

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 2 月 28 日 第 30 卷 第 4 期 (Volume 30 Number 4)



4/2022

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

- 169 肝脏不典型增生结节的临床特点及诊治策略
盛霞, 秦建民

基础研究

- 182 连翘苷调控LINC00342影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达的实验研究
李绍智, 练维生

临床研究

- 191 痰藜皂苷通过调控Wnt3a/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究
曹斌, 姚林华, 冯昕

文献综述

- 198 非甾体类抗炎药预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展
张倩, 邓登豪, 刘军, 陈炜炜, 陈娟, 陈超伍

临床实践

- 204 西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及MMPs、miR-106b-5p、PCAT-1、不良反应的影响
王超, 李胜强, 赵岩

病例报告

- 212 十二指肠、直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤2例报告
黄文鹏, 李莉明, 高剑波

消 息

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

封面故事

高英堂, 天津市第三中心医院、天津市重症疾病体外生命支持重点实验室、天津市肝胆疾病研究所, 研究员, 南开大学附属第三中心医院博士生导师, 天津医科大学第三中心临床学院硕士生导师, 中国抗癌协会纳米肿瘤学委员会委员、中国研究型医院学会临床数据与样本资源库专家委员会委员、中华医学会天津分会肝病学会委员、《世界华人消化杂志》编委等多个学术兼职。主要从事肝胆/心血管疾病细胞及分子生物学的基础与临床应用研究工作, 获得科研成果30余项, 其中获省部级或局级科研奖励10项, 发表SCI或核心期刊论文百余篇。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 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 2022-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 30 Number 4 February 28, 2022

EDITORIAL

- 169 Clinical features and diagnostic and therapeutic strategies of hepatic dysplastic nodules
Sheng X, Qin JM

BASIC RESEARCH

- 182 Forsythins regulate cell proliferation, migration, and invasion and expression of inflammatory factors in gastric cancer cells by regulating LINC00342
Li SZ, Lian WS

CLINICAL RESEARCH

- 191 Tribulus saponins inhibit proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating Wnt3a/β-catenin signaling pathway
Cao B, Yao LH, Feng X

REVIEW

- 198 Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography
Zhang Q, Deng DH, Liu J, Chen WW, Chen J, Chen CW

CLINICAL PRACTICE

- 204 Effects of different administration strategies of cetuximab on remission rate, MMPs, miR-106b-5p, PCAT-1, and adverse reactions in patients with RAS wild-type CRC liver metastasis
Wang C, Li SQ, Zhao Y

CASE REPORT

- 212 Desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum: Report of two cases
Huang WP, Li LM, Gao JB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 4 February 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying-Tang Gao, Research Fellow, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Medical University Third Center Clinical College, No. 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xu Guo*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 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.

肝脏不典型增生结节的临床特点及诊治策略

盛霞, 秦建民

盛霞, 复旦大学附属闵行医院病理科 上海市 201100

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗.

基金项目: 上海市闵行区医学特色专科项目, No.2020MWFC03.

作者贡献分布: 本文由盛霞和秦建民完成; 秦建民修改润色.

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin@yahoo.com

收稿日期: 2021-12-27

修回日期: 2022-01-14

接受日期: 2022-01-20

在线出版日期: 2022-02-28

Clinical features and diagnostic and therapeutic strategies of hepatic dysplastic nodules

Xia Sheng, Jian-Min Qin

Xia Sheng, Department of Pathology, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Supported by: Medical Special Project of Minhang District of Shanghai, No. 2020MWFC03.

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2021-12-27

Revised: 2022-01-14

Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-02-28

Abstract

Hepatic dysplastic nodules (DNs) are a group of neoplastic lesions with a diameter of more than 1 cm that belong to precancerous lesions, with abnormal cytoplasm and cells but without malignant basis in histology. Hepatic DNs lack typical tumor markers and clinical symptoms, and their clinical diagnosis relies mainly on imaging or/and tissue pathological examination. Thanks to the further research on the pathogenesis of hepatic DNs and the development of imaging technology, the combination of medical history, various examinations, individual tumor markers, and imaging and histopathology techniques can significantly improve the early detection and diagnosis accuracy for hepatic DNs, and reduce the rate of missed and false diagnosis. Due to the potential malignancy risk of hepatic DNs, intervention measures should be carried out on hepatic DNs at all stages, in order to block the transformation process of DNs into hepatocellular carcinoma (HCC), which is of great clinical significance to reduce the incidence and mortality of HCC.

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

Key Words: Liver; Hepatic dysplastic nodule; Clinical features; Diagnosis; Treatment

Citation: Sheng X, Qin JM, Clinical features and diagnostic and therapeutic strategies of hepatic dysplastic nodules. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(4): 169-181

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/169.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.169>

摘要

肝脏不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)是一组细胞质和细胞核异常而在组织学上无恶性依据, 直径在1 cm以上的肝细胞群, 是一种肿瘤性病变, 属于癌

前病变. 肝脏DN缺乏特异肿瘤标记物和典型临床症状, 主要依靠影像学和组织病理检查诊断, 随着对肝脏DN发生机制研究深入和影像学技术的发展, 依据病史、各种检查技术特点, 个体化选择肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术联合检查, 能够显著提高DN早期检出率和诊断准确率, 减少误漏诊率. 由于肝脏DN具有潜在恶变风险, 从发生癌变的各个阶段、各个层面对肝脏DN实施干预, 及时去除病因, 进行适当治疗, 阻断DN向肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶变转化进程, 对于降低HCC发病率和死亡率具有十分重要的临床意义.

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

关键词: 肝脏; 不典型增生结节; 临床特点; 诊断; 治疗

核心提要: 肝脏不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)具有潜在恶变风险, 缺乏典型临床症状, 依据病史、各种检查技术特点, 个体化选择肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术, 及早明确诊断; 从发生癌变的各个阶段、各个层面实施干预, 阻断DN向肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶变转化进程, 从而降低HCC的发病率和死亡率.

文献来源: 盛霞, 秦建民. 肝脏不典型增生结节的临床特点及诊治策略. 世界华人消化杂志 2022; 30(4): 169–181

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/169.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.169>

0 引言

肝脏不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)是一组细胞质和细胞核异常而在组织学上无恶性依据, 直径在1 cm以上的肝细胞群, 是一种肿瘤性病变, 属于癌前病变, 依据有无细胞或结构异型性, 分为低级别不典型增生结节(low grade dysplastic nodules, LGDN)和高级别不典型增生结节(high grade dysplastic nodule, HGDN), 两种结节的异型程度和恶性潜能逐渐增高^[1]. 肝脏DN随访1、2、3、4年癌变率分别为3%、5%、9%、12%, 肝脏DN增加了原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率和患者死亡危险^[2]. 乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪肝等是HCC发生的常见原因, 慢性坏死性炎症等因素作用对肝细胞DNA直接或间接损害及损害DNA修复, 导致不断积累的基因改变使肝细胞脱离正常生长和异常增生. 肝细胞异常增生存在于1%正常肝脏、20.3%肝硬化、6.9%伴有HCC周围正常肝脏以及64%伴有HCC周围肝硬化肝脏组织中, 表明从肝硬化一伴不典型增生肝硬化-HCC时间演变过程^[3,4]. 肝硬化患者

肝组织活检发现60%有肝细胞不典型增生, 肝硬化肝脏LGDN发生率为19.2%-21.5%, HGDN为5.7%-9.6%, DN伴微灶性HCC为8%, 提示肝硬化伴肝细胞不典型增生极易发生HCC, 尤其肝脏HGDN随访24个月恶性转化风险为30%-40%^[5]. HCC的发生是一个多步骤、多阶段的过程, 从增生结节、LGDN、HGDN、再到早期HCC 4个阶段, 最终发展为典型HCC^[6]. 因此对于慢性肝病、肝硬化的患者在病因控制的同时, 应加强严格的监测随访, 尤其存在肝脏DN的患者, 做到早发现、早诊断和早治疗.

1 临床特点

54%原发性肝癌患者归因于乙型肝炎病毒感染, 31%归因于丙型肝炎病毒感染^[7], 在乙或丙肝病毒、酒精等因素作用下肝细胞DNA损伤或慢性炎症, 导致肝细胞异型增生, 形成直径超过1 mm的肝内结节, 直径1 cm-2 cm的结节存在潜在恶变风险, 50%最终发展为早期高分化HCC^[8]. 肝硬化肝脏DN发生率为14%-25%, 平均为18.4%, LGDN较HGDN多见, 两者之比为4:1^[9]. 肝硬化结节中31%结节转化为HCC, 其1、2、3和5年恶性转化率分别为3.5%、15.5%、31%和48.5%, 其中HGDN是恶性转化的独立危险因素^[10]. 肝脏DN随访中发现46%结节消失, 42%结节静止, 12%结节发展为HCC^[3]. LGDN和HGDN是HCC癌前病变, LGDN发展为HCC恶变率低于HGDN, HGDN发展为HCC危险性较无HGDN患者高4倍^[11]. Kobayashi等^[12]研究发现LGDN 1、3、5年转化为HCC分别为2.6%、30.2%、36.6%, HGDN分别为46.2%、61.5%、80.8%, HGDN癌变率高于LGDN. HGDN是HCC的癌前病变, 50个月恶性转化率为40%, 100个月恶性转化率为75%^[13].

肝脏癌前病变(包括发育不良病灶、DN)及早期HCC病理特征非常相似, 导致肝脏结节精确性非常困难^[14]. 肝脏DN缺乏典型临床症状, 主要依靠影像学和组织病理检查诊断, 肝内DN多小于2 cm, LGDN时正常肝动脉及门静脉供血开始减少, HGDN则出现异常动脉供血, 直至发展为中分化HCC时完全由异常肝动脉供血^[15]. 因结节血供变化多样、位置等因素影响, 导致肝内DN误诊率和漏诊率高, 与早期小HCC难以鉴别, 近年来, 随着对肝脏DN发生机制研究的深入和影像学技术的发展, 显著提高了DN早期检出率和诊断准确率, 从发生癌变的各个阶段、各个层面对肝脏DN实施干预, 及时去除病因, 进行适当治疗, 阻断HCC发生进程, 对于降低HCC发病率和死亡率具有十分重要的临床意义.

2 诊断

虽然目前一些新的肿瘤标记物、miRNA应用和影像学

技术的进步提高了肝脏占位病变检出率和确诊率,但目前对肝脏DN,尤其是HGDN与高分化小HCC,在影像学、形态学检查的基础上对其性质的鉴别、特异性仍需要进一步提高。

2.1 肿瘤标记物 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)异质体-L3(AFP-L3)是肝癌细胞特有的,且其比例随着癌变程度的增加相应升高,AFP-L3比影像学检查提前9 mo-12 mo发现肝癌病灶,尤其直径<2 cm的肝癌病灶^[16]。Tong等^[17]研究发现相对于AFP,上调基因-11(up-regulated gene11, URG11)(β -catenin)、上调基因-9(up-regulated gene9, URG9)[血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR3)]和DRG2(Sui1)可以作为预测癌前病变发展为HCC新的有用标记物。随着肝硬变到小HCC的逐渐演变,亚硫酸盐氧化酶(sulfite oxidase, SUOX)表达降低,醛酮还原酶家族1成员B10(aldo-ketoreductase family 1 member B10, AKR1B10)和CD34升高,单用CD34鉴别诊断高分化小HCC与HGDN敏感性、特异性分别为96.9%、61.9%,SUOX为75.0%、85.7%,AKR1B10为56.3%、85.7%;SUOX+AKR1B10、SUOX+CD34、AKR1B10+CD34、SUOX+AKR1B10+CD34鉴别诊断敏感度和特异度分别为93.8%和76.2%、87.5%和85.7%、93.8%和90.5%、93.8%和95.2%,联合AKR1B10和SUOX能够提高CD34对高分化小HCC和HGDN鉴别的特异性;SUOX+AKR1B10+CD34联合检测鉴别诊断高分化小HCC与HGDN敏感性和特异性分别为93.8%和95.2%,总体准确率远高于单项标志物和2项标志物组合^[18]。Jin等^[19]通过分析明确诊断的分化良好小HCC和HGDN组织中氨基酰化酶-1(aminoacylase-1, ACY1)、死小体(sequestosome-1, SQSTM1)和磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican3, GPC3)分子表达,结果发现ACY1+SQSTM1联合检测鉴别分化良好的小HCC和HGDN敏感性、特异性分别为84.4%、95.2%,ACY1+GPC3为87.5%、61.9%,SQSTM1+GPC3为93.8%、81%,ACY1+SQSTM1+GPC3为93.8%、95.2%,表明ACY1+SQSTM1+GPC3联合应用显著提高鉴别二者的敏感性和特异性,优于1种或2种标志物联合。

2.2 miRNA 近年来miRNA用于HCC诊断与鉴别诊断,具有潜在的临床应用价值,Ning等研究表明miR-155、miR-96、miR-99a可以作为HCC诊断的生物标记物,联合AFP对HCC诊断敏感性为90%、特异性为100%,用于早期鉴别肝脏DN与小HCC^[20]。miR-122联合肿瘤标记物AFP、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测早期HCC诊断效能(灵敏度为91.23%、特异性为77.19%)高于单一肿瘤标记物AFP(78.95%、54.97%)、CEA(69.01%、

49.12%)、miR-122(74.85%、63.16%),为临床肝硬化结节、早期HCC鉴别诊断提供重要的参考价值^[21]。与HGDN相比,miR-122在小HCC中表达显著降低,miR-122低表达对HCC诊断的敏感性、特异性分别为55.17%、88.24%;miR-96-5p水平从肝硬化、DN到肝癌呈增长趋势,但miR-96-5p表达在LGDN和HGDN之间或小HCC和进展期HCC之间表达无显著性差异,miR-96-5p表达水平在HCC比HGDN高2.83倍,提示miR-96-5p过表达发生在HGDN向小HCC恶性转化过程中,miRNA-96-5p高表达对HCC诊断的敏感性、特异性分别为47.1%、79%,表明miRNA-96-5p表达检测对HGDN和HCC鉴别诊断效能较低;miRNA-96-3p在肝硬化和发育不良结节中均有表达,88.2% HCC不表达,miRNA-96-3p表达从DN到HCC逐渐降低,miRNA-96-3p阴性表达对HCC与HGDN鉴别诊断的敏感性、特异性分别为88.2%、84.2%;GPC3在肝硬化组织中完全无表达,78.9% HGDN中无GPC3表达,73.5% HCC中GPC3阳性表达,GPC3检测HCC敏感性、特异性分别为73.5%、79%;miRNA-96-3p与GPC3联合诊断HCC敏感性、特异性分别为67.7%、100%,miRNA-96-3p是鉴别诊断HGDN和高分化小HCC的有效肿瘤标记物,与GPC3联合显著提高鉴别诊断效能^[22]。

因此,一些新的肿瘤标记物和miRNA显著提高了肝脏DN和小HCC的鉴别诊断效能,但仍需要与影像学、病理学诊断技术相结合,才能减少肝脏DN误诊、漏诊,为临床制定合理的治疗方案提高重要的参考价值。

2.3 影像学检查

2.3.1 B超: 常规彩色超声诊断肝内良恶性病变的敏感性、特异性、良性和恶性符合率、假阴性率、假阳性率分别为86%、39%、79.3%和50.1%、14%、61%,超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)分别为93.2%、82.8%、82.8%和93.2%、6.8%、17.2%,CEUS诊断与鉴别效能高于常规超声^[23]。肝脏DN常规超声多表现为边界清晰、质地欠均匀的低回声,不伴声晕及后方回声增强,诊断正确率为33.33%,CEUS表现为动脉期高增强、门脉期等增强、延迟期低增强,诊断正确率为58.97%,CEUS诊断正确率高于常规超声^[24]。常规超声DN表现为低回声、等或强回声(含脂肪),与肝再生结节或小HCC相似,CEUS检查DN动脉期主要表现为等血供或少血供,尤其单核吞噬细胞肝特异性超声对比剂示卓安(Sonazoid)的应用,不仅能够观察肝脏结节的血管早期动态增强情况,而且利用特异性的Kupffer期DN回声特点,鉴别肝脏DN与高分化小HCC^[25]。不典型HCC多为早期高分化,此时异常动脉供血尚未完全形成,仍存在正常肝动脉和门静脉供血,延迟期无消退,导致CEUS出现不典型增强模式,增加了肝脏DN与小HCC鉴别难

度, Giorgio等^[26]研究发现早期小HCC在CEUS中85.7%表现为动脉期不均匀、网状高增强, 其鉴别早期小HCC与DN的敏感性、特异性分别为85.7%、96.1%, 通过动脉期血管增强方式的不同能够准确鉴别DN和早期不典型HCC. CEUS显示在肝硬化基础上LGDN和HGDN在动脉期、门脉期、延迟期表现相似无显著性差异, CEUS各期增强表现能够反映肝脏不同的血供变化, 有助于HCC早期诊断, 但对LGDN与HGDN只有通过穿刺病理检查才能确诊^[27].

