodríguez-Colman MJ, Schewe M, Meerlo M, Stigter E, Gerrits J, Pras-Raves M, Sacchetti A, Hornsveid M, Oost KC, Snippert HJ, Verhoeven-Duif N, Fodde R, Burgering BM. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature* 2017; 543: 424-427 [PMID: 28273069 DOI: 10.1038/nature21673]
- 70 Hou Q, Dong Y, Yu Q, Wang B, Le S, Guo Y, Zhang B. Regulation of the Paneth cell niche by exogenous L-arginine couples the intestinal stem cell function. *FASEB J* 2020; 34: 10299-10315 [PMID: 32725957 DOI: 10.1096/fj.201902573RR]
- 71 Yu S, Tong K, Zhao Y, Balasubramanian I, Yap GS, Ferraris RP, Bonder EM, Verzi MP, Gao N. Paneth Cell Multipotency Induced by Notch Activation following Injury. *Cell Stem Cell* 2018; 23: 46-59.e5 [PMID: 29887318 DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.002]
- 72 Schmitt M, Schewe M, Sacchetti A, Feijtel D, van de Geer WS, Teeuwssen M, Sleddens HF, Joosten R, van Royen ME, van de Werken HJG, van Es J, Clevers H, Fodde R. Paneth Cells Respond to Inflammation and Contribute to Tissue Regeneration by Acquiring Stem-like Features through SCF/c-Kit Signaling. *Cell Rep* 2018; 24: 2312-2328.e7 [PMID: 30157426 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.085]
- 73 Collu GM, Hidalgo-Sastre A, Brennan K. Wnt-Notch signalling crosstalk in development and disease. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 3553-3567 [PMID: 24942883 DOI: 10.1007/s00018-014-1644-x]
- 74 赵锐, 周勇. 溃疡性结肠炎的手术指征, 手术方式及围手术期管理. *中华结直肠疾病电子杂志* 2020; 9: 82-85
- 75 Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, Orsi RH, Wiedmann M, McDonough, P, Kim SG, Berg D, Schukken Y, Scherl E, Simpson KW. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of *Clostridia* in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* 2007; 1: 403-418 [PMID: 18043660 DOI: 10.1038/ismej.2007.52]
- 76 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53: 1813-1816 [PMID: 15542520 DOI: 10.1136/gut.2003.038505]
- 77 Tanaka M, Saito H, Kusumi T, Fukuda S, Shimoyama T, Sasaki Y, Suto K, Munakata A, Kudo H. Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1353-1359 [PMID: 11851832 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02629.x]
- 78 PATERSON JC, WATSON SH. Paneth cell metaplasia in ulcerative colitis. *Am J Pathol* 1961; 38: 243-249 [PMID: 13733293]
- 79 Yu S, Balasubramanian I, Laubitz D, Tong K, Bandyopadhyay S, Lin X, Flores J, Singh R, Liu Y, Macazana C, Zhao Y, Béguet-Crespel F, Patil K, Midura-Kiela MT, Wang D, Yap GS, Ferraris RP, Wei Z, Bonder EM, Häggblom MM, Zhang L, Douard V, Verzi MP, Cadwell K, Kiela PR, Gao N. Paneth Cell-Derived Lysozyme Defines the Composition of Mucolytic Microbiota and the Inflammatory Tone of the Intestine. *Immunity* 2020; 53: 398-416.e8 [PMID: 32814028 DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.010]
- 80 Jacob N, Jacobs JP, Kumagai K, Ha CWY, Kanazawa Y, Lagishetty V, Altmayer K, Hamill AM, Von Arx A, Sartor RB, Devkota S, Braun J, Michelsen KS, Targan SR, Shih DQ. Inflammation-independent TLR1A-mediated intestinal fibrosis is dependent on the gut microbiome. *Mucosal Immunol* 2018; 11:

- 1466-1476 [PMID: 29988118 DOI: 10.1038/s41385-018-0055-y]
- 81 Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, Zimmermann E, Tretiakova M, Cho JH, Hart J, Greenson JK, Keshav S, Nuñez G. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 2003; 52: 1591-1597 [PMID: 14570728 DOI: 10.1136/gut.52.11.1591]
- 82 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606 [PMID: 11385577 DOI: 10.1038/35079114]
- 83 Petnicki-Ocwieja T, Hrnčir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H, Kobayashi KS. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15813-15818 [PMID: 19805227 DOI: 10.1073/pnas.0907722106]
- 84 Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, Flavell RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307: 731-734 [PMID: 15692051 DOI: 10.1126/science.1104911]
- 85 Courth LF, Ostaff MJ, Mailänder-Sánchez D, Malek NP, Stange EF, Wehkamp J. Crohn's disease-derived monocytes fail to induce Paneth cell defensins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 14000-14005 [PMID: 26512113 DOI: 10.1073/pnas.1510084112]
- 86 van Es JH, Jay P, Gregorieff A, van Gijn ME, Jonkheer S, Hatzis P, Thiele A, van den Born M, Begthel H, Brabletz T, Taketo MM, Clevers H. Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 381-386 [PMID: 15778706 DOI: 10.1038/ncb1240]
- 87 Wehkamp J, Wang G, Kübler I, Nuding S, Gregorieff A, Schnabel A, Kays RJ, Fellermann K, Burk O, Schwab M, Clevers H, Bevins CL, Stange EF. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol* 2007; 179: 3109-3118 [PMID: 17709525 DOI: 10.4049/jimmunol.179.5.3109]
- 88 Simms LA, Doecke JD, Roberts RL, Fowler EV, Zhao ZZ, McGuckin MA, Huang N, Hayward NK, Webb PM, Whiteman DC, Cavanaugh JA, McCallum R, Florin TH, Barclay ML, Gearry RB, Merriman TR, Montgomery GW, Radford-Smith GL. KCNN4 gene variant is associated with ileal Crohn's Disease in the Australian and New Zealand population. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2209-2217 [PMID: 20407432 DOI: 10.1038/ajg.2010.161]
- 89 Di L, Srivastava S, Zhdanova O, Ding Y, Li Z, Wulff H, Lafaille M, Skolnik EY. Inhibition of the K⁺ channel KCa3.1 ameliorates T cell-mediated colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 1541-1546 [PMID: 20080610 DOI: 10.1073/pnas.0910133107]
- 90 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021]
- 91 Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604 [PMID: 17435756 DOI: 10.1038/ng2032]
- 92 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132: 27-42 [PMID: 18191218 DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018]
- 93 Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263 [PMID: 18849966 DOI: 10.1038/nature07416]
- 94 Berkowitz L, Pardo-Roa C, Salazar GA, Salazar-Echegarai F, Miranda JP, Ramírez G, Chávez JL, Kalergis AM, Bueno SM, Álvarez-Lobos M. Mucosal Exposure to Cigarette Components Induces Intestinal Inflammation and Alters Antimicrobial Response in Mice. *Front Immunol* 2019; 10: 2289 [PMID: 31608070 DOI: 10.3389/fimmu.2019.02289]
- 95 Liu TC, Kern JT, VanDussen KL, Xiong S, Kaiko GE, Wilen CB, Rajala MW, Caruso R, Holtzman MJ, Gao F, McGovern DP, Nunez G, Head RD, Stappenbeck TS. Interaction between smoking and ATG16L1T300A triggers Paneth cell defects in Crohn's disease. *J Clin Invest* 2018; 128: 5110-5122 [PMID: 30137026 DOI: 10.1172/JCI120453]
- 96 Wang J, Tian F, Wang P, Zheng H, Zhang Y, Tian H, Zhang L, Gao X, Wang X. Gut Microbiota as a Modulator of Paneth Cells During Parenteral Nutrition in Mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42: 1280-1287 [PMID: 29701912 DOI: 10.1002/jpen.1162]
- 97 Lu R, Zhang YG, Xia Y, Zhang J, Kaser A, Blumberg R, Sun J. Paneth Cell Alertness to Pathogens Maintained by Vitamin D Receptors. *Gastroenterology* 2021; 160: 1269-1283 [PMID: 33217447 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.015]
- 98 Su D, Nie Y, Zhu A, Chen Z, Wu P, Zhang L, Luo M, Sun Q, Cai L, Lai Y, Xiao Z, Duan Z, Zheng S, Wu G, Hu R, Tsukamoto H, Lugea A, Liu Z, Pandol SJ, Han YP. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Front Physiol* 2016; 7: 498 [PMID: 27895587 DOI: 10.3389/fphys.2016.00498]
- 99 Wehkamp J, Schaubert J, Stange EF. Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 32-38 [PMID: 17133082 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32801182c2]
- 100 Holly MK, Smith JG. Paneth Cells during Viral Infection and Pathogenesis. *Viruses* 2018; 10 [PMID: 29701691 DOI: 10.3390/v10050225]
- 101 Gibbs NM. Incidence and significance of argentaffin and paneth cells in some tumours of the large intestine. *J Clin Pathol* 1967; 20: 826-831 [PMID: 5614067 DOI: 10.1136/jcp.20.6.826]
- 102 Wada R, Yamaguchi T, Tadokoro K. Colonic Paneth cell metaplasia is pre-neoplastic condition of colonic cancer or not? *J Carcinog* 2005; 4: 5 [PMID: 15707498 DOI: 10.1186/1477-3163-4-5]
- 103 Morson B. President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 451-457 [PMID: 4853754]
- 104 Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260: 816-819 [PMID: 8484122 DOI: 10.1126/science.8484122]
- 105 Senba S, Konishi F, Okamoto T, Kashiwagi H, Kanazawa K, Miyaki M, Konishi M, Tsukamoto T. Clinicopathologic and genetic features of nonfamilial colorectal carcinomas with DNA replication errors. *Cancer* 1998; 82: 279-285 [PMID: 9445183]
- 106 Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170 [PMID: 8861899 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81333-1]
- 107 Koo BK, Spit M, Jordens I, Low TY, Stange DE, van de Wetering M, van Es JH, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Clevers H. Tumour suppressor RNF43 is a stem-cell E3 ligase that induces endocytosis of Wnt receptors. *Nature* 2012; 488: 665-669 [PMID: 22895187 DOI: 10.1038/nature11308]
- 108 Wang D, Peregrina K, Dhima E, Lin EY, Mariadason JM, Augenlicht LH. Paneth cell marker expression in intestinal villi and colon crypts characterizes dietary induced risk for mouse



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

m6A修饰在结直肠癌发生发展中的研究进展及潜在治疗价值

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗, 复旦大学附属中山医院内镜中心 上海市 200032

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗, 上海消化内镜诊疗工程技术研究中心 上海市 200032

刘婧依, 硕士研究生, 主要从事结直肠癌的发生发展方面的研究。

基金项目: 上海市科学技术委员会项目, No.18DZ1930302。

作者贡献分布: 刘婧依和李冰为共同第一作者; 此综述的撰写由刘婧依和李冰共同完成; 文献检索由刘婧依、李冰和徐恩盼共同完成; 钟芸诗进行课题指导设计和文章审核。

通讯作者: 钟芸诗, 副教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院内镜中心。zhongyunshi@yahoo.com

收稿日期: 2021-07-01

修回日期: 2021-09-02

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-12-08

Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong, Shanghai Center of Engineering Technology, Diagnosis, and Treatment in Endoscopy, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Science and Technology Commission Project, No. 18DZ1930302.

