

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 2 月 8 日 第 30 卷 第 3 期 (Volume 30 Number 3)



3 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 119 肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵
李小雅, 谭周进

基础研究

- 128 基于GEO数据库对胆管癌潜在分子靶点的筛选及生物信息学分析
于珍, 吴静, 张磊, 刘树业

文献综述

- 136 非酒精性脂肪性肝病在心血管疾病发生发展中的作用
陶政宇, 曾静
- 140 血管介入在肝硬化脾功能亢进中的应用研究进展
陈雪玲, 姚欣, 杨国栋, 秦建平
- 147 肠道菌群与肝癌免疫治疗的研究进展
张鑫, 梁斌

临床实践

- 152 乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型的构建: 一项病例对照研究
荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘澎, 高海德
- 158 CT严重指数、超声造影联合血清降钙素原评估AP疗效
胡细新, 梅桂丽

病例报告

- 164 巴塞罗那C期巨大肝癌成功转化治疗后行根治性切除一例
严翔, 郑伟, 陈思攀, 张智勇, 杜立学

消 息

- 146 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
163 《世界华人消化杂志》栏目设置
168 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

滕莉, 副主任护师, 武汉市中心医院, 从事胃肠外科工作近20年, 擅长胃肠道相关疾病的护理、造口伤口专科护理. 参与省市级科研项目5项, 其中主持一项省级科研项目获武汉市科技局三等奖, 湖北省护理科研二等奖, 发表中华系列论文4篇, 核心期刊7篇, 统计源期刊3篇, SCI论文1篇, 参编书籍1部, 共承办国家级、省市级继续教育项目6项. 发明专利4项, 其中一项获第四届武汉发明创新大赛优秀奖.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 30 Number 3 February 8, 2022

EDITORIAL

- 119 Modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome
Li XY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 128 Potential molecular target screening and bioinformatics analysis of cholangiocarcinoma based on GEO database
Yu Z, Wu J, Zhang L, Liu SY

REVIEW

- 136 Role of non-alcoholic fatty liver disease in development of cardiovascular disease
Tao ZY, Zeng J
- 140 Applications of vascular interventions in hypersplenism in liver cirrhosis
Chen XL, Yao X, Yang GD, Qin JP
- 147 Advances in understanding role of gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma
Zhang X, Liang B

CLINICAL PRACTICE

- 152 Prediction model of high risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B: A case-control study
Rong YM, Zhang HW, Zhang JH, Liu P, Gao HD
- 158 Contrast-enhanced ultrasound combined with serum procalcitonin for evaluating therapeutic efficacy for acute pancreatitis
Hu XX, Mei GL

CASE REPORT

- 164 Successful conversion therapy and radical resection for huge Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma: A case report
Yan X, Zheng W, Chen SP, Zhang ZY, Du LX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 3 February 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li Teng, Associate Professor of Nursing, The Central Hospital of Wuhan, No. 26 Shengli Street, Jiangnan District, Wuhan 430013, Hubei Province, China. 1240818239@qq.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2022

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

© 2022 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.

肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵

李小雅, 谭周进

李小雅, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

李小雅, 博士研究生, 研究方向方剂配伍疗效的微生物学机理研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, NO.81874460.

作者贡献分布: 本论文由李小雅负责文献查阅及文献综述写作; 谭周进负责论文选题, 修改及审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2021-12-23

修回日期: 2022-01-13

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome

Xiao-Ya Li, Zhou-Jin Tan

Xiao-Ya Li, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-12-23

Revised: 2022-01-13

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract

Kidney-Yang deficiency syndrome, a common traditional

Chinese medicine syndrome of diarrhea, has a complex pathogenesis. This paper explores the mechanisms of the development of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome from three aspects: Gut flora, signaling pathway, and molecules related to the "kidney-gut axis", and tries to identify biomarkers for diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome. It is of great significance to reveal the modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome, which can promote the subsequent clinical targeted therapy.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome; Gut flora; Signaling pathway; Kidney-gut axis; Modern biological connotation

Citation: Li XY, Tan ZJ. Modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 119-127

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/119.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.119>

摘要

肾阳亏虚证作为泄泻常见中医证型, 其发病机制较为复杂. 本文从肠道菌群、信号通路、“肾-肠轴”相关分子三个层面探究肾阳亏虚证泄泻发生发展的作用机制, 寻找肾阳亏虚证泄泻的生物标记物, 对揭示肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵以及推进后续临床的靶向治疗具有重要意义.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肾阳亏虚证泄泻; 肠道菌群; 信号通路; 肾-肠轴;

核心提要: 从肠道菌群、信号通路、“肾-肠轴”相关分子角度阐述肾阳亏虚证泄泻发生的机制, 揭示肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵。

文献来源: 李小雅, 谭周进. 肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 119-127

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/119.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.119>

0 引言

随着现代生活节奏的加快、工作压力的加重以及生活习惯的改变, 泄泻的发病率日益增长, 泄泻过程中常伴随其他疾病的发生影响人们生活质量, 给国家和社会带来巨大经济负担。中西医结合作为我国医疗卫生的特色行业, 在疾病治疗过程中获得重要成绩。病证结合是中西医结合中常见诊疗模式, 继承并创新了传统医学模式和现代医学模式^[1]。在病证结合基础之上融合现代生物学、生物信息学等方法, 对于中医辨证客观化和规范化发展具有重要价值。此外, 有助于中医证候宏观和微观病理生理机制的阐释, 促进中西医结合辨证论治的水平和临床疗效的提高^[2]。本文将通过从肠道菌群、信号通路、“肾-肠轴”相关分子角度整理归纳影响肾阳亏虚证泄泻的作用因素, 揭示肾阳亏虚证泄泻存在机制, 探究肾阳亏虚证泄泻现代生物学本质, 有助于发现肾阳亏虚证泄泻的生物标记物, 为后续肾阳亏虚证泄泻的临床诊治提供理论依据。

1 肠道菌群影响肾阳亏虚证泄泻的发生发展

1.1 肠道菌群与肾阳亏虚证泄泻关系密切 人体是以五脏为中心, 联络六腑、奇恒之腑及其他组织器官而构成的一个有机整体。肠道微生态在长期进化过程中, 经过个体的适应和自然的选择, 形成了一个不同种类菌群之间, 菌群与宿主之间, 菌群、宿主与环境之间对立统一的完整系统^[3]。中医“肾肠相合”理论的提出从多维度阐释了两者在人体生命规律中的相似性, 为今后多种疾病的防治提供了新思路。研究表明^[4], 肠道菌群在泄泻发生中起重要作用, 体内某些特定菌群的变化可能成为影响某些疾病的主要原因。不同中医证型泄泻的疾病本质存在差异, 因此其肠道菌群也会有所不同。张晨阳等^[5]发现 *Paraprevotella*, *Streptococcus*, *Epulopiscium*, *Sutterella* 等细菌对脾胃虚弱证泄泻有明显的干预作用。食滞胃脘证泄泻小鼠肠道中脱硫弧菌、拟杆菌、普雷沃氏菌、沙特菌属等细菌变化较为明显^[6]。肠道湿热证泄泻模型组小鼠肠道乳杆菌数量高于正常组, 肠杆菌及双歧杆菌数

量则低于正常组^[4]。陈志敏等^[7]发现脾肾阳虚泄泻大鼠肠道中长双歧杆菌、乳酸杆菌水平降低, 大肠埃希菌、粪肠球菌明显升高, 提示这些菌属可能参与并影响脾肾阳虚泄泻的发生发展。在脾肾阳虚腹泄型肠易激综合征 (irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D) 患者体内也出现了肠道菌群紊乱, 其乳酸杆菌、双歧杆菌含量降低, 大肠杆菌、肠球菌含量升高^[8]。肾阳亏虚证泄泻与肠道菌群失调双向影响。肠道菌群紊乱, 肠上皮细胞间的紧密连接下降, 肠黏膜通透性增加, 菌群代谢性内毒素进入血液, 激活局部和全身免疫反应, 这也是肾阳亏虚证泄泻患者处于微炎症状态的重要原因之一^[9]。故肾阳亏虚证泄泻常常伴随着肠道菌群失调, 而菌群紊乱又会进一步加重肾阳亏虚证泄泻。可见, 肾阳亏虚和菌群失调体现的是泄泻不同层面的病机和病理变化, 肠道菌群失调是肾阳亏虚证泄泻发生的重要机制。深入研究证候表型与肠道微生态的相关性, 分析肾阳亏虚证泄泻发生过程中肠道菌群的变化, 有利于阐明其发病机制, 加速肾阳亏虚证泄泻肠道菌群靶向调节作用。

1.2 肠道菌群代谢产物调节肾阳亏虚证泄泻 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为宿主-肠道微生物相互作用的重要体现, 有效阐释机体整体代谢功能及肠道健康状态, SCFAs含量变化也被描述为泄泻诊断的特征性生物标志物, 它可通过改善肠道炎症反应, 维护肠黏膜屏障功能, 调节肠道菌群平衡影响肾阳亏虚证泄泻^[10]。研究发现^[11], 肾阳亏虚证泄泻发生会诱发肠黏膜上皮屏障破坏, 使得机体出现肠道免疫功能损伤及低度炎症的表现, 炎症反应促进肠道菌群失调, 菌群失调反向诱导炎症反应, 如此循环。SCFAs激活G蛋白偶联受体、抑制组蛋白去乙酰化酶, 发挥肠道免疫调节功能^[12]。诸如乙酸和丙酸诱导T细胞分化为调节性T细胞(regulatory T lymphocyte, Treg), 丁酸激活GPCRs途径活化结肠内巨噬细胞发挥免疫调节功能。一方面, SCFAs在提供菌群自身生长所需能量的同时, 通过降低肠道内pH值, 改善肠道微环境使其更适宜有益菌生存, 抑制有害菌繁殖, 调节肠道菌群结构^[13]。另一方面, 它在抵御病原体的侵入过程中, 保护肠黏膜化学屏障(促进黏蛋白、抗菌肽、免疫球蛋白A分泌)及机械屏障(上调紧密连接蛋白1、闭合蛋白表达), 维持菌群平衡^[14]。另外, 它能够调节肠上皮细胞的增殖基因和凋亡基因, 维持肠黏膜形态^[15]。因此, SCFAs在肾阳亏虚证泄泻的发生过程扮演积极作用, 维持体内SCFAs水平正常对于控制肾阳亏虚证泄泻的发生具有重要意义。

作为菌群的另一种代谢产物胆汁酸和菌群之间存在双向调节关系, 它可通过与菌群的相互调节改善肾阳亏虚证泄泻出现的有害菌增长以及肠道蠕动加快的现

象. 这也是胆汁酸在肾阳亏虚证泄泻发生发展中扮演重要角色的原因. 主要表现在肠道菌群能影响胆汁酸的转化与结合. 例如双歧杆菌、乳酸杆菌、梭菌属等肠道细菌产生的胆汁盐水解酶催化解离甘氨酸与牛磺酸之间的酰胺键, 使结合型胆汁酸转变为游离型胆汁酸^[16]. 拟杆菌属、埃希菌属、优杆菌属、乳杆菌属等可将初级胆汁酸转变为次级胆汁酸^[17]. 学者们在分析胆汁酸增加的IBS-D患者与胆汁酸减少的IBS-D患者粪便中菌群差异时, 明确提示梭菌属参与IBS-D胆汁酸分泌增加过程, 证实了其在胆汁酸代谢中的重要性^[18]. 另外, 胆汁酸对肠道菌群有直接的抗菌作用, 脱氧胆酸能够显著抑制肠道乳酸杆菌、产气荚膜梭菌、双歧杆菌及脆弱拟杆菌等肠道细菌繁殖^[19]. 故胆汁酸与肠道菌群之间形成了一种双向调控关系, 肠道菌群紊乱容易造成体内胆汁酸稳态失衡. 胆汁酸稳态失衡, 使其大量积聚于肠中, 导致结肠蠕动增快, 从而发生泄泻. 由于大部分胆汁酸通过粪便排出, 体内反馈机制会促进胆汁酸分泌, 形成恶性循环^[20]. 脾肾阳虚IBS-D大鼠菌群紊乱的同时伴随胆汁酸吸收障碍^[21]. 在IBS-D患者中会出现合并胆汁酸吸收不良的现象^[22]. 可见, 胆汁酸间接参与肾阳亏虚证泄泻的发生过程, 保护体内胆汁酸代谢功能有利于控制肾阳亏虚证泄泻的发生.

2 信号通路调控肾阳亏虚证泄泻中的发生发展

信号通路作为连接分子与疾病的桥梁, 直接或间接参与疾病进程. 近年来, 信号通路成为肾阳亏虚证泄泻的研究热点, 从不同角度影响肾阳亏虚证泄泻的发生发展, 故探究不同信号通路调控肾阳亏虚证泄泻至关重要.

2.1 胆汁酸相关信号通路 法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)及G蛋白偶联胆汁酸受体5(takeda G protein receptor, TGR5)胆汁酸相关信号通路在肠黏膜屏障功能、肠道炎症状态、肠道动力等方面影响肾阳亏虚证泄泻.

2.1.1 FXR通路: FXR为胆汁酸的核受体, 在肝脏、肠道、肾上腺等组织中表达. FXR通路对肠道内胆汁酸含量的调控主要通过抑制胆汁酸源头合成以及激活胆汁酸在回肠的重吸收两个方面实现. 其中FXR通路通过抑制肝脏内小异源二聚体伴侣削弱胆固醇7 α -羟化酶表达, 或通过促进肠道内纤维细胞生长因子19分泌, 激活纤维细胞生长因子4, 减少胆固醇7 α -羟化酶表达, 控制肝脏胆汁酸合成, 维持机体胆汁酸代谢平衡^[23]. 另外, FXR通路能够激活回肠末端Na/胆汁酸转运体, 增加胆汁酸的重吸收量^[24]. 研究发现^[19], IBS-D患者胆汁酸代谢紊乱与其通路信号传导异常密不可分. 杨保伟等^[25]发现IBS-D患者肠黏膜FXR阳性表达率较低, 且与其病情严

重程度密切相关. 在对比临床中健康人和IBS-D患者肠道胆汁酸含量时发现^[26], 患者肠道胆汁酸合成明显增加, 这主要涉及纤维细胞生长因子19表达受到抑制. 同样, FXR通路参与抑制肠道炎症发生和保护肠黏膜屏障过程. 在FXR缺失小鼠肠道中白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6含量明显高于野生小鼠, 且紧密连接蛋白含量降低^[27]. 该通路激活血管生成素1、碳酸酐酶12、一氧化氮合成酶等基因诱导肠上皮细胞产生抗菌肽并且调控肠道酸碱环境保护肠道酸碱平衡, 抑制肠道细菌过度增长, 维持肠腔正常的生理状态和肠道菌群稳态, 由此对肾阳亏虚证泄泻产生治疗和保护作用^[28]. 故FXR通路通过调控体内胆汁酸稳态, 平衡肠道微环境, 积极控制肾阳亏虚证泄泻发生.

2.1.2 TGR5通路: TGR5是一种胆汁酸特异性G蛋白偶联受体, 在肠神经元、结肠嗜铬细胞、结肠L细胞上均有表达. 研究发现^[29], IBS-D患者结肠黏膜TGR5的表达水平显著高于健康人, 提示IBS-D患者中肠道胆汁酸的代谢异常可能影响结肠黏膜TGR5的表达. 此外, 和野生型小鼠相比, TGR5^{-/-}小鼠体内胆汁酸对结肠收缩无促进作用, 结肠传输时间明显增加, 排便频率及粪便含水量减少, 表明TGR5对于促进结肠动力作用明显. 随后, 经证实胆汁酸促进结肠收缩的机制在于通过结合TGR5刺激5-羟色胺的释放. 而肾阳亏虚证泄泻存在5-羟色胺含量异常^[30]. 武志娟等发现^[31], 脾肾阳虚IBS-D大鼠血清中5-羟色胺含量明显升高, 导致肠道蠕动、分泌增加, 从而出现腹泻和稀便的现象. 故胆汁酸含量和及TGR5受体表达存在异常可能是导致肾阳亏虚证泄泻发生的原因之一.

2.2 氨基酸相关通路 目前, 以甲硫氨酸(methionine, Met)、色氨酸(tryptophan, TRP)为主的氨基酸通路通过参与能量代谢、调节肠屏障功能、改善胃肠蠕动影响肾阳亏虚证泄泻.

2.2.1 Met通路: Met是人体的必需氨基酸. 它经转化后形成琥珀酰CoA进入三羧酸循环, 间接参与机体供能过程^[32]. 王均衡等^[33]发现阳虚质人群粪便中Met含量较平和质人群明显减少, 提示阳虚体质人群存在机体能量供应不足. 肾阳亏虚证泄泻由于脾胃运化功能失职, 受纳腐熟水谷输布精微过程受挫, 对食物消化、吸收能力减弱, 难以满足机体对蛋白质氨基酸的需求, 常常出现畏寒、怕冷、四肢不温的症状. 另一方面, Met一碳代谢物S-腺苷甲硫氨酸能够维持肠黏膜屏障的完整性^[34]. 在仔猪饲料中添加Met会使肠道中闭合蛋白-3显著增加^[35,36]. 另外, 饲料添加L-Met也可增加仔猪肠上皮细胞跨膜电阻值, 提示Met能够很好的保护仔猪肠黏膜屏障功能. 而肠黏膜屏障损伤是肾阳亏虚证泄

泻重要生理病理基础. 可见, Met通路介导能量供给正常及肠黏膜屏障功能对于改善肾阳亏虚证泄泻至关重要.

2.2.2 TRP通路: TRP及其代谢产物在调控肠道免疫耐受、维持肠道微生物稳态及抑制炎症中发挥关键作用. TRP摄入不足会引起肠道炎症和泄泻发生, 并伴随肠道结构破坏、肠道菌群紊乱及免疫调控失衡^[37]. TRP在体内主要通过犬尿氨酸及5-羟色胺通路两条途径完成分解代谢. 膳食中约小部分TRP经羟化和脱羧作用产生5-羟色胺. 5-羟色胺作为胃肠道中的信号分子在调节胃肠运动、收缩等方面效果明显^[38]. 张庆伟等^[39]发现脾肾亏虚IBS-D患者血清中5-羟色胺含量较对照组明显升高, 提示脾肾阳虚IBS-D发生与5-羟色胺表达相关. 而膳食中大部分 TRP沿犬尿氨酸通路在色氨酸2,3-双加氧酶和吲哚胺2,3双加氧酶作用下生成犬尿氨酸^[40]. 除了以上两条代谢通路外, 部分TRP激活mTOR发挥生物学功能. Osawa等^[41]证实激活后的mTOR促进肠道上皮细胞分泌 β -防御素. 同样, 犬尿氨酸也可通过调控免疫细胞释放白介素-17、白介素-22, 促进上皮细胞分泌 β -防御素^[42]. 动物实验也发现脾肾阳虚IBS-D发生与结肠组织中 β -防御素-2蛋白及其mRNA高水平表达相关^[43]. 可见, TRP通过调控犬尿氨酸及5-羟色胺代谢通路直接或间接影响肾阳亏虚证泄泻.

2.3 G蛋白偶联环腺苷酸-环腺苷酸依赖性蛋白激酶通路 G蛋白偶联环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, c AMP)-环腺苷酸依赖性蛋白激酶(protein kinase A, PKA)通路通过调控肠道水液代谢平衡影响肾阳亏虚证泄泻. c AMP-PKA通路在细胞外信号分子刺激下激活腺苷酸环化酶, 诱导胞内c AMP增加, 加速效应物蛋白激酶A升高, 参与各种细胞生理活动^[44]. 水通道蛋白(aquaporins, AQP)作为一种能够调节水平衡的膜蛋白, 广泛存在于肠道中. 当受到外界刺激时, AQP含量增加或减少, 对于促进或抑制肠道水液代谢具有重要作用. 肾阳亏虚证泄泻出现粪便含水量升高、排便次数增加等症状主要是由于肠道水液代谢不平衡有关, 其中AQP参与其中. 脾肾阳虚IBS-D大鼠出现排便次数增加、粪便稀软、肛周污秽等现象, 结肠组织中AQP8含量降低, 提示AQP8在脾肾阳虚IBS-D发病中作用明显^[31]. 研究发现^[45], c AMP-PKA信号通路参与了AQP的调控, 其作用机制体现在c AMP酶被激活后, 胞内c AMP含量激增, 磷酸化活化AQP, 导致细胞膜对水液通透性增加. 可见, c AMP-PKA介导AQP表达异常在肾阳亏虚证泄泻病理生理过程中起关键作用.

2.4 Toll样受体4/髓样分化因子88/核因子 κ B通路 Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid

differentiation factor 88, MyD88)/核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路在肾阳亏虚证泄泻调控炎症反应中起重要作用. 研究证实^[46], IBS-D发病与肠黏膜低度炎症反应密切相关, 这可能是由于TLR4/MyD88/NF- κ B通路破坏促炎细胞因子与抗炎细胞因子的平衡而发生. TLR4/MyD88/NF- κ B通路可以诱导下游炎症反应因子基因转录和翻译, 释放如白介素-1 β 、肿瘤坏死因子 α 、白介素-6等入血, 导致IBS-D患者肠道炎症反应增加^[47]. 牛冰玉等^[48]研究显示, 脾肾阳虚IBS-D患者肠黏膜TLR4和NF- κ B蛋白含量升高, 血清中MyD88、炎症细胞因子白介素-1 β 及白介素-6分泌水平显著升高, 提示脾肾阳虚IBS-D经过TLR4/MyD88/NF- κ B通路导致炎症因子的失衡, 进而造成脾肾阳虚IBS-D的发生发展. 因此, 平衡TLR4/MyD88/NF- κ B通路, 抑制机体炎症反应发生, 对于肾阳亏虚证泄泻发生发展尤为重要.

2.5 NF- κ B/Notch 1通路 研究发现^[49], NF- κ B/Notch1信号通路在肾阳亏虚证泄泻发病过程中调节肠黏膜通透性, 是影响肠道紧密连接蛋白的重要细胞因子, 主要体现在调控肠道干细胞分化成杯状细胞的过程中. 该通路异常表达不仅加速转录因子Hes-1含量, 同时明显抑制ATOH1, 这样肠道干细胞分化成杯状细胞过程受阻, 肠黏膜屏障功能降低, 影响肠道正常紧密连接功能. 陈贤家等^[50]发现IBS-D大鼠结肠组织NF- κ B、Notch1 mRNA和蛋白水平较正常组明显增加, 同时促进血清中肿瘤坏死因子 α 、白介素-2、二胺氧化酶表达, 提示IBS-D激活了NF- κ B/Notch1通路, 引起大鼠肠黏膜屏障受损. 可见, 维持NF- κ B/Notch 1通路正常传递将成为肾阳亏虚证泄泻诊断治疗研发的关键作用靶点.

2.6 p38丝裂原活化蛋白激酶通路 p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路是MAPK家族中重要传导路径, 对胃肠动力功能紊乱和炎症反应异常具有高敏感性^[51]. 生理状态下, 低活性的p38 MAPK可被多种细胞因子激活, 活化后的p38 MAPK刺激下游多种酶及转录因子表达, 加速炎症因子释放. 炎症因子释放对细胞又形成新的干扰, 导致机体出现MAPK信号通路再次激活的现象, 由此形成正反馈调节, 最终炎症因子过量表达. 过量的炎症因子不仅促进肠道炎症和肠黏膜屏障损伤, 还可引起肠道运动功能紊乱. 因此, 保护机体p38 MAPK稳定尤为重要. 郭军雄等^[52]发现IBS-D大鼠结肠组织中 p38 MAPK 蛋白表达明显高于正常组, 且与白介素-1 β 、白介素-6和肿瘤坏死因子 α 呈正相关, 提示IBS-D通过激活p38 MAPK通路, 刺激p38 MAPK表达, 上调白介素-1 β 、白介素-6和肿瘤坏死因子 α , 引发肠黏膜低度炎症. 因此, p38 MAPK通路在调节肾阳亏虚证泄泻胃肠动力功能和炎症水平方面具有潜在

指导意义。

2.7 脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体B通路 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)通路参与调控肠道蠕动功能影响肾阳亏虚证泄泻。BDNF在肠道表达, 可通过增加平滑肌的收缩频率及幅度, 促进肠道蠕动反射而影响肠道动力。另外, BDNF表达异常能够激活肠胶质细胞网络, 诱导肠胶质细胞释放生物活性物质, 协同促进IBS-D发生^[53]。TrkB是BDNF高亲和力受体, 两者结合后促进TrkB活化过程, 激活TrkB-PLC/IP3信号通路, 引起一系列底物磷酸化, 作用于肠道平滑肌, 导致肠道动力增强^[54]。侯理伟等^[55]证实脾肾阳虚IBS-D大鼠肠道受到刺激后, 引起BDNF蛋白及TrkB受体呈现高表达, 随后启动系列神经级联反应, 引起脾肾阳虚IBS-D肠道症状。同样, 在脾肾阳虚IBS-D患者血清中出现了BDNF、TrkB含量高水平表达^[56]。可见, 从BDNF/TrkB通路入手可为调节肾阳亏虚证泄泻肠道蠕动加快提供新的思路。

3 “肾-肠轴”相关分子干预肾阳亏虚证泄泻的发生发展

近年来, 从现代科学角度阐述中医理论的内涵已成为中医现代化的重要研究方向。现代研究证实了“肾”与“肠”在生理功能内涵上呈现明显相似性, 肾肠病变亦可互相传变, 这与现代“肾-肠轴”学说相互印证。“肾-肠轴”的正常传递受多种分子的调控。而肾阳亏虚证泄泻的发生直接或间接影响“肾-肠轴”相关分子的传递, 我们将从“肾-肠轴”中能量代谢、炎症反应、氧化应激相关因子几个角度对肾阳亏虚证泄泻的调控机制进行阐述。

3.1 能量代谢相关分子 能量代谢相关分子经“肾-肠轴”传递从能量代谢角度影响肾阳亏虚证泄泻。研究发现^[57], 肾阳亏虚会造成机能减弱或衰退、代谢减缓、产热不足的病理状态, 患者常出现畏寒肢冷、精神不振、喜静萎靡等症状, 与现代医学理论中的基础代谢率及能量代谢水平下降而导致的供能不足所表现的症状相似。c AMP、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, c GMP)作为细胞调控作用的重要调节物质, 在细胞代谢及多种生理效应中发挥关键作用。同时, c AMP、c GMP也是一对相互拮抗又制约的物质。潘新等^[58]发现脾肾阳虚泄泻模型大鼠体内出现c AMP、c GMP代谢失衡现象, 其中模型组血清c AMP含量降低, c GMP含量升高。Na⁺-K⁺-ATP酶及Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶作为基础代谢下产热的酶, 能够衡量机体能量代谢水平, 两者活性的高低与机体能量代谢成正比^[59]。陈志敏等^[57]发现, 脾肾阳虚泄泻大鼠

体内能量代谢减弱, 肝组织中Na⁺-K⁺-ATP酶及Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性明显低于正常大鼠。此外, 琥珀酸脱氢酶和乳酸脱氢酶分别作为机体有氧氧化和无氧氧化的标志酶, 其含量变化代表机体有氧代谢和无氧代谢能力的高低^[60]。大鼠脾肾阳虚泄泻期间伴随琥珀酸脱氢酶活性显著降低及乳酸脱氢酶活性显著升高。可见, 以上分子含量高低在诱发阳虚证(肾)一系列病理学表现的同时影响泄泻(肠)的发病过程。基于此, 它们作为调控能量代谢的关键分子在“肾-肠轴”调控肾阳亏虚证泄泻中发挥重要作用。

3.2 炎症相关分子 炎症相关分子经“肾-肠轴”传递通过调控炎症反应角度影响肾阳亏虚证泄泻。肠黏膜免疫功能失调直接或者间接地影响肾阳亏虚证泄泻患者的肠道动力和肠黏膜屏障功能, 肠黏膜免疫功能失调与炎症细胞因子的过度释放相关。IBS-D期间伴随炎症因子高表达, 它们经过神经、内分泌等途径调控肠黏膜层和平滑肌层的神经纤维加速肠蠕动, 从而引起泄泻^[61]。脾肾阳虚IBS-D患者出现血清肿瘤坏死因子-α含量升高, 加重肠黏膜免疫功能失调, 诱发肠黏膜炎症反应, 使患者病情反复。此外, 脾肾阳虚IBS-D患者血清中白介素-6、白介素-8含量显著高于正常^[62]。白介素-6升高削弱肠黏膜屏障功能, 促进机体发生免疫应答, 改变胃肠道动力系统。白介素-8作为炎症趋化因子参与了肾阳亏虚证泄泻发病。辅助性T淋巴细胞1/辅助性T淋巴细胞2 (T lymphocytes1/T lymphocytes2, Th1/Th2)相互制约的稳定状态对于维持机体良好的防御状态具有积极作用。都业馨等^[63]发现脾肾阳虚IBS-D患者由于体内Th1/Th2制约失衡, Th1细胞的细胞因子干扰素-γ水平明显升高, Th2细胞的细胞因子白介素-4含量异常降低, 导致肠道稳定性降低, 诱发炎症反应发生。同样, 辅助性T细胞17/调节性T细胞(T lymphocytes17/Treg, Th17/Treg)细胞因子平衡状态影响肾阳亏虚证泄泻的发生发展。当平衡打破机体肠道常驻菌群的耐受状态受到威胁, 抗原微生物免疫和异物排斥反应增强, 同时肠黏膜细胞结构发生变化, 诱发肠内炎症因子表达, 影响人体的胃肠道的运动、感觉及分泌功能^[64]。张铭承等^[65]发现IBS-D患者体内Th17/Treg细胞因子失衡, 作为Th17细胞因子白介素-17在患者血浆中呈现高水平表达, 而Treg细胞因子白介素-10呈现低水平表达。可见, 以上因子可诱导肠黏膜结构及功能损伤, 诱导免疫应答, 也是引发肾阳虚证的主要免疫机制。而肾脏疾病的发生过程中也会出现全身微炎症反应, 大量炎症因子异常表达, 入血后循环至肠, 引起肠壁充血水肿, 随后肠道缺血低氧会破坏肠黏膜屏障而发生菌群失调^[66]。综上, 它们作为调控炎症反应的关键分子在“肾-肠轴”调控肾阳亏虚证泄泻中发挥重要作用。

