

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 12 月 28 日 第 29 卷 第 24 期 (Volume 29 Number 24)



24/2021

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。



文献综述

- 1389 人工智能在辅助检测早期食管癌中的应用进展
李晴, 刘冰熔
- 1396 STING信号通路参与NAFLD的研究进展
吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸
- 1402 Th17细胞及其相关细胞因子在IBD中研究新进展
袁余懿, 刘与进, 范恒

临床研究

- 1410 铁死亡相关的mRNAs特征预测胃癌预后的分析
谭琦煊, 谢王亮, 骆俞婷, 蒋宁芳, 马阿火
- 1421 基于肠道菌群代谢产物探索低FODMAPs饮食对腹泻型肠易激综合征的疗效及机制研究
俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 范一宏

临床实践

- 1428 TACE术后HCC残留病灶超声造影参数与缺氧诱导因子-1 α 的相关性
盛荣军, 董惠惠, 李军
- 1434 乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性分析
毛亮, 朱阿考, 刘佳
- 1441 联合检测血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值
陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花

消 息

- 1420 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1427 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1446 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

封面故事

陈泽雄, 主任医师, 中山大学附属第一医院中医科主任、中医学教研室主任, 广东省本科高校中医学类专业教学指导委员会委员, 中国医师协会中西医结合分会综合医院专业委员会副主任委员, 广东省中医药学会综合医院中医药工作委员会主任委员, 广东省中西医结合学会肝病专业委员会主任委员, 广东省中西医结合学会标准化专业委员会副主任委员, 广东省药学会中医肝病用药专家委员会副主任委员, 《中药材》杂志、《世界华人消化杂志》编委. 从事中医、中西医结合医教研工作34年, 长期致力于中医药对肝病防治作用及相关机制研究.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 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

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 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, 博士, 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, 博士, 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: +86-10-85381901

《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 24 December 28, 2021

REVIEW

- 1389 Application of artificial intelligence-assisted endoscopic detection of early esophageal cancer

Li Q, Liu BQ

- 1396 Involvement of STING signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease

Wu JT, He BW, Cao JL, Yan JB, Chen ZY

- 1402 New progress in research of Th17 cells and related cytokines in inflammatory bowel disease

Yuan YY, Liu YJ, Fan H

CLINICAL RESEARCH

- 1410 Ferroptosis-related mRNAs signature predicts prognosis of gastric cancer

Tan QH, Xie WL, Luo YT, Jiang NF, Ma AH

- 1421 Study of efficacy and mechanism of low FODMAPs diet on diarrhea-type irritable bowel syndrome based on a gut microbiota metabolite

Yu LM, Weng MN, Chen HJ, Ye W, Fan YH

CLINICAL PRACTICE

- 1428 Correlation between contrast-enhanced ultrasound parameters and hypoxia inducible factor-1a in hepatocellular carcinoma residual lesions after transcatheter artery chemoembolization

Sheng RJ, Dong HH, Li J

- 1434 Correlation between postpartum unsatisfied needs of hepatitis B virus carriers and childcare competence

Mao L, Zhu AK, Liu J

- 1441 Value of combined detection of serum tumor markers and M2-PK in colorectal cancer screening

Chen JJ, Jiang XY, Wu QH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 24 December 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ze-Xiong Chen, Chief Physician, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, No. 58 Zhongshan Second Road, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. 13711191912@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yu-Jie Ma*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-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

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, 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: +86-10-85381901

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.

人工智能在辅助检测早期食管癌中的应用进展

李 晴, 刘冰熔

李晴, 刘冰熔, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450000

李晴, 研究生, 主要从事消化内科相关疾病的研究.

基金项目: 河南省杰出外籍科学家工作室项目, No.GZS2020006.

作者贡献分布: 本文由李晴收集资料; 论文写作由李晴完成; 刘冰熔负责论文指导及审校.

通讯作者: 刘冰熔, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. fccliubr@zzu.edu.cn

收稿日期: 2021-08-23

修回日期: 2021-09-23

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-28

Application of artificial intelligence-assisted endoscopic detection of early esophageal cancer

Qing Li, Bing-Rong Liu

Qing Li, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Supported by: Outstanding Foreign Scientist Project of Henan Province, No. GZS2020006.

Corresponding author: Bing-Rong Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1 East Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. fccliubr@zzu.edu.cn

Received: 2021-08-23

Revised: 2021-09-23

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

In recent years, artificial intelligence (AI) combined with endoscopy has made an appearance in the diagnosis of early esophageal cancer (EC) and achieved satisfactory results. Due

to the rapid progression and poor prognosis of EC, the early detection and diagnosis of EC are of great value for patient prognosis improvement. AI has been applied in the screening of early EC and has shown advantages; notably, it is more accurate than less-experienced endoscopists. In China, the detection of early EC depends on endoscopist expertise and is inevitably subject to interobserver variability. The excellent imaging recognition ability of AI is very suitable for the diagnosis and recognition of EC, thereby reducing the missed diagnosis and helping physicians to perform endoscopy better. This paper reviews the application and relevant progress of AI in the field of endoscopic detection of early EC (including squamous cell carcinoma and adenocarcinoma), with a focus on diagnostic performance of AI to identify different types of endoscopic images, such as sensitivity and specificity.

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

Key Words: Artificial intelligence; Early esophageal cancer; Esophageal squamous cell carcinoma; Endoscopic diagnosis

Citation: Li Q, Liu BQ. Application of artificial intelligence-assisted endoscopic detection of early esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1389-1395

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i24.1389>

摘要

近年来人工智能(artificial intelligence, AI)结合内窥镜在诊断早期食管癌(esophageal cancer, EC)中崭露头角并取得满意的结果. 由于EC进展快、预后差, 其早期发现和诊断对改善患者预后具有重要价值. 目前AI已应用于早期EC的筛查, 并显示出其优势; 值得注意的是, 它的准确性高于缺乏经验的内镜医师. 在中国, 早期EC的发现依赖于内镜医生的专业知识, 并且不可避免地受到其经验差异的影响. AI的优秀影像学识

别能力非常适合于早期EC的检测和诊断, 帮助医生更好地进行内镜检查, 从而减少漏诊. 本文综述了AI在早期EC(包括鳞状细胞癌和腺癌)的内镜检测领域中的应用及进展, 重点探讨了AI在评估不同类型内镜图像时的诊断性能, 如敏感性、特异性等.

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

关键词: 人工智能; 早期食管癌; 食管鳞状细胞癌; 内镜诊断

核心提要: 近年来人工智能(artificial intelligence, AI)结合内镜在诊断早期食管癌(esophageal cancer, EC)中崭露头角并取得满意的结果. 它在早期食管癌检测方面的准确性高于缺乏经验的内镜医师. 本文综述了人工智能在早期食管癌的内镜检测领域中的应用及进展.

文献来源: 李晴, 刘冰熔. 人工智能在辅助检测早期食管癌中的应用进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(24): 1389–1395

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1389>

0 引言

近年来, 上消化道内镜检查取得了很多技术进步, 检查重点也逐渐转移到了早期诊断上. 尽管如此, 食道癌(esophageal cancer, EC)的发病率在过去几十年里仍继续上升, 到2021年, 它仍然是世界上第七大最常见的癌症和第六大癌症死亡原因^[1]. 东亚地区的发病率最高, 部分原因是中国的疾病负担很大. 与腺癌(adenocarcinoma, AC)相比, 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)仍然是全球最常见的食管恶性肿瘤类型, 在亚洲国家中发病率最高^[2]. 早期EC患者治疗后5年生存率(overall survival, OS)超过90%, 而晚期EC患者5年生存率低于40%^[3]. 因此, EC的早期诊断对患者的良好的预后至关重要.

目前通过进行内镜筛查的方式以期达到对EC早期诊断和早期治疗的目的^[4]. 但目前常规内镜检查应用在早期发现EC时受到限制, 因为局限于食管黏膜或黏膜下层的浅表EC往往只表现出周围黏膜的细微变化^[5]. 一些新的内镜技术例如窄带成像(narrow band imaging, NBI)、高分辨率内镜和放大内镜(magnifying endoscopy, ME)等在提高EC早期检出率方面的确具有应用价值^[6-8]. 然而, 内镜图像中这些细微变化的检测依赖于内镜医生的专业知识, 并且不可避免地受到其经验差异的影响.

人工智能(artificial intelligence, AI)具有强大的数据处理能力, 适用于医学图像的识别和复杂临床数据的分

析, 它与消化内镜成像技术结合后, 可以对大量内镜图像进行学习、训练, 分析内镜图像与疾病诊断之间的关联, 从而达到模仿人类认知的水平, 帮助医师完成快速、精准的诊断^[9]. 一些AI技术也已应用于早期EC的筛查, 并显示出其优势. AI可以智能地分析医学图像, 检测以及对病变进行分类以帮助那些缺乏经验的内窥镜医生提高对早期EC的诊断率. 本文就AI在内镜下早期EC筛查中的应用现状进行综述, 并对其未来发展趋势进行探讨.

1 AI在早期EC内镜检查的应用(表1)

1.1 辅助识别早期食管鳞状细胞癌

1.1.1 早期食管鳞状细胞癌的诊断: 2015年, Shin等^[10]开发了一种线性2分类算法, 通过使用高分辨率显微内镜(high-resolution micro-endoscopy, HRM)图像的相关核心特征来识别鳞状上皮高度不典型增生(squamous high-grade dysplasia, HGD)或食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). 测试集和验证集的曲线下面积(the area under the curve, AUC)、敏感性和特异性分别为0.95、87%和97%和0.93、84%和95%. 为降低设备成本, Quang等^[11]开发了一个使用实时算法的小型系统, 该算法能够自动识别ESCC, 其AUC值、敏感性和特异性分别为0.937、95%和91%. AI对提高低年资内镜医师识别早期EC的能力具有较高的价值.

2016年, Liu等^[12]设计了一种用于检测EC的对角主成分分析(joint diagonal principal component analysis, JDPCA)算法. 在他们的研究中, 将基于JDPCA的机器学习(machine learning, ML)算法与传统的无学习特征提取算法相结合, 建立了一种新的图像特征提取方法. 这种新的计算机辅助算法可以学习常规内镜及胶囊内镜图像中的病变特征, 并且正确检测出90.75%的EC, AUC值达到0.9471. 虽然我国以ESCC为主要亚型, 但本研究并未提及EC的具体分类.

2019年, Horie等^[13]首次尝试使用大量的内镜图像进行深度学习(deep learning, DL)辅助诊断ESCC. 卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)花了27秒识别了白光及NBI下的1118个测试图像, 其检测出EC的敏感性为98%, 且能够区分浅表性EC和晚期EC. 随后, Cai等^[14]开发了一个使用深层神经网络(deep neural network, DNN)的计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)系统, 可在普通白光内镜成像下识别并定位早期ESCC. 他们收集了746例患者的2428张食管镜图像(异常1332张, 正常1096张), 在两个中心建立了一个新的DNN-CAD系统, 并准备了包含52例患者的1187张图像的验证数据

表 1 人工智能在检测早期食管癌中的应用

研究者, 年份	模型/算法	训练集(图像/例数)	验证集(图像/例数)	结果(敏感性/特异性)
Shin, 2015 ^[10]	线性2分类算法	208(30早期ESCC/178正常)	167(19早期ESCC/148正常)	84%/95%
Quang, 2016 ^[11]	线性2分类算法	104(15早期ESCC/89正常)	3(1早期ESCC/2正常)	95%/91%
Cai, 2019 ^[14]	CNN	2428(1332早期ESCC/1096正常)	187(91早期ESCC/96正常)	97.8%/85.4%
Zhao, 2019 ^[16]	双重标记全卷积神经网络算法	1383 (207 A型 IPCL/970 B1型 IPCL/206 B2型 IPCL)	1383(207 A型 IPCL/970 B1型 IPCL/206 B2型 IPCL)	敏感性 71.5%/91.1%/83.0%
Everson, 2019 ^[17]	CNN	7046序列图像(鳞状细胞)	7046序列图像(鳞状细胞)	89.7%/ 96.9%
Nakagawa, 2019 ^[20]	CNN	8660非放大(7230 SM1/1430 SM2/3); 5678 放大(4916 SM1/762 SM2/3)	914(405非放大/509放大)	非放大95.4%/79.2%;放大91.6%/ 79.2%
Ohmori, 2020 ^[15]	单次激发多框预测算法	22562(17435早期ESCC/5127正常)	727 (255 白光/268; 非放大 NBI/204; 放大NBI)	白光90%/76%; 非放大 NBI 100%/63%; 放大 NBI 98%/56%
Tokai, 2020 ^[21]	CNN	1751 早期ESCC	291 (201 SM1/90 SM2)	84.1%/ 73.3%
van der Sommen, 2016 ^[24]	SVM	100 (60 早期BE /40 BE)	100 (60 早期BE /40 BE)	83%/ 83%
Swager, 2017 ^[25]	SVM	60 (30 早期BE /30 BE)	60 (30 早期BE /30 BE)	90%/ 93%
Ebigbo, 2019 ^[30]	CNN	100 (50 早期BE/50 BE)	100 (50 早期BE/50 BE)	92%/ 100%
Ebigbo, 2019 ^[30]	CNN	148 (早期 BE /BE)	148 (早期BE /BE)	白光97%/ 88%; NBI 94%/ 80%
de Groof, 2020 ^[36]	ResNet-UNet	1247 白光+ 297高分辨白光 (早期 BE/BE)	80 (40 早期BE/40 BE)	90%/ 88%

ESCC: 食管鳞状细胞癌; CNN: 卷积神经网络; NBI: 窄带成像; IPCL: 上皮内乳头状毛细血管袢; SVM: 支持向量机; BE: Barrett's食管。

集。结果显示该系统的敏感性、特异性和准确率分别为 97.8%、85.4%和 91.4%,阳性预测值和阴性预测值为 86.4%和97.6%。诊断性能优于低年资内镜医师,且具有实时病灶标注提示功能,可以帮助内镜医师检测出之前忽略的病变。

Ohmori等^[15]使用基于CNN的单次激发多框预测(single-shot multibox detector, SSD)算法开发了一个用于检测和鉴别浅表ESCC的系统。训练数据集包含非放大和放大的正常食管病变及浅表ESCC图像(包括白光及NBI图像),验证数据集由另外135名患者的内镜图像构成。该AI系统在非放大NBI图像的敏感性、特异性和准确性分别为100%、63%和77%;在放大内镜图像组的敏感性、特异性、准确性分别为98%、56%和77%。研究证明, AI和经验丰富的内镜医生在诊断性能上没有显著差异。

1.1.2 AI在内窥镜系统中应用: Zhao等^[16]开发了一个CAD模型评估对食管鳞状上皮内乳头状毛细血管袢(intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL)实现自动分类的可行性,以改进ESCC的检测。他们采集ME-NBI图像,建立双标记全卷积网络进行图像分割。研究表明,高年资内镜医师的诊断准确性远高于中低年资内镜医师。当该模型区分病变A、B1和B2 IPCL时,每病变及每帧诊断的灵敏度分别达到89.2%和93%,与高年资内镜医师

相似。该模型对A型IPCL的敏感性(71.5%)高于临床医生(28.2%~64.9%),因此,准确地识别ESCC的病变类型对于避免不必要的根治性治疗,从而提高术后生活质量是至关重要的。在Everson^[17]等进行的一项研究中,来自17名患者的7046张ME-NBI图像被用来训练CNN。根据JES分类对IPCL分型进行分类。此CNN可区分异常和正常IPCL模式,准确性为93.7%。

内窥镜系统提供的放大内镜,可以用亚甲蓝染色进而观察表面上皮细胞^[18,19]。放大内镜的光学放大倍数达500倍,使用视频处理器中的数字化放大可将其提高到900倍^[18]。Kumagai等^[19]使用基于GoogLeNet的CNN人工智能系统,将4715张食管内镜图像(1141张恶性图像和3574张非恶性图像)作为训练集去诊断ESCC。将从55例患者(27 ESCCs和28例食管良性病变)中收集的1520张内镜图像作为测试集。AI对27例食管癌中的25例做出了正确诊断,总体敏感性为92.6%,特异性为89.3%,准确性为90.9%。

1.1.3 AI在预测ESCC浸润深度中的应用: Nakagawa等^[20]进行的研究中并未确定IPCL模式,而是旨在通过使用基于CNN-SSD的DL系统来预测癌症侵袭的深度。对于所有非ME和ME图像,该系统正确区分病理性粘膜/粘膜下微浸润(MM/SM1)癌和粘膜下深层浸润(SM2/3)癌的能力分别为91%、92.9%和89.7%,其性能可与经

验丰富的内窥镜医生相媲美。

Tokai等^[21]评估了AI系统测量ESCC浸润深度的能力。他们从日本癌症研究所医院获得的1751张ESCC图像和浸润深度信息,并开发了CNN-SSD诊断系统。随后,来自55例患者的经病理证实的291张测试图像被用于将AI系统与13名委员会认证的内窥镜医生进行比较。AI系统在10s内检测到95.5%的ESCC,并在6s内正确判断其浸润深度,灵敏性为84.1%,准确性为80.9%。该系统的准确率超过13名内镜医师中的12名,其AUC优于所有内镜医师。提示该AI系统可用于ESCC的诊断和浸润深度的测量。

1.1.4 AI在实时诊断ESCC中的应用: 关于早期EC实时检测的最新研究成果来自Fukuda等^[22]。他们使用了1544例经病理证实的浅表ESCC的23746张图像和458例非癌组织以及正常黏膜的4587张图像来构建深层CNN-SSD模型。收集144例患者的5-9s视频片段作为验证数据集。AI的敏感性、特异性和准确性分别为86%、89%和88%,专家的敏感性、特异性和准确性分别为74%、76%和75%。这是一项重要的研究,为开发出实时检测EC的更好的模型铺平了道路,但还需要随机前瞻性临床试验进行验证。

Shimamoto等^[23]开发了一种AI系统来评估ESCC的浸润深度。总共获得了经病理证实的ESCC的包括来自内窥镜视频和静止图像的23977张图像,作为训练集。在研究中采用了102个ESCC视频作为独立验证集。将CNN模型与14位内窥镜专家进行了比较,AI的准确性、敏感性和特异性均优于内窥镜专家。该AI模型可用于ESCC浸润深度的实时测量。

1.2 辅助识别Barrett's食管和食管腺癌

1.2.1 早期EAC的诊断: 2016年, van der Sommen等^[24]通过测试一种计算机算法(自动图像识别系统)进而构建了一个通过对病变部位颜色和纹理特征进行学习的计算机辅助诊断系统,该算法使用特定的滤色器和ML,根据特定的成像细节检测Barrett's食管(Barrett's esophagus, BE)上的早期肿瘤性病变。该算法被开发并使用44名BE患者的100张内窥镜图像进行测试。其诊断早期肿瘤病变的敏感性和特异性均为83%。在患者水平,该系统的敏感性和特异性分别为0.86和0.87。

Swager等^[25]于2017年开展了第一项基于容积式激光内镜(volume laser endoscopy, VLE)图像与组织学相关的研究,该研究开发了一种临床上检测BE的计算机算法^[26]。使用60张VLE图像对他们的辅助诊断系统进行交叉验证,其检测早期肿瘤性病变的敏感性为90%,特异性为93%。随后,该小组又评估了采用多帧VLE图像人工智能对早期肿瘤病变自动识别的可行性,用3060帧VLE

图像对多帧人工智能诊断系统进行测试,与采用单帧图像的相比,多帧图像诊断系统有更高的曲线下面积($P < 0.001$),AUC中位数为0.91,图像分析总用时为3.9s。

Horie等^[13]的研究证明CNN对食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的诊断准确性为90%(19/21)。有4个EAC病灶被遗漏,这可能是由于EAC的影像学习不够,仅有8张图像在研究中被用来学习。在另一项关于CNN的研究中,采用了四种方法[包括基于区域的CNN(regional-based CNN, R-CNN)、快速R-CNN、更快速R-CNN和SSD]来自动检测食道HD-WLE图像中的异常区域^[27]。总共测试了39名患者的100张图像,这些图像已经被5名经验丰富的临床医生手动标注。SSD显著优于其他方法,敏感性为0.96,特异性为0.92。Hashimoto等^[28]使用CNN系统对关于BE的早期食道肿瘤的内窥镜检测进行了初步研究。用916张BE肿瘤(高度异型增生/T1肿瘤)图像和919张正常BE图像进行预先训练,随后以“异型增生”或“非异型增生”的二分类进行微调,最后用458张图片对其进行了测试。他们选择的图像数据中肿瘤病灶的大小在3 mm到20 mm之间,而且大多数病灶并不明显,因此缺乏经验的内窥镜医师很可能会漏诊。CNN能准确检测出95.4%的早期病变,包括敏感性为96.4%,特异性为94.2%,并且算法的运行速度可以实时实现。

de Groof等^[29]在BE检测的CAD方面取得了进展。40例肿瘤性Barrett病变和20例非增生性BE的白光图像均保存为全高清格式(1280×1024像素)。专家对肿瘤图像进行了标注。CAD系统接受了颜色和图像特征方面的训练。采用留一法交叉验证,检测的准确性、敏感性和特异性分别为92%、95%和85%。

Ebigbo等^[30]研发了一种基于深度学习的计算机辅助诊断系统,在两个图像数据集中测试,基于静态图像,其诊断早期食管腺癌的敏感性/特异性分别为97%/88%和92%/100%,在NBI数据集中的敏感性/特异性为94%/80%,该系统还显示了病变定位能力,与内镜专家分析结果的面积符合率达到72%。

1.2.2 AI在预测EAC浸润深度中的应用: 有研究对是否应该使用手术来治疗黏膜下浸润较深的EAC提出质疑。然而,人们普遍认为,浸润深度至少是转移的最大风险因素之一^[31]。在与“EAC的侵袭/浸润深度”相关的检索结果中,未找到已发表的文章。但值得庆幸的是,AI对胃癌及结肠癌浸润深度测量的研究已有发表,这对于研究EAC的浸润深度可能有一定的借鉴意义。在Zhu等^[32]的研究中,共有790个图像作为训练数据集,另外203个图像作为测试数据集,并使用由ResNet50开发的CNN-CAD系统来确定胃癌的浸润深度。当阈

值为0.5时, 敏感性为76.47%, 特异性为95.56%, 总体准确率为89.16%。AI系统的准确性明显高于内窥镜医生。来自日本的学者使用CAD-SVM对内窥镜图像进行分析, 从238个病灶中提取5543个图像后得到的算法可以在200个测试图像中诊断浸润性结直肠癌, 准确性为94.1%^[33]。

1.2.3 AI在实时诊断EAC中的应用: Ebigo等^[34]开发了一个能实现图像快速分析和概率预测的AI诊断系统, 并依据癌症发生的概率呈现彩色密度分布图。该系统从实时内镜影像中随机提取图像, 检测早期食管腺癌的敏感性为83.7%, 特异性为100.0%, 准确率为89.9%。

2019年, Trindade等^[35]开发了一款名为智能实时图像分割的AI软件, 用于BE的内窥镜监测。智能实时图像分割识别了先前与组织学异常增生相关的三个已建立的VLE特征, 并使用叠加在VLE图像上的不同配色方案来显示它们。一项多中心随机对照试验(NCT03814824)正在进行以进一步验证AI系统。在另一项研究中, de Groof等^[36]开发了能够满足临床实时应用的深度学习辅助诊断系统, 该AI系统使用1704例BE异型增生和非异型增生患者的高清图像进行训练后, 区分图像为BE肿瘤和非异型增生的准确率为89%, 敏感性为90%, 特异性为88%, 其诊断的准确率高于普通内镜医师, 同时可标注肿瘤活检的最佳位置, 标注结果与内镜专家有很好的一致性。因此, 使用AI辅助内镜诊断可帮助较低年资内镜医师识别BE早期瘤变, 并协助他们定位活检部位。

2 AI在早期EC检测中应用的局限性

多种AI算法已被应用于胃镜和结肠镜实时检查, 用于癌症检测、诊断或浸润深度测量^[37,38]。AI在胃癌、结肠癌领域的应用似乎比在食道癌领域更早、更全面。从以上综述可以看出, AI在早期EC的临床应用尚处于起步阶段, 绝大多数研究都是回顾性研究, 目前只报道了两项临床试验, 其中一项仍在研究中。上述研究主要集中在AI算法、训练和验证方面, 并与不同年资内镜医生的准确性、敏感性和特异性进行比较。目前还没有大规模的AI临床应用用于监测和检测。由此可预见, 将AI应用于临床的困难是多方面的, 在大规模实施之前还有很多障碍。

(1)目前的AI应用主要集中在图像、图片、视频等文件上。大多数研究通常只收集高质量的内镜图像构成训练数据集, 而病变部位被黏液、胆汁覆盖的低质量图像被排除。这种做法可能会导致模型的过度拟合, 从而夸大了AI系统诊断的准确度。AI模型的建立需要足够大的训练集, 由专家标记用于AI学习。这需要多名专家级工作人员参与, 专家显然是稀缺资源, 这使得训练集的

数量和质量都难以满足足够的需求。作为自然人, 专家也容易犯错。这可能会导致训练集中的诊断信息不正确; (2)AI需要获取大量的医学影像数据, 尤其是与EC相关的内窥镜数据。数据的质量不仅取决于内窥镜医生的水平, 还取决于内窥镜仪器的功能。并不是所有的内窥镜医生都能完成合格的内窥镜检查, 也不是所有的内窥镜设备都能提供最好的图像。大多数医疗单位只能使用自己的数据, 这可以被认为是一种选择偏差。AI必须在多中心进行验证, 以探索其准确性。目前, 只有一项来自中国的多中心研究进行了外部验证^[39]; (3)AI在早期EC检测中的应用目前主要集中在回顾性研究上。因为大多图像数据集是回顾性的, 病变部位有比较典型的特征, 而更多的非典型病变则可以用来改善AI模型的性能; (4)需要政府和专业组织对AI的接受和批准。对于每个国家来说, 在广泛实施之前, 必须解决与内窥镜中使用AI相关的任何法律问题。例如, 与AI密切相关的数据财产安全问题, 我国《民法总则》第127条对数据的保护规则做出规定, 数据在性质上属于新型财产权, 但数据保护问题并不限于财产权的归属和分配问题, 还涉及这一类财产权的安全, 特别是涉及国家安全。AI及其系统能够正常运作以海量的数据为支撑的, 在利用AI时如何规范数据的收集、储存、利用行为, 避免数据的泄露和滥用, 并确保国家数据的安全, 是亟需解决的重大现实问题。另外, AI的应用在很大程度上取决于其背后的一套算法, 如何有效规范这一算法及其结果的运用, 避免侵害他人权利, 也需要法律制度予以应对。除此之外, AI的发展也涉及人格权及知识产权的保护问题等。

3 AI在早期EC检测中的应用前景

已有文献对食管表面的静止图像和浸润深度进行了讨论, 表明内镜设备不仅可以提高图像质量, 而且可以实现三维成像。当与其他传感技术相结合时, 它可以通过内窥镜对食管病变进行三维标测。如果AI技术与三维内窥镜相结合, 未来会发生什么? AI系统预计将成为缺乏经验的内窥镜医生获得与专家类似的判断能力的合格助手, 但不是替代品。要建立适用于全球的AI训练库, 就要建立AI诊断的黄金标准。这就需要来自不同国家和地区的内窥镜专家对数据库进行准确标注和补充。可以肯定的是, AI可以协助内镜医师完成EC的诊疗工作, 减轻医师的临床工作量, 同时缓解医疗资源分布的不均衡。目前, 已有基于人工智能的三类医疗器械获得我国药品监督管理局的审批, 这些产品可以帮助医生完成复杂的医学判断, 协助其做出诊断。随着研究的不断深入, 相信AI技术也将在EC筛查、诊断和治疗等临床实践中得到逐步应用。

4 结论

本文综述了与EC早期检测相关的内窥镜AI的研究和发展现状,并展望了AI的应用前景。AI辅助内窥镜可以提高早期EC的检测准确率,改善预后。由于内镜医生对早期EC的诊断能力和准确性差异很大,AI可能会有更好的诊断能力,并将在不久的将来帮助内镜医生减少早期EC的漏诊。

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Huang J, Koulaouzidis A, Marlicz W, Lok V, Chu C, Ngai CH, Zhang L, Chen P, Wang S, Yuan J, Lao XQ, Tse SLA, Xu W, Zheng ZJ, Xie SH, Wong MCS. Global Burden, Risk Factors, and Trends of Esophageal Cancer: An Analysis of Cancer Registries from 48 Countries. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 33466239 DOI: 10.3390/cancers13010141]
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252 [PMID: 14657432 DOI: 10.1056/NEJMra035010]
- Chen R, Liu Y, Song G, Li B, Zhao D, Hua Z, Wang X, Li J, Hao C, Zhang L, Liu S, Wang J, Zhou J, Zhang Y, Li B, Li Y, Feng X, Li L, Dong Z, Wei W, Wang G. Effectiveness of one-time endoscopic screening programme in prevention of upper gastrointestinal cancer in China: a multicentre population-based cohort study. *Gut* 2021; 70: 251-260 [PMID: 32241902 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320200]
- Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Computer-aided diagnosis of esophageal cancer and neoplasms in endoscopic images: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 1006-1015.e13 [PMID: 33290771 DOI: 10.1016/j.gie.2020.11.025]
- Kim SH, Hong SJ. Current Status of Image-Enhanced Endoscopy for Early Identification of Esophageal Neoplasms. *Clin Endosc* 2021; 54: 464-476 [PMID: 34304482 DOI: 10.5946/ce.2021.186]
- Iwatsubo T, Ishihara R, Yamasaki Y, Tonai Y, Hamada K, Kato M, Suzuki S, Kono M, Fukuda H, Shimamoto Y, Nakagawa K, Ohmori M, Arao M, Matsuno K, Iwagami H, Inoue S, Nakahira H, Matsuura N, Shichijo S, Maekawa A, Kanesaka T, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Higuchi K. Narrow band imaging under less-air condition improves the visibility of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 389 [PMID: 33213383 DOI: 10.1186/s12876-020-01534-2]
- Li B, Cai SL, Tan WM, Li JC, Yalikong A, Feng XS, Yu HH, Lu PX, Feng Z, Yao LQ, Zhou PH, Yan B, Zhong YS. Comparative study on artificial intelligence systems for detecting early esophageal squamous cell carcinoma between narrow-band and white-light imaging. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 281-293 [PMID: 33519142 DOI: 10.3748/wjg.v27.i3.281]
- Mehrer J, Spoerer CJ, Jones EC, Kriegeskorte N, Kietzmann TC. An ecologically motivated image dataset for deep learning yields better models of human vision. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118 [PMID: 33593900 DOI: 10.1073/pnas.2011417118]
- Shin D, Protano MA, Polydorides AD, Dawsey SM, Pierce MC, Kim MK, Schwarz RA, Quang T, Parikh N, Bhutani MS, Zhang F, Wang G, Xue L, Wang X, Xu H, Anandasabapathy S, Richards-Kortum RR. Quantitative analysis of high-resolution microendoscopic images for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 272-279.e2 [PMID: 25066838 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.030]
- Quang T, Schwarz RA, Dawsey SM, Tan MC, Patel K, Yu X, Wang G, Zhang F, Xu H, Anandasabapathy S, Richards-Kortum R. A tablet-interfaced high-resolution microendoscope with automated image interpretation for real-time evaluation of esophageal squamous cell neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 834-841 [PMID: 27036635 DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1472]
- Liu DY, Gan T, Rao NN, Xing YW, Zheng J, Li S, Luo CS, Zhou ZJ, Wan YL. Identification of lesion images from gastrointestinal endoscope based on feature extraction of combinational methods with and without learning process. *Med Image Anal* 2016; 32: 281-294 [PMID: 27236223 DOI: 10.1016/j.media.2016.04.007]
- Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Ozawa T, Ishihara S, Kumagai Y, Fujishiro M, Maetani I, Fujisaki J, Tada T. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 25-32 [PMID: 30120958 DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.037]
- Cai SL, Li B, Tan WM, Niu XJ, Yu HH, Yao LQ, Zhou PH, Yan B, Zhong YS. Using a deep learning system in endoscopy for screening of early esophageal squamous cell carcinoma (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 745-753.e2 [PMID: 31302091 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.044]
- Ohmori M, Ishihara R, Aoyama K, Nakagawa K, Iwagami H, Matsuura N, Shichijo S, Yamamoto K, Nagaike K, Nakahara M, Inoue T, Aoi K, Okada H, Tada T. Endoscopic detection and differentiation of esophageal lesions using a deep neural network. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 301-309.e1 [PMID: 31585124 DOI: 10.1016/j.gie.2019.09.034]
- Zhao YY, Xue DX, Wang YL, Zhang R, Sun B, Cai YP, Feng H, Cai Y, Xu JM. Computer-assisted diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2019; 51: 333-341 [PMID: 30469155 DOI: 10.1055/a-0756-8754]
- Everson M, Herrera L, Li W, Luengo IM, Ahmad O, Banks M, Magee C, Alzoubaidi D, Hsu HM, Graham D, Vercauteren T, Lovat L, Ourselin S, Kashin S, Wang HP, Wang WL, Haidry RJ. Artificial intelligence for the real-time classification of intrapapillary capillary loop patterns in the endoscopic diagnosis of early oesophageal squamous cell carcinoma: A proof-of-concept study. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 297-306 [PMID: 31080614 DOI: 10.1177/2050640618821800]
- Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, Higashi M, Ishiguro T, Sobajima J, Fukuchi M, Ishibashi KI, Mochiki E, Aida J, Kawano T, Ishida H. A newly developed continuous zoom-focus endocytoscope. *Endoscopy* 2017; 49: 176-180 [PMID: 27842421 DOI: 10.1055/s-0042-119267]
- Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, Aoyama K, Endo Y, Ozawa T, Hirasawa T, Yoshio T, Ishihara S, Fujishiro M, Tamaru JJ, Mochiki E, Ishida H, Tada T. Diagnosis using deep-learning artificial intelligence based on the endocytoscopic observation of the esophagus. *Esophagus* 2019; 16: 180-187 [PMID: 30547352 DOI: 10.1007/s10388-018-0651-7]
- Nakagawa K, Ishihara R, Aoyama K, Ohmori M, Nakahira H, Matsuura N, Shichijo S, Nishida T, Yamada T, Yamaguchi S, Ogiyama H, Egawa S, Kishida O, Tada T. Classification for invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma using a deep neural network compared with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 407-414 [PMID: 31077698 DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.245]
- Tokai Y, Yoshio T, Aoyama K, Horie Y, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Tsuchida T, Hirasawa T, Sakakibara Y, Yamada T, Yamaguchi S, Fujisaki J, Tada T. Application of artificial intelligence using convolutional neural networks in determining the invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 2020; 17: 250-256 [PMID: 31980977 DOI: 10.1007/s10388-020-00716-x]
- Fukuda H, Ishihara R, Kato Y, Matsunaga T, Nishida T, Yamada