Corresponding author: Yun-Shi Zhong, Associate Professor, Chief Physician, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhongyunshi@yahoo.com

Received: 2021-07-01

Revised: 2021-09-02

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-12-08

Abstract

In recent years, significant breakthroughs have been made in the study of genomics and proteomics, as vital components in epigenetic modifications, in the development of malignant tumors. Thereby, researchers have focused on the modification of RNA. N6-methyladenosine (m6A) is the major internal epigenetic modification in eukaryotic mRNA, and it is dynamic, reversible, and regulated by methylation enzymes (writers), demethylases (erasers), and recognition proteins (readers) that preferentially recognize m6A modifications. Thus, m6A regulates RNA transport, localization, translation, and decay, and plays a tumor promoting or anti-cancer role. M6A provides potential therapeutic targets for a variety of malignancies. In this review, we will summarize the biological characteristics and regulatory mechanisms of m6A RNA modification, and discuss the role of m6A modification in colorectal carcinogenesis and development. Moreover, related target therapies are discussed, aiming to provide a basis for novel biomarkers and therapeutic targets in the future.

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

Key Words: m6A methylation; Epigenetic modification; Colorectal carcinoma; Targeted therapy

Citation: Liu JY, Li B, Xu EQ, Zhong YS. Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1373-1381

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1373.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1373>

摘要

近年来, 作为表观遗传修饰的重要组成部分, DNA组学和蛋白质组学在肿瘤发生发展中的作用机制研究已取得一定突破, 而研究者也将目光聚焦在RNA的修饰上. N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是真核生物mRNA中主要的内部表观遗传修饰, 具有动态且可逆的特点. m6A分别受到甲基化酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和优先识别m6A修饰的蛋白质(Readers)调控, 进一步调节RNA运输、定位、翻译及降解等, 在肿瘤的发生发展中发挥促癌或抑癌的作用, 并且具有成为恶性肿瘤治疗靶点的潜力. 本文将对m6A的生物学特征、m6A RNA的修饰调控机制、m6A RNA甲基化修饰在结直肠癌发生发展中的作用和相关靶向治疗进行综述, 旨在为进一步寻找生物标记物和治疗靶点提供依据.

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

关键词: m6A甲基化; 表观遗传修饰; 结直肠癌; 靶向治疗

核心提要: N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是转录水平上最常见的表观遗传修饰, 具有调节RNA成熟、转录、定位、翻译和稳定的作用, 已被证实参与多种肿瘤进展过程. m6A RNA甲基化影响结直肠癌的疾病进展, 调节其恶性生物学行为, 并且可作为结直肠癌的生物标记物和治疗靶点.

文献来源: 刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗. m6A修饰在结直肠癌发生发展中的研究进展及潜在治疗价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1373-1381

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1373.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1373>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国较常见的恶性肿瘤. 据报道^[1], 结直肠癌的发病率居全球第四, 死亡率居全球第二. 我国2018年癌症统计报告显示, 结直肠癌的发病率和死亡率分别居我国恶性肿瘤的第三位与第五位, 其发病率近年来持续升高且多数患者在确诊时已属于中晚期^[2]. 结直肠肿瘤由腺瘤演变为结直肠癌是一个近十年的多步骤肿瘤发生病理过程, 原癌基因和抑癌基因的异常突变及积累在此过程中具有重要作用^[3,4]. 其中包括DNA基本核苷酸发生变化的基因组可遗传改变及核苷酸序列未改变、引起基因表达和功能改变的稳定遗传, 即表观遗传.

表观遗传修饰具有动态可逆性和可遗传的特点, 包括: DNA的甲基化修饰、组蛋白修饰、染色质重塑、

微小RNA(microRNA, miRNA)和非编码RNA(non coding RNA, ncRNA)修饰等, 在结直肠癌的发生发展中扮演重要角色. 近年来, 关于DNA组学和蛋白质组学在肿瘤发生发展中的研究逐步取得重大突破, RNA水平的表观遗传修饰也吸引了众多研究者的目光^[5,6].

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是指在RNA腺苷酸(A)上的第六位氮(N)上发生甲基化, 为真核生物mRNA水平上最丰富的表观遗传转录组学修饰, 占所有腺苷的0.1%-0.4%左右^[7]. m6A修饰已被证实在多种肿瘤性疾病中出现异常表达, 且参与到肿瘤细胞增殖、转移、侵袭和血管生成等一系列恶性生物学行为中^[7]. 早在1974年, Desrosiers等^[8]在Novikoff肝癌细胞中首次发现了真核生物mRNA中poly(A)存在的m6A甲基化修饰. 但由于分子生物学、定量及测序技术的不成熟, m6A的相关研究在此后数十年中一直未取得突破性进展. 随着实验技术及m6A-seq和MeRIP-seq等m6A修饰相关的高通量测序技术飞速发展, m6A修饰作为全新的真核生物表观遗传转录组学修饰出现, 成为各个疾病RNA修饰领域中的研究热点^[9]. 已有大量研究表明^[10], m6A修饰在结直肠癌的发生发展过程中发挥重要的作用. 本文将对m6A的生物学特征, m6A RNA的修饰调控机制以及m6A RNA甲基化修饰在结直肠癌发生发展中的作用进行综述, 旨在为进一步寻找生物标记物和治疗靶点提供依据.

1 m6A的生物学特征

与DNA甲基化的调控机制相似, m6A修饰具有动态可逆的特点, 能够调控tRNA、rRNA和多种ncRNAs, 例如miRNAs、长链非编码RNA(long coding RNA, lncRNAs)及环状RNAs(circular RNA, circRNAs)的功能, 影响其成熟、转录、定位、翻译、稳定性以及一些非编码RNA的表观遗传效应^[11]. 通过新的基因检测技术配合高通量测序技术, 研究者发现m6A修饰在RNA上并非随机分布, 而是富集于在3'-非编码区(3'untranslated region, 3' UTR)、终止密码子和内部长外显子周围的RRm6ACH序列中([A/G/U][A/G]m6AC[A/C/U])^[12], 并于5'-非编码区(5'- untranslated region, 5' UTR)和长外显子周围进行翻译^[13,14].

越来越多的证据表明, m6A几乎参与到RNA代谢活动的各个方面, 包括pre-mRNA剪接、末端加工、RNA出核、翻译调控活动、mRNA衰变和ncRNA加工等^[15]. 在此基础上, m6A修饰参与哺乳动物体内多种生物学行为, 包括神经系统发育、昼夜节律、DNA损伤反应、热休克反应和肿瘤发生发展, 并且在其中发挥多种生物学作用^[16].

2 m6A RNA的修饰调控机制

m6A修饰的动态性和可逆性由两种重要的催化蛋白调控所维持, 包括甲基转移蛋白(Writers)和去甲基化蛋白(Eraser)^[17]. 除此之外, 解码蛋白(Readers)能够识别RNA上的m6A修饰位点并且读取相关生物学信息, 进一步招募下游的功能复合物发挥生物学功能^[10].

m6A甲基转移酶能够以S-腺苷甲硫氨酸为供体, 催化RNA上的m6A甲基化修饰形成. m6A甲基转移酶由多种Writer蛋白组成, 包括甲基转移酶样物3(methyltransferase like 3, METTL3)、METTL5和METTL14及共同作用因子Wilms肿瘤1相关蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)、RNA结合基序蛋白15(RNA-binding motif protein, RBM15/15B)、Cbl原癌基因样蛋白-1(Cbl proto-oncogene-like 1, CBLL1)也称为HAKAI、CCCH型锌指蛋白13(zinc finger CCCH-type containing 13, ZC3H13)和Vir同源m6A甲基转移酶样物(vir like m6A methyltransferase associated, VIRMA). METTL16可独立作用, 与snRNA和其他ncRNA相结合, 例如多种lncRNA和pre-mRNA, 催化mRNA上3'UTR和snRNA上U6-m6A 43的甲基化, 并且在pre-mRNA的剪切过程中发挥重要的作用^[18,19]. 除METTL16外的其他Writer蛋白组成了m6A转移酶复合物, 其中METTL3是核心成分起主要催化作用, METTL14则作为其结构支撑, 形成形成同源二聚体^[17,20,21]. 而其他的Writer蛋白, 例如WTAP、RBM15/15B、CBLL1、ZC3H13和KIAA1429等则通过参与组成甲基转移酶及提高其稳定性来调控m6A修饰水平^[22-25].

m6A去甲基化酶, 又称为Eraser蛋白, 能够识别并移除RNA上的m6A甲基化修饰. 不同于甲基化酶复合体由多个Writer蛋白组成, 已发现的能够独立作用的去甲基化酶类较少. 脂肪肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和AlkB同系物5(AlkB Homolog 5, ALKBH5)为较常见的Eraser蛋白, 降低细胞核内RNA的m6A甲基化修饰水平. 新发现的ALKBH3则更倾向于调控tRNA的m6A甲基化的丰度^[26]. 在2011年, FTO首次被证明可以降低细胞核内的m6A修饰水平, 揭示了m6A修饰的可逆性, 在m6A的相关研究中取得重大突破^[27]. Linder等^[28]发现FTO与ALKBH5不同, 可在细胞质中介导N6, 2-O-二甲基腺苷(N6, 2-O-dimethyladenosine, m6Am)的去甲基化反应, 揭示了FTO作用的空间性.

Reader蛋白可识别RNA上的m6A修饰位点, 以完成下游不同的生物学功能. YTH结构域家族蛋白是最早发现的Reader蛋白, 其中包括YTH m6A RNA结合蛋白(YTH N6-Methyladenosine RNA binding protein, YTHDF)亚型(YTHDF1/2/3)和YTH结构域包含蛋白(YTH domain

containing, YTHDC)亚型(YTHDC1/2)^[14,29,30]. 此后, 研究者们陆续发现了其他的Reader蛋白, 例如: 异核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, hnRNPC)和胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin like growth factor 2 mRNA binding protein, IGF2BPs)^[31-33]. 各种Reader蛋白的定位与作用方式各不相同. 例如, YTHDF亚型蛋白主要位于细胞质中, 促进RNA翻译的起始或者加速RNA降解^[15,33]. YTHDC1通过招募pre-mRNA的剪接因子, 促进其与靶基因位点结合, 从而调控mRNA的剪接^[34]. 与YTHDF2促进mRNA降解的功能不同, IGF2BPs通过识别m6A修饰位点来增强mRNA稳定性和促进翻译^[31].

Reader蛋白在多水平上通过特异性识别m6A修饰位点来调节mRNA的表达和蛋白质合成, 发挥生物学作用. 新的Reader蛋白也陆续被发现, 但Reader蛋白选择性结合具有m6A修饰mRNA的机制还不明确, 为探索m6A修饰和其生物学功能提供了更广阔的研究空间.

3 m6A在结直肠癌中的作用机制

近年来, m6A修饰逐渐成为结直肠癌发生、发展及转移领域中的研究焦点. m6A修饰广泛地改变了某些结直肠癌相关基因的表达. 结直肠癌中异常表达的Writer蛋白, Erase蛋白和Reader蛋白, 通过调节不同RNA上的m6A水平, 影响下游通路的功能, 例如与结直肠癌发生和凋亡的经典通路, Wnt通路和Hippo通路, 起到促癌或抑癌的作用(表1)^[35-38].