3.3 氧化应激相关分子 氧化应激相关分子经“肾-肠

表 1 肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵

影响因素	相关调控因子	作用机理
肠道菌群及其代谢产物	变形菌门; 放线菌门; 韦荣球菌属; 支原体属; 双歧杆菌; 乳酸杆菌; 肠埃希菌; 粪肠球菌等.	肠道菌群紊乱, 肠上皮细胞紧密连接减弱, 肠黏膜通透性增加, 菌群代谢性内毒素进入血液, 激活局部和全身免疫反应, 刺激炎症因子释放; 而炎症因子释放, 进一步损伤肠黏膜屏障, 加重肠道菌群紊乱 ^[9] .
短链脂肪酸	乙酸; 丙酸; 丁酸.	(1)激活G蛋白偶联受体、抑制组蛋白去乙酰化酶, 发挥肠道免疫调节功能 ^[12] ; (2)降低肠道内pH值, 改善肠道微环境, 调节菌群结构 ^[13] ; (3)促进黏蛋白、抗菌肽、免疫球蛋白A分泌及上调紧密连接蛋白1、闭合蛋白表达, 保护肠黏膜化学屏障及机械屏障, 维持菌群平衡 ^[14] ; (4)调节肠上皮细胞的增殖基因和凋亡基因, 维持肠黏膜形态 ^[15] .
胆汁酸	胆汁酸.	(1)对肠道菌群有明显的抗菌作用, 抑制致病菌生长 ^[19] ; (2)介导肠蠕动功能 ^[20] .
信号通路	FXR通路	法尼醇受体; 小异源二聚体伴侣; (1)抑制胆汁酸源头合成途径, 激活胆汁酸在回肠的重吸收过程, 调控体内胆汁酸稳态, 维持肠腔正常的生理状态及菌群稳态 ^[23,24] ; (2)抑制肠道炎症因子释放, 因子19; 纤维细胞生长因子4; 白介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6; 血管生成素1; 碳酸酐酶12; 菌群稳态 ^[28] .
TGR5通路	G蛋白偶联胆汁酸受体1; 5-羟色胺.	(1)减缓结肠传输时间, 降低排便频率及粪便含水量 ^[39] ; (2)调控机体5-羟色胺释放, 改善肠道蠕动功能 ^[31] .
Met通路	S-腺苷甲硫氨酸.	(1)参与三羧酸循环过程, 完成机体能量供给 ^[32] ; (2)促进肠道中闭合蛋白-3分泌, 增加肠上皮细胞跨膜电阻值, 维持肠黏膜屏障的完整性 ^[35,36] .
TRP通路	5-羟色胺; 犬尿氨酸; mTOR; β -防御素.	(1)调控5-羟色胺途径生成5-羟色胺, 维持胃肠正常运动及收缩功能 ^[39] ; (2)调控犬尿氨酸途径生成犬尿氨酸, 刺激免疫细胞释放炎症因子, 促进上皮细胞分泌 β -防御素, 维持肠道免疫功能 ^[40] ; (3)TRP激活mTOR加速肠道上皮细胞分泌 β -防御素, 维持肠道免疫功能 ^[41] .
cAMP-PKA通路	水通道蛋白.	参与调控机体水通道蛋白过程, 维持肠道水液代谢平衡 ^[45] .
TLR4/MyD88/NF- κ B通路	白介素-1 β ; 肿瘤坏死因子 α ; 白介素-6; Toll样受体4; 髓样分化因子88; 核因子 κ B.	破坏促炎细胞因子与抗炎细胞因子平衡, 刺激肠黏膜低度炎症反应发生 ^[46] .
NF- κ B/Notch 1通路	转录因子 Hes-1; ATOH1; 肿瘤坏死因子 α ; 白介素-2; 二胺氧化酶.	阻碍肠道干细胞分化成杯状细胞的过程, 影响肠道紧密连接, 破坏肠黏膜通透性, 诱导炎症级联反应, 引发肠道病理损伤 ^[49] .
p38 MAPK通路	白介素-6; 白介素-1 β .	刺激下游多种酶及转录因子表达, 加速炎症因子释放, 促进肠道炎症和肠黏膜屏障损伤, 同时诱导肠道运动功能紊乱 ^[51] .
BDNF/TrkB通路	脑源性神经营养因子; 酪氨酸激酶受体B.	增加平滑肌的收缩频率及幅度, 促进肠道蠕动反射, 改善肠蠕动功能 ^[54] .
“肾-肠轴”分子	能量代谢相关分子	参与机体能量代谢, 维持能量代谢平衡, 改善肾阳亏虚证泄泻因机能减弱或衰退、代谢减缓、产热不足而导致的畏寒肢冷、精神不振、喜静萎靡等病理症状 ^[57-60] .
炎症相关分子	白介素-6; 白介素-8; 白介素-4; 干扰素- γ ; 白介素-17; 白介素-10.	刺激机体炎症反应发生, 破坏肠黏膜免疫功能, 降低肠道稳定性, 影响机体胃肠运动、感觉及分泌功能 ^[62-65] .
氧化应激相关分子	活性氧; 超氧化物歧化酶; 丙二醛.	(1)调节由自由基所致脂质过氧化对生物膜造成的损伤, 保护机体组织免受损伤 ^[67] ; (2)改善因氧化应激造成肠道菌群紊乱现象, 同时削弱对肠道紧密连接蛋白、黏附蛋白等肠上皮组织结构的损伤, 保护肠黏膜屏障完整性 ^[68] .

轴”传递参与机体氧化应激过程影响肾阳亏虚证泄泻。研究发现^[67], 肠道中含有丰富的微生物群, 对氧化应激较为敏感, 机体遭受刺激后, 促氧化与抗氧化之间的平衡被打破, 细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)不断产生, 大量自由基的释放加速氧化产物产生量增加, 呈现机体组织受损。自由基所致脂质过氧化作用造成生物膜损伤, 与肾阳亏虚的病理原因也有密切的关系。此外, 氧化应激的发生伴随肠道菌群紊乱, ROS会被降解在

肠腔中, 通过氧化酶相关基因促进肠道中条件致病菌繁殖。同时, 氧化应激也会损伤肠道上皮屏障, ROS直接作用于紧密连接蛋白和黏附蛋白, 破坏紧密连接相关蛋白的三级结构、生成蛋白交联聚合物、加速相关蛋白肽链断裂和降解、使紧密连接相关蛋白分子中色氨酸等触发氧化^[68]。肾阳亏虚证泄泻发病期间也会出现肠道菌群紊乱及肠黏膜屏障损伤, 这可能与疾病过程中发生氧化应激相关。动物实验证实^[69], IBS-D大鼠发生氧化应激

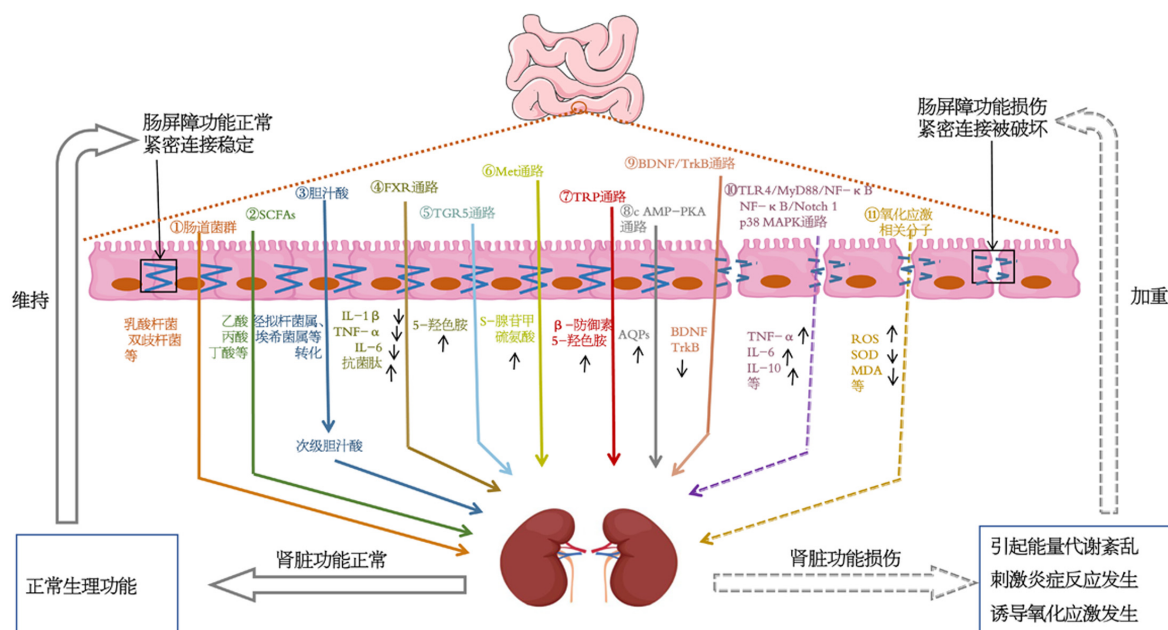


图1 “肾-肠轴”的机制假说图。图中实线代表正调控作用;虚线代表负调控作用;不同颜色代表不同影响因素的调控作用。

反应, 主要通过抑制血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)表达以及激活丙二醛(malondialdehyde, MDA)表达实现. 此外, 这些分子的异常表达会刺激促纤维化细胞因子释放, 诱导肾小管间质纤维化的发生, 引起肾损伤^[69]. 而当肾损伤发生后, 其排泄功能降低, 有害代谢产物不能及时排出, 不断蓄积于体内, 高浓度有害代谢产物会经肠壁血管进入肠腔, 引起肠内pH值发生变化, 出现肠道菌群紊乱, 肠黏膜屏障损伤, 如此恶性循环^[66]. 因此, 它们作为调控氧化应激反应的关键分子在“肾-肠轴”调控肾阳亏虚证泄泻中发挥重要作用.

4 结论

证候研究一直是中医基础理论学科探索的主要领域, 证候科学内涵的阐释是指导临床辨证论治的重要依据. 其中肾阳亏虚证泄泻的基础研究已持续多年, 虽然为揭示泄泻中医证候的科学内涵提供了参考, 但其发生机制尚未明确且与现代医学疾病的诊断仍存在不可逾越的鸿沟. 因此, 本文对肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵进行综述(表1, 图1), 总结出肠道菌群及其代谢产物, 信号通路及“肾-肠轴”相关分子可从平衡肠道微环境, 保护肠黏膜屏障功能, 维持肠道菌群稳态, 调节水液代谢过程, 介导肠道蠕动功能, 减轻肠道炎症反应, 调控能量代谢过程, 干预氧化应激反应多个层面改善肾阳亏虚证泄泻, 为今后肾阳亏虚证泄泻的诊断和治疗提供更多方向.

5 参考文献

- 1 王新陆,朱明军,王建茹,李彬,于瑞,彭广操,赵齐飞,王永霞,基

于病证结合的中医经典名方上市后评价要点. 中国中药杂志 2021; 46: 1-8 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210213.502]

- 2 樊亚东, 白立鼎, 常军, 张浩浩, 于爽, 赵舒武, 边育红. 心血管疾病中医证候客观化研究进展. *中华中医药学刊* 2021; 39: 1-13 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.10.042]
- 3 李玉丽, 谭周进. 基于肠道微生态探源《黄帝内经》泄泻五脏论. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 615-620 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i11.615]
- 4 肖嫩群, 何云山, 张晨阳, 惠华英. 葛根苓连汤对肠道湿热证泄泻小鼠肠道微生物的影响. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 1140-1144 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010006]
- 5 Zhang C, Shao H, Li D, Xiao N, Tan Z. Role of tryptophan-metabolizing microbiota in mice diarrhea caused by *Folium sennae* extracts. *BMC Microbiol* 2020; 20: 185 [PMID: 32600333 DOI: 10.1186/s12866-020-01864-x]
- 6 麦楚堃, 吴美媚, 屈畅, 王春雨, 黄晓升, 张晓君, 彭绍忠. 小儿七星茶对食积模型小鼠肠道菌群的调节作用. *广州中医药大学学报* 2018; 35: 881-886 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.05.023]
- 7 陈志敏, 潘新, 张美, 熊瑞, 崔园园, 胡麟, 胡昌江. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和UCP2基因表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2016; 22: 6-9 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140006]
- 8 Li Y, Zhu B, Yang C, Miao L. Commentary: Focus on the Gut-Kidney Axis in Health and Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 669561 [PMID: 34012973 DOI: 10.3389/fmed.2021.669561]
- 9 Guan Z, Zhao Q, Huang Q, Zhao Z, Zhou H, He Y, Li S, Wan S. Modified Renshen Wumei Decoction Alleviates Intestinal Barrier Destruction in Rats with Diarrhea. *J Microbiol Biotechnol* 2021; 31: 1295-1304 [PMID: 34319258 DOI: 10.4014/jmb.2106.06037]
- 10 Farup PG, Rudi K, Hestad K. Faecal short-chain fatty acids - a diagnostic biomarker for irritable bowel syndrome? *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 51 [PMID: 27121286 DOI: 10.1186/s12876-016-0446-z]
- 11 Ryu JK, Kim SJ, Rah SH, Kang JI, Jung HE, Lee D, Lee HK, Lee JO, Park BS, Yoon TY, Kim HM. Reconstruction of LPS Transfer Cascade Reveals Structural Determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for Efficient LPS Recognition and Transfer. *Immunity* 2017; 46: 38-50 [PMID: 27986454 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.11.007]
- 12 Silva LG, Ferguson BS, Avila AS, Faciola AP. Sodium

- propionate and sodium butyrate effects on histone deacetylase (HDAC) activity, histone acetylation, and inflammatory gene expression in bovine mammary epithelial cells. *J Anim Sci* 2018; 96: 5244-5252 [PMID: 30252114 DOI: 10.1093/jas/sky373]
- 13 刘松珍, 张雁, 张名位, 孙远明, 魏振承. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展. *广东农业科学* 2013; 40: 99-103 [DOI: 10.16768/j.issn.1004-874x.2013.11.025]
- 14 Jirsova Z, Heczkova M, Dankova H, Malinska H, Videnska P, Vespalcova H, Micenikova L, Bartonova L, Sticova E, Lodererova A, Prefertusová L, Sekerkova A, Hradecky J, Cahova M. The Effect of Butyrate-Supplemented Parenteral Nutrition on Intestinal Defence Mechanisms and the Parenteral Nutrition-Induced Shift in the Gut Microbiota in the Rat Model. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7084734 [PMID: 30941370 DOI: 10.1155/2019/7084734]
- 15 Kelly CJ, Colgan SP. Breathless in the Gut: Implications of Luminal O₂ for Microbial Pathogenicity. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 427-428 [PMID: 27078062 DOI: 10.1016/j.chom.]
- 16 Long SL, Gahan CGM, Joyce SA. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med* 2017; 56: 54-65 [PMID: 28602676 DOI: 10.1016/j.mam.2017.06.002]
- 17 高洁, 杨楠, 刘娟, 黄蓉, 陈洪. 胆汁酸肠肝循环及胆汁酸性腹泻的机制研究进展. *东南大学学报(医学版)* 2021; 40: 256-260 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2021.02.022]
- 18 Zhao L, Yang W, Chen Y, Huang F, Lu L, Lin C, Huang T, Ning Z, Zhai L, Zhong LL, Lam W, Yang Z, Zhang X, Cheng C, Han L, Qiu Q, Shang X, Huang R, Xiao H, Ren Z, Chen D, Sun S, El-Nezami H, Cai Z, Lu A, Fang X, Jia W, Bian Z. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130: 438-450 [PMID: 31815740 DOI: 10.1172/JCI130976]
- 19 魏勇军, 李晓琪, 戴博阳, 屈凌波. 肠道菌群与宿主关系解析及肠道菌群调控/合成研究进展. *中国科学: 生命科学* 1-17 [DOI: 10.1360/SSV-2021-0088]
- 20 李进鹏, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 郑君仪, 黄蕊. 胆汁酸-肠道菌群与腹泻型肠易激综合征的研究进展. *解放军医学杂志* 1-10 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.12.14]
- 21 韩博宇. 脾肾阳虚证IBS-D大鼠模型的建立与生物学基础的探索. 北京中医药大学 2019
- 22 Peleman C, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Donato L, Zinsmeister AR. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 720-727.e1 [PMID: 27856362 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.012]
- 23 Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors. *Trends Mol Med* 2011; 17: 564-572 [PMID: 21724466 DOI: 10.1016/j.molmed.2011.05.010]
- 24 Chen F, Ma L, Dawson PA, Anan CJ, Sehayek E, Gonzalez FJ, Breslow J, Ananthanarayanan M, Shneider BL. Liver receptor homologue-1 mediates species- and cell line-specific bile acid-dependent negative feedback regulation of the apical sodium-dependent bile acid transporter. *J Biol Chem* 2003; 278: 19909-19916 [PMID: 12456679 DOI: 10.1074/jbc.M207903200]
- 25 杨保伟, 林力森, 周海娟, 王文婷. 腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜PRDX1、FXR的表达及其相关性分析. *中国现代医学杂志* 2021; 31: 40-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.008]
- 26 Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7153-7172 [PMID: 33362374 DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7153]
- 27 Liu HM, Liao JF, Lee TY. Farnesoid X receptor agonist GW4064 ameliorates lipopolysaccharide-induced ileocolitis through TLR4/MyD88 pathway related mitochondrial dysfunction in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490: 841-848 [PMID: 28647362 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.129]
- 28 Nijmeijer RM, Schaap FG, Smits AJ, Kremer AE, Akkermans LM, Kroese AB, Rijkers GT, Schipper ME, Verheem A, Wijmenga C, Gooszen HG, van Erpecum KJ. Impact of global Fxr deficiency on experimental acute pancreatitis and genetic variation in the FXR locus in human acute pancreatitis. *PLoS One* 2014; 9: e114393 [PMID: 25470824 DOI: 10.1371/journal.pone.0114393]
- 29 魏薇. 肠道胆汁酸在腹泻型肠易激综合征中的作用研究. 北京协和医学院 2021
- 30 Alemi F, Poole DP, Chiu J, Schoonjans K, Cattaruzza F, Grider JR, Bunnett NW, Corvera CU. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 145-154 [PMID: 23041323 DOI: 10.1053]
- 31 武志娟, 谭玮璐, 张志敏, 谢文娟. 附子理中汤对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血清IL-8、5-HT的影响. *江苏中医药* 2016; 48: 75-77
- 32 Lozoya OA, Martinez-Reyes I, Wang T, Grenet D, Bushel P, Li J, Chandel N, Woychik RP, Santos JH. Mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide reduced (NADH) oxidation links the tricarboxylic acid (TCA) cycle with methionine metabolism and nuclear DNA methylation. *PLoS Biol* 2018; 16: e2005707 [PMID: 29668680 DOI: 10.1371/journal.pbio.2005707]
- 33 王均衡, 李英帅, 骆斌, 岳子敬. 阳虚体质者粪便的代谢组学研究. *北京中医药大学学报* 2017; 40: 65-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2017.01.013]
- 34 Burgess RJ, Agathocleous M, Morrison SJ. Metabolic regulation of stem cell function. *J Intern Med* 2014; 276: 12-24 [PMID: 24697828 DOI: 10.1111/joim.12247]
- 35 Tsukita S, Furuse M. The structure and function of claudins, cell adhesion molecules at tight junctions. *Ann NY Acad Sci* 2000; 915: 129-135 [PMID: 11193568 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05235.x]
- 36 Chen Y, Li D, Dai Z, Piao X, Wu Z, Wang B, Zhu Y, Zeng Z. L-methionine supplementation maintains the integrity and barrier function of the small-intestinal mucosa in post-weaning piglets. *Amino Acids* 2014; 46: 1131-1142 [PMID: 24477834 DOI: 10.1007/s00726-014-1675-5]
- 37 Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-481 [PMID: 22837003 DOI: 10.1038/nature11228]
- 38 Crowell MD, Shetzline MA, Moses PL, Mawe GM, Talley NJ. Enterochromaffin cells and 5-HT signaling in the pathophysiology of disorders of gastrointestinal function. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 55-60 [PMID: 14983974]
- 39 张庆伟, 孟浩, 唐寅, 蔡丽霞, 李向, 李娜. 温肾止泻方敷脐对脾肾阳虚型IBS-D患者5-HT、NO含量的影响. *南京中医药大学学报* 2016; 32: 217-219 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0217]
- 40 叶华, 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 迟宏翌, 邹颖, 郑欢, 郑学宝. 腹泻型肠易激综合征患者的内脏敏感性与其氨基酸代谢通路的相关性研究. *胃肠病学* 2016; 21: 719-723 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.12.005]
- 41 Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtaki H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin. *J Biol Chem* 2011; 286: 34800-34808 [PMID: 21841000 DOI: 10.1074/jbc.M111.235473]
- 42 石宝石. 色氨酸促进肠道β-防御素分泌的信号通路研究. 西南

- 大学 2016
- 43 储浩然, 吴立斌, 程红亮, 吴生兵, 蔡荣林, 龙小娜, 李难, 夏煥娟, 吴克宇. 艾灸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血清白介素-6水平和结肠组织 β -防御素-2及其mRNA表达的影响. 安徽中医药大学学报 2018; 37: 36-40 [DOI: 10.3966/j.issn.2095-7246.2018.01.012]
- 44 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 中医药介导水通道蛋白治疗腹泻型肠易激综合征的机制研究. 现代中西医结合杂志 2021; 30: 2955-2960 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.26.025]
- 45 Wu ZY, Yao Y, Hu R, Dai FF, Zhang H, Mao ZF. Cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A signal pathway may be involved in pulmonary aquaporin-5 expression in ischemia/reperfusion rats following deep hypothermia cardiac arrest. *Genet Mol Res* 2016; 15 [PMID: 26909957 DOI: 10.4238/gmr.15017377]
- 46 Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6593-6627 [PMID: 29085207 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593]
- 47 Chen ZY, Zhang XW, Yu L, Hua R, Zhao XP, Qin X, Zhang YM. Spinal toll-like receptor 4-mediated signalling pathway contributes to visceral hypersensitivity induced by neonatal colonic irritation in rats. *Eur J Pain* 2015; 19: 176-186 [PMID: 24842692 DOI: 10.1002/ejp.534]
- 48 牛冰玉. IBS-D患者中医证型与血清炎症因子及肠黏膜TLR4/NF- κ B的关系. 北京中医药大学 2021
- 49 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of hath1 gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.2161]
- 50 陈贤家, 符士颖, 蔡翠珠, 吕迎春. 和调健脾方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠的治疗作用及机制研究. 陕西中医 2021; 42: 547-551+556 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2021.05.001]
- 51 伍宁波, 孙宏翔, 杨晓东, 王颖, 苏冰. MAPK信号通路与肠道疾病靶向应用前景. 中国免疫学杂志 2016; 32: 299-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.03.002]
- 52 郭军雄, 汪斌, 马丽, 康万荣, 许小敏, 徐生刚. p38 MAPK在腹泻型肠易激综合征大鼠中的变化及其免疫调控作用. 中国实验动物学报 2019; 27: 709-715 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2019.06.004]
- 53 王鹏. 肠易激综合征肠上皮-肠胶质细胞网络调控异常的分子机制研究. 济南: 山东大学 2015
- 54 Grider JR, Piland BE, Gulick MA, Qiao LY. Brain-derived neurotrophic factor augments peristalsis by augmenting 5-HT and calcitonin gene-related peptide release. *Gastroenterology* 2006; 130: 771-780 [PMID: 16530518 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.026]
- 55 侯理伟. 温肾健脾方干预脾胃阳虚型IBS-D大鼠脑-肠CREB/BDNF/TrkB信号通路的机制研究. 中国中医科学院 2018
- 56 傅艳群, 叶惠惠, 刘翠娟. 温肾健脾汤联合复方谷氨酰胺肠溶胶囊对脾胃阳虚型腹泻型肠易激综合征患者BDNF/TrkB信号通路的影响. 四川中医 2021; 39: 106-109
- 57 陈志敏, 胡昌江, 潘新, 赵玲, 熊瑞, 耿媛媛, 胡麟. 补骨脂和肉豆蔻炮制对脾胃阳虚泄泻大鼠能量代谢的影响. 中成药 2015; 37: 1298-1301 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2015.06.030]
- 58 潘新, 胡昌江, 耿媛媛, 赵玲, 熊瑞, 陈志敏. 复方二神丸中的药物炮制后对T淋巴细胞亚群及cAMP/cGMP的调节作用. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 138-141 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130138]
- 59 邱林, 赵群菊, 戴子凌, 邓娜, 刘仙菊, 胡方林. 基于线粒体能量代谢的肾气丸“少火生气”配伍机理探讨. 时珍国医国药 2019; 30: 1850-1853 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2019.08.019]
- 60 刘建民, 吕景芳, 王华, 刘静, 陈明扬, 王静芝. “标本配穴”电针法对老年阳虚证模型大鼠肝脏能量代谢的影响. 湖北中医药大学学报 2016; 18: 1-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2016.05.01]
- 61 袁兴洪. 培菲康联合马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征的临床疗效及肠道益生菌群变化分析. 现代预防医学 2011; 38: 594-596
- 62 罗诗雨, 祝典奎, 陈峭, 叶剑, 蒋应玲, 梁深, 宁庆云, 章凌娜. 附子理中汤合四神丸治疗腹泻型肠易激综合征(脾胃阳虚证)的临床疗效及对患者血清TNF- α 、IL-6、IL-8的影响. 辽宁中医杂志 2019; 46: 1915-1918 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.09.038]
- 63 都业馨. 温肾健脾方治疗脾胃阳虚腹泻型肠易激综合征的临床疗效. 现代医学与健康研究电子杂志 2021; 5: 96-98
- 64 李金厚, 袁海鹏, 石焕玲. 腹泻型肠易激综合征TH17细胞的免疫激活与食物过敏原相关关系. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2018; 8: 203-206 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2018.05.003]
- 65 张铭承, 林琳. 腹泻型肠易激综合征外周血Treg/Th17细胞因子失衡与肠黏膜优势菌的相关性研究. 国际检验医学杂志 2021; 42: 2161-2163 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.026]
- 66 彭印, 徐雪君, 李建萍, 李成曦, 尹佳婷, 段金威, 郭建明. 靶向肠道菌群调控肠源毒素代谢通路干预慢性肾病进展的治疗策略分析. 药理学报 2021; 56: 37-49 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1246]
- 67 郭军雄, 马丽, 康万荣, 许小敏, 汪斌, 徐生刚, 刘雨娟. 痛泻要方对肝郁脾虚型D-IBS大鼠结肠组织p38 MAPK信号通路相关蛋白及其靶基因表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 1-8 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200437]
- 68 Wang N, Han Q, Wang G, Ma WP, Wang J, Wu WX, Guo Y, Liu L, Jiang XY, Xie XL, Jiang HQ. Resveratrol Protects Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Upregulating Heme Oxygenase-1 Expression. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2522-2534 [PMID: 27146412 DOI: 10.1007/s10620-016-4184-4]
- 69 Summers SC, Quimby JM, Isaiah A, Suchodolski JS, Lunghofer PJ, Gustafson DL. The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 662-669 [PMID: 30561098 DOI: 10.1111/jvim.15389]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于GEO数据库对胆管癌潜在分子靶点的筛选及生物信息学分析

于珍, 吴静, 张磊, 刘树业

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

于珍, 博士, 主要从事消化系统肿瘤的靶向治疗研究.

基金项目: 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程青年医学新锐项目.

作者贡献分布: 本文由于珍与刘树业设计; 研究过程由于珍与吴静完成; 数据分析由于珍与张磊完成; 本论文写作由于珍与刘树业完成.

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

收稿日期: 2021-12-03

修回日期: 2021-12-22

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Potential molecular target screening and bioinformatics analysis of cholangiocarcinoma based on GEO database

Zhen Yu, Jing Wu, Lei Zhang, Shu-Ye Liu

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

Supported by: Tianjin Health and Family Planning Industry High-level Talent Selection and Cultivation Engineering Young Medical Emerging Project.

Corresponding author: Shu-Ye Liu, Professor, Department of Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin, No. 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

Received: 2021-12-03

Revised: 2021-12-22

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract BACKGROUND

Cholangiocarcinoma is a highly malignant tumor with a poor prognosis. Targeted therapy is important for the treatment of cholangiocarcinoma, and it is therefore of great clinical importance to identify novel molecular targets for targeted therapy of this malignancy.

AIM

To identify potential molecular targets for the treatment of cholangiocarcinoma and identify the key genes involved in cholangiocarcinoma by bioinformatics analysis.

METHODS

We downloaded two sets of cholangiocarcinoma expression profile data from GEO database. GEO2R online analysis tool was used to screen differentially expressed genes in cholangiocarcinoma tumor tissues and normal tissues, and we performed GO enrichment analysis, KEGG pathway analysis, and protein interaction network for differentially expressed genes. We used Cytoscape software to calculate key genes. The GEPIA database was used to verify the expression of hub genes in cholangiocarcinoma tissues.

RESULTS

A total of 158 differentially expressed genes were identified. GO enrichment analysis showed that these differential genes were mainly involved in the cellular response to zinc ion, negative regulation of growth, cell adhesion, metabolic process, and protein homotetramerization. They were enriched in exosomes, extracellular spaces, elastic fibers,

and organelle membranes. The main molecular functions are related to heparin binding, cysteine-type endopeptidase inhibitor activity, protein homodimerization activity, receptor binding, and pyridoxal phosphate binding. KEGG pathway analysis showed that differential genes are mainly involved in processes such as mineral absorption, carbon and propanoate metabolism, PPAR signaling pathway, and fatty acid degradation. A protein interaction network diagram was constructed based on the String database, and the CytoHubba plug-in of the Cytoscape software was used to calculate the key genes. The key genes were all up-regulated ones. GEPIA analysis verified that the expression of key genes in cholangiocarcinoma tissues was significantly higher than that in normal tissues.

CONCLUSION

In this study, eight key genes related to cholangiocarcinoma were identified, including *NUSAP1*, *TOP2A*, *RAD51AP1*, *MCM4*, *KIAA0101*, *CDCA5*, *TYMS*, and *ZWINT*. These genes provide new ideas for in-depth study of the targeted therapy of cholangiocarcinoma, and are expected to become new molecular therapeutic targets.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholangiocarcinoma; Bioinformatics; Molecular targets; Differential expressed genes

Citation: Yu Z, Wu J, Zhang L, Liu SY. Potential molecular target screening and bioinformatics analysis of cholangiocarcinoma based on GEO database. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 128-135
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/128.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.128>

摘要

背景

胆管癌恶性程度高, 预后差. 靶向治疗是胆管癌的重要研究方向, 探索新的分子靶点对于胆管癌靶向治疗至关重要.