- T, Ogiyama H, Horie M, Kinoshita K, Tada T. Comparison of performances of artificial intelligence versus expert endoscopists for real-time assisted diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 848-855 [PMID: 32505685 DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.043]
- 23 Shimamoto Y, Ishihara R, Kato Y, Shoji A, Inoue T, Matsueda K, Miyake M, Waki K, Kono M, Fukuda H, Matsuura N, Nagaike K, Aoi K, Yamamoto K, Inoue T, Nakahara M, Nishihara A, Tada T. Real-time assessment of video images for esophageal squamous cell carcinoma invasion depth using artificial intelligence. *J Gastroenterol* 2020; 55: 1037-1045 [PMID: 32778959 DOI: 10.1007/s00535-020-01716-5]
 - 24 van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, Bisschops R, Pech O, Weusten BL, Bergman JJ, de With PH, Schoon EJ. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2016; 48: 617-624 [PMID: 27100718 DOI: 10.1055/s-0042-105284]
 - 25 Swager AF, van der Sommen F, Klomp SR, Zinger S, Meijer SL, Schoon EJ, Bergman JJGHM, de With PH, Curvers WL. Computer-aided detection of early Barrett's neoplasia using volumetric laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 839-846 [PMID: 28322771 DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.011]
 - 26 Zhang YH, Guo LJ, Yuan XL, Hu B. Artificial intelligence-assisted esophageal cancer management: Now and future. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5256-5271 [PMID: 32994686 DOI: 10.3748/wjg.v26.i35.5256]
 - 27 Ghatwary N, Zolgharni M, Ye X. Early esophageal adenocarcinoma detection using deep learning methods. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2019; 14: 611-621 [PMID: 30666547 DOI: 10.1007/s11548-019-01914-4]
 - 28 Hashimoto R, Requa J, Dao T, Ninh A, Tran E, Mai D, Lugo M, El-Hage Chehade N, Chang KJ, Karnes WE, Samarasekera JB. Artificial intelligence using convolutional neural networks for real-time detection of early esophageal neoplasia in Barrett's esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1264-1271.e1 [PMID: 31930967 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.049]
 - 29 de Groof J, van der Sommen F, van der Putten J, Struyvenberg MR, Zinger S, Curvers WL, Pech O, Meining A, Neuhaus H, Bisschops R, Schoon EJ, de With PH, Bergman JJ. The Argos project: The development of a computer-aided detection system to improve detection of Barrett's neoplasia on white light endoscopy. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 538-547 [PMID: 31065371 DOI: 10.1177/2050640619837443]
 - 30 Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Souza LA Jr, Papa JP, Palm C, Messmann H. Computer-aided diagnosis using deep learning in the evaluation of early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2019; 68: 1143-1145 [PMID: 30510110 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317573]
 - 31 Oetzmann von Sochaczewski C, Haist T, Pauthner M, Mann M, Braun S, Ell C, Lorenz D. Infiltration Depth is the Most Relevant Risk Factor for Overall Metastases in Early Esophageal Adenocarcinoma. *World J Surg* 2020; 44: 1192-1199 [PMID: 31853591 DOI: 10.1007/s00268-019-05291-6]
 - 32 Zhu Y, Wang QC, Xu MD, Zhang Z, Cheng J, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Yao LQ, Zhou PH, Li QL. Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 806-815.e1 [PMID: 30452913 DOI: 10.1016/j.gie.2018.11.011]
 - 33 Takeda K, Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Kudo T, Wakamura K, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Inoue H, Oda M, Mori K. Accuracy of diagnosing invasive colorectal cancer using computer-aided endocytoscopy. *Endoscopy* 2017; 49: 798-802 [PMID: 28472832 DOI: 10.1055/s-0043-105486]
 - 34 Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Prinz F, de Souza LA Jr, Papa J, Palm C, Messmann H. Real-time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. *Gut* 2020; 69: 615-616 [PMID: 31541004 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319460]
 - 35 Trindade AJ, McKinley MJ, Fan C, Leggett CL, Kahn A, Pleskow DK. Endoscopic Surveillance of Barrett's Esophagus Using Volumetric Laser Endomicroscopy With Artificial Intelligence Image Enhancement. *Gastroenterology* 2019; 157: 303-305 [PMID: 31078625 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.048]
 - 36 de Groof AJ, Struyvenberg MR, Fockens KN, van der Putten J, van der Sommen F, Boers TG, Zinger S, Bisschops R, de With PH, Pouw RE, Curvers WL, Schoon EJ, Bergman JJGHM. Deep learning algorithm detection of Barrett's neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1242-1250 [PMID: 31926965 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.048]
 - 37 Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, Liu P, Li L, Song Y, Zhang D, Li Y, Xu G, Tu M, Liu X. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019; 68: 1813-1819 [PMID: 30814121 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317500]
 - 38 Niu PH, Zhao LL, Wu HL, Zhao DB, Chen YT. Artificial intelligence in gastric cancer: Application and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5408-5419 [PMID: 33024393 DOI: 10.3748/wjg.v26.i36.5408]
 - 39 Luo H, Xu G, Li C, He L, Luo L, Wang Z, Jing B, Deng Y, Jin Y, Li Y, Li B, Tan W, He C, Seeruttun SR, Wu Q, Huang J, Huang DW, Chen B, Lin SB, Chen QM, Yuan CM, Chen HX, Pu HY, Zhou F, He Y, Xu RH. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1645-1654 [PMID: 31591062 DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30637-0]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



STING信号通路参与NAFLD的研究进展

吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸

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

吴锦婷, 硕士研究生在读, 主要从事消化系统疾病研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573761.

作者贡献分布: 本文综述由吴锦婷、贺博武、曹婕露和严峻彬完成; 陈芝芸审核.

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

收稿日期: 2021-09-03

修回日期: 2021-10-18

接受日期: 2021-11-08

在线出版日期: 2021-12-28

Involvement of STING signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease

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

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

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

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

Received: 2021-09-03

Revised: 2021-10-18

Accepted: 2021-11-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the major chronic liver diseases worldwide, which seriously threatens human health and has become a major public health problem. Immune mechanism plays a key role in the occurrence and development of NAFLD. Interferon gene stimulating factor (STING) is a key connector protein of the immune system, and its related signaling pathway has become a recent hot research topic. This signaling pathway may be involved in the occurrence and development of NAFLD by mediating liver inflammation, lipid metabolism, apoptosis, and other processes that affect liver metabolic homeostasis. Combining relevant reports and the latest literature, this paper reviews NAFLD and immunity, the composition of STING signaling pathway, and the relationship between the STING signaling pathway and NAFLD, in order to provide ideas for further in-depth study of the complex relationship between the STING signaling pathway and NAFLD and the development of relevant targeted drugs.

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

Key Words: NAFLD; Immune; STING; Signal pathway

Citation: Wu JT, He BW, Cao JL, Yan JB, Chen ZY. Involvement of STING signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(24): 1396-1401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1396.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i24.1396>

摘要

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球范围内的主要慢性肝病之一, 严重威胁人类健康, 已成为一个重大的公共卫生问题. 免疫

机制在NAFLD的发生发展中起着关键作用。干扰素基因刺激因子(interferon gene stimulating factor, STING)是机体免疫系统的一个关键性接头蛋白, 其相关信号通路作为新近的一个研究热点, 可能通过介导肝脏炎症、脂质代谢以及细胞凋亡等过程影响肝脏的代谢稳态从而参与NAFLD的发生发展。本文结合相关报道和最新文献, 从NAFLD与免疫、STING信号通路的组成以及STING信号通路与NAFLD之间的关系三方面做了一综述, 以期为进一步深入的研究STING信号通路与NAFLD之间的复杂关系以及开发相关靶向药物提供帮助和思路。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 免疫; STING; 信号通路

核心提要: 干扰素基因刺激因子(interferon gene stimulating factor, STING)免疫信号通路可能通过介导肝脏炎症、脂质代谢以及细胞凋亡等过程影响肝脏的代谢稳态从而在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中起着重要作用, 其相关药物有望成为治疗NAFLD的新型靶向药物。

文献来源: 吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸. STING信号通路参与NAFLD的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(24): 1396–1401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1396.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1396>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。它不仅是代谢综合征的主要肝脏表现, 还影响着肝外器官和调节途径^[1]。近年来, NAFLD在世界范围内的发病率迅速上升, 已成为慢性肝病最常见的病因之一^[2], 严重威胁人类健康, 已成为一个重大的公共卫生问题。

NAFLD发生发展的潜在机制是复杂的、多因素的, 研究发现免疫机制在其发生发展中起着关键作用。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)作为机体免疫系统的一个关键性接头蛋白, 起初主要注重其相关信号通路在细菌病毒等感染性疾病中的作用。近些年发现该信号通路也可参与NAFLD的发生和发展, 并在其中发挥了重要作用。本文结合相关报道和最新文献,

对STING信号通路在NAFLD中的研究进展做一综述, 以期为进一步的深入研究和药物开发等提供参考。

1 NAFLD与免疫

多年来, 人们一直认识到生物的新陈代谢和免疫之间有很强的联系。不仅在免疫细胞中, 在代谢细胞中也发现了明显的免疫信号及相关信号通路。肝脏是人体最大的代谢器官。它不仅维持糖和脂肪的体内平衡, 还参与免疫调节(先天免疫、获得性免疫和免疫耐受), 所以肝脏也被认为是一个免疫器官。

肝脏免疫耐受和有效免疫反应之间的平衡对组织的正常功能和体内平衡至关重要。在NAFLD中, 肝脏中出现不适当的免疫反应或炎症持续的情况, 使这种平衡被打破, 进而观察到NAFLD/NASH的肝脏病理^[3]。肝脏非实质细胞在NAFLD的进展中起关键作用。它受到脂质抗原、脂肪因子等因素的刺激, 分泌的免疫因子可改变SREBP-1c、ChREBP、PPAR γ 等关键蛋白的表达, 调节脂质代谢, 从而影响NAFLD的病理过程; 某些ncRNAs(包括miRNAs和lncRNAs)也可以通过改变体内脂肪稳态来参与NAFLD的病理过程^[4]。炎症被认为在促进单纯性脂肪肝发展为更严重的肝损伤(如脂肪性肝炎、肝硬化和HCC)方面发挥关键作用。免疫机制也主要在NASH的进展中起着关键作用。多种类型的先天(自然杀伤细胞, 自然杀伤T细胞, 和Kupffer细胞/巨噬细胞)和适应性(T细胞和B细胞)免疫细胞在肝脏内富集并参与了脂肪肝疾病的炎症反应^[5,6]。近几十年的实验和临床数据表明, 不同的肝先天免疫细胞和适应性免疫细胞对NAFLD/NASH的作用也并不一致。一般来说, CD8⁺T细胞、M1巨噬细胞、B细胞、1型NKT细胞、中性粒细胞和NK细胞分泌的促炎细胞因子和趋化因子, 会导致ALD和NAFLD/NASH的发展。相反, M2型巨噬细胞、2型NKT细胞和调节性T细胞似乎与肝损伤保护有关^[5]。

2 STING信号通路

干扰素基因刺激因子(STING, 又称为TMEM173、ERIS、MITA或MPYS), 在免疫调节相关的细胞和组织中高度表达, 是STING相关信号通路中的中枢免疫分子, 也是I型干扰素(interferon, IFN)产生和先天免疫系统的主要调节因子。在正常的真核细胞中, DNA从细胞质中被严格包装和分离, 以避免自身炎症。然而, 由于某些原因导致病原菌源性DNA、自身DNA在细胞质中被异常定位。这些外源双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)存在于胞质中, 对先天免疫系统是一种危险信号, 可被环鸟苷单磷酸(guanosine monophosphate, GMP)-腺苷单磷酸(adenosine monophosphate, AMP)合成酶(cyclic GMP-

AMP synthase, cGAS)及时感知和检测. 随后dsDNA与cGAS结合导致cGAS的激活, 并由鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)催化合成2,3-环GMP-AMP(cyclic GMP-AMP, cGAMP), cGAMP高效结合并激活STING. 然后激活的STING从内质网(endoplasmic reticulum, ER)转运到高尔基复合体, 在那里它招募TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1)和I κ B激酶(I κ B kinase, IKK), 并将它们迁移到细胞的核周区域. 随后, 这些激酶磷酸化并激活干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)、干扰素调节因子7(interferon regulatory factor 7, IRF7)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等转录因子. 激活的IRF3/7和NF- κ B等途径刺激触发I型IFN和许多其他促炎细胞因子等的产生, 从而触发先天性免疫反应和适应性免疫以维持体内平衡^[7-9].

上述是STING的典型激活通路. 最近也有研究发现STING的激活可以不依赖于cGAS和cGAMP的产生. Dunphy等^[10]研究发现角质形成细胞和其他人类细胞在依托泊苷诱导的DNA损伤数小时内产生先天免疫反应, 这涉及到DNA传感适配器STING, 但独立于胞质DNA受体cGAS. 这种非典型的STING激活是由DNA结合蛋白IFIH16、DNA损伤反应因子ATM和PARP-1介导的, 导致了一个替代的STING信号复合物的形成, 其中包括肿瘤抑制因子p53和E3泛素连接酶TRAF6. TRAF6催化STING上k63连接的泛素链的形成, 导致转录因子NF- κ B的激活, 并诱导一个替代的STING依赖的基因表达程序.

STING信号通路在机体免疫中起着重要作用. 它不仅在对各种DNA病毒、逆转录病毒和细菌等病原体的免疫防御以及在抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用, 而且在许多涉及炎症的常见病中发挥作用, 如心血管疾病、炎症性肠病、糖尿病、纤维化等^[11].

3 STING信号通路与NAFLD

STING信号通路能介导免疫细胞中的I型干扰素(IFNs)炎症反应, 以防御病毒和细菌等病原体感染. 最新的研究表明^[12], 该通路也可被异常定位于细胞质中的宿主DNA激活, 导致无菌性炎症、IR和NAFLD等的发生发展. NAFLD以肝脏脂肪变性为特征, 也是一种涉及炎症的代谢性疾病, 可发展为NASH. 许多证据表明机体的免疫应答有助于NAFLD的进展, 然而, 其促进NAFLD的潜在机制仍不十分清楚. 近些年的研究发现STING免疫信号通路与NAFLD的发生发展有密切关系.

3.1 STING信号通路与NAFLD和/或NASH Wang等^[13]发现NASH患者的肝脏中STING细胞的数量增加, 并且与肝脏炎症和纤维化严重程度呈正相关. 另外两项研究也

发现^[14,15], 肝脏STING信号通路的激活可能介导营养过剩诱导的NAFLD和/或NASH. 而STING缺乏可减轻蛋氨酸和胆碱缺乏饮食(methionine- and choline-deficient diet, MCD)或高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养的小鼠肝脏的脂肪化、纤维化和炎症^[14,15]. 的确, 与非NAFLD患者相比, NAFLD患者肝脏组织中STING水平更高; NASH小鼠肝脏中cGAS和STING的mRNA水平也比正常小鼠高^[14,16]. 此外, 在HFD喂养的NAFLD小鼠的肝脏中, STING信号通路的两个下游靶点TBK1和IRF3的磷酸化状态也显著升高^[14,17]. 研究发现^[18]NASH患者肝脏线粒体功能异常, 胞浆mtDNA含量明显高于正常. 当肝吞噬细胞吞噬凋亡或死亡的肝细胞时, 其自身DNA进入细胞质, 激活cGAS-STING通路^[19]. 小鼠肝脏吞噬细胞中STING-TBK1-IRF3和IKK-NF- κ B通路的激活可产生多种细胞因子, 包括干扰素(IFNs)、炎症因子、 α 平滑肌肌动蛋白(aSMA)、TGF- β 和IA型胶原蛋白A1(Col1a1). 其中, 干扰素和炎症因子主要作用于小鼠肝细胞, 引起肝脏异常炎症^[13-15,17]; 而aSMA、TGF- β 、Col1a1主要通过旁分泌激活肝星状细胞(HSCs), 加重肝纤维化^[13-15]. 此外, NAFLD患者肝脏中脂质过度沉积导致内质网(ER)氧化应激损伤, 从而激活STING-TBK1通路^[20], STING-TBK1通路的激活不仅会引起肝脏代谢紊乱, 包括肝细胞胰岛素抵抗和脂质沉积^[14,17], 而且促进了不溶性p62/sequestosome 1(SQSTM1)聚集物的形成, 这是NASH的关键标记物, 在NASH形成中起重要的致病作用^[21].

STING在肝脏中分布不均匀. 与肝细胞相比, STING主要在肝非实质细胞(NPCs)中表达和激活, 包括Kupffer细胞、窦状内皮细胞和肝星状细胞(HSCs), 从而发挥相应的作用来维持肝脏的稳态^[22]. 在全身或骨髓细胞特异性敲除STING的HFD或MCD小鼠中, 其可能通过影响NF- κ B及IRF3的表达从而减轻肝脏的脂肪变性、炎症和/或纤维化^[14,15]. 此外, 将对照组小鼠的骨髓细胞移植到STING敲除小鼠后, 可加重HFD喂养小鼠肝脏脂肪变性和炎症的严重程度^[14], 这表明STING敲除小鼠的代谢表型改善是由于小鼠肝内缺乏STING巨噬细胞而不是肝实质细胞. 这些结果与STING不存在于人类和小鼠肝实质细胞但存在于肝非实质细胞中并大量表达的发现一致^[15,23,24]. 有研究发现^[13], STING主要在巨噬细胞中表达, 包括单核细胞衍生的巨噬细胞(MoMF), 库普弗细胞和CD163巨噬细胞等. 一项对98例NAFLD患者肝脏样本的研究也显示, Kupffer细胞和MoMF细胞中的STING表达与炎症和纤维化密切相关^[13]. 然而, 另一些报道却表明STING也存在于肝实质细胞中, 并且敲除STING或IRF3均可减轻脂质积累、肝脏炎症和细胞凋亡^[17,25]. 这些发现提出了一种可能性, 即在全身STING敲除小鼠中

观察到的一些NAFLD表型可能是由于小鼠肝实质细胞STING缺陷所致。另外, Bai等^[26]还发现cGAS、STING和TBK 1等STING通路组分在脂肪细胞中也存在高表达, 抑制该信号通路可以减少肥胖诱导的炎症并改善代谢稳态。

IRF3和IRF7都是先天免疫反应中的关键转录因子, 均参与I型干扰素依赖的免疫应答。其中IRF3是公认的STING信号通路的下游信号分子, 目前很多关于STING信号通路参与NAFLD的研究也是围绕STING-IRF3开展的。然而最近Cheng等^[8]发现尽管鸡中缺少IRF3, 但它们却使用IRF7来重构相应的IFN信号, 以响应DNA和RNA病毒感染, 并发现了通过STING激活IRF7的机制。进一步的研究则指出^[27]IRF7由STING激活的方式虽然与IRF3高度相似, 但IRF7的调节似乎受到更严格的控制: 尽管单个磷酸化事件足以激活IRF3, 但激活IRF7至少需要两个磷酸化事件。所以, IRF7也是STING的下游信号分子。早先有报道指出^[28]IRF7参与代谢异常, 并在饮食诱导的能量代谢和胰岛素敏感性改变中起作用。同时在NASH患者和高脂高果糖(high fat/high fructose, HFHFr)饮食诱导的NAFLD小鼠中IRF7表达也均出现上调。结合这些发现, 我们不难推断出STING-IRF7通路似乎也参与NAFLD的发生发展。但这还有待进一步的研究来提供更多证据。

综上, STING信号通路可能通过介导肝脏炎症、脂质代谢以及细胞凋亡等影响肝脏的代谢稳态从而参与了NAFLD和/或NASH的发生发展。

3.2 STING信号通路与HCC NAFLD最终可发展为肝硬化和肝癌, NASH肝硬化患者中肝癌的年发病率估计在0.5%至2.6%之间; 非肝硬化NAFLD患者中HCC的发生率较低, 约为0.1-1.3/1000人每年^[29]。

STING信号通路同样参与了HCC的发生发展。大量证据显示, STING信号通路的激活能抑制肿瘤的发展, 而DNA损伤和癌症之间的密切联系也已经得到了很好的证实^[30]。与正常细胞不同, 肝癌细胞胞浆中含有大量的异位DNA, 如肿瘤来源的DNA、mtDNA和核染色体片段^[31]。当细胞质DNA被cGAS识别时, STING-TBK1-IRF3和IKK-NF- κ B通路被激活, 产生IFNs、促炎因子和趋化因子, 能抑制肿瘤细胞增殖。这些细胞因子还召集肿瘤组织周围的DCs和NK细胞, 形成肿瘤特异性淋巴细胞浸润的抑瘤微环境, 作为抗肿瘤免疫的一线防御^[7]。此外, 干扰素- β 不仅提高了DCs的终末分化, 加速DCs的成熟, 促进DCs中肿瘤特异性抗原肽到MHC I类分子在CD8+T细胞中的交叉递呈并激活它^[32], 也会增加CXCL9、CXCL10和其它趋化因子的表达、进而诱导T淋巴细胞转移到肿瘤组织, 杀死肿瘤细胞并启动适应性免疫反应^[33]。此外,

STING激活还能产生自噬、凋亡、坏死等非免疫功能, 有效清除外源性病原体和肿瘤DNA, 促进抗原呈递给T细胞, 介导T细胞免疫应答^[34]。

然而, 也有证据表明STING信号通路可能促进肿瘤的发生和进展。例如: STING-TBK1-IRF3通路产生的IFN- β 刺激免疫关卡分子的产生, 如程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4), 这些分子与T细胞表面受体结合, 抑制T细胞的激活, 可以导致免疫逃避^[35,36]。此外, I型IFNs在化疗和放疗过程中可诱导持续的DNA损伤, 进而异常激活STING, 导致长期炎症^[37], 进而引起组织破坏和免疫抑制, 延缓癌细胞衰老, 使癌细胞“永生”^[38]。另外, STING诱导的T、B淋巴细胞凋亡也会损害细胞免疫功能^[39], 从而促进肿瘤的发展。

所以, STING信号通路在HCC中似乎有着互相矛盾的作用, 虽然大多数研究认为其能抑制肿瘤的发展, 但在某些条件下其也可能会促进肿瘤的发展, 这可能与肿瘤所处的环境和阶段有关, 其中具体的机制还有待进一步的研究去阐释。

4 讨论

目前关于NAFLD的发病机制尚未完全明确, “多重打击”学说被认为是比较符合NAFLD发病机制复杂性的解释, 其中免疫因素在NAFLD发生发展中扮演着不可或缺的角色。以STING为中枢的免疫信号通路是新近的研究热点, 该通路可能通过介导炎症和脂质代谢等参与NAFLD的发生发展。但是, STING在肝脏中的表达仍然存在争议。目前主流观点认为在NAFLD中, STING的表达和激活只发生在肝脏非实质细胞(主要是巨噬细胞)中, 但也有学者发现在肝细胞以及脂肪细胞等实质细胞中同样存在STING的表达和激活。所以进一步研究STING信号通路在代谢相关细胞(如肝细胞、脂肪细胞)和组织驻留免疫细胞中的相对贡献, 以及STING信号通路激活引发这些细胞之间的潜在交叉对话, 将是值得的。不仅可以更全面地认识STING信号通路以及其在NAFLD的作用机制, 还可以为开发治疗NAFLD的新型治疗药物提供帮助和思路。所以, 我们有必要进一步深入的研究STING信号通路与NAFLD之间的复杂关系。

当前, 关于STING信号通路的临床应用研究主要集中在基因和蛋白水平上, 重点是在蛋白质水平上开发临床应用的靶向药物, 包括激动剂和抑制剂。越来越多的证据也表明, STING信号通路中的关键蛋白是潜在的药物靶点。目前, 关于STING信号通路在肝脏疾病的临床应用的研究主要集中在病毒性肝炎和HCC上^[40]。考虑到

STING信号通路在NAFLD中的重要作用, 我们不难推测它也是开发有效治疗NAFLD的一种很有前景的潜在药物靶点, 是治疗NAFLD的一种新的思路. 事实上, 已经有报道指出一种新型广谱抗病毒药物瑞德西韦通过抑制STING信号, 意外地减轻了NAFLD中的炎症和脂质功能障碍, 可能是一种治疗NAFLD的候选药物^[41]. 鉴于STING通路是一把双刃剑, 可以通过激活或抑制来达到预期的效果. 一方面STING信号通路的激活可以增强肝脏的免疫监测能力, 另一方面STING信号激活引起的炎症反应也可导致更大的肝脏损伤, 更严重的肝脏炎症甚至纤维化. 所以虽然通过调控STING表达治疗和预防NAFLD是一个值得进一步研究的领域. 但是在研究过程中应该注意考虑当激活或抑制通路时产生的副作用是否会干扰预期的治疗效果或者尽可能地避免这些副作用.

5 参考文献

- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
- Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol* 2018; 36: 247-277 [PMID: 29328785 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052415]
- Ma M, Duan R, Zhong H, Liang T, Guo L. The Crosstalk between Fat Homeostasis and Liver Regional Immunity in NAFLD. *J Immunol Res* 2019; 2019: 3954890 [PMID: 30719457 DOI: 10.1155/2019/3954890]
- Byun JS, Yi HS. Hepatic Immune Microenvironment in Alcoholic and Nonalcoholic Liver Disease. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6862439 [PMID: 28852648 DOI: 10.1155/2017/6862439]
- Wang H, Mehal Y, Nagy LE, Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 73-91 [PMID: 33268887 DOI: 10.1038/s41423-020-00579-3]
- Li A, Yi M, Qin S, Song Y, Chu Q, Wu K. Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 35 [PMID: 30935414 DOI: 10.1186/s13045-019-0721-x]
- Cheng Y, Zhu W, Ding C, Niu Q, Wang H, Yan Y, Sun J. IRF7 Is Involved in Both STING and MAVS Mediating IFN- β Signaling in IRF3-Lacking Chickens. *J Immunol* 2019; 203: 1930-1942 [PMID: 31366714 DOI: 10.4049/jimmunol.1900293]
- Ding C, Song Z, Shen A, Chen T, Zhang A. Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 2272-2298 [PMID: 33354501 DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.001]
- Dunphy G, Flannery SM, Almine JF, Connolly DJ, Paulus C, Jönsson KL, Jakobsen MR, Nevels MM, Bowie AG, Unterholzner L. Non-canonical Activation of the DNA Sensing Adaptor STING by ATM and IFI16 Mediates NF- κ B Signaling after Nuclear DNA Damage. *Mol Cell* 2018; 71: 745-760.e5 [PMID: 30193098 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.034]
- Bai J, Liu F. The cGAS-cGAMP-STING Pathway: A Molecular Link Between Immunity and Metabolism. *Diabetes* 2019; 68: 1099-1108 [PMID: 31109939 DOI: 10.2337/dbi18-0052]
- Chen Q, Sun L, Chen ZJ. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat Immunol* 2016; 17: 1142-1149 [PMID: 27648547 DOI: 10.1038/ni.3558]
- Wang X, Rao H, Zhao J, Wee A, Li X, Fei R, Huang R, Wu C, Liu F, Wei L. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2020; 100: 542-552 [PMID: 31745210 DOI: 10.1038/s41374-019-0342-6]
- Luo X, Li H, Ma L, Zhou J, Guo X, Woo SL, Pei Y, Knight LR, Deveau M, Chen Y, Qian X, Xiao X, Li Q, Chen X, Huo Y, McDaniel K, Francis H, Glaser S, Meng F, Alpini G, Wu C. Expression of STING Is Increased in Liver Tissues From Patients With NAFLD and Promotes Macrophage-Mediated Hepatic Inflammation and Fibrosis in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 1971-1984.e4 [PMID: 30213555 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.010]
- Yu Y, Liu Y, An W, Song J, Zhang Y, Zhao X. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2019; 129: 546-555 [PMID: 30561388 DOI: 10.1172/JCI121842]
- Xiong X, Wang Q, Wang S, Zhang J, Liu T, Guo L, Yu Y, Lin JD. Mapping the molecular signatures of diet-induced NASH and its regulation by the hepatokine Tsukushi. *Mol Metab* 2019; 20: 128-137 [PMID: 30595550 DOI: 10.1016/j.molmet.2018.12.004]
- Qiao JT, Cui C, Qing L, Wang LS, He TY, Yan F, Liu FQ, Shen YH, Hou XG, Chen L. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2018; 81: 13-24 [PMID: 29106945 DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.010]
- Garcia-Martinez I, Santoro N, Chen Y, Hoque R, Ouyang X, Caprio S, Shlomchik MJ, Coffman RL, Candia A, Mehal WZ. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9. *J Clin Invest* 2016; 126: 859-864 [PMID: 26808498 DOI: 10.1172/JCI83885]
- Ahn J, Xia T, Rabasa Capote A, Betancourt D, Barber GN. Extrinsic Phagocyte-Dependent STING Signaling Dictates the Immunogenicity of Dying Cells. *Cancer Cell* 2018; 33: 862-873.e5 [PMID: 29706455 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.027]
- Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 927-947 [PMID: 29940269 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008]
- Cho CS, Park HW, Ho A, Semple IA, Kim B, Jang I, Park H, Reilly S, Saltiel AR, Lee JH. Lipotoxicity induces hepatic protein inclusions through TANK binding kinase 1-mediated p62/sequestosome 1 phosphorylation. *Hepatology* 2018; 68: 1331-1346 [PMID: 29251796 DOI: 10.1002/hep.29742]
- Chen C, Yang RX, Xu HG. STING and liver disease. *J Gastroenterol* 2021; 56: 704-712 [PMID: 34159442 DOI: 10.1007/s00535-021-01803-1]
- Thomsen MK, Nandakumar R, Stadler D, Malo A, Valls RM, Wang F, Reinert LS, Dagnaes-Hansen F, Hollensen AK, Mikkelsen JG, Protzer U, Paludan SR. Lack of immunological DNA sensing in hepatocytes facilitates hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016; 64: 746-759 [PMID: 27312012 DOI: 10.1002/hep.28685]
- Lei Z, Deng M, Yi Z, Sun Q, Shapiro RA, Xu H, Li T, Loughran PA, Griepentrog JE, Huang H, Scott MJ, Huang F, Billiar TR. cGAS-mediated autophagy protects the liver from ischemia-reperfusion injury independently of STING. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: G655-G667 [PMID: 29446653 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2017]
- Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyongyosi B, Satishchandran A, Lowe P, Kodys K, Catalano D, Calenda CD, Kurt-Jones EA,

- Fitzgerald KA, Szabo G. Endoplasmic Reticulum Stress-induced Hepatocellular Death Pathways Mediate Liver Injury and Fibrosis via Stimulator of Interferon Genes. *J Biol Chem* 2016; 291: 26794-26805 [PMID: 27810900 DOI: 10.1074/jbc.M116.736991]
- 26 Bai J, Cervantes C, Liu J, He S, Zhou H, Zhang B, Cai H, Yin D, Hu D, Li Z, Chen H, Gao X, Wang F, O'Connor JC, Xu Y, Liu M, Dong LQ, Liu F. DsbA-L prevents obesity-induced inflammation and insulin resistance by suppressing the mtDNA release-activated cGAS-cGAMP-STING pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 12196-12201 [PMID: 29087318 DOI: 10.1073/pnas.1708744114]
- 27 Dalskov L, Narita R, Andersen LL, Jensen N, Assil S, Kristensen KH, Mikkelsen JG, Fujita T, Mogensen TH, Paludan SR, Hartmann R. Characterization of distinct molecular interactions responsible for IRF3 and IRF7 phosphorylation and subsequent dimerization. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 11421-11433 [PMID: 33205822 DOI: 10.1093/nar/gkaa873]
- 28 Wang XA, Zhang R, Zhang S, Deng S, Jiang D, Zhong J, Yang L, Wang T, Hong S, Guo S, She ZG, Zhang XD, Li H. Interferon regulatory factor 7 deficiency prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: E485-E495 [PMID: 23695216 DOI: 10.1152/ajpendo.00505.2012]
- 29 Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 223-238 [PMID: 33349658 DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6]
- 30 Liu H, Zhang H, Wu X, Ma D, Wu J, Wang L, Jiang Y, Fei Y, Zhu C, Tan R, Jungblut P, Pei G, Dorhoi A, Yan Q, Zhang F, Zheng R, Liu S, Liang H, Liu Z, Yang H, Chen J, Wang P, Tang T, Peng W, Hu Z, Xu Z, Huang X, Wang J, Li H, Zhou Y, Liu F, Yan D, Kaufmann SHE, Chen C, Mao Z, Ge B. Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature* 2018; 563: 131-136 [PMID: 30356214 DOI: 10.1038/s41586-018-0629-6]
- 31 Dou Z, Xu C, Donahue G, Shimi T, Pan JA, Zhu J, Ivanov A, Capell BC, Drake AM, Shah PP, Catanzaro JM, Ricketts MD, Lamark T, Adam SA, Marmorstein R, Zong WX, Johansen T, Goldman RD, Adams PD, Berger SL. Autophagy mediates degradation of nuclear lamina. *Nature* 2015; 527: 105-109 [PMID: 26524528 DOI: 10.1038/nature15548]
- 32 Zhu Y, An X, Zhang X, Qiao Y, Zheng T, Li X. STING: a master regulator in the cancer-immunity cycle. *Mol Cancer* 2019; 18: 152 [PMID: 31679519 DOI: 10.1186/s12943-019-1087-y]
- 33 Harlin H, Meng Y, Peterson AC, Zha Y, Tretiakova M, Slingluff C, McKee M, Gajewski TF. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8+ T-cell recruitment. *Cancer Res* 2009; 69: 3077-3085 [PMID: 19293190 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2281]
- 34 Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, Zhang BC, Christensen MH, Sun C, Reinert L, Cai Y, Jensen SB, Skouboe MK, Nyengaard JR, Thompson CB, Lebbink RJ, Sen GC, van Loo G, Nielsen R, Komatsu M, Nejsun LN, Jakobsen MR, Gyrd-Hansen M, Paludan SR. Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1. *EMBO J* 2018; 37 [PMID: 29496741 DOI: 10.15252/emboj.201797858]
- 35 Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, Saco J, Escuin-Ordinas H, Rodriguez GA, Zaretsky JM, Sun L, Hugo W, Wang X, Parisi G, Saus CP, Torrejon DY, Graeber TG, Comin-Anduix B, Hu-Lieskovan S, Damoiseaux R, Lo RS, Ribas A. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Rep* 2017; 19: 1189-1201 [PMID: 28494868 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.031]
- 36 Morimoto Y, Kishida T, Kotani SI, Takayama K, Mazda O. Interferon- β signal may up-regulate PD-L1 expression through IRF9-dependent and independent pathways in lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 507: 330-336 [PMID: 30446226 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.035]
- 37 Erdal E, Haider S, Rehwinkel J, Harris AL, McHugh PJ. A prosurvival DNA damage-induced cytoplasmic interferon response is mediated by end resection factors and is limited by Trex1. *Genes Dev* 2017; 31: 353-369 [PMID: 28279982 DOI: 10.1101/gad.289769.116]
- 38 Dou Z, Ghosh K, Vizioli MG, Zhu J, Sen P, Wangenstein KJ, Smithy J, Lan Y, Lin Y, Zhou Z, Capell BC, Xu C, Xu M, Kieckhaefer JE, Jiang T, Shoshkes-Carmel M, Tanim KMAA, Barber GN, Seykora JT, Millar SE, Kaestner KH, Garcia BA, Adams PD, Berger SL. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer. *Nature* 2017; 550: 402-406 [PMID: 28976970 DOI: 10.1038/nature24050]
- 39 Larkin B, Ilyukha V, Sorokin M, Buzdin A, Vannier E, Poltorak A. Cutting Edge: Activation of STING in T Cells Induces Type I IFN Responses and Cell Death. *J Immunol* 2017; 199: 397-402 [PMID: 28615418 DOI: 10.4049/jimmunol.1601999]
- 40 Chen B, Rao X, Wang X, Luo Z, Wang J, Sheng S, Liu Y, Zhang N, Jin S, Chen H, Sun C, Xu T, Du Y. cGAS-STING Signaling Pathway and Liver Disease: From Basic Research to Clinical Practice. *Front Pharmacol* 2021; 12: 719644 [PMID: 34483930 DOI: 10.3389/fphar.2021.719644]
- 41 Li YN, Su Y. Remdesivir attenuates high fat diet (HFD)-induced NAFLD by regulating hepatocyte dyslipidemia and inflammation via the suppression of STING. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 381-388 [PMID: 32223926 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.034]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



Th17细胞及其相关细胞因子在IBD中研究新进展

袁余懿, 刘与进, 范恒

袁余懿, 刘与进, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81774093; 湖北省重点研发项目, No. 2020BCB001.