3.1 m6A“编码器”在结直肠癌中的作用机制 m6A甲基转移酶包含多种Writer蛋白, 参与调节多方面的RNA代谢活动, 包括pre-mRNA剪接、末端加工、RNA出核、翻译调控活动、mRNA衰变和ncRNA加工等^[60]. 与其他调节因子的单一特性不同, METTL3在结直肠癌的发病进展中同时具有促癌和抑癌的双重作用. 有研究表明, METTL3的高表达与结直肠癌患者较差的预后相关. MeRIP-m6A-seq分析提示SOX2是METTL3的下游甲基化RNA. 经过m6A修饰后的SOX2 mRNA由Reader蛋白IGF2BP2所识别后, 半衰期延长, 促进结直肠癌的发展, 即METTL3通过依赖m6A-IGF2BP2的机制促进结直肠癌的进展^[39]. 另一研究表明^[40]结直肠癌中METTL3可通过调节miR-1246/SPRED2/MAPK经典通路加快结直肠癌的侵袭和转移. 同时, 其他研究发现结直肠癌中METTL3的下调会激活p-p38和p-ERK, 并且在METTL3基因敲除的细胞中迁移和侵袭能力增强, 在p38或ERK激酶抑制剂进行干预后增强的迁移和侵袭能力得到逆转. 也就是说METTL3可以通过经典的p38/ERK通路抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 提示了METTL3在结直肠癌中的双重作用^[48].

表 1 m6A调节分子在结直肠癌中的作用

m6A调节性分子	肿瘤中作用	靶向RNA及作用	参考文献
METTL3	促癌作用	SOX2, pri-miR-1246	[39,40]
		TP53(R273H, G>A)	[41]
		GLUT1	[42]
		Sec62	[43]
		TRAF5	[44]
		HK2, SCL2A1	[45]
		CCNE1	[46]
		STAT1, IRF1	[47]
METTL14	抑癌作用	调节p38/ERK通路	[48]
	抑癌作用	SOX4	[35]
		LncRNA XIST	[49]
WTAP	促癌作用	Pri-miR-375	[38]
		STAT1, IRF1	[47]
		调节WTAP/WT1/TBL1轴	[50]
RBM15	促癌作用		[51]
ZC3H13	促癌作用		[51]
KIAA1429	促癌作用		[51]
ZCCHC4	促癌作用		[51]
FTO	促癌作用	受miR-1266调控	[52]
		STAT3, cyclin D1, MMPs	[52,53]
		MYC	[52,53]
		m6Am去甲基化作用	[54]
ALKBH5	抑癌作用		[55]
YTHDF1	促癌作用	Mct4/Slc16a3	[56]
	促癌作用	调节Wnt/ β -catenin通路	[37]
YTHDF3	促癌作用	LncRNA GAS5.	[57]
YTHDC1	促癌作用	circNSUN2	[58]
YTHDC2	促癌作用	HIF-1 α	[59]
IGF2BP2	促癌作用	HMGA2	[58]
		SOX2	[39]

m6A: N6-甲基腺嘌呤.

近日, Chen等^[42]通过构建CRISPR/Cas9文库、结直肠癌患者类器官模型及转基因小鼠模型指出METTL3通过激活m6A-GLUT1-mTORC1轴促进结直肠癌进展, 或可作为结直肠癌的治疗靶点.

作为METTL3的结构支撑, METTL14与其形成异源二聚体, 调节m6A修饰水平. 不同于METTL3的双重作用, METTL14在结直肠癌肿瘤中呈现抑癌的表型. METTL14能够减少促癌因子lncRNA XIST表达和加快SOX4 mRNA的降解, 抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和癌灶的转移^[35,49]. 以上METTL14所介导的lncRNA与mRNA的m6A甲基化修饰, 均具有YTHDF2依赖性. 同时METTL14分别通过miR-375/YAP1通路和miR-375/SP1通路抑制癌细胞生长和结直肠癌细胞迁移和侵袭^[38]. 但在急性髓系白血病和乳腺癌中, METTL14作为促癌因子,

加快疾病进展. 可见现仍不可认为METTL14在结直肠癌中仅具有单一抑癌特性.

2014年, 有研究发现^[25]WTAP在哺乳动物中可作为m6A甲基转移酶的调节亚基, 参与m6A的修饰. 作为较新的m6A相关Writer蛋白, WTAP在多种恶性肿瘤相关疾病中体现出促癌的作用, 例如肝癌、胃癌及骨肉瘤等^[61-63]. 在结直肠癌中, 有研究指出^[50]WTAP同样作为促癌基因, 通过经典的Wnt信号通路中的WTAP/WT1/TBL1轴促进结直肠癌的发病进展. 因此对于WTAP在结直肠癌发病中的作用机制仍需进一步的研究探索.

无论是METTL3在结直肠癌肿瘤中的双重作用, 还是METTL14其他肿瘤中表现的促癌作用, 均提示我们, Writer蛋白不同的下游靶基因上的m6A修饰位点有区别, 影响其参与的各种信号通路的激活状态, 从而在肿瘤中

发挥特异的作用.因此如何针对这一特点,保留调节因子的抑癌作用,利用抑制剂或开发新的药物,阻止在特定信号通路中其促癌信号的传递,可以成为下一步探究m6A修饰在结直肠癌疾病进展中的方向.

3.2 m6A“橡皮擦”在结直肠癌中的作用机制与m6A甲基转移酶不同,在结直肠癌领域中,Eraser蛋白和Reader蛋白的相关机制研究则较少.有研究发现^[52,53]FTO在细胞核内收到miR-1266的调控,启动细胞信号分子STAT3, cyclin D1和MMPs等促进结直肠癌的发展.另外,Yue等^[64]近期发现FTO受到miR-96的调控,影响经典的促癌基因MYC的甲基化水平,提高MYC的表达量,从而参与了miR-96在结直肠癌中的促增殖和抗凋亡的作用.而在细胞质中,FTO则能够动态地调节m6Am修饰起到对结直肠癌细胞干性的调控作用且影响肿瘤耐药性^[54].

伴有肝转移的结直肠癌患者预后较差,因此一直是结直肠癌研究领域中的重点.近日来,另一个去甲基化酶ALKBH5介导结直肠癌转移和免疫治疗耐药性的机制研究也取得了初步进展.ALKBH5在结肠癌中表达下调,且与肿瘤转移相关,并且指出该分子可作为患者预后的独立预测指标.该研究进一步应用体内体外实验证实了ALKBH5的抑癌作用^[55].结直肠癌的肿瘤微环境同样十分复杂,与癌症较快进展、发病人群年轻及较早肝转移紧密相关.Li等^[56]发现ALKBH5的m6A去甲基化作用能够影响结直肠癌的肿瘤微环境,从而介导结直肠癌患者对抗PD-1治疗耐药,ALKBH5抑制剂则能够显著地改善免疫治疗疗效,为结直肠癌、黑色素瘤及其他恶性肿瘤的靶向治疗提供了新的可能性.除此之外,林奇综合征相关的结直肠癌中,ALKBH5表现出其DNA水平的高甲基化,提示其可能作为全新的甲基化DNA标记物来判定结直肠癌与林奇综合征的相关性^[65].因此ALKBH5未来不仅可以作为结直肠癌临床治疗的突破靶点,更是具有成为患病人群全新生物标记物的潜力.

研究中提到FTO具有空间性,在细胞质中介导m6Am的去甲基化反应.特别是m6Am修饰在结直肠肿瘤中的作用并无过多研究,为下一步的研究提示了方向.除此之外,对于Alkb亚家族其他成员的在结直肠肿瘤中的功能机制研究仍是空白,寻找家族中新的m6A修饰相关分子及研究其机制仍是突破的方向.

3.3 m6A“解码器”在结直肠肿瘤中的作用机制在结直肠癌患者中,YTHDF1的转录和翻译水平显著地增高.有研究分析了TCGA数据库中418例结肠腺癌患者及41例对照数据,发现在结肠腺癌中YTHDF1的表达增加,而YTHDF3等分子相反,提示这些YTH家族的分子可能与结肠腺癌检出、进展和预后相关,有成为全新结肠腺癌相关生物标记物的可能^[36].

Reader蛋白读取在结直肠肿瘤信号通路关键分子的m6A修饰位点,影响这些基因的表达水平和RNA稳定性等.除此之外,Reader蛋白还与结直肠肿瘤相关的非编码RNA形成复合物,提高其稳定性.在体外及体内实验中,通过干预手段使YTHDF1的表达水平降低能够明显地抑制结直肠癌细胞和小鼠异种移植模型肿瘤发生.另外,YTHDF1通过抑制经典的Wnt/ β -catenin通路,提高肿瘤细胞干性以促进肿瘤发生^[37].由此可见,YTHDF1在结直肠癌的发病过程中起到重要的作用.另一个YTHDF亚型的分子YTHDF3通过调节Hippo通路中的lncRNA GAS5-YAP-YTHDF3负反馈轴而影响结直肠癌的进展^[57].属于YTHDC亚型的分子YTHDC2是一种依赖ATP的RNA解旋酶,YTHDC2基因的下调能够显著地抑制肿瘤转移相关基因的翻译,例如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1alpha, HIF-1 α),而该分子的高表达与结肠癌的肿瘤分期和转移成正相关^[59].IGF2BP2在细胞质中与含有m6A甲基化修饰的circNSUN2相结合,通过形成circNSUN2/IGF2BP2/HMGA2 RNA-蛋白质复合物提高HMGA2的稳定性,同样介导结直肠癌的肝转移^[58].

4 m6A在结直肠肿瘤中的潜在治疗价值

m6A甲基化修饰在特定RNA转录本上的甲基化及去甲基化之前的平衡影响多种疾病的发生进展.因此对m6A在结直肠癌中所扮演的角色进行深入研究可为肿瘤的临床干预提供更多的潜在治疗靶点,同时m6A相关蛋白的调节因子和抑制剂也为结直肠癌的代谢、免疫等治疗和改善耐药性提供全新可能.例如开发促癌因子YTHDF1及METTL3的抑制剂,或者抑癌因子METTL14的激动剂,均可能成为治疗结直肠癌的全新策略.多种m6A抑制剂已被开发用于m6A相关机制的研究及传统或再生医学中,并且仍有大量的相关干预试剂亟待开发.