目的

用生物信息学分析方法挖掘胆管癌的枢纽基因, 为胆管癌的靶向治疗提供潜在分子靶点.

方法

从GEO数据库中下载2组胆管癌表达谱芯片数据, 采用GEO2R在线分析工具筛选胆管癌肿瘤组织与正常组织差异表达基因, 对差异表达基因作GO富集分析、KEGG通路分析、蛋白质相互作用网络分析, 利用Cytoscape软件筛选枢纽基因. 使用GEPIA数据库对枢纽基因在胆管癌组织中的表达量进行验证.

结果

共得到共同差异表达基因158个. GO富集分析结果显示, 差异基因主要参与细胞对锌离子反应、细胞增殖与粘附、代谢以及蛋白质聚合等生物学过程, 主要存在外泌体、胞外区、弹性纤维等区域, 主要分子功能与结合肝素、半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性、蛋白质同源二聚化、受体结合及磷酸吡哆醛结合等相关. KEGG通路分析结果显示, 差异基因主要参与矿物质吸收、代谢、PPAR信号通路及脂肪酸降解等过程. 基于String数据库构建蛋白质相互作用网络图, Cytoscape软件CytoHubba插件筛选枢纽基因, 皆为上调基因. GEPIA数据库验证枢纽基因在胆管癌组织中表达量显著高于正常组织.

结论

本研究获取了8个与胆管癌相关的枢纽基因, 分别是*NUSAP1*, *TOP2A*, *RAD51AP1*, *MCM4*, *KIAA0101*, *CDCA5*, *TYMS*, *ZWINT*. 这些基因为深入研究胆管癌的靶向治疗提供了新思路, 有望成为新的分子治疗靶点.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆管癌; 生物信息学; 分子靶点; 差异表达基因

核心提要: 本研究利用生物信息学方法, 探索胆管癌与正常组织的差异表达基因, 分析其参与的主要生物学过程与信号通路, 通过筛选与验证最终得到8个枢纽基因, 为深入研究胆管癌靶向治疗分子靶点提供一定理论基础.

文献来源: 于珍, 吴静, 张磊, 刘树业. 基于GEO数据库对胆管癌潜在分子靶点的筛选及生物信息学分析. *世界华人消化杂志* 2022; 30(3): 128-135

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/128.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.128>

0 引言

胆管癌是一种异质程度极高的恶性肿瘤, 多原发于胆管上皮细胞^[1]. 其发病率逐年增加, 患者5年生存率较低, 小于10%^[2]. 胆管癌侵袭性强, 其发生可能与胆汁淤积、感染及炎症相关, 但具体的分子发病机制尚不完全清楚^[3]. 胆管癌的早期症状隐匿, 不易发现, 多数患者确诊时已是晚期^[4]. 对于晚期胆管癌患者而言, 治疗方法有限, 预后较差. 使用标准化疗方案(吉西他滨和顺铂)治疗的患者中位总生存期仍不到1年^[5]. 靶向治疗可有助于改善晚期肿瘤患者的治疗效果, 提高患者生活质量, 因而获得广泛关注. 而目前, 用于胆管癌的靶向分子疗法尚未见批准^[6]. 开发有前景的分子靶点, 对于提高胆管癌靶向治

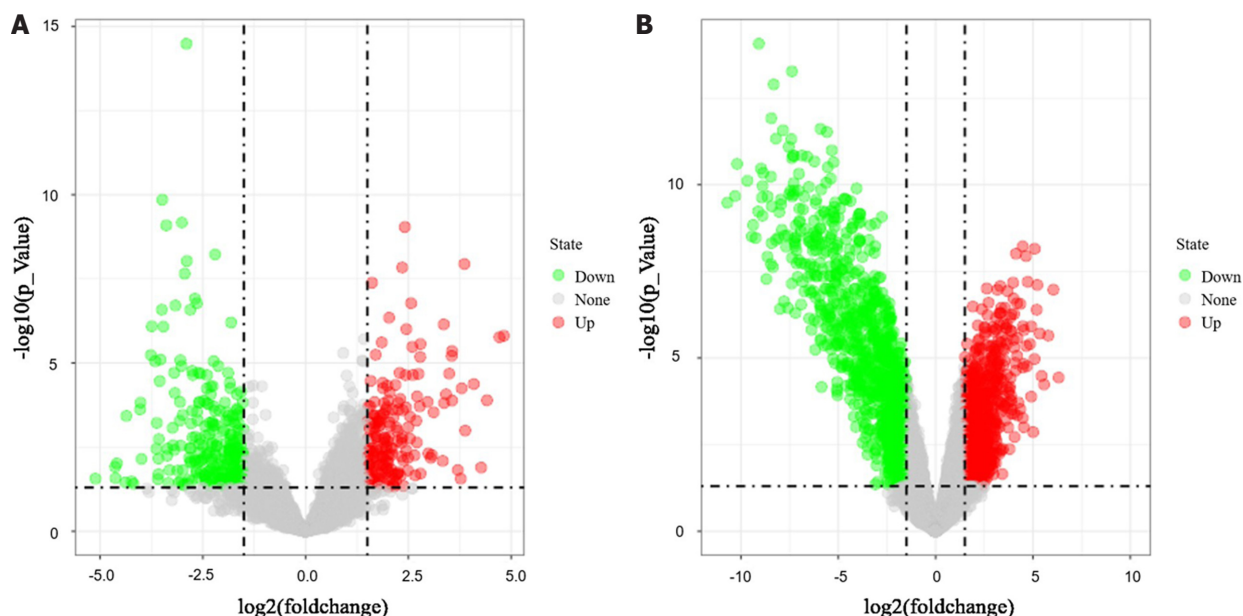


图1 差异基因火山图. A: GSE26566差异基因火山图; B: GSE45001差异基因火山图.

疗的应用前景至关重要.随着高通量测序技术的不断完善和发展,利用生物信息学技术挖掘胆管癌基因组潜在分子靶点成为可能.本研究中,我们利用基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库中的2组胆管癌表达谱芯片数据进行一系列生物信息学分析,获得胆管癌与正常组织的差异表达基因,探讨枢纽基因在胆管癌发生发展中的作用,为胆管癌的靶向治疗提供潜在分子靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 胆管癌数据集来源于GEO数据库,编号分别为GSE26566和GSE45001. GSE26566包含104例胆管癌组织样本和6例正常胆管组织样本. GSE45001包括10个胆管癌组织样本和10例非肿瘤组织样本.

1.2 方法

1.2.1 差异表达基因筛选: 2组原始数据集采用GEO2R(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)在线分析工具进行数据处理,处理后数据进行差异基因筛选.调整后的P值(adj.P) <0.05 和 $|\log\text{FC}|>1.5$ 作为纳入标准.运用SangerBox在线软件作火山图.用Venny 2.1.0对上述2个数据集的差异基因绘制Venn图取交集.

1.2.2 差异基因功能分析: 使用DAVID(<http://david.ncifcrf.gov>)在线分析对筛选出来的158个差异基因进行GO富集分析,包括生物学过程(biological process, BP)、细胞组分和定位(cellular component, CC)以及分子功能(molecular function, MF),同时进行KEGG信号通路分析.设置 $P<0.05$.

1.2.3 蛋白质互作网络与枢纽基因分析: 使用STRING 11.5数据库(<https://string-db.org/>)预测胆管癌差异基因编

码蛋白间的蛋白质互作网络(protein protein interaction network, PPI).通过Cytoscape 3.7.0软件MCODE插件获得PPI中最显著的核心模块,设置参数degree cutoff = 2、node score cutoff = 0.2、k-score = 2及max.depth = 100^[7].利用CytoHubba插件Degree算法筛选出核心模块中前10位有较高连接度的枢纽基因^[8].

1.2.4 枢纽基因表达验证: 使用GEPIA数据库(<https://gepia.cancer-pku.cn/>)对枢纽基因的mRNA在胆管癌组织及正常组织中实际表达水平进行验证.

统计学处理 采用Wilcoxon检验分析胆管癌组织和正常组表达数据. $P<0.05$ 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 差异表达基因筛选结果 经GEO2R分析,分别从数据集GSE26566和GSE45001中提取到差异基因433个和1660个,绘制火山图(图1),其中绿色为下调基因、红色为上调基因.取2个数据集差异表达基因的交集,制作Venn图(图2),得到相同差异表达基因158个,其中上调基因53个,下调基因105个.

2.2 差异基因GO分析和KEGG分析 GO富集分析结果显示这些差异基因主要参与细胞对锌离子反应、增长的负调控,并且参与细胞粘附、代谢以及蛋白质聚合等生物过程;主要细胞成分位于外泌体、胞外区、弹性纤维、细胞器膜基质及细胞外基质;主要分子功能与结合肝素、半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性、蛋白质同源二聚化、受体结合及磷酸吡哆醛结合等相关(表1).KEGG信号通路分析显示,这些差异基因主要参与矿物质吸收、碳代谢、丙酸代谢、代谢途径、PPAR信号通路、

表 1 胆管癌差异基因的GO富集分析

类型	GO号	注释	基因数	P值
生物学过程	GO: 0071294	细胞对锌离子的反应	6	5.78E-07
	GO: 0045926	生长负调控	6	5.78E-07
	GO: 0007155	细胞粘附	15	6.93E-05
	GO: 0008152	代谢过程	9	1.39E-04
	GO: 0051289	蛋白质同源四聚化	6	2.02E-04
细胞组分	GO: 0070062	胞外分泌体	49	8.12E-07
	GO: 0005615	胞外域	31	9.57E-07
	GO: 0071953	弹性纤维	3	4.26E-04
	GO: 0031090	细胞器膜	6	8.80E-04
	GO: 0031012	细胞外基质	10	9.90E-04
分子功能	GO: 0008201	结合肝素	10	1.17E-05
	GO: 0004869	半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性	4	0.003238
	GO: 0042803	蛋白质同源二聚化活性	14	0.012004
	GO: 0005102	结合受体	9	0.012698
	GO: 0030170	结合磷酸吡哆醛	4	0.01368

表 2 胆管癌差异基因的KEGG信号通路分析

条目	通路	基因数	P值
hsa04978	矿物质吸收	7	2.01E-05
hsa01200	碳代谢	9	1.05E-04
hsa00640	丙酸代谢	5	4.41E-04
hsa01100	代谢途径	30	5.77E-04
hsa03320	PPAR信号通路	6	0.001749
hsa00071	脂肪酸降解	5	0.002098
hsa00980	细胞色素P450对异生物素的代谢	6	0.002715
hsa05204	化学致癌	6	0.003812
hsa04512	ECM-受体相互作用	6	0.005455
hsa00010	糖酵解/糖异生	5	0.01122

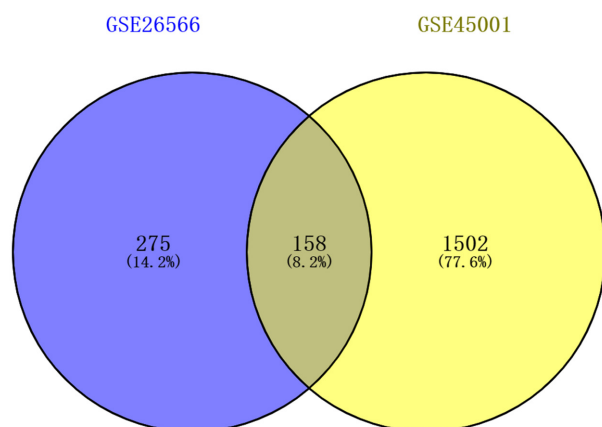


图 2 GSE26566和GSE45001差异基因Venn图。

脂肪酸降解、细胞色素P450对异生物质的代谢、化学致癌、ECM-受体相互作用和糖酵解/糖异生等通路(表2)。

2.3 蛋白互作网络与枢纽基因分析 除去游离的蛋白节点, 共有130个蛋白质节点连接形成382条复杂的PPI网络(图3)。最显著模块由17个重要节点及127条边的网络构成(图4)。通过Cytohubba插件Degree算法确认枢纽基因, 结果如图5, 显示枢纽基因分别为NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT, 皆为上调基因。

2.4 枢纽基因转录表达水平验证 通过GEPIA数据库验证8个枢纽基因mRNA的表达水平。如图6所示, 胆管癌组织中NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS和ZWINT的表达较正常组织均显著增加。

3 讨论

胆管癌是仅次于肝细胞癌的第二大常见肝脏原发性恶性肿瘤, 也是胆道最常见的恶性肿瘤, 根据解剖位置可分为肝内胆管癌、肝门周围胆管癌和远端胆管癌^[9]。胆

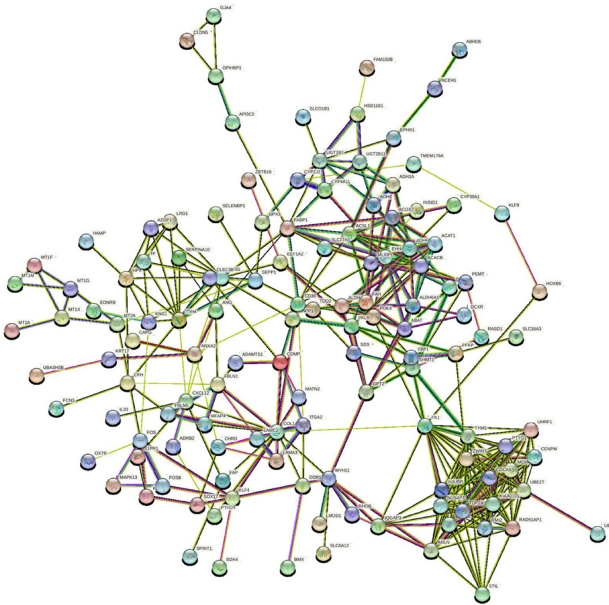


图 3 共同差异基因的蛋白质互作网络图。

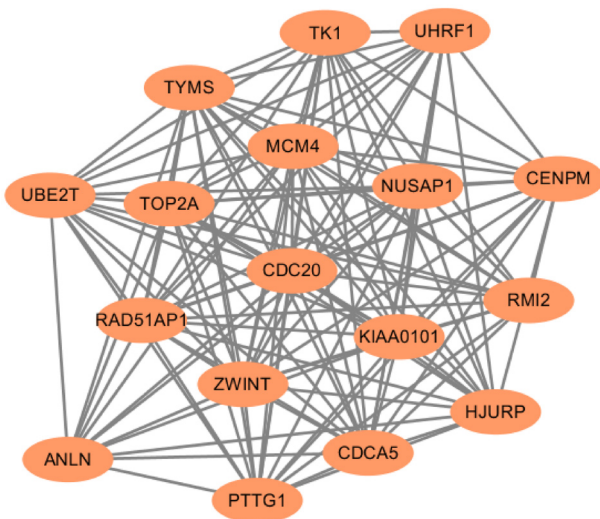


图 4 蛋白质互作网络图中的核心网络图。

管癌发病早期症状隐匿, 晚期恶性程度高, 预后差, 所以寻找有助于治疗胆管癌的分子靶点至关重要。

本研究中, 我们使用GEO2R分析了GEO数据库GSE26566和GSE45001两组数据集, 获得差异基因158个, 其中上调基因53个, 下调基因105个。通过DAVID在线工具对共同差异基因做GO富集分析, 结果显示差异基因主要参与细胞对锌离子反应、细胞增殖的调控及细胞粘附、代谢等生物过程, 富集于外泌体、胞外区、弹性纤维等区域, 主要分子功能与结合肝素、半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性、蛋白质同源二聚化、受体结合及磷酸吡哆醛结合等相关。KEGG信号通路分析表明, 差异基因主要参与矿物质吸收、代谢、PPAR信号通路及脂肪酸降解等过程。

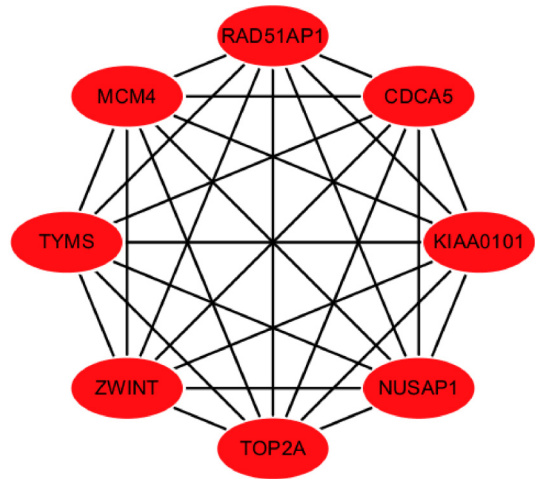


图 5 枢纽基因模块。

经Cytoscape软件筛选, 本研究共得到8个枢纽基因, 分别是NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT, 皆为上调基因。经验证, 这8个枢纽基因在胆管癌组织中的表达较正常组织高。NUSAP1编码核仁和纺锤体相关蛋白, 参与调节纺锤体的组装和维持正常的胞质分裂, 因此是细胞有丝分裂和增殖的重要调节因子^[10,11]。研究发现^[12-14], NUSAP1在多种肿瘤中存在过表达, 包括肝癌、肺腺癌和肾细胞癌。另外, NUSAP1的上调与黑色素瘤和口腔鳞状细胞癌的恶性进展有关^[15,16]。因此, NUSAP1可能是一个潜在的治疗靶点。DNA拓扑异构酶 II- α (TOP2A)基因参与调节核酸空间结构的动态变化^[17], 其表达与肿瘤侵袭、复发以及不同癌症的预后相关, 包括乳腺癌、睾丸畸胎瘤、膀胱移行细胞癌、脑膜瘤、神经胶质瘤、肝癌和子宫内膜癌^[18-23]。RAD51AP1(RAD51-associated protein 1)基因编码一种DNA结合蛋白, 在RAD51介导的同源重组中至关重要^[24]。Obama等^[25]研究表明, RAD51AP1参与肝内胆管癌的细胞增殖和DNA修复, 其沉默有助于抑制胆管癌细胞的生长。MCM4是微染色体维持蛋白家族的成员之一, 具有复制解旋酶活性, 参与DNA复制和DNA解旋^[26]。有研究显示, MCM4的高表达会增加多种肿瘤发病风险, 如肝癌、食管癌、乳腺癌等^[27-29]。KIAA0101编码一种保守的增殖细胞核抗原结合蛋白, 与DNA聚合酶竞争结合以调节DNA复制和损伤修复^[30]。据报道, KIAA0101基因在乳腺癌和非小细胞肺癌组织中存在表达上调, 敲低KIAA0101基因可抑制乳腺癌细胞的生长, 另外KIAA0101高表达也与非小细胞肺癌患者术后复发相关^[31,32]。细胞分裂周期相关蛋白5(CDCA5), 也称为Sororin, 在确保姐妹染色单体的准确分离方面发挥着关键作用^[33]。最近的研究表明^[34-36], CDCA5的高表达与多种癌症的肿瘤发生和组织侵袭相关, 包括

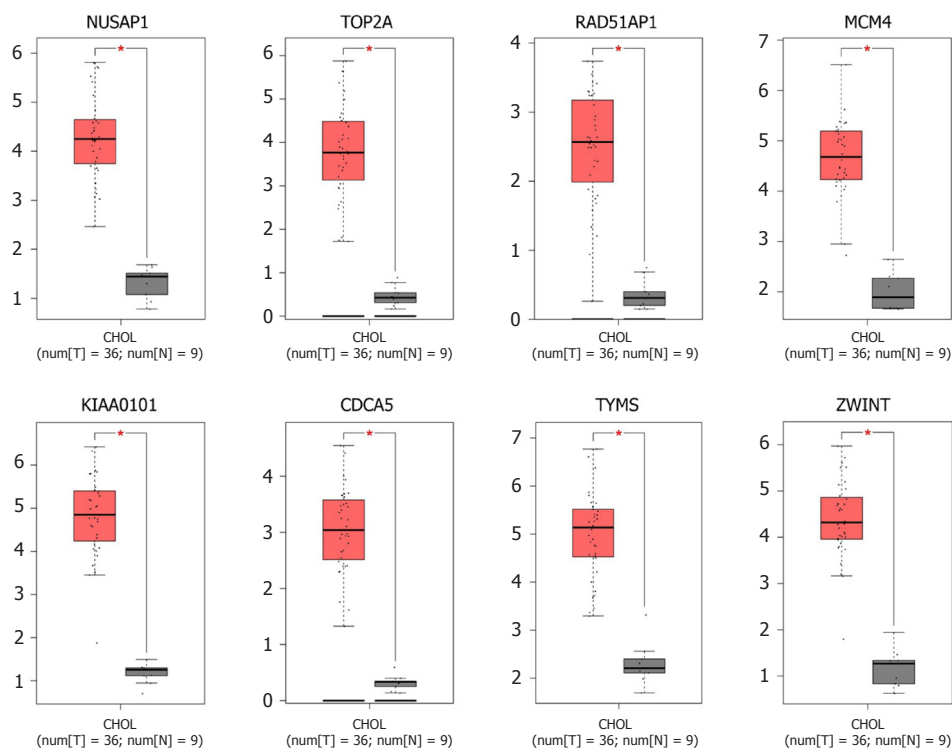


图 6 枢纽基因在肿瘤组织和正常组织中的表达验证。

口腔鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、尿路上皮细胞癌和胃癌。TYMS编码胸苷酸合酶, 通过催化dUMP的甲基化产生dTMP, 在DNA复制中发挥重要作用^[37,38]。TYMS的高表达与许多实体瘤的发生存在关联, 包括肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌和肾细胞癌等^[39-43]。ZWINT编码一种调控着丝点分裂的动粒蛋白, 在维持有丝分裂周期过程中起着至关重要的作用^[44]。越来越多的证据表明, ZWINT在许多人类癌症中通常高度表达, 并且与预后不良和早期复发有关^[45-47]。

4 结论

本研究通过生物信息学方法从胆管癌组织中筛选出8个枢纽基因, 与正常组织相比, NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT在胆管癌中的表达均上调。结果提示, 这8个枢纽基因可能在胆管癌的发生发展中起到关键作用, 为胆管癌的靶向治疗提供了理论基础, 但这些基因在胆管癌中的具体机制和作用仍需要进一步实验验证。

文章亮点

实验背景

胆管癌是胆道常见的恶性肿瘤, 预后不佳。靶向治疗是改善胆管癌治疗效果的重要手段, 探索新的分子靶点对于胆管癌靶向治疗的研究十分必要。

实验动机

寻找影响胆管癌发生和进展的枢纽基因对于开发胆管癌靶向治疗的靶点具有重要意义。

实验目标

通过生物信息学方法探索胆管癌靶向治疗的潜在分子靶点。

实验方法

利用GEO数据库分析2组胆管癌数据集, 得到共同差异表达基因。通过GO富集分析与KEGG通路分析共同差异基因主要参与的生物学过程与信号通路。基于String数据库构建蛋白质互作网络图, 经过Cytoscape软件筛选枢纽基因, 通过GEPIA数据库验证枢纽基因在胆管癌与正常组织中的表达量。

实验结果

2组胆管癌数据集共包含158个共同差异表达基因。GO富集分析及KEGG通路分析结果显示, 差异基因主要参与细胞对锌离子反应, 细胞增殖与粘附等生物学过程, 涉及矿物质吸收、代谢、PPAR信号通路及脂肪酸降解等信号通路。最终筛选得到了8个上调的枢纽基因, 在胆管癌组织中表达量显著高于正常组织。

实验结论

本研究通过生物信息学方法获得了与胆管癌发生与进

展息息相关的8个枢纽基因, 分别为NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT, 可能为胆管癌靶向治疗的潜在分子靶点。

展望前景

这8个枢纽基因对胆管癌的影响和机制需进一步通过实验验证, 有望为胆管癌靶向治疗分子靶点的开发提供新思路。

参考文献

- Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 315-335 [PMID: 30846037 DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.004]
- Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Prasad R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 663-673 [PMID: 30922733 DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30915-x]
- Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19: 185 [PMID: 30819129 DOI: 10.1186/s12885-019-5391-0]
- Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, Olaizola I, Agirre-Lizaso A, Landa A, Bujanda L, Perugorria MJ, Banales JM. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annu Rev Pathol* 2021; 16: 433-463 [PMID: 33264573 DOI: 10.1146/annurev-pathol-030220-020455]
- Tsimafeyu I, Temper M. Cholangiocarcinoma: An Emerging Target for Molecular Therapy. *Gastrointest Tumors* 2021; 8: 153-158 [PMID: 34722468 DOI: 10.1159/000517258]
- Sarkis Y, Al Soueidy A, Kourie HR. Will advanced cholangiocarcinoma become a targetable malignancy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 159: 103233 [PMID: 33482346 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103233]
- Wang J, Zhong J, Chen G, Li M, Wu FX, Pan Y. ClusterViz: A Cytoscape APP for Cluster Analysis of Biological Network. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2015; 12: 815-822 [PMID: 26357321 DOI: 10.1109/tcbb.2014.2361348]
- Chin CH, Chen SH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol* 2014; 8 Suppl 4: S11 [PMID: 25521941 DOI: 10.1186/1752-0509-8-s4-s11]
- Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 95-111 [PMID: 28994423 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157]
- Zhao Y, He J, Li Y, Lv S, Cui H. NUSAP1 potentiates chemoresistance in glioblastoma through its SAP domain to stabilize ATR. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 44 [PMID: 32317623 DOI: 10.1038/s41392-020-0137-7]
- Wang H, Liu Z, Wu P, Wang H, Ren W. NUSAP1 Accelerates Osteosarcoma Cell Proliferation and Cell Cycle Progression via Upregulating CDC20 and Cyclin A2. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 3443-3454 [PMID: 34079289 DOI: 10.2147/ott.S295818]
- Roy S, Hooiveld GJ, Seehawer M, Caruso S, Heinzmann F, Schneider AT, Frank AK, Cardenas DV, Sonntag R, Luedde M, Trautwein C, Stein I, Pikarsky E, Loosen S, Tacke F, Ringelhan M, Avsaroglu SK, Goga A, Buendia MA, Vucur M, Heikenwalder M, Zucman-Rossi J, Zender L, Roderburg C, Luedde T. microRNA 193a-5p Regulates Levels of Nucleolar- and Spindle-Associated Protein 1 to Suppress Hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1951-1966.e26 [PMID: 30165047 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.032]
- Zeng H, Ji J, Song X, Huang Y, Li H, Huang J, Ma X. Stemness Related Genes Revealed by Network Analysis Associated With Tumor Immune Microenvironment and the Clinical Outcome in Lung Adenocarcinoma. *Front Genet* 2020; 11: 549213 [PMID: 33193623 DOI: 10.3389/fgene.2020.549213]
- Fang L, Zhang M, Chen L, Xiong H, Ge Y, Lu W, Wu X, Heng B, Yu D, Wu S. [Corrigendum] Downregulation of nucleolar and spindle-associated protein 1 expression suppresses cell migration, proliferation and invasion in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2021; 45: 793 [PMID: 33416162 DOI: 10.3892/or.2020.7875]
- Polini B, Carpi S, Doccini S, Citi V, Martelli A, Feola S, Santorelli FM, Cerullo V, Romanini A, Nieri P. Tumor Suppressor Role of hsa-miR-193a-3p and -5p in Cutaneous Melanoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32867069 DOI: 10.3390/ijms21176183]
- Okamoto A, Higo M, Shiiba M, Nakashima D, Koyama T, Miyamoto I, Kasama H, Kasamatsu A, Ogawara K, Yokoe H, Tanzawa H, Uzawa K. Down-Regulation of Nucleolar and Spindle-Associated Protein 1 (NUSAP1) Expression Suppresses Tumor and Cell Proliferation and Enhances Anti-Tumor Effect of Paclitaxel in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0142252 [PMID: 26554377 DOI: 10.1371/journal.pone.0142252]
- Bossaert M, Pipier A, Riou JF, Noiroit C, Nguyen LT, Serre RF, Bouchez O, Defrancq E, Calsou P, Britton S, Gomez D. Transcription-associated topoisomerase 2 α (TOP2A) activity is a major effector of cytotoxicity induced by G-quadruplex ligands. *Elife* 2021; 10 [PMID: 34180392 DOI: 10.7554/eLife.65184]
- Ogino M, Fujii T, Nakazawa Y, Higuchi T, Koibuchi Y, Oyama T, Horiguchi J, Shirabe K. Implications of Topoisomerase (TOP1 and TOP2 α) Expression in Patients With Breast Cancer. *In Vivo* 2020; 34: 3483-3487 [PMID: 33144457 DOI: 10.21873/in vivo.12188]
- Hendricks A, Gieseler F, Nazzari S, Bräsen JH, Lucius R, Sipos B, Claasen JH, Becker T, Hinz S, Burmeister G, Schafmayer C, Schrader C. Prognostic relevance of topoisomerase II α and minichromosome maintenance protein 6 expression in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 429 [PMID: 31072339 DOI: 10.1186/s12885-019-5631-3]
- Bredel M, Slavic I, Birner P, Czech T, Haberler C, Ströbel T, Wolfsberger S, Budka H, Hainfellner JA. DNA topoisomerase II α expression in optic pathway gliomas of childhood. *Eur J Cancer* 2002; 38: 393-400 [PMID: 11818205 DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00387-2]
- Hikita K, Yamakage Y, Okunaga H, Motoyama Y, Matsuyama H, Matsuoka K, Murata T, Nakayoshi T, Oda A, Kato K, Tanaka H, Asao N, Dan S, Kaneda N. (S)-Erypogin K, an isoflavone isolated from *Erythrina poeppigiana*, is a novel inhibitor of topoisomerase II α : Induction of G2 phase arrest in human gastric cancer cells. *Bioorg Med Chem* 2021; 30: 115904 [PMID: 33341500 DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115904]
- Zhang F, Wu H. MiR-599 targeting TOP2A inhibits the malignancy of bladder cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 570: 154-161 [PMID: 34284141 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.069]
- Coleman LW, Perkins SL, Bronstein IB, Holden JA. Expression of DNA topoisomerase I and DNA topoisomerase II- α in testicular seminomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 728-733 [PMID: 10872667 DOI: 10.1053/hupa.2000.8462]
- Pires E, Sharma N, Selemenakis P, Wu B, Huang Y, Alimbetov DS, Zhao W, Wiese C. RAD51AP1 mediates RAD51 activity through nucleosome interaction. *J Biol Chem* 2021; 297: 100844 [PMID: 34058198 DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100844]
- Obama K, Satoh S, Hamamoto R, Sakai Y, Nakamura Y, Furukawa Y. Enhanced expression of RAD51 associating protein-1 is involved in the growth of intrahepatic cholangiocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1333-1339 [PMID: 18316552 DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-07-1381]