作者贡献分布: 本文综述由袁余懿和刘与进完成; 范恒审校.

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2021-09-03

修回日期: 2021-09-26

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-28

New progress in research of Th17 cells and related cytokines in inflammatory bowel disease

Yu-Yi Yuan, Yu-Jin Liu, Heng Fan

Yu-Yi Yuan, Yu-Jin Liu, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81774093; Hubei key R & D Project No. 2020BCB001.

Corresponding author: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No.1277 Jiefang Avenue, Jiangnan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2021-09-03

Revised: 2021-09-26

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-

specific intestinal inflammatory disease. IBD is an immune disease, and there is no cure for it at present. Intestinal immunity is the research focus of IBD. Focusing on Th17 cells and related cytokines, this article reviews the updated research on IBD, including its etiology, its relationship with adaptive immunity, and its relationship with Th17 cells. We also introduce Th17 cells and related cytokines, and their research in IBD. Finally, we point out the future research direction of Th17 cells in IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Th17 cells; Intestinal immunity; IL-17; IL-23; IL-10; IL-22

Citation: Yuan YY, Liu YJ, Fan H. New progress in research of Th17 cells and related cytokines in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1402-1409

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1402.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i24.1402>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症疾病, 是一种免疫性疾病, 目前尚无根治疗法, 肠道免疫是炎症性肠病的研究重点, 本文就Th17细胞及其相关细胞因子在炎症性肠病中的新研究进行综述, 包括炎症性肠病病因、与适应性免疫的关系、与Th17细胞的关系, Th17细胞介绍、其相关细胞因子的介绍, 和它们在IBD的研究状况, 最后展望Th17细胞与IBD的未来研究方向.

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

关键词: 炎症性肠病; Th17细胞; 肠道免疫; IL-17; IL-23; IL-10; IL-22

核心提要: 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生发展过程中, TH17细胞及其相关细胞因子发挥着促炎和抗炎的双重作用, TH17细胞本身及IL-17、IL-23发挥着促炎的作用, 而TH17细胞分泌的IL-22、IL-10发挥着保护作用, TH17细胞在炎症因子环境中, 具有很大的可塑性, IL-6、TGF- β 、IL-12、IL-23、IL-21、IL-22等会参与的不同的调控机制, 进而影响TH17细胞相关的多种平衡, 为IBD中TH17细胞建立框架提供新思路。

文献来源: 袁余懿, 刘与进, 范恒. Th17细胞及其相关细胞因子在IBD中研究新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(24): 1402–1409

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1402.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1402>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其病变多累及结直肠或整个消化道, 临床多表现为腹泻腹痛、粘液脓血便等症状^[1]。研究表明, IBD的发病与遗传、环境、肠道微生物菌群及免疫等因素有关, 其病理过程与肠道菌群及其代谢物异常、肠黏膜免疫系统紊乱和肠道黏膜屏障功能障碍等密切相关^[2]。目前发现的关于IBD遗传易感基因位点的数量在不断增加, UC和CD共同的遗传易感基因位点有70多个, 但是迄今为止能解释的易感基因位点仅占少数^[3]。IBD发病的环境因素主要包括吸烟、饮食、药物、地理、社会压力和心理等, 甚至和维生素D的缺乏、抗生素的使用、抑郁和焦虑及空气污染等有关。IBD的病因也与肠道菌群种类的稳定性有关, 有研究表明^[3,4]IBD患者粪便微生物群的生物多样性显著降低。而肠黏膜免疫系统紊乱是近几十年来IBD病因研究的重点, 其包括肠黏膜先天免疫和适应性免疫的异常。肠道先天免疫系统概括起来包括两道防线, 其中第一道防线是“黏液”, 第二道防线是肠上皮细胞分泌的抗菌肽和先天免疫细胞^[5]。目前IBD先天性免疫相关研究主要包括肠道上皮屏障的完整性、自噬等; IBD适应性免疫相关研究的主要集中于肠黏膜固有层B细胞和T细胞介导的炎症反应^[4,5]。早期研究多认为IBD与肠黏膜适应性免疫Th1/Th2细胞功能异常密切相关^[6], 认为CD多是由Th1细胞介导的疾病, 而UC则与Th2细胞功能异常密切相关^[7]。既往研究表明CD患者肠道固有层存在的Th1细胞能加剧肠道炎症反应, 并且已有以Th1型细胞因子为靶点的药物在临床上试用, 但其效果并不理想。UC患者体内增加的自身抗体主要为Th2相关的抗体类型; 此外EB病毒诱导产生的细胞因子现在被认为是Th2型细胞因子, 而这种细胞因子在UC

患者的体内明显增加^[8]。除Th1和Th2细胞外, Treg细胞在肠黏膜免疫系统也具有重要作用, Treg细胞可以通过产生TGF- β 和IL-10抑制黏膜巨噬细胞和效应性T细胞的促炎功能^[9]。研究表明Treg细胞还能促进肿瘤细胞发生免疫逃逸, 间接加速肿瘤细胞的增殖, 增强了肿瘤细胞的浸润能力, 因此Treg细胞在人体的增殖是相对较少的, 这同时也决定了它不足以发挥其完美的抗炎效果, Treg细胞作为免疫稳态的调节细胞, 它的作用是必不可少, 但其作用途径较为复杂, 仍需更为广泛的研究^[9]。近年来, 研究发现Treg细胞和Th17细胞的平衡影响着IBD的炎症状态, Treg细胞和Th17细胞的平衡可以受到诸如T细胞受体、共刺激信号、细胞因子信号、胆汁酸代谢产物和肠道微生物等因素影响^[9]。本文所述Th17细胞涉及多种自身免疫性疾病, 特别是其在IBD中能调节上皮细胞物理屏障的完整性, Th17细胞的激活有非病理性和病理性两种机制, 如图1。在病理条件下, Th17会分泌促炎介质以加重疾病进展和预后, Th17细胞不仅与黏膜屏障有关, 还与炎症有关^[10]。

本文就Th17细胞及其相关细胞因子与IBD研究进展进行综述。

1 Th17细胞与IBD

Th17细胞在IBD病理过程中有着重要的作用, Th17细胞是以产生大量IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子为特征的T细胞亚群(它们是由IL-6和TGF- β 联合诱导的), 主要分布于小肠^[10]。Th17细胞分泌的IL-17A, 作为炎症浸润的主要细胞因子, 它可以招募大量中性粒细胞等炎症细胞介导炎症反应^[10]。Th17细胞表面标志性表达IL-23R, 而IL-23及IL-23R在IBD的发病中有着重要的作用^[11], Th17细胞中IL-23受体的拮抗显示与IBD炎症减轻有关, 并已证明抗IL-12/23p40抗体(乌司他单抗)可有效控制中重度的CD^[12]。另有研究表明Th17细胞表面表达的IL-23受体, 与B细胞分泌IgG抗体有关, 通过进一步分析, 阻断Th17细胞上IL-23受体可以影响随后B细胞的表现和IgG的致病性^[13]。并且有研究表面连接固有免疫和适应性免疫得细胞因子是IL-23, 它作用于适应性免疫系统的细胞是Th17细胞, 因此Th17细胞与固有免疫系统也存在千丝万缕的联系^[14]。Th17细胞成熟后可以产生IL-21, IL-21反过来增加Th17细胞表面IL-23R的表达, IL-23与IL-23R结合又会促进Th17细胞的增殖, 这样就会产生一个正向的自我调节从而加强炎症组织Th17细胞的浸润。其分泌的IL-17A会加重炎症反应, 所以IBD中Th17细胞的表达总是高于正常肠黏膜^[15]。

现有发现表明, IBD肠道中高表达的Th17细胞可能存在两个功能群, 一种是组织滞留稳态Th17细胞, 它是

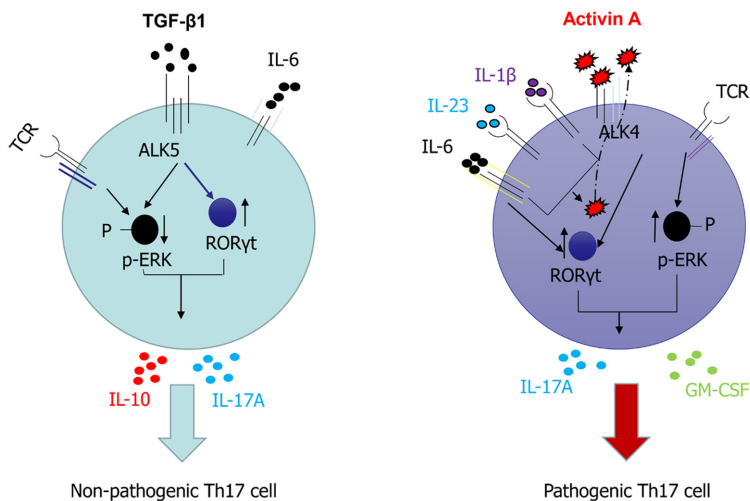


图1 非病理性Th17细胞和病理性Th17细胞激活机制. TCR: T细胞抗原受体; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1; IL-6: 白介素6; IL-10: 白介素10; IL-17A: 白介素17A; IL-6: 白介素6; IL-1 β : 白介素1 β ; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; ALK5: 激活素受体样激酶5; p-ERK: 磷酸化细胞外信号调节激酶; ROR γ t: 视黄酸相关的孤儿受体 γ t; Activin A: 激活素A.

被共生节段丝状细菌(symbiotic segmented filamentous bacteria, SFB)识别的, 一般不参与炎症状态, 而被刺激产生的Th17细胞多进行糖酵解, 介导炎症反应, 如分泌IFN- γ 等^[15]. IBD与Th17相关细胞因子的关系也可证明Th17细胞的重要性, 例如缺乏调节性细胞因子, 敲除IL-2、IL-10的基因小鼠, 可自发为实验性结肠炎^[15]. IL-10大多来源于Treg细胞, Treg细胞与Th17细胞又存在平衡, IL-10的缺失会导致实验性结肠炎, 进而推测自发性结肠炎有Th17细胞的参与. 在遗传学的一些研究也表明, Th17细胞以及其他免疫细胞分泌的细胞因子与IBD愈发有关^[2,16].

2 Th17细胞的分化及功能

Th17细胞是Th0细胞在IL-6和TGF- β 的刺激下诱导分化形成的辅助性T细胞, Th17细胞可以产生IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子, 维甲酸相关孤儿受体(retinoic acid-related orphan receptor, ROR γ)是其重要的转录因子^[16]. 研究表明Th17细胞的分化有3个阶段: IL-6和TGF- β 启动Th17分化、IL-21扩大Th17分化状态、IL-23在分化后期维持Th17稳定成熟^[7,16].

Th17细胞是近年来的研究热点, Th17细胞在IBD患者肠道组织中明显增加, 并以回肠末端增多为主^[17]. 系统的了解Th17功能和功能的分子基础, 这对于明确组织中Th17细胞在慢性炎症如IBD中的病理作用是十分重要的.

研究表明Th17细胞的分化和病理生理作用是受到众多细胞内部和外部信号调节的^[17], 在体内Th17细胞是幼稚Th细胞在专业抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)和特殊的细胞因子(包括IL-6、IL-21和TGF- β)刺激下分化而成. 幼稚T细胞在IL-6-JAK-STAT3轴刺激

下上调转录因子ROR γ t和ROR α 表达水平, 促进Th17细胞的分化, Th17细胞分泌标志性细胞因子IL-17A、IL-17F和IL-22. 这些细胞因子可以诱导上皮细胞分泌抗菌肽, 而抗菌肽是宿主黏膜抵御细胞外细菌和真菌过程中必不可少的物质^[17]. 同时在炎症状态下Th17细胞也能通过诱导趋化因子来招募中性粒细胞介导炎症的发生发展. 因此在体内, TGF- β 或ROR γ 的缺乏会损害Th17分化及随后介导的免疫反应^[17]. 另外环境刺激也会对Th17分化产生影响, 如转录因子缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是一种关键的代谢感受器, 它是通过直接激活Th17相关转录因子ROR γ t和IL-17来调控Th17细胞分化过程和效应功能. 有研究表明靶向HIF-1 α -ABC转运蛋白可以为IBD提供新的治疗途径^[18], 可以通过抑制HIF-1 α 或抑制ABC转运蛋白以增加非结合胆红素(一种芳香烃受体的内源性配体)(unconjugated bilirubin, UCB)利用率, UCB进一步激活AHR来减轻炎症反应, 从而起到治疗这种疾病的作用^[18]. 生物体内通过整合了这些正/负调控因子, 并通过IL-1 β 和IL-23的刺激, 最终可以稳定Th17细胞的分化^[19]. 稳定后的Th17细胞会分泌相关细胞因子(如IL-1、IL-6、TNF- α)和化学趋化素(如IL-8、CXCL1、CXCL8), 基质金属蛋白酶等, 来启动炎症通路, 介导炎症与抗炎的发生^[13,19].

2.1 Th17细胞在自身免疫性疾病病理过程中具有重要作用 Th17细胞在自身免疫病如人类Th17细胞介导的自身免疫病牛皮癣、牛皮癣关节炎、强直性关节炎和类风湿性关节炎等中的作用不容忽视^[12,19].

在类风湿性关节炎中, Th17刺激FLSs(类风湿性关节炎中的一种滑膜细胞), 促进破骨细胞分化, 并募集大量中性粒细胞和更多Th17细胞, 通过IL-17启动关节炎, 从

而导致慢性炎症的加深^[17,19]。临床研究表明^[17,19,20], 强直性脊柱炎患者血清中IL-35和IL-17的关系呈反比, IL-17的含量比较高, IL-35则降低, 这将导致IL-35刺激的Treg细胞减少, 进而朝着Th17细胞分化的趋势变大, IL-17会加剧Th17细胞的浸润, 从而导致炎症的加深, 可以得出在这些自身免疫病中, IL-17和Th17细胞始终有着重要的影响。

2.2 Th17细胞与IBD病理过程密切相关 研究表明CD和UC患者肠道固有层Th17细胞相关细胞因子如IL-17A和IL-17F明显增加, 其中IL-17A作为标志性细胞因子在IBD中高于正常肠粘膜^[20], Th17细胞的浸润可促进肿瘤的发生, 并且可以降低结肠癌患者的生存率^[12,20]。现有研究表明Th17具有很强的可塑性, 因其表达FOXP3+(是调节性T细胞的标志性分子)时, 可在病原体杀死完成后抑制ROR γ t, ROR γ t广泛表达于淋巴器官间隔细胞, 此细胞也称为CD4+CD8+双阳性细胞, 这群细胞可诱导Th17细胞的产生。所以抑制ROR γ t可以抑制Th17细胞的产生从而减轻炎症反应。因此, Th17细胞的可塑性在调节体内平衡和清除肠道病原体中发挥核心作用^[12,20,21]。

Th17细胞介导的IBD的肠道炎症主要与它产生的细胞因子密切相关, Th17细胞既可以产生抗炎细胞因子(如IL-22、IL-10)也可以产生促炎细胞因子(如IL-17和IL-21)^[12,21]。抗炎作用有一些是通过激活控制上皮细胞的增殖、伤口的愈合和抗菌蛋白的产生(如防御素、粘蛋白、REG3 β 和REG3 γ); 促炎作用则是上调TNF、IL-1 β 、IL-6和IL-8等, 以及募集中性粒细胞和肠成纤维细胞分泌的基质金属蛋白酶。其中基质金属蛋白酶是一类能降解细胞外各种蛋白质成分的大家族, 其可以破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤侵袭转移中起关键性作用, 被认为是该过程中主要的蛋白水解酶, 从而在肿瘤浸润转移中的作用日益受到重视, 促炎的Th17细胞也有其有益的一方面^[21]。

Th17细胞介导IBD炎症除与其相关细胞因子有关, 更表现出独特转录特征, 如前文所说IL-23受体(IL-23R)的表达增加, 可以进一步稳定增殖浸润的基础就是IL-23介导的正向反馈调节, 该过程促使了Th17细胞的增多^[21]; 相反, 非治病性Th17细胞表现出缺乏IFN- γ , 同时表达IL-17A和IL-10, IL-10的缺乏通常可以诱导结肠炎的发生, Th17分泌IL-10在IBD中较常见的表现的是一种抗炎的保护作用。亦有研究表明Th17是通过抑制Th1的发育和功能来减轻结肠炎, Treg细胞与Th17细胞之间的平衡, 微生物粪便移植治疗与Th17细胞在肠道的比例也都或多或少预示着未来关于靶向Th17细胞治疗IBD的新策略^[7,21]。以下将从动物、细胞、人体临床样本几个方面来讨论Th17细胞与IBD的相关性。

研究表明三硝基苯磺酸诱导的大鼠脾脏和MLN(肠系膜淋巴结)中分离出的CD4+IL-17+细胞亚群频率高于正常大鼠, 而miR-155抑制组显著降低了脾脏和MLN中Th17细胞的水平^[7,21], 所以Th17细胞在IBD中可能广泛表现为一个促炎的细胞, 降低Th17细胞的增殖和分化, 对IBD可以起到一定的治疗作用。但也有研究发现: 苏金单抗阻断IL-17A的显著失败表明IBD不是典型的Th17细胞介导的自身免疫病^[21]。

动物实验研究表明降低AhR信号传导来减轻症状和炎性结肠炎, 从而降低IL-6, STAT3和ROR γ t的表达, 而增加FOXP3的表达, 最后是通过降低Th17细胞的比例和增加Treg细胞的比例, 来减轻IBD得炎症程度^[22]。

临床人体样本检测实验通过检测20/40例患者的肠组织标本及血清标本发现在肠道固有层中, 活动期的UC和CD患者CD4/IL-17较正常组增加, 其中活动期CD患者IL-22水平明显高于UC患者^[23]。Th17相关细胞因子在活动期IBD患者的肠粘膜和血清中高表达, 此外, 这些细胞因子与疾病活动性指数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血小板计数(platelet count, PLT)水平、内镜下疾病活动性分级和组织学活动性分级呈正相关^[1,23]。IL-17A与IFN- γ 呈正相关^[23]。这提示了Th17相关细胞因子mRNA的表达与Th1相关细胞因子IFN- γ 的表达呈正相关^[23]。我们知道CD多是Th1细胞介导的, IL-23参与Th1细胞介导CD炎症的过程, 而在UC中IL-23则参与Th2细胞介导的炎症反应^[23], 可以看到Th17细胞及Th17相关细胞因子在IBD的发生发展中起重要作用, 并发现Th1和Th17细胞因子似乎在IBD中起协同作用^[24]。

总之, Th17细胞的发现使我们超越了Th1/Th2范式的自身免疫性疾病的分子基础, 使我们对各种免疫介导的疾病的临床应用有了新的认识。

2.3 Th17细胞相关细胞因子在IBD病理过程中的作用

2.3.1 IL-17在IBD中的作用: IL-17是T细胞来源细胞因子, 该家族包括6个成员的配体(IL-17A-IL-17F)和5个受体(IL-17RA-IL-17RD和SEF)。该细胞因子在抵抗微生物的宿主防御和炎性疾病的发展中起着至关重要的作用^[25]。IL-17是一种多效性细胞因子, 它通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径诱导IL-6和IL-8的产生, 从而促进中性粒细胞在炎症部位的募集, 触发T细胞增殖, 上调一些促炎分子, 如诱导型一氧化氮合酶和IL-1 β 的表达^[25]。此外, IL-17诱导巨噬细胞产生促炎细胞因子, 在天然免疫和获得性免疫之间建立联系, 并在宿主抵抗细菌, 特别是在粘膜表面发挥关键作用^[25]。

IL-17A是该家族中被研究最广泛的细胞因子, 它多表现为促炎作用, 其诱导的炎症反应比IL-17F强10-30倍^[5,25], 在一些条件下IL-17A也能有保护作用。IL-17A作

用于肠道细胞, 通过信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和核因子- κ B(NF- κ B)激活促进结肠癌细胞的生长, 介导了结肠癌的进展, 也可以通过MAPK途径诱导一系列炎性介质的产生^[12,13,21,25]. IL-17RA作为受体介导IL-17A和IL-17F的功能活动, 而IL-17A抗体对DSS结肠炎和T细胞转移性结肠炎有保护作用, 这一事实同时表明, 在肠道中致病的是IL-17A, 而不是IL-17F. 然而缺乏IL-17F的小鼠在很大程度上对DSS-结肠炎有抵抗力^[26], 所以我们不能单一得认为IL-17F是致病的不良细胞因子, 因为作为细胞因子IL-17F和IL-17A都是宿主抵抗细菌和真菌病原体的主要贡献者, 并通过中性粒细胞募集、抗微生物分子和急性时相蛋白的产生发挥作用, 那么如何区分应该结合具体的条件去分析, 或者说仍有待进一步完善理论体系^[26].

关于IL-17的受体, IL-17受体家族由5个成员组成(IL-17RA、RB、RC、RD和RE), 研究表明IL-17通过由IL-17RA和IL-17RC组成的异二聚体受体复合物发出信号^[10,26], 并通过肿瘤坏死因子受体相关蛋白6(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6)非依赖性途径诱导mRNA稳定, 在调节促炎细胞因子和趋化因子的协同表达中起到重要作用^[26]. IL-17与受体的结合触发了一系列磷酸化和泛素化事件, 例如USP25(去泛素化酶)可能通过限制TRAF5和TRAF6的泛素化状态(从细胞内选出靶蛋白分子并对靶蛋白分子修饰的过程)来负向调节IL-17信号^[11,26]. 研究发现近端衔接子Act1是所有IL-17细胞因子信号传导过程中的常见介体, 因此参与IL-17介导的宿主防御和IL-17驱动的自身免疫疾病, 靶向Act1可成为治疗手段^[26].

关于IL-17的一些实验发现, 如在小鼠实验中, 皮内注射IL-23导致皮肤增生和棘皮病, 而IL-17RA缺乏、IL-17A缺乏或抗IL-17抗体中和IL-17可减轻这种情况^[26], 矛盾的是, IL-17信号的丢失增加了牛皮癣的易感性^[2,7,9,21,26], 这些现象表明, 尽管IL-17A本身是一种促炎细胞因子, 但它有助于免疫稳态, 在缺乏其信号的情况下, 可以导致其他促炎细胞因子的失调和过度地产生^[9,26]. 所以更好地理解炎症和自身免疫环境中的IL-17信号对于发现新的治疗靶点至关重要.

对于IL-17在IBD中的研究, 可以结合其在牛皮癣疾病、银屑病、强直性脊柱炎中的作用, 及大量的临床用药样本来分析, 抗IL-17 抗体治疗可以通过下调胶原蛋白3和几种促纤维化细胞因子的表达, 显著减轻TNBS诱导的小鼠结肠直肠纤维化^[27]. 亦有研究表明IL-17拮抗剂的使用与IBD的新发有某种关系, 可能会降低IBD的发生, 甚至可以抑制IBD病情的加重, 但在构建小鼠结肠炎模型中发现, IL-17A抑制、IL-17RA抑制、IL-17相

关基因敲除会诱导或加重结肠炎, 且苏金单抗的失败表明IL-17拮抗剂的使用是否能稳定且显著降低已经患有IBD的患者的病情仍有待进一步商榷^[28-31]. 在针对CD的抗IL-17 抗体和抗IL-17受体的对照试验中, 安慰剂组的表现优于治疗组^[32], 所以抗IL-17治疗IBD并不一定是优势的. IL-23/Th17轴在肠道炎症中的关键作用是通过消除某些增强疾病炎症程度的成分, 抗IL-17抗体的使用会抑制IL-12和IL-23的转录, 从而加重IBD的炎症, 这也验证了前文所说的观点^[33]. 一篇系统评价和Meta分析的文章共纳入66项研究, 涉及14390名接受IL-17拮抗剂诱导治疗的患者和19380名接受IL-17拮抗剂诱导和/或维持治疗的患者. 在诱导期间, 报告了11例IBD病例, 结论是接受IL-17拮抗剂治疗的患者发生IBD的风险并未升高^[33]. IL-17拮抗剂的使用综合来说是一个可以选择的治疗方案, 但要监测其是否会引起IBD恶化, 一旦出现恶化, 则需立即停止抗IL-17抗体治疗. 未来针对IL-17抗体或拮抗剂药物的使用, 需要进一步规范, 明确指出IL-17抗体适用人群及常用剂量是重中之重.

2.3.2 IL-23在IBD中的作用: IL-23产生于巨噬细胞和树突状细胞, 激活粘膜免疫细胞, 增加肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的产生并稳定效应Th17细胞的表型^[34]. IL-23已被证明可以通过诱导与淋巴组织诱导细胞表型相同的先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)产生Th17细胞, 并进一步产生相关细胞因子^[35], 如产生IL-21, IL-21增加IL-23R在Th17细胞膜上的表达, IL-23与IL-23R结合促进更多的Th17细胞产生.

IL-23如前文所述可稳定Th17激活后所需要的基因表达^[35], 并且IL-23是先天免疫和获得性免疫中的关键细胞因子, 是两者之间的桥梁^[35]. 现有研究认为益生菌可以通过减少IL-23的分泌来抑制IL-17的产生和功能, 这证实了益生菌可通过这种方式改善肠道炎症, 说明IL-23在驱动针对微生物对抗炎症的早期反应中也是占有一席之地^[4,35].

在几种结肠炎的鼠模型中发现, IL-12/IL-23 p40, IL-23 p19或IL-23R功能的抑制导致肠道炎症的明显抑制. 这一发现与IL-23相关靶细胞(例如Th17细胞, ILC3细胞)的生成减少有关, 还和粒细胞和自然杀伤细胞以及促炎细胞因子的产生受损有关. 基于这些发现, 靶向IL-23成为抑制肠道炎症和与炎症相关的癌症生长的重要概念^[35].

另外在一些临床试验研究发现, 在UC患者中, 我们发现新诊断疾病的IL-23的粘膜基因表达水平显著高于长期UC. 无论是新诊断的还是长期存在的UC和CD, 与对照组相比差异都非常显著^[23,35]. 并且已经有针对IL-23 p40和IL-23 p19的中和抗体已成功用于CD治疗的临床试验^[35]. 因此, IL-23抑制及IL-23R抑制可能对未来IBD患者

的治疗具有重要意义。

2.4 Th17细胞中在IBD的保护作用 Th17细胞在IBD中的保护作用本文就其细胞因子IL-10和IL-22综述。

2.4.1 Th17细胞分泌IL-10在IBD中发挥保护作用: IL-10的来源并非只有T细胞亚群, 体内几乎所有淋巴细胞均能合成IL-10, 体内最重要的来源主要是单核巨噬细胞和T辅助细胞, 其他淋巴细胞则是在特定的刺激或某种免疫反应时间点产生^[36]。IL-10也称为细胞因子合成抑制因子(cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF), 是一种多效性细胞因子, 可以在多种类型细胞中发挥免疫抑制或免疫刺激的作用^[37]。在炎症反应方面, IL-10能通过下调单核细胞表面主要组织相容性抗原II的表达, 降低其抗原呈递作用, 下调T淋巴细胞活性, 抑制炎症细胞的激活、迁移和粘附; 同时, IL-10也能抑制炎症因子的合成与释放。IL-10的细胞受体IL-10R属于2型细胞因子家族, 它们是跨膜糖蛋白, 活化的IL-10R是一个信号转导复合体, 包含了2种不同的受体链: IL-10R1和IL-10R2^[28,37]。复合体IL-10/IL-10R1/IL-10R2具有生物活性, 可激活JAK激酶, 进而引起STAT因子的磷酸化, 从而影响mRNA的转录, 影响一系列该通路上的细胞因子的产生, 发挥IL-10的调节作用^[28,37]。IL-10的保护作用主要体现在抑制炎症反应和细胞免疫反应, 加强与适应性免疫反应在机体的耐受性, 抑制由单核细胞和巨噬细胞产生的促炎因子, 以及提高B细胞的存活率, 促进B细胞的增殖、MHC II类抗原表达以及免疫球蛋白的分泌, 抑制NK细胞因子的产生^[37], 并与Th2所产生的IL-4、IL-5有协同的抗炎作用^[37]。IL-10具有双向免疫调节作用, IL-10可以通过抗原提呈细胞发挥免疫抑制, 通过T细胞发挥负调节作用, 在肿瘤环境中对免疫应答具有负向调节作用; IL-10的双向调节作用自从被发现起就一直被关注, 它不仅影响免疫系统, 而且可以通过调节生长因子、细胞因子影响许多病理生理过程, 包括血管生成、肿瘤形成和感染, 还能通过诱导调节性T细胞在外周耐受中建立作用; 对CD、类风湿性关节炎银屑病、丙型肝炎病毒感染、艾滋病病毒感染等疾病都发挥着重要作用^[28,37]。

近来在发现于人类中, IL-10、IL-10R α 和IL-10R β 的多态性已被发现与极早发病的结肠炎有关, 以及全基因组进一步发现IL-10通过抑制CD45RBhiCD4+T细胞重组小鼠Th1细胞产生干扰素- γ 并降低Th17应答^[38]。对肠道微生物菌群中的短链脂肪酸的研究表明, 短链脂肪酸可以维持胃肠道内环境的稳定, 而短链脂肪酸可以促进Th17细胞分泌IL-10, 还可通过G蛋白偶联受体43^[39]诱导Th1细胞分泌抗原性IL-10, 可见IL-10在其中发挥了关键的保护作用^[39]。缺乏IL-10或IL-10R α 的Treg细胞容易发生自发性结肠炎, 表明IL-10使Treg细胞能够抑

制结肠炎中致病性Th17细胞的反应, Treg细胞中c-MAF的失活会导致IL-10产生功能出现障碍, 而IL-10又是由Th17产生, 这样就能使Th17自身获得调节肠道炎症的特性来起到保护作用^[10,39]。前文所说Treg细胞和Th17细胞的平衡或许就涉及IL-10的平衡。经研究发现肠巨噬细胞对IL-10信号敏感, 巨噬细胞对于控制炎症粘膜炎症是必不可少的, 所以在结肠炎条件下, 再一次阐明IL-10起到保护作用^[10,39]。大多数时候IL-10其实是维持肠内稳态所必须的, 尽管如此, 其下游信号通路及其分子基础仍未得到充分研究^[39], 且在肠癌的这些作用可能涉及更复杂的机制。

通过对IL-10保护机制的研究发现, 由于一些研究显示抗单一的效应细胞因子对IBD的治疗结果不太理想且机制较为冗余复杂, 未来针对T细胞亚群本身或者同时靶向多种细胞因子可能为炎症性肠病的治疗带来希望, 并有机会找到高特异性和高效率确定的靶点^[3,39]。

2.4.2 Th17细胞分泌IL-22在IBD中发挥保护作用: IL-22是IL-10家族成员, 一般认为起到保护作用, 通过诱导抗微生物分子增殖和抗凋亡途径来增强肠道屏障的完整性和上皮的固有免疫功能^[28,39]。而IL-22的受体(IL-22R)的表达仅限于肠道和呼吸道等非造血细胞^[40]。在先天免疫系统中, Th17细胞被认为是产生IL-22的重要来源, 也产生于 $\gamma\delta$ T(属于一类固有免疫细胞)和 $\alpha\beta$ T细胞, 中性粒细胞和DC细胞中, IL-22可以激活上皮细胞产生抗菌肽, 诱导上皮细胞增殖, 并通过STAT3激活促进肿瘤发展^[32,40]。IL-22在肿瘤发生过程中具有双重效应: 短期产生的IL-22能保护机体免受遗传毒性应激, 而不受控制的IL-22活性则促进肿瘤生长。而IL-22在炎症过程中调节肠道平衡也起着重要作用, IL-22不仅是通过STAT3信号通路促进上皮细胞活化, 还可诱导多种抗菌肽(Claudin-2和Fut-2), 增强肠道固有防御功能^[32,40]。IL-22的功能被比喻为“披着狼皮的绵羊”或“双头细胞因子”, 因为它既能加剧炎症反应, 又能改善炎症反应^[40]。因此, 对IL-22的严格调控至关重要^[41]。

IL-22在许多慢性炎症性疾病中都有表达, 包括类风湿性关节炎和牛皮癣, 其上调通常与疾病活动性有关^[40]。IL-22既由免疫系统的适应性细胞(如CD4T细胞亚群)表达, 也由天然淋巴细胞(包括NK细胞和LTI样细胞)表达^[40]。

对小鼠结肠细胞因子的分析显示, 给药后伴随着Th1细胞因子的抑制和IL-22的上调。用中和抗体阻断IL-22可逆转FICZ(芳香烃受体激动剂)对TNBS-结肠炎小鼠的治疗效果, 从而表明诱导IL-22的产生是AhR(芳香烃受体)信号控制肠道致病反应的主要机制之一^[18,40]。通过AhR激活IL-22途径已在临床试验中显示出对溃疡

性结肠炎具有很强的治疗作用^[40,41]。

IL-22已被证明以一种STAT3依赖的方式改善组织学评分, 在人类结直肠癌组织中, CCR6+CD4+T细胞被证明负责分泌全部数量的IL-22(145)。IL-22激活癌细胞中的STAT3磷酸化级联, 诱导干细胞标记物(SOX2、NANOG和Pou5f1)的表达, 从而增加癌症的干性和致瘤潜能^[10,41]。此外, 上皮细胞中STAT3的激活依赖于IL-22而不是IL-6, 表明靶向肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IECS)中的STAT3信号通路是治疗IBD患者的一种有前途的方法。然而其具体机制的尚不明确, 在癌症的不同发展阶段, IL-22可能会导致不同的后果, 作为潜在的治疗靶点, IL-22的基础研究还有待进一步发掘^[41]。临床上治疗溃疡结肠炎时常用的中药青黛及抗TNF- α 这两种疗法中似乎都能看到IL-22的影子, 但具体利弊还需要更深远的研究^[42]。

3 结论

IBD中关于Th1和Th2细胞分化途径的研究或多或少已被抛弃, 焦点早已经转向决定CD和UC两种临床表型的Th1和Th17谱之间的平衡, 或者Th17与Treg细胞之间的平衡, 微生物菌群与Th17细胞之间的可塑性^[23]。Th17细胞转分化为耐受性的Treg细胞、以及可分泌IFN- γ 的Th1细胞和分泌IL-22的Th22样细胞, 可以微调免疫应答, 使Th17细胞成为维持免疫平衡的中心细胞, 但不幸的是, IBD患者因为诸如遗传、转录因子、表观基因组、肠道菌群、微环境和外部环境等因素失去了这种平衡^[21], 研究这种平衡的内在关系(可以总结为Th17细胞的可塑性)将会是非常有意义的^[21]。

综合全文分析, 我们看到Th17细胞在暴露于大量细胞因子环境时, 比其他T细胞类别具有更大的可塑性^[21], 并且由IL-6、TGF- β 、IL-12、IL-23、IL-21等参与的不同调控机制, Th17细胞毋庸置疑的在调节IBD的炎症过程中起着关键作用^[23], 因此对于Th17细胞的研究需要进一步建立框架, 探索与Th17细胞相关的多种平衡。

4 参考文献

- McCombie AM, Mulder RT, Gearry RB. How IBD patients cope with IBD: a systematic review. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 89-106 [PMID: 22718016 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.021]
- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol* 2019; 20: 970-979 [PMID: 31235952 DOI: 10.1038/s41590-019-0415-0]
- Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol* 2018; 233: 2091-2103 [PMID: 28294322 DOI: 10.1002/jcp.25911]
- Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A.

- Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 329-342 [PMID: 24751956 DOI: 10.1038/nri3661]
- Liu Y, Dong Y, Zhu X, Fan H, Xu M, Chen Q, Nan Z, Wu H, Deng S, Liu X, Zuo D, Yang J. MiR-155 inhibition ameliorates 2, 4, 6-Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced experimental colitis in rat via influencing the differentiation of Th17 cells by Jarid2. *Int Immunopharmacol* 2018; 64: 401-410 [PMID: 30253332 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.09.007]
- Chen ML, Sundrud MS. Cytokine Networks and T-Cell Subsets in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1157-1167 [PMID: 26863267 DOI: 10.1097/mib.0000000000000714]
- Yan JB, Luo MM, Chen ZY, He BH. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* 2020; 2020: 8813558 [PMID: 33381606 DOI: 10.1155/2020/8813558]
- Zhao J, Lu Q, Liu Y, Shi Z, Hu L, Zeng Z, Tu Y, Xiao Z, Xu Q. Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. *J Immunol Res* 2021; 2021: 8816041 [PMID: 33553436 DOI: 10.1155/2021/8816041]
- Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2019; 45: 1-8 [PMID: 30563755 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.002]
- MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572 [PMID: 27885650 DOI: 10.1002/14651858.CD007572.pub3]
- Castro-Dopico T, Colombel JF, Mehandru S. Targeting B cells for inflammatory bowel disease treatment: back to the future. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 55: 90-98 [PMID: 33166872 DOI: 10.1016/j.coph.2020.10.002]
- Cai J, Zhang Z. An Analysis of IL-10/IL-10R Genetic Factors Related to Risk of Colon Cancer and Inflammatory Bowel Disease in a Han Chinese Population. *Clin Lab* 2016; 62: 1147-1154 [PMID: 27468578 DOI: 10.7754/clin.lab.2015.151120]
- Perez LG, Kempinski J, McGee HM, Pelczar P, Agaloti T, Giannou A, Konczalla L, Brockmann L, Wahib R, Xu H, Vesely MCA, Soukou S, Steglich B, Bedke T, Manthey C, Seiz O, Diercks BP, Gnafakis S, Guse AH, Perez D, Izbicki JR, Gagliani N, Flavell RA, Huber S. TGF- β signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 2608 [PMID: 32451418 DOI: 10.1038/s41467-020-16363-w]
- Yang J, Sundrud MS, Skepner J, Yamagata T. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 493-500 [PMID: 25131183 DOI: 10.1016/j.tips.2014.07.006]
- Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol* 2019; 41: 283-297 [PMID: 30891627 DOI: 10.1007/s00281-019-00733-8]
- Xie A, Robles RJ, Mukherjee S, Zhang H, Feldbrügge L, Csizmadia E, Wu Y, Enjyoji K, Moss AC, Otterbein LE, Quintana FJ, Robson SC, Longhi MS. HIF-1 α -induced xenobiotic transporters promote Th17 responses in Crohn's disease. *J Autoimmun* 2018; 94: 122-133 [PMID: 30098863 DOI: 10.1016/j.jaut.2018.07.022]
- Nakase H. Treatment of inflammatory bowel disease from the immunological perspective. *Immunol Med* 2020; 43: 79-86 [PMID: 32324112 DOI: 10.1080/25785826.2020.1751934]
- Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, Liew FY. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 3021-3029 [PMID: 17874423 DOI: 10.1002/eji.200737810]
- Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, Hibi T, Ghosh S, Jijon H. Th17

- plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* 2018; 87: 38-49 [PMID: 29290521 DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.004]
- 22 Zhang M, Fan H, Tan S, Tang Q, Liu X, Zuo D, Liao Y, Nan Z, Tan C. The Chinese medicinal herb decoction QRZSLXF enhances anti-inflammatory effect in TNBS-induced colitis via balancing Th17/Tregs differentiation. *J Ethnopharmacol* 2020; 251: 112549 [PMID: 31918016 DOI: 10.1016/j.jep.2020.112549]
 - 23 Olsen T, Rismo R, Cui G, Goll R, Christiansen I, Florholmen J. TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel disease, and their potential to mediate the inflammation. *Cytokine* 2011; 56: 633-640 [PMID: 21945121 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.08.036]
 - 24 Jiang W, Su J, Zhang X, Cheng X, Zhou J, Shi R, Zhang H. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2014; 63: 943-950 [PMID: 25129403 DOI: 10.1007/s00011-014-0768-7]
 - 25 Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013; 64: 477-485 [PMID: 24011563 DOI: 10.1016/j.cyto.2013.07.022]
 - 26 Monteleone I, Sarra M, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines in inflammatory bowel diseases: friends or foes? *Curr Mol Med* 2012; 12: 592-597 [PMID: 22515978 DOI: 10.2174/156652412800620066]
 - 27 Latella G, Viscido A. Controversial Contribution of Th17/IL-17 Toward the Immune Response in Intestinal Fibrosis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1299-1306 [PMID: 32124197 DOI: 10.1007/s10620-020-06161-1]
 - 28 Omidian Z, Ahmed R, Giwa A, Donner T, Hamad ARA. IL-17 and limits of success. *Cell Immunol* 2019; 339: 33-40 [PMID: 30765202 DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.09.001]
 - 29 Petitpain N, D'Amico F, Yelehe-Okouma M, Jouzeau JY, Netter P, Peyrin-Biroulet L, Gillet P. IL-17 Inhibitors and Inflammatory Bowel Diseases: A Postmarketing Study in Vigibase. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110: 159-168 [PMID: 33411953 DOI: 10.1002/cpt.2155]
 - 30 Burisch J, Eigner W, Schreiber S, Aletaha D, Weninger W, Trauner M, Reinisch W, Narula N. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0233781 [PMID: 32459816 DOI: 10.1371/journal.pone.0233781]
 - 31 Yamada A, Wang J, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 373-385 [PMID: 31309607 DOI: 10.1111/apt.15397]
 - 32 Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat* 2018; 29: 13-18 [PMID: 28521565 DOI: 10.1080/09546634.2017.1329511]
 - 33 Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5823-5830 [PMID: 26019446 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5823]
 - 34 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 185-196 [PMID: 30478416 DOI: 10.1038/s41575-018-0084-8]
 - 35 Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD012804 [PMID: 31828765 DOI: 10.1002/14651858.CD012804.pub2]
 - 36 Neumann C, Scheffold A, Rutz S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. *Semin Immunol* 2019; 44: 101344 [PMID: 31727465 DOI: 10.1016/j.smim.2019.101344]
 - 37 Wei HX, Wang B, Li B. IL-10 and IL-22 in Mucosal Immunity: Driving Protection and Pathology. *Front Immunol* 2020; 11: 1315 [PMID: 32670290 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01315]
 - 38 Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Res* 2017; 10: 65-69 [PMID: 28496525 DOI: 10.14740/gr740w]
 - 39 Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C, Chen F, Xiao Y, Zhao Y, Ma C, Yao S, Carpio VH, Dann SM, Zhao Q, Liu Z, Cong Y. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun* 2018; 9: 3555 [PMID: 30177845 DOI: 10.1038/s41467-018-05901-2]
 - 40 Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, Ezaki Y, Sadanaga T, Mizoguchi E. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD. *J Gastroenterol* 2018; 53: 465-474 [PMID: 29075900 DOI: 10.1007/s00535-017-1401-7]
 - 41 Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, Blumberg RS, Xavier RJ, Mizoguchi A. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008; 118: 534-544 [PMID: 18172556 DOI: 10.1172/jci33194]
 - 42 Mizoguchi A. Healing of intestinal inflammation by IL-22. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1777-1784 [PMID: 22359410 DOI: 10.1002/ibd.22929]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



铁死亡相关的mRNAs特征预测胃癌预后的分析

谭琦焕, 谢王亮, 骆俞婷, 蒋宁芳, 马阿火

谭琦焕, 谢王亮, 骆俞婷, 绍兴文理学院医学院 浙江省绍兴市 312000

蒋宁芳, 绍兴市人民医院胃肠外科 浙江省绍兴市 312000

马阿火, 绍兴文理学院附属第一医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

谭琦焕, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 绍兴市科技计划(医药卫生类)项目, No. 2018C30097.

作者贡献分布: 此课题由谭琦焕、谢王亮、骆俞婷、蒋宁芳及马阿火设计; 研究过程由谭琦焕、谢王亮、骆俞婷、蒋宁芳及马阿火操作完成; 数据分析由谭琦焕与马阿火完成; 本论文写作由谭琦焕完成.

通讯作者: 马阿火, 教授, 主任医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴文理学院附属第一医院消化内科. maahuo@sohu.com

收稿日期: 2021-10-11

修回日期: 2021-11-02

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Ferroptosis-related mRNAs signature predicts prognosis of gastric cancer

Qi-Huan Tan, Wang-Liang Xie, Yu-Ting Luo, Ning-Fang Jiang, A-Huo Ma

Qi-Huan Tan, Wang-Liang Xie, Yu-Ting Luo, Shaoxing University School of Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Ning-Fang Jiang, Department of Gastrointestinal Surgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

A-Huo Ma, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Supported by: Shaoxing Municipal Science and Technology Planning (Medical and Health Care) Project, No. 2018C30097.

Corresponding author: A-Huo Ma, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, No. 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. maahuo@sohu.com

Received: 2021-10-11

Revised: 2021-11-02

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer is a common gastrointestinal tumor with a poor prognosis. Ferroptosis is a novel form of regulated cell death that plays a critical role in tumorigenesis. Therefore, it is significant to construct a prognosis model of ferroptosis-related genes to predict the prognosis of gastric cancer and related therapeutic targets.

AIM

To explore the potential prognostic value of ferroptosis-related mRNAs in gastric cancer.

METHODS

Since ferroptosis is a type of cell death driven by lipid iron-dependent peroxidation, a predictive model was constructed based on differentially expressed ferroptosis-related mRNAs in gastric cancer.

RESULTS

We identified four differentially expressed mRNAs (*DUSP1*, *MYB*, *CAV1*, and *NOX4*) associated with gastric cancer prognosis. Kaplan-Meier analysis showed that the high-risk group was associated with a poor prognosis, and risk score was an independent prognostic indicator of survival. The developed prognostic model showed superiority over conventional clinical and pathological features in predicting the prognosis of gastric cancer. In addition, the low-risk and high-risk groups showed significant differences in immune cell infiltration and immune checkpoints.

CONCLUSION

A novel ferroptosis-related mRNA signature has been

developed, which could precisely predict the prognosis of gastric cancer and serve as therapeutic targets for gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; Ferroptosis; Prognosis; mRNA

Citation: Tan QH, Xie WL, Luo YT, Jiang NF, Ma AH. Ferroptosis-related mRNAs signature predicts prognosis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1410-1420

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1410.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1410>

摘要

背景

胃癌是常见的消化道肿瘤,其预后较差.铁死亡是一种新型的调节细胞死亡形式,在肿瘤发生中起关键作用.因此构建铁死亡相关基因预后模型并预测胃癌的预后及相关治疗靶点是有意义的.

目的

探讨铁死亡相关基因在胃癌中的潜在预后价值.

方法

铁死亡是一种脂质的铁依赖性过氧化作用驱动细胞死亡类型,基于胃癌铁死亡相关差异表达基因构建预后模型.

结果

确定4种与胃癌预后相关的不同表达的mRNAs (DUSP1、MYB、CAV1、NOX4).Kaplan-Meier分析显示高危组与胃癌预后不良相关,且风险评分是生存的独立预后指标.制作预后模型显示在预测胃癌预后方面优于传统的临床病理学特征.此外,低危组和高危组在免疫细胞浸润与免疫检查点等方面之间存在显著差异.

结论

铁死亡相关mRNAs特征可以预测胃癌的预后并提供治疗靶点.

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

关键词: 胃癌; 铁死亡; 预后; mRNA

核心提要: 铁死亡是一种新型的调节细胞死亡形式,我们通过生物信息学的方法构建铁死亡相关mRNAs预后模型来预测胃癌的预后,发现其预测胃癌预后方面优于传统的临床病理学特征并寻找了潜在治疗靶点.

文献来源: 谭琦焯, 谢王亮, 骆俞婷, 蒋宁芳, 马阿火. 铁死亡相关的mRNAs特征预测胃癌预后的分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1410-1420

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1410.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1410>

0 引言

胃癌是最常见的胃肠道恶性肿瘤,占癌症发病率的第五位,但是其死亡率却居第三位.由于不良的生活习惯、幽门螺杆菌感染等,2020年全球新增病例1089103例,死亡768793例^[1].虽然分子诊断技术,手术和辅助治疗技术等方面在不断进步,但胃癌患者的总生存率仍然很差,尤其是胃癌晚期患者,5年生存率低于20%^[2,3].因此,更好地了解胃癌发生的分子机制,识别新的生物标志物,对提高胃癌的早期诊断和治疗水平至关重要.铁死亡是一种以脂质过氧化与活性氧的积累为特征的铁依赖程序性细胞死亡^[4].近年来,铁死亡逐渐成为一种极具前景的诱导癌细胞死亡的治疗方法^[5].有研究发现铁死亡与肿瘤的预后相关,如在肝细胞癌中已经建立一个铁死亡相关预后基因模型^[6].在胃癌中,发现半胱氨酸双加氧酶1(cysteine dioxygenase 1, COD1)^[7]和花生四烯酸15-脂氧合酶(arachidonic acid 15-lipoxygenase, ALOX15)^[8]可促进人胃癌细胞铁死亡,而硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-coa desaturase1, SCD1)^[9]、脂肪细胞分化相关蛋白2(adipocyte differentiation associated protein 2, PLIN2)^[10]和生长分化因子15(growth and differentiation factor 15, GDF15)^[11]则相反.但这些铁死亡相关基因是否与胃癌患者预后相关,仍值得我们探索.因此,在本研究中,我们基于TCGA数据库构建了铁死亡相关基因差异表达的预后模型,同时进行肿瘤免疫微环境分析,以探讨潜在的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 获取基因表达数据及临床信息:从TCGA数据库下载胃癌相关的转录组数据及相关临床数据.我们获得32例癌旁组织及375例癌组织的mRNA数据.同时,我们获取了375例胃癌患者的临床信息,包括生存时间、生存状态、性别、年龄、肿瘤分级、病理分期.从FerrDb数据库获取铁死亡相关基因列表,最终得到245个铁死亡相关mRNA的表达数据^[12].从GEO数据库下载GSE62254与GSE34942数据集,分别有300例胃癌组织的mRNA数据和56例胃癌组织的mRNA数据及相关临床生存数据.

1.2 方法

1.2.1 数据的预处理: 首先对胃癌患者的数据进行筛选:(1)排除胃癌患者中缺乏生存时间或生存时间为0的数

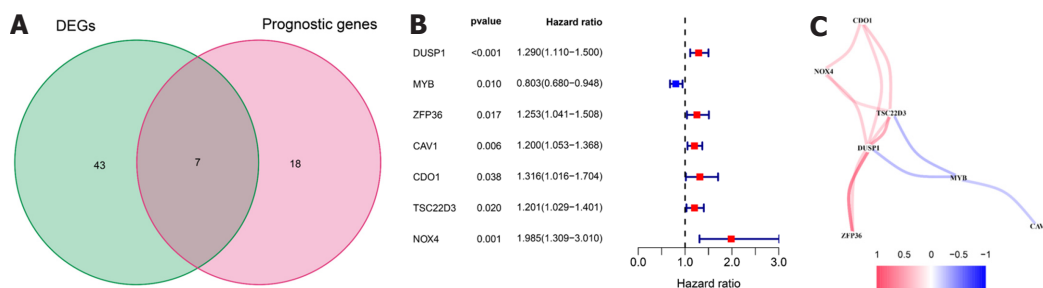


图1 TCGA队列中铁死亡相关基因的筛选。A: 识别与生存相关的胃癌和癌旁组织之间差异表达基因的维恩图; B: 森林图显示了具有预后价值的铁死亡相关DEGs单变量cox回归分析的结果; C: 具有预后价值的铁死亡相关DEGs的相关网络, 相关系数用不同的颜色表示。DEGs: 差异表达基因。

据; (2)排除胃癌患者中缺乏完整临床信息的病例; (3)排除病理诊断为非胃腺癌的病例; (4)排除同时有其他恶性肿瘤的病例。经过筛选我们在TCGA数据库中得到347例具有转录组数据及生存预后资料的胃癌样本, 进行风险评估模型的构建。进一步选择TCGA数据库中306例具有完整临床相关资料的胃癌样本, 用于相关预后临床风险因素的分析。

1.2.2 预后模型的建立: 首先使用“limma”包进行差异分析, 得到胃癌中铁死亡相关差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 筛选条件为: 错误发现率(false discovery rate, FDR)<0.05和 $|\log_2$ 差异倍数(fold change, FC)| ≥ 1 。对347例有生存资料的胃癌患者进行单因素cox回归分析, 评估铁死亡相关mRNA的预后价值(筛选条件为 $P<0.05$)。我们把DEGs与具有预后价值的铁死亡相关mRNA取交集, 得到具有预后价值的铁死亡相关DEGs。随后使用Lasso回归对有预后价值的铁死亡相关DEGs进行进一步筛选并构建预后模型。根据每个mRNA的表达水平及其相应的回归系数计算风险评分。风险评分 = (mRNA1系数 $\times$ mRNA1的表达量)+(mRNA2系数 $\times$ mRNA2的表达量)+...+(mRNA n 系数 $\times$ mRNA n 的表达量)。根据风险评分的中位值, 将胃癌患者分为高危组与低危组。应用Kaplan-Meier生存曲线来比较其之间的生存率(overall survival, OS)。使用“survivalROC”包进行时间依赖的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析来评估模型的可信度。最后我们使用单因素和多因素cox回归分析将风险评分与临床信息结合起来评估与患者预后的关系, 识别独立预后因素。

1.2.3 免疫分析与基因表达: 使用“gsva”包中的单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)计算16种免疫细胞的浸润评分和13种免疫相关通路的活性^[13]。此外, 还从先前的文献中检索了潜在的免疫检查点。

1.2.4 外部数据集的验证: 使用“sva”包合并

GSE62254与GSE34942数据集并进行去批次化, 得到一个具有356例具有转录组数据及生存预后资料的胃癌样本。以同样的回归系数(coef值)进行风险评估模型的构建来进行验证。

统计学处理 使用R语言(4.0.2版)、Bioconductor软件包、相关R语言软件包进行数据分析, 模型构建等。正态和非正态分布变量分别采用不成对 t 检验和Wilcoxon检验进行分析。 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌中铁死亡相关基因的表达 首先我们把从TCGA数据库下载的转录组数据与FerrDb数据库下载的铁死亡相关基因取交集, 得到245个铁死亡相关mRNA的表达数据。然后, 进行胃癌与癌旁组织的差异分析, 得到50个铁死亡相关DEGs(表1)。接下来把347例TCGA数据集中245个铁死亡相关的mRNA进行单因素cox回归分析, 得到25个与预后相关的铁死亡相关mRNA(表2)。把得到的50个铁死亡相关DEGs与25个有预后价值的铁死亡相关mRNA取交集, 得到7个具有预后价值的铁死亡相关DEGs(图1)。

2.2 构建胃癌铁死亡相关mRNA预后模型 我们把7个具有预后价值的铁死亡相关DEGs进行Lasso回归分析, 通过交叉验证法进行迭代分析, 构建出一个含有4个mRNA(DUSP1、MYB、CAV1、NOX4)的预后模型(图2)。风险评分的公式: 风险评分 = (0.108 $\times$ DUSP1的表达量)+(-0.089 $\times$ MYB的表达量)+(0.036 $\times$ CAV1的表达量)+(0.368 $\times$ NOX4的表达量)。使用上述方法我们计算了队列中每位患者的风险评分。根据风险评分(risk score, RS)的中位值(RS = 0.8331), 把患者分为高危组(RS ≥ 0.8331)与低危组(RS<0.8331)。我们发现随着风险评分增加, 高危组的患者死亡人数明显多于低危组(图3A和B)。随后进行的主成分分析法(principal component analysis, PCA)和t-分布领域嵌入算法(t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE)表明, 不同风险组的

表 1 胃癌和癌旁组织差异表达的铁死亡相关基因

Gene	Log ₂ FC	FDR	Gene	Log ₂ FC	FDR
<i>HELLS</i>	2.35	6.36×10^{-16}	<i>CDO1</i>	-1.15	2.05×10^{-6}
<i>FANCD2</i>	1.96	1.54×10^{-14}	<i>ZFP36</i>	-1.45	2.46×10^{-6}
<i>AURKA</i>	2.19	1.80×10^{-13}	<i>KRAS</i>	1.30	3.93×10^{-6}
<i>GDF15</i>	2.96	2.20×10^{-13}	<i>TXNIP</i>	-1.14	3.98×10^{-6}
<i>STMN1</i>	1.44	2.03×10^{-12}	<i>CDKN1A</i>	-1.06	6.31×10^{-6}
<i>ZFP69B</i>	1.39	5.22×10^{-12}	<i>ANGPTL7</i>	-2.45	6.71×10^{-6}
<i>BID</i>	1.27	5.47×10^{-12}	<i>CDKN2A</i>	3.09	9.13×10^{-6}
<i>AKR1C2</i>	-1.90	6.90×10^{-12}	<i>SLC2A6</i>	1.01	1.18×10^{-5}
<i>RRM2</i>	1.70	1.52×10^{-11}	<i>PRKAA2</i>	-1.55	1.39×10^{-5}
<i>AKR1C1</i>	-1.94	1.75×10^{-11}	<i>MIOX</i>	2.97	2.61×10^{-5}
<i>HBA1</i>	-2.11	4.56×10^{-11}	<i>VLDLR</i>	-1.01	7.33×10^{-5}
<i>NOX1</i>	4.73	4.69×10^{-11}	<i>SCD</i>	1.28	1.63×10^{-4}
<i>SLC1A5</i>	1.54	6.11×10^{-11}	<i>CAV1</i>	-1.18	2.34×10^{-4}
<i>NOX4</i>	1.95	6.11×10^{-11}	<i>ATP6V1G2</i>	-1.67	3.15×10^{-4}
<i>TFRC</i>	1.51	4.54×10^{-10}	<i>NCF2</i>	1.01	3.50×10^{-4}
<i>MYB</i>	2.16	1.42×10^{-9}	<i>JUN</i>	-1.15	4.45×10^{-4}
<i>TRIB3</i>	2.48	1.42×10^{-9}	<i>MT1G</i>	-1.45	6.17×10^{-4}
<i>SLC2A12</i>	-1.14	1.01×10^{-8}	<i>LINC00336</i>	1.27	9.19×10^{-4}
<i>PLIN4</i>	-2.53	1.24×10^{-8}	<i>CYBB</i>	1.01	9.89×10^{-4}
<i>DUSP1</i>	-1.52	1.68×10^{-8}	<i>SLC7A11</i>	1.13	1.12×10^{-3}
<i>TSC22D3</i>	-1.37	2.54×10^{-8}	<i>ALOXE3</i>	1.14	1.73×10^{-3}
<i>VEGFA</i>	1.26	3.69×10^{-8}	<i>FADS2</i>	1.13	2.54×10^{-3}
<i>HAMP</i>	1.99	6.71×10^{-8}	<i>NGB</i>	-3.01	3.37×10^{-3}
<i>PSAT1</i>	1.57	5.36×10^{-7}	<i>DRD5</i>	1.40	1.15×10^{-2}
<i>IFNG</i>	2.12	1.25×10^{-6}	<i>AKR1C3</i>	-1.15	1.94×10^{-2}

log₂FC: 基因在胃癌与癌旁中差异表达倍数取 2 的对数; FDR: 错误发现率。

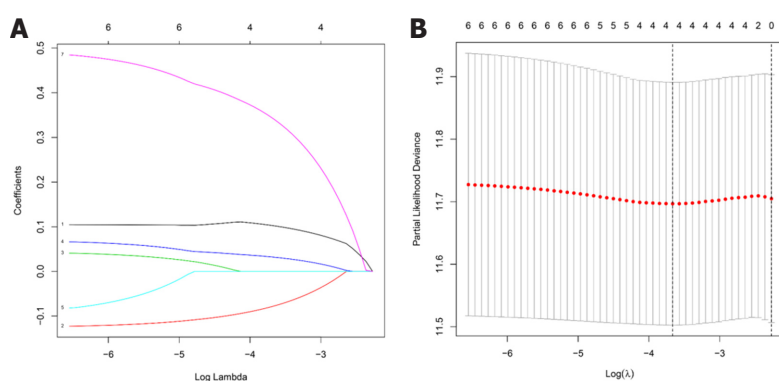


图 2 Lasso回归构建预后相关模型。A: Lasso筛选变量动态过程图; B: 交叉验证参数λ的选择过程图。

患者分布在两个方向上(图3C和D)。

2.3 生存结果分析 我们对预后模型进行Kaplan-Meier生存分析,发现高危组患者的OS明显低于低危组($P<0.001$)(图4A)。接下来,利用单因素与多因素cox回归分析,确定风险评分是否是OS的独立预后预测因子。我们发现在单因素Cox回归分析中,风险评分与OS显著相关[风险比(hazard ratio, HR) = 3.267, $P<0.001$](表3)。校正其他混杂

因素后,在多变量cox回归分析中,发现风险评分仍然是OS的独立预测因子(HR = 3.211, $P<0.001$)(表4)。接下来,为了验证预后模型的灵敏度与特异度,我们绘制了预后模型中临床特征的ROC曲线,胃癌患者的年龄、性别、肿瘤分级、病理分期的ROC曲线下的面积(area under curve, AUC)分别为0.589、0.520、0.563、0.596,而风险评分的AUC为0.644,说明在预测胃癌预后方面,预后模

表 2 与预后相关的铁死亡相关mRNA

Gene	HR	95%CI	P
<i>DUSP1</i>	1.290	1.110–1.500	0.001
<i>NOX4</i>	1.985	1.309–3.010	0.001
<i>GABARAPL2</i>	2.011	1.267–3.190	0.003
<i>SLC2A3</i>	1.285	1.085–1.521	0.004
<i>NF2</i>	0.579	0.398–0.842	0.004
<i>CAV1</i>	1.200	1.053–1.368	0.006
<i>MYB</i>	0.803	0.680–0.948	0.010
<i>NOX5</i>	6.371	1.565–25.931	0.010
<i>ARRDC3</i>	1.393	1.083–1.791	0.010
<i>NNMT</i>	1.209	1.042–1.404	0.013
<i>ATG4D</i>	0.671	0.485–0.927	0.016
<i>MAPK14</i>	1.603	1.090–2.356	0.016
<i>ZFP36</i>	1.253	1.090–1.508	0.017
<i>RGS4</i>	1.254	1.039–1.514	0.018
<i>TSC22D3</i>	1.201	1.029–1.401	0.020
<i>KEAP1</i>	0.644	0.438–0.945	0.025
<i>NOX3</i>	1.946	1.069–3.541	0.029
<i>GLS2</i>	0.416	0.184–0.937	0.034
<i>ZEB1</i>	1.198	1.012–1.417	0.035
<i>PLIN2</i>	1.219	1.014–1.467	0.035
<i>SLC1A4</i>	0.752	0.576–0.982	0.036
<i>CDO1</i>	1.316	1.016–1.704	0.038
<i>TGFBFR1</i>	1.322	1.013–1.727	0.040
<i>ATF3</i>	1.181	1.006–1.386	0.042
<i>GABARAPL1</i>	1.270	1.005–1.605	0.045

HR: 风险比; CI: 置信区间.

表 3 单因素cox回归结果

因素	HR	95%CI	P
年龄	1.027	1.008–1.046	0.005
性别	1.317	0.882–1.967	0.178
肿瘤分级	1.378	0.961–1.975	0.081
病理分期	1.490	1.194–1.860	<0.001
风险评分	3.267	1.781–5.995	<0.001

HR: 风险比; CI: 置信区间.

型的风险评分明显优于传统临床病理学特征(图4B). 最后, 我们分析了预后模型是否可用于判断不同临床特征下的生存情况, 对年龄(≤65和>65)、性别(男性和女性)、肿瘤分级(G1-2和G3)、病理分期(Stage I - II 和 Stage III-IV)进行分层分析. 我们发现, 除了在女性组中, 高危组与低危组之间的生存率无明显差别($P = 0.329$), 其余各亚组中, 低危组的OS明显优于高危组($P<0.05$), 图5.

2.4 免疫与基因表达 为了进一步探索风险评分与免疫状态之间的相关性, 我们使用ssGSEA量化不同免疫细胞亚群、相关功能及途径的富集评分. 我们发现在抗原呈递过程中像成熟树突状细胞、B细胞、CD8⁺T细胞、树突状细胞、未成熟树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、NK细胞、浆细胞样树突状细胞、辅助性T细胞、滤泡辅助性T细胞、Th1细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、调节性T细胞、APC共抑制、APC共刺激、

表 4 多因素cox回归结果

因素	HR	95%CI	P
年龄	1.036	1.016–1.056	<0.001
性别	1.222	0.813–1.835	0.334
肿瘤分级	1.303	0.905–1.877	0.155
病理分期	1.585	1.248–2.012	<0.001
风险评分	3.211	1.711–6.027	<0.001

HR: 风险比; CI: 置信区间.

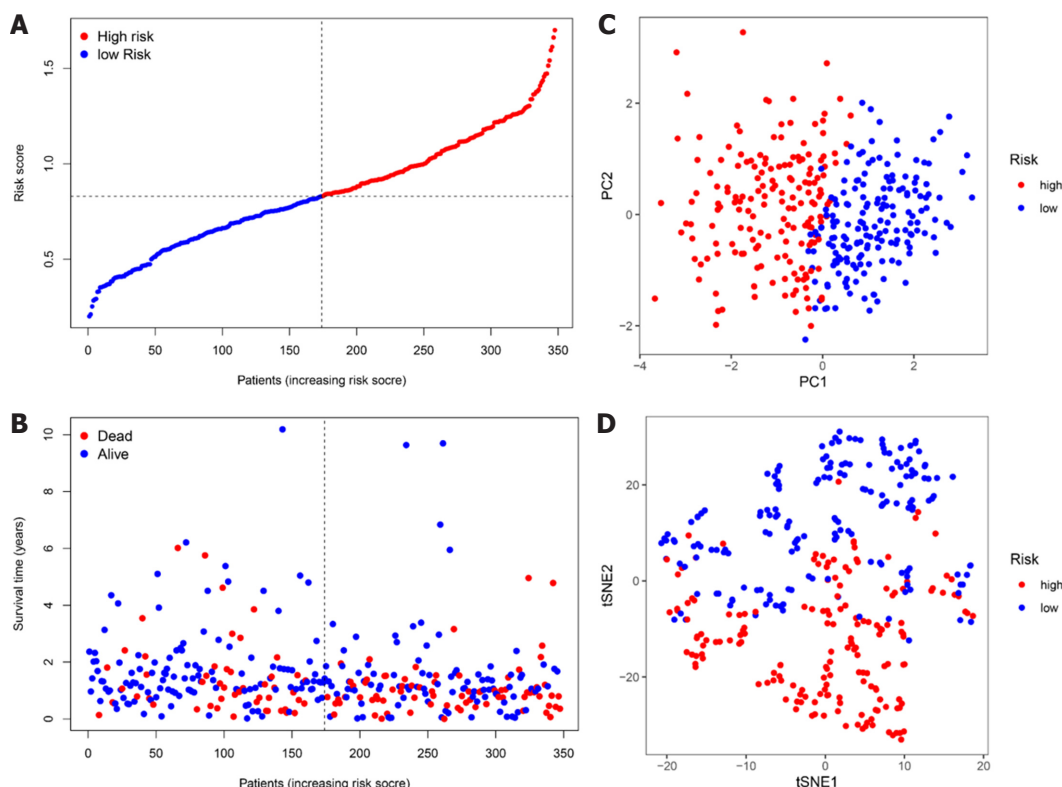


图 3 4个胃癌铁死亡相关mRNA预后模型. A: 风险评分分布曲线图; B: 胃癌患者生存状态的分布散点图; C: 胃癌患者的PCA图; D: 胃癌患者的t-SNE分析图. PCA: 主成分分析法; t-SNE: t-分布领域嵌入算法.