去甲基化酶FTO的抑制剂种类较多,包括大黄酸、右旋-二羟基戊二酸(R-2-hydroxyglutarate, R-2HG)、HIF脯氨酰羟化酶-2抑制剂[(1-chloro-4-hydroxyisoquinoline-3-carbonyl)glycine, IOX3]、FB23、MO-I-500和甲氯芬那酸(Meclofenamic acid, MA)等.作为一种抗癌药物,FTO抑制剂目前虽在结直肠癌中应用较少,但在多种恶性肿瘤中被证实具有抗肿瘤作用,包括三阴性乳腺癌,急性髓系白血病和神经胶质瘤等^[66-69].另外有研究发现,MA是FTO高选择性的m6A去甲基化酶抑制剂,不抑制ALKBH5的去甲基化作用^[70].在2019年,研究人员开发了一种更加有效的FTO抑制剂FB23-2,能够在急性髓细胞性白血病动物模型中缓解其恶性进展^[71].因此,FTO能否作为结直肠癌的治疗靶点,FTO抑制剂能否在结直肠癌

及其他实体肿瘤中得到应用, 改善患者的预后, 值得研究者对其进一步的深入研究和证实。

癌细胞对包括化疗、放疗和靶向治疗等癌症治疗策略产生耐药性是恶性肿瘤治疗失败或者复发的重要原因。m6A相关因子在各类癌症发挥重要作用, 这些调节因子的失调与肿瘤的耐药性有关。FTO通过减少 β -catenin在mRNA水平的m6A修饰, 介导了宫颈鳞状细胞癌对放化疗的抵抗作用^[72]。基于上述研究, β -catenin作为结直肠癌腺瘤-癌时间序列过程Wnt通路的重要效应分子, 是否以上述FTO介导的机制导致结直肠肿瘤耐药, 也可以在接下来的研究中尝试验证。另一去甲基化酶ALKBH5可作为一个潜在的结直肠癌治疗靶点, 提高免疫治疗的疗效。ALKBH5通过调节Mct4/Slc16a3的表达、肿瘤微环境中乳酸的含量及肿瘤浸润Treg细胞和髓系抑制细胞的组成, 介导了多种恶性肿瘤对于抗PD-1免疫疗法的耐药性^[56]。另外, 研究者构建了RNA修饰的Writer蛋白评分(WM Score), 证实了WM评分在结直肠癌中与MAPK、EGFR、和mTOR等经典致癌通路的靶向药物敏感性成负相关, 而与干扰细胞凋亡和细胞周期药物耐药性成正相关, 同时与靶向PD-1的药物也有关联, 提示了针对Writer蛋白开发相关药物可能提高免疫治疗的临床效益^[73]。

处于关注焦点的甲基转移酶核心蛋白METTL3通过提高Sec62 mRNA上的m6A修饰水平, 使其更倾向于和Wnt通路中的 β -catenin相结合, 介导了结直肠癌对于化疗的抵抗作用, 提示m6A/Sec62/ β -catenin轴可作为改善结直肠癌化疗临床效益的潜在治疗靶点^[43]。同时, 有研究指出结直肠癌中M2极化的肿瘤相关巨噬细胞促进癌细胞中METTL3表达, 进而使m6A甲基化水平提高, 使结直肠癌对奥沙利铂产生耐药性^[44]。

虽然现阶段m6A的靶向治疗相关研究大多聚集在白血病、黑色素瘤及恶性胶质瘤等肿瘤相关疾病中, 但这也为研究人员对结直肠癌的靶向治疗及耐药性研究提供了丰富的思路和研究方向。在结直肠癌的领域中, 针对m6A相关分子靶向药物的研究也具有相当大的价值, 但除了FTO外, 其他分子的抑制剂或者激活剂却鲜少有人研究。最新的研究中, METTL3作为在结直肠肿瘤中已被证明具有双重作用的分子, 其在体内具有活性的小分子抑制剂STM2457首次被鉴定, 并证明了能够有效抑制AML的发展^[74]。由于对于其他的分子具体结构研究并不明确。因此, 对于在结直肠肿瘤疾病进程中已经证明具有作用的m6A相关分子, 深入地研究它们的结构, 开发其干扰药物, 并且考虑其临床转化十分必要。

5 结论

综上所述, 随着近几年来大量研究人员的努力投入到

m6A在癌症领域的相关研究中, 丰富了相关的实验数据和我们对于m6A在多种癌症发生发展中机制的认知。在结直肠癌领域中, 对于m6A甲基化修饰的甲基转移酶复合体, 包括起到主要催化作用的METTL3研究较为全面, 其参与调控了多个肿瘤发生发展和细胞凋亡的经典信号通路。但其他的Writer分子的研究仍较少, WTAP和可独立作用的METTL16在结直肠肿瘤中的作用仍不清晰。同样地, Eraser和Reader蛋白虽已经被证明可以通过调控经典的信号通路, 例如Wnt通路和PI3K/AKT通路, 以及改变非编码RNA的m6A修饰水平, 参与结直肠肿瘤的发生发展、转移及耐药, 但由基础向临床的转化仍有广阔的进步空间。尽管m6A甲基化修饰在mRNA水平上较为丰富, 从以上研究来看, 肿瘤相关非编码RNA(miRNAs、lncRNAs和circRNAs)也同样受到m6A甲基化的调控, 在结直肠癌的疾病进展中发挥促癌或者抑癌的作用。circRNAs最新被发现可以编码多肽发挥作用, m6A修饰在其中是否扮演着关键角色以及具体机制吸引了研究者们的关注。因此, 对于肿瘤相关非编码RNA的关注也必不可少。

另外, 现发现的Eraser蛋白较少, 仅有FTO和ALKBH5两个研究较丰富的分子。ALKBH3被证实具有去甲基化酶作用, 但Alk同系物家族仍还有很多我们未研究的领域, 日后探究更多该家族成员是否可以具有去甲基化酶作用仍是一个研究方向。Reader蛋白种类繁多, Reader蛋白特异性读取不同RNA上的m6A修饰并发挥下游不同功能仍是未知。

m6A作为一种具有可逆转特性的重要表观遗传修饰, 为之后的肿瘤诊治提供了无限可能。大量关于m6A的研究提供了对结直肠肿瘤发生、转移、免疫应答和耐药性分子机制的全新认知, 同时推进了新疗法的开发, 但实现从理论到临床转化的过程仍需探索, 特别是应用于消除结直肠恶性肿瘤对现有疗法的耐药性。

6 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 王宁, 刘硕, 杨雷, 张希, 袁延楠, 李慧超, 季加孚. 2018全球癌症统计报告解读Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2018. *肿瘤综合治疗电子杂志* 2019; 5: 87-97 [DOI: 10.12151/jncm.2019.01-10]
- Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Buckhaults P, Farrell C, Meeh P, Markowitz SD, Willis J, Dawson D, Willson JK, Gazdar AF, Hartigan J, Wu L, Liu C, Parmigiani G, Park BH, Bachman KE, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314: 268-274 [PMID: 16959974]
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer:

- Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 5 Sivanand S, Vander Heiden MG. Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 147-156 [PMID: 32049045 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.12.011]
 - 6 Skvortsova K, Stirzaker C, Taberlay P. The DNA methylation landscape in cancer. *Essays Biochem* 2019; 63: 797-811 [PMID: 31845735 DOI: 10.1042/EBC20190037]
 - 7 Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, He C. Gene expression regulation mediated through reversible m⁶A RNA methylation. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 293-306 [PMID: 24662220 DOI: 10.1038/nrg3724]
 - 8 Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 3971-3975 [PMID: 4372599]
 - 9 Huang H, Weng H, Chen J. m⁶A Modification in Coding and Non-coding RNAs: Roles and Therapeutic Implications in Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 270-288 [PMID: 32183948 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.004]
 - 10 Zhou Z, Lv J, Yu H, Han J, Yang X, Feng D, Wu Q, Yuan B, Lu Q, Yang H. Mechanism of RNA modification N6-methyladenosine in human cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 104 [PMID: 32513173 DOI: 10.1186/s12943-020-01216-3]
 - 11 Roignant JY, Soller M. m⁶A in mRNA: An Ancient Mechanism for Fine-Tuning Gene Expression. *Trends Genet* 2017; 33: 380-390 [PMID: 28499622 DOI: 10.1016/j.tig.2017.04.003]
 - 12 Kane SE, Beemon K. Precise localization of m6A in Rous sarcoma virus RNA reveals clustering of methylation sites: implications for RNA processing. *Mol Cell Biol* 1985; 5: 2298-2306 [PMID: 3016525]
 - 13 Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, Salmon-Divon M, Ungar L, Osenberg S, Cesarkas K, Jacob-Hirsch J, Amariglio N, Kupiec M, Sorek R, Rechavi G. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature* 2012; 485: 201-206 [PMID: 22575960 DOI: 10.1038/nature11112]
 - 14 Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 2012; 149: 1635-1646 [PMID: 22608085 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003]
 - 15 Shi H, Wang X, Lu Z, Zhao BS, Ma H, Hsu PJ, Liu C, He C. YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res* 2017; 27: 315-328 [PMID: 28106072 DOI: 10.1038/cr.2017.15]
 - 16 Pan Y, Ma P, Liu Y, Li W, Shu Y. Multiple functions of m⁶A RNA methylation in cancer. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 48 [PMID: 29587823 DOI: 10.1186/s13045-018-0590-8]
 - 17 Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, Yang YG. Dynamic transcriptomic m⁶A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism. *Cell Res* 2018; 28: 616-624 [PMID: 29789545 DOI: 10.1038/s41422-018-0040-8]
 - 18 Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, Lenz C, Urlaub H, Höbartner C, Sloan KE, Bohnsack MT. Human METTL16 is a N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2017; 18: 2004-2014 [PMID: 29051200 DOI: 10.15252/embr.201744940]
 - 19 Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, Ebina M, Muto A, Sato Y, Kumagai S, Ochiai K, Suzuki T, Igarashi K. S-Adenosylmethionine Synthesis Is Regulated by Selective N⁶-Adenosine Methylation and mRNA Degradation Involving METTL16 and YTHDC1. *Cell Rep* 2017; 21: 3354-3363 [PMID: 29262316 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.092]
 - 20 Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 2016; 534: 575-578 [PMID: 27281194 DOI: 10.1038/nature18298]
 - 21 Wang P, Duxtader KA, Nam Y. Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Mol Cell* 2016; 63: 306-317 [PMID: 27373337 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.041]
 - 22 Růžicka K, Zhang M, Campilho A, Bodi Z, Kashif M, Saleh M, Eeckhout D, El-Showk S, Li H, Zhong S, De Jaeger G, Mongan NP, Hejálto J, Helariutta Y, Fray RG. Identification of factors required for m⁶A mRNA methylation in Arabidopsis reveals a role for the conserved E3 ubiquitin ligase HAKAI. *New Phytol* 2017; 215: 157-172 [PMID: 28503769 DOI: 10.1111/nph.14586]
 - 23 Lan T, Li H, Zhang D, Xu L, Liu H, Hao X, Yan X, Liao H, Chen X, Xie K, Li J, Liao M, Huang J, Yuan K, Zeng Y, Wu H. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3. *Mol Cancer* 2019; 18: 186 [PMID: 31856849 DOI: 10.1186/s12943-019-1106-z]
 - 24 Wen J, Lv R, Ma H, Shen H, He C, Wang J, Jiao F, Liu H, Yang P, Tan L, Lan F, Shi YG, He C, Shi Y, Diao J. Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Mol Cell* 2018; 69: 1028-1038.e6 [PMID: 29547716 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.015]
 - 25 Ping XL, Sun BF, Wang L, Xiao W, Yang X, Wang WJ, Adhikari S, Shi Y, Lv Y, Chen YS, Zhao X, Li A, Yang Y, Dahal U, Lou XM, Liu X, Huang J, Yuan WP, Zhu XF, Cheng T, Zhao YL, Wang X, Rendtlew Danielsen JM, Liu F, Yang YG. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res* 2014; 24: 177-189 [PMID: 24407421 DOI: 10.1038/cr.2014.3]
 - 26 Ueda Y, Ooshio I, Fusamae Y, Kitae K, Kawaguchi M, Jingushi K, Hase H, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells. *Sci Rep* 2017; 7: 42271 [PMID: 28205560 DOI: 10.1038/srep42271]
 - 27 Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887 [PMID: 22002720 DOI: 10.1038/nchembio.687]
 - 28 Linder B, Grozhik AV, Olarerin-George AO, Meydan C, Mason CE, Jaffrey SR. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome. *Nat Methods* 2015; 12: 767-772 [PMID: 26121403 DOI: 10.1038/nmeth.3453]
 - 29 Wang X, Lu Z, Gomez A, Hon GC, Yue Y, Han D, Fu Y, Parisien M, Dai Q, Jia G, Ren B, Pan T, He C. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature* 2014; 505: 117-120 [PMID: 24284625 DOI: 10.1038/nature12730]
 - 30 Patil DP, Chen CK, Pickering BF, Chow A, Jackson C, Guttman M, Jaffrey SR. m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. *Nature* 2016; 537: 369-373 [PMID: 27602518 DOI: 10.1038/nature19342]
 - 31 Huang H, Weng H, Sun W, Qin X, Shi H, Wu H, Zhao BS, Mesquita A, Liu C, Yuan CL, Hu YC, Hüttelmaier S, Skibbe JR, Su R, Deng X, Dong L, Sun M, Li C, Nachtergaele S, Wang Y, Hu C, Ferchen K, Greis KD, Jiang X, Wei M, Qu L, Guan JL, He C, Yang J, Chen J. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 285-295 [PMID: 29476152 DOI: 10.1038/s41556-018-0045-z]
 - 32 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.011]
 - 33 Meyer KD, Patil DP, Zhou J, Zinoviev A, Skabkin MA, Elemento O, Pestova TV, Qian SB, Jaffrey SR. 5' UTR m(6)A Promotes Cap-Independent Translation. *Cell* 2015; 163: 999-1010 [PMID: 26593424 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.012]
 - 34 Xiao W, Adhikari S, Dahal U, Chen YS, Hao YJ, Sun BF, Sun HY, Li A, Ping XL, Lai WY, Wang X, Ma HL, Huang CM, Yang Y, Huang N, Jiang GB, Wang HL, Zhou Q, Wang XJ, Zhao YL, Yang YG. Nuclear m(6)A Reader YTHDC1 Regulates mRNA