- 26 Zheng R, Lai G, Li R, Hao Y, Cai L, Jia J. Increased expression of MCM4 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 153-173 [PMID: 33708433 DOI: 10.21037/jgo-20-574]
- 27 Xu Y, Yang X, Si T, Yu H, Li Y, Xing W, Guo Z. MCM4 in human hepatocellular carcinoma: a potent prognostic factor associated with cell proliferation. *Biosci Trends* 2021; 15: 100-106 [PMID: 33716256 DOI: 10.5582/bst.2021.01016]
- 28 Huang XP, Rong TH, Wu QL, Fu JH, Yang H, Zhao JM, Fang Y. MCM4 expression in esophageal cancer from southern China and its clinical significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 677-682 [PMID: 16133572 DOI: 10.1007/s00432-005-0011-6]
- 29 Issac MSM, Yousef E, Tahir MR, Gaboury LA. MCM2, MCM4, and MCM6 in Breast Cancer: Clinical Utility in Diagnosis and Prognosis. *Neoplasia* 2019; 21: 1015-1035 [PMID: 31476594 DOI: 10.1016/j.neo.2019.07.011]
- 30 Tantiwetueangdet A, Panvichian R, Sommayura P, Leelaudomlapi S, Macoska JA. PCNA-associated factor (KIAA0101/PCLAF) overexpression and gene copy number alterations in hepatocellular carcinoma tissues. *BMC Cancer* 2021; 21: 295 [PMID: 33743635 DOI: 10.1186/s12885-021-07994-3]
- 31 Lv W, Su B, Li Y, Geng C, Chen N. KIAA0101 inhibition suppresses cell proliferation and cell cycle progression by promoting the interaction between p53 and Sp1 in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 600-606 [PMID: 29902451 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.046]
- 32 Cao H, Zheng J, Yao Y, Yang Q, Yan R, Sun W, Ruan K, Zhou J, Zhou J. Overexpression of KIAA0101 Promotes the Progression of Non-small Cell Lung Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 6663-6674 [PMID: 33046987 DOI: 10.7150/jca.45962]
- 33 Shen A, Liu L, Chen H, Qi F, Huang Y, Lin J, Sferra TJ, Sankararaman S, Wei L, Chu J, Chen Y, Peng J. Cell division cycle associated 5 promotes colorectal cancer progression by activating the ERK signaling pathway. *Oncogenesis* 2019; 8: 19 [PMID: 30808873 DOI: 10.1038/s41389-019-0123-5]
- 34 Nguyen MH, Koinuma J, Ueda K, Ito T, Tsuchiya E, Nakamura Y, Daigo Y. Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 5 by mitogen-activated protein kinase play a crucial role in human lung carcinogenesis. *Cancer Res* 2010; 70: 5337-5347 [PMID: 20551060 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-09-4372]
- 35 Tokuzen N, Nakashiro K, Tanaka H, Iwamoto K, Hamakawa H. Therapeutic potential of targeting cell division cycle associated 5 for oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 2343-2353 [PMID: 26497678 DOI: 10.18632/oncotarget.6148]
- 36 Chang IW, Lin VC, He HL, Hsu CT, Li CC, Wu WJ, Huang CN, Wu TF, Li CF. CDCA5 overexpression is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinomas of the upper urinary tract and urinary bladder. *Am J Transl Res* 2015; 7: 710-722 [PMID: 26064439]
- 37 Gallegos-Arreola MP, Zúñiga-González GM, Sánchez-López JY, Cruz AYN, Peralta-Leal V, Figueroa LE, Puebla-Pérez AM, Ronquillo-Carreón CA, Puebla-Mora AG. TYMS 2R3R polymorphism and DPYD [IVS]14+1G>A gene mutation in Mexican colorectal cancer patients. *Acta Biochim Pol* 2018; 65: 227-234 [PMID: 29906295 DOI: 10.18388/abp.2017_2338]
- 38 Xie D, Wang L, Xiao Q, Wu X, Zhang L, Yang Q, Wang L. New Insight into the Octamer of TYMS Stabilized by Intermolecular Cys43-Disulfide. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29735940 DOI: 10.3390/ijms19051393]
- 39 Agulló-Ortuño MT, García-Ruiz I, Díaz-García CV, Enguita AB, Pardo-Marqués V, Prieto-García E, Ponce S, Iglesias L, Zugazagoitia J, López-Martín JA, Paz-Ares L, Nuñez JA. Blood mRNA expression of REV3L and TYMS as potential predictive biomarkers from platinum-based chemotherapy plus pemetrexed in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020; 85: 525-535 [PMID: 31832811 DOI: 10.1007/s00280-019-04008-9]
- 40 Rahimi Z, Bozorgi Zarini M, Rahimi Z, Shakiba E, Vaisi-Raygani A, Moradi MT, Yari K. Variants of Genes Involved in Metabolism of Folate Among Patients with Breast Cancer: Association of TYMS 3R Allele with Susceptibility to Breast Cancer and Metastasis. *Iran J Pathol* 2021; 16: 62-68 [PMID: 33391382 DOI: 10.30699/ijp.2020.117676.2283]
- 41 Ando H, Fukushima M, Eshima K, Hasui T, Shimizu T, Ishima Y, Huang CL, Wada H, Ishida T. A novel intraperitoneal therapy for gastric cancer with DFP-10825, a unique RNAi therapeutic targeting thymidylate synthase, in a peritoneally disseminated xenograft model. *Cancer Med* 2019; 8: 7313-7321 [PMID: 31609087 DOI: 10.1002/cam4.2598]
- 42 Karimi L, Jaber M, Asadi M, Zarredar H, Zafari V, Bornehdeli S, Niknam S, Kermani TA. Significance of microRNA-330-5p/TYMS Expression Axis in the Pathogenesis of Colorectal Tumorigenesis. *J Gastrointest Cancer* 2021 [PMID: 34651293 DOI: 10.1007/s12029-021-00695-x]
- 43 Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Nonomura M, Nakao M, Miki T. Significance of thymidylate synthase activity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1453-1460 [PMID: 12684419]
- 44 Mou K, Zhang J, Mu X, Wang L, Liu W, Ge R. Zwint facilitates melanoma progression by promoting c-Myc expression. *Exp Ther Med* 2021; 22: 818 [PMID: 34131441 DOI: 10.3892/etm.2021.10250]
- 45 Peng F, Li Q, Niu SQ, Shen GP, Luo Y, Chen M, Bao Y. ZWINT is the next potential target for lung cancer therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 661-673 [PMID: 30643969 DOI: 10.1007/s00432-018-2823-1]
- 46 Ying H, Xu Z, Chen M, Zhou S, Liang X, Cai X. Overexpression of Zwint predicts poor prognosis and promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating cell-cycle-related proteins. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 689-702 [PMID: 29440916 DOI: 10.2147/ott.S152138]
- 47 Yang XY, Wu B, Ma SL, Yin L, Wu MC, Li AJ. Decreased Expression of ZWINT is Associated With Poor Prognosis in Patients With HCC After Surgery. *Technol Cancer Res Treat* 2018; 17: 1533033818794190 [PMID: 30198401 DOI: 10.1177/1533033818794190]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



非酒精性脂肪性肝病在心血管疾病发生发展中的作用

陶政宇, 曾 静

陶政宇, 曾静, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 上海市 200092

曾静, 医学博士, 主治医师, 主要研究脂肪性肝病相关的无创诊断与治疗.

作者贡献分布: 此课题由曾静设计; 资料检索与论文撰写由陶政宇完成; 论文指导与修改由曾静完成.

通讯作者: 曾静, 主治医师, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科. zjupup@126.com

收稿日期: 2021-11-09

修回日期: 2021-12-20

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Role of non-alcoholic fatty liver disease in development of cardiovascular disease

Zheng-Yu Tao, Jing Zeng

Zheng-Yu Tao, Jing Zeng, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Jing Zeng, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. zjupup@126.com

Received: 2021-11-09

Revised: 2021-12-20

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract

With the improvement of the economic level and changes in dietary structure and lifestyle, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been increasing. It has gradually become the main cause of chronic liver diseases in the world. Cardiovascular disease (CVD) is

the main cause of death in NAFLD patients, and more and more studies have found that there is a correlation between the two conditions. NAFLD patients are at greater risk of developing CVD than normal patients. Associated mechanisms may be related to dysfunction of blood vessels and endothelial cells, bile acid metabolism, oxidative stress, systemic inflammation, and activation of the renin-angiotensin system. Among them, metabolic syndrome plays an important role. Therefore, early identification of cardiovascular disease-related risk factors in NAFLD patients and thereby reducing cardiovascular-related complications are essential to improve the prognosis of those patients.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Cardiovascular disease; risk factors; Epidemiology; metabolic syndrome

Citation: Tao ZY, Zeng J. Role of non-alcoholic fatty liver disease in development of cardiovascular disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 136-139

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/136.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.136>

摘要

随着经济水平的提高、饮食结构和生活方式的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率不断上升, 逐渐成为全球慢性肝病的主要病因. 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)作为NAFLD患者的主要死亡原因, 越来越多的研究发现两者之间存在相关性; NAFLD患者CVD发生发展的风险更大, 其机制可能与血管和内皮细胞功能障碍、胆汁酸代谢、氧化应激、全身炎症反应和肾素-血管紧张素系统的激活等相关. 其中, 代谢综合征在两者联系中发挥了重要的作用. 因此, 早期识别

NAFLD患者心血管疾病相关危险因素, 进而减少心血管相关并发症, 对于改善该类患者的预后至关重要。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 心血管疾病; 危险因素; 流行病学; 代谢综合征

核心提要: 越来越多的研究证实心血管疾病与非酒精性脂肪性肝病之间存在相关性, 其机制主要包括代谢综合征和其他病理生理相关, 故早期识别非酒精性脂肪肝病患者心血管疾病相关危险因素对于改善该类患者的预后至关重要。

文献来源: 陶政宇, 曾静. 非酒精性脂肪性肝病在心血管疾病发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 136-139

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/136.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.136>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前最常见的慢性肝病, 近年来其发病率不断攀升, 已成为全球性的健康问题, 在我国NAFLD甚至已取代慢性乙型肝炎成为第一大慢性肝病^[1]. 据世界卫生组织统计, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是世界范围内死亡的主要原因, 对居民健康及卫生经济都造成了巨大的负担. 同样, CVD也是NAFLD患者死亡的主要原因^[2]. 在过去几年的研究中发现, NAFLD与CVD密切相关^[3]. 因此, 对于NAFLD患者来说, 尽早识别CVD相关的危险因素, 对于改善患者预后具有重大意义. 本文就NAFLD与CVD之间的联系作一综述, 重点探讨NAFLD对CVD发生的影响及潜在的机制。

1 NAFLD和CVD的流行病学

NAFLD是指除外酒精和其他对肝脏有明确损害因素所引起的, 以脂肪在肝细胞内过度沉积为主要病变特征的临床病理综合征. 它的疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化以及肝细胞癌^[1]. 目前, 全球范围内NAFLD的患病率为25.24%, 在肥胖人群或2型糖尿病患者中, NAFLD的患病率高达70%-90%^[4]. CVD是全世界最常见的死亡原因, 占全球死亡人数的31%. 2019年, 据估计有1860万人死于CVD^[5]. Wu等人^[6]通过对34项研究进行荟萃分析, 通过排除共同的危险因素, 如吸烟和2型糖尿病等, 结果发现NAFLD与CVD的发生风险增加相关,

尤其是冠心病和高血压. 另有研究也表明^[7-9], NAFLD与CVD的不同表型之间也存在着密切的关系, 例如动脉粥样硬化性心脏病、心肌病、瓣膜病以及心律失常等. 由此可见, NAFLD是CVD发生发展的独立危险因素。

2 代谢综合征在NAFLD影响CVD发生发展中的作用

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS), 即腹型肥胖、胰岛素抵抗、血糖和血压升高、血脂异常和低度全身炎症状态^[10], 是一组复杂的代谢紊乱症候群. NAFLD中的肝脂肪堆积是MetS在肝脏的表现, 美国第三次国家健康与营养检查调查证实, MetS患者发生NAFLD的风险极高(OR: 11.5, 95%CI: 8.9-14.7)^[11]. 而MetS与CVD同样密切相关, Mottillo等^[12]对87项研究进行荟萃分析, 结果发现MetS患者CVD的发生风险显著增加(RR: 2.35, 95%CI: 2.02-2.73), CVD相关的死亡率增加1倍以上(RR: 2.40, 95%CI: 1.87-3.08). 在NAFLD中, 血脂谱会发生显著改变, 主要体现在甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平升高, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)降低, 从而导致TG/HDL、总胆固醇(total cholesterol, TC)/HDL以及LDL/HDL比率异常, 而这些都被认为是动脉粥样硬化的危险因素^[13]. 另外, 肝脏脂肪含量可以反映心肌内脂肪的积聚情况, 心肌脂肪变性会引起心肌细胞的代谢和功能障碍^[14]. 研究表明NAFLD与心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)的出现独立相关, 而EAT不仅与冠状动脉钙化相关^[15], 同时也能通过分泌促炎因子, 例如白介素(interleukin, IL)-1、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF), 从而在房颤和心血管自主神经功能障碍中发挥作用^[16]. 另有研究表明^[17], 肝脂肪堆积的严重程度与前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9)的水平有关, PCSK9是一种肝源性肽, 通过抑制肝细胞摄取LDL从而导致心血管风险的增加. 在MetS组分胰岛素抵抗方面, 肝脏胰岛素信号传导被抑制, 造成肝脏脂质积聚并产生脂毒性; 而胰岛素抵抗的患者中, 肝脏会增加甘油三酯的分泌, 从而使得循环中甘油三酯的水平升高, 增加心血管疾病的风险^[18]. 另外, 一些肝脏特异性细胞因子可以影响胰岛素敏感性, NAFLD患者血清胎球蛋白-A水平升高, 并被证实与发生心肌梗死的高风险相关^[9]. 因此, MetS各大组分都不仅是NAFLD和CVD共同的危险因素, 同时NAFLD可以通过MetS进一步参与CVD的发生发展。

3 NAFLD影响CVD发生发展的其他机制

除MetS外, 近年来, 越来越多的研究表明, NAFLD患者的促炎症、促动脉粥样硬化和促血栓形成的内环境对于

CVD发生发展也至关重要^[20]。NAFLD患者这种内环境形成与遗传因素, 包括葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase regulatory protein, *GCKR*)基因、含patatin样磷脂酶域3(patatin-like phospholipase domain-containing 3, *PNPLA3*)基因, 以及跨膜6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, *TM6SF2*)等基因, 的影响密切相关^[21]。

在血管和内皮细胞功能方面, NAFLD通过血管和内皮功能的改变影响CVD发生发展。NAFLD与肝脏微血管的改变相关, 且存在系统性内皮功能障碍, 这也是动脉粥样硬化的早期表现^[22]。非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是一氧化氮合酶的内源性拮抗剂, 由于其分解主要依赖于肝脏, 所以NAFLD患者中ADMA的水平升高, 从而引起血管的舒张功能改变^[23]。除此以外, NAFLD的发展中伴随着血管重构的发生, 其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)扮演了重要的角色, 而VEGF家族成员, 尤其是VEGF-A是公认的致动脉粥样硬化因子, 在斑块不稳定性中发挥了重要的作用^[23]。所以, NAFLD患者中血管和内皮功能的改变, 在CVD的发生发展过程中发挥重要作用。

其次在胆汁酸代谢方面, NAFLD患者胆汁酸稳态被破坏, 损害糖脂代谢稳态、加重胰岛素抵抗, 且血清胆汁酸水平随着疾病进展而升高^[24]。而胆汁酸被证实存在心脏毒性, 可损害心室功能, 并与房颤发生的风险增加有关^[25]。此外, 调控胆固醇和胆汁酸稳态的法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)曾被证实动脉粥样硬化中发挥作用, 最新的研究表明抑制肠道FXR/鞘磷脂磷酸二酯酶3(sphingomyelin phosphodiesterase 3, SMPD3)轴可以缓解动脉粥样硬化, 表明NAFLD患者应该尽早监测胆汁酸水平, 并且可以通过进一步的研究在NAFLD患者中干预胆汁酸代谢预防或治疗CVD的可行性^[26]。

另外在氧化应激及系统炎症方面, NAFLD状态下肝脏释放的炎性细胞因子可能导致全身炎症和CVD的发生, 例如IL-6、C-反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 等, 这些炎症因子通过引起内皮功能、血管张力和凝血系统的改变, 进而促进斑块的形成, 从而触发CVD^[27]。

4 结语

综上所述, NAFLD在CVD发生发展中发挥了重要作用, 不仅在于两者之间有着共同危险因素-MetS, NAFLD还带来了CVD发生发展的额外风险, 包括血管和内皮细胞功能障碍、胆汁酸代谢、氧化应激和全身炎症反应等。而MetS作为连接两者的桥梁, 揭示了代谢因素在NAFLD和CVD发生发展的重要作用。近年来, NAFLD定义中的“非酒精性”使得临床医生和患者缺乏对“代

谢”因素的关注, 而这在NAFLD的发生及并发症的管理方面至关重要。因此, 在2020年, 国际专家组共识声明提出, 将NAFLD重命名为“代谢功能障碍相关性脂肪性肝病(metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)”^[28]。这样的更名不仅强调了其发病机制, 还让临床医生与患者更多的关注到代谢障碍相关的其他疾病, 例如血脂异常、2型糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等。基于MAFLD和CVD的密切关系, 以及代谢因素对于两者的重要作用, NAFLD患者应该早期监测心血管系统的代谢、结构和功能改变, 这有助于完善NAFLD患者心血管风险评估, 减少NAFLD患者CVD以及相关并发症的发生, 最终有助于改善NAFLD患者的预后。

5 参考文献

- 1 范建高, 曾静. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害. 中华消化杂志 2020; 40: 577-580 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200526-00349]
- 2 Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Cesaro A, Rinaldi L, Salvatore T, Marfella R, Sardù C, Moscarella E, Gragnano F, Calabrò P, Sasso FC. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22: 755-768 [PMID: 34565074 DOI: 10.31083/j.rcm2203082]
- 3 Niederseer D, Wernly B, Aigner E, Stickel F, Datz C. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33530440 DOI: 10.3390/jcm10030467]
- 4 Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 793-801 [PMID: 31279902 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021]
- 5 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirajello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982-3021 [PMID: 33309175 DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010]
- 6 Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 33386 [PMID: 27633274 DOI: 10.1038/srep33386]
- 7 Pingitore A, Autore C, Peruzzi M, Cavarretta E. Non-alcoholic fatty liver disease and heart valve disease: a neglected link. *Minerva Cardioangiol* 2020; 68: 542-544 [PMID: 32107896 DOI: 10.23736/S0026-4725.20.05161-0]
- 8 Gong H, Liu X, Cheng F. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiac arrhythmia: a systematic review

- and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021; 49: 3000605211047074 [PMID: 34590877 DOI: 10.1177/03000605211047074]
- 9 Fan N, Ding X, Zhen Q, Gu L, Zhang A, Shen T, Wang Y, Peng Y. Association of the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score with subclinical myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study in China. *J Diabetes Investig* 2021; 12: 1035-1041 [PMID: 33030804 DOI: 10.1111/jdi.13430]
 - 10 Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 2016; 65: 1136-1150 [PMID: 26477269 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.09.017]
 - 11 Jinjavadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Abnormalities in The United States Population. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 160-166 [PMID: 27580477 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000666]
 - 12 Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-1132 [PMID: 20863953 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034]
 - 13 Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, Genest J, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2020; 141: 1742-1759 [PMID: 32468833 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795]
 - 14 Fracanzani AL, Pisano G, Consonni D, Tiraboschi S, Baragetti A, Bertelli C, Norata GD, Dongiovanni P, Valenti L, Grigore L, Tonella T, Catapano A, Fargion S. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0162473 [PMID: 27627804 DOI: 10.1371/journal.pone.0162473]
 - 15 Cho KL, Jo EA, Cho SH, Kim BH. The Influence of Epicardial Fat and Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Heart Rate Recovery in Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2017; 15: 226-232 [PMID: 28346857 DOI: 10.1089/met.2016.0132]
 - 16 Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020; 43: 133-145 [PMID: 31682014 DOI: 10.1111/pace.13825]
 - 17 Ruscica M, Ferri N, Macchi C, Meroni M, Lanti C, Ricci C, Maggioni M, Fracanzani AL, Badiali S, Fargion S, Magni P, Valenti L, Dongiovanni P. Liver fat accumulation is associated with circulating PCSK9. *Ann Med* 2016; 48: 384-391 [PMID: 27222915 DOI: 10.1080/07853890.2016.1188328]
 - 18 Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 948-963 [PMID: 30819364 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050]
 - 19 Pesaro AE, Katz M, Liberman M, Pereira C, Manguera CLP, de Carvalho AEZ, Carvalho KS, Nomura CH, Franken M, Serrano CV Jr. Circulating osteogenic proteins are associated with coronary artery calcification and increase after myocardial infarction. *PLoS One* 2018; 13: e0202738 [PMID: 30138356 DOI: 10.1371/journal.pone.0202738]
 - 20 Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1246-1267 [PMID: 26809873 DOI: 10.1007/s10620-016-4040-6]
 - 21 Longo M, Meroni M, Paolini E, Erconi V, Carli F, Fortunato F, Ronchi D, Picotti R, Sabatini S, Macchi C, Alisi A, Miele L, Soardo G, Comi GP, Valenti L, Ruscica M, Fracanzani AL, Gastaldelli A, Dongiovanni P. TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 Loss-of-Function Genetic Variants Impact on NAFLD Development and Progression Both in Patients and in In Vitro Models. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34823063 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.007]
 - 22 Kasumov T, Edmison JM, Dasarathy S, Bennett C, Lopez R, Kalhan SC. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 776-781 [PMID: 20869086 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.027]
 - 23 Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 199-210 [PMID: 31848994 DOI: 10.1007/s11739-019-02253-7]
 - 24 Puri P, Daita K, Joyce A, Mirshahi F, Santhekadur PK, Cazanave S, Luketic VA, Siddiqui MS, Boyett S, Min HK, Kumar DP, Kohli R, Zhou H, Hylemon PB, Contos MJ, Idowu M, Sanyal AJ. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology* 2018; 67: 534-548 [PMID: 28696585 DOI: 10.1002/hep.29359]
 - 25 Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S, Doleschal B, Wallner M, Fauler G, Stojakovic T, Wachter R, Yates A, Groschner K, Trauner M, Pieske BM, von Lewinski D. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium—implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2013; 99: 1685-1692 [PMID: 23894089 DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304163]
 - 26 Wu Q, Sun L, Hu X, Wang X, Xu F, Chen B, Liang X, Xia J, Wang P, Aibara D, Zhang S, Zeng G, Yun C, Yan Y, Zhu Y, Bustin M, Zhang S, Gonzalez FJ, Jiang C. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33938457 DOI: 10.1172/JCI142865]
 - 27 Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells* 2020; 10 [PMID: 33396359 DOI: 10.3390/cells10010051]
 - 28 Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



血管介入在肝硬化脾功能亢进中的应用研究进展

陈雪玲, 姚欣, 杨国栋, 秦建平

陈雪玲, 川北医学院临床医学院 四川省南充市 637000

姚欣, 秦建平, 中国人民解放军西部战区总医院消化内科 四川省成都市 610083

杨国栋, 川北医学院附属医院消化内科 四川省南充市 637000

陈雪玲, 川北医学院研究生, 主要从事门静脉高压和血管介入的基础及临床研究。

作者贡献分布: 本文由陈雪玲负责文献检索、分析及论文写作; 姚欣及杨国栋负责收集文献及分析; 秦建平负责本文立题、修改及最终定稿。

通讯作者: 秦建平, 教授, 主任医师, 610083, 四川省成都市蓉都大道270号, 中国人民解放军西部战区总医院消化内科. jpqing@163.com

收稿日期: 2021-11-10

修回日期: 2021-12-27

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Applications of vascular interventions in hypersplenism in liver cirrhosis

Xue-Ling Chen, Xin Yao, Guo-Dong Yang, Jian-Ping Qin

Xue-Ling Chen, Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Xin Yao, Jian-Ping Qin, Department of Gastroenterology, General Hospital of Western War Zone, Chinese People's Liberation Army, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Guo-Dong Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Jian-Ping Qin, MD, Doctor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Western Theater Command, No. 270 Rongdu Road, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. jpqing@163.com

Received: 2021-11-10

Revised: 2021-12-27

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract

Cirrhosis is a common cause of secondary hypersplenism. Hypersplenism often leads to a decrease in peripheral blood cells, and when the numbers of leukocytes and platelets are severely reduced, patients are prone to spontaneous infections and bleeding, which can aggravate the disease and increase the risk of death. The mechanism of hypersplenism in cirrhosis is not well understood, and there is no standard indication or recommended method for the treatment of hypersplenism. Clinical treatment options for hypersplenism include splenectomy, vascular intervention, local thermal ablation, and splenic artery ligation. Vascular interventions mainly involve transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and partial splenic embolization (PSE). TIPS is an effective method to treat the complications of portal hypertension in cirrhosis, which can effectively reduce portal pressure, but whether it can relieve hypersplenism is still controversial. PSE can relieve hypersplenism to a certain extent. TIPS combined with PSE can effectively reduce portal hypertension and relieve hypersplenism to a certain extent. This article reviews the applications of vascular interventions in hypersplenism in cirrhosis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal vein, Hypertension; Hypersplenism; Vascular intervention

Citation: Chen XL, Yao X, Yang GD, Qin JP. Applications of vascular interventions in hypersplenism in liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 140-146

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/140.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.140>

摘要

肝硬化是引起继发性脾功能亢进的常见原因, 脾功能

亢进常常导致患者外周血细胞降低, 当白细胞和血小板严重减少时, 患者易发生自发性感染和出血, 进而加重病情, 增加死亡风险。目前对肝硬化脾功能亢进发生机制尚不十分清楚, 亦无脾亢治疗适应症标准和合适推荐方法, 临床上脾亢的治疗方式有: 脾切除术、血管介入术、局部热消融及脾动脉结扎术等。血管介入术主要涉及经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)和部分脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE), 其中TIPS是治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法, 它能有效降低门脉压力, 但能否缓解脾亢仍存在争议; PSE对脾亢有一定程度的缓解; TIPS联合PSE应用, 在有效降低门脉高压同时对脾亢也能一定程度缓解。本文就血管介入在肝硬化脾亢应用研究进展进行综述。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 门静脉; 高血压; 脾功能亢进; 血管介入

核心提要: 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是公认治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法, 但对肝硬化脾亢影响的研究结果还存在争议, 也未见TIPS指南及专家共识意见中有关TIPS对肝硬化脾亢影响的评述; 随着TIPS联合脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)日益广泛用于肝硬化门脉高压和继发脾亢患者治疗, 其疗效愈来愈受到关注。本文就血管介入在肝硬化脾亢应用研究进展进行综述。

文献来源: 陈雪玲, 姚欣, 杨国栋, 秦建平. 血管介入在肝硬化脾功能亢进中的应用研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(3): 140–146

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/140.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.140>

0 引言

肝硬化门静脉高压患者常继发脾功能亢进(简称肝硬化脾亢), 临床对于其是否需要积极干预仍存在争议。目前比较普遍的观点认为, 轻度至中度脾亢无需特殊治疗, 但严重脾亢(血小板计数 $<5 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白细胞计数 $<2 \times 10^3/\text{mm}^3$), 尤其具有潜在自发出血风险的患者, 则需进行干预如外科手术或血管介入处理脾脏^[1]。研究表明^[2,3]部分脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)可一定程度缓解脾亢, 且可保留脾脏功能; 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是公认治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法, 但对继发脾亢的缓解仍存在争议; TIPS联合PSE不仅能有效治疗肝硬化门脉高压并发症, 且能有效缓解脾亢; 目前, 随着TIPS联合PSE日益广泛用于肝硬化门脉高压

和继发脾亢患者治疗, 其疗效愈来愈受到关注。本文就血管介入在肝硬化脾亢应用研究进展进行综述, 以便临床对这些患者的治疗提供参考。

1 肝硬化脾亢的临床特征

肝硬化门脉高压患者常继发脾亢, 其发生率约为11%–55%^[4,5], 主要表现为脾肿大伴血细胞一系或多系下降, 当血小板低于 $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ 时可能出现自发性出血^[6]。目前关于肝硬化脾亢的发病机制尚未阐明, 普遍认为是由多种病理生理过程共同导致的结果, 主要包括: (1)脾内阻留, 该学说认为肝硬化脾亢时, 肿大的脾脏滞留了更多的血细胞, 使得脾内巨噬细胞吞噬破坏血细胞增加, 导致外周血细胞减少^[7,8]; (2)自身免疫, 该学说认为脾亢时, 脾脏可产生针对血细胞的自身抗体, 导致外周血细胞被免疫清除^[9,10]; (3)脾内巨噬细胞吞噬活性增强。李宗芳等^[11]既往研究发现肝硬化门脉高压患者, 脾内巨噬细胞计数增加、活性增强, 提示巨噬细胞参与了脾亢的发生。总之, 肝硬化脾亢患者血细胞减少机制还未完全明确, 仍需更多的研究予以补充完善。Lu等^[12]对322例脾亢伴外周血细胞减少患者的临床资料分析提示: 在伴有脾大脾亢的门静脉高压患者中, 64%的患者同时出现三系血细胞减少, 36%的患者出现单系血细胞减少; 52%的患者出现骨髓增生。脾亢患者由于外周血红细胞、白细胞及血小板减少, 导致贫血、感染及胃肠道出血的风险增加, 尤其重度血小板减少时, 可限制临床上一些侵入性诊断或治疗措施的实施。既往研究表明^[13,14]脾亢可通过多种途径促进肝纤维化向肝硬化发展, 加速疾病的进展, 而针对脾亢的治疗可能对肝硬化的治疗至关重要, 包括对肝纤维化的进展, 肝脏免疫微环境失调, 肝再生的影响。目前, 对于不能耐受或不愿做外科手术的肝硬化门脉高压患者而言, 采用血管介入治疗是理想的选择, 由于血管介入方法具有安全、有效、微创、可重复操作等特点, 临床应用日益广泛, 显现出较高的临床应用价值和广阔的前景。