细胞因子-细胞因子受体、检查点、人类白细胞抗原等的评分, 在预后模型的高危组与低危组之间存在显著差异($P<0.05$)(图6A和B). 随着检查点抑制剂相关的免疫疗法越来越受到大家的关注, 我们进一步探索了两组之间免疫检查点表达的情况. 我们发现两组之间在肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族(如CD40LG、CD70、TNFSF4、CD27、CD40等)、B7-CD28家族(如CD274、PDCD1LG2、PDCD1、CD276、CTLA4、ICOS等)和其他免疫检查点(如LAG3、IDO2、HAVCR2等)存在差异, 尤其是在高危组表达上调(图7).

2.5 外部数据集的验证 我们使用相同的coef值在外部GEO数据集进行验证, 同样根据风险评分将患者分为高危组与低危组. 我们发现高危组患者的OS明显比低危组

患者差($P = 0.003$), 这与我们在TCGA数据集中得出的结果相同(图8A). 我们进一步构建了预测患者1、2、3年生存的时间依赖性ROC曲线的AUC分别为0.620、0.590和0.578(图8B).

3 讨论

在本次研究中, 我们基于TCGA数据库构建了与铁死亡相关基因的预后模型. 然后我们进一步探讨肿瘤微环境中免疫细胞浸润和免疫检查点抑制剂在胃癌的作用.

首先, 我们综合分析了铁死亡相关基因在胃癌中的表达并构建了可以预测患者生存状态的4-mRNA预后模型. 通过预后模型, 我们可以明显的发现高危组患者的生存率比低危组差. 同时, 基于单因素与多因素cox

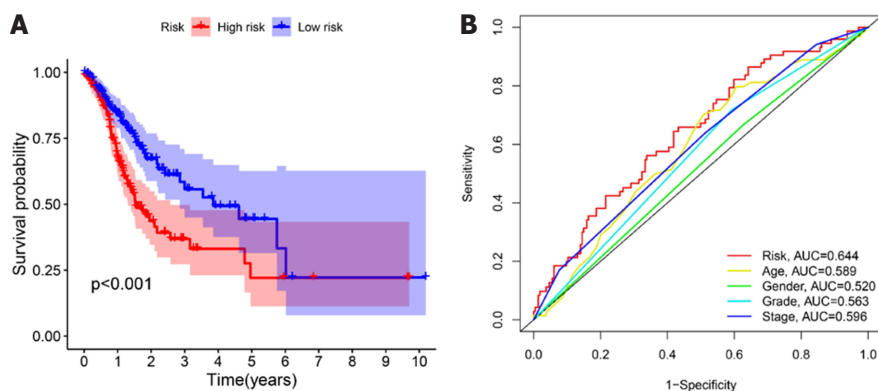


图 4 4个胃癌铁死亡相关mRNA预后模型特征. A: 不同风险评分胃癌患者的生存曲线; B: 不同临床指标以及预后风险值的时间依赖性ROC曲线以及AUC值. ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下的面积.

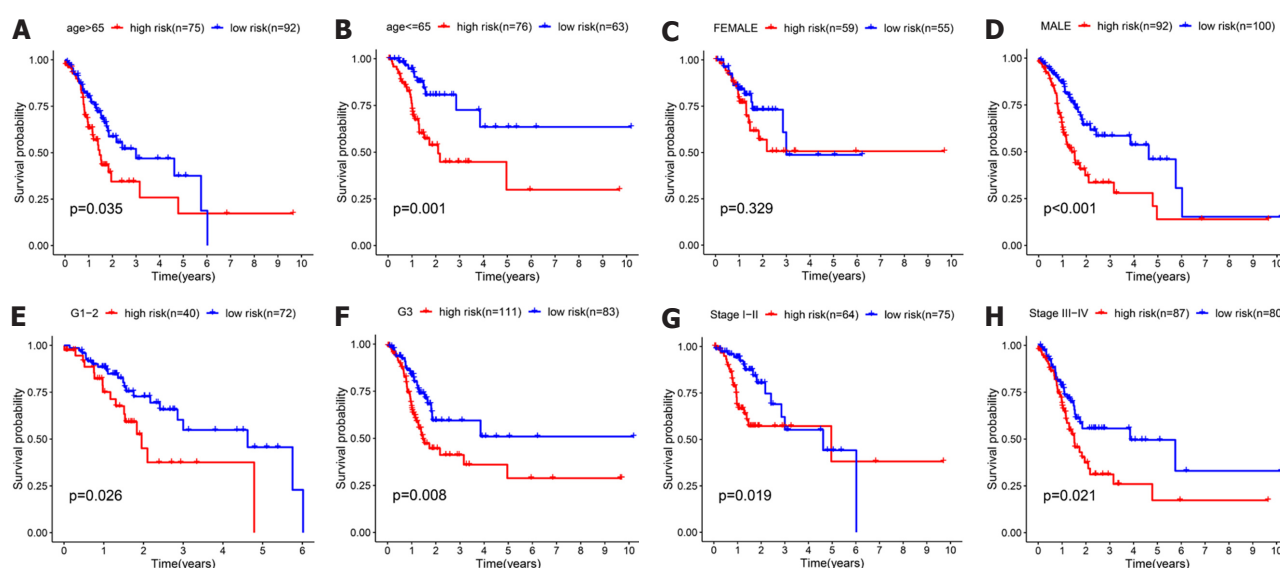


图 5 不同临床特征中胃癌患者的生存曲线. A: 年轻患者组的Kaplan-Meier生存曲线; B: 老年患者组的Kaplan-Meier生存曲线; C: 女性组的Kaplan-Meier生存曲线; D: 男性组的Kaplan-Meier生存曲线; E: 低级别患者组的Kaplan-Meier生存曲线; F: 高级别患者组的Kaplan-Meier生存曲线; G: 早期患者组的Kaplan-Meier生存曲线; H: 晚期患者组的Kaplan-Meier生存曲线.

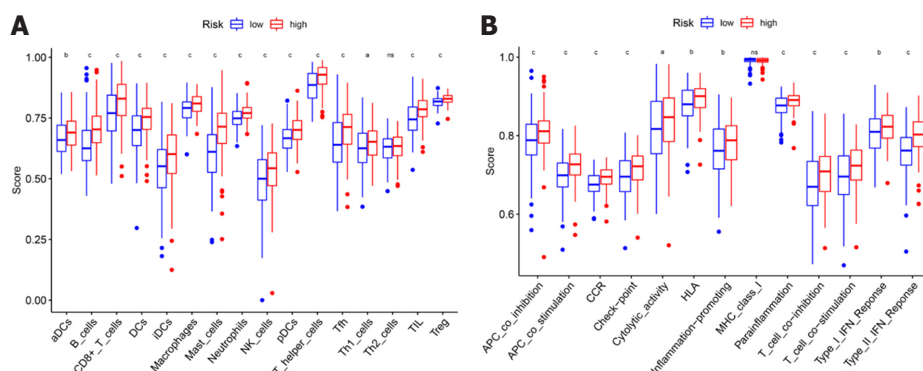


图 6 免疫细胞亚群、相关功能的关系. A: ssGSEA相关免疫细胞的表达; B: 免疫相关功能的表达. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$, 与低危组比较. aDCs: 抗原呈递过程中像成熟树突状细胞; B cells: B细胞; CD8+ T cells: CD8+T细胞; DCs: 树突状细胞; iDCs: 未成熟树突状细胞; Macrophages: 巨噬细胞; Mast cells: 肥大细胞; Neutrophils: 中性粒细胞; NK cells: NK细胞; pDCs: 浆细胞样树突状细胞; T helper cells: 辅助性T细胞; Tfh: 滤泡辅助性T细胞; Th1 cells: Th1 细胞; Th2 cells: Th2 细胞; TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞; Treg: 调节性T细胞; APC co inhibition: 抗原提呈细胞共抑制; APC co stimulation: 抗原提呈细胞共刺激; CCR: 细胞因子-细胞因子受体; Check point: 检查点; Cytolytic activity: 细胞溶解活性; HLA: 人类白细胞抗原; Inflammation promoting: 炎症促进; MHC class I: 主要组织相容性复合体 I; Parainflammation: 副炎症; T cell co inhibition: T细胞共抑制; T cell co stimulation: T细胞共刺激; Type I IFN Response: I 型干扰素反应; Type II IFN Response: II 型干扰素反应.

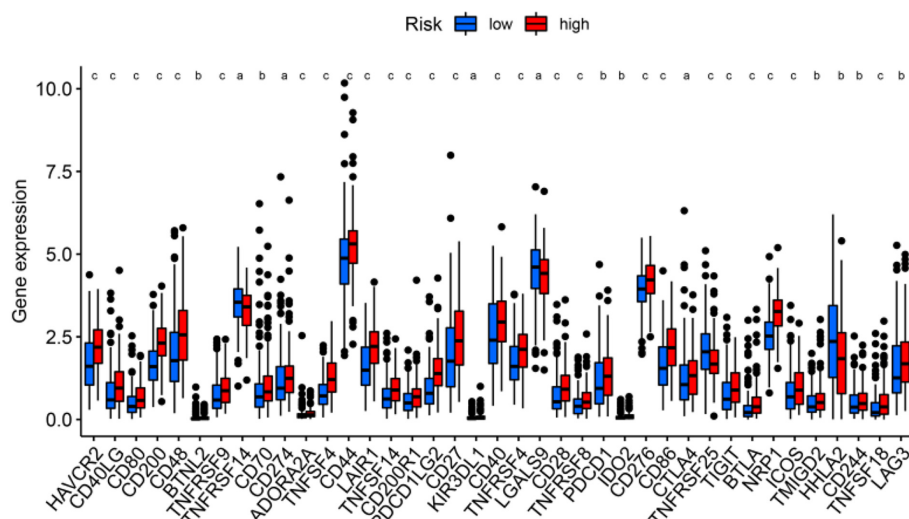


图 7 高危组与低危组免疫检查点的表达。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$, 与低危组比较。HAVCR2: 甲型肝炎病毒细胞受体2; CD40LG: CD40 配体基因; BTNL2: 嗜乳脂蛋白样2; TNFRSF9: 肿瘤坏死因子受体超家族成员9; TNFRSF14: 肿瘤坏死因子受体超家族成员14; ADORA2A: 腺苷A2a受体; TNFSF4: 肿瘤坏死因子超家族第4成员; LAIR1: 人白细胞相关免疫球蛋白样受体1; TNFSF14: 肿瘤坏死因子超家族成员14; CD200R1: CD200受体1; PDCD1LG2: 程序性死亡分子1配体2; KIR3DL1: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因单体分型模式3; TNFRSF4: 肿瘤坏死因子受体超家族成员4; LGALS9: 可溶性半乳糖苷结合凝集素9; TNFRSF8: 肿瘤坏死因子受体超家族成员8; PDCD1: 程序性细胞死亡蛋白1; IDO2: 吡啶胺2,3-双加氧酶2; CTLA4: 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4; TNFRSF25: 肿瘤坏死因子受体超家族成员25; TIGIT: 含T细胞免疫球蛋白和ITIM 结构域蛋白; BTLA: B、T淋巴细胞衰减因子; NRP1: 神经纤毛蛋白1; ICOS: 可诱导共刺激分子; TMIGD2: 受体穿膜和免疫球蛋白结构域2; HHLA2: 人内源性逆转录病毒-H长末端重复关联蛋白2; TNFSF18: 肿瘤坏死因子超家族成员18; LAG3: 淋巴细胞活化基因3。

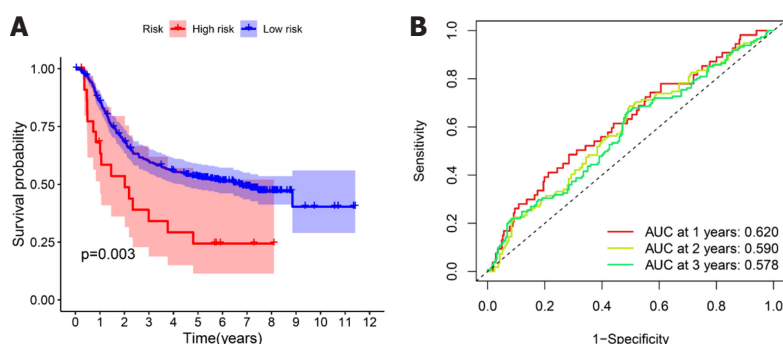


图 8 GEO验证集的相关预后特征。A: 验证集中不同风险评分胃癌患者的生存曲线; B: 验证集中预后模型的1、2、3年生存的时间依赖性ROC曲线。ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下的面积。

回归结果, 4-mRNA预后模型(DUSP1、MYB、CAV1、NOX4)可以独立预测胃癌患者的预后。双特异性磷酸酶1(dual specificity phosphatase-1, DUSP1), 也称丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1K), 是双特异性磷酸酶的原型成员, 在调节肿瘤细胞中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族的功能方面发挥着作用, 调节MAPK信号通路参与肿瘤细胞增殖、分化、转化、周期阻滞和细胞凋亡^[14,15]。在人胰腺癌细胞中, DUSP1的表达与活性通过erastin和RSL3以细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)依赖的方式增加, 随后形成抑制自噬依赖性铁死亡反馈机制^[16]。DUSP1可能通过阻断unc-51样自噬激活蛋白

激酶1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)或BECN1的磷酸化来限制自噬小体的形成。因此抑制DUSP1可能为铁死亡治疗诱导提供新的可能性。而且, DUSP1与肿瘤细胞的耐药性密切相关, 在人卵巢癌细胞中, DUSP1过表达通过p38 MAPK介导的p-糖蛋白导致对紫杉醇的耐药^[17]。在人胃癌细胞中, DUSP1高表达会增加对阿帕替尼的耐药性^[18]。如果DUSP1表达降低, 肿瘤细胞的化疗耐药性降低, 使肿瘤细胞具有更高的敏感性。MYB(v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog)是一种原癌基因蛋白, 与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的改变相关^[19]。在胃癌细胞中, 抑制c-MYB可以抑制COD1的转录, 从而增加谷胱甘肽(glutathione, GSH)的生成, 阻止ROS的生成, 最后抑制erastin诱导的

铁死亡^[7]. 且有研究表明c-Myb可以通调节髓性锌指1(一种调节铁转运蛋白表达的转录因子)来调节铁相关细胞活性和肿瘤细胞生长^[20]. 窖蛋白-1(Caveolin-1, CAV1)是一种细胞表面的穴样内陷中的主要蛋白, 在肿瘤发生和转移中起着重要作用, 具有抗凋亡潜力, 增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力, 增加化疗耐药性^[21]. 在人胃癌细胞中, CAV1通过激活WNT信号通路和间充质上皮转化因子(mesenchymal to epithelial transition factor, MET)-人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)串扰来增加胃癌细胞对顺铂的耐药性^[22]. 而且CAV1的表达与进行根治性胃切除术后患者的不良预后明显相关, 可能靶向CAV1是治疗胃癌的潜在选择^[23,24]. 还原型辅酶II氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)是NOX家族的成员, 是一种致癌因子, 参与免疫调节. NOX4的高表达会产生ROS并激活胶质瘤相关癌基因1(glioma-associated oncogene 1, GLI1)信号, 促进胃癌细胞的增殖与转移^[25]. 而且, 高等人^[26]发现NOX4在胃癌组织中表达升高, 通过Janus激酶/信号转导器和转录信号通路激活剂参与胃癌细胞粘附和侵袭. 与我们的结果一致, 我们发现与正常组织相比, 胃癌组织中的NOX4 mRNA显著上调. Lee等人^[27]提出NOX4可以作为预测胃癌患者手术后复发的预后基因之一. 同时, 有研究表明抑制NOX4会增强CD8⁺T细胞在肿瘤中的浸润, 提高免疫治疗的疗效^[28]. 尽管这些基因与胃癌的发病机制密切相关, 但将它们结合起来作为铁死亡相关基因在胃癌患者预后的相关研究较少, 因此我们此次的发现为肿瘤的诊断与治疗提供一个建议.

同时, 在我们的研究中, 高危组的免疫细胞浸润水平较高, 如巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞. 有研究表明^[29], 肿瘤相关巨噬细胞与胃癌患者不良预后相关, 会促进肿瘤细胞增殖^[30]、侵袭^[31]、转移、免疫逃逸^[32]等. 在肿瘤相关巨噬细胞通过TGFβ2/NF-κB/Kindlin-2 axis轴参与胃癌的进展^[33]. 巨噬细胞来源的miR-21可以通过下调第10号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)抑制细胞凋亡及胃癌细胞顺铂耐药, 增强PI3K/AKT信号通路的激活^[34]. 肥大细胞水平升高会抑制T细胞免疫及促进肿瘤的生长, 并且可以独立预测胃癌患者的生存率^[35]. 肿瘤浸润性中性粒细胞也可以抑制正常T细胞免疫, 与胃癌患者较差的生存相关^[36]. 而且, 高危组人群有着高水平的II型干扰素反应, 会导致抗肿瘤免疫的减弱. 我们推测, 胃癌患者的免疫细胞浸润水平较高导致的肿瘤免疫增强和抗肿瘤免疫的减弱导致预后不良. 铁死亡的诱导与免疫检查点抑制剂相结合显示出协同增强的抗肿瘤活性, 即使在免疫检查

点抑制剂抗性肿瘤中^[37]. 如B和T淋巴细胞衰减蛋白(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)是TNF超家族的成员, 其表达与癌症侵袭性有关^[38]. 甲型肝炎病毒细胞受体2(hepatitis A virus cellular receptor 2, HAVCR2)主要位于自然杀伤细胞和巨噬细胞, 抑制抗肿瘤免疫的激活^[39]. 本次的研究为未来进一步研究提供了方向.

4 结论

铁死亡是一种新的细胞死亡形式, 有望为肿瘤治疗提供一种新的途径. 这项研究有一些局限性. 我们的模型是通过公共数据库的回顾性数据构建和验证的, 需要进一步的前瞻性研究来验证其临床价值. 其次, 应该进行铁死亡实验性研究来进一步揭示潜在机制. 我们筛选了用于胃癌预后的铁死亡相关生物标志物, 为胃癌的治疗提供了一定的理论基础.

文章亮点

实验背景

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤, 我国胃癌发病率呈逐年升高趋势. 虽然随着手术、化疗、靶向及免疫治疗等方式取得了进展, 胃癌患者的生存期有所延长, 但大多数患者就诊时已处于晚期, 预后差. 因此, 寻找新的胃癌的标志物和潜在治疗靶点, 研究其在胃癌中的分子机制具有重要意义.

实验动机

铁死亡是一种新型的调节细胞死亡形式, 探讨铁死亡相关基因在胃癌中的表达及其与患者预后的关系.

实验目标

采用生物信息学的方法来构建铁死亡相关基因的预后模型, 评估其作为胃癌患者预后分子标志物的可行性.

实验方法

通过分析TCGA数据库中的铁死亡相关基因表达数据与胃癌生存预后之间的关系, 构建预后模型, 应用Kaplan-Meier生存曲线分析不同风险组之间对胃癌患者的影响, 同时进行全面科学的验证和评价.

实验结果

构建了一个含有4个mRNA(DUSP1、MYB、CAV1、NOX4)的预后模型, 生存分析显示高危组与胃癌预后不良相关, 且风险评分是生存的独立预后指标, 同时找到了潜在的治疗靶点. 基于铁死亡相关基因构建的预后模型具有良好的预测价值.

实验结论

铁死亡相关mRNAs预后模型与胃癌的预后密切相关, 对胃癌的预后具有一定的预测意义并提供了潜在的治疗靶点。

展望前景

铁死亡相关mRNAs预后模型可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危胃癌患者, 有希望成为胃癌预后监测指标和新的治疗靶点。

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3537-3541 [PMID: 31080234 DOI: 10.12659/MSM.916475]
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953 [PMID: 30350310 DOI: 10.1002/ijc.31937]
- Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31: 107-125 [PMID: 33268902 DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1]
- Liang C, Zhang X, Yang M, Dong X. Recent Progress in Ferroptosis Inducers for Cancer Therapy. *Adv Mater* 2019; 31: e1904197 [PMID: 31595562 DOI: 10.1002/adma.201904197]
- Liang JY, Wang DS, Lin HC, Chen XX, Yang H, Zheng Y, Li YH. A Novel Ferroptosis-related Gene Signature for Overall Survival Prediction in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 2430-2441 [PMID: 32760210 DOI: 10.7150/ijbs.45050]
- Hao S, Yu J, He W, Huang Q, Zhao Y, Liang B, Zhang S, Wen Z, Dong S, Rao J, Liao W, Shi M. Cysteine Dioxygenase 1 Mediates Erastin-Induced Ferroptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Neoplasia* 2017; 19: 1022-1032 [PMID: 29144989 DOI: 10.1016/j.neo.2017.10.005]
- Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, Zhang Q, Lin D, Ge S, Bai M, Wang X, Zhang L, Li H, Yang Y, Ji Z, Wang H, Ying G, Ba Y. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 43 [PMID: 32106859 DOI: 10.1186/s12943-020-01168-8]
- Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
- Sun X, Yang S, Feng X, Zheng Y, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Sun H, He C. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2020; 23: 241-259 [PMID: 31520166 DOI: 10.1007/s10120-019-01004-z]
- Chen L, Qiao L, Bian Y, Sun X. GDF15 knockdown promotes erastin-induced ferroptosis by decreasing SLC7A11 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 293-299 [PMID: 32209255 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.079]
- Zhou N, Bao J. FerrDb: a manually curated resource for regulators and markers of ferroptosis and ferroptosis-disease associations. *Database (Oxford)* 2020; 2020 [PMID: 32219413 DOI: 10.1093/database/baaa021]
- Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015; 160: 48-61 [PMID: 25594174 DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.033]
- Lopes LJS, Tesser-Gamba F, Petrilli AS, de Seixas Alves MT, Garcia-Filho RJ, Toledo SRC. MAPK pathways regulation by DUSP1 in the development of osteosarcoma: Potential markers and therapeutic targets. *Mol Carcinog* 2017; 56: 1630-1641 [PMID: 28112450 DOI: 10.1002/mc.22619]
- Peng W, Zhang C, Peng J, Huang Y, Peng C, Tan Y, Ji D, Zhang Y, Zhang D, Tang J, Feng Y, Sun Y. Lnc-FAM84B-4 acts as an oncogenic lncRNA by interacting with protein hnRNPK to restrain MAPK phosphatases-DUSP1 expression. *Cancer Lett* 2020; 494: 94-106 [PMID: 32866608 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.08.036]
- Xie Y, Kuang F, Liu J, Tang D, Kang R. DUSP1 Blocks autophagy-dependent ferroptosis in pancreatic cancer. *Journal of Pancreatology* 2020; 3: 154-160 [DOI: 10.1097/JP9.000000000000054]
- Kang YS, Seok HJ, Jeong EJ, Kim Y, Yun SJ, Min JK, Kim SJ, Kim JS. DUSP1 induces paclitaxel resistance through the regulation of p-glycoprotein expression in human ovarian cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 403-409 [PMID: 27422607 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.035]
- Teng F, Xu Z, Chen J, Zheng G, Zheng G, Lv H, Wang Y, Wang L, Cheng X. DUSP1 induces apatinib resistance by activating the MAPK pathway in gastric cancer. *Oncol Rep* 2018; 40: 1203-1222 [PMID: 29956792 DOI: 10.3892/or.2018.6520]
- Wan J, Winn LM. Benzene's metabolites alter c-MYB activity via reactive oxygen species in HD3 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222: 180-189 [PMID: 17614109 DOI: 10.1016/j.taap.2007.04.016]
- Chen Y, Zhang Z, Yang K, Du J, Xu Y, Liu S. Myeloid zinc-finger 1 (MZF-1) suppresses prostate tumor growth through enforcing ferroportin-conducted iron egress. *Oncogene* 2015; 34: 3839-3847 [PMID: 25284586 DOI: 10.1038/onc.2014.310]
- Wang Z, Wang N, Li W, Liu P, Chen Q, Situ H, Zhong S, Guo L, Lin Y, Shen J, Chen J. Caveolin-1 mediates chemoresistance in breast cancer stem cells via β -catenin/ABCG2 signaling pathway. *Carcinogenesis* 2014; 35: 2346-2356 [PMID: 25085904 DOI: 10.1093/carcin/bgu155]
- Wang X, Lu B, Dai C, Fu Y, Hao K, Zhao B, Chen Z, Fu L. Caveolin-1 Promotes Chemoresistance of Gastric Cancer Cells to Cisplatin by Activating WNT/ β -Catenin Pathway. *Front Oncol* 2020; 10: 46 [PMID: 32117718 DOI: 10.3389/fonc.2020.00046]
- Seker M, Aydin D, Bilici A, Yavuzer D, Ozgun MG, Ozelik M, Aydin O, Aliustaoglu M. Correlation of Caveolin-1 Expression with Prognosis in Patients with Gastric Cancer after Gastrectomy. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 185-190 [PMID: 28365694 DOI: 10.1159/000456620]
- Ye Y, Miao SH, Lu RZ, Zhou JW. Prognostic value of caveolin-1 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8367-8370 [PMID: 25339030 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8367]
- Tang CT, Lin XL, Wu S, Liang Q, Yang L, Gao YJ, Ge ZZ. NOX4-driven ROS formation regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells through the GIL1 pathway. *Cell Signal* 2018; 46: 52-63 [PMID: 29496628 DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.02.007]
- Gao X, Sun J, Huang C, Hu X, Jiang N, Lu C. RNAi-mediated silencing of NOX4 inhibited the invasion of gastric cancer cells through JAK2/STAT3 signaling. *Am J Transl Res* 2017; 9: 4440-4449 [PMID: 29118906]
- Lee J, Sohn I, Do IG, Kim KM, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Sohn TS, Bae JM, Choi MG, Lim DH, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, Choi DI, Tan IB, Das K, Tan P, Jung SH, Kang WK, Kim S. Nanostring-based multigene assay to predict recurrence for gastric cancer patients after surgery. *PLoS One* 2014; 9: e90133 [PMID: 24598828 DOI: 10.1371/journal.pone.0090133]
- Ford K, Hanley CJ, Mellone M, Szyndralewicz C, Heitz F,

- Wiesel P, Wood O, Machado M, Lopez MA, Ganesan AP, Wang C, Chakravarthy A, Fenton TR, King EV, Vijayanand P, Ottensmeier CH, Al-Shamkhani A, Savelyeva N, Thomas GJ. NOX4 Inhibition Potentiates Immunotherapy by Overcoming Cancer-Associated Fibroblast-Mediated CD8 T-cell Exclusion from Tumors. *Cancer Res* 2020; 80: 1846-1860 [PMID: 32122909 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3158]
- 29 Yan Y, Zhang J, Li JH, Liu X, Wang JZ, Qu HY, Wang JS, Duan XY. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 3975-3983 [PMID: 27418840 DOI: 10.2147/OTT.S103112]
- 30 Su C, Jia S, Liu H. Immunolocalization of CD163+ Tumor-Associated Macrophages and Symmetric Proliferation of Ki-67 as Biomarkers to Differentiate New Different Grades of Laryngeal Dysplasia. *Am J Clin Pathol* 2017; 149: 8-16 [PMID: 29228085 DOI: 10.1093/ajcp/aqx107]
- 31 Zhang D, Qiu X, Li J, Zheng S, Li L, Zhao H. TGF- β secreted by tumor-associated macrophages promotes proliferation and invasion of colorectal cancer via miR-34a-VEGF axis. *Cell Cycle* 2018; 17: 2766-2778 [PMID: 30523755 DOI: 10.1080/15384101.2018.1556064]
- 32 Lin C, He H, Liu H, Li R, Chen Y, Qi Y, Jiang Q, Chen L, Zhang P, Zhang H, Li H, Zhang W, Sun Y, Xu J. Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer. *Gut* 2019; 68: 1764-1773 [PMID: 30661053 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316324]
- 33 Wang Z, Yang Y, Cui Y, Wang C, Lai Z, Li Y, Zhang W, Mustonen H, Puolakkainen P, Ye Y, Jiang K, Shen Z, Wang S. Tumor-associated macrophages regulate gastric cancer cell invasion and metastasis through TGF β 2/NF- κ B/Kindlin-2 axis. *Chin J Cancer Res* 2020; 32: 72-88 [PMID: 32194307 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.09]
- 34 Zheng P, Chen L, Yuan X, Luo Q, Liu Y, Xie G, Ma Y, Shen L. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 53 [PMID: 28407783 DOI: 10.1186/s13046-017-0528-y]
- 35 Lv Y, Zhao Y, Wang X, Chen N, Mao F, Teng Y, Wang T, Peng L, Zhang J, Cheng P, Liu Y, Kong H, Chen W, Hao C, Han B, Ma Q, Zou Q, Chen J, Zhuang Y. Increased intratumoral mast cells foster immune suppression and gastric cancer progression through TNF- α -PD-L1 pathway. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 54 [PMID: 30808413 DOI: 10.1186/s40425-019-0530-3]
- 36 Wang TT, Zhao YL, Peng LS, Chen N, Chen W, Lv YP, Mao FY, Zhang JY, Cheng P, Teng YS, Fu XL, Yu PW, Guo G, Luo P, Zhuang Y, Zou QM. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut* 2017; 66: 1900-1911 [PMID: 28274999 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313075]
- 37 Tang R, Xu J, Zhang B, Liu J, Liang C, Hua J, Meng Q, Yu X, Shi S. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 110 [PMID: 32778143 DOI: 10.1186/s13045-020-00946-7]
- 38 Wang Q, Ye Y, Yu H, Lin SH, Tu H, Liang D, Chang DW, Huang M, Wu X. Immune checkpoint-related serum proteins and genetic variants predict outcomes of localized prostate cancer, a cohort study. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70: 701-712 [PMID: 32909077 DOI: 10.1007/s00262-020-02718-1]
- 39 Datar I, Sanmamed MF, Wang J, Henick BS, Choi J, Badri T, Dong W, Mani N, Toki M, Mejías LD, Lozano MD, Perez-Gracia JL, Velcheti V, Hellmann MD, Gainor JF, McEachern K, Jenkins D, Syrigos K, Politi K, Gettinger S, Rimm DL, Herbst RS, Melero I, Chen L, Schalper KA. Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 4663-4673 [PMID: 31053602 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4142]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

基于肠道菌群代谢产物探索低FODMAPs饮食对腹泻型肠易激综合征的疗效及机制研究

俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 范一宏

俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 浙江中医药大学附属杭州市中医院消化内科 浙江省杭州市 310007

范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310006

俞蕾敏, 中西医结合副主任医师, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病的临床及基础研究。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No.2021KY917; 浙江省中医药科技计划项目, No.2021ZB200。

作者贡献分布: 此课题由俞蕾敏设计; 研究过程由俞蕾敏、翁敏娜、陈慧俊及叶蔚操作完成; 数据分析及论文写作由俞蕾敏完成; 论文审核由范一宏负责。

通讯作者: 叶蔚, 博士, 主任医师, 310007, 浙江省杭州市体育场路453号, 浙江中医药大学附属杭州市中医院消化内科。yewei7752@163.com

收稿日期: 2021-10-11

修回日期: 2021-11-03

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Study of efficacy and mechanism of low FODMAPs diet on diarrhea-type irritable bowel syndrome based on a gut microbiota-dependent metabolite

Lei-Min Yu, Min-Na Weng, Hui-Jun Chen, Wei Ye, Yi-Hong Fan

Lei-Min Yu, Min-Na Weng, Hui-Jun Chen, Wei Ye, Department of Gastroenterology, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China

Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province, No. 2021KY917; Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science and Technology Program, No. 2021ZB200.

Corresponding author: Wei Ye, Ph.D., Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, No. 453 Stadium Road, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China. yewei7752@163.com

Received: 2021-10-11

Revised: 2021-11-03

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract BACKGROUND

The changes in gut microbiota-dependent metabolites can cause irritable bowel syndrome (IBS). It is important to investigate whether a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) plays a therapeutic role in IBS treatment by affecting the production of phenylalanine (PHE), a gut microbiota-dependent metabolite.

AIM

To investigate the efficacy of a low FODMAPs diet in diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS-D) and its molecular mechanism for regulating GLP-1 secretion by affecting PHE, a gut microbiota-dependent metabolite.

METHODS

Thirty patients who met the Rome IV diagnostic criteria for IBS-D were enrolled and treated with a low FODMAPs diet for 4 wk. Thirty healthy volunteers served as baseline controls. The changes of clinical symptom scores, and serum PHE, GLP-1, and TNF- α , as well as IFN- γ before and after treatment were recorded. In *in vitro* experiment, different doses of PHE were added into NCI-H716 cells to observe the regulatory effect of PHE on GLP-1.

RESULTS

The clinical symptom scores after treatment in the IBS

group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.0001$ & $P < 0.001$). After treatment, the levels of PHE and GLP-1 increased ($P < 0.05$), but those of TNF- α and IFN- γ decreased significantly ($P < 0.0001$ & $P < 0.001$). No adverse reactions occurred in the IBS group. In *in vitro* experiment, GLP-1 expression levels were found to rise with increasing PHE concentrations, and 1 mmol/L PHE could significantly increase GLP-1 secretion.

CONCLUSION

Low FODMAPs diet improves the symptoms in IBS-D patients *via* mechanisms that may be related to the regulation of GLP-1 by affecting PHE and thereby inhibiting the secretion of pro-inflammatory cytokines.