- Splicing. *Mol Cell* 2016; 61: 507-519 [PMID: 26876937 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.012]
- 35 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Pan B, Li C, Sun L, Qin J, Xu T, He B, Pan Y, Sun H, Wang S. METTL14-mediated N6-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 106 [PMID: 32552762 DOI: 10.1186/s12943-020-01220-7]
- 36 Xu D, Shao J, Song H, Wang J. The YTH Domain Family of N6-Methyladenosine "Readers" in the Diagnosis and Prognosis of Colonic Adenocarcinoma. *BioMed Research International* 2020; 2020: 9502560 [DOI: 10.1155/2020/9502560]
- 37 Bai Y, Yang C, Wu R, Huang L, Song S, Li W, Yan P, Lin C, Li D, Zhang Y. YTHDF1 Regulates Tumorigenicity and Cancer Stem Cell-Like Activity in Human Colorectal Carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 332 [PMID: 31131257 DOI: 10.3389/fonc.2019.00332]
- 38 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Sun L, Pan B, He B, Pan Y, Sun H, Xia X, Wang S. METTL14 Suppresses CRC Progression via Regulating N6-Methyladenosine-Dependent Primary miR-375 Processing. *Mol Ther* 2020; 28: 599-612 [PMID: 31839484 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.016]
- 39 Li T, Hu PS, Zuo Z, Lin JF, Li X, Wu QN, Chen ZH, Zeng ZL, Wang F, Zheng J, Chen D, Li B, Kang TB, Xie D, Lin D, Ju HQ, Xu RH. METTL3 facilitates tumor progression via an m⁶A-IGF2BP2-dependent mechanism in colorectal carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18: 112 [PMID: 31230592 DOI: 10.1186/s12943-019-1038-7]
- 40 Peng W, Li J, Chen R, Gu Q, Yang P, Qian W, Ji D, Wang Q, Zhang Z, Tang J, Sun Y. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal Cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 393 [PMID: 31492150 DOI: 10.1186/s13046-019-1408-4]
- 41 Uddin MB, Roy KR, Hosain SB, Khiste SK, Hill RA, Jois SD, Zhao Y, Tackett AJ, Liu YY. An N⁶-methyladenosine at the transited codon 273 of p53 pre-mRNA promotes the expression of R273H mutant protein and drug resistance of cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2019; 160: 134-145 [PMID: 30578766 DOI: 10.1016/j.bcp.2018.12.014]
- 42 Chen H, Gao S, Liu W, Wong CC, Wu J, Wu J, Liu D, Gou H, Kang W, Zhai J, Li C, Su H, Wang S, Soares F, Han J, He HH, Yu J. RNA N⁶-Methyladenosine Methyltransferase METTL3 Facilitates Colorectal Cancer by Activating the m⁶A-GLUT1-mTORC1 Axis and Is a Therapeutic Target. *Gastroenterology* 2021; 160: 1284-1300. e16 [PMID: 33217448 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.013]
- 43 Liu X, Su K, Sun X, Jiang Y, Wang L, Hu C, Zhang C, Lu M, Du X, Xing B. Sec62 promotes stemness and chemoresistance of human colorectal cancer through activating Wnt/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 132 [PMID: 33858476 DOI: 10.1186/s13046-021-01934-6]
- 44 Lan H, Liu Y, Liu J, Wang X, Guan Z, Du J, Jin K. Tumor-Associated Macrophages Promote Oxaliplatin Resistance via METTL3-Mediated m⁶A of TRAF5 and Necroptosis in Colorectal Cancer. *Mol Pharm* 2021; 18: 1026-1037 [PMID: 33555197 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00961]
- 45 Shen C, Xuan B, Yan T, Ma Y, Xu P, Tian X, Zhang X, Cao Y, Ma D, Zhu X, Zhang Y, Fang JY, Chen H, Hong J. m⁶A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression. *Mol Cancer* 2020; 19: 72 [PMID: 32245489 DOI: 10.1186/s12943-020-01190-w]
- 46 Zhu W, Si Y, Xu J, Lin Y, Wang JZ, Cao M, Sun S, Ding Q, Zhu L, Wei JF. Methyltransferase like 3 promotes colorectal cancer proliferation by stabilizing CCNE1 mRNA in an m⁶A-dependent manner. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 3521-3533 [PMID: 32039568 DOI: 10.1111/jcmm.15042]
- 47 Wang L, Hui H, Agrawal K, Kang Y, Li N, Tang R, Yuan J, Rana TM. m⁶A RNA methyltransferases METTL3/14 regulate immune responses to anti-PD-1 therapy. *EMBO J* 2020; 39: e104514 [PMID: 32964498 DOI: 10.15252/embj.2020104514]
- 48 Deng R, Cheng Y, Ye S, Zhang J, Huang R, Li P, Liu H, Deng Q, Wu X, Lan P, Deng Y. m⁶A methyltransferase METTL3 suppresses colorectal cancer proliferation and migration through p38/ERK pathways. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 4391-4402 [PMID: 31239708 DOI: 10.2147/OTT.S201052]
- 49 Yang X, Zhang S, He C, Xue P, Zhang L, He Z, Zang L, Feng B, Sun J, Zheng M. METTL14 suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer by down-regulating oncogenic long non-coding RNA XIST. *Mol Cancer* 2020; 19: 46 [PMID: 32111213 DOI: 10.1186/s12943-020-1146-4]
- 50 Zhang J, Tsoi H, Li X, Wang H, Gao J, Wang K, Go MY, Ng SC, Chan FK, Sung JJ, Yu J. Carbonic anhydrase IV inhibits colon cancer development by inhibiting the Wnt signalling pathway through targeting the WTAP-WT1-TBL1 axis. *Gut* 2016; 65: 1482-1493 [PMID: 26071132 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308614]
- 51 Liu T, Li C, Jin L, Li C, Wang L. The Prognostic Value of m6A RNA Methylation Regulators in Colon Adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2019; 25: 9435-9445 [PMID: 31823961 DOI: 10.12659/MSM.920381]
- 52 Shen XP, Ling X, Lu H, Zhou CX, Zhang JK, Yu Q. Low expression of microRNA-1266 promotes colorectal cancer progression via targeting FTO. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 8220-8226 [PMID: 30556861 DOI: 10.26355/eurrev_201812_16516]
- 53 Roslan NH, Makpol S, Mohd Yusof YA. A Review on Dietary Intervention in Obesity Associated Colon Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1309-1319 [PMID: 31127882]
- 54 Relier S, Ripoll J, Guillerit H, Amalric A, Achour C, Boissière F, Vialaret J, Attina A, Debart F, Choquet A, Macari F, Marchand V, Motorin Y, Samalin E, Vasseur JJ, Pannequin J, Aguilo F, Lopez-Craze E, Hirtz C, Rivals E, Bastide A, David A. FTO-mediated cytoplasmic m⁶A_m demethylation adjusts stem-like properties in colorectal cancer cell. *Nat Commun* 2021; 12: 1716 [PMID: 33741917 DOI: 10.1038/s41467-021-21758-4]
- 55 Yang P, Wang Q, Liu A, Zhu J, Feng J. ALKBH5 Holds Prognostic Values and Inhibits the Metastasis of Colon Cancer. *Pathology & Oncology Research* 2020; 26: 1615-1623 [DOI: 10.1007/s12253-019-00737-7]
- 56 Li N, Kang Y, Wang L, Huff S, Tang R, Hui H, Agrawal K, Gonzalez GM, Wang Y, Patel SP, Rana TM. ALKBH5 regulates anti-PD-1 therapy response by modulating lactate and suppressive immune cell accumulation in tumor microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117: 20159 [DOI: 10.1073/pnas.1918986117]
- 57 Ni W, Yao S, Zhou Y, Liu Y, Huang P, Zhou A, Liu J, Che L, Li J. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the m⁶A reader YTHDF3. *Mol Cancer* 2019; 18: 143 [PMID: 31619268 DOI: 10.1186/s12943-019-1079-y]
- 58 Chen RX, Chen X, Xia LP, Zhang JX, Pan ZZ, Ma XD, Han K, Chen JW, Judde JG, Deas O, Wang F, Ma NF, Guan X, Yun JP, Wang FW, Xu RH, Dan Xie. N⁶-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis. *Nat Commun* 2019; 10: 4695 [PMID: 31619685 DOI: 10.1038/s41467-019-12651-2]
- 59 Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, Takai K, Ikeda H, Konno J, Torigoe T, Maeda H, Kutomi G, Okita K, Mori M, Sahara H. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1 α mRNA is translated. *Cancer Letters* 2016; 376: 34-42 [DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.022]
- 60 Zhang C, Zhang M, Ge S, Huang W, Lin X, Gao J, Gong J, Shen L. Reduced m6A modification predicts malignant phenotypes and augmented Wnt/PI3K-Akt signaling in gastric cancer. *Cancer Med* 2019; 8: 4766-4781 [PMID: 31243897 DOI: 10.1002/cam4.2360]
- 61 Chen Y, Peng C, Chen J, Chen D, Yang B, He B, Hu W, Zhang Y, Liu H, Dai L, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. WTAP facilitates progression of hepatocellular carcinoma via m6A-HuR-dependent epigenetic silencing of ETS1. *Mol Cancer* 2019; 18: 127 [PMID: 31239708 DOI: 10.2147/OTT.S201052]