早期HCC中CEUS主要增强模式55.1%为动脉期高增强(arterial phase hyperenhancement, APHE), 11.6%为动脉期部分强化(结节内结节型), 43.5%早期出现消退. HGDN门静脉/延迟期无造影剂消退, 43.8%以动脉期等强化、无门静脉/延迟期消退为主, 25%为APHE, 随后在门静脉/延迟期消退. HGDN表现为APHE结节较小(8 mm-13 mm), 早期HCC与HGDN动脉期增强和门静脉/延迟期消退模式无显著性差异, 应用APHE(包括部分高强化)或门静脉/延迟期消退鉴别早期HCC与HGDN时, 敏感性、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为78.3%、75%、77.6%、93.1%和44.4%^[28]. 陈勇良等^[29]研究发现CEUS检查肝脏DN有6种增强模式: (1)等增强型, 动脉相、门脉相、延迟相与肝实质同步增强、消退; (2)低增强型, 动脉相、门脉相、延迟相均呈低增强; (3)快进快(慢)出型, 动脉相快速增强, 门脉相或延迟相造影剂消退呈低增强; (4)快进不出型, 动脉相快速增强, 门脉相、延迟相消退等于和(或)慢于肝实质, 呈等增强和(或)稍高增强; (5)慢进不(慢)出型, 动脉相呈部分和(或)完全低增强, 门脉相和(或)延迟相呈等增强和(或)轻度退出; (6)等增强-退出型, 动脉相呈等增强, 门脉相和(或)延迟相消退. 50%肝脏DN中CEUS表现为等增强、低增强或动脉相呈低增强, 门脉或延迟相呈等增强或轻度消退, 表明多数DN结节符合良性病变声像特征, 若结节内部呈整体或部分高增强, 高度提示结节内部发生癌变, 依据结节内血供变化特点诊断DN的准确率CEUS(50%)高于常规超声(23%). 范培丽等^[30]研究发现肝脏DN中CEUS动脉期62.5%为等增强, 25%为不均匀低增强, 12.5%为高增强, 延迟期无造影剂廓清, 而肝脏DN伴癌变CEUS动脉期59.3%为高增强, 44.4%延迟期为低回声, 18.5%为不均匀低增强, 13%为同步等增强, 9.3%为局部高增强(结节中结节); 依据LI-RADS分类DN伴癌变病灶27.8%为LR-5级, 46.3%为LR-4级, 25.9%为LR-3级, DN病灶100%为LR-3级. 将动脉高增强(包括局部高增强)或延迟期减退(包括局部减退)作为诊断DN伴癌变的敏感性、特异性、准确性分别为83.3%、87.5%、83.9%. 依据CEUS检查肝脏DN不同增强模式和LI-RADS分类特点, 对肝脏

DN诊断与高分化小HCC鉴别具有重要参考价值, 简便易行, 可以作为临床首选的影像学检查.

2.3.2 CT: 肝癌发生过程中, 从高度发育不良的结节到经典的高血管密度HCC, 血管生成如窦状毛细血管化和不配对动脉显示逐渐增加, 结节内门静脉供应减少, 动脉供应早期减少, 随着结节恶性程度的增加而增加, 主要引流血管因为肝静脉从结节中消失由肝静脉变为肝窦, 再变为门静脉^[31]. 基于结节内血供特点的变化, 经动脉门静脉造影CT(CT arterial portography, CTAP)检查肝硬化结节内门静脉血供分为四种类型^[32]: A型: 相对于肝脏周围的等密度结节, 表现为相同的结节内供应; B型: 轻度低密度结节, 表现为结节内门静脉血流减少但不消失; C型: 门静脉血流供应缺失使部分结节呈明显低密度区; D型: 结节内门静脉血供缺失导致明显的低密度区. 结节的组织学类型与CTAP检查结果之间具有显著相关性(DN和A型, 早期HCC和B型, 高分化HCC和C型, 中等或低分化HCC和D型之间). 相对于周围的肝硬化肝脏, 经CT肝动脉造影(CT hepatic arteriography, CTHA)检查肝结节内动脉供应分为四种类型^[31]: I型: 相对于周围肝脏, 结节内动脉血供几乎相同为等密度结节; II型: 动脉血供减少为低密度结节; III型: 部分动脉供血增加导致部分结节呈高密度; IV型: 动脉供血完全增加结节表现为全部高密度. 结节组织学类型与CTHA结果存在显著相关性(I型与LGDN和早期HCC, II型与HGDN和早期HCC, III型和高分化HCC, IV型和中、低分化HCC之间). HGDN发展为HCC过程中, 门静脉血管分支随着恶性程度的增加而减少, 异常动脉数量显著增加, CT增强扫描从门脉期到平衡期未见结节周围强化. 在有包膜的HCC中, 病变周围显著强化, 而无假性包膜的HCC强化较弱, 富血供的HCC回流血流变化导致病变影像学异常表现^[33].

HGDN在CT平扫表现为稍低或等密度结节, 密度较均匀, 边界欠清, 增强扫描动脉期、门静脉期无明显强化, 延迟期轻度强化, 强化程度接近或稍低于周围肝实质, 少数HGDN因肝动脉供血, 动脉期即出现明显强化^[31]. 由于肝动脉血流相对保留, Choi等^[34]研究发现动态增强CT检查67% DN在动脉期、门静脉期密度低衰减, 57%在肝动脉期、门静脉期和延迟期三期呈现密度低衰减. 早期HCC增强CT扫描发现95%肿瘤表现为低强化, 未显示动脉期增强表现^[35]. 动态对比度增强CT(dynamic contrast enhanced, DCE-CT)灌注参数如BF(blood flow)和肝血流灌注指数(hepatic perfusion index, HPI)有助于预评估肝结节性质, BF>41.2 mL/100 mL/min、HPI>46.75%时鉴别DN与肝再生结节的敏感性、特异性为100%、97.1%, 显示出较好的诊断与鉴别效能, 但仍需要多中心大样本进一步研究验证^[36]. 由于从DN到HCC发展过程

中结节内门静脉、动脉和引流静脉发生变化, 导致肝脏结节在增强CT各期血流显像差异较大, 尤其是已经发生恶变的结节, 对其性质的准确诊断十分困难。

2.3.3 MRI: 肝脏DN内富含铁沉积, 肝硬化结节癌变后, 肿瘤内组织铁及可染色铁的数量明显减少, 内部出现局灶性增生活跃灶形成亚结节(“结中结”), 磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)可以敏感显示组织铁沉积, 准确显示肝硬化结节内源性铁沉积改变, 在SWI图像上, DN呈低信号, DN癌变结节及HCC呈高信号^[37]。非铁沉积的HGDN在T1WI呈高信号, T2WI呈等低信号, 随着铁浓度的增加, T1WI、T2WI均呈低信号, 细胞内脂肪在HGDN、早期HCC甚至典型HCC都可见, HGDN细胞密度低, 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)不受限而呈等信号^[38]。Hwang等^[39]通过对病理证实的DN和高中分化HCC增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果分析发现, T2WI、DWI高信号和门静脉期低信号对于鉴别DN与高中分化HCC均具有统计学意义($P < 0.05$), 且DWI敏感度高于T2WI(72.0% vs 40.0%)。DWI与T2WI高信号是区分不典型HCC与HGDN最具特征性表现, 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为80.0%、100%、100%、78.3%^[40]。钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)作为一种新型肝脏特异性增强对比剂, 兼有非特异性和肝细胞特异性对比剂双重作用, 能同时反映病灶供血情况及病变内是否存在正常功能的肝细胞、胆管细胞及其数量, 不仅提供血管变化信息, 而且提供肝细胞功能信息, 增加的肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)显像显著提高了早期HCC诊断灵敏度(91%-93%)^[41]。LGDN以正常肝动脉及门静脉供血, MRI扫描动脉期呈轻度或无明显强化, 门静脉期及延迟期呈相对等或稍低信号, T1WI呈高或等信号, T2WI呈等或低信号, HBP肝细胞摄取Gd-EOB-DTPA功能正常, 呈等信号; HGDN中正常肝细胞不足50%, HGDN较LGDN动脉数量多、血供丰富, 动脉期可呈轻、中度强化, 或明显强化, 门静脉期及延迟期呈相对等或低信号, T1WI呈高或等信号, T2WI呈等或稍低信号, HBP肝细胞Gd-EOB-DTPA摄取量下降, 呈等或稍低信号; 肝脏DN在动态MRI扫描T1WI为等或高信号, T2WI为等或低信号, 增强扫描延迟期和HBP信号降低是恶性肿瘤的一个重要特征, 是区分良性低危结节与癌前高危结节的最敏感特征^[42-44]。31%-35% HBP低信号少血供的结节在1-3年内发展成富血供结节, 随结节增大, 直径15 mm是低信号结节血管异常变化的关键阈值, 形成不配对动脉而成为富血供结节, 结节增殖活性增高, 易发展为HCC^[45]。利用Gd-EOB-DTPA动态

增强MRI检查发现病灶动脉期高信号、弥散受限, 诊断HGDN的敏感度、特异度分别为94.7%、99.3%, 早期HCC分别为96%、96.6%, 将小HCC和DN鉴别诊断准确度从75%提高到93%^[46,47]。张威等^[48]利用功能性磁共振(fMRI)研究发现肝脏再生结节、LGDN、HGDN及HCC病变中T2、T2*值逐渐延长, 铁含量逐渐降低, 提示肝增生结节内铁含量可能与疾病进展有关, fMRI铁含量检测预测肝硬化良性结节的灵敏度、特异度分别为88.2%、75.5%, 预测HCC结节的灵敏度、特异度分别为89.5%、81.8%。利用Gd-EOB-DTPA增强MRI的病灶表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)和增强血管期最大强化率(maximum enhancement rate, ERmax)鉴别DN与小HCC, ADC鉴别诊断敏感性、特异性分别为60%、94.3%, ERmax分别为80%、85.7%, ADC+ERmax分别为80%、97.1%, 表明ADC+ERmax联合显著提高DN与小HCC鉴别诊断效能^[49]。

少血供、HBP为低信号的HGDN, 1年内15%-77.3%发生癌变, HGDN发生恶变的高危征象包括: 少血供病变 ≥ 10 mm-15 mm, 结节体积倍增时间 ≤ 18 个月, T2WI、DWI为高信号, 随访过程中动脉期血供增加是HGDN结节发生癌变为早期HCC的最重要征象^[50,51]。MRI检查提示HGDN癌变征象^[52]: (1)T2WI结节由均匀略低信号变为均匀或不均匀略高信号; (2)T2WI结节中出现略高信号小结节, 即出现“结节中结节”征象; (3)结节中出现脂肪变性, 化学位移成像反相位出现信号衰减; (4)DWI表现略高或高信号。MRI对HGDN癌变监测虽然有一定的漏诊率及假阳性率, 但相较于其他影像学检查方法, 具有安全、可靠、无创伤和较高检出率(76%), 是诊断目前肝脏DN早期癌变监测最好的影像学检查方法。

1 cm-2 cm的肝脏结节, 依据影像学表现为“动脉期增强, 门脉期或延迟期消退”这一影像学典型特征诊断HCC, 动态增强CT诊断的敏感性与特异性分别为74%、81%, MRI分别为81%、85%, 联合CT和MRI检查, 其中一种影像学表现为典型特征, 诊断的敏感性、特异性分别为98%、81%, 两种影像学表现均符合典型特征, 敏感性、特异性分别为57%、85%。以“快进快出”为影像学特征诊断HCC, CT与MRI的敏感性和特异性分别为75%、100%和79%、100%, 联合这两种影像学检查, 敏感性、特异性分别为96%、100%, 同时符合上述两种影像学特征诊断HCC的敏感性、特异性分别为57%、100%^[53]。动态增强CT三期扫描肝DN以等密度及低密度多见(88%), 诊断准确度为54%, CEUS扫描低强化或等强化多见(89%), 诊断准确度为44%, CT和CEUS联合诊断HGDN的准确度为77%, 明显高于单一增强CT及CEUS检查^[54]。表明两种以上影像学技术联合能显著提高肝脏

DN诊断与早期HCC鉴别诊断效能。

2.3.4 PET-CT: 肝脏局灶性病变是由炎症、代谢异常或组织异常增生等导致的肝组织内部病理改变, 最大径 < 20 mm病灶为结节, ≥ 20 mm病灶为肿块, CT、MRI、PET/CT、PET/MR对肝脏局灶病变的总体检出率分别为72.46%、94.2%、79.71%、100%。PET/MR对肝脏良性病灶及HCC的检出率分别为100%、100%, 均高于PET/CT(59.09%、70.59%, $P < 0.05$), 而且能更清晰地显示病灶边界, 临床应用价值更大, 但费用高, 应严格选择^[55]。¹¹C-Acetate-PET/CT诊断肝脏恶性肿瘤的敏感性为82.9%, 阳性预测值为90.6%, ¹⁸F-FDG-PET/CT诊断肝脏恶性肿瘤敏感性为57.1%, 阳性预测值为100%, 联合应用两种示踪剂的PET/CT敏感性为97.1%, 阳性预测值为91.9%, 显著提高了肝脏DN、不同分化程度肝癌的术前诊断和鉴别诊断效能^[56]。Yamamoto等^[57]研究显示¹¹C-Choline显像检测HCC灵敏度略高于¹⁸F-FDG显像(63% vs 50%), 并且与¹⁸F-FDG显像具有很好的互补性, 对分化HCC检测灵敏度高于¹⁸F-FDG显像(75% vs 25%), 而¹⁸F-FDG显像对于低分化HCC检测灵敏度高于¹¹C-胆碱显像。HCC与肝良性肿瘤之间的SUVmax、测量肿瘤与非肿瘤部位SUV比值(the tumor to non-tumor SUV ratio, TNR)有显著性差异($P < 0.05$), 视觉分析法诊断肝脏良性肿瘤的灵敏度、特异度分别为84.8%、54.5%, SUVmax法为83.8%、63.6%, TNR法为57.1%、90.9%, 视觉分析法和SUVmax法阳性率优于TNR。以SUVmax 3.85作为诊断界值, 诊断肝脏恶性病变的灵敏度、特异度分别为83.8%、63.6%, 以TNR 2.25作为诊断界值, 诊断肝脏恶性病变的灵敏度、特异度分别为57.1%、90.9%, SUVmax > 3.85 诊断肝脏恶性病变的阳性率高于TNR > 2.25 (83.8% vs 57.1%, $P < 0.001$)^[58]。由于PET/CT或PET/MR价格昂贵, 但在鉴别诊断肝脏局灶性病变(结节、肿块)性质方面有其独特优势, 且为无创检查, 有选择性地应用于肝脏DN与早期HCC的鉴别诊断, 对于临床制定诊疗方案具有重要的指导意义。