2 血管介入对肝硬化脾亢的影响

2.1 PSE对肝硬化脾亢的影响 部分脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)是通过栓塞目标脾动脉分支, 使其相应供血区的脾脏组织缺血、坏死、机化, 最终被纤维组织替代, 而未被栓塞的部分可保留原有功能, 达到部分切脾的效果, 从而改善肝硬化脾亢患者外周血细胞减少的情况, 取得较好疗效^[2,3,15]。目前, PSE已成为治疗肝硬化伴严重脾亢的重要手段, 还有研究认为^[16,17]当肝硬化并发诸如门静脉海绵样变等相关血管病变时, 在无法行经颈静脉肝内门体分流术分流情况下, 大面积脾脏栓

塞可能是降低门静脉高压及改善脾亢的一种替代疗法。

有多种栓塞材料可供PSE术中选用,不同的栓塞材料有各自的特点。明胶海绵是一种可吸收的栓塞剂,它成本低、使用方便,但无法栓塞脾脏功能区,也无法达到永久栓塞部分脾脏组织的目的。有文献报道^[18]用明胶海绵栓塞脾脏,当其栓塞程度>50%时,可有效缓解脾亢并可获得较好的中远期效果。有学者^[19]对明胶海绵、Embosphere微球及聚乙烯醇颗粒三种临床应用比较广泛的栓塞剂在PSE中的疗效做了比较,指出作为主要并发症的疼痛,明胶海绵组发生率低于另外两组,但明胶海绵组复发出血率较高,结果表明在肝硬化脾亢患者PSE中,永久性栓塞材料效果优于明胶海绵,只是永久性栓塞材料腹痛更明显、程度更重。总之,明胶海绵由于栓塞面积不易把控、术后易再通,且并发症较多被逐渐淘汰。不锈钢弹簧圈是一种永久性栓塞材料,它能闭塞脾动脉主干等较大的血管,并且很少引起栓塞后疼痛,但栓塞后脾亢复发率较高。钱晓军等^[20]研究表明,采用直径3 mm-5 mm的弹簧圈,栓塞面积控制在40%-60%时,PSE术后3 d、1 wk、4 wk、6 mo及1年复查外周血三系均较术前明显升高,并且对比聚乙烯醇颗粒及明胶海绵组,单纯使用弹簧圈术后反应更轻。

聚乙烯醇颗粒(polyvinyl alcohol, PVA)是一种永久性栓塞材料,朱康顺等^[21]分析19例用PVA为栓塞材料的PSE患者资料表明,用PVA栓塞脾脏程度达50%-70%时,随访2 wk-1年,患者的白细胞(white blood cell, WBC)与血小板(platelet, PLT)计数均较术前明显升高,红细胞(red blood cell, RBC)计数一直无明显变化。与明胶海绵组相比,PVA颗粒组患者腹痛更明显且持续时间长,但发热的发生率低。结果表明PVA栓塞程度达50%-70%可有效缓解肝硬化继发性脾亢,并可降低严重并发症的发生率。另外,李文军等^[22]通过对比PVA颗粒与Embosphere微球治疗脾亢的疗效指出,两者在肝硬化脾亢的治疗中均具有较好的疗效,且PVA颗粒价格更低廉,术后疼痛程度更轻,在临床运用中更具有优势。Embosphere栓塞微球是另一种永久性栓塞材料,李运江等^[23]通过对比不同粒径Embosphere栓塞微球在PSE中的疗效发现,分别采用直径为300 μ m-500 μ m(A组)、500 μ m-700 μ m(B组)微球栓塞的PSE患者术后3 d、7 d、1 mo及3 mo血WBC及PLT计数均较术前明显升高,并且A组术后发热及疼痛发生率更低,并发症程度更轻,临床应用优势更大。此外,也有报道^[24]将海藻微凝胶(kelp micro gelation, KMG)用作栓塞剂,比较KMG组和明胶海绵组患者PSE后长期疗效和安全性,结果提示:当脾脏栓塞率在40%-70%时,两组术后2 wk和3年外周血白细胞及血小板计数均明显高于术前,且KMG组在不同随访时间点的白细胞及血小板均高

于明胶海绵组。同时该研究发现栓塞面积超过70%的患者术后并发症多且严重,因此建议无论使用何种栓塞剂,脾脏栓塞率都应控制在70%以内。

PSE术中选用不同栓塞剂栓塞脾动脉,对临床疗效和术后并发症的发生及严重程度有一定影响,如何根据患者个体化差异选择相应的栓塞材料值得临床进一步研究^[25]。

脾脏栓塞面积是影响疗效及术后并发症发生及严重程度的另一重要临床因素。国内学者认为^[26,27]:对于Child-Pugh C级肝硬化脾亢患者的脾脏应分2-3次栓塞,首次栓塞面积不超过40%,对于A级或B级患者也不应一次栓塞面积超过70%;脾脏栓塞面积30%-40%即可明显缓解脾亢,50%-60%则有降低门脉压力的作用。有学者认为^[25]:将栓塞脾脏体积控制在30%-70%,既可取得比较满意的疗效,又可将术后并发症的发生风险控制在此可接受的范围内。另有学者认为^[28,29],脾脏栓塞体积为30%-40%时,可显著改善外周血细胞水平,但在长期的随访中,血细胞计数往往会回到术前水平;而栓塞体积为60%-70%时,可显著改善脾亢并降低门静脉压力;同时研究认为^[30],当脾脏栓塞体积超过70%时,可显著增加脾脓肿、败血症等严重并发症的发生。在接受治疗的患者中,80%的PSE患者术后出现发热和腹痛,住院2 wk的情况并不少见。门静脉和脾静脉血栓和脾脏脓肿也并不罕见^[29,31]。肝硬化失代偿期的时间越久,PSE术后脾脏坏死面积较大的患者,可能会出现严重的术后并发症,因此也可能是对治疗有良好反应的那些患者^[32]。

2.2 TIPS对肝硬化脾亢的影响 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是目前公认治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法,按国内外TIPS指南和共识意见中要求门静脉压力梯度降低达到标准建立分流通道,取得了满意的临床疗效,但术后对脾功能亢进的缓解并不确切且存在争议^[30,33,34]。学者们^[30,35,36]认为门静脉压力和脾脏大小之间的关系并不紧密,TIPS术后肝硬化患者的白细胞和血小板计数,可能升高、降低或者不变。也有学者^[37]在随访TIPS术患者后发现,尽管其门脉高压得到有效缓解,但其脾功能亢进仍存在。目前国内TIPS管理指南及共识意见中均未见有关TIPS对肝硬化脾亢影响的评述。

近20年来 TIPS治疗肝硬化门静脉高压并发症取得了可喜的进步,特别是TIPS专用支架(Viatorr)应用和操作技术的改进,术中及术后相关并发症发生明显降低且严重程度明显减轻,显著提高了其中远期疗效^[38-45]。目前认为肝硬化门静脉高压引起的脾脏淤血肿大,可能是脾亢发生的一个主要促成因素^[46]。理论上讲,TIPS降低门静脉高压后,脾功能亢进就应得到缓解,然而TIPS对肝硬化

门脉高压患者脾功能亢进的影响仍存在争议^[47,48]. TIPS术后虽然降低了门静脉高压, 但可能并未完全改善全身血流的高动力循环, 对TIPS术后随访12 mo, 外周血管阻力逐步回升至术前水平^[49]. 国内最新研究认为^[50]: 肝硬化TIPS术后患者, 可出现一过性的容量负荷增加、心腔扩大和高血流动力状态, 心脏对TIPS术后血容量重新分配具有较好的适应能力, 未出现心脏收缩功能障碍, 随着时间推移, 心脏舒张功能逐步提高, 对容量负荷进行代偿, 达到术前相当的血流动力稳态. 目前肝硬化脾功能亢进的发病机制尚不清楚, 仍需深入研究.

国外早期的一项前瞻性对照研究^[51]: 治疗组55例患者(其中复发性静脉曲张47例, 难治性腹水8例)接受TIPS手术, 术中采用内径10 mm Wallstent覆膜支架, 门静脉压力梯度术后(8.8 ± 4.0) mmHg较术前(20.4 ± 6.4) mmHg明显降低; 治疗组55例与匹配后的110例未行TIPS治疗的肝硬化患者比较, 连续随访12 mo, 治疗组患者的血小板计数明显高于对照组($P < 0.01$), 血小板计数却没能恢复至正常水平, 该研究认为TIPS术后可显著增加血小板数量, 但门静脉压力梯度的变化不能预测血小板的变化; 门静脉高压不是导致晚期肝硬化患者血小板减少的唯一机制. Massoud等^[52]报道73例接受TIPS术的患者(其中45例复发性静脉曲张, 28例难治性腹水). 门静脉压力梯度术前(23 ± 6) mmHg降至术后(8 ± 3) mmHg. 术后3 mo血小板计数(114000 ± 52000) mm^3 较术前的(100000 ± 51000) mm^3 明显增高($P < 0.0005$). Liu等^[53]报道104例肝硬化TIPS患者, 术中采用8 mm内径覆膜和裸支架, 用6 mm-8 mm内径球囊扩张通道, 使门静脉压力梯度降到12 mmHg或原压力50%以下, 连续随访12 mo, 104例患者术前的平均脾脏体积为(868 ± 409) mm^3 , 术后(1-2) mo平均脾脏体积为(710 ± 336) mm^3 ($P < 0.001$); 其中43例术后(1-2) mo和(6-12) mo都有脾脏体积数据的患者, 平均脾脏体积分别从术前(845 ± 342) mm^3 降至术后2 mo(691 ± 301) mm^3 , 降至术后12 mo(674 ± 333) mm^3 . 该研究认为在大多数患者中, TIPS术后脾脏体积明显减少, 同期血小板计数明显增加.

另一项匹兹堡大学的研究^[54]纳入62例接受不同内径(8 mm及10 mm)覆膜支架TIPS治疗的患者, 他们在没有肝移植的情况下存活了两个月以上. 分别在TIPS术前以及术后的1 wk、1 mo和3 mo进行血小板计数测定. TIPS术前血小板减少症的发生率为49%, 术后即使门静脉压力降低到12 mmHg以下, 血小板减少症也没有明显改善. 该研究认为TIPS术不能改善肝硬化患者的血小板减少症. Karasu^[46]等研究TIPS术后患者血小板计数和平均血小板体积的变化, 血小板计数有下降的趋势, 但没有统计学意义[TIPS前(120100 ± 72100) mm^3 vs TIPS

后(99800 ± 51400) mm^3]; 平均血小板体积基本保持不变[TIPS前(9.8 ± 1.5) fL, TIPS后(9.9 ± 1.5) fL]. 该研究认为TIPS对肝硬化患者血小板数量的变化有不可预知的影响, 无法显著提高门静脉高压症患者固着在脾脏区的血小板的释放. 另一研究^[55]纳入60例因预防复发性静脉曲张($n = 40$)和难治性腹水($n = 20$)而接受TIPS的患者. 40例未接受TIPS术的肝硬化患者作为对照. 治疗组与对照组比较, 同期白细胞或血小板计数没有明显变化, 该研究不建议将TIPS作为改善肝硬化脾功能亢进患者的手段. 还有研究报道^[56], TIPS虽能短期内能不同程度的改善脾亢, 但随着TIPS术后血流动力学的“再平衡”, 外周血细胞计数会恢复到术前水平, 而增加TIPS术的分流量, 可能对肝硬化脾功能亢进有所缓解, 但我国肝硬化的发病原因与国外有较大差别, 如TIPS术中采用较大内径支架增加了分流量, 可能会让脾亢得到改善, 但也增加了术后肝性脑病的发生率及过度分流对肝功能的影响.

总之, TIPS对肝硬化患者脾亢的影响一直存在争议, 相关研究也较少, 仍需深入研究.

2.3 联合血管介入对肝硬化脾亢的影响 TIPS联合PSE治疗肝硬化门脉高压并发症已有较多报道, 有研究^[57] TIPS+PSE组的5年累积一次通畅率明显高于TIPS组($56.8\% \text{ vs } 32.8\%$, $P = 0.028$), 而5年累积二次通畅率($93.8\% \text{ vs } 87.7\%$, $P = 0.749$)和总生存率($62.5\% \text{ vs } 30.7\%$, $P = 0.414$)在两组之间没有显著差异. 该研究认为采用8 mm覆膜支架TIPS联合PSE可能有助于提高长期初次分流的通畅率及改善患者的脾功能亢进, 但不能提高TIPS治疗患者的总生存率. 国内金瑞放等^[58]通过对单一TIPS治疗(37例)及TIPS联合PSE治疗(37例)患者术后7 d及30 d血细胞水平的比较发现, 联合治疗组术后7 d及30 d的外周血小板、白细胞水平明显高于术前及单纯性TIPS组(P 均 < 0.05). 目前相关研究报道^[37,59-61] PSE联合TIPS治疗可同时缓解肝硬化患者的门静脉高压及脾功能亢进, 二者联合治疗效果优于PSE联合其它介入手术如经颈静脉逆行剥离术(transjugular retrograde obliteration, TJO)、经皮经肝门静脉曲张栓塞术(percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE)和球囊闭塞逆行性经静脉栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)等. 其中Chikamori等^[59]研究认为, 从门静脉血流动力学的角度来看, 使用PSE和TJO的联合治疗是对胃静脉曲张的有效治疗, 但楔形肝静脉压(wedged hepatic venous pressure, WHVP)术后未发生变化, 意味着门脉压力并未得到改善. Waguri等^[60]研究表明同时使用PSE可能有助于减少门静脉压力在BRTO治疗门静脉分流术后的增加, 并可能允许减少使用的危险硬化剂的量, 但门静脉高压并发症的复发率较高. Duan等^[61]研究表明PTVE/PSE不

仅对缓解脾亢有长期疗效, 而且对无法接受其他手术的肝硬化食管胃底静脉曲张大量出血患者减少复发出血并保持肝脏储备功能不受影响, 但术后可能出现肝性腹水等其它门脉高压并发症。

对于肝硬化门静脉高压并发症患者, 若有TIPS指征, 同时继发严重脾功能亢进, TIPS联合PSE治疗是比较理想的方式。值得注意的是, PSE时机的选择, 栓塞剂的选择及栓塞面积的控制, 均是需要临床进一步研究的问题。

3 总结与展望

肝硬化门脉高压是引起脾亢的常见原因, 肝硬化脾亢患者中最常见和最易受影响的是血小板。PSE是治疗脾亢的有效方法, 但外周血细胞不能完全恢复正常; 寻找、选择高效及副反应小的栓塞材料, 术中如何简单、准确判断脾脏栓塞体积仍是临床进一步研究的课题。TIPS对肝硬化脾亢影响的研究结果还存在争议, 也未见TIPS指南及专家共识意见中有关TIPS对肝硬化脾亢影响的评述, 仍需深入研究; TIPS+PSE既能降低门脉高压, 又能改善脾亢, TIPS术后何时行PSE及控制合适的栓塞体积, 需进一步探讨。目前肝硬化脾亢发生机制尚未完全阐明, 推测可能与下面因素有关: (1)患者高动力循环, 导致脾脏淤血肿胀, 血细胞滞留、破坏增多引起外周血细胞一系或多系减少; (2)门静脉高压导致门脉主干及脾静脉血流速度变缓, 阻力增加, 导致或加重脾脏淤血肿胀; (3)肝硬化常见病因如乙型、丙型肝炎病毒, 自身免疫因素及酒精等均可引起患者的免疫损伤, 而作为人体免疫器官的脾脏可能参与了其中一些免疫反应, 导致血细胞破坏增加; 同时加重肝硬化门脉高压, 进而加重脾脏淤血肿胀; (4)某些细胞因子对血细胞的调节和破坏作用。综上所述, 应全面、深入进行血管介入对肝硬化门脉高压脾亢患者影响的临床研究, 探讨脾亢的发生机制, 以便为肝硬化脾亢患者的临床治疗提供依据。

4 参考文献

- 1 Lv Y, Han X, Gong X, Ma Q, Chang S, Wu H, Li Y, Deng J. Grading of peripheral cytopenias caused by nonalcoholic cirrhotic portal hypertension and its clinical significance. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1141-1145 [PMID: 25377543 DOI: 10.1007/s12013-014-0321-x]
- 2 万萍, 张克勤, 张赢, 白爱平. 部分脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者的临床疗效. *中华肝脏病杂志* 2020; 28: 273-275 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200229-00077]
- 3 Jin GY, Lv CZ, Tang D, Cheng SW, Li CQ. Effect of partial splenic embolization on the immune function of cirrhosis patients with hypersplenism. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9: 702-706 [PMID: 27393102 DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.05.005]
- 4 el-Khishen MA, Henderson JM, Millikan WJ Jr, Kutner MH, Warren WD. Splenectomy is contraindicated for thrombocytopenia secondary to portal hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 233-238 [PMID: 3975794]
- 5 Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2003; 326: 111-116 [PMID: 14501224 DOI: 10.1097/0000441-200309000-00001]
- 6 Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2595-2605 [PMID: 24627595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595]
- 7 Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645-657 [PMID: 5327481 DOI: 10.1172/JCI105380]
- 8 Penny R, Rozenberg MC, Firkin BG. The splenic platelet pool. *Blood* 1966; 27: 1-16 [PMID: 5948178]
- 9 李晓阳, 马宏敏. 充血性脾大伴脾功能亢进患者不同脾切除术前后血小板相关抗体的变化. *中国普外基础与临床杂志* 2000; 7: 100-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2000.02.014]
- 10 Noguchi H, Hirai K, Aoki Y, Sakata K, Tanikawa K. Changes in platelet kinetics after a partial splenic arterial embolization in cirrhotic patients with hypersplenism. *Hepatology* 1995; 22: 1682-1688 [PMID: 7489974]
- 11 李宗芳, 张澍. 门静脉高压症脾功能亢进时脾脏巨噬细胞功能变化的研究. *中华外科杂志* 2009; 47: 89-91 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.02.004]
- 12 Lu YE, Li XQ, Han XY, Gong XG, Chang SW. Peripheral blood cell variations in cirrhotic portal hypertension patients with hypersplenism. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6: 663-666 [PMID: 23790341 DOI: 10.1016/S1995-7645(13)60115-7]
- 13 Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K, Shimabukuro R, Gotoh N, Tomikawa M, Sugimachi K. Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor beta-1. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 59-65 [PMID: 11895554 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02667.x]
- 14 Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, Quintana-Bustamante O, Segovia JC, Schwabe RF, Brenner DA. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol* 2006; 45: 429-438 [PMID: 16846660 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.04.014]
- 15 Ozturk O, Eldem G, Peynircioglu B, Kav T, Görmez A, Cil BE, Balkanci F, Sokmensuer C, Bayraktar Y. Outcomes of partial splenic embolization in patients with massive splenomegaly due to idiopathic portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9623-9630 [PMID: 27920483 DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9623]
- 16 Buechter M, Kahraman A, Manka P, Gerken G, Dechêne A, Canbay A, Wetter A, Umutlu L, Theysohn JM. Partial spleen embolization reduces the risk of portal hypertension-induced upper gastrointestinal bleeding in patients not eligible for TIPS implantation. *PLoS One* 2017; 12: e0177401 [PMID: 28494001 DOI: 10.1371/journal.pone.0177401]
- 17 Jiao S, Chen H, Wang Y, Zhu J, Tan J, Gao J. Splenectomy versus Partial Splenic Embolization for Massive Splenomegaly Secondary to Hepatitis B-Related Liver Cirrhosis: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3471626 [PMID: 27418925 DOI: 10.1155/2016/3471626]
- 18 Tajiri T, Onda M, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Kumazaki T. Long-term hematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1445-1448 [PMID: 12239963]
- 19 Zaitoun MMA, Basha MAA, Elsayed SB, El Deen DS, Zaitoun NA, Alturkistani H, Farag AA, Abdelsalam H, El-Kenawy HA, Mahmoud NEM, Alayouty NA, Eladl IM, Shahin S, Almarzooqi MK, Hendi AM, El-Morsy A, Elmokadem AH. Comparison of three embolic materials at partial splenic artery embolization for hypersplenism: clinical, laboratory, and radiological outcomes. *Insights Imaging* 2021; 12: 85 [PMID: 34173891 DOI: 10.1186/s13244-021-01030-5]
- 20 钱晓军, 高塍, 戴定可, 周意明, 于平, 王剑锋, 翟仁友. 部分脾动脉栓塞的临床应用. *当代医学(中国介入放射学)* 2007; 1: 30-32
- 21 朱康顺, 单鸿, 李征然, 孟晓春, 沈新颖, 黄明声. PVA颗粒作为栓

- 塞材料在部分性脾栓塞术中的应用评价. 介入放射学杂志 2004; 13: 19-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794x.2004.01.007]
- 22 李文军, 朱亮, 朱红, 林明明, 刘峰, 刘玉玺, 孙业全. 聚乙烯醇颗粒及Embosphere微球行PSE治疗脾功能亢进的疗效对比. 实用放射学杂志 2019; 35: 1657-1660 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.10.026]
 - 23 李运江, 周坦洋, 张岳林, 王薇薇, 孙军辉. 不同粒径Embosphere栓塞微球在部分脾动脉栓塞术中的应用. 中国介入影像与治疗学 2018; 15: 401-404 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201711053]
 - 24 Huang DJ, Huang JZ, Yang Y, Luo YC, He HY, Song WL, Li YH. Clinical application of kelp micro gelation (KMG) in partial splenic embolization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 1776-1781 [PMID: 29630126 DOI: 10.26355/eurev_201803_14596]
 - 25 Guan YS, Hu Y. Clinical application of partial splenic embolization. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 961345 [PMID: 25538966 DOI: 10.1155/2014/961345]
 - 26 薛克, 权晖, 何伟, 顿国亮, 孙培勤, 茹则堃, 熊伟. 肝硬化门静脉高压症双介入治疗的临床应用. 实用放射学杂志 2007; 23: 1236-1238 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2007.09.027]
 - 27 刘伟, 陈洪波, 陈根生, 张卫平, 曾群. 介入断流术治疗门脉高压上消化道大出血的中远期随访结果. 介入放射学杂志 2009; 18: 425-428 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2009.06.008]
 - 28 Ahuja C, Farsad K, Chadha M. An Overview of Splenic Embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 720-725 [PMID: 26397320 DOI: 10.2214/AJR.15.14637]
 - 29 Zhu K, Meng X, Qian J, Huang M, Li Z, Guan S, Jiang Z, Shan H. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: a long-term outcome in 62 patients. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 411-416 [PMID: 19070555 DOI: 10.1016/j.dld.2008.10.005]
 - 30 Boyer TD, Habib S. Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? *Liver Int* 2015; 35: 1492-1498 [PMID: 25312770 DOI: 10.1111/liv.12702]
 - 31 N'Kontchou G, Seror O, Bourcier V, Mohand D, Ajavon Y, Castera L, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N, Sellier N, Trinchet JC, Beaugrand M. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 179-184 [PMID: 15674095 DOI: 10.1097/00042737-200502000-00008]
 - 32 Hayashi H, Beppu T, Okabe K, Masuda T, Okabe H, Baba H. Risk factors for complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis. *Br J Surg* 2008; 95: 744-750 [PMID: 18412294 DOI: 10.1002/bjs.6081]
 - 33 中国医师协会介入医师分会. 中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南(2019年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2694-2699 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.010]
 - 34 Boike JR, Thornburg BG, Asrani SK, Fallon MB, Fortune BE, Izzy MJ, Verna EC, Abralles JG, Allegritti AS, Bajaj JS, Biggins SW, Darcy MD, Farr MA, Farsad K, Garcia-Tsao G, Hall SA, Jadlowiec CC, Krowka MJ, Laberge J, Lee EW, Mulligan DC, Nadim MK, Northup PG, Salem R, Shatzel JJ, Shaw CJ, Simonetto DA, Susman J, Kolli KP, VanWagner LB; Advancing Liver Therapeutic Approaches (ALTA) Consortium. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34274511 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.018]
 - 35 Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 689-695 [PMID: 19281860 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021]
 - 36 Westaby S, Wilkinson SP, Warren R, Williams R. Spleen size and portal hypertension in cirrhosis. *Digestion* 1978; 17: 63-68 [PMID: 304821 DOI: 10.1159/000198095]
 - 37 秦建平, 蒋明德, 徐辉, 曾维政, 何乾文, 赵奎, 汪庆华, 顾明. 双介入治疗肝硬化门脉高压和脾功能亢进症. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 17: 145-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2008.02.016]
 - 38 姚欣, 周昊, 汤善宏, 黄山, 陈雪玲, 秦建平. 肝硬化门静脉高压患者行经颈静脉肝内门体分流术中置入Viatorr支架分流门静脉左、右支血流对疗效的影响. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 1970-1974 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.09.012]
 - 39 Qin JP, Tang SH, Jiang MD, He QW, Chen HB, Yao X, Zeng WZ, Gu M. Contrast enhanced computed tomography and reconstruction of hepatic vascular system for transjugular intrahepatic portal systemic shunt puncture path planning. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9623-9629 [PMID: 26327770 DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9623]
 - 40 姚欣, 周昊, 汤善宏, 谢敏, 黄山, 秦建平. 经颈静脉肝内门体分流术后支架功能障碍的原因分析及处理策略. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 1052-1056 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.05.023]
 - 41 周昊, 姚欣, 李家美, 黄山, 陈雪玲, 汤善宏, 冯志松, 秦建平. 急诊TIPS治疗肝硬化急性静脉曲张破裂出血的中长期效果. 中国介入影像与治疗学 2021; 18: 32-36 [DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2021.01.008]
 - 42 黄山, 姚欣, 陈雪玲, 周昊, 陈虹彬, 杨国栋, 秦建平. 早期经颈静脉肝内门体分流术治疗老年肝硬化食管静脉曲张破裂出血的临床研究. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 197-201, 207 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.02.011]
 - 43 周昊, 姚欣, 汤善宏, 谢敏, 冯志松, 秦建平. 43例采用Viatorr支架行经颈静脉肝内门体分流术的临床研究. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 54-59 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.501113-20190225-00058]
 - 44 Yao X, Zhou H, Huang S, Tang SH, Qin JP. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the Viatorr stent on hepatic reserve function in patients with cirrhosis. *World J Clin Cases* 2021; 9: 1532-1542 [PMID: 33728297 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i7.1532]
 - 45 Yao X, Huang S, Zhou H, Tang SH, Qin JP. Clinical efficacy of antiviral therapy in patients with hepatitis B-related cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5088-5099 [PMID: 34497437 DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5088]
 - 46 Karasu Z, Gurakar A, Kerwin B, Hulagu S, Jazsar A, McFadden R, Nour B, Sebastian A, Cassidy F, Stokes K, Van Thiel DH, Wright H. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1971-1976 [PMID: 11117569 DOI: 10.1023/a:1005694617983]
 - 47 Brown RS Jr. Review article: a pharmacoeconomic analysis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1: 41-48 [PMID: 17958518 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03505.x]
 - 48 Wan YM, Yang LH, Xu Y, Li YH, Yang J, Yang JH, Li YC, Li SW, Song GB. Simultaneous Combined Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Partial Splenic Embolization for Decompensated Cirrhosis. *Journal of Gastroenterology & Hepatology Research* 2015; 5: 1914-1920
 - 49 Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, De CS, Riggio O. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 142-148 [PMID: 11808939 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05438.x]
 - 50 汪菁峰, 马婧歙, 罗剑钧, 陈海燕, 弭守玲, 陈世耀, 宿燕岗, 葛均波. 肝硬化患者经颈静脉肝内门体分流术对血流动力学的影响. 中华内科杂志 2020; 59: 700-705 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.112138-20190827-00589]
 - 51 Gschwantler M, Vavrik J, Gebauer A, Kriwanek S, Schrutka-Kölbl C, Fleischer J, Madani B, Brownstone E, Tscholakoff D, Weiss W. Course of platelet counts in cirrhotic patients after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt—a prospective, controlled study. *J Hepatol* 1999; 30: 254-259 [PMID: 10068105 DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80071-3]

- 52 Massoud OI, Zein NN. The Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Platelet Counts in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2017; 13: 286-291 [PMID: 28656025]
- 53 Liu J, Ma J, Yang C, Ye T, Meng J, Shi Q, Xiong B. Impact of TIPS on Splenic Volume and Thrombocytopenia. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 216: 698-703 [PMID: 33439047 DOI: 10.2214/AJR.20.22958]
- 54 Jabbour N, Zajko A, Orons P, Irish W, Fung JJ, Selby RR. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis? *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2459-2462 [PMID: 9824134 DOI: 10.1023/a:1026634215918]
- 55 Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP, Shiffman ML, Luketic VA. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1996; 23: 32-39 [PMID: 8550045 DOI: 10.1002/hep.510230105]
- 56 Qin JP, Jiang MD, Tang W, Wu XL, Yao X, Zeng WZ, Xu H, He QW, Gu M. Clinical effects and complications of TIPS for portal hypertension due to cirrhosis: a single center. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8085-8092 [PMID: 24307804 DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.8085]
- 57 Wan YM, Li YH, Xu ZY, Wu HM, Wu XN, Xu Y. Comparison of TIPS alone and combined with partial splenic embolization (PSE) for the management of variceal bleeding. *Eur Radiol* 2019; 29: 5032-5041 [PMID: 30796573 DOI: 10.1007/s00330-019-06046-6]
- 58 金瑞放, 陈周峰, 薛海波, 陈蒙君. TIPS联合PSE对肝硬化患者外周血细胞水平、免疫球蛋白、血氨及安全性的影响. *全科医学临床与教育* 2019; 17: 425-427+431 [DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.05.011]
- 59 Chikamori F, Inoue A, Okamoto H, Kuniyoshi N, Kawashima T, Takase Y. Hemodynamic effects of combined therapy using partial splenic embolization and transjugular retrograde obliteration for gastric varices with gastroduodenal shunt. *World J Surg* 2010; 34: 1046-1051 [PMID: 20162282 DOI: 10.1007/s00268-010-0451-2]
- 60 Waguri N, Hayashi M, Yokoo T, Sato R, Arai Y, Setsu T, Sato M, Kohisa J, Hama I, Ohsugi K, Aiba T, Yoneyama O, Furukawa K, Sugimura K, Igarashi K, Suda T. Simultaneous combined balloon-occluded retrograde transvenous obliteration and partial splenic embolization for portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 650-657 [PMID: 22459878 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.01.065]
- 61 Duan X, Zhang K, Han X, Ren J, Xu M, Huang G, Zhang M. Comparison of percutaneous transhepatic variceal embolization (PTVE) followed by partial splenic embolization versus PTVE alone for the treatment of acute esophagogastric variceal massive hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1858-1865 [PMID: 25311969 DOI: 10.1016/j.jvir.2014.08.019]

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 © 2022 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。

肠道菌群与肝癌免疫治疗的研究进展

张鑫, 梁斌

张鑫, 梁斌, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科 湖北省武汉市 430022

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81771950.