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

Key Words: Diarrhea-type irritable bowel syndrome; Low FODMAPs diet; Phenylalanine; Glucagon-like peptide-1; Pro-inflammatory cytokine

Citation: Yu LM, Weng MN, Chen HJ, Ye W, Fan YH. Study of efficacy and mechanism of low FODMAPs diet on diarrhea-type irritable bowel syndrome based on a gut microbiota metabolite. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1421-1427

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1421.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1421>

摘要

背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生与肠道菌群紊乱引起代谢产物异常改变相关。低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食在IBS治疗上是否通过影响肠道菌群代谢产物苯丙氨酸(phenylalanine, PHE)的产生进而起到治疗作用的研究具有重要意义。

目的

观察低FODMAPs饮食在腹泻型IBS(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)治疗上的疗效及其通过肠道菌群代谢产物PHE调控胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分子机制。

方法

选择30例符合罗马IV标准的IBS-D患者入组,予低FODMAPs饮食,疗程4周。征集30名健康志愿者作基线检测对照。观察健康志愿者及IBS组患者治疗前后的临床症状评分,检测血清PHE, GLP-1, TNF- α , IFN- γ 。采用NCI-H716细胞,加入不同浓度PHE,观察PHE对GLP-1的影响。

结果

经低FODMAPs饮食干预后,IBS患者临床症状评分较

治疗前明显降低($P < 0.0001$ & $P < 0.001$);IBS组血清PHE和GLP-1浓度较前上升($P < 0.05$),TNF- α 和IFN- γ 浓度较前下降($P < 0.0001$ & $P < 0.001$)。试验过程中无一例出现不良反应。体外实验发现,1 mmol/L PHE可以显著促进GLP-1分泌。

结论

低FODMAPs饮食能改善IBS-D患者临床症状,其作用机制可能与饮食因素影响肠道菌群代谢产物PHE调控GLP-1,抑制促炎细胞因子分泌相关。

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

关键词: 腹泻型肠易激综合征;低FONMAPs饮食;苯丙氨酸;胰高血糖素样肽-1;促炎细胞因子

核心提要: 本文基于肠道菌群代谢产物探讨低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食对腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的疗效及分子机制。试验结果发现低FODMAPs饮食能有效改善患者临床症状,其作用机制可能通过影响肠道菌群代谢产物苯丙氨酸的含量,进而调控胰高血糖素样肽-1分泌,抑制促炎细胞因子的产生。

文献来源: 俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 范一宏. 基于肠道菌群代谢产物探索低FODMAPs饮食对腹泻型肠易激综合征的疗效及机制研究. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1421-1427

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1421.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1421>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠道疾病之一,发病率较高,采用罗马IV标准^[1],全球患病率为3.8%^[2]。随着近年来生活节奏加快、工作压力加大,我国人群IBS的患病率呈上升趋势,发病率达5%(罗马IV标准)^[3]。临床上以腹泻型IBS(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)最为常见。该病目前药物治疗效果欠佳,导致患者频繁就诊与检查,严重影响其工作和生活,造成极大的心理及经济负担。肠道菌群紊乱与IBS发生密切相关^[4],而饮食可以改变肠道微生物组成及其功能^[5]。控制饮食目前成为IBS一线治疗方式的候选者。低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食可有效改善IBS患者的临床症状^[6]。食物成分和微生物群之间的相互作用可为IBS病理生理学提供机制上的新见解。本研究前期已经发现苯丙氨酸(phenylalanine, PHE)为IBS模型组小鼠与正常对照组小鼠之间的关键代谢通路^[7]。PHE

可通过钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR)刺激胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)释放^[8], 而GLP-1是一种与饱腹感相关的肠肽激素, 具有抗炎活性^[9]. 2021-01/2021-06, 我们采用低FODMAPs饮食对IBS-D患者进行干预, 观察其临床症状的变化, 并对其作用机制进行了初步研究. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: (1)基本情况: 2021-01/2021-06选择在我院消化内科门诊就诊, 符合罗马IV标准^[1]的IBS-D患者, 共30例. 同时征集30名健康志愿者作基线检测对照. 本研究通过浙江中医药大学附属杭州市中医院临床研究伦理委员会审核(伦理研究批件号: 2020LH004), 并与研究对象签署知情同意书. (2)纳入标准: ①符合腹泻型IBS罗马IV诊断标准(处于症状发作期); ②年龄20-70岁; ③无器质性疾病和生化异常的证据, 如甲状腺功能、血沉、肿瘤标志物、粪便常规、腹部B超、内镜等相关检查均无异常发现; ④与医生沟通良好, 签署知情同意书者. (3)排除标准: ①妊娠或哺乳期妇女; ②因器质性疾病出现腹痛、腹泻者; ③有腹部手术者; ④存在严重精神疾病及心、脑、肝、肾等系统并发症的患者; ⑤药物滥用或酗酒者; ⑥有特殊饮食者; ⑦测试期间出现食物过敏史者; ⑧实验前4周内曾使用益生菌、抗生素或含有类似成分的中药等影响本研究的药物. (4)中止和脱落标准: ①无法坚持治疗的受试者; ②研究对象未能实施治疗方案; ③出现严重不良反应, 不宜继续进行低FODMAPs饮食者; ④在治疗过程中病情恶化; ⑤未能按研究计划完成回访者被认为是脱落.

1.1.2 体外实验材料: 采用NCI-H716细胞, 购自中国科学院上海分院. PHE(P5482-10MG)购于Sigma-Aldrich公司.

1.2 方法

1.2.1 干预方法: 由一名营养科医生和一名研究方向为IBS的消化内科医生组成饮食指导小组, 指导受试者饮食. 由饮食指导小组向该组患者发放FODMAPs饮食列表, 并采用一对一指导结合集体宣教的方式对该组患者进行饮食指导. 要求所有受试者的饮食严格遵循低FODMAPs饮食列表目录^[10]. 并且要确保五类食物的摄入: 奶、肉类、水果、蔬菜和豆类. 干预时间为4周. 饮食干预期间无相关药物治疗.

1.2.2 体外细胞实验: NCI-H716 细胞为肠道L细胞系, 来源于人低分化盲肠腺癌, 具有内分泌特性, 可分泌GLP-1. 将NCI-H716细胞用含5%胎牛血清和RPMI 1640培养基复苏后, 接种于25 CM²培养瓶, 在37 ℃、

5% CO₂培养箱中培养. 取生长状态良好的细胞, 待细胞达90%时接种于六孔板, 每孔达到1×10⁵个细胞的接种量. 将PHE溶于1 mol/L盐酸中配制成200 mmol/L的母液, 并用完全培养液配制成相应浓度的工作液. 实验分组如下: ①空白对照组; ②低剂量PHE组: 0.25 mmol/L PHE; ③中剂量PHE组: 0.5 mmol/L PHE; ④高剂量PHE组: 1.0 mmol/L PHE. 预处理24 h. 设两组复孔, 每组三次重复.

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状评分: 对健康对照组及饮食干预组患者治疗前, 及4周治疗结束后临床症状进行评分:(1)IBS症状严重程度量表(IRS symptom severity scale, IRS-SSS): IRS-SSS量表总分为500分, 每个条目的分值范围为0-100分. 总分低于75分为缓解期, 轻度、中度及重度的界值分别为75-175, 175-300, 300分以上^[10]; (2)粪便性状: 采用Bristol评分^[11], 1-7型分别对应1-7分; (3)排便频率^[12]: 分为6级: ≤2次/wk, 3次/wk, 1次/d, 2次/d, 3次/d, >3次/d, 分别对应1-6分.

1.3.2 血清检测指标: 分别于清晨空腹采集健康志愿者, 及治疗前、4周治疗结束后IBS患者静脉血8-10 mL, 3000 r/min离心15 min, 提取血清. 标本置于-80 ℃冰箱保存待测. 采用ELISA法测定血清PHE, GLP-1, TNF-α, IFN-γ. 试剂盒由上海泛柯实业有限公司提供, 操作严格按试剂盒说明进行.

1.3.3 细胞上清液检测指标: 细胞实验结束后提取各组细胞上清液, 置于-80 ℃冰箱保存待测. 采用ELISA法测定细胞上清液GLP-1. 试剂盒由上海泛柯实业有限公司提供, 操作严格按试剂盒说明进行.

统计学处理 采用SPSS 22.0及GraphPad Prism 6.0统计学软件进行统计学分析. 对正态分布的计量资料进行 t 检验, 非正态分布变量及计数资料进行秩和检验或 χ^2 检验. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本情况 入组者无一例出现不良反应, 均未发生脱落和剔除病例. 入组IBS患者平均病程为16.90 mo±0.97 mo. 各组人群基本资料中性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)方面, 差异均无统计学意义, 具有可比性. 结果见表1.

2.2 临床症状评分 与正常组相比, 治疗前IBS组患者IRS-SSS评分, Bristol评分, 排便频率评分均升高, 差异具有统计学意义($P<0.0001$ & $P<0.001$); 治疗后患者IRS-SSS评分, Bristol评分, 排便频率评分均较治疗前下降, 差异具有统计学意义($P<0.0001$ & $P<0.001$). 表2, 3.

2.3 血清PHE, GLP-1及促炎细胞因子测定 与正常组

表 1 正常组及IBS组患者性别、年龄及BMI指数

组别	n(入选)	n(结束)	性别(男/女)	年龄(岁, mean $\pm$ SD)	BMI(kg/m ²)
正常组	30	30	15/15	33.43 $\pm$ 1.66	21.79 $\pm$ 0.53
IBS组	30	30	16/14	37.57 $\pm$ 1.98	20.99 $\pm$ 0.49

IBS: 肠易激综合征; BMI: 身体质量指数.

表 2 正常组及IBS组患者治疗前后IBS-SSS评分($n = 30$, mean $\pm$ SD)

组别	观测时点	IBS-SSS
正常组	实验前	31.00 $\pm$ 4.01
IBS组	治疗前	257.70 $\pm$ 14.42 ^a
<i>t</i>		15.15
<i>P</i> 值		<0.0001
	治疗后	130.50 $\pm$ 10.51 ^b
<i>t</i>		7.13
<i>P</i> 值		<0.0001

^a $P < 0.0001$, 与正常组比较, IBS组; ^b $P < 0.0001$, IBS组治疗前后比较. IBS: 肠易激综合征; IBS-SSS: 肠易激综合征症状严重程度量表.表 3 正常组及IBS组患者治疗前后Bristol评分及排便频率评分($n = 30$, 中位数[25%, 75%])

组别	观测时点	Bristol 评分	排便频率
正常组	实验前	4.00(4.00, 5.00)	3.00(3.00, 3.25)
IBS组	治疗前	6.00(6.00, 6.00) ^a	5.00(5.00, 6.00) ^a
<i>Z</i>		6.84	6.73
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001
	治疗后	5.00(4.00, 5.00) ^b	3.50(3.00, 4.00) ^b
<i>Z</i>		-4.68	-4.74
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

^a $P < 0.001$, 与正常组比较, IBS组; ^b $P < 0.001$, IBS组治疗前后比较.

比较, 治疗前IBS组患者血清PHE和GLP-1浓度下降, TNF- α , IFN- γ 浓度升高, 差异具有统计学意义($P < 0.0001$); 经治疗后, IBS组PHE和GLP-1浓度较前上升, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), TNF- α 和IFN- γ 浓度较前下降, 差异具有统计学意义($P < 0.0001$ & $P < 0.001$), 表4.

2.4 PHE干预对细胞分泌GLP-1的影响 将不同浓度(0.25 mmol/L, 0.5 mmol/L, 1 mmol/L)PHE加入NCI-H716细胞进行干预后发现, 随着PHE浓度增加, GLP-1表达水平逐步上升, 1 mmol/L PHE可以显著促进GLP-1分泌, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 表5.

3 讨论

IBS发病机制复杂. 肠道微生物参与IBS发生的病理生理过程^[13]. 肠道菌群失衡可能通过细菌作用后所产生的代

谢产物影响神经递质、激素、免疫分子的平衡, 进而导致肠道功能紊乱. Zhang等^[14]发现IBS患者腹痛和内脏超敏反应, 与肠道菌群粪便代谢产物异戊酸, 戊酸和异己酸相关. 本研究结果表明, 与健康志愿者相比, IBS患者血清PHE降低, 提示IBS肠道菌群代谢产物发生改变.

PHE对GLP-1释放有促进作用. GLP-1由末端空肠、回肠和结肠的朗罕氏细胞所分泌. 研究发现, 进食15-180分钟内, 多达60%的IBS患者会出现症状发作或恶化, 提示与饱腹感相关的激素可能在IBS病理生理过程中起一定作用^[15]. GLP-1与肠道炎症反应存在密切关系. Kissow等^[16]研究发现GLP-1可显著降低化疗后小鼠的肠道粘膜炎症程度评分. 二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DP)抑制剂(抑制GLP-1灭活)可以改善结肠炎模型小鼠的结肠炎症, 引起促炎细胞因子TNF- α 和IFN- γ 分泌减少, 以及抗

表 4 正常组及IBS组患者治疗前后PHE、GLP-1、促炎细胞因子浓度($n = 30$, mean $\pm$ SD)

组别	观测时点	PHE(μ mol/L)	GLP-1(pmol/L)	TNF- α (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
正常组	实验前	79.71 $\pm$ 2.48	14.69 $\pm$ 0.57	40.50 $\pm$ 1.77	67.07 $\pm$ 2.91
IBS组	治疗前	61.66 $\pm$ 2.34 ^a	9.07 $\pm$ 0.47 ^a	66.99 $\pm$ 2.14 ^a	116.70 $\pm$ 4.57 ^a
t		5.30	7.64	9.56	9.16
P 值		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	治疗后	68.74 $\pm$ 2.19 ^b	10.51 $\pm$ 0.52 ^b	52.94 $\pm$ 2.13 ^c	91.82 $\pm$ 4.29 ^d
t		2.21	2.06	4.66	3.97
P 值		0.03	0.04	<0.0001	0.0002

^a $P < 0.0001$, 与正常组比较, IBS组; ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.0001$, ^d $P < 0.001$, IBS组治疗前后比较. PHE: 苯丙氨酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素- γ .

表 5 PHE干预对细胞分泌GLP-1的影响(mean $\pm$ SD)

组别	GLP-1(pmol/L)
对照组	7.53 $\pm$ 0.07
PHE组(0.25 mmol/L)	7.92 $\pm$ 0.07
PHE组(0.5 mmol/L)	7.98 $\pm$ 0.76
PHE组(1 mmol/L)	9.00 $\pm$ 0.12 ^a
t	10.5
P 值	0.01

^a $P < 0.05$, 与对照组比较, PHE组. PHE: 苯丙氨酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1.

炎细胞因子TGF- β 分泌增加^[17]. 本课题研究发现, 与健康志愿者相比, IBS患者血清中GLP-1分泌下降, TNF- α 和IFN- γ 分泌增加. 体外实验发现随着PHE浓度的逐渐增加, GLP-1表达水平逐步上升, 高浓度的PHE可以显著促进GLP-1分泌. 因此, 推测PHE通过介导GLP-1调控促炎细胞因子分泌, 参与IBS-D的病理生理过程.

IBS作为一种胃肠道疾病, 与饮食关系密切. 低FODMAPs饮食可有效改善50%-80%IBS患者症状, 尤其是腹胀腹泻等症状^[18]. Varjú等^[19]进行荟萃分析, 表明与传统的IBS饮食相比, 保持低FODMAPs饮食的IBS患者的总体症状评分得到改善, 显示出其优于常规IBS饮食治疗的优势. 本研究发现, 患者经低FODMAPs饮食治疗后, 其IBS-SSS评分, 排便频率及粪便性状明显改善, 提示低FODMAPs饮食有助于改善IBS-D患者临床症状.

饮食中可酵解短链碳水化合物的摄入可诱发或显著加剧IBS症状^[20]. 饮食因素可以影响肠道菌群结构. 研究发现用高FODMAPs饮食喂养大鼠, 其粪便革兰氏阴性细菌和血清脂多糖含量增加, 并伴有肠道炎症, 屏障功能障碍和内脏超敏反应增加^[21]. McIntosh等^[22]发现, 低FODMAPs饮食增加了肠道放线菌的丰富度和多样性. 杨斌等^[23]研究发现低FODMAPs饮食治疗28天, 患者大肠杆菌数量较前减少, 提示低FODMAPs饮食有调

节肠道菌群及其比例的作用. 张亮等^[24]研究发现IBS大鼠存在肠道菌群失调和部分氨基酸代谢异常, 与IBS疾病的发生发展相关. 肠道菌群*C.sporogenes*、*Clostridium botulinum*与PHE代谢相关^[25]. 李佳琪等^[26]对肠道菌群和关键代谢途径中的代谢物进行Pearson相关分析发现, *Christensenellaceae*菌科与PHE呈正相关(相关系数大于0.7). 因此我们推测经饮食调节后, 宿主肠道菌群发生改变, 进而影响菌群代谢产物发生改变. 在本实验中, 行低FODMAPs饮食治疗后, 患者血清PHE水平较治疗前升高, 同时血清GLP-1亦升高, TNF- α 和IFN- γ 分泌下降, 提示饮食治疗可能通过影响PHE的含量, 进而调控GLP-1分泌, 抑制促炎细胞因子的产生.

4 结论

综上所述, 低FODMAPs饮食对IBS-D患者具有一定的治疗效果. 该治疗方法易于被患者掌握, 对于存在药物禁忌症的患者或不愿意接受药物治疗的患者而言, 无疑是一种较佳选择. 因本研究周期较短, 样本量较小, 故低FODMAPs饮食的远期疗效, 及其是否导致机体营养状况下降等不良后果, 需在将来行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来明确. 此外, 肠道菌群与PHE之间的具体调控机制, 将在今后开展动物实验及细胞实验明确.

文章亮点

实验背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠道疾病之一。肠道菌群代谢产物苯丙氨酸(phenylalanine, PHE)与IBS发病相关。PHE可刺激与饱腹感相关的肠肽激素胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)释放。低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食是目前新兴的IBS治疗方法之一。

实验动机

关于低FODMAPs饮食是否影响通过肠道菌群代谢产物PHE的产生进而在IBS治疗上发挥作用的研究报道较少。本实验结果有助于为该饮食治疗提供实验室依据。

实验目标

阐明低FODMAPs饮食通过肠道菌群代谢产物PHE调控GLP-1在IBS患者治疗中的分子机制。为该饮食治疗的推广提供理论基础。

实验方法

以本院消化内科门诊腹泻型IBS患者为研究对象, 通过对于干预前后患者临床症状的调查, 阐明低FODMAPs饮食的治疗效果; 运用ELISA法检测患者血清PHE、GLP-1, 阐明饮食干预前后PHE及GLP-1的变化; 运用ELISA法检测患者血清TNF- α 、IFN- γ , 阐明饮食干预前后机体促炎细胞因子的变化。同时行体外实验, 明确PHE对GLP-1分泌的促进作用。

实验结果

经低FODMAPs饮食干预后, IBS患者临床症状得到改善, 血清PHE和GLP-1浓度较干预前上升, 促炎细胞因子TNF- α 和IFN- γ 浓度较干预前下降。体外实验发现, 高浓度PHE可以显著促进GLP-1分泌。

实验结论

本实验阐明了腹泻型IBS疾病过程中, 宿主肠道菌群代谢产物PHE生成异常, 导致不能有效促进GLP-1释放进而引发炎症反应; 阐明了低FODMAPs饮食可通过影响PHE刺激GLP-1分泌进而抑制炎症反应。明确饮食-肠道菌群代谢产物-内分泌激素之间存在交互作用。

展望前景

未来需行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来明确低FODMAPs饮食远期疗效, 及其是否导致机体营养状

况下降等不良后果。此外, 肠道菌群与肠道菌群代谢产物之间的具体调控机制, 将在今后开展动物实验及细胞实验明确。

5 参考文献

- Ghoshal UC. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 334-340 [PMID: 28672432 DOI: 10.5056/jnm17020]
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X]
- Kamiya T, Osaga S, Kubota E, Fukudo S, Motoya S, Murakami K, Nagahara A, Shiotani A, Sugimoto M, Suzuki H, Watanabe T, Yamaguchi S, Chan FKL, Hahm KB, Fock KM, Zhu Q; International Gastroenterology Consensus Symposium Study Group. Questionnaire-Based Survey on Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders and Current Status of Gastrointestinal Motility Testing in Asian Countries. *Digestion* 2020; 102: 73-89 [PMID: 33326975 DOI: 10.1159/000513292]
- Ancona A, Petito C, Iavarone I, Petito V, Galasso L, Leonetti A, Turchini L, Belella D, Ferrarrese D, Addolorato G, Armuzzi A, Gasbarrini A, Scaldaferrì F. The gut-brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 298-305 [PMID: 33303315 DOI: 10.1016/j.dld.2020.11.026]
- Valeur J, Småstuen MC, Knudsen T, Lied GA, Røseth AG. Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 429-436 [PMID: 29302878 DOI: 10.1007/s10620-017-4893-3]
- Su H, Li YT, Heitkemper MM, Zia J. Effects of Low-FODMAPS Diet on Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Gut Microbiome. *Gastroenterol Nurs* 2019; 42: 150-158 [PMID: 30946302 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000428]
- Yu LM, Zhao KJ, Wang SS, Wang X, Lu B. Gas chromatography/mass spectrometry based metabolomic study in a murine model of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 894-904 [PMID: 29491683 DOI: 10.3748/wjg.v24.i8.894]
- Alamshah A, Spreckley E, Norton M, Kinsey-Jones JS, Amin A, Ramgulam A, Cao Y, Johnson R, Saleh K, Akalestou E, Malik Z, Gonzalez-Abuin N, Jomard A, Amarsi R, Moola A, Sargent PR, Gray GW, Bloom SR, Murphy KG. L-phenylalanine modulates gut hormone release and glucose tolerance, and suppresses food intake through the calcium-sensing receptor in rodents. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1693-1701 [PMID: 28792489 DOI: 10.1038/ijo.2017.164]
- Luo Y, Yang P, Li Z, Luo Y, Shen J, Li R, Zheng H, Liang Y, Xia N. Liraglutide Improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In Diabetic Mice By Modulating Inflammatory Signaling Pathways. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 4065-4074 [PMID: 31819375 DOI: 10.2147/DDDT.S224688]
- 杜佳欣. 肠道菌群组成影响低FODMAPs饮食治疗IBS患者的临床疗效. 济南: 山东大学医学院 2016: 9-10
- Zhao JM, Lu JH, Yin XJ, Chen XK, Chen YH, Tang WJ, Jin XM, Wu LY, Bao CH, Wu HG, Shi Y. Comparison of electroacupuncture and moxibustion on brain-gut function in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2015; 21: 855-865 [PMID: 25847778 DOI: 10.1007/s11655-015-2049-x]
- 袁耀宗, 许斌, 柯美云, 刘玉兰, 傅亮, 李兆中, 莫剑忠, 陈曼湖. 奥替溴铵治疗肠易激综合征有效性和安全性的研究. *胃肠病学* 2003; 5: 279-282 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2003.05.007]
- Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen XZ, Shen XZ, Liu TT. Altered

- molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 331-337 [PMID: 28179092 DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.142]
- 14 Zhang WX, Zhang Y, Qin G, Li KM, Wei W, Li SY, Yao SK. Altered profiles of fecal metabolites correlate with visceral hypersensitivity and may contribute to symptom severity of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6416-6429 [PMID: 31798278 DOI: 10.3748/wjg.v25.i43.6416]
 - 15 O'Brien R, O'Malley D. The Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, ameliorated gastrointestinal dysfunction in the Wistar Kyoto rat model of Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13738 [PMID: 31602785 DOI: 10.1111/nmo.13738]
 - 16 Kissow H, Hartmann B, Holst JJ, Poulsen SS. Glucagon-like peptide-1 as a treatment for chemotherapy-induced mucositis. *Gut* 2013; 62: 1724-1733 [PMID: 23086829 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303280]
 - 17 Yazbeck R, Sulda ML, Howarth GS, Bleich A, Raber K, von Hörsten S, Holst JJ, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase expression during experimental colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1340-1351 [PMID: 20186930 DOI: 10.1002/ibd.21241]
 - 18 Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut* 2017; 66: 1517-1527 [PMID: 28592442 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313750]
 - 19 Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, Solymár M, Vincze Á, Balaskó M, Pár G, Bajor J, Szűcs Á, Huszár O, Pécsi D, Czimmer J. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One* 2017; 12: e0182942 [PMID: 28806407 DOI: 10.1371/journal.pone.0182942]
 - 20 Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-771 [PMID: 18456565 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.058]
 - 21 Dickson I. IBS: High FODMAP diet induces LPS-derived intestinal inflammation and visceral hypersensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 68 [PMID: 29300051 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.187]
 - 22 McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, Madsen K, Bercik P, Vanner S. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66: 1241-1251 [PMID: 26976734 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311339]
 - 23 杨斌, 李超, 朱华军, 程曦, 何友军, 马立作, 胡欣. 低FODMAP饮食治疗腹泻型肠易激综合征的效果分析. *现代生物医学进展* 2018; 18: 4298-4302 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.022]
 - 24 张亮, 王世达, 谢方, 马婧, 王雪, 赵云, 钱令嘉. 肠易激综合征大鼠肠道菌群和氨基酸代谢的变化. *营养学报* 2018; 3: 240-244 [DOI: 10.3969/j.issn.0512-7955.2018.03.006]
 - 25 Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature* 2017; 551: 648-652 [PMID: 29168502 DOI: 10.1038/nature24661]
 - 26 李佳琪, 高丽, 王珂欣, 周玉枝, 秦雪梅, 杜冠华. 快速老化小鼠 SAMP8模型粪便代谢物和肠道菌群改变的研究. *中草药* 2018; 49: 2265-2273 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.10.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

TACE术后HCC残留病灶超声造影参数与缺氧诱导因子-1a的相关性

盛荣军, 董惠惠, 李 军

盛荣军, 杭州市临平区第一人民医院放射科 浙江省杭州市 311100

董惠惠, 浙江医院超声科 浙江省杭州市 310013

李军, 浙江医院放射科 浙江省杭州市 310013

盛荣军, 主治医师, 主要从事腹部放射诊断研究方向.

作者贡献分布: 此课题由盛荣军设计; 研究过程由盛荣军、董惠惠及李军共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由董惠惠提供; 数据分析及论文写作由盛荣军完成.

通讯作者: 董惠惠, 副主任医师, 310013, 浙江省杭州市灵隐路12号, 浙江医院超声科. donghuihui2018@163.com

收稿日期: 2021-08-10

修回日期: 2021-09-25

接受日期: 2021-11-08

在线出版日期: 2021-12-28

Correlation between contrast-enhanced ultrasound parameters and hypoxia inducible factor-1a in hepatocellular carcinoma residual lesions after transcatheter artery chemoembolization

Rong-Jun Sheng, Hui-Hui Dong, Jun Li

Rong-Jun Sheng, Department of Radiology, the First People's Hospital of Linping, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Hui-Hui Dong, Department of Ultrasound, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Jun Li, Department of Radiology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Hui Dong, Deputy Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Hospital, No. 12 Lingyin Road, Hangzhou, Zhejiang Province, China. donghuihui2018@163.com

Received: 2021-08-10

Revised: 2021-09-25

Accepted: 2021-11-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with rich blood supply. The blood supply is closely related to its occurrence and development. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can quantitatively analyze the microcirculation blood flow of HCC, indirectly reflect its pathological characteristics, evaluate the curative effect, and guide clinical treatment.

AIM

To investigate the characteristics of CEUS parameters of HCC residual lesions after transcatheter artery chemoembolization (TACE), and analyze their correlation with serum hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a).

METHODS

Eighty-six HCC patients treated with TACE were selected as the subjects. They were divided into either a no residual lesion group (52 cases) or a residual lesion group (34 cases). All patients underwent CEUS within 3 d before treatment and 30 d after treatment. The following perfusion parameters were measured: Maximum intensity (IMAX), time to peak (TTP), rise time (RT), and washout time (WT). The levels of serum HIF-1a and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The changes of perfusion parameters, and serum HIF-1a and VEGF levels before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

Before treatment, there was no significant difference in IMAX, RT, TTP, WT, or serum HIF-1a and VEGF between

the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of serum HIF-1a and VEGF in the no residual lesion group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and CEUS showed that there was no obvious perfusion in the lesions. In the residual lesion group, after treatment, the levels of serum HIF-1a and VEGF were significantly higher ($P < 0.05$), IMAX was significantly lower ($P < 0.05$), and RT, TTP, and WT were significantly longer than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, IMAX in the residual lesion group was positively correlated with the levels of HIF-1a ($R^2 = 0.74$, $P < 0.05$), and TTP, RT, and WT were negatively correlated with the levels of HIF-1a ($R^2 = 0.56, 0.42$, and 0.48 , respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can directly reflect the changes of HCC perfusion after TACE treatment, and the perfusion parameters (IMAX, TTP, RT, and WT) of residual tissues have a good correlation with the levels of serum HIF-1a, which can provide a reference for the comprehensive evaluation of the curative effect of TACE.

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

Key Words: Transcatheter artery chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Vascular endothelial growth factor; Hypoxia inducible factor-1a

Citation: Sheng RJ, Dong HH, Li J. Correlation between contrast-enhanced ultrasound parameters and hypoxia inducible factor-1a in hepatocellular carcinoma residual lesions after transcatheter artery chemoembolization. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1428-1433

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1428.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1428>

摘要

背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)属于富血供恶性肿瘤, 血供状态与其发生发展密切相关。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能定量分析HCC组织微循环血流状态, 继而间接反映其病理学特征, 评估疗效, 并指导临床治疗。

目的

探讨经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)术治疗后HCC残留病灶的超声造影参数特征, 及其与血清缺氧诱导因子-1a(hypoxia inducible factor-1a, HIF-1a)的相关性。

方法

选取接受TACE术治疗的HCC患者86例作为研究对象。根据是否残留分为无残留组(52例)和残留组(34

例)。所有患者术前3 d内, 术后30 d均行超声造影检查, 测定血流灌注参数: 最大强度(maximum intensity, IMAX), 达峰时间(time to peak, TTP), 上升时间(rise time, RT), 廓清时间(clearance time, WT)。同期, 采用酶联免疫吸附法测定血清HIF-1a与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。比较两组患者治疗前后超声造影血流灌注参数、血清HIF-1a及VEGF水平变化。

结果

治疗前, 两组的IMAX、RT、TTP、WT、血清HIF-1a及VEGF水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 无残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且超声造影显示, 病灶未见明显血流灌注; 治疗后, 残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 残留组的IMAX较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 残留组的RT、TTP和WT较治疗前明显延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 残留组治疗后, IMAX与血清HIF-1a水平呈正相关($R^2 = 0.74$, $P < 0.05$), TTP、RT、WT均与血清HIF-1a水平呈负相关($R^2 = 0.56$, $R^2 = 0.42$, $R^2 = 0.48$, $P < 0.05$)。

结论

超声造影能直观反映TACE术治疗后HCC病灶的血流灌注变化, 而残留组织的血流灌注参数(IMAX、TTP、RT、WT)与血清HIF-1a水平具有良好相关性, 可为临床综合评估TACE术疗效提供参考依据。

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

关键词: 经导管肝动脉化疗栓塞; 肝癌; 超声造影; 血管内皮生长因子; 缺氧诱导因子-1a

核心提要: 超声造影是一种纯血池示踪技术, 不仅能实时动态显示目标组织的血流灌注全程, 而且能定量分析其血流参数, 可为临床提供一种无创性疗效评估方法。

文献来源: 盛荣军, 董惠惠, 李军. TACE术后HCC残留病灶超声造影参数与缺氧诱导因子-1a的相关性. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1428-1433

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1428.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1428>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展具有极高隐匿性, 大多数患者发现时已为中晚期, 失去手术切除治疗机会。经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)术是非手

术治疗HCC的重要方法, 但是TACE术后残留复发率高, 早期准确评估TACE疗效意义重大^[1]. 新生血管是HCC侵袭转移、复发进展的关键, 而缺氧诱导因子-1a (hypoxia inducible factor-1a, HIF-1a)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过表达在新生血管形成过程中发挥着重要作用^[2]. 超声造影作为一种量化分析的超声新技术, 不仅能精确提供肿瘤微循环血流动力学信息, 而且能动态显示肿瘤血液灌注全过程, 已被广泛应用于肿瘤辅助诊断中^[3]. 本研究旨在探讨运用超声造影分析TACE治疗后HCC残留病灶的血流灌注特征, 及其与血清HIF-1a水平的相关性, 为临床综合评估疗效提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-05/2021-07期间, 我院肝胆外科收治并接受TACE术治疗的86例HCC患者作为研究对象, 其中男65例, 女21例, 年龄32-72岁, 平均 (51.18 ± 11.08) 岁. 根据是否残留分为无残留组(52例)和残留组(34例). 纳入标准: (1)均经肝穿刺病理确诊为HCC; (2)首次发病, 术前未曾接受任何治疗; (3)肝功能分级为Child-Pugh A级或B级; (4)凝血功能正常; (5)均知情并签署知情同意书. 排除标准: (1)不能耐受手术者; (2)合并重要脏器功能障碍, 肾功能不全者; (3)严重感染者; (4)有精神疾病者. 共86个病灶, 直径为2.4-8.7 cm, 平均 (4.63 ± 1.07) cm. 患者于术前3 d内, 术后30 d接受超声造影检查及血清HIF-1a与VEGF水平测定.

1.2 方法

1.2.1 仪器: 超声造影检查^[4]: 采用Acuson S2000超声诊断仪, 配备4C1探头, 频率为4.0 MHz, 内置对比脉冲序列成像技术. 首先行常规超声检查, 观察病灶位置、形态、大小、内部回声及血流分布等一般情况. 清晰显示病灶, 固定探头位置, 启动超声造影显像模式, 用5 mL生理盐水稀释超声造影剂Sono Vue (Bracco公司, 意大利), 抽取2.4 mL, 经肘部浅静脉快速团注, 尾随生理盐水5 mL冲管, 同步计时, 观察存储5 min以上动态造影全过程. 避开坏死组织及大血管, 选取多个感兴趣区, 运用时间-强度曲线测定并记录病灶血流灌注参数: 最大强度(maximum intensity, IMAX), 达峰时间(time to peak, TTP), 上升时间(rise time, RT), 廓清时间(clearance time, WT). 数据测量多次, 取平均值作为最终取值. 见图1.

1.2.2 TACE术治疗: 常规消毒铺巾, 局部麻醉, 采用Seldinger技术穿刺右侧股动脉, 将导管经股动脉置入肝动脉, 送达病灶主要供血动脉, 然后缓慢灌注药物: 20-40 mg表阿霉素、0.5-1 g 5-氟脲嘧啶、100-200 mg卡铂和

4-10 mL混合碘油, 使病灶供血动脉栓塞, 以达到病灶缺血坏死目的.

1.2.3 HIF-1a与VEGF检测: 清晨, 空腹, 采集肘正中静脉静脉血5 mL, 以10000 r/min离心速度分离血清, 保存于-20 °C冰箱待测. 使用瑞士罗氏全自动生化分析仪及相应试剂盒, 运用酶联免疫吸附法检测血清HIF-1a与VEGF水平. 试剂盒内配有质控标准品及质控血清, 所有操作均严格按照试剂盒说明书进行操作完成.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学分析软件, 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 组内治疗前后数据比较采用配对样本 t 检验, 组间数据比较采用独立样本 t 检验. 相关性分析采用Pearson相关分析. $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前后血清学指标变化 治疗前, 两组的血清HIF-1a及VEGF水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 无残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表1.