2.4 病理 LGDN以大细胞异型增生成分为主, 排列密度轻度增加(< 1.3 倍), 轻度异型性, 存在汇管区结构, 无孤立性小动脉和假腺管。HGDN具有中度或以上的细胞学或组织学异型性, 未达到HCC诊断标准, 但具有癌前病变或癌的特征: (1)细胞异型性、密度明显增加, 是周围肝细胞密度的1.3-2倍; (2)结构异型性, 形成假腺样或硬癌样改变, 肝板增厚(大于3个细胞); (3)结节内结节, 提示细胞增殖旺盛^[59,60]。LGDN和HGDN的恶变风险比分别为2.96和16.8^[61]。Luo等^[62]研究发现在LGDN-HGDN-早期HCC的发展过程中, 白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)表达降

低, CD34表达增强, LIFR和CD34联合检测对早期HCC的敏感度、特异度分别为93.5%和90.5%, 端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变频率在LGDN(6%)、HGDN(19%)和早期HCC(61%)逐渐升高, 可作为一种预测癌前病变转化风险的标志物。热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)、GPC3、谷氨酰胺酶(glutamine synthetase, GS)和正醛酮还原酶家族中单分子醛糖还原酶(aldo-ketoreductase family 1 member B10, AKR1B10)中, HSP70、GPC3、GS和AKR1B10在HGDN中阳性表达率分别为31.25%、12.5%、18.75%和18.75%, 在高分化小HCC阳性率分别为81.25%、40%、65.63%、80%, HSP70诊断HGDN敏感性、特异性分别为81.25%、68.75%, GPC3为40%、87.5%, AKR1B10为75%、81.25%。HSP70在高分化小HCC阳性率为81.25%, HGDN为31.25%, GPC3在高分化小HCC阳性率为25%, HGDN为18.75%, GS在高分化小HCC阳性率为65.63%, HGDN为18.75%, AKR1B10在高分化小HCC阳性率为80%, HGDN为18.75%。HSP70+AKR1B10联合诊断HGDN敏感性、准确率分别为62.5%、71.92%, GPC3+GS联合分别为15.63%、43.57%、HSP70+GPC3+GS联合标志物至少1项阳性诊断HGDN敏感性、准确率分别为93.75%、79.17%; HSP70+GPC3+GS联合标志物中至少2项阳性时, 诊断HGDN敏感性、特异性、准确率分别为62.50%、87.5%、70.83%, 3项均为阳性分别为15.63%、100%和43.75%; HSP70+GS+AKR1B10联合1项均为阳性诊断HGDN敏感性、特异性、准确率分别为96.88%、50%、83.33%, HSP70+GS+AKR1B10联合2项均为阳性分别为81.25%、87.5%和83.33%, HSP70+GS+AKR1B10联合3项均为阳性分别为43.75%、93.75%和60.42%。结果表明3项标志物均为阳性时, 特异性最高(93.75%), 但敏感性和准确率较低(43.75%和60.42%), 至少2项标志物阳性时, 诊断效果最佳(敏感性为81.25%、特异性为87.5%、准确率为83.33%), AKR1B10代替GPC3将诊断敏感性从62.5%提高至81.25%, 准确率由70.83%提高至83.33%^[63]。因此利用HSP70、GPC3、GS和AKR1B10不同组合免疫组化诊断谱在诊断HGDN与鉴别高分化小HCC方面具有重要的临床应用价值。

肝脏DN与早期HCC主要鉴别在于是否有肿瘤细胞浸润汇管区、纤维间隔、和/或血管, 导致间质浸润^[64,65]。间质浸润与肝硬化时纤维包裹的小团肝细胞难以鉴别时, 用免疫组织化学和特殊染色的方法, 检测HSP70、GS、GPC3表达, 其中2种阳性, 诊断早期HCC的敏感性、特异性分别为72%、100%^[66]。对于肿瘤标记物和影像学检查仍无法明确性质的肝脏局灶性病变, 组织病理学检查仍然是诊断肝脏DN及与早期HCC鉴别诊断的金

标准. CEUS引导下穿刺活检在肝占位性病变, 能够敏感显示肝局灶病变内微血供情况, 准确判断病灶的活性区与坏死液化区域, 确认常规超声分辨不清的微小病变, 将造影剂增强的活性区作为靶点进行穿刺活检, 提高穿刺活检取材成功率、穿刺阳性率、定性诊断符合率, 均为100%, CEUS引导肝脏结节穿刺活检良、恶性准确率分别为94.4%、90.7%, 显著高于常规超声(72%、52.5%), 且无腹腔出血、气胸、针道种植、胆漏、大血管损伤等严重并发症发生^[67,68]. CEUS引导下肝脏局部病变穿刺活检不仅能够提高诊断效能, 减少并发症发生, 而且简便易行、无辐射、实时动态监控, 可以作为肝脏病变穿刺活检首选方法.

2.5 鉴别诊断 肝脏局灶性病变分为良性和恶性两种, 良性包括肝再生结节、囊肿、血管瘤、炎性坏死、脂肪变性、肝腺瘤、血管平滑肌脂肪瘤等, 恶性包括HCC、肝内胆管细胞癌、胆管囊腺癌、透明细胞癌、神经内分泌瘤、转移瘤等, 肝脏DN明确诊断时, 必须与其它肝脏良恶性病变相鉴别, 才能减少误漏诊. 大多数肝脏良性病变CEUS特点是动脉期快速或缓慢增强, 门脉和延迟期持续增强, 表现为“快进慢出, 慢进慢出”特点, 而恶性肿瘤CEUS表现为动脉期高增强、门脉或延迟期退出, 表现为“快进快出”特点. CEUS诊断肝脏良恶性病变的敏感度、特异度、准确率分别为97.1%、92.3%、96.3%, 增强CT分别为80.3%、91.2%、85.2%, Gd-EOB-DTPA增强MRI分别为88.9%、80%、85.1%^[69-72].

2.5.1 肝脏良性病变: (1)肝再生结节: 95.1%在动脉期表现为延迟或同步增强, 73.5%在门静脉期和延迟期表现为无消退, 依据动脉期表现为中央型血管分布诊断肝再生结节的敏感度、特异度、准确度分别为100%、97.8%、98.0%; CT平扫表现为等或略低密度, 动态增强各期强化特征同肝实质, MRI平扫T1WI信号由于内含成分不同而异, 含有大量蛋白质或脂质为高信号, T2WI为等或高信号, 肝细胞特异性造影剂增强类似或略低于周围肝实质^[73-76]; (2)肝血管瘤: CEUS特征为动脉期周边环状增强, 呈结节状或团块状隆起, 强化范围从外周逐渐向中心填充, 随时间延长而逐渐被完全填充, 依据此增强特点诊断的确诊率为75%-90.5%, CT为73%-92.2%, MRI为84%-92.7%^[77]; (3)肝腺瘤: CEUS动脉期迅速增强, 门脉期呈等增强, 延迟期呈低增强, 表现为“快进慢出”特点; CT平扫呈略低密度, 病灶内存在斑片状略高密度, 动脉期明显强化, 门脉期及延迟期廓清较慢; MRI平扫多呈等低信号, 增强后明显强化, 实质部分强化较均匀, 出血坏死区无强化, 门脉期或延迟期持续强化或减退呈等或低信号^[78,79]; (4)肝脏局灶性结节增生: CEUS动脉期呈“星状”或“轮辐状”高增强回声, 在门脉

期、延迟期呈等或高回声^[80]; CT平扫表现为等或略低密度, 增强早期病变明显强化, 中心瘢痕强化不明显, 门脉期及延迟期病灶强化减弱, 表现为“快进慢出”的增强特点及瘢痕组织延迟强化^[81]; MRI扫描T1WI等或低信号, T2WI为等或稍高信号, 瘢痕发现率比CT平扫高(50%-60%), 增强动脉期病灶显著强化, 门静脉期及延迟期病灶呈等或略高信号, 中央瘢痕延迟强化并超过病灶实质部分, 诊断敏感性为97%, 符合率为75.6%^[82]; (5)肝孤立性坏死结节: CEUS特征是病变内部三期均无增强, 边界清楚, 形态多为类圆形, 周边伴或不伴有周边薄环状、内部纤细分隔样增强, 门脉期及延迟期增强部分无消退, 诊断符合率为95.59%; CT平扫为低或稍低密度, 病灶可见液化坏死或环形钙化, MRI中 T1WI为低或等信号, T2WI为等或稍高信号, CT和MRI增强扫描显示病灶内部无强化, 周边有薄环状延迟强化^[83,84]; (6)肝炎症性假瘤: CEUS多表现为3个时相均无增强, 病灶内部造影剂可见细小血管穿行, 呈分支样增强, 造影剂无早退, 增强形态具有特征性; 增强CT动脉期强化不显著, 与肝实质同步强化, 门静脉和延迟期消退延长; MRI扫描T1WI表现为低或等信号, T2WI为等或稍高信号, DWI表现为高信号, ADC呈轻-中度高信号, 增强病灶呈渐进性或持续性强化^[85-87]; (7)非均匀脂肪肝: CEUS检查三期均与周围肝实质呈等增强, 增强CT动脉期无或轻度强化, 门静脉和延迟期表现为轻或中度环状/偏心性结节样强化, MRI中 T1WI为等或略低信号, T2WI为稍高信号, 增强早期多数病灶无强化, 晚期病灶内或病灶边缘为环形或边缘结节状强化^[88,89].

2.5.2 肝脏恶性病变: (1)小肝细胞癌: 直径<2 cm病灶CEUS表现为动脉期高增强或部分高增强、早期出现造影剂消退^[28], 增强CT未显示动脉期增强, 95%为低强化^[35], MRI平扫T1WI表现为高信号, T2WI表现为低信号或等信号, Gd-EOB-DTPA增强为高信号, 门脉期及延迟期为低信号^[90,91]; (2)肝内胆管细胞癌: CEUS表现为动脉期高增强, 中央无增强, 周边向外扩大, 环状不规则增强, 门脉期及延迟期低增强或无增强, 诊断符合率为80%-98%, CT平扫低密度, MRI表现为 T1WI低信号, T2WI不均匀高信号, 增强CT和MRI动脉期病灶内部无强化、周缘部分强化、延迟期呈渐进性斑片状不均匀强化, CT诊断肝内胆管细胞癌的敏感度、特异度分别为58.57%、40.00%, MRI为62.86%、46.67%, CT联合MRI诊断分别为91.00%、80.00%^[92,93]; (3)肝转移瘤: CEUS动脉期呈周边环状均匀或不均匀高或等增强, 增强迅速消退, 门静脉及延迟期呈低增强, 诊断符合率为93.44%, 增强CT符合率为95.08%, MRI扫描ADC诊断的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值分别是92.11%、

97.92%、95.35%、97.22%、94%^[94,95].

血管造影技术对于肝脏DN诊断及与其它肝病鉴别诊断准确性高, 具有重要的参考价值, 但由于具有侵袭性, 操作复杂, 在鉴别诊断中应用较少, 逐渐被CEUS、动态增强CT和MR成像检查技术等取代. PET-CT/MRI对于肝脏占位病变鉴别具有重要价值, 尤其对于直径<1 cm病变PET-MRI诊断与鉴别诊断价值更大, 但价格昂贵. 因此依据病史、利用现有各种检查技术特点, 个体化选择肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术联合检查, 是提高肝脏DN准确诊断率, 减少误漏诊率的关键.

3 治疗

近年来, 随着肿瘤标记物、影像学等诊断技术不断发展, 居民体检率逐年增加, 肝脏局灶性病变检出率逐渐增高, 对于高度怀疑肝脏DN, 尤其是HGDN, 由于具有潜在恶变风险, 经肝胆外科、肝胆内科、肿瘤科、放射科、病理科等多学科团队(multi disciplinary team, MDT)会诊, 临床适时正确处理, 对于降低HCC发病率具有重要意义.

3.1 手术 HGDN在1年内恶性转化率达到30%-40%, 恶变率高于其他病变, 因此对确诊HGDN患者需行手术切除, 达到根治性治疗, 减少HCC发生. 手术适应证为肝功能Child-Pugh A级, 病灶直径≥1 cm, 单发, 或多发但局限于某一段或某一叶, 或多发弥散但根治切除后剩余肝脏体积足够的患者. 依据患者肝功能、结节所在部位、大小、数目等选择局部切除、肝段、肝叶或半肝切除^[96]. 对于肿瘤标记物、影像学等检查怀疑恶性的肝脏局灶性病变, 尤其合并肝炎病史和肝硬化表现应尽早施行手术, 选择肝段或叶切除术.

3.2 微创治疗 对于临床明确诊断或高度怀疑HGDN, 如果患者存在手术禁忌症^[96]: (1)意识障碍; (2)合并全肝多发病变; (3)心、肺、肝、肾等主要器官功能衰竭; (4)胆系感染、败血症; (5)不可纠正的凝血功能障碍. 宜选择射频、微波等局部微创治疗, 微创消融治疗的适应证: (1)单发或多发, 未临近肝内一级血管、胆管分支, 肝功能Child-Pugh A、B级; (2)HCC外科切除术后新发病灶, 无法耐受手术切除, 肝功能Child-Pugh A、B级; (3)合并HCC, 无法耐受手术的患者. 对于多发或弥漫性HGDN, 无法行根治性手术切除, 病灶位于某些特殊部位, 无法行射频、微波等局部消融治疗, 无严重肝、肾功能障碍的患者可选择行TACE治疗.