作者贡献分布: 本文综述由张鑫完成; 梁斌审核。

通讯作者: 梁斌, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科. bliang@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-11-09

修回日期: 2021-12-13

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Advances in understanding role of gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma

Xin Zhang, Bin Liang

Xin Zhang, Bin Liang, Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81771950.

Corresponding author: Bin Liang, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. bliang@hust.edu.cn

Received: 2021-11-09

Revised: 2021-12-13

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract

The gut microbiota plays an important role in the health of human being. Recent studies have shown that the intestinal flora is also associated with tumorigenesis and tumor

immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors have made significant progress in treating liver cancer. Although immune checkpoint inhibitors improve the survival of patients with liver cancer, there are still some patients who do not benefit from the therapy. Therefore, it is expected to enhance the therapeutic effectiveness of immunotherapy by altering the composition of the intestinal flora, particularly enriching the flora that may improve the effect of immunotherapy. This review focuses on the role of the gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors

Citation: Zhang X, Liang B. Advances in understanding role of gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 147-151

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/147.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.147>

摘要

肠道菌群对人类的健康发挥了重要作用。研究发现, 肠道菌群在肿瘤的发生和肿瘤免疫治疗中也起着关键作用。目前, 免疫治疗在肝癌治疗领域取得了重要进展。尽管免疫治疗可以提高肝癌患者的生存, 但是目前其疗效仍不够满意。调节肠道菌群组成, 特别是使有助于免疫治疗效果的菌群在肠道富集, 可能会使得肝癌免疫治疗的效果得到提高。本文就肠道菌群与肝癌免疫治疗的相关研究进展进行综述。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肝细胞癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

核心提要: 肠道菌群在肿瘤的免疫治疗中发挥了重要的作用, 肝癌的发生、发展与肠道菌群的变化具有相关性. 调节肠道菌群的组成可能会改善肝癌免疫治疗的效果.

文献来源: 张鑫, 梁斌. 肠道菌群与肝癌免疫治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 147-151

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/147.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.147>

0 引言

原发性肝癌是全球第六大常见癌症和第三大癌症死亡原因, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌病例的75%-85%, 中国是肝癌高风险地区^[1]. 大多数肝癌患者确诊时已是中晚期而失去根治性治疗的机会, 目前现有的治疗方法并不理想^[2]. 免疫疗法通过激活肿瘤特异性免疫应答为肿瘤的治疗带来了新的希望. 随着肿瘤免疫治疗取得一系列进展, 肝癌免疫治疗也受到了越来越多的关注, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用是目前研究的热点^[3]. 人体的肠道菌群是一个庞大而复杂的体系, 在消化、免疫等各项生命活动中发挥重要作用. 肝脏与肠道具有特殊的解剖和生理关系, 越来越多证据表明, 肠道菌群在肝癌的发生发展中起着关键作用^[4]. 近些年来研究发现肠道菌群的变化可以预测或影响肿瘤免疫治疗疗效^[5]. 因此, 研究肠道菌群与肝癌免疫治疗的关系, 对预测和提高肝癌免疫治疗的疗效可能有重要意义.

1 肠道菌群与肝细胞癌

肝细胞癌通常发生在肝脏慢性炎症的背景下, 诸如病毒性肝炎、酒精性肝病(alcohol-related liver diseases, ALD)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及肝硬化等^[6].

肠道和肝脏通过门静脉紧密相连, 这使得肝脏不仅可以接受血液中来自肠道丰富的营养物质, 也暴露于肠道菌群的代谢物和产物^[7]. 肠道完整的屏障功能与肠道菌群的相对稳定状态使肝脏免于高度暴露于的肠道菌群的代谢物和产物. 肠道菌群失调, 其特征是致病菌的丰度增加, 同时被认为对身体有益的菌群的多样性减少或丢失, 这导致了一些细菌有害的代谢物堆积, 进而提高肠道通透性并通过“肠-肝轴”来诱发肝脏病理过程. Zhu等^[8]的研究结果显示, NASH患者的肠道菌群在门、科和属等水平上均与健康者不同. Chen等^[9]发现与健康人相比, 肝硬化患者肠道菌群组成发生了明显改变, 生物总体多样性发生了下降, 表现为类杆菌减

少, 变形杆菌和梭杆菌增加, 并且伴随一些潜在致病菌流行. Dapito等^[10]的报告, 与传统小鼠相比, 在无菌条件下生长的小鼠患上肝癌的数量更少, 体积更小. 这些研究提示, 肠道菌群的变化与慢性肝病和肝癌的发展具有重要联系. 肠道菌群可以通过病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)介导的免疫通路影响肝癌发生发展. Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)在多种肝脏疾病中发挥作用, 而目前研究比较充分的是TLR2和TLR4^[11]. TLR2可与革兰氏阳性菌的细胞壁成分脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)相互作用. 在肥胖诱导肝癌的动物模型中, 肠道革兰氏阳性菌细胞壁的主要成分LTA的易位可以调节肝星状细胞的衰老相关表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)变化和上调环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX2)表达, 前者分泌各种促炎因子和促癌分子, 后者介导前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的产生及后续PTGER4受体作用, 抑制抗肿瘤免疫, 促进肝癌的发展^[12]. TLR4是调控内毒素即脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作用的主要受体和信号传导分子, 与革兰氏阴性细菌及其内毒素的识别和激活有关. LPS是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 通过LPS-TLR4通路可以激活TLR4, 引起相关促炎反应, 进而促进肝细胞的分化, 抑制细胞凋亡, 促进肝癌的进展^[7]. 肠道菌群可以通过驱动肝脏炎症刺激加速肝脏癌变过程.

肝脏含有多种免疫细胞, 如各种淋巴细胞(T细胞、B细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞)、单核巨噬细胞、树突状细胞、肝星状细胞、肝窦状内皮细胞等^[13]. 肝癌通常起源伴有大量免疫细胞浸润, 免疫状态对肝癌的生物学行为可能有很大影响. 肠道菌群及其相关产物作为外界刺激因子可以被机体的免疫系统识别, 引起一系列的免疫反应. 辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)是一种新的辅助性T细胞亚群, 可产生促炎和促血管生成介质, 如IL17A. 健康肝脏中Th17细胞的丰度很低, 大多数Th17细胞是在肠道中通过与肠道菌群相互作用而产生的. 在肝癌患者的肿瘤和血液中检测到Th17细胞水平升高, 且Th17细胞水平与生存不良呈正相关^[14]. Th17细胞分泌的IL17A可能通过分泌血管生成介质和细胞因子来促进肿瘤血管生成, 从而发挥促肿瘤作用. 因此, 推测可能是肠道产生的IL17参与了肝癌的发生发展^[15]. 肠道菌群失调可以使肠道上皮增生与白细胞介素-25(interleukin 25, IL-25)分泌增多. Li等^[16]研究发现肝癌患者中IL-25水平明显升高, 并且与外科术后的生存率呈负相关. IL-25可以促进II型细胞因子依赖性免疫, 通过诱导M2巨噬细胞产生促进肝癌的进展. 自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞可以对肝癌的生长具有抑制

作用, NKT细胞的积累受CXCL16的表达调节. 肠道菌群可以通过调节胆汁酸的代谢来影响CXCL16的表达, 进而控制CXCL介导的NKT细胞的招募^[17]. 上述研究表明, 肠道菌群可以通过调节免疫细胞的表达与积累, 影响肝癌的发生与进展.

2 肠道菌群与肿瘤免疫治疗

肠道菌群在肿瘤免疫治疗中扮演着重要作用, 操纵肠道菌群可能会调节肿瘤的免疫治疗效果. 在对肿瘤免疫治疗效果更好的患者中, 对健康有利的细菌(如阿克曼氏菌属和双歧杆菌属)或免疫原性细菌(如肠球菌属)的含量相对更加丰富, 同时双歧杆菌属、阿克曼氏菌属和拟杆菌属已被认为是能有效提高抗肿瘤免疫能力、更好地控制体内肿瘤生长的有利细菌^[18]. 大肠埃希氏菌 *Nissle 1917* (*Escherichia coli strain Nissle 1917*, ECN) 是一种应用广泛的益生菌, 最近一项实验^[19]表明, ECN具有增强抗肿瘤免疫作用, 显著增强了转化生长因子受体阻滞剂对肿瘤生长和转移的抑制作用. 同时, ECN能缓解免疫抑制的肿瘤微环境, 表现为肿瘤特异性效应T细胞浸润增强, 树突状细胞活化. 受ECN的调节, 肠道菌群还可能向某些有益细菌转移, 与荷瘤对照组相比, ECN治疗的小鼠也发现类杆菌属的丰度增加. 阿克曼氏菌属 (*Akkermansia Macinophila*) 是一种定植于粘膜层的肠道共生菌, 被认为是一种很有前途的益生菌候选菌种^[20]. 单独使用阿克曼氏菌属可以恢复患者免疫力并通过将CCR9+CXCR3+CD4+T细胞被招募到肿瘤床上, 提高CD4+T细胞与CD4+FoxP3+T细胞(regulatory T cells, Tregs)的比率, 增加肿瘤中免疫细胞浸润^[21]. 除了上述菌群, 一些具有提高抗肿瘤免疫能力的菌群正不断被发掘.

目前常用的免疫治疗方法有免疫检查点抑制剂治疗、靶向肿瘤相关抗原的抗体治疗、嵌合抗原受体T细胞免疫治疗、肿瘤疫苗治疗和免疫联合治疗. 关于肠道菌群与肿瘤免疫治疗研究大部分围绕免疫检查点抑制剂展开. 免疫检查点指免疫系统中存在的抑制受体和抑制信号通路, 这些检查点在肿瘤组织中表达上调, 抑制T细胞活性, 从而形成免疫逃逸. 其靶点主要包括细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡受体-1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体程序性死亡受体配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1). CTLA-4作为免疫抑制受体, 与T细胞表现的协同刺激分子受体CD28具有相同的配体CD80和CD86, 通过与CD28竞争性结合配体, 从而抑制T细胞活化^[22]. PD-1主要表达于CD8+T细胞、CD4+T细胞、NK细胞、Treg等, 通过与其配体包括PD-L1和

PD-L2结合来传递共抑制信号, 阻断T细胞活化、增殖, 起负性免疫调节作用. 肿瘤细胞可以通过表达PD-L1并与PD-1相互作用抑制T细胞功能, 从而逃避免疫杀伤^[23]. 目前已有多种针对上述两个通路的抑制剂应用于临床, 如CTLA-4抑制剂tremelimumab, PD-1抑制剂nivolumab, PD-L1抑制剂atezolizumab. 这些抑制剂通过阻断免疫检查点分子与配体的相互作用, 可增加肿瘤内淋巴细胞浸润、激活原始T细胞、逆转T细胞衰竭、减少肿瘤微环境中免疫抑制成分等, 达到抗肿瘤免疫治疗目的. 有实验表明^[24]CTLA-4拮抗剂的抗肿瘤作用依赖于特定种类的类杆菌, 肠道菌群的组成影响小鼠和患者依赖IL-12的Th1型免疫反应. 在使用广谱抗生素的无菌(germ free, GF)小鼠和(specified pathogen free, SPF)小鼠中, 抗CTLA-4治疗的作用明显减弱, 并且可以用具有优势类杆菌的患者进行粪便移植逆转这种效应. 肠道菌群组成不同的小鼠对PD-1/PD-L1阻断治疗的反应也有显著差异. 对抗PD-1治疗有利反应和肿瘤生长缓慢的小鼠, 肠道菌群中双歧杆菌的种类显著增加, 这种作用主要通过促进树突状细胞的成熟, 从而提高肿瘤特异性CD8+T细胞的活性, 进而调节肿瘤微环境. 将两种小鼠共栖或者将粪便移植给对治疗反应较差的小鼠可以减缓小鼠体内肿瘤的生长速度并提高对PD-1的治疗反应. 此外, 给肠道菌群组成欠佳的小鼠口服含有双歧杆菌的益生菌, 也提高了PD-1的抗肿瘤效果^[25]. 将对PD-1阻断有反应的患者的粪便样本转移到GF小鼠身上也成功地复制了优势表型: 与接受无应答者粪便的小鼠相比, 肿瘤生长较慢, 治疗效果更好^[26]. 一项实验表明^[21], 在接受抗PD-1/PD-L1治疗的情况下, 未按常规适应症接受抗生素治疗的上皮性肿瘤患者的总体存活率和无进展存活率显著更高. 这一现象表明, 抗生素的使用可能会破坏肠道菌群的平衡, 从而削弱抗肿瘤免疫和对免疫检查点阻断的反应. 因此, 补充特定的菌群或调整菌群的组成, 可能会显著改变ICI的治疗效果.

3 肠道菌群在肝癌免疫治疗中的研究进展作用

ICI是近年发展最迅速的免疫治疗策略之一, 在肝癌领域, ICI治疗的临床试验也取得了重要进展. Sangro等人^[27]开展了一项tremelimumab对晚期肝癌作用效果的I期临床试验, 结果显示其部分缓解率为17.6%, 疾病控制率为76.4%, 疾病无进展生存时间为6.48个月. CHECKMate-040研究^[28]是一项针对晚期HCC患者的国际性、多中心、开放标签的I/II期研究, 旨在评估PD-1检查点抑制剂nivolumab. 试验结果表明, 这种免疫治疗方法具有可接受的安全性和耐受性, 并对肝癌有良好的疗效. CHECKMate-459研究^[29]是一项III期随机对照

试验, 比较nivolumab与sorafenib作为治疗晚期肝癌患者的一线疗法, 研究初步表明, nivolumab作用于未使用及使用过sorafenib失败患者的总体存活率有明显改善的趋势. 关于ICI治疗肝癌的临床实验仍在进行中, 现有证据表明其在肝癌治疗领域具有良好的疗效和安全性.

ICI的应用为肝癌治疗带来了新的希望, 但与在其他实体肿瘤中使用的疗效相比, 其在肝癌领域的临床反应仍然相对较低. 肠道菌群与肿瘤免疫治疗有一定相关性^[25], 肠道菌群有可能影响肝癌免疫治疗的效果. Zheng等^[30]的研究揭示了肠道菌群与PD-1治疗肝癌疗效的关系, 8例肝癌患者给予抗PD-1治疗, 其中3例患者被评价为R组(完全或部分缓解, 或病情稳定6个月以上), 5例患者被评价为NR组(疾病进展或病情稳定持续时间<6个月); R组的菌群的丰富度明显高于NR组, 并且在R组富集的20种优势菌群中, 发现有乳杆菌、双歧杆菌、艾克曼菌和嗜热链球菌等益生菌. 这些益生菌可以通过抑制病原微生物的生长, 对宿主代谢和免疫发挥有利作用. 这项研究^[30]提示肝癌抗PD-1免疫治疗的早期肠道菌群的多样性和组成的动态变化特征可能对药物疗效和疾病预后有明显意义. 然而, Shen等^[31]的研究结果显示肠道菌群与肝细胞癌患者对ICI的疗效不存在明显关联, 结果还显示Zheng等^[30]研究中发现的20种优势菌群并没有在此研究中被鉴定出来. 美国国家癌症研究所正在进行一项将万古霉素治疗和免疫检查点阻断结合的临床试验(NCT03785210). 这项研究有望解释ICI的应用与对肠道菌群的干预相结合是否使肝癌患者获益. 目前尚未有研究肠道菌群与肝癌免疫治疗的关系的大规模前瞻性研究, 但将调节肠道菌群引入肝癌患者免疫治疗领域是一个有前景的研究方向.

4 结论

现有的理论依据和研究进展已经证实肠道菌群在肝癌的发生、发展中的重要作用. 肠道菌群在调节机体免疫和代谢方面具有巨大潜力, 并且肠道与肝脏的解剖学和生理学联系也为肠道菌群在肝癌的治疗提供理论支持. 然而, 由于个体宿主的差异, 肠道菌群的种类众多, 因此还需不断地探索与挖掘, 进一步阐明作用机理. 但毋庸置疑的是, 肠道菌群可能是预测和调节肝癌免疫治疗的一种很有前景的方法.

5 参考文献

- 1 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]
- 2 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM,

- Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-380 [PMID: 28130846 DOI: 10.1002/hep.29086]
- 3 El Dika I, Khalil DN, Abou-Alfa GK. Immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2019; 125: 3312-3319 [PMID: 31290997 DOI: 10.1002/cncr.32076]
- 4 Giuffrè M, Campigotto M, Campisciano G, Comar M, Crocè LS. A story of liver and gut microbes: how does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G889-G906 [PMID: 32146836 DOI: 10.1152/ajpgi.00161.2019]
- 5 Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2018; 33: 570-580 [PMID: 29634945 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.015]
- 6 Gerbes A, Zoulim F, Tilg H, Dufour JF, Bruix J, Paradis V, Salem R, Peck-Radosavljevic M, Galle PR, Greten TF, Nault JC, Avila MA. Gut roundtable meeting paper: selected recent advances in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2018; 67: 380-388 [PMID: 29150490 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315068]
- 7 Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 527-539 [PMID: 28676707 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72]
- 8 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]
- 9 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]
- 10 Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabarian H, Adeyemi A, Bataller R, Lefkowitz JH, Bower M, Friedman R, Sartor RB, Rabadan R, Schwabe RF. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21: 504-516 [PMID: 22516259 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007]
- 11 Kiziltas S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J Hepatol* 2016; 8: 1354-1369 [PMID: 27917262]
- 12 Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE₂-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov* 2017; 7: 522-538 [PMID: 28202625 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932]
- 13 Matar P, Alaniz L, Rozados V, Aquino JB, Malvicini M, Atorrasagasti C, Gidekel M, Silva M, Scharovsky OG, Mazzolini G. Immunotherapy for liver tumors: present status and future prospects. *J Biomed Sci* 2009; 16: 30 [PMID: 19272130 DOI: 10.1186/1423-0127-16-30]
- 14 Hu Z, Luo D, Wang D, Ma L, Zhao Y, Li L. IL-17 Activates the IL-6/STAT3 Signal Pathway in the Proliferation of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 2379-2390 [PMID: 29073625 DOI: 10.1159/000484390]
- 15 Ye J, Livergood RS, Peng G. The role and regulation of human Th17 cells in tumor immunity. *Am J Pathol* 2013; 182: 10-20 [PMID: 23159950 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.041]
- 16 Li Q, Ma L, Shen S, Guo Y, Cao Q, Cai X, Feng J, Yan Y, Hu T, Luo S, Zhou L, Peng B, Yang Z, Hua Y. Intestinal dysbacteriosis-induced IL-25 promotes development of HCC via alternative activation of macrophages in tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 303 [PMID: 31296243 DOI: 10.1186/s13046-019-1271-3.]
- 17 Ma C, Han M, Heinrich B, Fu Q, Zhang Q, Sandhu M,

- Agdashian D, Terabe M, Berzofsky JA, Fako V, Ritz T, Longerich T, Theriot CM, McCulloch JA, Roy S, Yuan W, Thovairai V, Sen SK, Ruchirawat M, Korangy F, Wang XW, Trinchieri G, Greten TF. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science* 2018; 360 [PMID: 29798856]
- 18 Li W, Deng Y, Chu Q, Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett* 2019; 447: 41-47 [PMID: 30684593 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.015]
 - 19 Shi L, Sheng J, Wang M, Luo H, Zhu J, Zhang B, Liu Z, Yang X. Combination Therapy of TGF- β Blockade and Commensal-derived Probiotics Provides Enhanced Antitumor Immune Response and Tumor Suppression. *Theranostics* 2019; 9: 4115-4129 [PMID: 31281535 DOI: 10.7150/thno.35131]
 - 20 Zhang T, Li Q, Cheng L, Buch H, Zhang F. Akkermansia muciniphila is a promising probiotic. *Microb Biotechnol* 2019; 12: 1109-1125 [PMID: 31006995 DOI: 10.1111/1751-7915.13410]
 - 21 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquilot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
 - 22 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]
 - 23 Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3—potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 45-56 [PMID: 25534622 DOI: 10.1038/nri3790]
 - 24 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquilot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamaillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]
 - 25 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
 - 26 Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-108 [PMID: 29302014 DOI: 10.1126/science.aao3290]
 - 27 Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JJ, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88 [PMID: 23466307 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022]
 - 28 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502 [PMID: 28434648 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2]
 - 29 Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, Kudo M, Han KH, Harding JJ, Merle PJ AoO. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of Oncology* 2019; 30: 874-875 [DOI: 10.1093/annonc/mdz394.029]
 - 30 Zheng Y, Wang T, Tu X, Huang Y, Zhang H, Tan D, Jiang W, Cai S, Zhao P, Song R, Li P, Qin N, Fang W. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 193 [PMID: 31337439 DOI: 10.1186/s40425-019-0650-9]
 - 31 Shen YC, Lee PC, Kuo YL, Wu WK, Chen CC, Lei CH, Yeh CP, Hsu C, Hsu CH, Lin ZZ, Shao YY, Lu LC, Liu TH, Chen CH, Wu MS, Huang YH, Cheng AL. An Exploratory Study for the Association of Gut Microbiome with Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 809-822 [PMID: 34336726 DOI: 10.2147/JHC.S315696]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型的构建: 一项病例对照研究

荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘澎, 高海德

荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘澎, 高海德, 天津市北辰医院消化科 天津市 300134

荣亚梅, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为消化内镜操作及治疗.

基金项目: 国家十三五重大专项项目, No.2018ZX10732-202.

作者贡献分布: 此课题由荣亚梅和高海德设计; 研究过程由荣亚梅、张洪文、张君虹、刘澎、高海德操作完成; 数据收集和分析由荣亚梅、张洪文、张君虹完成; 本论文写作由荣亚梅完成.

通讯作者: 高海德, 博士研究生, 主任医师, 300100, 天津市北辰区北医道7号, 天津市北辰医院消化科. gastrorong@163.com

收稿日期: 2021-12-23

修回日期: 2022-01-12

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Prediction model of high risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B cirrhosis: A case-control study

Ya-Mei Rong, Hong-Wen Zhang, Jun-Hong Zhang, Peng Liu, Hai-De Gao

Ya-Mei Rong, Hong-Wen Zhang, Jun-Hong Zhang, Peng Liu, Hai-De Gao, Department of Gastroenterology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300134, China

Supported by: National 13th Five Year Major Special Project, No. 2018ZX10732-202.

Corresponding author: Hai-De Gao, PhD, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Beichen Hospital, No. 7 Beiyi Road, Beichen District, Tianjin 300100, China. gastrorong@163.com

Received: 2021-12-23

Revised: 2022-01-12

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract

BACKGROUND

Upper gastrointestinal endoscopy is the gold standard for judging esophageal and gastric varices in patients with liver cirrhosis. There is no effective noninvasive prediction model for high-risk esophageal and gastric fundus varices.

AIM

To construct and validate a prediction model of high-risk esophageal varices in patients with compensated cirrhosis.

METHODS

The clinical data of 276 patients with compensated hepatitis B cirrhosis treated from January 2018 to December 2020 at Tianjin Beichen Hospital and Armed Police Special Medical Center were analyzed retrospectively. A total of 81 patients with high-risk varices and 195 patients with non-high-risk varices were included. Logistic regression analysis was used to identify the independent risk factors for high-risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B cirrhosis, and a predictive model was constructed using these factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to verify the prediction efficiency of the constructed model.

RESULTS

Logistic regression showed that albumin (ALB) level (odds ratio [OR] = 0.825, 95% confidence interval [CI]: 0.779-0.873, $P = 0.000$), platelet (PLT) count (OR = 0.934, 95%CI: 0.895-0.975, $P = 0.001$), and portal vein width (OR = 1.481, 95%CI: 1.141-1.922, $P = 0.002$) were risk factors for high risk varicose veins in patients with compensated hepatitis B cirrhosis. The equation of the prediction model constructed based on these factors was: $Y = -0.192 \times \text{ALB (g/L)} - 0.068 \times \text{PLT count (10}^9\text{/L)} + 0.393 \times \text{portal vein width (mm)} + 6.87$. The area under the ROC curve of the model for predicting high-risk esophagogastric varices was 0.976. The best

diagnostic cut-off point was 0.767, and the sensitivity and specificity were 0.968 and 0.882, respectively.

CONCLUSION

The prediction model of high-risk esophagogastric varices based on PLT, ALB, and portal vein width has high diagnostic efficiency.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal and gastric varices; Cirrhosis; Prediction; Upper gastrointestinal endoscopy

Citation: Rong YM, Zhang HW, Zhang JH, Liu P, Gao HD. Prediction model of high risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B cirrhosis: A case-control study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 152-157
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/152.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.152>

摘要 背景

上消化道内镜检查是判断肝硬化患者食管胃底静脉曲张的金标准。对于高风险食管胃底静脉曲张尚缺乏有效无创预测模型。

目的

构建并验证乙肝代偿期肝硬化患者发生高风险食管胃底静脉曲张的模型。

方法

回顾性分析2018-01/2020-12于天津市北辰医院和武警特色医学中心收治的276例乙肝代偿期肝硬化患者常规实验室检查和超声检查临床资料。其中81例高风险静脉曲张患者, 195例非高风险静脉曲张。采用Logistic回归分析影响乙肝代偿期肝硬化患者发生高风险食管胃底静脉曲张的独立危险因素, 并使用这些因素构建预测模型。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)验证所构建模型的预测效能。

结果

Logistic回归显示白蛋白(albumin, ALB)水平(OR = 0.825, 95%CI: 0.779-0.873, $P = 0.000$)、血小板(platelet, PLT)水平(OR = 0.934, 95%CI: 0.895-0.975, $P = 0.001$)、门静脉宽度(OR = 1.481, 95%CI: 1.141-1.922, $P = 0.002$)是乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的危险因素。预测模型: $Y = -0.192 \times \text{ALB(g/L)} - 0.068 \times \text{PLT计数}(10^9/\text{L}) + 0.39 \times \text{门静脉宽度(mm)} + 6.87$ 。该模型预测高风险食管胃底静脉曲张的ROC曲线下面积为0.976, 最佳诊断切点为0.767, 此时的敏感度为0.968, 特异度为0.882。

结论

基于PLT、ALB和门静脉宽度的高风险食管胃底静脉曲张预测模型具有较高诊断效能, 值得今后进一步研究和推广。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃底静脉曲张; 肝硬化; 预测; 上消化道内镜

核心提要: 乙肝代偿期肝硬化患者中高风险食管胃底静脉曲张诊断主要依靠上消化道内镜检查, 目前仍缺乏有效无创预测手段。本文旨在研究乙肝代偿期肝硬化患者中高风险食管胃底静脉曲张的无创检查预测方法, 通过血清学和超声参数构建预测高风险食管胃底静脉曲张的预测模型。

文献来源: 荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘澎, 高海德. 乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型的构建: 一项病例对照研究. *世界华人消化杂志* 2022; 30(3): 152-157

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/152.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.152>

0 引言

食管胃底静脉曲张是肝硬化患者的严重并发症, 并可能因其破裂出血而危及患者生命^[1]。有报道称^[2-4], 肝硬化患者食管静脉曲张的患病率约为60%-80%, 首次发现静脉曲张1年内出血发生率约为12%, 这其中5%为低风险静脉曲张, 15%为高风险静脉曲张。上消化道内镜(胃镜)检查通常用于诊断和鉴别肝硬化患者是否存在食管胃底静脉曲张, 并可评估其出血风险、进行预防性治疗^[5,6]。由于胃镜检查为侵入性检查, 临床上并非全部代偿期肝硬化患者都可以接受。此外, 由于我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染导致的代偿性肝硬化人群基数众多, 对全部患者进行胃镜筛查较为困难。尽管大部分代偿性肝硬化患者没有静脉曲张或仅有低风险静脉曲张, 但对于高风险静脉曲张患者其破裂出血风险高, 危及患者生命^[7]。因此, 急需一种非侵袭性方法来识别HBV代偿性肝硬化患者高风险食管静脉曲张。在过去的几年中, 已经建立了多个非侵袭性方法来识别存在食管胃底静脉曲张患者。其中基于Baveno VI共识的瞬时弹性成像和超声脾脏硬度对食管胃底静脉曲张的预测效能已得到认可^[8]。此外, 基于血小板(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)等预测模型也在不同肝硬化患者的静脉曲张预测中报道了一定优势^[9,10]。但由于肝脏瞬时弹性成像结果受到患者转氨酶、胆红素水平和腹壁脂肪影响较大, 同时其在非肝病科和多数基层医院肝脏瞬时弹性成像技术普及性受限。此外, 目前也尚无针对乙肝代偿期肝硬化群体

的预测高风险静脉曲张存在的模型, 基于此我们开发一种针对结合影像学和血清学的无创高风险静脉曲张预测模型, 以期增加对代偿期肝硬化高风险食管静脉曲张的筛查方法。

1 材料与方法

1.1 材料 回顾性分析2018-01/2020-12于天津市北辰医院和武警特色医学中心就诊的乙肝相关代偿期肝硬化患者的临床资料。纳入标准: (1)血清乙型肝炎表面抗原阳性>6个月; (2)抗病毒药物治疗6个月以上; (3)年龄 ≥ 18 岁; (4)超声检查和胃镜检查间隔时间不超过3个月。排除标准如下: (1)存在肝硬化失代偿表现, 如严重黄疸、腹水、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血及治疗史、门静脉或脾静脉血栓形成、脾切除术、脾栓塞、经颈静脉肝内门体分流术等; (2)肝细胞癌或肝移植史。本研究获得了我院伦理委员会批准(TJBCYYLL-2020041)。

1.2 方法 采取回顾性病例对照方法进行本研究。收集资料前使用G Power 3样本量软件计算样本量, 检验水准 α 为0.05, 把握度 $1-\beta$ 为0.95, 选择双尾 t 检验计算, 计算得每组最小样本量为76。