2.2 治疗前后超声造影血流灌注参数变化 治疗前, 两组的IMAX、RT、TTP、WT比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 无残留组超声造影显示, 病灶未见明显血流灌注(图2); 治疗后, 残留组超声造影显示病灶局部存在增强区域(图3), 残留组的IMAX较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而RT、TTP和WT较治疗前明显延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表2.

2.3 超声造影血流灌注参数与血清HIF-1a水平相关性 残留组治疗后, IMAX与血清HIF-1a水平呈正相关, $R^2 = 0.74$, $P < 0.05$; TTP与血清HIF-1a水平呈负相关, $R^2 = 0.56$, $P < 0.05$; RT与血清HIF-1a水平呈负相关, $R^2 = 0.42$, $P < 0.05$; WT与血清HIF-1a水平呈负相关, $R^2 = 0.48$, $P < 0.05$. 其中IMAX与血清HIF-1a水平的相关性最高.

3 讨论

TACE术是一种疗效确切的HCC非手术治疗手段, 通过阻断肿瘤供血动脉, 灌注碘剂和药物, 诱导肿瘤组织发生缺血坏死, 达到控制肿瘤进展, 灭活肿瘤目的^[5]. 但TACE术后, 肿瘤组织易通过形成新生微小血管, 建立侧支循环对抗TACE打击, 增加癌细胞逃逸及存活复发机会^[6]. 因此, 早期准确评估TACE疗效有助于临床制定下一步治疗方案.

超声造影作为一种真正意义的血管示踪技术, 微泡造影剂能随血流灌注肿瘤组织各级动静脉分支, 实时显

表 1 治疗前后血清学指标比较

组别	HIF-1a (pg/mL)	T值/P值	VEGF (pg/mL)	T值/P值
无残留组(52例)				
治疗前	166.52 ± 40.29	4.463/.000	293.20 ± 60.17	7.673/0.000
治疗后	132.80 ± 37.79		225.78 ± 43.89	
残留组(34例)				
治疗前	173.69 ± 49.10	-11.889/.000	289.30 ± 50.60	-11.539/0.000
治疗后	252.66 ± 67.43		341.63 ± 64.92	

HIF-1a: 缺氧诱导因子-1a; VEGF: 血管内皮生长因子.

表 2 治疗前后超声造影血流灌注参数比较

参数	无残留组(52例)			残留组(34例)		
	治疗前	治疗后	T值/P值	治疗前	治疗后	T值/P值
IMAX(%)	151.18 ± 19.87	0	54.874/.000	148.25 ± 16.72	119.41 ± 14.65	11.967/0.000
RT(S)	11.92 ± 3.18	0	27.040/.000	11.61 ± 3.68	13.71 ± 2.77	-2.707/0.011
TTP(S)	17.13 ± 3.55	0	34.744/.000	17.55 ± 3.73	19.32 ± 4.31	-6.369/0.000
WT(S)	22.94 ± 3.88	0	42.628/.000	23.65 ± 4.19	26.65 ± 4.64	-3.446/0.002

IMAX: 最大强度; RT: 上升时间; TTP: 达峰时间; WT: 廓清时间.

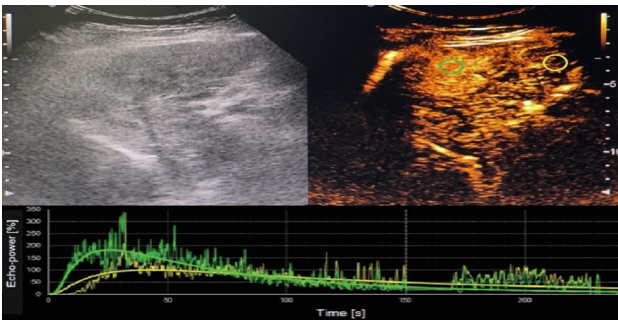


图 1 时间-强度曲线示意图, 绿色曲线表示病灶, 黄色曲线表示正常肝组织.

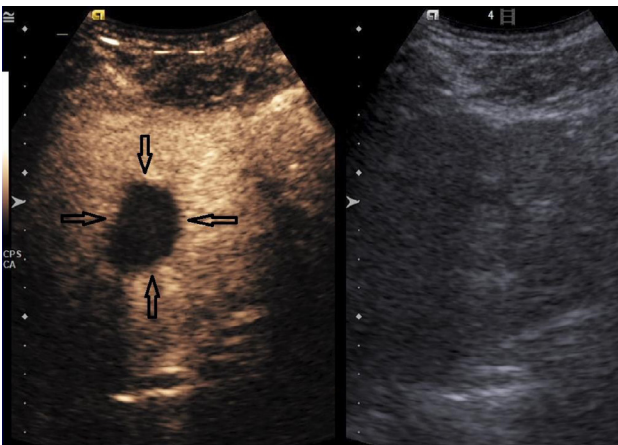


图 2 经导管肝动脉化疗栓塞术后, 病灶被彻底灭活, 呈黑洞征.

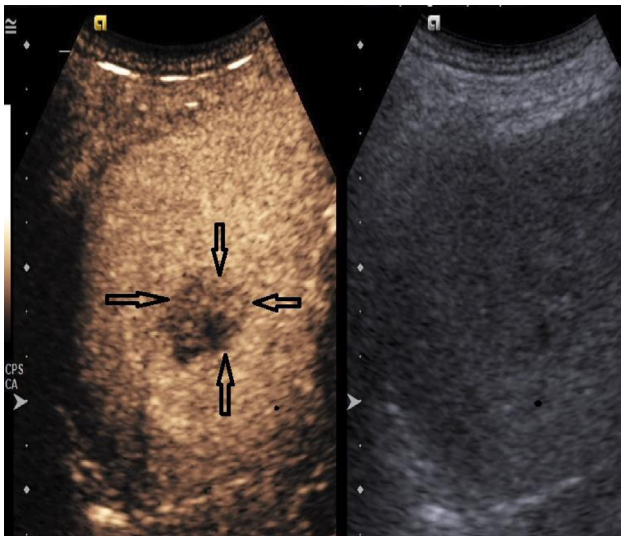


图 3 经导管肝动脉化疗栓塞术后, 病灶局部残留, 存在增强区域.

示肿瘤内部及周围微循环血流灌注全过程, 可间接反映肿瘤组织血管新生状态, 且与肿瘤组织MVD密切相关^[7]. 超声造影不受病灶碘油沉积影响, 当病灶有残存区域时, 表现为病灶局部出现血流灌注区. 运用时间-强度曲线能进一步定量分析该区域的血流灌注参数^[8]. 本研究结果中, 治疗后, 无残留组超声造影显示, 病灶未见明显血流灌注, 提示HCC肿瘤组织被彻底灭活, 无侧枝循环及微小血管生成, TACE疗效显著. 本研究结果中, 治疗后, 残

留组超声造影显示病灶局部存在增强区域, 提示TACE术后病灶局部存在血流灌注, 即病灶残留, 需作进一步治疗. 定量分析结果显示, 残留组的IMAX较治疗前明显下降, 而RT、TTP和WT较治疗前明显延长($P<0.05$), 提示运用超声造影能为临床评估TACE疗效提供客观可靠的血流动力学变化信息, 有助于提高疗效评估的客观性、全面性及准确性. 考虑原因可能是, TACE术对HCC肿瘤组织的微循环血流灌注系统产生不同程度的破坏, 超声造影血流灌注参数随之发生改变.

缺氧状态可刺激机体产生多种氧依赖转录激活因子, 而HIF-1 α 作为其中重要一员, 可通过结合低氧反应元件, 引发VEGF基因转录, 继而刺激血管内皮细胞增殖, 促进微小血管生成^[9]. 而VEGF作为一种强效血管生长因子, 参与肿瘤血管生长全过程^[10,11]. 本研究结果显示, 治疗后, 无残留组的血清HIF-1 α 及VEGF水平较治疗前明显下降($P<0.05$), 证实了TACE术治疗HCC的有效性. 考虑原因可能是大量HCC肿瘤组织细胞被杀灭, 其分泌的HIF-1 α 以及VEGF随之减少, 氧化应激反应抑制, 新生血管减少. 本研究结果中, 治疗后, 残留组的血清HIF-1 α 及VEGF水平较治疗前明显升高($P<0.05$), 提示HCC肿瘤血管生成活跃以及肿瘤再生增加, 预示TACE术后复发转移风险较高, 而监测血清HIF-1 α 及VEGF水平可作为评估TACE疗效的临床参考指标. 考虑原因可能是HCC肿瘤组织残留, 在缺血缺氧环境下, 癌细胞分泌大量HIF-1 α 及VEGF以对抗TACE打击. 既往研究表明TACE术后, HIF-1 α 及VEGF水平上升是肝癌残留的重要预测因子, 与TACE术后不良预后密切相关^[12].

相关性分析结果显示, 残留组治疗后, IMAX与血清HIF-1 α 水平呈正相关($R^2 = 0.74, P<0.05$), 而TTP、RT、WT均与血清HIF-1 α 水平呈负相关($R^2 = 0.56, R^2 = 0.42, R^2 = 0.48, P<0.05$). 提示随着血清HIF-1 α 水平高表达, HCC残留肿瘤组织血管生成被促进, 反映在超声造影参数上为IMAX增大, TTP、RT、WT缩短. 考虑原因可能是, TACE术后, HCC残留肿瘤组织再生复发机制激活, 癌细胞分泌大量HIF-1 α , 上调VEGF, 促进大量微小血管生成, 微血管密度增加^[13]; 同时, 新生微小血管内皮细胞未成熟, 血管通透性高, 彼此间存在大量动静脉短路, 血流阻力低, 导致残留肿瘤组织血流量上升, 灌注速度加快, 超声造影参数随之发生相应变化.

4 结论

综上所述, 运用超声造影可直观反映TACE术后HCC肿瘤组织的灭活状态以及微血管生成情况, 其血流灌注参数IMAX、TTP、RT、WT均与血清HIF-1 α 水平具有良好相关性, 可用于定量评估TACE术后HCC血流灌注变

化及疗效, 有助于进一步提高疗效评估的准确性及客观性.

文章亮点

实验背景

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能清晰显示原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)微循环血流, 准确评估经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)术后病灶残留和微血管生成情况, 有助于疗效评估.

实验动机

运用CEUS定量评估TACE术后HCC血流变化, 分析血流参数与血清缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)水平相关性, 以期临床评估疗效提供有价值参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用CEUS分析TACE术后HCC残留病灶血流特征, 及其与血清HIF-1 α 水平相关性. 结果显示残留组治疗后血清HIF-1 α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平及各血流参数均较治疗前发生改变, 且残留组治疗后各血流参数与血清HIF-1 α 水平具有良好相关性.

实验方法

本篇论文运用CEUS分析TACE术后HCC残留病灶血流特征与血清HIF-1 α 水平相关性. CEUS是一种纯血池示踪技术, 能定量反映目标组织血流灌注状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示, 残留组治疗后血清HIF-1 α 及VEGF水平较治疗前升高, 而最大强度(maximum intensity, IMAX)较治疗前下降, 上升时间(rise time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)和廓清时间(clearance time, WT)较治疗前延长; 残留组治疗后IMAX、TTP、RT、WT均与血清HIF-1 α 水平相关性良好. 本研究结果说明CEUS可有效评估TACE术后HCC残留病灶血流状态及血管生成状态, 从而评估疗效.

实验结论

HCC血流参数与血清HIF-1 α 水平相关性良好. 运用CEUS定量评估TACE术后HCC血流变化及疗效. CEUS能定量分析HCC血流, 评估TACE治疗前后血流变化, 继而评估疗效, 指导治疗. CEUS可从血流动力学角度评估TACE疗效, 为下一步治疗提供参考. CEUS能评估HCC

的TACE疗效, 其血流参数与血清HIF-1 α 水平具有相关性. 运用CEUS分析HCC经TACE治疗前后血流变化, 从而无创性评估疗效. IMAX与血清HIF-1 α 水平呈正相关, 而TTP、RT、WT均与血清HIF-1 α 水平呈负相关. HCC血流参数与血清HIF-1 α 水平具有良好相关性, 可用于监测TACE疗效, 指导治疗. CEUS可为临床定量评估TACE术后疗效提供一种无创性影像学手段.

展望前景

病灶位于膈顶, 肠道旁时, CEUS容易受气体干扰, 影响图像质量及结果, 可通过改变体位, 喝水, 加压等方法进行改善. CEUS定量预测TACE对HCC的治疗效果. 实时三维CEUS定量评估TACE对HCC的治疗效果.

5 参考文献

- Liang L, Li C, Diao YK, Jia HD, Xing H, Pawlik TM, Lau WY, Shen F, Huang DS, Zhang CW, Yang T. Survival benefits from adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820977693 [PMID: 33329759 DOI: 10.1177/1756284820977693]
- 孙建英, 陈禧钰, 王理, 叶文欣, 沈水杰, 杨君伶, 姚敏, 姚登福. 缺氧诱导因子-1 α 介导和调控肝癌相关血管生成因子的表达. *中华肝脏病杂志* 2020; 28: 942-948 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200228-00074]
- Beckmann S, Simanowski JH. Update in Contrast-Enhanced Ultrasound. *Visc Med* 2020; 36: 476-486 [PMID: 33447604 DOI: 10.1159/000511352]
- 林礼务, 林学英, 薛思生, 何以教, 高上达, 俞丽云, 林晓东. 原发性肝癌的超声造影表现与生物学特性关系探讨. *中华超声影像学杂志* 2006; 15: 354-356 [DOI:10.3760/j.issn.1004-4477.2006.05.010]
- Jiang C, Cheng G, Liao M, Huang J. Individual or combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a time-to-event meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 81 [PMID: 33741001 DOI: 10.1186/s12957-021-02188-4]
- Xu X, Chen C, Liu Q, Huang X. A Meta-analysis of TAE/TACE Versus Emergency Surgery in the Treatment of Ruptured HCC. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 1263-1276 [PMID: 32440961 DOI: 10.1007/s00270-020-02514-5]
- Wessner CE, Shaw CM, Stanczak M, Forsberg F, Lyshchik A, Tan A, Eisenbrey JR. Contrast-enhanced Ultrasound Identifies Patent Feeding Vessels in Transarterial Chemoembolization Patients With Residual Tumor Vascularity. *Ultrasound Q* 2020; 36: 218-223 [PMID: 32890324 DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000513]
- 汪玲, 陆英慧, 王天佑. 原发性肝癌患者超声造影定量灌注参数与分化程度及微血管密度的关系. *郑州大学学报(医学版)* 2020; 55: 681-685 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2019.09.109]
- Surov A, Schmidt SA, Prasad V, Beer AJ, Wienke A. FDG PET correlates weakly with HIF-1 α expression in solid tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2021; 62: 557-564 [PMID: 32551804 DOI: 10.1177/0284185120932378]
- Vanderborght B, Lefere S, Vlierberghe HV, Devisscher L. The Angiopoietin/Tie2 Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Cells* 2020; 9 [PMID: 33143149 DOI: 10.3390/cells9112382]
- El Shorbagy S, abuTaleb F, Labib HA, Ebian H, Harb OA, Mohammed MS, Rashied HA, Elbana KA, Haggag R. Prognostic Significance of VEGF and HIF-1 α in Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Sorafenib Versus Metformin Sorafenib Combination. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52: 269-279 [PMID: 32212089 DOI: 10.1007/s12029-020-00389-w]
- 古曦, 刘畅, 刘双双, 覃莉. 肝癌患者TACE术治疗前后血清VEGF、bFGF、HIF-1 α 水平变化及其临床意义. *标记免疫分析与临床* 2019; 26: 12-15 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.04.002]
- 任勇军, 杨林, 翟昭华, 缪南东, 邓进, 胡晓, 张小明. 原发性肝癌TACE治疗后血清VEGF水平变化及临床意义. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 2053-2055 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.07.038]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性分析

毛亮, 朱阿考, 刘佳

毛亮, 刘佳, 余姚市妇幼保健院妇产科 浙江省余姚市 315400

朱阿考, 杭州市第一人民医院胃肠外科 浙江省杭州市 310000

毛亮, 本科, 主治医师, 研究方向为妇产科相关.

作者贡献分布: 毛亮负文章项目设计, 主导操作, 文章撰写; 刘佳、朱阿考负责材料收集, 文章润色和修改.

通讯作者: 毛亮, 本科, 主治医师, 315400, 浙江余姚市舜水南路121号, 余姚市妇幼保健院妇产科. kangpa8397@163.com

收稿日期: 2021-06-07

修回日期: 2021-07-23

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Correlation between postpartum unsatisfied needs of hepatitis B virus carriers and childcare competence

Liang Mao, A-Kao Zhu, Jia Liu

Liang Mao, Jia Liu, Department of Obstetrics and Gynecology, Yuyao Maternal and Child Health Care Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

A-Kao Zhu, Department of Gastrointestinal Surgery, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Liang Mao, Bachelor, Attending Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Yuyao Maternal and Child Health Care Hospital, No. 121 South Shunshui Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. kangpa8397@163.com

Received: 2021-06-07

Revised: 2021-07-23

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatitis B virus (HBV) carriers have special characteristics

due to the illness and their psychological, physiological, and social needs, often accompanied by negative psychology such as anxiety and self-accusation. Hostile handling or avoidance coping style is not conducive to the transformation of their mother's role, and it is difficult to meet their emotional needs and childcare needs. Therefore, the childcare competence is low. It is particularly important to formulate relevant measures to improve maternal childcare competence.

AIM

To analyze the correlation between the postpartum unsatisfied needs of HBV carriers and the parenting competence, and explore the related factors that affect the parenting competence.

METHODS

In this study, 95 HBV carriers who delivered at our hospital from June 2019 to March 2021 were selected using the convenience sampling method in this cross-sectional survey. The general information of the subjects was collected *via* a survey form. The Short-Form Survivor Unmet Needs Survey (SF-SUNS) and Chinese Version Parenting Sense Competence Scale (C-PSOC) were used to analyze the correlation between unmet needs and childcare competence, and multivariate hierarchical regression analysis was used to analyze the factors affecting the childcare competence of pregnant HBV carriers.

RESULTS

Ninety-five questionnaires were issued, and 90 valid questionnaires were returned. The valid response rate was 94.74%. The total score of the SF-SUNS scale for the 90 HBV carriers was 73.54 ± 12.75 , and the total score of the C-PSOC scale was 68.66 ± 8.12 . Pearson correlation analysis showed that the total score and the scores of each dimension of the SF-SUNS scale for pregnant HBV carriers were negatively correlated with the total score and the scores of each

dimension of the C-PSOC scale ($r < 0, P < 0.05$). Hierarchical regression analysis showed that education level, parenting knowledge, previous parenting experience, participation in infant care work, postpartum depression, and social support were factors influencing maternal competence in parenting in HBV carriers ($P < 0.05$). After controlling for general demographic data, the total score and scores of all dimensions of the SF-SUNS scale were influencing factors on the competence of pregnant HBV carriers ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There are moderate postpartum unmet needs of HBV carriers and childcare competency, and the two are negatively correlated. Medical staff should pay attention to assessing the unmet needs of HBV carriers after delivery and improving their parenting knowledge, social support, and psychological status to improve maternal and child-raising competency.

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

Key Words: Hepatitis B virus carriers; Unmet needs; Parenting competence; Correlation

Citation: Mao L, Zhu AK, Liu J. Correlation between postpartum unsatisfied needs of hepatitis B virus carriers and childcare competence. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1434-1440
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1434.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1434>

摘要

背景

乙肝病毒携带者产妇因疾病及自身心理、生理、社会需求具有一定特殊性,常伴有焦虑、自责等负性心理,处理事情多采取敌对或逃避等应对方式,不利于其母亲角色转化,难以满足情感需求及育儿需求,故育儿胜任感较低。因此,充分评估产后未满足需求,制定相关措施,对提升产妇育儿胜任感尤为重要。

目的

分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性,探讨影响育儿胜任感的相关因素。

方法

本研究采用横断面调查法,方便抽样法选择2019-06/2021-03期间于本院产检并生产的95例乙肝病毒携带者产妇,产后复查时采用一般资料调查表、未满足需求简明量表(the short-form survivor unmet needs survey, SF-SUNS)、中文版育儿胜任感量表(Chinese version parenting sense competence scale, C-PSOC)进行调查,分析未满足需求与育儿胜任感相关性,采用多元分层回归分析影响乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的相关因素。

结果

共发放问卷95例,回收有效问卷90例,有效回收率为94.74%;90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表总分为 (73.54 ± 12.75) 分,C-PSOC量表总分为 (68.66 ± 8.12) 分;Pearson相关性分析显示,乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表各维度评分、总分均与C-PSOC量表各维度评分、总分呈负相关($r < 0, P < 0.05$);分层回归分析结果显示,文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$),当控制一般人口学资料后,SF-SUNS量表各维度评分、总分是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$)。

结论

乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感处于中等水平,且二者呈负相关;医护人员应重视评估产后未满足需求,提高育儿知识掌握度及社会支持度,改善心理状态,以提升产妇育儿胜任感。

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

关键词: 乙肝病毒携带者;未满足需求;育儿胜任感;相关性

核心提要: 大部分乙肝病毒携带会产生明显的育儿负担感及无措感,育儿胜任感较低,且诸多需求未自主获得满足。因此,充分评估产后未满足需求,制定相关措施,对提升产妇育儿胜任感尤为重要。本研究采用横断面调查法,分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性,旨在进一步增强产妇育儿胜任感。

文献来源: 毛亮, 朱阿考, 刘佳. 乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1434-1440
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1434.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1434>

0 引言

乙肝病毒携带者是指血液中乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)呈阳性且持续时间 > 6 mo,但肝功能检查正常,无临床体征及症状^[1]。据相关数据统计,我国无症状乙肝病毒携带者约占总人口的10%,其中孕妇携带率为6%-15%^[2,3]。因疾病及治疗特殊性,乙肝病毒携带者产妇生理、心理、社会需求均具有其自身特点,患病时无法识别当前自身存在的特殊性需求,诸多需求未自主获得满足,易产生负性心理,机体长期处于不平衡状态,影响目前角色适应^[4]。育儿胜任感是指父母在育儿期间满足各种需求的能力及效能,高水平的育儿胜任感可满足父母育儿需求,有利于产后康复及幼儿健康成

长^[5]。大多数乙肝病毒携带者产妇通常存在自责、内疚等不良心理, 担心母乳喂养增加婴儿感染风险, 会产生明显的育儿负担感及无措感, 育儿胜任感较低^[6,7]。国外针对产妇育儿胜任感的研究比较成熟, 但国内尚处于起步阶段, 且未见针对乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的研究。鉴于此, 本研究选择于本院产检并生产的乙肝病毒携带者产妇, 分析未满足需求与育儿胜任感的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采用横断面调查法, 方便抽样法选择2019-06/2021-03期间于本院产检并生产的95例乙肝病毒携带者产妇, 纳入标准: 单胎妊娠, 胎儿健康; 无明显临床体征或典型症状, HBsAg感染阳性且持续时间>6 mo; 肝功能检查显示正常; 意识清楚, 沟通无障碍, 且积极完成问卷等相关调查; 自愿签署知情同意书。排除标准: 精神类疾病; 伴有丙型肝炎、梅毒、巨细胞病毒、弓形虫、单纯疱疹病毒等感染阳性; 伴有糖尿病、慢性肾功能不全、重要脏器严重功能障碍及免疫性疾病; 未参与新生儿养育过程。

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)一般资料。包括产妇年龄、文化程度、育儿知识掌握程度、家庭月收入、既往养育经历、分娩方式、参与婴儿照顾工作量、喂养方式、产后是否抑郁、社会支持度、HBeAg、血乙肝DNA、是否接受抗病毒治疗等。其中采用本院自拟育儿知识掌握问卷进行评估, 包括新生儿黄疸、肠绞痛、湿疹、尿布疹等疾病的判断及处理方法、储存母乳、辅食、睡眠等内容, 分为基本掌握、部分掌握及不掌握。采用爱丁堡产后抑郁量表(edinburgh postnatal depression scale, EPDS)评估抑郁情况, 该量表共10项内容, 每项采用0-3分4级评分法, 总分范围为0-30分, 得分<9分为无抑郁, 9-13分为高危人群, >13分为有抑郁, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.83, 重测信度为0.87。通过社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)从主观支持、客观支持及对社会支持的利用度3个维度评估患者社会支持程度, 评分<20分为社会支持度少, 20-30分为社会支持度一般, 30-40分为社会支持度高, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.89, 重测信度为0.94; (2)未满足需求。未满足需求量表(the short-form survivor unmet needs survey, SF-SUNS)^[8]涉及信息需求(3个条目)、应对、分享及情感需求(13个条目)、照护获取及延续护理需求(6个条目)、工作及财务需求(8个条目)4个维度, 每条目按照0-4分5级评分法, 总分范围0-120分, 分值高未满足需求高, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.89, 重测信度为0.92; (3)

中文版育儿胜任感量表(Chinese version parenting sense competence scale, C-PSOC)^[9]涉及育儿满意度(9个条目)、育儿效能(8个条目)2个维度, 每条目按1-6分赋分, 其中9个条目为反向计分, 总分范围为17-102分, 分值高育儿胜任感强, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.86, 重测信度为0.89。

1.2.2 调查方法: 产妇产后42d回产科门诊复诊时现场发放问卷, 填写问卷前, 由护士采用统一指导语为产妇讲解本次调查的目的、方法等, 问卷填写完由研究者当场回收问卷。共发放问卷95例, 剔除5份不合格问卷(问卷缺失>20%或存在逻辑错误), 回收有效问卷90例, 有效回收率为94.74%。

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件, 以mean $\pm$ SD来表示计量资料, 采用 t 值检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料用率来表示, 并用 χ^2 检验; 采用Pearson进行相关性分析; 采用多元回归分析法分析影响产妇育儿胜任感的相关因素, $\alpha = 0.05$, 当 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇SF-SUNS量表评分 90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表总分为(73.54 $\pm$ 12.75)分。见表1。

2.2 产妇C-PSOC量表评分 90例乙肝病毒携带者产妇C-PSOC量表总分为(68.66 $\pm$ 8.12)分。见表2。

2.3 产妇需求未满足与育儿胜任感的相关性 Pearson相关性分析显示, 乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表各维度评分、总分均与C-PSOC量表各维度评分、总分呈负相关($r < 0$, $P < 0.05$)。见表3。

2.4 不同特征产妇C-PSOC量表评分分析 C-PSOC量表评分在不同文化程度、育儿知识掌握程度、家庭月收入、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持等产妇中相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 产妇育儿胜任感影响因素的分层回归分析 将C-PSOC量表总分作为因变量, 将文化程度、育儿知识掌握程度、家庭月收入、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持、SF-SUNS量表评分等作为自变量进行回归分析, 自变量赋值情况见表5。将一般人口学资料、SF-SUNS量表评分分别放于第一、二层, 结果显示, 文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$); 当控制一般人口学资料后, SF-SUNS量表各维度评分、总分是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$)。见表6。

表 1 90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表评分情况

项目	条目数	理论得分范围(分)	实际得分范围(分)	得分(mean ± SD, 分)	条目均分(mean ± SD, 分)
信息需求	3	0-12	4-11	8.56 ± 2.01	2.76 ± 0.43
应对、分享及情感需求	13	0-52	22-41	30.76 ± 4.58	2.53 ± 0.42
照护获取及延续护理需求	6	0-24	14-23	18.64 ± 4.08	2.46 ± 0.29
工作及财务需求	8	0-32	15-28	21.76 ± 5.13	2.47 ± 0.38
总分	30	0-120	56-89	73.54 ± 12.75	2.59 ± 0.28

表 2 90例乙肝病毒携带者产妇C-PSOC量表评分情况

项目	条目数	理论得分范围(分)	实际得分范围(分)	得分(mean ± SD, 分)	条目均分(mean ± SD, 分)
育儿效能	8	8-48	10-43	32.97 ± 3.26	4.13 ± 0.46
育儿满意度	9	9-54	14-47	35.72 ± 6.25	3.89 ± 0.57
总分	17	17-102	53-77	68.66 ± 8.12	3.99 ± 0.64

表 3 产妇SF-SUNS量表评分与C-PSOC量表评分的相关性/*r*

项目	育儿效能	育儿满意度	C-PSOC量表总分
信息需求	-0.563 (<0.001)	-0.613 (<0.001)	-0.713 (<0.001)
应对、分享及情感需求	-0.326 (0.012)	-0.552 (<0.001)	-0.413 (0.001)
照护获取及延续护理需求	-0.498 (<0.001)	-0.391 (0.005)	-0.557 (<0.001)
工作及财务需求	-0.386 (0.008)	-0.486 (<0.001)	-0.492 (<0.001)
SF-SUNS量表总分	-0.412 (0.002)	-0.628 (<0.001)	-0.613 (<0.001)

3 讨论

未满足需求是指患病期间, 患者对情感、生活、信息及财务上任何未满足的需求。研究发现, 甲状腺癌、乳腺癌、膀胱癌等诸多疾病患者均存在相对明显的未满足支持性照顾、信息需求, 对其心理积极性及治疗依从性产生负面影响^[10,11]。目前关于乙肝病毒携带产妇的未满足需求研究鲜有, 故本研究通过SF-SUNS量表对产妇产后的未满足需求进行评估, 结果发现, SF-SUNS量表总分为(73.54 ± 12.75)分, 根据未满足需求等级划分标准, 该类患者未满足需求处于中等水平, 可见产妇产后的未满足需求问题较为普遍。分析原因可能在于相比健康孕妇, 乙肝病毒携带产妇多存在焦虑、抑郁、恐惧等不良情绪, 常采取敌对或逃避等应对方式, 不利于其母亲角色转化, 故难以满足情感需求及育儿需求^[12]。本研究中, 产妇育儿效能为(32.97 ± 3.26)分、育儿满意度为(35.72 ± 6.25)分, 总分为(68.66 ± 8.12)分, 处于中等水平, 且均低于赖婉君^[13]研究中的(37.79 ± 5.09)分、(36.36 ± 7.14)分、(74.17 ± 9.31)分, 这可能与本研究对象为乙肝病毒携带产妇相关。进一步分析未满足需求与育儿胜任感的关系发现, 乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表各维度评分、总分均与C-PSOC量表各维度评分、总

分呈负相关, 可见未满足需求与育儿胜任感呈负相关, 即未满足需求越高, 产妇的育儿胜任感越低。提示我们应当着重关注该类产妇产后的满足需求, 尽可能通过各种方式满足产妇对育儿应对指导、照护及情感分享等方面的需求, 以提升其育儿胜任感。

分层回归分析显示, 文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持、SF-SUNS量表评分均是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素, 分析原因可能与以下几点相关: (1)文化程度、育儿知识掌握程度。马文娟^[14]等研究发现, 产妇育儿胜任感与文化程度密切相关, 且呈正相关, 与本研究结论基本一致。文化程度较低的产妇的理解能力及独立学习能力较为有限, 缺乏正确获取围产知识及育儿知识的途径, 育儿知识掌握程度低, 不利于发现育儿问题, 难以与孩子更好、更直接的互动, 故育儿胜任感低。针对这一问题, 在孕妇建立健康档案时, 应详细了解其文化程度及育儿知识掌握程度, 对于知识较为匮乏, 文化程度及学习能力低的孕妇, 可给予针对性的健康教育, 通过开办讲座、定期电话科普等方式提高孕妇的认知水平; (2)既往养育经历。对于有育儿经验的产妇而言, 其具有丰富的幼儿生活护理操作经验, 且

表 4 不同特征产妇C-PSOC量表评分分析(mean ± SD, 分)

项目		例数	总分	t/F值	P值
年龄(岁)	<35	55	69.16 ± 8.25	0.827	0.410
	≥35	35	67.76 ± 7.11		
文化程度	初中及以下	20	62.13 ± 6.05	9.051	<0.001
	高中或中专	39	67.59 ± 7.11		
	大专及以上	31	70.95 ± 8.02		
育儿知识掌握程度	基本掌握	22	72.16 ± 5.16	9.958	<0.001
	部分掌握	52	68.99 ± 6.18		
	未掌握	16	63.58 ± 5.72		
家庭月收入(元)	<5000	26	60.08 ± 6.25	14.237	<0.001
	5000-10000	51	66.76 ± 7.32		
	>10000	23	71.16 ± 8.62		
既往养育经历	有	32	73.28 ± 4.79	5.141	<0.001
	无	58	66.92 ± 6.02		
分娩方式	自然分娩	12	69.25 ± 7.16	0.485	0.629
	剖宫产	78	68.03 ± 8.24		
喂养方式	纯母乳喂养	21	68.02 ± 7.16	14.977	<0.001
	人工喂养	31	67.13 ± 8.25		
	混合喂养	48	69.76 ± 8.16		
参与婴儿照顾工作量(h/d)	<5	30	71.62 ± 7.06	6.970	0.002
	5-10	39	67.29 ± 8.02		
	>10	21	63.71 ± 6.94		
产后抑郁	无	30	73.19 ± 6.67	13.956	<0.001
	高危	37	67.25 ± 8.02		
	有	23	62.39 ± 7.49		
社会支持	少	24	64.49 ± 6.62	6.921	0.002
	一般	46	68.29 ± 7.02		
	高	20	72.34 ± 7.28		
HBeAg	(-)	34	68.26 ± 7.11	0.993	0.323
	(+)	56	69.92 ± 8.02		
血乙肝DNA (IU/mL)	<500	48	67.37 ± 6.34	1.137	0.259
	≥500	42	68.99 ± 7.18		
抗病毒治疗	有	12	68.03 ± 8.02	0.465	0.643
	无	78	69.13 ± 7.58		

可娴熟处理幼儿的突发状况, 对自己成功完成后续的育儿任务充满信心, 因此育儿满意度及效能感较高^[15]. 这对这一问题, 对于缺乏养育经历的产妇, 在健康检查及来院生产时, 可加大育儿知识方面的宣教, 并邀请家庭成员来院参加家庭课堂, 共同学习育儿知识, 以增强育儿的知识储备; (3)参与婴儿照顾工作量. 分娩后, 产妇的生理及心理均需一段时间恢复, 此期间参与婴儿照顾工作量过大, 可能会加重产妇身心疲乏程度, 且无法通过睡眠及休息自我缓解, 不利于学习和掌握新的育儿技能, 故育儿胜任感较低; (4)产后抑郁. 国外研究发现, 存在心理风险的产妇更倾向于认为自己不适应育儿角色, 可见产后抑郁是育儿胜任感的影响因素^[16]. 由于产妇身体未恢复至正常状态, 未完全适应角色的转换, 且需承担起

照顾幼儿的工作, 故易较大的情绪波动, 增加家庭及社会负担; (5)社会支持. 大部分乙肝病毒携带产妇担心感染宝宝受歧视而影响健康成长, 缺乏相应的家庭及社会支持, 丧失对育儿的自信心. 针对3-5点, 可从以下几点出发, 提升乙肝病毒携带产妇产后的育儿胜任感: 健全三级妇幼保健网, 开设孕妇学校, 系统化指导产妇及家属育儿技能及注意事项; 鼓励家庭成员积极参与幼儿照顾工作中, 使产妇减负的同时可获得更多的精神鼓励及社会支持, 充分发挥其主观能动性, 提升育儿胜任感水平; 产后延续母婴定期检查, 于社区卫生院建立健康档案, 了解传播及阻断状况, 长期跟踪乙肝病毒携带患儿的情况, 并给予专业信息支持^[17,18].