3.3 抗病毒治疗 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染后病毒通过不断复制并诱导免疫反应引起慢性炎症、肝细胞脂肪变性、纤维化及DNA的氧化损伤, 肝细胞发生坏死或反复增生, 再

生结节、DN形成, 细胞非整倍体性及分裂容易造成肝细胞发生基因变异, 最终产生恶性化转变^[97,98]. 慢性乙型肝炎患肝硬化年发生率为3%-8%, 患HCC发病率为非HBV感染者的5-15倍^[99,100], 每年新感染HCV患者中55%-85%会转成慢性丙型肝炎, 20%-30%慢性丙肝患者会发展至肝硬化和肝功能衰竭, 其中2%-5%患者最终发展为HCC, 1/3 HCC由丙型肝炎引起^[101,102]. 对慢性乙型肝炎病人采取抗病毒治疗, 能够减少血清肝纤维化标志物如透明质酸(hyaluronic acid, HA)、四型胶原(IV-C)、肝胆酸(cholyglycine, CG)、三型前胶原肽(PCIII)及层粘蛋白(laminin, LN)含量, 有效缓解肝脏发生纤维化, 降低机体HBV-DNA及谷丙转氨酶水平, 肝癌总发生率(3.45%)显著低于未抗病毒治疗(17.24%), 对HCC发生的预防具有重要意义^[103]. Griffith等^[104]应用直接抗病毒药物(ledipasvir/sofosbuvir)清除HCV, 通过T细胞介导的免疫监视及免疫清除可降低HCC发生. 因此对于HBV、HCV伴有肝硬化的患者行核苷类似物、干扰素、利巴韦林、索非布韦等药物抗HBV/HCV病毒治疗, 使病毒量控制在不可检测水平, 是有效降低肝再生结节、DN或HCC发生的重要措施.

3.4 中医药治疗 肝脏DN作为一种肝癌癌前病变, 中医认为肝肾阴虚、肝脾不调、痰(湿)、瘀、毒(热)互结为其主要病机, 依据证候辨证分为湿热内结型、热毒内结型、阴虚内热型、肝郁气滞型、气血两虚型、肝肾两虚型, 治疗法则针对肝癌癌前病变形成的虚瘀、毒、痰四个病理关键因素进行综合分析, 扶正祛邪, 攻补兼施^[105-107]. 杨先照等^[108]研究发现抗纤抑癌方能够抑制二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌前病变的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及其受体c-Met mRNA的表达, 进而抑制肝细胞异型增生灶和结节的产生, 延缓HCC发生. 大剂量正肝方能有效降低大鼠癌前病变肝组织PCNA和AFP的表达, 减轻大鼠癌前病变肝细胞的异常增生^[109]. 张金良等^[110]在常规西药抗病毒治疗基础上加用膈下逐瘀汤治疗气滞血瘀型乙型肝炎肝硬化代偿期, 肝功能指标总胆红素、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、HA、LN、IV-C、PC-III水平均显著下降, 免疫功能指标CD3⁺、CD4⁺、自然杀伤细胞活性均较治疗前升高, 表明具有疏肝理气、活血化瘀功效的膈下逐瘀汤有助于改善乙型肝炎肝硬化代偿期患者的肝功能, 提高机体免疫功能, 抗肝纤维化, 降低肝癌发生. Tong等^[17]用复方叶下珠治疗乙肝合并再生结节或DN患者36个月时, 血URGI1(β -catenin)和URGI9(VEGFR3)阳性率分别下降到48.1%和46.2%, 而对照组阳性率分别上升到68.0%和66.0%($P<0.05$), DRG2(developmentally regulated GTP binding protein 2)阳性率上升至56.%, 而对照组下降至

36%, 表明复方叶下珠通过改善免疫系统、抑制乙肝病毒复制、逆转肝纤维化、诱导肝癌细胞周期阻滞和抑制血管生成等途径有效阻断肝癌癌前病变, 适用于热毒内结、气虚血瘀的肝病患者。小柴胡汤、逍遥散、异功散、四磨饮子等方加减用于气滞型; 药用血府逐瘀汤、隔下逐瘀汤、桂枝茯苓丸等方用于血瘀型; 药用四君子汤、香砂六君子汤、参苓白术散等用于脾虚型; 药用生脉散、大补阴丸、滋水清肝饮等用于阴虚型慢性乙肝患者, 能够有效逆转或延缓肝脏结节恶性转化的发生^[11]。中医药从辨证论治、复方及单味药等方面对延缓乙/丙肝后肝硬化进程, 逆转肝癌癌前病变过程取得了较好的效果, 但肝癌癌前病变机制复杂, 尚未完全阐明, 利用现代先进的医学技术进行精准证候分型及机制的深入研究, 为中医药精准防治肝癌癌前病变发生及恶性转化提供新的理论依据, 造福于广大的慢性肝病患者。

4 随访监测

91.22%肝硬化结节内部多无肿瘤新生血管出现, 与周围肝硬化组织的血流动力学表现相似, 周边一般无血流信号, 彩超检查肝硬化结节79.6%为混合回声、14.3%为低回声, 当再生结节向DN转化时, 结节内新生血管迅速生长, 造成动脉供血先减少后增加, 同时门静脉供血趋于下降, 在随访过程中低回声结节增大, 伴内部回声发生不均匀改变, 内部和周边血流信号增强时, 提示恶变概率升高^[112]。对于明确诊断肝脏DN或高度怀疑DN而不愿手术治疗的, 随访期间增强MRI检查结节有如下征象提示癌变^[43,113,114]: (1)结节增大; (2)结节T2WI信号增高; (3)出现“结中结”; (4)(假)包膜形成; (5)扩散明显受限; (6)动脉期动脉血供明显增加(提示早期HCC最重要征象); (7)肝胆期低信号。一旦明确结节恶变需要及时手术或微创治疗。结节年增长率是结节发生富血转化的独立危险因素, 富血供转化结节长径最佳临界值为10.2 mm, 以此值判断结节血供变化的敏感性、特异性分别为65.8%、72.2%, 肝结节富血供转化率为31.3%, Gd-EOB-DTPA增强MRI诊断HGDN年增长率可以作为富血供转化的潜在预测因子, 年增长率临界值为2%, 随访过程中如果超过该阈值, 建议进行肝活检^[115]。加强对肝脏DN患者的监测, 每3-6个月检测血肿瘤标记物、HBV/HCV等病毒含量、选择性进行肝脏影像学检查(CEUS、增强CT/MRI等)。对于高危HGDN患者, 应每3个月严密监测, 必要时进行病变活检病理检查, 是降低HCC发病率和提高DN患者总生存率的重要方法。

对于性质不确定的肝脏结节, 动态监测病灶大小, 有明显增大或发现明确血供改变, 血肿瘤标记物(AFP、AFP-L3、DCP、CA9-9、GPC3等)、miRNA等出现异

常, B超提示结节回声或强化异常改变, MRI扫描T2WI有“结节中结节”等影像学表现时, 提示结节性质发生了变化, 应积极临床处理。对于肝脏DN切除术后病理发现有局灶癌变的患者, 应按照肝癌的随访原则进行随访。LGDN、HGDN在演变为HCC的过程中发生了染色体、端粒、基因等分子生物学特征变化, 研发新的特异性相关分子标志物, 能够从分子水平及早诊断肝脏DN和明确癌变发生, 对改善肝脏DN患者预后具有非常重要意义。

5 结论

肝脏DN缺乏特异肿瘤标记物和典型临床症状, 主要依靠影像学和组织病理检查诊断, 由于肝脏DN具有潜在恶变风险, 依据病史, 利用肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术联合提高肝脏DN诊断准确率, 减少误漏诊率。从发生癌变的各个阶段、各个层面对肝脏DN实施干预, 及时去除病因或诱因, 进行适当治疗, 阻断DN向HCC恶变转化进程, 制定周密的临床随访计划, 对于降低HCC发病率和死亡率具有十分重要的临床意义。

6 参考文献

- 1 Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 112-118 [PMID: 19148804]
- 2 Ng CH, Chan SW, Lee WK, Lai L, Lok KH, Li KK, Luk SH, Szeto ML. Hepatocarcinogenesis of regenerative and dysplastic nodules in Chinese patients. *Hong Kong Med J* 2011; 17: 11-19 [PMID: 21282821]
- 3 Lim JH, Choi BI. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. *Abdom Imaging* 2002; 27: 117-128 [PMID: 11847571 DOI: 10.1007/s00261-001-0088-6]
- 4 Di Tommaso L, Sangiovanni A, Borzio M, Park YN, Farinati F, Roncalli M. Advanced precancerous lesions in the liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 269-284 [PMID: 23809245 DOI: 10.1016/j]
- 5 El-Sayed SS, El-Sadany M, Tabll AA, Soltan A, El-Dosoky I, Attallah AM. DNA ploidy and liver cell dysplasia in liver biopsies from patients with liver cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 87-91 [PMID: 14997216 DOI: 10.1155/2004/638136]
- 6 Bisteau X, Caldez MJ, Kalds P. The Complex Relationship between Liver Cancer and the Cell Cycle: A Story of Multiple Regulations. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 79-111 [PMID: 24419005 DOI: 10.3390/cancers6010079]
- 7 European Association For The Study Of The Liver.; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
- 8 Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, Bolondi L. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 599-609 [PMID: 19935786 DOI: 10.1038/ajg.2009.654]
- 9 International Consensus Group for Hepatocellular NeoplasiaThe International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia.. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report

- of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-664 [PMID: 19177576 DOI: 10.1002/hep.22709]
- 10 吴东波, 唐红. 肝硬化与肝癌癌前病变的研究进展. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 483-486 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.002]
- 11 颜士岩, 范建高. 非感染性肝病与肝癌癌前病变研究进展. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 487-490 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.003]
- 12 Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer* 2006; 106: 636-647 [PMID: 16369988 DOI: 10.1002/cncr.21607]
- 13 Sato T, Kondo F, Ebara M, Sugiura N, Okabe S, Sunaga M, Yoshikawa M, Suzuki E, Ogasawara S, Shinozaki Y, Ooka Y, Chiba T, Kanai F, Kishimoto T, Nakatani Y, Fukusato T, Yokosuka O. Natural history of large regenerative nodules and dysplastic nodules in liver cirrhosis: 28-year follow-up study. *Hepatology* 2015; 9: 330-336 [PMID: 25788204 DOI: 10.1007/s12072-015-9620-6]
- 14 Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1991; 22: 172-178 [PMID: 1848205 DOI: 10.1016/0046-8177(91)90039-r]
- 15 曹南, 蔡怀杰, 孙希希, 刘德林, 包剑锋, 黄斌. 超声造影LI-RADS3类对肝硬化背景肝癌阳性率的诊断价值. *中国现代医生杂志* 2019; 57: 103-105
- 16 Li D, Satomura S. Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma (HCC): An Update. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 179-193 [PMID: 26530367 DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0-12]
- 17 Tong GD, Zhang X, Zhou DQ, Wei CS, He JS, Xiao CL, Liu XL, Zheng YJ, Chen SN, Tang HH. Efficacy of early treatment on 52 patients with preneoplastic hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma by compound Phyllanthus Urinaria L. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 263-271 [PMID: 23529834 DOI: 10.1007/s11655-013-1320-7]
- 18 Jin GZ, Yu WL, Dong H, Zhou WP, Gu YJ, Yu H, Yu H, Lu XY, Xian ZH, Liu YK, Cong WM, Wu MC. SUOX is a promising diagnostic and prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 510-517 [PMID: 23665285 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.028]
- 19 Jin GZ, Dong H, Yu WL, Li Y, Lu XY, Yu H, Xian ZH, Dong W, Liu YK, Cong WM, Wu MC. A novel panel of biomarkers in distinction of small well-differentiated HCC from dysplastic nodules and outcome values. *BMC Cancer* 2013; 13: 161 [PMID: 23537217 DOI: 10.1186/1471-2407-13-161]
- 20 Ning S, Liu H, Gao B, Wei W, Yang A, Li J, Zhang L. miR-155, miR-96 and miR-99a as potential diagnostic and prognostic tools for the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2019; 18: 3381-3387 [PMID: 31452818 DOI: 10.3892/ol.2019.10606]
- 21 吕金明, 李燕, 苏凤君. miRNA-122联合肿瘤标志物在慢性乙肝病病毒感染肝硬化及早期肝癌诊断中的价值. *中华医院感染学杂志* 2020; 30: 2922-2926 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-193058]
- 22 Zhang H, Xing AY, Ma RR, Wang YW, Liu YH, Gao P. Diagnostic value of miRNA-96-5p/3p in dysplastic nodules and well-differentiated small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 46: 784-793 [PMID: 26609665 DOI: 10.1111/hepr.12628]
- 23 田征洋, 田红英. 超声造影在肝脏局灶性病变鉴别诊断中的应用价值研究. *延安大学学报(医学科学版)* 2016; 14: 9-11
- 24 董艳平, 韩治宇, 刘方义, 王蕴英, 于杰彩. 肝脏异型增生结节的常规超声及超声造影图像分析. *中国介入影像与治疗学杂志* 2011; 8: 313-315
- 25 Sugimoto K, Moriyasu F, Saito K, Taira J, Saguchi T, Yoshimura N, Oshiro H, Imai Y, Shiraishi J. Comparison of Kupffer-phase Sonazoid-enhanced sonography and hepatobiliary-phase gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma and correlation with histologic grading. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 529-538 [PMID: 22441909 DOI: 10.7863/]
- 26 Giorgio A, Calisti G, di Sarno A, Farella N, de Stefano G, Scognamiglio U, Giorgio V. Characterization of dysplastic nodules, early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma in cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *Anticancer Res* 2011; 31: 3977-3982 [PMID: 22110230]
- 27 李建聪, 周丽欢. 超声造影在肝硬化基础上低度和高度不典型增生结节的显像观察. *中国当代医药杂志* 2014; 19: 93-94
- 28 Fan PL, Xia HS, Ding H, Dong Y, Chen LL, Wang WP. Characterization of Early Hepatocellular Carcinoma and High-Grade Dysplastic Nodules on Contrast-Enhanced Ultrasound: Correlation With Histopathologic Findings. *J Ultrasound Med* 2020; 39: 1799-1808 [PMID: 32378794 DOI: 10.1002/jum.15288]
- 29 陈勇良, 吴小霞, 赵辉, 李振燕, 阎双媛, 唐亚芳, 王晓静, 孙金锁. 超声造影在肝脏不典型增生结节中的应用. *河北医药杂志* 2017; 39: 3588-2591 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.23.018]
- 30 范培丽, 王文平, 曹佳颖, 毛枫, 李正标, 董怡, 韩红, 李超伦, 陈伶俐, 刘亚岚. 超声造影对肝脏异型增生结节伴癌变的诊断价值. *中华超声影像学杂志* 2018; 27: 1042-1047 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.12.007]
- 31 Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, Kitao A, Nakamura K, Gabata T. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging* 2011; 36: 264-272 [PMID: 21267562 DOI: 10.1007/s00261-011-9685-1]
- 32 Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T, Nonomura A, Nakanuma Y. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 969-976 [PMID: 10587130 DOI: 10.2214/ajr.172.4.10587130]
- 33 Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 2009; 252: 605-614 [PMID: 19703890 DOI: 10.1148/radiol.2522081414]
- 34 Choi BI, Han JK, Hong SH, Kim TK, Song CS, Kim KW, Kim MJ, Han MC. Dysplastic nodules of the liver: imaging findings. *Abdom Imaging* 1999; 24: 250-257 [PMID: 10227888 DOI: 10.1007/s002619900490]
- 35 Takayasu K, Furukawa H, Wakao F, Muramatsu Y, Abe H, Terauchi T, Winter TC 3rd, Sakamoto M, Hirohashi S. CT diagnosis of early hepatocellular carcinoma: sensitivity, findings, and CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 885-890 [PMID: 7726041 DOI: 10.2214/ajr.164.4.7726041]
- 36 Thaïss WM, Kaufmann S, Kloth C, Nikolaou K, Bösmüller H, Horger M. VEGFR-2 expression in HCC, dysplastic and regenerative liver nodules, and correlation with pre-biopsy Dynamic Contrast Enhanced CT. *Eur J Radiol* 2016; 85: 2036-2041 [PMID: 27776657 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.012]
- 37 李若坤, 曾蒙苏, 强金伟, 饶圣祥, 陈财忠, 陈伶俐, 戴勇鸣. 肝硬化结节癌变的磁敏感加权成像表现与病理的对照研究. *中华放射学杂志* 2013; 47: 1014-1018 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.11.014]
- 38 Inchingolo R, Faletti R, Grazioli L, Tricarico E, Gatti M, Pecorelli A, Ippolito D. MR with Gd-EOB-DTPA in assessment of liver nodules in cirrhotic patients. *World J Hepatol* 2018; 10: 462-473 [PMID: 30079132 DOI: 10.4254/wjh.v10.i7.462]
- 39 Hwang J, Kim YK, Jeong WK, Choi D, Rhim H, Lee WJ. Nonhypervascular Hypointense Nodules at Gadovetic Acid-