收集患者的年龄、性别等一般资料, 收集实验室检查中的PLT、ALB、肌酐、总胆红素、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、凝血酶原时间、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。根据患者临床和生化资料计算常见肝脏评分指标如MELD评分 $[R = 9.6 \times \ln \text{肌酐}(\text{mg/dL}) + 3.8 \times \ln \text{胆红素}(\text{mg/dL}) + 11.2 \times \ln \text{INR} + 6.4]$ 、APRI $[(\text{AST除以AST参考值上限} \times 100)/\text{PLT计数}(10^9/\text{L})]$ 、FIB-4 $[\text{年龄}(\text{岁}) \times \text{AST}(\text{U/L})/\text{PLT计数}(10^9/\text{L}) \times \text{ALT}(\text{U/L}) \text{的平方根}]$ 。

1.3 肝脏超声检查及代偿期肝硬化判断 收集患者超声报告资料, 收集超声报告参数中的脾静脉宽度、门静脉宽度。根据超声检查结果判断患者是否存在代偿期肝硬化, 超声表现为肝脏表面结节不规则, 超声检查边缘变钝定义为存在肝硬化^[13]。对于具有多次超声检查患者, 上述参数收集以末次检查结果纳入本研究。

1.4 胃镜检查 收集患者胃镜检查结果, 我院胃镜均由具有10年以上经验的内镜医生使用奥林巴斯CV-290胃镜进行检查。根据Baveno VI共识标准记录食管胃底静脉曲张分级: G1: 静脉曲张呈直线或略有迂曲, 无红色征; 食管充气后曲张静脉可变扁平; G2: 静脉曲张呈蛇形迂曲, 呈直线或略有迂曲伴有红色征。食管充气后曲张静脉在食管内仍可见; G3: 曲张静脉呈蛇形、串珠、结节、或瘤

状, 呈红色征; 充气后静脉曲张仍可见。将G1定义为低风险静脉曲张, G2和G3定义为高风险静脉曲张^[7]。

统计学处理 使用SPSS 23对研究全部数据进行统计分析。患者年龄、生化检查等计量资料使用Kolmogorov-Smirnov法进行分布检验, 满足正态分布的采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 进行描述, 两组差异使用 t 检验。性别、Child-Pugh分级等计数资料用 $n(\%)$ 进行描述, 组间差异采用 χ^2 检验, 理论频数 <5 时使用Fisher精确概率法。以发生高风险静脉曲张为因变量使用多变量Logistic回归分析探索可能的影响因素, 并使用所得因素和对应参数构建预测模型。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析用所构建预测高风险静脉曲张模型的诊断性能, 使用Youden指数确定最佳诊断界值及对应的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乙肝代偿期肝硬化患者一般资料收集 共纳入276例乙肝代偿期肝硬化患者临床资料, 根据胃镜检查其中152例(55.07%)患者无静脉曲张, 43例(15.57%)患者为低风险静脉曲张, 81例(29.34%)患者为高风险静脉曲张。在临床生化和超声资料对比方面, 高风险静脉曲张组较非高风险静脉曲张组具有更高的胆红素水平、更长的凝血酶原时间, 更低的ALB水平($P < 0.05$)。在常见肝脏纤维化和预后评分方面, 高风险静脉曲张组的MELD评分、APRI、FIB-4评分均较高($P < 0.05$)。详见表1。

2.2 影响乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的因素分析 以乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张为因变量, 以表1中单因素有意义的因素为自变量, 使用Logistic回归模型分析可能影响高风险静脉曲张的因素。结果可见患者的ALB水平降低($\text{OR} = 0.825$, 95%CI: 0.779-0.873, $P = 0.000$)、PLT水平降低($\text{OR} = 0.934$, 95%CI: 0.895-0.975, $P = 0.001$)、门静脉宽度增加($\text{OR} = 1.481$, 95%CI: 1.141-1.922, $P = 0.002$)是影响乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的危险因素, 详见表2。

2.3 乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张模型构建及验证 根据结果2.2部分得出乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张危险因素和对应参数构建预测模型如下: $Y = -0.192 \times \text{ALB}(\text{g/L}) - 0.068 \times \text{PLT}(10^9/\text{L}) + 0.393 \times \text{门静脉宽度}(\text{mm}) + 6.87$ 。计算全部患者的预测模型Y赋值, 使用该赋值构建预测乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张的ROC曲线, 可见其曲线下面积为0.976, 最佳诊断切点为 $Y = 0.767$, 此时的敏感度为0.968, 特异度为0.882。详见图1。

表 1 高风险静脉曲张与非高风险静脉曲张患者临床资料对比

项目	非高风险静脉曲张	高风险静脉曲张	χ^2 /统计值	P值
n	195	81		
男性(n, %)	139(71.28%)	49(60.49%)	$\chi^2 = 3.067$	0.080
年龄(岁)	51.34 ± 11.73	50.28 ± 10.46	t = 0.705	0.481
肌酐(μmol/L)	70.46 ± 20.83	68.79 ± 19.42	t = 0.618	0.537
总胆红素(μmol/L)	16.34 ± 5.61	22.57 ± 7.87	t = 7.418	0.000
白蛋白(g/L)	47.52 ± 8.15	42.34 ± 9.68	t = 4.543	0.000
血小板(10^9 /L)	108.76 ± 41.08	51.76 ± 18.61	t = 11.978	0.000
谷丙转氨酶(IU/L)	27.05 ± 6.72	28.49 ± 9.45	t = 1.430	0.154
谷草转氨酶(IU/L)	29.38 ± 9.77	31.61 ± 11.84	t = 1.619	0.107
凝血酶原时间(秒)	12.11 ± 1.08	13.39 ± 4.36	t = 3.835	0.000
INR	1.02 ± 0.37	1.11 ± 0.34	t = 1.883	0.061
Child-Pugh分级(n, %)			$\chi^2 = 32.923$	<0.001
A	193(98.97%)	65(80.25%)		
B	2(1.03%)	16(19.75%)		
MELD评分	7.17 ± 2.31	10.05 ± 3.11	t = 8.479	<0.001
APRI	0.66 ± 0.22	1.92 ± 0.54	t = 27.584	<0.001
FIB-4	2.61 ± 0.97	6.48 ± 2.79	t = 17.077	<0.001
门静脉直径(mm)	12.36 ± 3.03	14.07 ± 3.06	t = 4.257	<0.001
脾静脉直径(mm)	8.01 ± 2.14	9.49 ± 3.87	t = 4.057	<0.001

表 2 影响乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald值	P值	OR	95%CI
白蛋白(g/L)	-0.192	0.029	44.004	0.000	0.825	0.779-0.873
血小板(10^9 /L)	-0.068	0.022	9.632	0.001	0.934	0.895-0.975
门静脉宽度(mm)	0.393	0.133	8.719	0.002	1.481	1.141-1.922
Logistic回归截距	6.87					

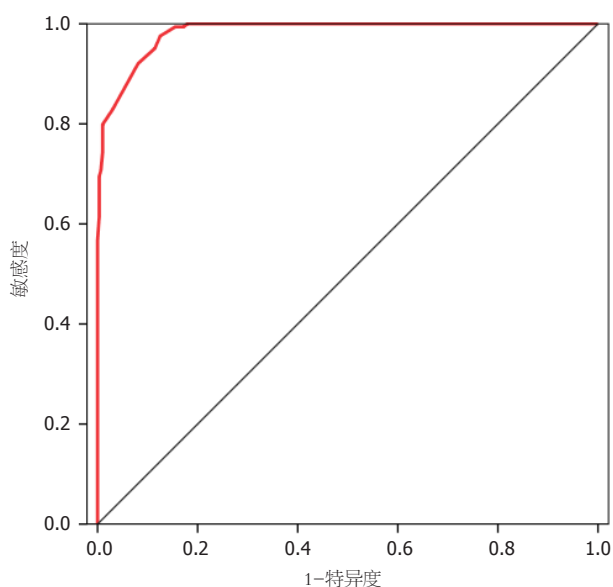


图 1 所构建预测模型预测诊断高风险食管胃底静脉曲张的ROC曲线。ROC: 受试者工作特征曲线。

3 讨论

慢性乙型肝炎病毒感染是造成我国肝硬化的主要原因^[11]。由于研究已经证实, 代偿期肝硬化患者也可发生食管胃底静脉曲张破裂出血, 因此如何识别具有高风险的食管胃底静脉曲张对患者临床管理至关重要。本研究基于此, 开发并验证了一种基于血清学和超声的针对乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张的预测模型。本研究首先对比了高风险和低风险食管胃底静脉曲张的临床资料, 并使用Logistic回归分析构建了基于PLT、ALB和门静脉宽度的预测模型。

ALB是肝硬化合成功能下降的直接表现, ALB降低反应肝脏实质存在纤维化和功能障碍, 多处于失代偿期。而ALB降低和食管胃底静脉曲张都是肝纤维化和肝硬化的反应。因此, 已经有研究提示了ALB水平与乙型肝炎肝硬化患者出血风险和预后相关^[12]。近年来关于ALB预测食管静脉曲张的研究的报道不断增加。国外同样有研究证明^[13], ALB是静脉曲张存在的独立影响因素。这些结果

表明ALB可能是预测高风险食管胃底静脉曲张的潜在变量。

门脉高压是食管胃底静脉曲张形成的原始驱动因素。众所周知, 门静脉宽度伴随着门静脉高压症进展而增加。国内有学者曾报道, 门静脉宽度大于11.5 mm可作为预测肝硬化患者食管胃底静脉曲张的重要参数^[14]。

肝硬化患者外周血PLT计数降低是门脉高压造成脾功能亢进的直接表现。Baveno VI共识建议将PLT作为关键变量与瞬时弹性成像参数相结合, 以筛选高风险食管胃底静脉曲张^[8]。Baveno VI标准所提出的肝脏瞬时弹性成像硬度值<20 kPa和PLT>150×10⁹/L是目前被广泛接受的无创高风险食管胃底静脉曲张筛查方法^[8]。几项大样本研究证实, 该标准可减少约15-35%代偿期肝硬化患者的胃镜检查^[15,16]。但真实世界中, 该标准仍存在>5%的误诊率^[15,17]。由于肝脏瞬时弹性成像目前尚不能在部分医院实现, 因此本研究所得模型具有一定优势。所纳入PLT、ALB、门静脉宽度均为可及性较强、经济方便的常用临床参数。

既往也有多个研究表明, 使用ALB、PLT结合其他参数对高风险食管胃底静脉曲张预测具有较高效能。而PLT联合患者脾厚径作为预测高风险食管胃底静脉曲张的效能也得到证实^[18,19]。Calvaruso等人^[9]研究证实, 通过ALB<36 g/L和PLT<120×10⁹/L两项指标联合, 可识别超过30%的高风险食管胃底静脉曲张患者免于进行胃镜检查。Jangouk等人^[20]报道, PLT>150×10⁹/L或MELD = 6可以减少30-54%代偿期肝硬化患者的胃镜检查, 并可预测高风险食管胃底静脉曲张发生。Tosetti等人^[21]在乙肝代偿期肝硬化经治患者中也证实PLT>150×10⁹/L或MELD = 6可作为需进行内镜治疗的食管胃底静脉曲张患者识别参数。与上述这些研究相比, 本研究所得出的模型理论上可减少约97%的代偿期肝硬化患者进行胃镜筛查, 识别高风险食管胃底静脉曲张发生准确度更高。

当然本研究存在一定局限性。(1)本研究构建模型是基于超声和胃镜检查进行, 代偿期肝硬化缺少肝穿证实;(2)尽管超声、胃镜的操作和诊断受到操作员经验影响可能造成一定偏差, 如经门静脉测量切面按照门静脉与右肋缘下第一肝门纵断面, 在距第一肝门1 cm-2 cm处为标准测量切面进行超声测量, 但可能由于操作者不同造成一定诊断结果偏倚;(3)纳入的乙肝相关肝硬化患者绝大多数为Child-Pugh A级, 该模型其他分级或病因患者的判断效能仍需要进一步探索;(4)本研究模型能否对其他病因的肝硬化代偿期患者有较高预测效能, 尤其是自身免疫性肝病的诊断价值, 仍需要多中心的前瞻性研究和验证队列进一步研究和探索。

4 结论

综上所述, 我们开发的基于PLT、ALB和门静脉宽度的针对代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型具有较高诊断效能。该模型基于常规实验室和超声检查, 参数可及性较高, 因此具有一定优势。然而本研究为病例对照研究, 只能得出研究指标与结论的相关关系, 因此今后值得进一步进行前瞻性大样本的多中心队列研究进一步验证和开发更精准的预测模型。

文章亮点

实验背景

乙肝代偿性肝硬化患者发生高风险食管静脉曲张后存在破裂出血风险, 影响患者预后。识别肝硬化患者高风险食管静脉曲张的重要方法仍然依靠胃镜筛查。

实验动机

目前已经有多个非侵袭性方法诊断食管胃底静脉曲张, 但对于高风险食管胃底静脉曲张的无创诊断仍需要进一步探讨, 本研究主要探索一种新的无创预测模型。

实验目标

建立乙肝代偿性肝硬化高风险食管静脉曲张的无创预测模型, 并验证其效能。

实验方法

根据胃镜报告的乙肝代偿性肝硬化高风险食管静脉曲张为金标准, 以血清学和超声学报告参数为自变量, 构建预测诊断的Logistic模型, 使用受试者工作曲线预测模型准确度。

实验结果

血清血小板、白蛋白和超声门静脉宽度是高风险食管胃底静脉曲张患者的危险因素。基于上述三个指标构建的预测模型受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)下面积为0.976。

实验结论

基于血清血小板、白蛋白和超声门静脉宽度的预测模型对高风险食管胃底静脉曲张诊断效能较高。

展望前景

本研究所构建的代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型具有较高诊断效能, 是对胃镜检查的很好补充, 易于在肝硬化人群中进行初步筛查, 值得今后

进一步研究.

5 参考文献

- 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识 (2019版). 中华外科杂志 2019; 57: 885-892 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.12.002]
- Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 714-726 [PMID: 30947834 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.020]
- Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364: l536 [PMID: 30910853 DOI: 10.1136/bmj.l536]
- Lee EW, Shahrouki P, Alanis L, Ding P, Kee ST. Management Options for Gastric Variceal Hemorrhage. *JAMA Surg* 2019; 154: 540-548 [PMID: 30942880 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0407]
- 高慧茹, 高会斌, 彭昭, 王璐, 霍小辉. 乙型肝炎肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者临床特征及影响因素分析. 实用肝脏病杂志 2021; 24: 395-398 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.03.023]
- 王昊, 李亭, 贺志军. 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的综合治疗. 中国普通外科杂志 2019; 28: 115-124 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.015]
- 苏争艳, 孙超, 蒋胜慧, 王雅, 邓优, 王邦茂, 姜葵. 三种评分系统在肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者风险评估中的应用. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 105-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2020.02.006]
- 张春清, 李晶. 从Baveno VI共识看肝硬化食管胃底静脉曲张的个体化治疗. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 242-244 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.008]
- Calvaruso V, Cacciola I, Licata A, Madonia S, Benigno R, Petta S, Bronte F, Conte E, Malizia G, Bertino G, Distefano M, Montineri A, Digiacomio A, Alaimo G, Cacopardo B, Davi A, Guarneri L, Scalisi I, Colletti P, Cartabellotta F, Portelli V, Prestileo T, Averna A, Iacobello C, Mondello L, Scifo G, Russello M, Squadrito G, Raimondo G, Cammà C, Craxi A, Di Marco V; RESIST-HCV (Rete Sicilia Selezione Terapia-HCV). Is Transient Elastography Needed for Noninvasive Assessment of High-Risk Varices? The REAL Experience. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1275-1282 [PMID: 31135449 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000266]
- 黄理, 陈丽芬, 蓝婧, 蓝婧, 黄霜湘, 江秋维, 杨月华. 肝硬化食管静脉曲张内镜下治疗后早期再出血的危险因素研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 95-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.09.024]
- 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
- 王婷, 马臻, 其其格. 营养相关指标预测肝硬化失代偿期患者预后的模型建立及研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 197-201 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.02.024]
- Roccarina D, Rosselli M, Genesca J, Tsochatzis EA. Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 155-164 [PMID: 28856972 DOI: 10.1080/174474124.2017.1374852]
- 郭芸蕾, 鲁晓岚, 程妍, 史海涛, 谢丹红, 李红, 董蕾. 肝脾硬度联合门静脉宽度评估肝硬化食管胃底静脉曲张出血风险. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 56-61 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.011]
- Lee HA, Kim SU, Seo YS, Lee YS, Kang SH, Jung YK, Kim MY, Kim JH, Kim SG, Suk KT, Jung SW, Jang JY, An H, Yim HJ, Um SH. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2019; 39: 1071-1079 [PMID: 30589490 DOI: 10.1111/liv.14036]
- Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, Blasco H, Procopet B, Tsochatzis E, Westbrook RH, Bosch J, Berzigotti A, Abraldes JG, Genesca J. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66: 1980-1988 [PMID: 28696510 DOI: 10.1002/hep.29363]
- Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, Vargas V, Nilsson JE, Tsochatzis E, Augustin S, Montano-Loza AJ, Berzigotti A, Thorburn D, Genesca J, Abraldes JG. Non-Invasive Prediction of High-Risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 446-452 [PMID: 30315285 DOI: 10.1038/s41395-018-0265-7]
- Dong TS, Kalani A, Aby ES, Le L, Luu K, Hauer M, Kamath R, Lindor KD, Tabibian JH. Machine Learning-based Development and Validation of a Scoring System for Screening High-Risk Esophageal Varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1894-1901. e1 [PMID: 30708109 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.01.025]
- 郭茂东, 胡亮, 陈燕萍, 陈燕萍, 施昕, 叶晓华, 王群英, 张芸芸, 丁进. 肝硬化患者高危食管静脉曲张列线图预测模型的构建研究. 中国全科医学 2021; 24: 3848-3855 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.018]
- Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 1177-1183 [PMID: 28160373 DOI: 10.1111/liv.13379]
- Tosetti G, Primignani M, La Mura V, D'Ambrosio R, Degasperis E, Mezzina N, Viganò M, Rumi M, Fracanzani AL, Lombardi R, Fargion S, Fraquelli M, Aghemo A, Lampertico P. Evaluation of three "beyond Baveno VI" criteria to safely spare endoscopies in compensated advanced chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1135-1140 [PMID: 30691777 DOI: 10.1016/j.dld.2018.12.025]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



CT严重指数、超声造影联合血清降钙素原评估AP疗效

胡细新, 梅桂丽

胡细新, 梅桂丽, 杭州师范大学附属萧山医院放射科 浙江省杭州市 312000

胡细新, 主治医师, 主要从事放射诊断专业工作.

作者贡献分布: 此课题由胡细新设计, 研究过程由胡细新, 梅桂丽共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由胡细新提供; 数据分析及论文写作由胡细新完成.

通讯作者: 胡细新, 主治医师, 312000, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 杭州师范大学附属萧山医院放射科. good66sunshine2021@163.com

收稿日期: 2021-09-22

修回日期: 2021-11-08

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Contrast-enhanced ultrasound combined with serum procalcitonin for evaluating therapeutic efficacy for acute pancreatitis

Xi-Xin Hu, Gui-Li Mei

Xi-Xin Hu, Gui-Li Mei, Department of Radiology, The Affiliated Xiaoshan Hospital, Hangzhou Normal University, Hangzhou 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xi-Xin Hu, Attending Physician, Department of Radiology, The Affiliated Xiaoshan Hospital, Hangzhou Normal University, No. 728 Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 312000, Zhejiang Province, China. good66sunshine2021@163.com

Received: 2021-09-22

Revised: 2021-11-08

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract

BACKGROUND

Ultrasound has the advantages of non-invasiveness

and simplicity, and plays an important role in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can analyze the pancreatic microcirculation blood perfusion and evaluate its ischemic necrosis status, providing hemodynamic information for clinical diagnosis and treatment.

AIM

To evaluate the clinical value of CEUS with serum procalcitonin (PCT) in evaluating the condition of and the curative effect in acute pancreatitis (AP), as well as its correlation with CT severity index (CTSI).

METHODS

Sixty-three patients with AP treated at our hospital were selected as the research subjects, including 38 patients with mild AP (mild AP group) and 25 with severe AP (severe AP group). Before and after treatment, serum PCT level was measured, pancreatic CEUS and abdominal multi-slice spiral CT were performed, and ultrasound severity index (USSI) and CTSI were recorded. The feasibility of evaluating the curative effect by CEUS combined with PCT was analyzed.

RESULTS

Thirty-seven patients with mild AP and 26 with severe AP were diagnosed by CEUS, which had a sensitivity of 92.00% (23/25), specificity of 92.11% (35/38), and accuracy of 92.06% (58/63). Serum PCT level, USSI, and CTSI in the severe AP group were significantly higher than those in the mild AP group ($P < 0.05$). There were significant differences in serum PCT level, USSI, and CTSI among different treatment outcome groups ($P < 0.05$). Serum PCT level and USSI were positively correlated with CTSI after treatment ($r = 0.803$ and 0.951 , respectively; $P < 0.05$). Serum PCT level and USSI were negatively correlated with clinical efficacy after treatment ($r = -0.721$ and -0.836 ,

respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can effectively display the ischemic necrosis state of pancreatic tissue and accurately reflect the condition of AP. When combined with serum PCT level, CEUS can provide valuable reference for clinical comprehensive and accurate evaluation of the condition and prognosis of AP.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Multi slice spiral CT; Contrast-enhanced ultrasound; Acute pancreatitis; Serum procalcitonin

Citation: Hu XX, Mei GL. Contrast-enhanced ultrasound combined with serum procalcitonin for evaluating therapeutic efficacy for acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 158-163
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/158.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.158>

摘要

背景

超声具有无创简便等优点, 在急性胰腺炎病诊治中发挥着重要作用, 而超声造影能通过分析胰腺微循环血流灌注, 评估其缺血坏死状态, 为临床诊治提供血流动力学信息。

目的

探讨超声造影联合血清降钙素原(procalcitonin, PCT)在评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情和疗效中的应用价值, 及其与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)的相关性。

方法

选取在我院接受治疗的AP患者作为研究对象, 共63例, 其中轻症AP患者38例(轻症AP组), 重症AP患者25例(重症AP组)。所有患者治疗前后测定血清PCT水平, 行胰腺超声造影及腹部多层螺旋CT检查, 记录超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)及CTSI, 分析超声造影联合PCT评估疗效的可行性。

结果

超声造影诊断轻症AP患者37例, 重症AP患者26例, 敏感度 = 92.00%(23/25), 特异度 = 92.11%(35/38); 准确率 = 92.06%(58/63); 重症AP组的血清PCT水平、USSI及CTSI明显高于轻症AP组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 不同治疗结局组间的血清PCT水平、USSI及CTSI比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后患者血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关($r = 0.803, 0.951$, 均 $P < 0.05$); 治疗后患者血清PCT水平、USSI分别与临床疗效呈负相关($r = -0.721, -0.836$, 均 $P < 0.05$)。

结论

超声造影能有效显示胰腺组织缺血坏死状态, 准确反映AP病情, 联合血清PCT水平可为临床全面准确评估AP病情及预后提供有价值的参考。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 多层螺旋CT; 超声造影; 急性胰腺炎; 血清降钙素原

核心提要: 超声造影能实时动态反映胰腺血流灌注, 检出其缺血坏死灶, 可为临床评估急性胰腺炎病情及疗效提供可靠依据。

文献来源: 胡细新, 梅桂丽. CT严重指数、超声造影联合血清降钙素原评估AP疗效. *世界华人消化杂志* 2022; 30(3): 158-163

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/158.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.158>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种较为常见的急腹症^[1]。由于现代生活方式及工作压力变化, AP发病率居高不下^[2]。根据AP病情不同, 临床分为轻症AP和重症AP。重症AP患者病情重, 疾病进展迅速, 常继发感染、休克, 病死率高^[3]。因此, 早期准确评估AP病情, 及早干预意义重大。多层螺旋CT具有极佳组织显影效果且功能完善, 在早期诊断AP中发挥着重要作用, 甚至作为“金标准”, 但CT检查存在辐射性、不宜床旁操作、难以实时动态观察等局限性, 临床应用受到限制^[4]。超声造影作为一种全新的微循环示踪技术, 能客观反映组织血流灌注及存活状态^[5], 很好地弥补CT检查上述不足。本研究探讨超声造影联合血清降钙素原(procalcitonin, PCT)在评估AP病情及疗效中的临床应用价值, 以期临床评估病情及预后提供有价值的参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2020-03/2021-07期间, 我院收住的63例AP患者作为研究对象。其中男45例, 女18例, 年龄(23-71)岁, 平均(45.4±12.6)岁; 所有患者均符合《急性胰腺炎诊治指南》^[6]相关诊断标准; 均为首次发病。排除: (1)胰腺癌; (2)慢性胰腺炎; (3)发病24 h内死亡者。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清PCT测定: 入院24 h内及治疗14 d后, 抽取患者肘部浅静脉血5 mL, 使用电化学发光法检测血清PCT水平。使用配套标准品和试剂盒(Cobas E601型号,

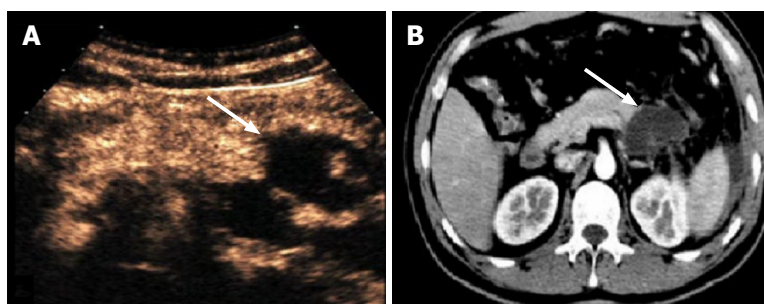


图1 治疗前影像学检查. A: 治疗前, 超声造影显示胰腺尾部局部无血流灌注, 为坏死病灶(箭头所示), USSI = 5分, 判定为重症AP; B: 治疗前, 增强CT显示胰腺尾部局部无血流灌注, 为坏死病灶(箭头所示), CTSI = 5分, 判定为重症AP. USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数; AP: 急性胰腺炎.

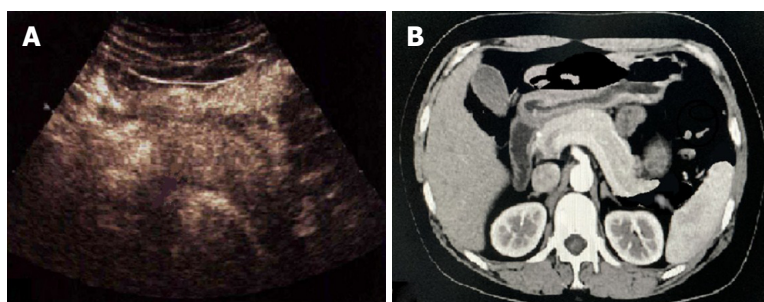


图2 治疗后影像学检查. A: 治疗后, 超声造影显示胰腺轻度肿大, 未见血流灌注异常区域, USSI = 1分, 提示治疗效果显著; B: 治疗后, 增强CT显示胰腺轻度肿大, 未见血流灌注异常区域, CTSI = 1分, 提示治疗效果显著. USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数.

瑞士罗氏公司), 严格按照试剂盒说明书操作.

1.2.2 多层螺旋CT扫描: 入院24 h内及治疗14 d后, 行腹部多层螺旋CT扫描(型号Aquilion cx, 日本东芝公司), 首先行上腹部平扫, 然后行增强扫描. 扫描层间距: 5 mm, 厚度: 5 mm. 参照Balthazar分级标准进行分级计分, 计算CT严重指数(CT severity indices, CTSI). $CTSI = AP \text{ 分级得分} + \text{坏死程度得分}$. 由两名副高级职称以上放射科医生行双盲阅片诊断, 结果不一致时, 共同讨论解决. 见图1, 2.

1.2.3 超声造影检查: 入院后24 h内及治疗14 d后, 行胰腺超声造影检查. 使用Acuson Sequoia 512彩色多普勒超声诊断仪(德国西门子公司), 4C1-S探头(1-4 MHz). 超声造影剂采用Sono Vue (意大利Bracco公司), 按照说明书制成混悬液.

首先行常规超声检查胰腺, 观察其形态、结构、回声、血供以及胰周等情况. 清晰显示胰腺及周围组织, 启动超声造影模式, 经肘部浅静脉团注2.4 mL超声造影剂, 尾随生理盐水5 mL冲管, 存储并观察胰腺动态增强全程, 参照Balthazar分级标准进行分级计分, 计算超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI). $USSI = AP \text{ 分级得分} + \text{坏死程度得分}$. 由两名副高级职称以上超声科医生行双盲诊断, 结果不一致时, 共同讨论解决. 见图1, 2.

1.2.4 治疗: 入院后, 给予患者胰腺炎常规治疗, 如: 吸氧、禁食、补液、解痉、镇痛、胃肠减压、服用抑制胃酸和胰酶类药物等.

1.3 判定标准 AP分级根据Balthazar分级标准^[7]: 胰腺正常(0分); 胰腺肿大(1分); 胰腺、胰周发生炎性改变(2分); 胰周积液1处(3分); 胰周积液积气 ≥ 2 处(4分). 坏死程度评分: 坏死范围 $<30\%$ (2分); 坏死范围 $30\%-50\%$ (4分); 坏死范围 $>50\%$ (6分). $USSI$ 或 $CTSI = AP \text{ 分级得分} + \text{坏死程度得分}$.

超声造影及CT诊断重症AP标准: 胰腺实质出现血流低灌注区或无灌注区, 即缺血坏死灶, 当缺血坏死灶数量 ≥ 1 处, 判定为重症AP.

临床Ransons评分^[8]: 根据入院时以及发病48 h内, 患者外周血白细胞计数、体液丢失量、血清钙、血糖等11项临床参考指标. 每一项指标阳性记1分, 6项指标以上阳性为重型AP.

影像学检查结合临床Ransons评分的综合结果作为评估“金标准”.

疗效判定^[9]: (1)无效(1分): 临床体征症状及血淀粉酶无改善, 甚至加重; (2)有效(2分): 临床体征症状消失或改善, 血淀粉酶下降; (3)痊愈(3分): 临床体征症状消失, 血淀粉酶正常.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件行数据分析, 计量

表 1 超声造影与临床确诊结果比较

超声造影诊断	临床确诊结果		总计(例)
	重症AP	轻症AP	
重症AP	23	3	26
轻症AP	2	35	37
总计(例)	25	38	63

AP: 急性胰腺炎.