- 31438961 DOI: 10.1186/s12943-019-1053-8]
- 62 Chen S, Li Y, Zhi S, Ding Z, Wang W, Peng Y, Huang Y, Zheng R, Yu H, Wang J, Hu M, Miao J, Li J. WTAP promotes osteosarcoma tumorigenesis by repressing HMBOX1 expression in an m⁶A-dependent manner. *Cell Death Dis* 2020; 11: 659 [PMID: 32814762 DOI: 10.1038/s41419-020-02847-6]
- 63 Li H, Su Q, Li B, Lan L, Wang C, Li W, Wang G, Chen W, He Y, Zhang C. High expression of WTAP leads to poor prognosis of gastric cancer by influencing tumour-associated T lymphocyte infiltration. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 4452-4465 [PMID: 32176425 DOI: 10.1111/jcmm.15104]
- 64 Yue C, Chen J, Li Z, Li L, Chen J, Guo Y. microRNA-96 promotes occurrence and progression of colorectal cancer via regulation of the AMPKα2-FTO-m⁶A/MYC axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 240 [PMID: 33183350 DOI: 10.1186/s13046-020-01731-7]
- 65 Ballester V, Taylor WR, Slettedahl SW, Mahoney DW, Yab TC, Sinicrope FA, Boland CR, Lidgard GP, Cruz-Correa MR, Smyrk TC, Boardman LA, Ahlquist DA, Kisiel JB. Novel methylated DNA markers accurately discriminate Lynch syndrome associated colorectal neoplasia. *Epigenomics* 2020; 12: 2173-2187 [PMID: 33350853 DOI: 10.2217/epi-2020-0132]
- 66 Su R, Dong L, Li C, Nachtergaele S, Wunderlich M, Qing Y, Deng X, Wang Y, Weng X, Hu C, Yu M, Skibbe J, Dai Q, Zou D, Wu T, Yu K, Weng H, Huang H, Ferchen K, Qin X, Zhang B, Qi J, Sasaki AT, Plas DR, Bradner JE, Wei M, Marcucci G, Jiang X, Mulloy JC, Jin J, He C, Chen J. R-2HG Exhibits Anti-tumor Activity by Targeting FTO/m⁶A/MYC/CEBPA Signaling. *Cell* 2018; 172: 90-105.e23 [PMID: 29249359 DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.031]
- 67 Losman JA, Looper RE, Koivunen P, Lee S, Schneider RK, McMahon C, Cowley GS, Root DE, Ebert BL, Kaelin WG Jr. (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science* 2013; 339: 1621-1625 [PMID: 23393090 DOI: 10.1126/science.1231677]
- 68 R-2HG Targets FTO to Increase m⁶A Levels and Suppress Tumor Growth. *Cancer Discov* 2018; 8: 137 [PMID: 29269348 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2017-240]
- 69 Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-2634 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]
- 70 Huang Y, Yan J, Li Q, Li J, Gong S, Zhou H, Gan J, Jiang H, Jia GF, Luo C, Yang CG. Medlofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m⁶A over ALKBH5. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: 373-384 [PMID: 25452335 DOI: 10.1093/nar/gku1276]
- 71 Huang Y, Su R, Sheng Y, Dong L, Dong Z, Xu H, Ni T, Zhang ZS, Zhang T, Li C, Han L, Zhu Z, Lian F, Wei J, Deng Q, Wang Y, Wunderlich M, Gao Z, Pan G, Zhong D, Zhou H, Zhang N, Gan J, Jiang H, Mulloy JC, Qian Z, Chen J, Yang CG. Small-Molecule Targeting of Oncogenic FTO Demethylase in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* 2019; 35: 677-691.e10 [PMID: 30991027 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.03.006]
- 72 Zhou S, Bai ZL, Xia D, Zhao ZJ, Zhao R, Wang YY, Zhe H. FTO regulates the chemo-radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting β-catenin through mRNA demethylation. *Mol Carcinog* 2018; 57: 590-597 [PMID: 29315835 DOI: 10.1002/mc.22782]
- 73 Chen H, Yao J, Bao R, Dong Y, Zhang T, Du Y, Wang G, Ni D, Xun Z, Niu X, Ye Y, Li HB. Cross-talk of four types of RNA modification writers defines tumor microenvironment and pharmacogenomic landscape in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2021; 20: 29 [PMID: 33557837 DOI: 10.1186/s12943-021-01322-w]
- 74 Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, Shi J, Millán-Zambrano G, Robson SC, Aspris D, Migliori V, Bannister AJ, Han N, De Braekeleer E, Ponstingl H, Hendrick A, Vakoc CR, Vassiliou GS, Kouzarides T. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control. *Nature* 2017; 552: 126-131 [PMID: 29186125 DOI: 10.1038/nature24678]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析

姜小黎, 胡艳艳

姜小黎, 胡艳艳, 浙江金华广福医院内镜中心 浙江省金华市 321000

姜小黎, 主管护师, 研究方向为内镜中心。

作者贡献分布: 此课题主要由姜小黎完成; 数据分析由胡艳艳完成。

通讯作者: 姜小黎, 主管护师, 321000, 金华市环城北路1296号, 浙江金华广福医院内镜中心。jingqie567779@163.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-08-06

接受日期: 2021-10-15

在线出版日期: 2021-12-08

Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation

Xiao-Li Jiang, Yan-Yan Hu

Xiao-Li Jiang, Yan-Yan Hu, Endoscopy Center of Guangfu Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Li Jiang, Nurse in Charge, Endoscopy Center of Guangfu Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. jingqie567779@163.com.

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-08-06

Accepted: 2021-10-15

Published online: 2021-12-08

Abstract

BACKGROUND

In the preoperative and perioperative period of radical gastrectomy, patients generally have negative psychological effects, which is not conducive to the treatment of the disease.

Therefore, it is very important to strengthen psychological intervention and relieve anxiety during this period. In recent years, emerging narrative therapy can help cancer patients become more optimistic.

AIM

To explore the effect of psychological nursing based on narrative therapy on patients with early gastric cancer undergoing radical operation.

METHODS

From September 2018 to September 2020, 119 patients with early gastric cancer undergoing radical operation at our hospital were selected to carry out a prospective study, and they were divided into a control group ($n = 59$) and an observation group ($n = 60$) according to the order of filing. Both groups received conventional nursing care. The observation group additionally received psychological nursing based on narrative therapy. All patients were intervened for 4 wk. The changes in psychological distress (DMSM), disease uncertainty, cancer-related fatigue, self-care ability (ESCA), and pain (VAS) were observed in the two groups before and after nursing.

RESULTS

The psychological pain score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The degree of disease uncertainty in the observation group after nursing was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After nursing, the degree of cancer-related fatigue in each dimension of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$); the ESCA score of each dimension in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The VAS score of pain in the observation group after nursing was significantly lower than that of the control group

($P < 0.05$).

CONCLUSION

As a post-modern psychotherapy, psychological nursing based on narrative therapy can give play to its own repair function, reduce the psychological burden, help gastric cancer patients establish the confidence to overcome the disease, reduce cancer-related fatigue and the degree of pain, and provide powerful conditions for disease control and prognosis.

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

Key Words: Narrative therapy; Psychological nursing; Early radical gastric cancer surgery; Psychological pain; Disease uncertainty; Cancer-related fatigue

Citation: Jiang XL, Hu YY. Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1382-1388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1382.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1382>

摘要

背景

在胃癌根治术的术前和围术期中, 患者普遍会产生消极的心理作用, 不利于疾病的治疗. 因此, 在这期间加强心理干预, 疏导焦虑的情绪十分重要. 近年新兴的叙事疗法可使癌症患者变得更乐观积极.

目的

探讨基于叙事疗法的心理护理对早期胃癌根治术患者的影响.

方法

选取2018-09/2020-09我院119例早期胃癌根治术患者展开前瞻性研究, 根据入院建档顺序不同分为对照组、观察组. 对照组59例采取常规护理, 在对照组基础上, 观察组60例采取基于叙事疗法的心理护理, 连续干预4 wk. 观察两组护理前后心理痛苦(distress management screening measure, DMSM)、疾病不确定感、癌因性疲乏及疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)变化.

结果

护理后观察组心理痛苦评分较对照组降低($P < 0.05$); 护理后观察组疾病不确定感程度较对照组低($P < 0.05$); 护理后观察组各维度癌因性疲乏程度较对照组降低($P < 0.05$); 护理后观察组疼痛VAS评分较对照组降低($P < 0.05$).

结论

基于叙事疗法的心理护理作为后现代心理治疗, 能发挥自身修复功能, 减轻心理负担, 协助胃癌患者树立战胜病魔的信心, 减轻癌因性疲乏、降低疼痛程度, 为疾病控制和预后提供有利条件.

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

关键词: 叙事疗法; 心理护理; 早期胃癌根治术; 心理痛苦; 疾病不确定感; 癌因性疲乏

核心提要: 叙事疗法作为癌症护理的新手段, 对缓解胃癌早期患者在手术期间的心理焦虑, 降低疼痛等具有积极的作用.

文献来源: 姜小黎, 胡艳艳. 基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1382-1388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1382.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1382>

0 引言

我国是胃癌高发区, 据国际癌症研究机构统计, 2012年全球胃癌病例占全部恶性肿瘤的第五位^[1]. 全国肿瘤登记中心数据显示, 2015年我国胃癌新发病例约有67.9万人, 死亡者有49.8万, 成为危害我国居民主要疾病之一^[2]. 目前, 胃癌根治术是治疗胃癌首选方式, 围术期普遍存在应激反应, 主要表现为心理上不同程度的抑郁、焦虑情绪及心理痛苦, 疾病不确定感, 加之自护能力不足, 极度影响术后康复^[3]. 大量研究证实, 加强心理干预是纠正患者不良心理, 疏导情绪的重要手段^[4,5]. 叙事疗法是近年新兴的后现代心理治疗方法, 摆脱了以往心理疗法将人看为问题的治疗观念, 通过“故事叙说”、“问题外化”、“由薄到厚”等方式, 使人变得更有动力, 更加自主, 应用于癌症、慢性疾病等多个领域取得显著效果. 鉴于此, 本研究将其应用于胃癌根治术后, 以此为指导开展心理干预措施, 旨在为临床护理工作提供新思路. 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-09/2020-09我院119例早期胃癌根治术患者, 纳入标准: 经CT增强扫描, 结合病理活检确诊为胃癌, 临床分期为早期, 符合手术指征, 拟行胃癌根治术治疗; 积极参与本研究, 签署知情研究同意书; 排除: 合并其他恶性肿瘤等其他重大急慢性疾病者; 围术期发生重大影响心理和情绪事件者, 如天灾人祸、生老病死

表 1 2组一般资料比较

项目	观察组(<i>n</i> = 60)	对照组(<i>n</i> = 59)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i>
性别(男/女)	35/25	32/27	0.203	0.652
年龄(岁)	36–78(58.63 ± 5.11)	32–81(60.12 ± 6.33)	1.414	0.160
临床分期(期)				
I	36(60.00)	30(50.85)	1.009	0.315
II a	24(40.00)	29(49.15)		
手术时间(min)	135–245(184.36 ± 20.10)	141–259(191.12 ± 22.74)	1.719	0.088
术中出血量(mL)	189–368(289.36 ± 22.10)	175–371(283.36 ± 24.63)	1.123	0.285
合并症				
高血压	19(31.67)	21(35.59)	0.206	0.650
糖尿病	16(26.67)	14(23.73)	0.136	0.712
冠心病	10(16.67)	12(20.34)	0.266	0.606
居住情况			1.207	0.272
独居	13(21.67)	18(30.00)		
与家人同住	47(78.33)	41(68.33)		
社会支持度			0.520	0.603
低水平	13(21.67)	16(27.12)		
中等水平	24(40.00)	22(37.29)		
高等水平	23(38.33)	21(35.59)		
性格特征			0.673	0.412
开朗	36(60.00)	31(52.54)		
内向	24(40.00)	28(47.46)		