- enhanced MR Imaging in Chronic Liver Disease: Diffusion-weighted Imaging for Characterization. *Radiology* 2015; 276: 137-146 [PMID: 25734551 DOI: 10.1148/radiol.15141350]
- 40 Shin SK, Kim YS, Choi SJ, Shim YS, Jung DH, Kwon OS, Choi DJ, Kim JH. Characterization of small (≤ 3 cm) hepatic lesions with atypical enhancement feature and hypointensity in hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in cirrhosis: A STARD-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7278 [PMID: 28723741 DOI: 10.1097/md.00000000000007278]
 - 41 Kim YK, Lee JM, Kim CS. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging: value of dynamic and delayed imaging for the characterization and detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2004; 14: 5-13 [PMID: 14600778 DOI: 10.1007/s00330-003-2115-1]
 - 42 Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014; 273: 30-50 [PMID: 25247563 DOI: 10.1148/radiol.14132362]
 - 43 Gatto A, De Gaetano AM, Giuga M, Ciresa M, Siciliani L, Miele L, Riccardi L, Pizzolante F, Rapaccini GL, Gasbarrini A, Giulianti F, Vecchio FM, Pompili M, Bonomo L. Differentiating hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules at gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary-phase magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2013; 38: 736-744 [PMID: 22986351 DOI: 10.1007/s00261-012-9950-y]
 - 44 Park HJ, Choi BI, Lee ES, Park SB, Lee JB. How to Differentiate Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis: Emphasis on Imaging Diagnosis. *Liver Cancer* 2017; 6: 189-203 [PMID: 28626731 DOI: 10.1159/000455949]
 - 45 Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 58-63 [PMID: 21701011 DOI: 10.2214/ajr.10.5390]
 - 46 Galia M, Agnello F, Sparacia G, Matranga D, Albano D, Midiri M, Lagalla R. Evolution of indeterminate hepatocellular nodules at Gd-EOB-DPTA-enhanced MRI in cirrhotic patients. *Radiol Med* 2018; 123: 489-497 [PMID: 29546493 DOI: 10.1007/s11547-018-0873-8]
 - 47 Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Shan Y, Ji Y, Chen CZ. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 506-512 [PMID: 20657216 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181da3671]
 - 48 张威, 任静, 程祝忠, 周鹏, 罗红兵, 许国辉. 功能性核磁共振铁含量测定在肝癌相关结节鉴别诊断中的应用价值研究. *中国医学装备杂志* 2020; 17: 50-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8270.2020.11.013]
 - 49 田玉亭, 李代欣, 付志浩, 叶伟, 许传军. 钆塞酸二钠磁共振成像表观弥散系数联合最大强化率鉴别肝硬化背景下不典型增生结节与小肝癌. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2020; 12: 17-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.04.003]
 - 50 Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, Kudo M, Mochizuki T. Hypovascular nodules in patients with chronic liver disease: risk factors for development of hypervascular hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013; 266: 480-490 [PMID: 23362095 DOI: 10.1148/radiol.12112677]
 - 51 Kim YK, Lee WJ, Park MJ, Kim SH, Rhim H, Choi D. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology* 2012; 265: 104-114 [PMID: 22891358 DOI: 10.1148/radiol.12112649]
 - 52 张志国, 郭淑宁. 肝脏发育不良结节的磁共振成像诊断. *实用医技杂志* 2015; 22: 495-496
 - 53 Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, Valla DC, Vilgrain V, Paradis V, Degos F. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2012; 55: 800-806 [PMID: 22006503 DOI: 10.1002/hep.24746]
 - 54 赵铭, 贾锦慧. 增强CT与超声造影诊断肝脏不典型增生结节的对比研究. *山西医药杂志* 2015; 44: 2496-2497
 - 55 程勇, 白乐, 尚靖杰, 唐勇进, 郭斌, 弓健, 凌雪英, 徐浩. 肝脏局灶性病变18 F-FDG PET/CT与PET/MR比较分析. *中国医学影像技术杂志* 2017; 33: 61-65 [DOI: 10.13929/j.10033289.20160617]
 - 56 杜顺达, 桑新亭, 胡蓉蓉, 卢欣, 毛一雷, 杨志英, 徐意瑞, 徐海峰, 赵海涛, 迟天毅, 钟守先, 黄洁夫. 联合示踪剂正电子发射计算机断层显像用于肝脏占位术前诊断. *协和医学杂志* 2011; 2: 15-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2011.01.003]
 - 57 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, Okano K, Kashiwagi H, Deguchi A, Kaji M, Ohkawa M. Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2008; 49: 1245-1248 [PMID: 18632827 DOI: 10.2967/jnumed.108.052639]
 - 58 苏华, 李国, 郭锐, 王菲, 王凤, 赵伟, 杨志. 肝占位116例PET/CT影像分析及PET/CT对肝占位的诊断价值. *肿瘤杂志* 2018; 38: 339-346 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2018.33.853]
 - 59 International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983-993 [PMID: 7657307 DOI: 10.1016/0270-9139(95)90324-0]
 - 60 Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 133-142 [PMID: 15918142 DOI: 10.1055/s-2005-871193]
 - 61 赵燕青, 丛文铭. 肝细胞癌癌前病变病理诊断特征的研究进展. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 491-493 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.004]
 - 62 Luo Q, Zhang Y, Wang N, Jin G, Jin H, Gu D, Tao X, Huo X, Ge T, Cong W, Wang C, Qin W. Leukemia inhibitory factor receptor is a novel immunomarker in distinction of well-differentiated HCC from dysplastic nodules. *Oncotarget* 2015; 6: 6989-6999 [PMID: 25749520 DOI: 10.18632/oncotarget.3136]
 - 63 冯龙海, 董辉, 朱玉瑶, 丛文铭. HSP70、GPC 3、GS和AKR1B10在肝脏高度异型增生结节免疫组化诊断中的应用. *临床与实验病理学杂志* 2016; 32: 601-605 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2016.06.001]
 - 64 Kondo F. Histological features of early hepatocellular carcinomas and their developmental process: for daily practical clinical application: Hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2009; 3: 283-293 [PMID: 19669379 DOI: 10.1007/s12072-008-9107-9]
 - 65 Kondo F, Kondo Y, Nagato Y, Tomizawa M, Wada K. Interstitial tumour cell invasion in small hepatocellular carcinoma. Evaluation in microscopic and low magnification views. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 604-612 [PMID: 7865720 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01569.x]
 - 66 Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, Montorsi M, Torzilli G, Tommasini M, Terracciano L, Tornillo L, Vecchione R, Roncalli M. Diagnostic value of HSP70, glycpan 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 725-734 [PMID: 17326147 DOI: 10.1002/hep.21531]
 - 67 王利英, 蒋天安, 郑树森. 超声造影引导下穿刺活检在肝占位性病变中的应用价值. *中华医学超声杂志(电子版)* 2018; 15: 458-463 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2018.06.013]
 - 68 尹存军. 超声引导肝脏局灶性病变穿刺活检的临床研究. *影像研究与医学应用杂志* 2018; 2: 44-45
 - 69 朱琳, 陈晓梅, 杨学文, 杨玲, 文丽莉. 超声造影在肝脏局灶性病变诊断及治疗中的应用价值. *宁夏医学杂志* 2019; 41: 313-316 [DOI: 10.13621/j.1001-5949.2019.04.0313]
 - 70 白志强, 孙建军, 张春红. CT检查对肝硬化患者肝脏良恶性结节的诊断价值. *中国基层医药杂志* 2019; 26: 40-43 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019]
 - 71 张宏春, 耿喆. 增强CT扫描与超声造影对肝脏占位性病变的临床诊断价值比较. *实用肝脏病杂志* 2016; 19: 696-699 [DOI: 10.3969/

- j.issn.1672-5069.2016.06.014]
- 72 马茜, 张帅, 苗红, 赵新光, 田诗云. 钆塞酸二钠增强MR与增强CT诊断肝脏局灶性病变效能对比研究. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 951-954 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.06.030]
- 73 Wu W, Chen M, Yan K, Dai Y, Yin S, Yang W, Fan Z. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of dysplastic nodules with a focus of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 83-89 [PMID: 25717230 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.06]
- 74 Numata K, Fukuda H, Nihonmatsu H, Kondo M, Nozaki A, Chuma M, Morimoto M, Oshima T, Okada M, Murakami T, Takebayashi S, Maeda S, Inayama Y, Nakano M, Tanaka K. Use of vessel patterns on contrast-enhanced ultrasonography using a perflubutane-based contrast agent for the differential diagnosis of regenerative nodules from early hepatocellular carcinoma or high-grade dysplastic nodules in patients with chronic liver disease. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2372-2383 [PMID: 26099473 DOI: 10.1007/s00261-015-0489-6]
- 75 Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics* 2009; 29: 1725-1748 [PMID: 19959518 DOI: 10.1148/r.296095515]
- 76 Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics* 2008; 28: 747-769 [PMID: 18480482 DOI: 10.1148/r.283055108]
- 77 Herman P, Costa ML, Machado MA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Machado MC, Gama-Rodrigues JJ, Saad WA. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 853-859 [PMID: 15985244 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.01.292]
- 78 刘伟. 超声造影与增强CT扫描在诊断肝脏占位性病变的临床价值比较. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 56-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.1.017]
- 79 Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008; 48: 808-818 [PMID: 18688875 DOI: 10.1002/hep.22417]
- 80 Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430 [PMID: 15286314 DOI: 10.1148/radiol.2322031401]
- 81 Xu R, Wang J, Huang X, Zhang Q, Xie Y, Pang L, Bai L, Zhou J. Clinical value of spectral CT imaging combined with AFP in identifying liver cancer and hepatic focal nodular hyperplasia. *J BUON* 2019; 24: 1429-1434 [PMID: 31646787]
- 82 Sannier A, Cazejust J, Lequoy M, Cervera P, Scatton O, Rosmorduc O, Wendum D. Liver biopsy for diagnosis of presumed benign hepatocellular lesions lacking magnetic resonance imaging diagnostic features of focal nodular hyperplasia. *Liver Int* 2016; 36: 1668-1676 [PMID: 26969817 DOI: 10.1111/liv.13113]
- 83 卢春雨, 唐少珊, 张满月, 王阳, 王凯明, 沈鹏. 肝孤立性坏死结节的超声造影表现. 临床与病理杂志 2020; 40: 2587-2593 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.014]
- 84 邵丹丹, 王雪雪, 赵露, 贾宁阳, 陈克敏, 程红岩. 肝脏孤立性坏死结节的MRI和CT诊断及鉴别诊断. 放射学实践杂志 2015; 30: 845-848 [DOI: 10.13609/j.cnki.10000313.2015.08.011]
- 85 吕明德, 徐辉雄, 刘广健, 徐作峰, 谢晓燕, 郑艳玲, 梁瑾瑜. 应用低机械指数连续超声造影鉴别诊断肝脏局灶性病变. 中国超声医学杂志 2005; 21: 440-443
- 86 Lee DH, Lee JM, Klotz E, Kim SJ, Kim KW, Han JK, Choi BI. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver after transcatheter arterial chemoembolization: value of quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver. *Korean J Radiol* 2013; 14: 51-60 [PMID: 23323031 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.1.51]
- 87 Sheng RF, Zhai CW, Ji Y, Chen CZ, Yang L, Zeng MS. Role of MR in the differentiation of IgG4-related from non-IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumor. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 631-637 [PMID: 29291783 DOI: 10.1016/S1499-3872(17)60062-6]
- 88 徐长宇, 杨英川, 洪辉宇. 肝炎性假瘤9例的临床影像分析. 临床军医杂志 2014; 42: 320-321
- 89 潘文彬, 姜慧杰. 肝脏环形强化病变的影像诊断. 中华医学杂志 2018; 9: 2049-2051 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.25.019]
- 90 Jeong WK, Byun JH, Lee SS, Won HJ, Kim KW, Shin YM, Kim PN, Lee MG. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging in cirrhotic patients: quantitative and qualitative comparison of 1-hour and 3-hour delayed images. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 889-897 [PMID: 21448954 DOI: 10.1002/jmri.22492]
- 91 Kim TK, Lee KH, Jang HJ, Haider MA, Jacks LM, Menezes RJ, Park SH, Yazdi L, Sherman M, Khalil K. Analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced MR findings for characterizing small (1-2-cm) hepatic nodules in patients at high risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2011; 259: 730-738 [PMID: 21364083 DOI: 10.1148/radiol.11101549]
- 92 杨彦飞, 朱双利, 董华, 杨洪敏. 常规超声及超声造影在肝内胆管细胞癌中的诊断价值. 影像研究与医学应用杂志 2021; 5: 192-194
- 93 姜正岳. CT与MRI联合诊断肝内胆管细胞癌临床分析. 系统医学杂志 2021; 6: 109-111 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2021.13.109]
- 94 范方裕, 周柱玉, 辛艳芬. 超声造影及增强CT检查对肝转移瘤的诊断价值分析. 中国CT和MRI杂志 2019; 17: 107-109 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.08.032]
- 95 李妍. 探讨肝脏核磁共振成像诊断肝转移瘤的价值. 中国医疗器械信息杂志 2021; 27: 63-65
- 96 夏锋, 张大志. 肝细胞癌癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020版). 中华肝脏病杂志 2020; 28: 14-20 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-341&2020.01.005]
- 97 蒋蒙, 刘亚允, 孙双双, 陈尚军, 梁雪松. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者发生原发性肝癌的危险因素分析. 肝脏 2018; 23: 864-867
- 98 McGivern DR, Lemon SM. Tumor suppressors, chromosomal instability, and hepatitis C virus-associated liver cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 399-415 [PMID: 18928409 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092202]
- 99 Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 753-770 [PMID: 25260306 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.08.007]
- 100 Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Kyoji M. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1: 29-37 [PMID: 11868782 DOI: 10.1159/000048273]
- 101 Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, Engels EA. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer* 2017; 123: 1202-1211 [PMID: 28117886 DOI: 10.1002/cncr.30559]
- 102 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044 [PMID: 16404738 DOI: 10.1002/ijc.21731]
- 103 杨健, 詹世念, 黄滔, 李文钊. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗对预防肝癌的研究结果分析. 哈尔滨医药杂志 2021; 41: 61-62
- 104 Griffith AS, Hayashi PH, Burke LM, McRee AJ. Decreased hepatocellular carcinoma tumor burden with the achievement of hepatitis C virus sustained virologic response: unlocking the potential of T-cell-mediated immunosurveillance. *J Hepatocell Carcinoma* 2018; 5: 55-59 [PMID: 29911076 DOI: 10.2147/JHC.S152569]
- 105 付修文, 徐春军. HBV所致肝癌前病变的中医辨证分型与AFP-L3及AFP mRNA相关性研究. 中国中医基础医学杂志 2012; 18: 1363-1365
- 106 赵立甫, 谢英彪. 应用药膳治疗肝癌癌前病变经验. 时珍国医国药