本研究也存在一定的不足, 因为是首次研究, 未设

表 5 产妇育儿胜任感影响因素的自变量赋值方法

自变量	赋值
文化程度	初中及以下 = 1, 高中或中专 = 2, 大专及以上 = 3
育儿知识掌握程度	未掌握 = 1, 部分掌握 = 2, 基本掌握 = 3
家庭月收入(元)	<5000 = 1, 5000–10000 = 2, >10000 = 3
既往养育经历	无 = 1, 有 = 2
参与婴儿照顾工作量(h/d)	>10 = 1, 5–10 = 2, <5 = 3
产后抑郁	有 = 1, 高危 = 2, 无 = 3
社会支持	少 = 1, 一般 = 2, 高 = 3
信息需求	原始数据
应对、分享及情感需求	原始数据
照护获取及延续护理需求	原始数据
工作及财务需求	原始数据
SF-SUNS总分	原始数据

表 6 产妇育儿胜任感影响因素的分层回归分析

变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	t值	P值	95%可信区间
第1层						
常数项	0.413	3.265	–	10.465	<0.001	–
文化程度	0.462	0.865	0.342	4.265	<0.001	1.326–6.284
育儿知识掌握程度	0.561	1.065	0.482	3.162	0.003	1.295–7.264
家庭月收入	0.243	0.892	0.286	1.568	0.435	1.679–10.295
既往养育经历	0.795	0.085	0.119	2.865	0.012	1.176–8.856
参与婴儿照顾工作量	–0.732	0.826	–0.132	3.725	0.001	–1.935–0.725
产后抑郁	–0.823	0.716	–0.776	4.896	<0.001	–0.752––0.209
社会支持	0.623	0.257	0.864	7.623	<0.001	2.138–11.762
第2层						
常数项	0.513	3.976	–	3.468	0.002	–
信息需求	–0.736	0.762	–0.843	–4.756	<0.001	–1.862–0.462
应对、分享及情感需求	–0.319	1.127	–0.771	–5.621	<0.001	–2.762–0.129
照护获取及延续护理需求	–0.496	1.386	–0.716	–8.162	<0.001	–1.926–0.806
工作及财务需求	–0.326	0.862	–0.368	–6.032	<0.001	–2.034–0.463
SF-SUNS总分	–0.821	0.923	–0.962	–10.099	<0.001	–3.126–0.146

第一层 $R^2 = 0.365$, $F = 4.154$, $P < 0.001$; 第二层 $R^2 = 0.428$, $F = 3.895$, $P < 0.001$.

立普通产妇的对照组, 仅观察了乙肝病毒携带产妇育儿胜任感水平及影响因素, 未能观察乙肝病毒携带对育儿胜任感的影响, 下一部研究中, 将设置对照组, 观察乙肝病毒携带对育儿胜任感的影响。

4 结论

综上所述, 乙肝病毒携带产妇产后的未满足需求与育儿胜任感处于中等水平, 且二者呈负相关; 医护人员应重视评估产后未满足需求, 提升育儿知识掌握度及社会支持度, 改善心理状态, 以提升产妇育儿胜任感。

文章亮点

实验背景

乙肝病毒携带者产妇产后未完全适应角色的转换, 常伴

有焦虑、自责等不良心理状态, 处理事情多采取敌对或逃避等应对方式, 育儿胜任感较低。因此, 充分评估产后未满足需求, 制定相关措施, 对提升产妇育儿胜任感尤为重要。

实验动机

分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性, 探讨影响育儿胜任感的相关因素, 旨在进一步提升产妇育儿胜任感。

实验目标

分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感及相关影响因素, 结果显示乙肝病毒携带产妇产后的未满足需求与育儿胜任感处于中等水平, 二者呈负相关, 且文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经

历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持、SF-SUNS量表评分均是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素。

实验方法

本研究采用横断面调查法, 方便抽样法选择95例乙肝病毒携带者产妇, 产后复查时采用一般资料调查表、未满足需求简明量表(the short-form survivor unmet needs survey, SF-SUNS)、中文版育儿胜任感量表(Chinese version parenting sense competence scale, C-PSOC)进行调查, 分析未满足需求与育儿胜任感相关性, 采用多元分层回归分析影响乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的相关因素。

实验结果

本研究达到了实验目的, 研究结果显示, 90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表、C-PSOC量表总分处于中等水平; Pearson相关性分析显示, 乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表评分与C-PSOC量表评分呈负相关; 分层回归分析结果显示, 文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素, 当控制一般人口学资料后, SF-SUNS量表各维度评分、总分是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素。

实验结论

乙肝病毒携带产妇产后的未满足需求与育儿胜任感呈负相关, 且均处于中等水平; 医护人员应重视评估产后未满足需求, 针对风险因素制定相关措施, 以提升产妇育儿胜任感。

展望前景

采用SF-SUNS、C-PSOC量表分别评估乙肝病毒携带者产妇产后未满足需求、育儿胜任感, 可了解产妇未满足需求及育儿情况, 针对育儿胜任感的影响因素制定相应策略, 可有效预防产后育儿胜任感降低情况发生, 值得临床推广。

5 参考文献

- 岳彩虹, 王小艾, 胡旖旎, 白新航, 焦净, 杨新霞, 齐亚倩. 乙肝病毒感染产妇产后母乳喂养的现状调查. 中华护理杂志 2019; 54: 668-671

[DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2019.05.006]

- Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD008545 [PMID: 28188612 DOI: 10.1002/14651858.CD008545.pub2]
- 谭静, 叶晓林, 王慧, 张颖. 妊娠中晚期应用替比夫定阻断HBsAg阳性孕妇HBV母婴传播效果及对婴儿接种乙肝疫苗应答的影响. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 54-57 [DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2019.01.014]
- 何海艳, 吴伟慎, 赵莹, 张颖. 乙肝病毒携带者父母乙肝防治知识现状及其对心理状态影响的研究. 现代预防医学 2019; 46: 149-152
- 王慧萍, 陈京立, 魏莉君, 方东敏, 李金辉, 袁青丽. 信息支持对早产初产妇育儿胜任感及亲职压力的效果评价. 中国实用护理杂志 2019; 35: 2179-2184 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2019.28.005]
- Osman F, Salari R, Klingberg-Allvin M, Schön UK, Flacking R. Effects of a culturally tailored parenting support programme in Somali-born parents' mental health and sense of competence in parenting: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7: e017600 [PMID: 29222136 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017600]
- 王秋静, 李琦, 李亚兰. 初产妇育儿胜任感与产后抑郁的相关性分析. 护理研究 2019; 33: 3628-3629 [DOI:10.12102/j.issn.1009-6493.2019.20.041]
- 闫婷婷, 乔婷婷, 郑蔚, 史艳萍, 张苇, 陈晓娟. 中文版癌症患者未满足需求简明量表的信效度研究. 现代预防医学 2018; 2: 122-127
- 杨晓. 中文版育儿胜任感量表在产妇中应用的信效度检验. 中华护理杂志 2014; 49: 881-885 [DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2014.07.029]
- 陈革, 徐宏仙, 王身林, 林昌桑, 梁少君. 妇科恶性肿瘤患者未满足需求与其家庭环境的相关性研究. 中华现代护理杂志 2020; 26: 2188-2192 [DOI:10.3760/cma.j.cn115682-20190819-02971]
- 王海华, 薛友儒. 乳腺癌幸存者未被满足需求现状的调查研究. 中国实用护理杂志 2020; 36: 515-519 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2020.07.008]
- 赵薇, 刘小慧, 李丹丹, 于秀芳, 王新华, 周红英. 乙肝产妇产后性心理状态及影响因素研究. 中国性科学 2019; 28: 114-117 [DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.06.033]
- 赖婉君. 产妇产后育儿胜任感现状及与产后抑郁的相关性研究. 护理实践与研究 2018; 15: 24-25 [DOI:10.3969/j.issn.1672-9676.2018.10.006]
- 马文娟, 李真, 贾寒, 李怡冰, 杨晓. 郑州市312例产妇产后育儿胜任感的现状及影响因素分析. 护理学报 2017; 24: 35-37 [DOI:10.16460/j.issn1008-9969.2017.07.035]
- 陈云, 高玲玲, 何亚, 张焕芳, 杨帅. 社会支持期望落差及喂养方式对高危妊娠产妇产后育儿胜任感的影响. 护理学杂志 2018; 33: 9-12 [DOI:10.3870/j.issn.1001-4152.2018.02.009]
- Nunes C, Jiménez L, Menéndez S, Ayala-Nunes L, Hidalgo V. Psychometric properties of an adapted version of the Parental Sense of Competence (PSOC) Scale for Portuguese at-risk parents. *Child Fam Soc Work* 2016; 21: 433-441 [DOI: 10.1111/cfs.12159]
- 景雪冰, 王淋, 贾明华, 李翠萍, 高婷婷, 李海英. 高危孕妇产后育儿胜任感现状及影响因素研究. 护理学杂志 2018; 33: 4-7 [DOI:10.3870/j.issn.1001-4152.2018.22.004]
- 金蕾春, 冯萍, 项铃. 产妇产后疲乏水平与育儿胜任感的相关性研究. 中华现代护理杂志 2020; 26: 2768-2772 [DOI:10.3760/cma.j.cn115682-20190822-03024]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



联合检测血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值

陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花

陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花, 湖州市第一人民医院检验科 浙江省湖州市 313000

陈金锦, 副主任技师, 研究方向为呼吸、消化道肿瘤标志物。

作者贡献分布: 此课题由陈金锦、蒋晓颖、吴秋花设计; 研究过程由陈金锦、蒋晓颖、吴秋花操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由蒋晓颖、吴秋花提供; 数据分析由陈金锦、蒋晓颖、吴秋花完成; 本论文写作由陈金锦完成。

通讯作者: 陈金锦, 副主任技师, 313000, 浙江省吴兴区广场后路158号湖州市第一人民医院检验科. chenjinshijin@163.com

收稿日期: 2021-09-03

修回日期: 2021-10-27

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Value of combined detection of serum tumor markers and M2-PK in colorectal cancer screening

Jin-Jin Chen, Xiao-Ying Jiang, Qiu-Hua Wu

Jin-Jin Chen, Xiao-Ying Jiang, Qiu-Hua Wu, Clinical Laboratory, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jin-Jin Chen, Associate Chief Technician, Clinical Laboratory, Huzhou First People's Hospital, No. 158 Guangchanghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. chenjinshijin@163.com

Received: 2021-09-03

Revised: 2021-10-27

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is a highly malignant tumor with a significant increase in incidence and fatality rate year by year. Great attention has been paid to early screening for

colorectal cancer. However, due to the non-specific clinical symptoms and complicated mechanisms of CRC, its early screening is not easy.

AIM

To explore the value of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA) combined with tumor M2 pyruvate kinase (M2-PK) in the screening of CRC.

METHODS

Eighty patients with CRC and 75 patients with benign colorectal diseases treated at our hospital from January 1, 2018 to October 10, 2020 were selected. In addition, 90 healthy controls were also included. All subjects were tested for serum CA19-9, CEA, and M2-PK. The differences in serum CA19-9, CEA, and M2-PK levels between the three groups were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the performance of serum CA19-9, CEA, and M2-PK levels, either alone or in combination, in CRC screening.

RESULTS

The results of one-way variance showed that the differences in serum CEA, CA19-9, and TuM2-PK were statistically significant among the three groups ($P < 0.05$); the levels of serum CEA, CA19-9, and TuM2-PK in the CRC group were significantly higher than those of the other two groups ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) values of serum CEA, CA19-9, and TuM2-PK for the diagnosis of CRC were 0.72, 0.69, and 0.85, respectively. The sensitivity of combined detection of CEA + CA19-9 + TuM2-PK was 90%, which was significantly higher than that of other combinations ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The detection of serum tumor markers combined with M2-PK can effectively improve the sensitivity of the diagnosis

of CRC, and may play an important role in the early screening of this malignancy.

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

Key Words: Colorectal cancer; Pyruvate kinase M2; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen CA19-9; Tumor markers; Combined detection

Citation: Chen JJ, Jiang XY, Wu QH. Value of combined detection of serum tumor markers and M2-PK in colorectal cancer screening. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1441-1446
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1441.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1441>

摘要

背景

结直肠癌恶性程度高, 发病率明显增加, 其致死率也呈逐年上升趋势, 临床重视对结直肠癌的早期筛查, 但因结直肠癌临床症状无特异性且发生机制复杂, 早期不易筛查。

目的

探讨血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)检测对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的筛查价值。

方法

选取2018-01-01/2020-10-10本院就诊的80例结直肠癌患者为直肠癌组, 同期本院就诊的结直肠良性疾病患者75例为良性疾病组, 另选取同期健康体检者90例为健康对照组。所有受试者均进行血清CA19-9、CEA及M2-PK检测, 比较三组患者间血清CA19-9、CEA及M2-PK水平差异, 并以ROC曲线分析血清CA19-9、CEA及M2-PK对结直肠癌的筛查价值。

结果

单因素方差分析结果显示, 三组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK差异具有统计学意义($P<0.05$); 且结直肠癌组血清CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平均明显高于良性疾病组及对照组($P<0.05$)。ROC结果显示, 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC分别为0.72、0.69、0.85。联合诊断结果显示, CEA+CA19-9+TuM2-PK三者联合检测方案的灵敏度为90%, 显著高于其他组合, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

血清肿瘤标志物联合M2-PK检测可有效提高结直肠癌诊断的灵敏度, 对于结直肠癌的早期筛查具有重要作用。

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

关键词: 结直肠癌; 丙酮酸激酶M2; 癌胚抗原; 糖类抗原CA19-9; 肿瘤标志物; 联合检测

核心提要: 本研究对结直肠癌患者血清肿瘤标志物[血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]与肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)水平进行检测, 分析其在结直肠癌患者中的表达情况及诊断价值, 在此基础上联合血清肿瘤标志物与M2-PK, 进一步提高结直肠癌的诊断效能, 为结直肠癌的早期筛查提供参考依据。

文献来源: 陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花. 联合检测血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1441-1446

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1441.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1441>

0 引言

结直肠癌为胃肠道中常见恶性肿瘤, 其致病原因多与生活方式、遗传、大肠腺瘤等因素有关, 早期症状表现并不明显, 随病情进展, 贫血、体重减轻等症状逐渐显现, 晚期无手术治疗机会, 5年内生存率仅为5%左右, 可严重威胁患者的生命健康^[1,2]。故提高结直肠癌的早期发现、诊断及治疗至关重要。内镜检查及病理检查为现阶段临床诊断结直肠癌的金标准, 其诊断的敏感性高, 但不适合临床大规模人群的筛查^[3]。血清肿瘤标志物检查为肿瘤疾病的筛查方式之一, 其对结直肠癌的诊断价值虽已得到临床证实, 但其敏感度及特异度一般, 仍可存在误诊情况, 拖延患者治疗, 造成不良预后^[4]。而肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)为近年来发现与肿瘤标记物, 其检测方法简单且敏感性高, 现已广泛应用于胃癌、肺癌、胰腺癌等疾病的诊断中, 且诊断敏感性较高^[5,6]。但目前临床关于血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值研究较少。基于此, 本研究探讨血清血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合M2-PK检测对结直肠癌的筛查价值, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-01-01/2020-10-10本院就诊的80例结直肠癌患者为直肠癌组, 同期本院就诊的结直肠良性疾病患者75例为良性疾病组, 另选取同期健康体检者90例为健康对照组。纳入标准: (1)结直肠癌患者符合《中国结直肠癌诊疗规范》(2017年版)标准^[7], 且经病理学

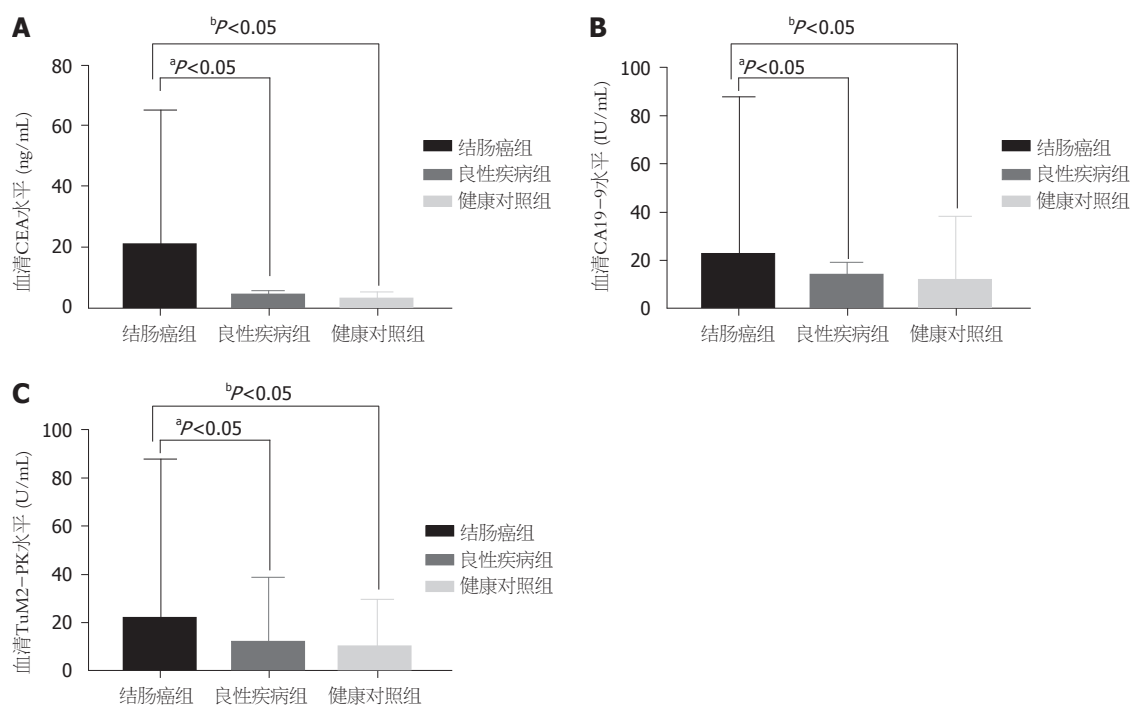


图1 结肠癌组与良性疾病组、健康对照组的血清CEA、CA19-9和TuM2-PK比较. A: 三组血清CEA水平比较; B: 三组血清CA19-9水平比较; C: 三组血清TuM2-PK水平比较. 与良性疾病组比较, $^aP<0.05$; 与健康对照组比较, $^bP<0.05$. CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

证实者; (2)良性疾病组经病理诊断为慢性肠炎、结肠息肉及肠易激综合征等者; (3)健康对照组无结直肠病理学改变和临床症状; (4)临床资料完整. 排除标准: (1)合并心肝肾等实质器官严重功能障碍者; (2)其他恶性肿瘤者; (3)严重感染性疾病者. 结肠癌组中, 男:女比例为49:31, 年龄54-72岁, 平均为(68.5±4.7)岁, 体质指数(body mass index, BMI)(18-27) kg/m², 平均(22.62±2.28) kg/m²; 良性疾病组中, 男:女比例为47:28, 年龄(54-72)岁, 平均(68.1±4.5)岁, BMI: (17-27) kg/m², 平均(22.51±2.36) kg/m²; 健康对照组中, 男:女比例为53:37, 年龄(53-78)岁, 平均(67.2±4.6)岁, BMI: (18-28) kg/m², 平均(22.80±2.02) kg/m². 三组患者性别、年龄及BMI等差异无统计学意义, 具有可比性.

1.2 方法 采集受试者晨空腹肘中静脉血3 mL, 室温下静置20 min, 离心处理, 取出上清液, 低温保存待测. CA19-9、CEA的测定采用雅培全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂, 每日质控均符合要求. 血清M2-PK采用ELISA法检测(试剂盒供自苏州卡尔文公司), 批内和批间变异系数(coefficient of variation, CV)均控制在10%以内. CA19-9水平参考范围为0-37 U/mL; CEA水平为0-5 ng/mL; M2-PK的水平为0-15 U/L.

统计学处理 本研究采用SPSS 22.0进行分析. 血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK水平呈偏态分布, 以中位数和四分位数间距[M(P25, P75)]表示, 采用Kruskal-Wallis H秩和检验; 血清肿瘤标志物与M2-PK对结直

肠癌的诊断性能采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线评估, 曲线下面积(area under curve, AUC)0.7-0.9时有一定准确性, >0.9准确性较高. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平比较 单因素方差分析结果显示, 三组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK差异具有统计学意义($P<0.05$); 且结肠癌组血清CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平均明显高于良性疾病组及对照组($P<0.05$), 表1, 图1.

2.2 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK对结直肠癌的诊断效能 ROC结果显示, 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC分别为0.72、0.69、0.85, 以ROC曲线靠左上方约登指数的最大切点作为最佳临界值(CEA为7.32 ng/mL, CA19-9为38.26 IU/mL, TuM2-PK为25.83 U/mL), 该点预测敏感度TuM2-PK最高, 表2.

2.3 血清CA19-9、CEA和M2-PK联合诊断效率分析 CEA+CA19-9+TuM2-PK三者联合检测方案的灵敏度高于其他组合, 差异有统计学意义($P<0.05$). CEA+CA19-9+TuM2-PK联合检测方案和特异度和准确度与其他组合对比, 差异无统计学意义, 表3.

3 讨论

结直肠癌早期症状无特异性, 随疾病进展, 便血、腹

表 1 各组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平比较 [M(P25, P75)]

组别	n	CEA(ng/mL)	CA19-9(IU/mL)	TuM2-PK(U/mL)
结肠癌组	80	20.83(5.43-65.56) ^{ab}	22.83(7.02-87.65) ^{ab}	21.85(7.45-89.31) ^{ab}
良性疾病组	75	4.35(1.43-5.51)	14.24(8.15-19.42)	11.61(10.21-38.74)
健康对照组	90	3.06(0.14-5.17)	12.62(5.68-17.24)	9.08(12.21-29.62)
χ^2		45.712	8.753	19.662
P		0.000	0.012	0.000

与良性疾病组比较, ^aP<0.05; 与健康对照组比较, ^bP<0.05. CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

表 2 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK对结直肠癌的诊断效能

标志物	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	Cut-off值
CEA	71.25(57/80)	84.85(140/165)	0.72(0.64-0.82)	7.32 ng/mL
CA19-9	60.00(48/80)	90.30(149/165)	0.69(0.56-0.78)	38.26 IU/mL
TuM2-PK	73.75(59/80)	86.06(142/165)	0.85(0.73-0.90)	25.83 U/mL

CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

表 3 血清CA19-9、CEA和M2-PK联合诊断效率分析

标志物组合模式	灵敏度	特异度	准确度
CEA+CA19-9	76.25(61/80) ^a	84.85(140/165)	82.04(201/245)
CEA+TuM2-PK	78.75(63/80) ^a	84.85(140/165)	82.86(203/245)
CA19-9+TuM2-PK	73.75(59/80) ^a	86.06(142/165)	82.04(201/245)
CEA + CA19-9+TuM2-PK	90.00(72/80)	84.85(140/165)	86.53(212/245)

与CEA+CA19-9+TuM2-PK联合检测比较, ^aP<0.05. CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

泻、消瘦等临床症状逐渐显现,可严重影响患者的健康^[8].既往研究中,肿瘤标志物检测对CRC的诊断已得到临床证实.CA19-9、CEA均为常见肿瘤标志物,其中CA19-9为低聚糖相关抗原,其在消化道肿瘤中的特异性较好,且表达水平与肿瘤组织的类型、肿瘤大小、浸润程度及转移等密切相关;而CEA为糖蛋白,主要存在于肿瘤细胞表面,可随肿瘤的发生而进入淋巴及血液循环系统中^[9,10].已有研究指出,CEA在消化道肿瘤中表达显著升高,且与淋巴转移及肿瘤细胞的侵袭有关,可作为肿瘤患者预后预测的辅助指标^[11].本研究中,血清CA19-9及CEA水平在CRC患者中显著升高,但检测CRC的灵敏度均较低,提示肿瘤标志物单项检测诊断价值不高.

丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是参与糖酵解的关键酶, M2-PK为其的亚型一种.临床资料显示, M2-PK含二聚体及四聚体两种形式,其中二聚体形式的活性低,主要参与碳水化合物的合成;而二聚体活性高,可参与糖无氧酵解能量代谢,因此在正常细胞中, M2-PK主要以二聚体形式,而在肿瘤细胞中以四聚体形式存在^[12,13].

且有研究指出,肿瘤细胞中TuM2-PK与磷酸烯醇式丙酮酸的亲和力显著低于四聚体PK,因此糖酵解过程受阻,致使中间产物大量堆积,进一步加快肿瘤细胞的增殖^[14].本研究中,直肠癌组患者血清TuM2-PK水平显著高于良性组及健康对照组,该结果与杨刚^[15]等研究的结果具有一致性.据文献报道,在代谢过程中削弱M2-PK的表现可有效调节癌细胞过度的有氧糖酵解,促使癌细胞的摄糖速率及乳酸的产量均降低,抑制癌细胞的增长速率^[16].该结果提示, M2-PK在癌细胞的生长与代谢中具有重要作用,故对M2-PK进行调控,可进一步调节肿瘤细胞的代谢异常问题.另有研究者检测胃癌中M2-PK的浓度发现,癌组织中M2-PK浓度与患者的存活率呈显著负相关.近年来,有研究以M2-PK作为癌症检测的生物指标进行研究发现,息肉、腺瘤、癌变腺瘤及结直肠癌等中皆可检测到M2-PK,且其浓度可随恶性程度的升高而升高,因此诊断的敏感性较高,可作为非侵入性生物指标,对息肉、腺瘤、癌变腺瘤及结直肠癌等疾病的诊断具有一定的价值^[17].另有研究者分析结直肠癌患者血浆中

M2-PK浓度与预后的关系显示, M2-PK浓度与癌细胞恶性程度及远处转移均呈正相关^[18]。王俊伟等^[19]研究人员亦指出, 血浆中M2-PK浓度可作为结直肠癌患者的预后监测指标, 其中血浆中M2-PK浓度高于20 U/mL, 提示预后不良。以上结果均证实M2-PK不仅对结直肠癌患者具有较高的诊断价值, 且可作为其预后的检测指标。本研究发现, ROC结果显示, 血清TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC为0.85, 敏感度及特异度分别为73.75%、86.06%, 高于CA19-9及CEA单项检测。提示血清TuM2-PK对结直肠癌的筛查价值较好。

肿瘤标志物单项检测的灵敏度较低, 其造成的误诊率及漏诊率均较高, 而联合检测可有效弥补这一缺陷。本研究中, CEA、CA19-9、TuM2-PK联合检测的敏感度均高于单项检测结果, 且三项联合筛查结直肠癌的敏感度显著高于两两联合及单项检测, 该结果与荆卫娟^[20]的研究结果相符, 具有一致性。提示联合诊断价值更高, 对临床误诊率及漏诊率的降低具有重要作用。

4 结论

综上所述, 血清肿瘤标志物联合M2-PK检测可有效提高结直肠癌诊断的灵敏度, 对于结直肠癌的早期筛查具有重要作用。本研究不足之处为单中心研究且样本量较少, 因此仍需进一步行多中心、大样本进行研究验证。

文章亮点

实验背景

随医疗技术的进步, 结直肠癌患者的5年生存率虽有所提高, 但仍有50%以上的患者因为病情进展而死亡, 而早期筛查及诊断可提高结直肠癌患者的生存时间, 改善其预后。肿瘤标志物异常在早期结直肠癌的检出中具有一定价值, 受限于肿瘤标志物分泌部位的广泛性, 单一指标检测价值不高。

实验动机

临床上肿瘤标志物对结直肠癌诊断的敏感度及特异度价值不一, 且单项肿瘤标志物的诊断价值较低, 为进一步提高结直肠癌的早期筛查及诊断, 探讨肿瘤标志物联合M2-PK对结直肠癌的早期筛查具有一定意义。

实验目标

分析结直肠癌患者的血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)水平及单项检测的灵敏度、特异度, 在此基础上分析两两联合及三项联合的诊断价值, 以期对结直

肠癌的早期筛查及诊断提供更多数据支持。

实验方法

选取2018-01-01/2020-10-10本院就诊的80例结直肠癌患者为结直肠癌组, 同期本院就诊的结直肠良性疾病患者75例为良性疾病组, 另选取同期健康体检者90例为健康对照组。比较三组血清CA19-9、CEA及M2-PK水平差异, 并分析血清CA19-9、CEA及M2-PK对结直肠癌的筛查价值。

实验结果

结直肠癌组血清CEA、CA19-9和TuM2-PK水平均明显高于良性疾病组及对照组($P<0.05$)。且血清CEA、CA19-9和TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC分别为0.72、0.69、0.85, 但三者联合诊断的灵敏度为90%, 均高于其他组合及单项检测。

实验结论

结直肠癌患者血清CEA、CA19-9和TuM2-PK水平均较高, 三者联合检测的诊断价值更高, 可为结直肠癌的早期预测及诊断提供参考。

展望前景

本研究中血清CEA、CA19-9、TuM2-PK联合检测虽可为结直肠癌的早期预测及诊断提供数据支持, 但本研究为单中心研究且样本量较少, 因此仍需进一步行多中心、大样本进行研究验证。

5 参考文献

- Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, Burke CA, Gupta S, Lieberman D, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159: 1916-1934.e2 [PMID: 33159840 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.050]
- 王世焄, 胡欢, 王亚运, 张勇, 郑鹏飞, 程志斌. 术前炎症相关标志物对结直肠癌诊断及预后的价值. *中国普外基础与临床杂志* 2019; 26: 1248-1252 [DOI: 10.7507/1007-9424.201903026]
- Manceau C, Fromont-Hankard G, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Bajot AS, Gautier JR, Soulié M, Loison G, Salin A, Tollon C, Malavaud B, Roumiguié M, Ploussard G. The prognostic value of high-grade prostate cancer pattern on MRI-targeted biopsies: predictors for downgrading and importance of concomitant systematic biopsies. *World J Urol* 2021; 39: 3315-3321 [PMID: 33609168 DOI: 10.1007/s00345-021-03631-7]
- 吕智豪, 刘华熙, 郭昌, 梁裕琪, 李慧璇, 文彬, 胡丰良. 联合检测肿瘤标志物与炎症指标对结直肠癌的诊断价值. *中国现代医学杂志* 2020; 30: 56-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.01.011]
- 曹星月, 吴亚, 徐婷, 邓红艳, 杭菁, 王剑翔, 李霄, 姚青, 戎荣, 沈美萍, 关海霞, 武晓泓. 细针穿刺标本M2型丙酮酸激酶基因检测诊断甲状腺乳头状癌的价值. *中华内分泌代谢杂志* 2019; 35: 276-281 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.04.002]
- 姚海云, 刘伦琴. 血清CA125、G-17和血浆D-D、M2-PK四者联合检测在胃癌早期诊断的价值分析. *现代医学* 2019; 47: 179-182

- [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.016]
- 7 国家卫生和计划生育委员会《中国结直肠癌诊疗规范(年版)》专家组. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华临床医师杂志(电子版) 2018; 12: 3-23 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2018.01.003]
 - 8 Zhang L, Zhang H, Huang Y, Xi X, Sun Y. Expression of immune cell markers and tumor markers in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 969-974 [PMID: 32518078 DOI: 10.1136/ijgc-2020-001254]
 - 9 张月, 韩振国. 循环肿瘤细胞和血清肿瘤标志物联合检测对结直肠癌术后复发或转移的预测价值. 中国药物与临床 2019; 19: 390-391 [DOI: 10.11655/zgywylc2019.03.020]
 - 10 Wang P, Li C, Ma X, Gai X. Clinical significance of the combined measurement of serum B7-H1 and interleukin-10 in colorectal cancer patients. *Medicine* 2020; 99: 20044 [DOI: 10.1097/MD.00000000000020044]
 - 11 朱攀, 雷蜜, 高波. 肿瘤标志物及血管新生因子与结直肠癌患者临床分期及肿瘤转移相关. 基础医学与临床 2019; 39: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2019.01.015]
 - 12 马晨曦, 关旭, 王松, 刘正, 姜争, 王锡山. 粪便DNA检测技术在结直肠癌筛查中的应用现状及展望. 中华胃肠外科杂志 2019; 22: 491-494 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.018]
 - 13 翁映玲. 血清TuM2-PK、TK1、HER-2表达水平对直肠癌的诊断价值. 河南医学研究 2018; 27: 1795-1797 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.10.026]
 - 14 叶寅寅, 江蕾, 丁昊, 杨俊伟. M2型丙酮酸激酶参与成纤维细胞激活及增殖诱导的肾间质纤维化的研究进展. 中华肾脏病杂志 2019; 35: 795-800 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.10.013]
 - 15 杨刚, 唐丽娟. 血清TuM2-PK、CEA、CA19-9和CA72-4对结肠癌的筛查价值. 检验医学与临床 2017; 14: 35-36+39 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.01.012]
 - 16 马欢, 芦东徽, 徐滨, 徐明静, 胡勇, 潘跃银. 肝癌组织中PKM2表达及与放疗敏感性的关系. 临床与实验病理学杂志 2020; 36: 192-194 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2020.02.015]
 - 17 杜宇, 阳振曦, 苏建荣. 胶体金法粪便检测TU M2PK在结直肠癌诊断中的价值. 空军医学杂志 2019; 35: 229-232 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2019.03.015]
 - 18 王金, 赵一洁, 尚培中, 孙永杰, 贾国洪, 李晓武. 胆管癌患者血清肿瘤型M2丙酮酸激酶水平变化及临床意义. 中国普通外科杂志 2020; 29: 220-227 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.014]
 - 19 王俊伟, 金心富, 卢凯. 腹腔镜切除术配合FOLFOX4新辅助化疗对直肠癌患者血清FAS、Tu M2-PK及T细胞亚群的影响. 临床和实验医学杂志 2019; 18: 981-985 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.09.026]
 - 20 荆卫娟, 任传路, 丁磊, 王海刚, 丁莉莉. 血清TuM2-PK、TSGF与CEA、CA19-9、CA242联合检测在结肠癌诊断中的临床价值. 标记免疫分析与临床 2015; 22: 1121-1124 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.11.015]

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。

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*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