等. 根据入院建档顺序不同分为对照组、观察组. 2组性别、年龄、临床分期、手术时间、术中出血量、合并症、性格特征、居住环境、社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)等资料差异无统计学意义, 表1.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 采取常规护理, 住院期间, (1)心理支持: 主动帮助患者缓解疾病及手术带来的负面情绪, 关心、爱护患者, 满足患者合理需求, 若遇负面情绪尤为严重者, 指导其倾听音乐, 观看欢乐喜剧人, 与人聊天, 转移其注意力, 放松身心状态, 减轻心理压力; (2)营养支持: 采用专业量表评估患者营养状况, 结合其饮食习惯制定针对性饮食计划, 具体到进食时间、食物种类、饮食量及烹饪方法, 并发放饮食管理手册; (3)疼痛指导: 术后即刻评估患者疼痛程度, 当疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)不足3分时, 采用热敷、听音乐、聊天等方式缓解疼痛感, 超过3分及以上时, 遵医嘱给予少量非甾体类消炎镇痛药物; (4)胃肠功能支持: 术后1 d口服温葡萄糖水, 第2 d进食少量流食, 第3 d过渡至半流质饮食, 注意咀嚼口香糖; 出院后电话询问患者生理、心理状况, 积极解答其疑惑, 10 min/次, 每周2次, 共4 wk.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上, 采取基于叙事疗法的心理护理, 护理次数为6次, 20 min/次, 共4 wk, 护理地点集中于心理咨询室, 护理形式采取面对面交流+笔记+录音,

其中1名护士负责面对面交流, 1名负责笔记, 1名负责录音, 注意上述护士均具有5年以上护理经验、心理咨询师三级证书、良好沟通技巧, 均经统一培训, 培训考核通过后开始展开护理服务, 以确保护理的同质化; 同时为保证患者出院后参与积极性, 主动为其负担来回交通费、餐饮费, 并发放免费生活用品(油、卫生纸、水杯).

(1)故事叙说(第1次干预): 入院1–2 d, 采用开放性提问向患者提出问题, 如: “您好, 之前您跟我说到胃癌给您带来了一些困扰, 麻烦您能详细和我说说吗, 我们一起来看看有没有更好、更合适的解决办法”, 引导患者主动表达内心困扰及想法.

(2)问题外化(第2次干预): 入院后3–4 d, 先帮助患者区分人和问题, 明确人和问题之间关系, 即引导其回想困扰自己的问题, 并进行下述提问 “您是什么时候觉得自己有胃癌困扰”, “胃癌困扰是如何影响您的生活”, “如果您并没有胃癌困扰, 那将会是什么情况”.

(3)重新编排和诠释故事(第3次–第6次): ①重新体验(第3次干预): 术后1 d, 采用开放性提问引导患者回忆以往特殊意义事件, 如 “您有没有一直坚持做的事情, 比如献血、节约水电、水滴筹帮助他人”, “您在经受胃癌困扰时, 是如何坚持自己热衷的事情呢”, 我相信你还有更多类似经验, 快说给我听听吧”, 通过上述问题帮助患者看到不同的自己, 产生新的自我认同; ②解构

表 2 2组心理痛苦比较(mean ± SD, 分)

组别	n	DT		t	P	PL		t	P
		护理前	护理后			护理前	护理后		
观察组	60	7.08 ± 1.03	3.82 ± 1.12	16.532	<0.001	147.27 ± 12.45	81.47 ± 8.22	34.164	<0.001
对照组	59	6.81 ± 1.24	5.11 ± 1.36	7.128	<0.001	151.36 ± 15.53	121.78 ± 11.23	11.855	<0.001
t		1.293	5.652			1.586	22.370		
P		0.199	<0.001			0.115	<0.001		

DT: 心理痛苦温度计; PL: 心理痛苦相关因素调查表。

问话: 第4次干预: 术后1-2 d, 护士与患者共同探索当下存在心理问题, 如担心胃癌复发及术后并发症、害怕拖累家人及回归社会等, 基于上述问题, 护士对患者提出疑问, 如“您觉得上述困扰会陪伴您多久呢”, “您觉得上述困扰对您的生活有哪些影响, 好的还是坏的”; 第5次干预: 出院当天, 护士继续用语言强化胃癌困扰对患者影响并非患者本身问题, 如“若您的生活能摆脱胃癌困扰, 您觉得您的生活会有什么改变, 想象那时候心境、膳食、癌痛等有什么改变”“想到上述场景, 您内心的感受是怎么样子的呢”, 帮助患者意识到自己才是问题所在, 进一步增强其对自身认同感; ③局外见证(第6次干预): 术后4 wk, 选取患者当天陪伴者作为局外见证人, 主动询问“出院后, 他是否有摆脱胃癌困扰的勇气, 哪些表现让您记忆犹新呢, 能否详细说说”, “看到他的改变, 会给你带来哪些生命启发, 这些启发会让您做点什么呢”, 鼓励患者表达见证人所述内容感受及接下来采取措施, 使其以更好态度面对疾病、生活。两组连续干预4 wk, 流程图见图1。

1.3 观察指标

1.3.1 心理痛苦: 分别于护理前、护理4 wk后采用心理痛苦管理筛查工具(distress management screening measure, DMSM)^[6]评估, 问卷包括心理痛苦相关因素调查表(problem list, PL)和心理痛苦温度计(distress thermometer, DT)两项内容, 前者涉及情绪问题(9项条目)、实际问题(6项条目)、躯体问题(20项条目)、交往问题(4项条目)及精神宗教信仰问题(1项条目), “是”、“否”评估, 采用1-5分的Likert 5级评分法; 后者从0至10有11个尺度, 评分越高, 则受试者心理痛苦越剧烈, 得分越高, 相应指标程度越严重; 该量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.79;

1.3.2 疾病不确定感: 疾病不确定感量表(mishel uncertainty in illness scale, MUIS)^[7]评估护理前、护理4 wk后患者疾病不确定感变化情况, 共33个条目, 采用Likert 5级评分法, 共32-160分, 评分越高, 提示受试者疾病不确定程度越高; 根据评分结果可分为低水平(32-74.7分)、中

等水平(74.8-117.4分)、高水平(117.5-160.0分)疾病不确定感, 量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.91。

1.3.3 癌因性疲乏: 采用疲乏修订量表(the revised piper fatigue, PFS-R)^[8]评估患者护理前、护理4 wk后癌因性疲乏, 量表涉及情绪、感觉、认知及行为等维度, 每个维度0-10分, 评分越高, 提示受试者癌因性疲乏程度愈深, 该量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.86;

1.3.4 疼痛: 采用疼痛VAS^[9]评估患者护理前后疼痛变化, 量表共10分, 评分越高, 则受试者感受的疼痛越强烈, 量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.89。

统计学处理 数据处理采用SPSS 23.0软件, 计量资料mean±SD表示, *t*检验, 计数资料 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, 等级资料采用Ridit分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组心理痛苦比较 护理前2组心理痛苦评分相比无显著差异; 护理后观察组心理痛苦评分较对照组低($P<0.05$), 表2。

2.2 2组疾病不确定感比较 护理前2组疾病不确定感相比无显著差异; 护理后观察组疾病不确定感程度较对照组低($P<0.05$), 表3。

2.3 2组癌因性疲乏比较 护理前2组癌因性疲乏相比无显著差异; 护理后观察组各维度癌因性疲乏程度较对照组降低($P<0.05$), 表4。

2.4 2组疼痛变化 护理前2组疼痛程度相比无显著差异; 护理后观察组疼痛VAS评分较对照组降低($P<0.05$), 表5。

3 讨论

3.1 叙事疗法的心理护理应用现状 近年来, 心理护理的作用随现代化医学模式转变而备受关注, 心理护理作为实践性较强的应用学科, 已得到临床普遍认可, 广泛应用于临床实践^[10,11]。心理护理属于现代化整体护理的重要内容之一, 同时大量研究证实, 良好的心理护理能协助患者树立战胜疾病的信心, 发挥自身修复功能, 为疾

表 3 2组疾病不确定感比较 $n(\%)$

时间	组别	<i>n</i>	低水平	中等水平	高水平
护理前	观察组	60	4(6.67)	25(41.67)	31(51.67)
	对照组	59	3(5.08)	26(44.07)	30(50.85)
	<i>u</i>		0.000		
	<i>P</i>		1.000		
护理后	观察组	60	32(53.33)	24(40.00)	4(6.67)
	对照组	59	13(22.03)	37(62.71)	9(15.25)
	<i>u</i>		3.138		
	<i>P</i>		0.002		

表 4 2组癌因性疲乏比较(mean $\pm$ SD, 分)

时间	组别	<i>n</i>	认知维度	行为维度	感觉维度	情绪维度
护理前	观察组	60	4.38 $\pm$ 1.52	4.18 $\pm$ 2.39	5.75 $\pm$ 1.68	5.31 $\pm$ 2.12
	对照组	59	4.49 $\pm$ 1.47	4.61 $\pm$ 2.33	5.68 $\pm$ 1.71	5.21 $\pm$ 1.87
	<i>t</i>		0.401	0.994	0.225	0.278
	<i>P</i>		0.689	0.232	0.822	0.786
护理后	观察组	60	3.27 $\pm$ 1.21	2.21 $\pm$ 1.14	1.12 $\pm$ 1.23	2.79 $\pm$ 1.08
	对照组	59	4.31 $\pm$ 2.10	4.57 $\pm$ 1.21	4.71 $\pm$ 1.00	3.96 $\pm$ 1.21
	<i>t</i>		3.317	10.953	17.453	5.567
	<i>P</i>		0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 5 2组疼痛比较(mean $\pm$ SD, 分)

组别	<i>n</i>	护理前	护理后2 wk	护理后4 wk
观察组	60	3.58 $\pm$ 1.00	2.92 $\pm$ 0.85	2.75 $\pm$ 0.63
对照组	59	3.46 $\pm$ 1.12	3.28 $\pm$ 0.73	3.00 $\pm$ 0.58
<i>t</i>		0.617	2.477	2.251
<i>P</i>		0.539	0.015	0.026

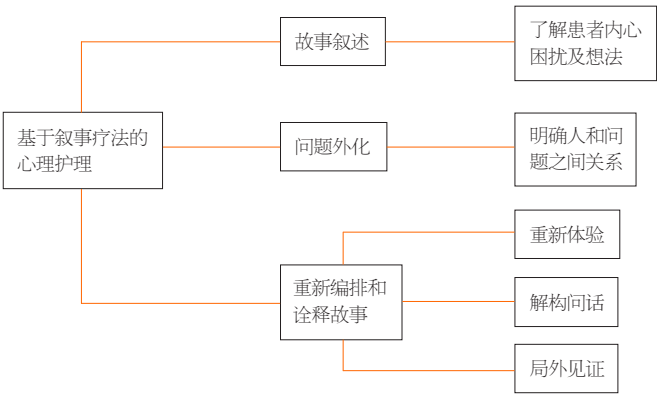


图 1 基于叙事疗法的心理护理.