- 杂志 2000; 11: 1153-1154
- 107 冯高飞, 陈若, 陈伟钊. “扶正祛邪”治则在肝癌治疗中的应用. 辽宁中医杂志 2015; 5: 953-954 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2015.05.016]
 - 108 杨先照, 江锋, 叶永安. 抗纤维癌方调控 HGF/c-Met mRNA 干预肝癌前病变的实验研究. 世界中医药杂志 2015; 10: 1316-1319 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.09.006]
 - 109 杨大国, 李知玉, 邓欣, 李晓良, 聂广, 何清. 正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白血症的近期疗效观察. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 931-933
 - 110 张金良. 膈下逐瘀汤联合西药治疗乙型肝炎肝硬化代偿期临床观察. 新中医杂志 2017; 49: 52-54 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.016]
 - 111 陆奕宇, 陈晓乐, 苏式兵. 中医药诊治乙肝后肝硬化-肝癌恶性转化的研究进展. 中医学杂志 2019; 8: 359-366 [DOI: 10.12677/tcm.2019.86058]
 - 112 任彦瑜, 袁国盛, 周宇辰, 胡承光, 刘俊维, Muhammad Ikram ANWAR, 唐泽蓉, 李国, 于文轩, 周元平, 戴琳. 慢性乙型肝炎患者肝脏良性占位的发病率及其特点: 基于39450例彩色多普勒超声的病例对照研究. 南方医科大学学报 2019; 39: 1149-1154 [DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.03]
 - 113 Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014; 272: 635-654 [PMID: 25153274 DOI: 10.1148/radiol.14132361]
 - 114 Kierans AS, Leonardou P, Hayashi P, Brubaker LM, Elazzazi M, Shaikh F, Semelka RC. MRI findings of rapidly progressive hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 790-796 [PMID: 20427139 DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.005]
 - 115 李晓明, 刘晨, 王健, 夏锋, 蔡萍. 肝细胞癌前病变富血供转化的风险分析. 中华肝脏病杂志 2020; 28: 31-36 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.01.009]

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。

连翘苷调控LINC00342影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达的实验研究

李绍智, 练维生

李绍智, 浙江省玉环市第二人民医院肿瘤科 浙江省玉环市 317605

练维生, 浙江省肿瘤医院介入治疗科 浙江省杭州市 310005

李绍智, 本科, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤的中西医结合治疗.

作者贡献分布: 此课题由李绍智, 练维生设计; 研究过程及文章初稿写作由李绍智, 练维生完成; 文章修订由李绍智完成.

通讯作者: 练维生, 硕士, 主治医师, 317605, 浙江省杭州市拱墅区半山东路1号, 浙江省肿瘤医院介入治疗科. lishaozhi2021@163.com

收稿日期: 2021-10-25

修回日期: 2021-11-30

接受日期: 2022-02-22

在线出版日期: 2022-02-28

Forsythin regulates cell proliferation, migration, and invasion and expression of inflammatory factors in gastric cancer cells by regulating LINC00342

Shao-Zhi Li, Wei-Sheng Lian

Shao-Zhi Li, Department of Oncology, Yuhuan Second People's Hospital, Yuhuan 317605, Zhejiang Province, China

Wei-Sheng Lian, Interventional Therapy Department, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Sheng Lian, Master, Attending Physician, Interventional Therapy Department, Zhejiang Cancer Hospital, No. 1 Banshan East Road, Gongshu District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. lishaozhi2021@163.com

Received: 2021-10-25

Revised: 2021-11-30

Accepted: 2022-02-22

Published online: 2022-02-28

Abstract

BACKGROUND

Forsythin is one of the main active components of the traditional Chinese medicine forsythia. It has anti-liver cancer, lung cancer, and kidney cancer effects, but whether it affects the malignant behavior of gastric cancer cells is still unknown. Long intergenic non-coding RNA 00342 (LINC00342) is a long non-coding RNA with increased expression in small cell lung cancer and colorectal cancer, which acts as an oncogene to promote the malignant behavior of these tumor cells, thereby promoting the development of tumors. We hypothesized that forsythin has an anti-gastric cancer effect by inhibiting LINC00342.

AIM

To investigate the effect of forsythin on the cell proliferation, migration, and invasion and the expression of inflammatory factors in gastric cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

Gastric cancer cells (HGC-27) were cultured *in vitro* and treated with different doses (5, 10, and 20 $\mu\text{mol/L}$) of forsythin for 24 h. Cell proliferation was detected by CCK-8 and colony formation assays, and cell migration and invasion were detected by Transwell assay. The protein expression of E-cadherin and N-cadherin in cells was detected by Western blot, and the expression of inflammatory factors TNF- α and IL-6 in cell culture supernatant was detected with commercial kits. qRT-PCR was used to detect the expression of LINC00342 in cells. Fifty-one cases of gastric cancer tissues and adjacent tissues were collected, and qRT-PCR was used to detect the expression of LINC00342 in the tissues. LINC00342 small interfering RNA or overexpression

vector was transfected into HGC-27 cells, and the effects of LINC00342 on HGC-27 cell proliferation, migration, and invasion and the expression of inflammatory factors were explored.

RESULTS

Compared with the control group, the proliferation inhibition rate and the protein expression of E-cadherin in HGC-27 cells treated with different doses of forsythin were increased ($P < 0.05$), but the number of cell clones, migration and invasion, the expression of N-cadherin protein and LINC00342 in the cells, and the expression of TNF- α and IL-6 in the cell culture supernatant were all decreased ($P < 0.05$). The expression of LINC00342 in gastric cancer tissue was significantly higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). After knocking down LINC00342, the proliferation inhibition rate and the protein expression of E-cadherin in HGC-27 cells treated with different doses of forsythin were increased ($P < 0.05$), but the number of cell clones, migration and invasion, the protein expression of N-cadherin in the cells, and the expression of TNF- α and IL-6 in the cell culture supernatant were decreased ($P < 0.05$). Overexpression of LINC00342 reversed the effects of forsythin on the cell proliferation, migration, and invasion and the expression of inflammatory factors in HGC-27 cells.

CONCLUSION

Forsythin may inhibit the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer HGC-27 cells and the expression of inflammatory factors TNF- α and IL-6 *via* mechanisms that may be related to the down-regulation of the expression of LINC00342.

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

Key Words: Forsythin; Gastric cancer; LINC00342; Cell proliferation; Invasion; Inflammation

Citation: Li SZ, Lian WS. Forsythin regulates cell proliferation, migration, and invasion and expression of inflammatory factors in gastric cancer cells by regulating LINC00342. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(4): 182-190

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/182.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.182>

摘要

背景

连翘苷是中药连翘的主要活性成分之一, 具有抗肝癌、肺癌和肾癌的作用, 但其能否影响胃癌细胞的恶性行为还未知。长基因间非编码RNA 00342(LINC00342)是一种非小细胞肺癌和结直肠癌中表达增加的长链非编码RNA(lncRNA), 其作为促癌基因促进这些肿瘤细胞的恶性行为, 进而促进肿瘤的

发展进程。本研究假设连翘苷可通过抑制LINC00342发挥抗胃癌作用。

目的

探讨连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和炎症因子表达的影响及可能机制。

方法

体外培养胃癌HGC-27细胞, 用不同剂量(5、10、20 $\mu\text{mol/L}$)连翘苷干预24 h后, CCK-8和克隆形成实验检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移和侵袭, 蛋白质印迹法检测细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达, 试剂盒检测细胞培养上清液中炎症因子TNF- α 和IL-6表达, qRT-PCR法检测细胞中LINC00342表达。收集51例胃癌组织和癌旁组织, qRT-PCR法检测组织中LINC00342表达。转染LINC00342小干扰RNA或过表达载体至HGC-27细胞, 上述相同方法观察LINC00342对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响。

结果

与对照组比较, HGC-27细胞经不同剂量连翘苷干预后, 细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达量均升高($P < 0.05$), 细胞克隆数、迁移数、侵袭数及细胞中N-cadherin蛋白和LINC00342的表达量、细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达均降低($P < 0.05$)。胃癌组织中LINC00342的表达量为显著高于癌旁组织($P < 0.05$)。敲减LINC00342后, HGC-27细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达量均升高($P < 0.05$), 细胞克隆数、迁移数、侵袭数、细胞中N-cadherin蛋白表达、细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达均降低($P < 0.05$)。过表达LINC00342逆转了连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭和炎症因子表达的影响。

结论

连翘苷可抑制胃癌HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6表达, 其作用机制可能与下调细胞中LINC00342表达有关。

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

关键词: 连翘苷; 胃癌; LINC00342; 细胞增殖; 侵袭; 炎症

核心提要: 连翘苷可抑制胃癌HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭, 同时抑制细胞中炎症因子TNF- α 和IL-6的表达, 这与其下调了细胞中长基因间非编码RNA 00342的表达有关。

文献来源: 李绍智, 练维生. 连翘苷调控LINC00342影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达的实验研究. *世界华人消化杂志* 2022; 30(4):

0 引言

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 其进展速度快, 严重威胁患者生命健康。胃癌发病隐匿, 早期诊断率较低, 多数患者确诊时已处于中晚期^[1]。放化疗是中晚期患者治疗的常用手段, 但胃癌对化疗药物耐药性的产生常导致化疗疗效不佳^[2]。因此, 需要寻找用于治疗胃癌的新药物。天然中草药或其活性成分具有毒副作用小、作用靶点多、价格便宜等优点, 是抗肿瘤药物研究的热点内容。连翘苷是中药连翘的主要活性成分之一, 具有抗炎、抗氧化、抗衰老等功效^[3]。近年来研究显示, 连翘苷还具有一定的抗肿瘤作用。连翘苷可通过调控circ_0054537/miR-409-3p表达抑制肝癌细胞的恶性生物学行为^[4]; 连翘苷可通过下调VEGF和上调endostatin的表达抑制肺癌肿瘤发展^[5]; 连翘苷可通过抑制PI3K/Akt信号通路降低肾癌细胞的生长、迁移和侵袭能力^[6]。但是, 连翘苷对胃癌发生发展的影响和机制还未知。长基因间非编码RNA 00342(LINC00342)是一种长链非编码RNA(lncRNA), 其在非小细胞肺癌和结直肠癌等肿瘤中表达增加, 促进肿瘤细胞的恶性行为^[7,8]。然而, LINC00342对胃癌发生发展的影响还未知。本研究主要探究了连翘苷和LINC00342对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭和炎症因子表达的影响及连翘苷能否调控LINC00342发挥作用, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 51例胃癌组织及癌旁组织取自2018-10/2020-10于浙江省肿瘤医院行手术治疗的胃癌患者, 液氮保存。男24例, 女性18例, 患者平均年龄(45.26±7.39)岁。纳入标准: 首次确诊。排除标准: 合并其他恶性肿瘤患者; 心脏、肾等重要脏器功能障碍患者。研究符合《赫尔辛基宣言》原则。

1.1.2 细胞和试剂: HGC-27细胞系, 中国科学院上海细胞库; 连翘苷, 纯度≥98%, 上海科醚化学科技有限公司; RPMI 1640培养液、BCA蛋白检测试剂盒和CCK-8试剂盒, 北京索莱宝; 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS), 浙江天杭生物科技有限公司; LipofectamineTM 2000试剂盒, 美国Invitrogen公司; RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒和PCR试剂盒, 大连宝生物; LINC00342小干扰RNA(si-LINC00342)和过表达载体(pcDNA-LINC00342)、小干扰RNA阴性对照(si-NC)、空

载体(pcDNA)及PCR引物, 上海生工; E-cadherin和N-cadherin抗体, 中国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HGC-27细胞, 用含10% FBS的RPMI 1640培养液置于CO₂培养箱中培养HGC-27细胞。当细胞融合至90%时, 用0.25%胰蛋白酶消化, 传代培养。

1.2.2 CCK-8法检测细胞增殖抑制率: 将200 μL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4 个/mL)接种至96孔板中, 培养4 h后, 弃培养液, 分别用含0、5、10、20 μmol/L^[4]连翘苷的培养液培养, 分别记为对照组、连翘苷低剂量组、连翘苷中剂量组、连翘苷高剂量组。培养24 h后, 加10 μL CCK-8, 孵育2 h, 用酶标仪(波长450 nm)测光密度(optical density, OD)值。增殖抑制率(%) = (OD_{对照组} - OD_{实验组}) / OD_{对照组} × 100%。实验重复3次。

1.2.3 克隆形成实验: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4 个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理。每2 d更换一次, 培养14 d。弃培养液, 经多聚甲醛固定、结晶紫染色后, 显微镜观察, 统计克隆形成数。实验重复3次。

1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4 个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理。培养24 h后, 收集细胞, 并调整各组细胞浓度为 2.5×10^5 个/mL。侵袭实验: 将Transwell小室置于24孔板中, 铺Matrigel基质胶, 自然晾干。取100 μL各组细胞悬液加至上室, 500 μL完全培养液加至下室。培养24 h后, 弃培养液, 用多聚甲醛固定、结晶紫染色后, 显微镜观察, 记数。迁移实验: 除不铺Matrigel基质胶外, 操作过程与侵袭实验相同。

1.2.5 蛋白质印迹(Western blotting)法检测E-cadherin和N-cadherin蛋白表达: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4 个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理。培养24 h后, 用RIPA试剂提取细胞中总蛋白, BCA法检测蛋白浓度。行10% SDS-PAGE电泳, 将分离蛋白转至PVDF膜, 用5%脱脂奶粉封闭1 h。于4 °C冰箱中分别用E-cadherin(1:500)、N-cadherin(1:500)、GAPDH(1:1000)一抗孵育过夜, 洗膜后, 再于山羊抗兔二抗(1:2000)中37 °C孵育1 h。加显影液, 避光显影, 曝光拍照。

1.2.6 试剂盒检测细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4 个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理。培养24 h后, 收集各组细胞培养上清液。3500 r/min离心10 min后, 分别利用TNF-α和IL-6试剂盒检测上清液中其表达水平。

1.2.7 qRT-PCR检测LINC00342表达: (1)细胞接种和处理同1.2.5, 培养24 h后, 收集细胞, 检测细胞中LINC00342

表达; (2)在液氮保护下, 研磨组织样本, 检测组织样本中LINC00342蛋白表达. 用RNA提取试剂盒提取细胞或组织中总RNA, 逆转录后, 行PCR扩增. 引物序列: LINC00342上游5'-CGTTCCAATGTGTTGGGT-3', 下游5'-TGGGAGGAGGTTGAGATG-3'; GAPDH上游5'-ACGGATTGTTGTCGTATTGGGCG-3', 下游5'-CTCCTGGAAGATGGTGATGG-3'. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算LINC00342相对GAPDH的表达量.