表 2 不同病情组间参数比较

组别	血清PCT水平(g/mL)	USSI(分)	CTSI(分)
轻症AP组	1.71 ± 0.90	2.05 ± 0.93	2.18 ± 0.95
重症AP组	3.96 ± 1.54 ^b	7.24 ± 1.42 ^b	7.520 ± 1.29 ^b
<i>t/P</i>	-7.324/0.000	-17.540/0.000	-18.818/0.000

与轻症AP组比较, ^b*P* < 0.01, PCT: 降钙素原, USSI: 超声造影严重指数, CTSI: CT严重指数, AP: 急性胰腺炎.

表 3 不同治疗结局组间参数比较

组别	血清PCT水平(g/mL)	USSI(分)	CTSI(分)
痊愈组(<i>n</i> = 29)	1.10 ± 0.41	1.17 ± 0.47	1.41 ± 0.50
有效组(<i>n</i> = 23)	1.96 ± 0.77 ^b	4.09 ± 0.95 ^b	4.35 ± 1.19 ^b
无效组(<i>n</i> = 11)	4.18 ± 0.98 ^{b,d}	7.45 ± 0.82 ^{b,d}	7.82 ± 0.75 ^{b,d}
<i>F/P</i>	83.102/0.000	307.705/0.000	237.324/0.000

与痊愈组比较, ^b*P* < 0.01; 与有效组比较, ^d*P* < 0.01. PCT: 降钙素原; USSI: 超声造影严重指数, CTSI: CT严重指数.

资料表示为(mean ± SD), 两组间比较采用*t*检验, 多组间比较采用*F*检验. 采用Spearman分析两变量间相关性. *P* < 0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 超声造影结果与临床确诊结果比较 临床确诊结果显示, 轻症AP患者38例, 重症AP患者25例. 超声造影诊断轻症AP患者37例, 重症AP患者26例, 敏感度 = 92.00%(23/25), 特异度 = 92.11%(35/38); 准确率 = 92.06%(58/63). 见表1.

2.2 不同病情组比较 重症AP组的血清PCT水平、USSI及CTSI明显高于轻症AP组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05). 两组间性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义. 见表2.

2.3 不同治疗结局组比较 经治疗后, 痊愈29例, 有效23例, 无效11例. 不同治疗结局组间的血清PCT水平、USSI及CTSI比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05). 其中, 痊愈组血清PCT水平、USSI及CTSI明显低于有效组及无效组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 有效组血清PCT水平、

USSI及CTSI明显低于无效组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05). 各组间性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义. 见表3.

2.4 相关性分析结果 治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关(*r* = 0.803, 0.951, 均*P* < 0.05); 治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与临床疗效呈负相关(*r* = -0.721, -0.836, 均*P* < 0.05).

3 讨论

AP是一种急性炎症性疾病, 其主要病理表现为胰腺组织内胰酶被激活释放, 胰酶分解、消化胰腺组织, 导致胰腺组织受损、出血、坏死. 虽然大多数AP患者的病情具有自限性, 但首次发病致死率可达10%, 而重症AP常并发全身炎症反应, 多器官功能衰竭以及其它并发症, 致死率更高^[10]. 因此, 准确评估病情及疗效是AP治疗关键.

随着影像学技术的发展, 各影像学方法能为临床诊断及监测AP提供直观的影像学证据, 尤其是多层螺旋CT的广泛应用, 因其功能齐全, 显像清晰, 极大地提高了AP的诊断正确率, 甚至认为多层螺旋CT可作为AP诊断

的“金标准”。但是, 多层螺旋CT存在辐射, 难以床旁检查等局限性, 使其临床应用受到限制。而超声造影作为一种显示微循环血流极佳的超声新技术, 其在肿瘤鉴别诊断, 组织存活判定等方面发挥着重要作用^[11]。因其具有操作简便, 适合床旁观察, 无辐射, 无肝肾功能损害等潜在优点, 很好地弥补了多层螺旋CT的不足。本研究结果显示, 超声造影诊断重症AP时, 敏感度 = 92.00%, 特异度 = 92.11%, 准确率 = 92.06%。提示运用超声造影能有效评估AP病情状态, 具有较高临床应用价值。这与以往研究结果相一致^[12]。超声造影对胰腺组织微循环状态具有卓越显示能力, 能及时发现胰腺缺血坏死灶及相关并发症, 对胰腺缺血坏死灶的鉴别诊断能力可与增强CT媲美^[13,14]。胰腺缺血坏死灶在超声造影下表现为胰腺局部分低、无灌注区域。这有助于超声医生敏感直观地检出该异常区域, 从而作出准确诊断^[15]。将AP形态学变化信息通过积分方法进行量化表达, 有助于形态学量化评估AP病情, 准确鉴别轻、重型AP, 从而指导临床治疗。

PCT作为一种急性反应蛋白, 是一项特异性极高的全身炎症性指标, 大量研究证实血清PCT水平与AP病情、疗效以及预后关系密切^[16,17]。本研究结果中, 重症AP组的血清PCT水平、USSI及CTSI明显高于轻症AP组($P < 0.05$), 提示USSI与血清PCT水平及CTSI变化一致。患者病情越重, 伴随胰腺缺血坏死范围越大, 胰腺病损程度越重。超声造影可用于判定AP病情, 可作为重症AP判断的一种无创性影像学方法。因此, USSI可作为临床整体评估AP严重程度的有效补充, 是一项简便有效评估AP病情的局部评分系统。本研究结果中, 不同治疗结局组间的血清PCT水平、USSI及CTSI比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其中痊愈组 < 有效组 < 无效组($P < 0.05$)。提示超声造影能有效反映AP患者的治疗效果, USSI变化趋势与血清PCT水平及CTSI相一致。进一步作相关性分析结果显示, 治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关($r = 0.803, 0.951$, 均 $P < 0.05$), 而治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与临床疗效呈负相关($r = -0.721, -0.836$, 均 $P < 0.05$)。提示USSI与血清PCT水平、CTSI具有良好相关性, 运用超声造影能有效监测AP治疗效果。USSI越高, AP临床治疗效果越差, 而对于USSI较高患者, 临床应进一步提高警惕, 采取积极有效的治疗措施。

4 结果

综上所述, 超声造影能有效显示胰腺组织的缺血坏死区, 准确反映AP病情, 联合血清PCT水平可为临床全面准确判定病情及评估预后提供有价值的参考, 对临床治疗具有指导意义。

文章亮点

实验背景

超声造影能显示急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者胰腺微循环血流动力学变化, 从而早期发现胰腺缺血坏死灶, 有助于临床评估病情。

实验动机

使用超声造影能直观分析胰腺微循环灌注变化, 评估AP病情, 可为临床无创性评估AP病情及疗效提供参考。

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨超声造影联合血清降钙素原(procalcitonin, PCT)在评估AP病情和疗效中的应用价值, 及其与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)相关性。结果显示超声造影能准确反映胰腺缺血坏死状态, 能有效评估AP病情, 联合血清PCT水平有助于临床全面评估疗效。

实验方法

本篇论文运用超声造影分析AP患者胰腺微循环灌注, 继而判定病情及评估疗效。超声造影作为一种有效的血池示踪技术, 能实时直观反映胰腺缺血坏死状态。

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示超声造影诊断AP准确率为92.06%; 重症AP组血清PCT水平、超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)及CTSI明显高于轻症AP组, 且不同治疗结局组间血清PCT水平、USSI及CTSI比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后患者血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关, 与临床疗效呈负相关。本研究结果说明超声造影不仅能及时判断AP病情, 而且能有效评估疗效。

实验结论

本研究通过实验发现超声造影能准确反映胰腺血流灌注, USSI与AP病情及疗效均具有良好相关性, 联合PCT有助于临床全面评估AP病情及疗效, 指导治疗。超声造影可为临床评估AP病情及疗效提供一种无创性影像学方法。

展望前景

超声造影容易受胃肠道气体影响, 在观察胰腺血流灌注时可通过适当加压、改变体位、适量喝水等方法减少影响。超声造影定量评估AP患者胰腺整体血流灌注变化是未来研究方向, 而最佳方法是超声造影联合多种血清学指标全面评估AP病情及疗效。

5 参考文献

- James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 330-335 [PMID: 29957661 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000456]
- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, Van SHC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6]
- Yang AL, McNabb BJ. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 795-800 [PMID: 32571534 DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.005]
- Ortiz MCM, Girela BEL, Olalla MJR, Parlorio DAE, López CJA. Radiology of acute pancreatitis today: the atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia (Engl Ed)* 2019; 61: 453-466 [PMID: 31153603 DOI: 10.1016/j.rx.2019.04.001]
- Conti CB, Cereatti F, Drago A, Grassia R. Focal autoimmune pancreatitis: a simple flow chart for a challenging diagnosis. *Ultrasound Int Open* 2020; 6: E67-E75 [PMID: 33490857 DOI: 10.1055/a-1323-490]
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南 (2014版). *中华消化外科杂志* 2015; 14: 1-5 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.001]
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613 [PMID: 12034923 DOI: 10.1148/radiol.2233010680]
- Kaur S, Key B, Stock J, Mcneish JD, Akeson R, Potter SS. Targeted ablation of alpha-crystallin-synthesizing cells produces lens-deficient eyes in transgenic mice. *Development* 1989; 105: 613-619 [PMID: 2612368 DOI: 10.14309/0000434-201010001-00155]
- 洪素洁. 奥曲肽与泮托拉唑联合应用治疗急性胰腺炎的临床疗效观察. *中国医药指南* 2020; 18: 142-143 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.07.04]
- 张王军, 孙备, 王刚. 氧化应激与急性胰腺炎的研究进展. *国际外科学杂志* 2020; 47: 644-648 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115396-20191231-00247]
- Cai D, Parajuly SS, Wang H, Wang X, Ling W, Song B, Li Y, Luo Y. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound compared with conventional ultrasound in acute pancreatitis: diagnosis and complication monitoring. *Exp Ther Med* 2016; 12: 3189-3194 [PMID: 27882136 DOI: 10.3892/etm.2016.3760]
- Bastati N, Kristic A, Poetter LS, Messner A, Herold A, Hodge JC, Schindl M, Ba SA. Imaging of inflammatory disease of the pancreas. *Br J Radiol* 2021; 94: 20201214 [PMID: 34111970 DOI: 10.1259/bjr.20201214]
- 向斌, 张友志. CP患者行腹部B超、CT、超声造影的价值. *中国继续医学教育* 2020; 33: 94-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2020.33.028]
- Tahir H, Rahman S, Habib Z, Khan Y, Shehzad S. Comparison of the accuracy of modified CT severity index score and neutrophil-to-lymphocyte ratio in assessing the severity of acute pancreatitis. *Cureus* 2021; 13: e17020 [PMID: 34522501 DOI: 10.7759/cureus.17020]
- 高宇, 潘涛, 李喆, 楚娜, 张敏郁. 超声造影鉴别局灶型自身免疫性胰腺炎和胰腺癌的研究. *颈腰痛杂志* 2021; 4: 515-518 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-7234.2021.04.021]
- Choudhuri AH, Duggal S, Biswas PS, Uppal R. A comparison of acute physiology and chronic health evaluation II score and serum procalcitonin change for predicting mortality in acute pancreatitis. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24: 190-194 [PMID: 32435098 DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23377]
- Kasian VV, Sheiko VD, Mamontova TV, Vesnina LE, Shlykova OA. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis. *Wiad Lek* 2020; 73: 1370-1372 [PMID: 32759422 DOI: 10.36740/WLeK202007112]

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 © 2022 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.

巴塞罗那C期巨大肝癌成功转化治疗后行根治性切除一例

严翔, 郑伟, 陈思攀, 张智勇, 杜立学

严翔, 郑伟, 张智勇, 杜立学, 陕西省人民医院肝胆外科 陕西省西安市 710068

陈思攀, 陕西省人民医院介入放射科 陕西省西安市 710068

严翔, 主治医师, 肝癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 严翔撰写文章并对此患者全程医学管理和随访; 陈思攀完成介入操作, 郑伟、张智勇评估患者手术时机及治疗方案选择, 杜立学督导完成.

通讯作者: 严翔, 主治医师, 710068, 陕西省西安市碑林区友谊西路256号, 陕西省人民医院肝胆外科一病区. ryanx21@126.com

收稿日期: 2021-11-25

修回日期: 2021-12-24

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-08

Successful conversion therapy and radical resection for huge Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma: A case report

Xiang Yan, Wei Zheng, Si-Pan Chen, Zhi-Yong Zhang, Li-Xue Du

Xiang Yan, Wei Zheng, Zhi-Yong Zhang, Li-Xue Du, Department of Hepatobiliary Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Si-Pan Chen, Department of Interventional Radiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Xiang Yan, Attending Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, No. 256 West Youyi Road, Beilin District, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. ryanx21@126.com

Received: 2021-11-25

Revised: 2021-12-24

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-08

Abstract

BACKGROUND

Conversion therapy play a key role in the treatment of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C (BCLC-C) hepatocellular carcinoma.

CASE SUMMARY

We report a patient with BCLC-C hepatocellular carcinoma who underwent conversion therapy. Radical resection was executed consecutively after portal vein tumor thrombus regression.

CONCLUSION

Conversion therapy may provide an opportunity for curative therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. More attention should be paid to systemic therapy in patients with initially unresectable tumors.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Conversion therapy; Hepatectomy; Interventional therapy; Multidisciplinary team

Citation: Yan X, Zheng W, Chen SP, Zhang ZY, Du LX. Successful conversion therapy and radical resection for huge Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(3): 164-168

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/164.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.164>

摘要

背景

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者初诊时大都已进展为中晚期,失去最佳手术时机,而且术后复发率高,预后差.随着近年来全身治疗的发展,对于初诊不可切除的患者先行转化治疗可改变围手术期患

者的诊疗方式. 本文报道1例初诊时累及门静脉右支的巨大肝癌经过术前转化治疗后行根治性右半肝切除术.

病例简介

本例患者以“间断性右上腹隐痛2月余”之主诉于入院. 初诊时考虑原发性肝癌进展为巴塞罗那临床肝癌(Barcena Clinic Liver Cancer, BCLC)C期(BCLC-C), 既往合并乙肝及肝硬化病史, 未接受系统抗病毒治疗, 肿瘤为巨块型(肿瘤直径超过10 cm), 门静脉右支闭塞, 左支癌栓形成, 已失去手术机会, 单一治疗效果有限.

结论

对于中晚期肝癌患者, 转化治疗将给他们带来根治希望. 尤其是初始不可切除的患者, 系统治疗将逐步在肝癌的治疗体系中起到更为重要的作用.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 转化治疗; 肝切除术; 介入治疗; 多学科协作组

核心提要: 对于中晚期肝癌患者的转化治疗一直以来备受关注, 不仅因为肝癌患者总体生存较差, 更重要的是此期患者人群基数甚是庞大. 随着系统治疗逐步推广, 肝癌的转化治疗也初见成效, 已有部分转化成功的案例报道.

文献来源: 严翔, 郑伟, 陈思攀, 张智勇, 杜立学. 巴塞罗那C期巨大肝癌成功转化治疗后行根治性切除一例. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 164-168

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/164.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i3.164>

0 引言

中晚期肝癌患者在临床上的治疗效果差强人意, 单一的治疗方案不能达到预期效果. 近些年随着系统治疗初见成效, 肝癌的靶向及免疫治疗成为临床研究的热点, 转化治疗的理念在改变着中晚期肝癌患者的预后.

1 病例简介

患者男性, 56岁, 以“间断性右上腹隐痛2月余”之主诉于2020-03-24入院. 患者2月余前无明显诱因出现上腹部疼痛不适, 性质为隐痛, 呈间断性, 不向肩背部放射, 无腹胀、乏力、纳差、发热、恶心、呕吐等伴随症状. 外院腹部增强CT提示肝右叶占位多考虑巨块型肝癌, 门脉右支截断, 左支局部癌栓形成. 既往否认肝炎病史, 40余年前因急性阑尾炎行阑尾切除术, 30年前因大面积烧伤住院, 并给予输血浆治疗. 否认食物、药物过敏史. 入

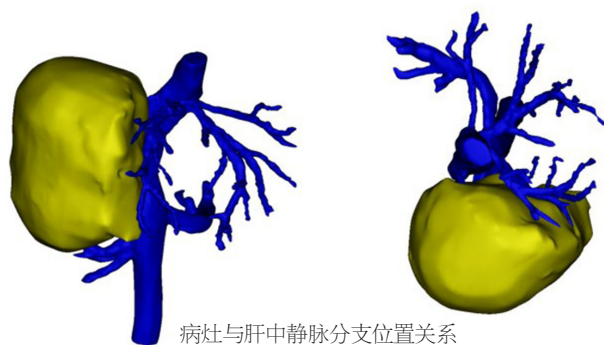


图1 治疗前肝右叶巨大肝癌, 累及门静脉左右分支.

院体检: 无皮肤、巩膜黄染. 腹平软, 无压痛、反跳痛, 肝右侧肋缘下3 cm可触及, 脾肋缘下未触及, 肝区轻叩痛, Murphy征阴性, 移动浊音阴性. 美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分1分, 身体质量指数(body mass index, BMI)20.07. 实验室检查: 肝功能Child-Pugh分级: A级, 乙肝表面抗原, 乙肝e抗体及乙肝核心抗体均为阳性, 乙肝病毒DNA定量 1.53×10^3 IU/mL, 肿瘤标志物: 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 637 ng/mL, AFP-L3% 24.43 ng/mL, 腹部CT增强扫描提示肝右叶占位多考虑巨块型肝癌, 门脉右支截断, 门脉左支局部癌栓形成(图1). 吲哚菁绿15分钟滞留率(indocyanine green retention rate at 15 minutes, ICGR15): 7.7%. 初步诊断: (1)原发性肝癌巴塞罗那临床肝癌(Barcena Clinic Liver Cancer, BCLC)C期(BCLC-C); (2)门静脉癌栓形成; (3)慢性乙型肝炎; (4)肝硬化; (5)阑尾切除术后.

2 多学科讨论

经我院肝脏肿瘤多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)讨论后认为, 患者目前诊断明确, 考虑肿瘤巨大同时伴有门静脉分支主干癌栓形成, 且与肝中静脉关系密切, 既往存在肝硬化背景及未予以抗乙肝病毒治疗, 不宜行扩大肝右三叶切除术. 为有效控制肿瘤生长, 于2020-03-25/2020-08-11期间共行4次经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE), 术中门脉主干显影, 左右支显示不清. 肝右叶见局块状肿瘤血管及染色, 肝动脉受压, 走行迂曲, 肠系膜上动脉发出肿瘤供血侧支并汇入肝固有动脉. 并经肿瘤供血动脉注入表柔比星30 mg, 碘化油进行栓塞, 同时将PVA600颗粒栓塞肿瘤动脉中远段. 术后联合靶向药物及抗病毒治疗, 索拉非尼0.4 g, 2次/日, 恩替卡韦0.5 mg, 1次/日. 同年5月再次入院复查AFP 15.1



病灶与肝中静脉分支位置关系

图 2 术前肝脏三维成像显示肿瘤与重要脉管结构解剖关系及血管变异。

ng/mL, 乙肝病毒DNA定量未检出, 肝功能Child-Pugh分级: A级, 6月复查AFP 2.89 ng/mL, AFP-L3% < 5%, 08-04复查腹部增强CT提示: 肝左叶代偿性增大; 肿瘤病灶较前缩小; 门静脉左支受侵消失; 肿瘤与肝中静脉右缘界线清晰。术前肝脏三维重建显示肿瘤与重要脉管结构关系(图2), 肝功Child-Pugh A级ICG-15 min滞留率: 6.6%。

3 最终诊断

术前诊断: (1)原发性肝癌BCLC B期; (2)慢性乙型病毒性肝炎; (3)肝硬化; (4)TACE术后; (5)阑尾切除术后。

4 治疗

经团队讨论于2020-08-18行右半肝切除、胆囊切除术。术中见肝右叶巨大肿瘤(图3), 肝周广泛致密粘连, 以近膈肌处为著, 肝左叶代偿性增生, 胆囊稍大, 呈慢性炎症改变, 术后病理(图4): (右半肝)肝细胞癌中分化伴广泛坏死, 肿瘤大小为16 cm×13 cm×8.5 cm, 肝被膜及切缘均未见癌组织。微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)分级: M0。术后给予抗感染、护肝、营养等支持治疗, 无围手术期并发症。

5 结果和随访 治疗效果和术后随访

术后2 mo复查普美显磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫+弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)+增强扫描(图5): 右半肝切除术后改变, 残肝肝硬化征象。胆囊术后改变; 扫及双肾多发囊肿。再次行TACE残肝内未见肿瘤血管染色及复发征象。患者每3 mo复查实验室及影像学检查, 包括甲胎蛋白、肝功、HBV-DNA, 上腹部增强MRI等, 肝功正常, 乙肝病毒未检出, 未见肿瘤复发及转移征象(图6)。目前患者总生存期15 mo, 无瘤生存10 mo, 一般情况良好, ECOG评分1分, 并长期口服甲苯磺酸索拉非尼片及皮下注射胸腺法新。

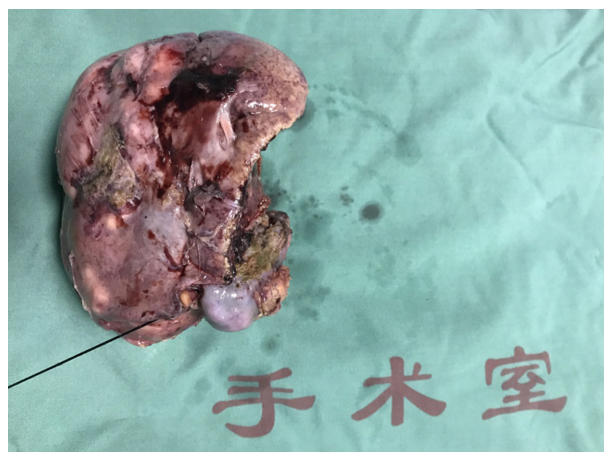


图 3 术中右半肝及胆囊标本。

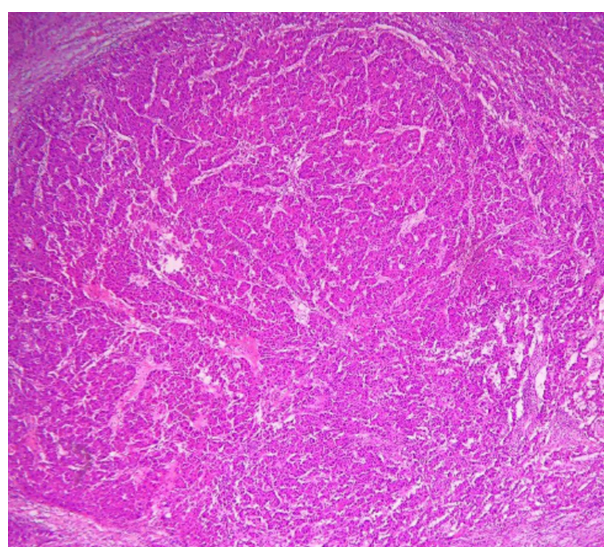


图 4 术后肝癌病理切片。

6 讨论

原发性肝癌起病隐匿, 我国肝癌患者大都合并肝炎肝硬化背景, 可耐受手术治疗的患者比率低, 术后复发率高^[1], 致使治疗效果不尽人意。虽然这些年肝癌的全身治疗取得了阶段性成效, 但我国肝癌患者形势仍然严峻, 早期诊断率低、术后复发转移率高、5年生存率低等问题依然存。在我国肝癌发病率高, 约占全球新发肝癌患者一半^[2], 往往合并复杂的全身疾病, 常规治疗手段疗效欠佳。BCLC-C期患者推荐采用全身治疗, 致使部分潜在可耐受手术治疗的患者方案过于保守, 存在诸多争议。我国大多数肝癌患者初诊时已属于中晚期, 即我国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)-IIb期、IIIa期及IIIb期, BRIDGE研究的调查结果显示, 我国64%的肝癌患者初诊时已进展为CNLC-II期和III期, 中位生存时间为2



图 5 术后2 mo复查肝脏增强MRI, 未见复发征象。

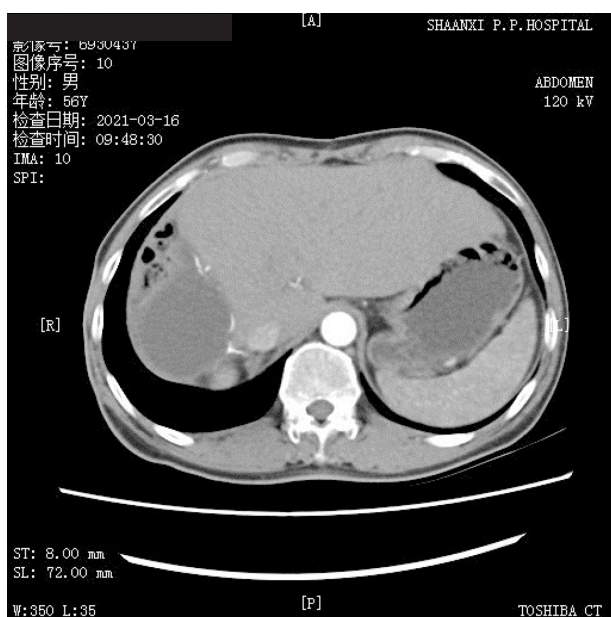


图 6 术后半年复查增强CT, 肝断面可见包裹性积液, 无肿瘤复发。

年左右^[3,4]。绝大多数中晚期患者不宜首选根治性手术切除, 而接受非手术的局部治疗和系统治疗为主的辅助治疗, 即使经过严格的临床筛选少数的中晚期患者接受手术切除, 其疗效也不尽人意, 术后短期复发率较高, 多数患者术后生存质量不理想^[5]。

肝癌的治疗理念已从单纯外科治疗走向肿瘤学多学科团队协作的精准治疗。基于免疫治疗、靶向治疗及TACE治疗在中晚期肝癌患者中的进一步实践, 我们在已有的临床病例中经联合治疗的IIIa期肝癌患者转化成功后达到根治性手术切除的适应证, 同时术后病理学检

查结果显示肿瘤主体已出现部分或完全坏死状态, 提示经过系统治疗后可让一部分初始不可切除的患者降期或转化为可根治性手术切除^[6]。目前各中心逐步形成经肝癌MDT讨论后以外科手术为主的个体化综合诊疗理念, 此例患者初诊时为IIIa期, 因其存在巨块型、乙肝病毒复制、门静脉癌栓形成等高危复发危险因素, 归为初始不可切除患者, 直接手术难度大, 风险高。Wei等^[7]比较了门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)III型的肝癌患者接受新辅助放疗联合手术切除与单纯手术切除的生存情况, 新辅助放疗组的长期总体生存期和无病生存期均长于单纯手术组; 新辅助放疗可降低合并PVTT的肝癌复发和死亡风险, 巨大肝癌患者亦可从术前TACE中获益。Li等^[8]回顾性分析了2004-2014年多中心数据库中因巨大肝癌进行根治性切除且无大血管侵犯的病例资料, 发现术前接受TACE治疗患者的病死率低于未接受TACE治疗的患者(67.9%比81.0%, $P = 0.052$); 术前行TACE的患者中位总体生存期和无病生存期分别为32.8 mo和12.9 mo, 优于未行TACE患者的18.1 mo和4.1 mo($P = 0.023$ 和 0.009); 术前TACE治疗是患者获得更好总体生存时间的独立预后因素。因此, 新辅助治疗在伴有PVTT、肝脏巨大肿瘤及肝脏多发肿瘤的HCC患者治疗中具有重要作用。有研究显示^[9], 根治性肝切除手术治疗大肝癌伴多结节、大血管侵犯可取得显著疗效。先行TACE联合索拉非尼靶向药物治疗进行术前转化, 以达到控制病情进展。动态复查影像学检查, 使用mRECIST标准评价肿瘤疗效, 为后续手术治疗赢得时间和条件。若能选择合适的病例, 术前将TACE、辅助化疗、靶向治疗及免疫治疗联合应用, 使肿瘤瘤体缩小, 脉管癌栓消退, 有利于术中对肝门结构解剖及肝实质离断切缘处理, 减少术后复发及围手术期并发症, 提高巨块型肝癌患者术后无疾病生存期及总生存期。

另外, 近些年中晚期肝癌的免疫治疗成为讨论的热点话题, 同时联合靶向治疗作为术前转化治疗及术后辅助治疗的一线推荐方案, 以期达到术前降期、减少术后复发的目的。目前我国已形成针对晚期肝癌患者基于免疫联合靶向方案的专家共识, 但仍需要多中心高级别循证医学证据的支持与探索。

7 结论

由此例患者的诊治经过我们可以发现, 巨块型合并门静脉癌栓的肝癌患者, 当存在潜在手术机会时, 应重视多学科团队在诊治过程中的地位及基础疾病的管理, 通过系统治疗和局部治疗的协调统筹使患者利益最大化, 将初始不可切除转化为可接受根治性手术切除的患者, 进一步改善此期患者的预后。

8 参考文献

- Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 599-616 [PMID: 30061739 DOI: 10.1038/s41571-018-0073-4]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301-1314 [PMID: 29307467 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2]
- Kloeckner R, Galle PR, Bruix J. Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2021; 73 Suppl 1: 137-149 [PMID: 32557715 DOI: 10.1002/hep.31424]
- Zhong JH, Ke Y, Gong WF, Xiang BD, Ma L, Ye XP, Peng T, Xie GS, Li LQ. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2014; 260: 329-340 [PMID: 24096763 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000236]
- 卢实春, 顾万清. 肝胆肿瘤外科治疗精准医学概要. 中华肝胆外科杂志 2019; 25: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.01.001]
- Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, Xing H, Xu Y, Shi J, Guo W, Zhou D, Zhang H, Sun H, Huang C, Lu C, Zheng Y, Meng Y, Huang B, Cong W, Lau WY, Cheng S. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2141-2151 [PMID: 31283409 DOI: 10.1200/JCO.18.02184]
- Li C, Jin Y, Wei S, Sun Y, Jiang L, Zhu Q, Farmer DG, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW, Ke B. Hippo Signaling Controls NLR Family Pyrin Domain Containing 3 Activation and Governs Immunoregulation of Mesenchymal Stem Cells in Mouse Liver Injury. *Hepatology* 2019; 70: 1714-1731 [PMID: 31063235 DOI: 10.1002/hep.30700]
- Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kubo S, Sakamoto M, Nakashima O, Kumada T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017; 66: 510-517 [PMID: 28437844 DOI: 10.1002/hep.29225]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

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