病治疗和康复创造有利条件^[12,13]. 此外, 良好的心理护理能为患者建立协调稳定的心理内环境, 合理表达自身需求, 促进健康行为. 由此, 本研究给予早期胃癌根治术患

者心理干预, 为确保心理护理效果, 本研究以叙事疗法为指导, 旨在进一步改善患者心理状态. 叙事疗法是澳大利亚临床心理学家麦克·怀特于1980年提出, 并认为,

生活中的每个人都有自己主控叙事, 主控叙事是诠释我们生活意义的重要依据, 也是指导个体生活方式的重要“真理”。此外, 叙事疗法与以往心理治疗最大的不同是, 叙事疗法相信当事人才是自己的专家, 咨询师只是陪伴的角色, 当事人应对自己充满自信, 相信自己有能力、更清楚解决自己困难的方法, 应用于临床取得显著效果。

3.2 叙事疗法的心理护理对早期胃癌根治术患者心理痛苦、疾病不确定感的影响 自疾病确诊后, 95%以上的癌症患者心理应激严重, 表现出悲观、绝望、消极, 严重心理痛苦^[14]。另有大量研究表明, 心理护理在癌症患者心理管理方面具有显著作用^[15,16]。鉴于此, 本研究对胃癌根治术后患者展开心理护理, 为进一步提高护理效果, 以叙事疗法为指导实施心理干预, 叙事疗法是后现代心理治疗的一种独特疗法, 它摆脱了传统上将人作为问题的治疗观念, 而是通过“问题外化”、“故事叙说”、“由薄到厚”等方式, 协助受护者变的更加有动力、更自主。本研究中基于叙事疗法的心理护理主要是让患者选择性地讲述自身生命片段故事, 再通过故事重新编排与诠释, 逐渐修正、重写, 使其重新体验、解构和建构, 通过不同词汇语言, 重新叙述自身故事, 甚至是重新叙述一个他人故事, 进而发现新角度, 产生新态度, 重建自身新力量。此外, 本研究在心理护理中, 强调叙说好的、正性故事, 这不仅能使心理疾病得到治疗, 还可使扭曲的精神恢复正常, 从中寻找自信及良好的认同, 这对减轻心理痛苦具有积极意义。本研究结果显示, 护理后2组心理痛苦减轻, 但观察组变化程度远大于对照组, 与上述分析相符, 表明叙事疗法的心理护理可有效改善胃癌患者心理状态, 减轻心理痛苦程度。除心理痛苦外, 研究显示, 癌症患者普遍存在疾病不确定感, MUIS评分为 (103.49 ± 21.74) 分, 且90%的患者伴发中等以上疾病不确定感, 而老年患者疾病不确定感尤为突出, 多表现为重度^[17]。本研究显示, 护理前2组均存在不同程度的疾病不确定感, 考虑可能与病情不稳定、疾病相关症状、心理痛苦等诸多因素相关。但护理后观察组疾病不确定得到明显缓解, 原因在于本研究在第5、6次心理干预时, 即出院当日和术后4 wk, 强调自身认同感和局外见证, 前者可协助患者树立信心, 憧憬康复后的美好生活, 而后者有利于患者采用更好态度面对疾病和生活, 这对减轻疾病不确定感至关重要。另外, 早期胃癌以手术治疗为主, 手术作为应激源可引起患者生理、心理变化。研究报道^[18], 除良好心理状态外, 围术期较高水平的自护能力对减轻患者身心应激、促进术后康复具有重要作用。

3.3 叙事疗法的心理护理对早期胃癌根治术患者癌因性

疲乏的影响 据统计, 70%以上的癌症患者会出现疲乏症状, 被称为癌因性疲乏^[19]。癌因性疲乏也叫癌症相关性疲乏, 主要由癌症及相关治疗引起的长期痛苦和紧张而产生的系列主观感受, 如注意力不集中、活动无耐力和虚弱等, 并在一定程度上会增加癌因性疼痛, 影响生活质量。另有研究报道, 除癌症本身外, 心理状况、社会和家庭功能也会引起癌因性疲乏, 尤其是心理状态, 长期不良心理和痛苦情绪会加重疲乏症状。鉴于此, 本研究对实施胃癌根治术患者展开基于叙事疗法的心理护理, 结果显示, 护理后观察组各维度癌因性疲乏程度和疼痛VAS评分显著降低, 可见本研究采取的以叙事疗法为指导的心理干预在降低癌因性疲乏程度、缓解疼痛方面具有重要作用。

4 结论

综上所述, 癌症作为一种身心疾病, 心理护理必不可少, 而基于叙事疗法的心理护理作为后现代心理疗法, 能发挥自身修复功能, 减轻心理负担, 协助胃癌患者树立战胜病魔信心, 减轻癌因性疲乏、降低疼痛程度, 为疾病控制和预后提供有利条件。

文章亮点

实验背景

胃癌根治术仍是治疗胃癌的最有效方法, 但是在胃癌根治术的术前和围术期中, 患者普遍会产生心理焦虑等不利于疾病治疗的消极情绪。情绪控制不力会影响术后的恢复以及身体的康复。

实验动机

癌症患者在术前和围术期的有效护理能够帮助患者减轻心理焦虑, 环节疼痛, 在围术期破除患者的心理障碍成为护理工作的重要内容。但是护理的方法较多, 能产生的效果也不尽相同, 最大限度的降低心理焦虑的护理方法对手术患者的术后恢复作用十分关键。

实验目标

叙事疗法属于后现代心理治疗方法, 以一种更为亲和的护理方式, 拉近医护人员与患者的距离, 对患者术后的精神恢复具有一定的效果, 本研究将其应用于胃癌根治术后, 为癌症术后临床护理工作提供新思路。

实验方法

本研究通过临床观察和数据分析的方法, 重点突出了叙事疗法的6次干预, 从入院到出院均通过专业的心理疏导,

来化解疾病和手术给患者带来的心理焦虑和精神压力。

实验结果

护理后观察组心理痛苦评分、疾病不确定感程度、各维度癌因性疲乏程度、疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分较对照组均降低。

实验结论

叙事疗法的心理护理在胃癌根治术围术期中能减轻患者的心理压力, 提高患者战胜病魔的信心, 对降低疼痛的程度也起到了一定的积极作用, 为身体的康复提供了有力保障。

展望前景

本研究充分肯定了叙事疗法对胃癌根治术患者围术期的心理引导的积极作用, 但是同时也要承认研究的样本量需要进一步扩大, 以确保差异的可靠性; 还需术后的回访调查来进一步确定叙事疗法对疾病康复的长期有效性。

5 参考文献

- 高淳, 王志强, 邵俊. 胃癌组织Her-2的表达及其临床意义的研究. 重庆医学 2020; 49: 248-251 [DOI: 10.14035/j.cnki.hljy.2020.06.035]
- 白日兰, 杜娜雯, 崔久嵬. 免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的研究进展. 中国肿瘤生物治疗杂志 2019; 26: 700-704 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.014]
- 周育成, 王元宇, 牟一平, 金巍巍, 鲁超, 朱启聪, 邵钦树. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术后补救性完全腹腔镜胃癌根治术的疗效分析. 中华普通外科杂志 2020; 35: 244-245 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20200120-00041]
- Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, Yao L, Bai H, Cai Z, Xiang Yang B, Hu S, Zhang K, Wang G, Ma C, Liu Z. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 11-17 [PMID: 32240764 DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.028.Epub]
- Shechter A, Diaz F, Moise N, Anstey DE, Ye S, Agarwal S, Birk JL, Brodie D, Cannone DE, Chang B, Claassen J, Cornelius T, Derby L, Dong M, Givens RC, Hochman B, Homma S, Kronish IM, Lee SAJ, Manzano W, Mayer LES, McMurry CL, Moitra V, Pham P, Rabbani L, Rivera RR, Schwartz A, Schwartz JE, Shapiro PA,

- Shaw K, Sullivan AM, Vose C, Wasson L, Edmondson D, Abdalla M. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 66: 1-8 [PMID: 32590254 DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.007.Epub]
- 曾倩姣, 陈超然, 路静静, 王璐, 赵春莹. 叙事护理对食管癌化疗患者身心状态的影响. 护士进修杂志 2019; 34: 7-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5625]
- 黄家莲, 应燕萍, 凌璐, 陆秋芳, 陈美燕. 针对性信息支持对乳腺癌术后患者癌症复发恐惧及疾病不确定感、应对方式的影响. 广西医学 2019; 41: 272-274, 278 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.02.34]
- 赵晓茜, 孙进宁, 范磊, 濮益琴. Roy适应模式护理对恶性淋巴瘤患者化疗期疲乏和创伤后成长的影响. 中国实用护理杂志 2020; 36: 1331-1336 [DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20190702-01841]
- 高妮娜. 天枢穴药物敷贴联合硬膜外镇痛泵对痔疮术后患者疼痛VAS评分及血清β-内啡肽的影响. 现代中西医结合杂志 2020; 29: 1456-1459 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.13.022]
- 陆柳雪, 韦素雨, 黄彩妹, 韦惠云, 黄莉, 许凤雯. 基于保护动机理论的延续性护理对肝硬化患者自我护理能力、生存质量及再住院的影响. 广西医学 2020; 42: 126-129 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.19.29]
- Kang SJ, Min HY. Psychological Safety in Nursing Simulation. *Nurse Educ* 2019; 44: E6-E9 [PMID: 30052586 DOI: 10.1097/NNE.0000000000000571]
- 崔琼, 杨文华. 提升希望感的心理护理干预对脑梗死介入治疗患者负性情绪和希望水平的影响分析. 山西医药杂志 2019; 48: 1790-1793 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.14.065]
- 裴亚云. 心理护理对康复期精神分裂症患者抑郁情绪及生活质量的影响. 中国药物与临床 2020; 20: 2824-2826 [DOI: 10.11655/zggywylc2020.16.084]
- 谭虹虹, 陈英, 李亭秀, 江锦芳, 李玲, 茅传兰, 农琪莉. 健康促进模式对乳腺癌术后患者心理应激状态及自我效能的影响. 癌症进展 2019; 17: 2597-2601 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.21.32]
- 叶菁, 闵振兴, 徐桂银, 崔巧娜, 李福华, 褚明洋, 张勇. 标准化心理干预对中老年癌症患者生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2019; 25: 1959-1962 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.15.027]
- Wu L, Zou Y. Psychological nursing intervention reduces psychological distress in patients with thyroid cancer: A randomized clinical trial protocol. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e22346 [PMID: 32957406 DOI: 10.1097/MD.00000000000022346]
- 王云, 解庆琴, 吴霞. 治疗性沟通对膀胱内灌注化疗患者疾病不确定感及依从性的影响. 现代医学 2019; 47: 224-227 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.026]
- 阙静, 黄艳, 李华. 循证护理干预联合个性化健康教育对急性胰腺炎患者应激心理及自我管理能力的管理. 中国医药导报 2020; 17: 187-190 [DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20200929-00447]
- 吴桂香. 正念减压疗法对老年配偶肺癌化疗患者癌因性疲乏和心理状况的影响. 临床与病理杂志 2020; 40: 430-436 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.028]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (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密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 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.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任。

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志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者。

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

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

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

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

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

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 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

3.10 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。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。

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