1.2.8 细胞转染和处理: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4 个/mL)接种至6孔板中, 培养24 h后, 用Lipofectamine™ 2000脂质体法分别转染si-LINC00342、si-NC、pcDNA-LINC00342、pcDNA至HGC-27细胞, 转染12 h后, 更换为完全培养液. 再培养24 h, qRT-PCR检测细胞中LINC00342表达验证转染效果, 方法同1.2.8. 将转染后的HGC-27细胞均接种至培养板中, 培养4 h后, 弃培养液, 分组处理. 其中转染si-LINC00342、si-NC的HGC-27细胞均用不含连翘苷的培养液培养, 分别记为si-LINC00342组、si-NC组. 转染pcDNA-LINC00342、pcDNA的HGC-27细胞均用含20 μ mol/L连翘苷的培养液培养分别记为连翘苷+pcDNA-LINC00342组、连翘苷+pcDNA组. 培养24 h后, 分别参照1.2.2-1.2.6检测细胞增殖抑制率、克隆形成数、迁移和侵袭数、细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达及细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达.

统计学处理 SPSS 22.0软件分析实验数据. 计量资料以均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 经正态性检验和方差齐性检验后, 两组间比较行独立样本 t 检验; 多组间比较用单因素方差分析, 组间两两比较用LSD- t 检验. 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响 与对照组比较, 胃癌HGC-27细胞经不同剂量连翘苷作用后, 细胞增殖抑制率升高($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数和侵袭数及细胞中N-cadherin蛋白表达均降低($P<0.05$), E-cadherin蛋白表达升高($P<0.05$), 细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达降低($P<0.05$), 且呈剂量依赖性. 见图1、表1及补充材料表1.

2.2 连翘苷对胃癌HGC-27细胞中LINC00342表达的影响 与对照组比较, 胃癌HGC-27细胞经不同剂量连翘苷作用后, 细胞中LINC00342表达降低($P<0.05$), 且呈剂量依赖性. 见表2.

2.3 LINC00342在胃癌组织中的表达 胃癌组织中LINC00342的表达量为 2.39 ± 0.40 , 显著高于癌旁组织中LINC00342的表达量 0.95 ± 0.28 ($t = 21.062, P<0.05$).

2.4 LINC00342转染效果验证 转染si-LINC00342的胃癌HGC-27细胞中LINC00342表达量为 0.35 ± 0.05 , 显著低于转染si-NC的HGC-27细胞中LINC00342表达量 1.00 ± 0.00 ($t = 22.517, P<0.05$), 说明敲减LINC00342的HGC-27细胞构建成功. 转染pcDNA-LINC00342的胃癌HGC-27细胞中LINC00342表达量为 3.00 ± 0.11 , 显著高于转染pcDNA的HGC-27细胞中LINC00342表达量 1.00 ± 0.00 ($t = 31.492, P<0.05$), 说明过表达LINC00342的HGC-27细胞构建成功.

2.5 敲减LINC00342对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响 si-LINC00342组胃癌HGC-27细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达均高于si-NC组($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数和侵袭数、细胞中N-cadherin蛋白表达及细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达均低于si-NC组($P<0.05$). 见图2、表3.

2.6 过表达LINC00342逆转连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响 连翘苷+pcDNA-LINC00342组胃癌HGC-27细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达均高于连翘苷组($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数和侵袭数、细胞中N-cadherin蛋白表达及细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达均低于连翘苷组($P<0.05$). 见图3、表4.

3 讨论

近年来, 天然中草药或其活性成分在肿瘤治疗中表现出良好优势, 是抗肿瘤药物研究的热点对象. 研究已表明, 多种草药或其活性成分具有抗胃癌作用. 例如, 白江江等^[9]研究显示, 冬凌草甲素抑制胃癌细胞增殖并增强胃癌细胞对化疗药物西妥昔单的敏感性, 其作用机制与抑制细胞中EGFR/STAT3通路有关. 杨振方等^[10]研究显示, 牛蒡子苷元可通过下调SETDB1的表达抑制胃癌细胞的恶性生物学行为. 洪星辉等^[11]研究显示, 重楼总皂苷可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞迁移和侵袭.

连翘是我国传统常用中草药, 有清热解毒、消肿散结等功效. 作为连翘的主要活性成分, 连翘苷对胃癌发生发展的影响还未见相关报道. 胃癌细胞过度增殖促进胃癌发生发展, 而胃癌细胞迁移和侵袭则是胃癌复发和转移的主要原因. 本研究结果显示, 胃癌HGC-27细胞经不同剂量连翘苷作用后, 细胞增殖抑制率明显升高, 克隆数、迁移数、侵袭数均明显降低, 说明连翘苷抑制了胃癌HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭, 提示其可能通过抑制胃癌细胞的恶性行为来发挥抗胃癌作用. 上皮间质转化在肿瘤的发生发展中起重要作用, 肿瘤细胞在经历此过程后, 细胞间粘附作用降低, 迁移和侵袭性增强^[12]. EMT过

表 1 连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响(mean ± SD, n = 3)

分组	抑制率/%	细胞数/个			pg/mL		E-cadherin (97kDa)	N-cadherin (125kDa)
		克隆	迁移	侵袭	TNF-α	IL-6		
对照组	0.00 ± 0.00	113.00 ± 8.83	174.33 ± 9.98	143.00 ± 6.68	269.57 ± 16.67	352.17 ± 29.15	0.22 ± 0.02	0.57 ± 0.06
连翘苷低剂量组	18.39 ± 1.67 ^a	88.67 ± 4.50 ^a	148.33 ± 7.59 ^a	115.67 ± 4.11 ^a	211.12 ± 10.37 ^a	280.73 ± 17.75 ^a	0.37 ± 0.04 ^a	0.43 ± 0.03 ^a
连翘苷中剂量组	36.29 ± 4.39 ^{ab}	59.67 ± 1.70 ^{ab}	106.33 ± 6.94 ^{ab}	86.33 ± 2.62 ^{ab}	146.95 ± 10.01 ^{ab}	214.76 ± 18.47 ^{ab}	0.57 ± 0.06 ^{ab}	0.27 ± 0.04 ^{ab}
连翘苷高剂量组	61.62 ± 4.00 ^{abc}	41.00 ± 2.45 ^{abc}	73.00 ± 3.74 ^{abc}	54.00 ± 2.94 ^{abc}	95.15 ± 7.04 ^{abc}	124.96 ± 11.62 ^{abc}	0.82 ± 0.07 ^{abc}	0.15 ± 0.01 ^{abc}
F	217.625	71.444	109.944	228.358	129.159	68.43	77.143	65.226
P	0	0	0	0	0	0	0	0

与对照组相比, ^aP<0.05; 与连翘苷低剂量组相比, ^bP<0.05; 与连翘苷中剂量组相比, ^cP<0.05.

表 2 连翘苷对HGC-27中LINC00342表达的检测(mean ± SD, n = 3)

分组	LINC00342
对照组	1.00 ± 0.00
连翘苷低剂量组	0.77 ± 0.05 ^a
连翘苷中剂量组	0.47 ± 0.03 ^{a,b}
连翘苷高剂量组	0.24 ± 0.02 ^{a,b,c}
F	351.368
P	0.000

与对照组相比, ^aP<0.05; 与连翘苷低剂量组相比, ^bP<0.05; 与连翘苷中剂量组相比, ^cP<0.05.

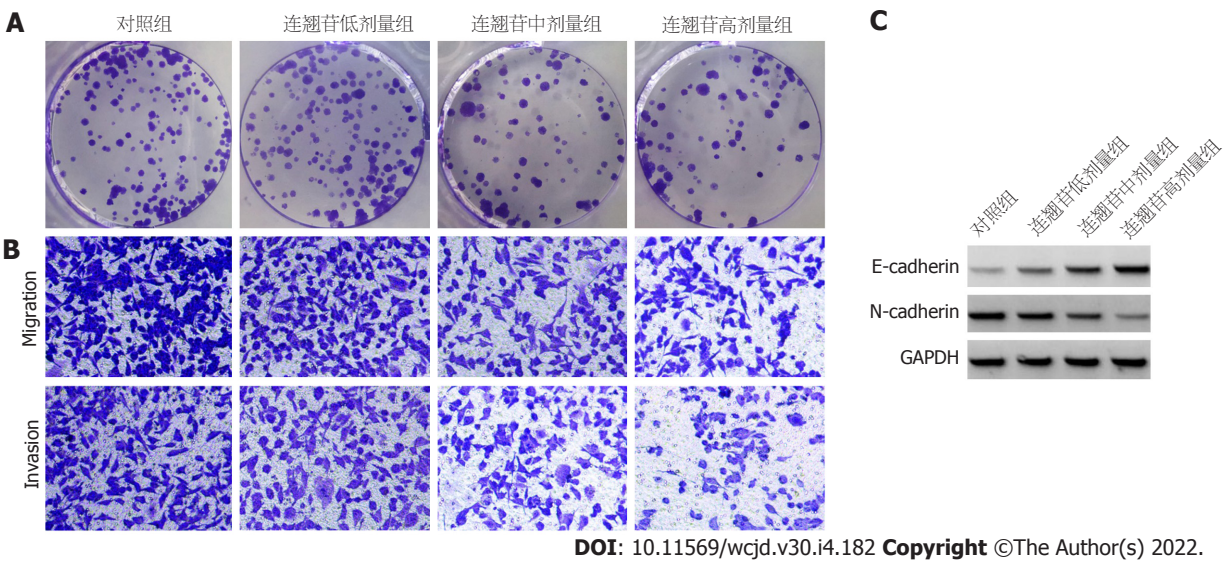


图 1 连翘苷对HGC-27细胞克隆、迁移和侵袭及E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响. A: 连翘苷对HGC-27细胞克隆的影响; B: 连翘苷对HGC-27细胞迁移侵袭的影响; C: 连翘苷对HGC-27细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响.

程中伴随多种分子标志物的改变, 如上皮标志物E-cadherin表达降低, 而间质标志物N-cadherin表达升高^[13]. 本研究结果显示, 连翘苷促进了胃癌HGC-27细胞中E-cadherin蛋白表达, 而抑制了N-cadherin蛋白表达, 且呈剂量依赖性, 提示其可能通过抑制EMT过程降低胃癌细胞的迁移和侵袭能力.

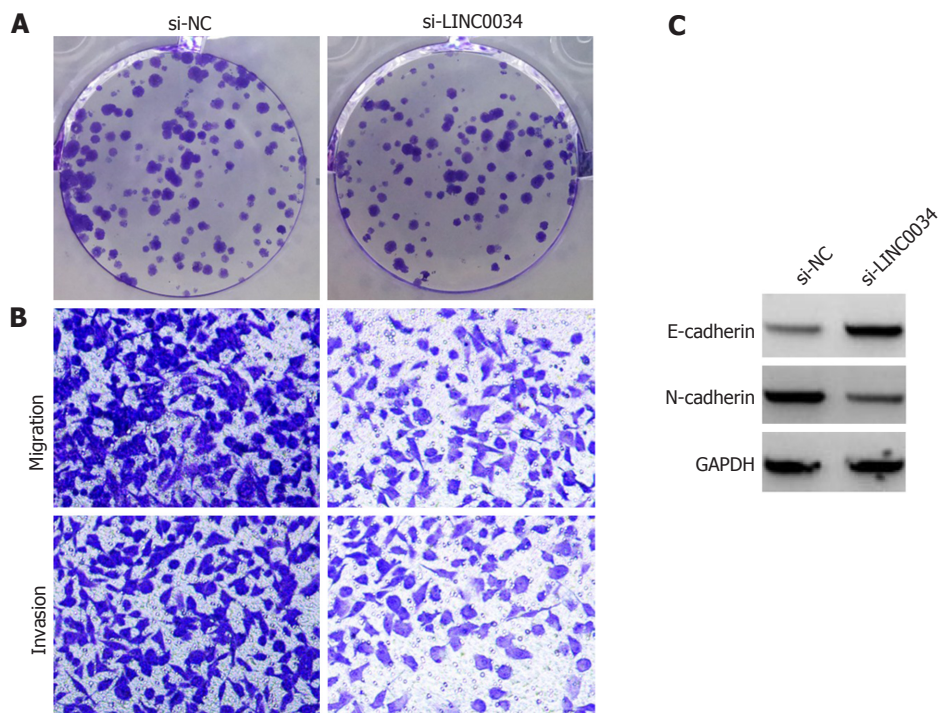
胃癌的发生发展与慢性炎症密切相关. TNF-α和IL-6是促炎细胞因子, 对胃癌发展具有促进作用. TNF-α可通过与其受体结合激活多种信号通路, 调控细胞凋亡、炎症反应及免疫. IL-6是一种多功能细胞因子, 参与调控细胞增殖、凋亡和免疫防御等过程. 研究显示, 胃癌患者血清中TNF-α和IL-6的表达明显上调, 联合检测

表 3 敲减LINC00342对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响(mean $\pm$ SD, $n = 3$)

分组	抑制率/%	细胞数/个			pg/mL		E-cadherin	N-cadherin
		克隆	迁移	侵袭	TNF- α	IL-6		
si-NC组	0.00 $\pm$ 0.00	112.33 $\pm$ 5.79	174.00 $\pm$ 7.87	142.33 $\pm$ 6.94	264.51 $\pm$ 18.17	342.49 $\pm$ 29.26	0.23 $\pm$ 0.02	0.58 $\pm$ 0.04
si-LINC0034组	54.49 $\pm$ 3.09 ^a	52.00 $\pm$ 2.83 ^a	75.00 $\pm$ 3.56 ^a	63.00 $\pm$ 2.45 ^a	119.54 $\pm$ 11.23 ^a	143.82 $\pm$ 9.05 ^a	0.71 $\pm$ 0.05 ^a	0.12 $\pm$ 0.02 ^a
<i>t</i>	30.544	16.214	19.852	18.670	11.755	11.235	15.438	17.816
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组相比, ^a $P < 0.05$.表 4 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响(mean $\pm$ SD, $n = 3$)

分组	抑制率/%	细胞数/个			pg/mL		E-cadherin	N-cadherin
		克隆	迁移	侵袭	TNF- α	IL-6		
对照组	0.00 $\pm$ 0.00	112.67 $\pm$ 9.53	173.33 $\pm$ 10.62	143.00 $\pm$ 5.10	271.23 $\pm$ 24.63	354.88 $\pm$ 29.22	0.22 $\pm$ 0.02	0.58 $\pm$ 0.07
连翘苷组	60.68 $\pm$ 5.54 ^a	40.67 $\pm$ 3.30 ^a	72.67 $\pm$ 5.44 ^a	53.67 $\pm$ 2.62 ^a	97.50 $\pm$ 7.71 ^a	124.16 $\pm$ 7.24 ^a	0.81 $\pm$ 0.06 ^a	0.15 $\pm$ 0.02 ^a
连翘苷+pcDNA-LINC00342组	15.06 $\pm$ 1.21 ^b	97.00 $\pm$ 4.55 ^b	156.67 $\pm$ 10.66 ^b	128.67 $\pm$ 4.50 ^b	230.23 $\pm$ 13.56 ^b	314.21 $\pm$ 20.50 ^b	0.28 $\pm$ 0.04 ^b	0.50 $\pm$ 0.04 ^b
<i>F</i>	279.424	105.413	102.334	389.939	87.399	102.910	169.446	68.217
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

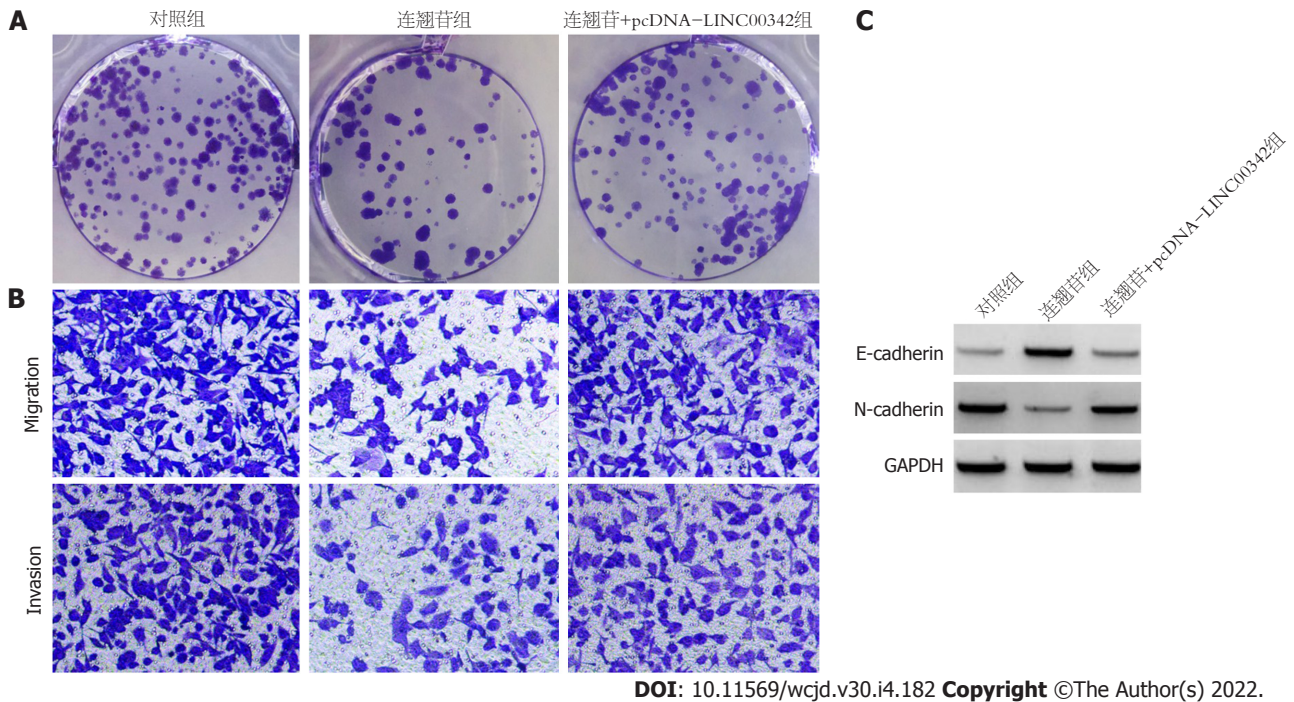
与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与连翘苷组相比, ^b $P < 0.05$.

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.182 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 敲减LINC00342对HGC-27细胞克隆、迁移、侵袭及E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响. A: 敲减LINC00342对HGC-27细胞克隆的影响; B: 敲减LINC00342对HGC-27细胞迁移侵袭的影响; C: 敲减LINC00342对HGC-27细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响.

血清TNF- α 和IL-6有助于胃癌预后判断^[14]; IL-6可通过活化STAT3促进胃癌细胞增殖活性及顺铂抗性^[15]. 本研究

结果显示, 连翘苷降低了胃癌HGC-27细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达, 提示连翘苷发挥抗胃癌作用也可



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i4.182 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞克隆、迁移、侵袭及E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响. A: 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞克隆的影响; B: 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞迁移侵袭的影响; C: 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响.

能与其抑制炎症环境有关.

中药作用途径及作用靶点较为广泛,这也是其具有较好抗肿瘤作用的原因之一. lncRNA是一类长链非编码RNA,在真核生物中广泛存在. 研究显示,肿瘤中存在大量异常表达的lncRNA,这些lncRNA参与调控肿瘤细胞恶性生物学行为,可作为肿瘤治疗的分子靶点. 研究已表明, LINC00511^[16]、LINC00265^[17]和LINC00649^[18]等多种lncRNA在胃癌中表达增加,促进胃癌的发展进程; LINC00982^[19]和HAND2-AS1^[20]等lncRNA在胃癌中表达降低,作为抑癌基因影响胃癌发生发展. 此外, lncRNA还参与调控肿瘤炎症微环境. 例如, Liu等^[21]研究显示, lncRNA MSC-AS1在胃癌中表达上调,其可促进胃癌细胞生长、细胞周期进程及分泌炎症介质IL-1 β 、IL-6和TNF- α ,促进胃癌的发展进程. 本研究结果显示, LINC00342在胃癌肿瘤组织中的表达明显高于癌旁组织,提示其可能也促进胃癌的发展进程;通过敲减胃癌细胞中LINC00342的表达发现,敲减LINC00342可有效阻碍胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制胃癌细胞分泌TNF- α 和IL-6,提示LINC00342有可能成为胃癌治疗的分子靶点. 此外,本研究还显示,连翘苷可呈剂量依赖性抑制胃癌细胞中LINC00342的表达,而过表达LINC00342逆转了连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6表达的影响,提示连翘苷发挥抗胃癌作

用也可能通过与其下调细胞中LINC00342的表达有关.

4 结论

综上,一定剂量的连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达具有明显的抑制作用,其作用机制可能与下调细胞中LINC00342的表达有关,具有治疗胃癌的潜在价值. LINC00342可发挥微小RNA(miRNA)分子海绵作用调控miRNA靶基因的表达,进而发挥生物学作用,本研究中尚未对LINC00342结合的miRNA及下游靶基因进行探究,这将是加下来要进行的研究工作;同时,尚需进一步通过裸鼠移植瘤实验在体内验证连翘苷的抗胃癌作用.

文章亮点

实验背景

胃癌发病机制尚未阐明,且缺乏有效的治疗方法. 作为重要连翘的主要活性成分,连翘苷对肝癌、肺癌和肾癌等肿瘤细胞的恶性行为具有显著抑制作用,表现出一定的抗肿瘤作用,但其能否抑制胃癌细胞的恶性行为还未知. 长基因间非编码RNA 00342(LINC00342)是促进非小细胞肺癌和结直肠癌发展的lncRNA,可作为非小细胞肺癌和结直肠癌治疗的分子靶点. 但连翘苷能否通过调控LINC00342来影响胃癌的发生发展也还未知.

实验动机

本研究旨在探究连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响及其能否通过调控LINC00342发挥作用, 以期为其用于胃癌的治疗提供一定的实验依据。

实验目标

本研究的主要目标是观察连翘苷能否影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6的表达, 同时观察其能否通过调控LINC00342发挥作用, 初步了解连翘苷对胃癌发生发展的影响和机制。

实验方法

将不同剂量(5、10、20 $\mu\text{mol/L}$)的连翘苷作用于胃癌HGC-27细胞, CCK-8法和克隆形成实验检测细胞增殖, Transwell实验检测细胞迁移和侵袭, 蛋白质印迹法检测E-cadherin和N-cadherin蛋白表达, 试剂盒检测细胞培养上清液中TNF- α 和IL-6表达, qRT-PCR检测LINC00342表达。同时敲减HGC-27细胞中LINC00342的表达, 观察敲减LINC00342对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6表达的影响。此外, 通过恢复实验观察过表达LINC00342能否逆转连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6表达的影响。

实验结果

本研究达到实验目标, 结果表明连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6的表达具有抑制作用; 敲减LINC00342对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6的表达也具有抑制作用。同时, 连翘苷抑制了HGC-27细胞中LINC00342的表达, 过表达LINC00342逆转了连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6表达的影响。

实验结论

本研究发现连翘苷可抑制胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF- α 和IL-6的表达, 其作用机制可能与下调细胞中LINC00342的表达有关。

展望前景

本研究初步发现连翘苷具有抗胃癌的潜在价值, 但尚需进一步在体内验证。同时, LINC00342下游调控的基因或通路也有待探究。接下来, 将通过建立裸鼠移植瘤实验, 在体内观察连翘苷对胃癌发生发展的影响, 并对LINC00342下游调控的基因或通路进行预测和验证, 更加全面了解连翘苷的抗胃癌作用和机制, 为胃癌治疗药物的研发提供新途径。

参考文献

- Wang J, Yu Z, Wang J, Shen Y, Qiu J, Zhuang Z. LncRNA NUTM2A-AS1 positively modulates TET1 and HIF-1A to enhance gastric cancer tumorigenesis and drug resistance by sponging miR-376a. *Cancer Med* 2020; 9: 9499-9510 [PMID: 33089970 DOI: 10.1002/cam4.3544]
- Tong KH, Qian J. Long non-coding RNA FGD5-AS1 is an inducer of cisplatin chemoresistance in gastric cancer cells by sponging miR-195. *J Biol Regul Homeost Agents* 2021; 35: 819-826 [PMID: 33687911 DOI: 10.23812/20-667-L]
- 颜礼有, 刘明娟, 闫慧如, 李晓, 胥谨慧, 杨建雄. 连翘苷抗小鼠衰老作用的研究. *中国药房* 2015; 26: 37-39 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.12]
- 高志强, 陈君, 李丁洋, 刘兆臣, 葛鹏磊, 张弓, 党晓卫. 环状RNA_0054537联合连翘苷调控肝癌细胞生物学特性的分子机制. *中华实验外科杂志* 2020; 37: 1464-1468 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200106-01012]
- 郑末, 姜忠敏. 连翘苷对Lewis肺癌VEGF和内皮抑素表达的影响. *中国病理生理杂志* 2016; 32: 167-171, 178 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.029]
- 吴林斌, 吴元肇, 李晓丹, 陈立, 黄来剑. 连翘苷经PI3K/Akt信号通路干预肾细胞癌的机制研究. *中草药* 2019; 50: 2377-2382 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.018]
- Chen QF, Kong JL, Zou SC, Gao H, Wang F, Qin SM, Wang W. LncRNA LINC00342 regulated cell growth and metastasis in non-small cell lung cancer via targeting miR-203a-3p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 7408-7418 [PMID: 31539128 DOI: 10.26355/eurrev_201909_18849]
- Shen P, Qu L, Wang J, Ding Q, Zhou C, Xie R, Wang H, Ji G. LncRNA LINC00342 contributes to the growth and metastasis of colorectal cancer via targeting miR-19a-3p/NPEPL1 axis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 105 [PMID: 33588834 DOI: 10.1186/s12935-020-01705-x]
- 白江江, 宗新玲, 高维东, 曹光材, 霍爱鑫. 冬凌草甲素抑制胃癌细胞增殖及增强西妥昔单抗化疗敏感性的机制研究. *实用临床医药杂志* 2019; 23: 43-46, 50 [DOI: 10.7619/jcmp.201923013]
- 杨振方, 王保卫, 刘大勇, 廖新伟, 陈小兵. 牛蒡子苷元通过调控SETDB1表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制研究. *中国药理学杂志* 2020; 55: 41-47 [DOI: 10.11669/cpj.2020.19.008]
- 洪星辉, 王靓, 梁梦茹, 黄金玲. 重楼总皂苷对LiCl诱导人胃癌MKN-45细胞迁移及侵袭的影响. *中草药* 2019; 50: 3134-3139 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.13.020]
- Wang J, Liu Y, Cai H, Jiang H, Li W, Shi Y. Long coding RNA CCAT2 enhances the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of cervical carcinoma cells via the microRNA-493-5p/CREB1 axis. *Bioengineered* 2021; 12: 6264-6274 [PMID: 34499007 DOI: 10.1080/21655979.2021.1969834]
- Jin G, Mi H, Ye Y, Yao Q, Yuan L, Wu X. LINC00671 inhibits renal cell cancer progression via regulating miR-221-5p/SOCS1 axis. *Am J Transl Res* 2021; 13: 7524-7537 [PMID: 34377233]
- 董志强, 刘美荣, 任秀梅. IL-1 β , TNF- α 联合IL-6对胃癌的诊断价值. *实用癌症杂志* 2020; 35: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.01.008]
- Fan H, Ou Q, Su Q, Li G, Deng Z, Huang X, Bi J. ZIPK activates the IL-6/STAT3 signaling pathway and promotes cisplatin resistance in gastric cancer cells. *FEBS Open Bio* 2021; 11: 2655-2667 [PMID: 34375503 DOI: 10.1002/2211-5463.13270]
- Cui N, Sun Q, Liu H, Li L, Guo X, Shi Y, Jing C, Qin C, Zhao Y. Long non-coding RNA LINC00511 regulates the expression of microRNA-625-5p and activates signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) to accelerate the progression of gastric cancer. *Bioengineered* 2021; 12: 2915-2927 [PMID: 34224294 DOI: 10.1080/21655979.2021.1940611]
- Yang Z, OuYang X, Zheng L, Dai L, Luo W. Long intergenic noncoding RNA00265 promotes proliferation of gastric cancer via

- the microRNA-144-3p/Chromobox 4 axis. *Bioengineered* 2021; 12: 1012-1025 [PMID: 33464142 DOI: 10.1080/21655979.2021.1876320]
- 18 Wang H, Di X, Bi Y, Sun S, Wang T. Long non-coding RNA LINC00649 regulates YES-associated protein 1 (YAP1)/Hippo pathway to accelerate gastric cancer (GC) progression via sequestering miR-16-5p. *Bioengineered* 2021; 12: 1791-1802 [PMID: 33975517 DOI: 10.1080/21655979.2021.1924554]
- 19 Zheng L, Cao J, Liu L, Xu H, Chen L, Kang L, Gao L. Long noncoding RNA LINC00982 upregulates CTSF expression to inhibit gastric cancer progression via the transcription factor HEY1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 320: G816-G828 [PMID: 33236952 DOI: 10.1152/ajpgi.00209.2020]
- 20 Yu L, Luan W, Feng Z, Jia J, Wu Z, Wang M, Li F, Li Z. Long non-coding RNA HAND2-AS1 inhibits gastric cancer progression by suppressing TCEAL7 expression via targeting miR-769-5p. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 238-244 [PMID: 32952069 DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.045]
- 21 Liu Y, Li L, Wu X, Qi H, Gao Y, Li Y, Chen D. MSC-AS1 induced cell growth and inflammatory mediators secretion through sponging miR-142-5p/DDX5 in gastric carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 10387-10395 [PMID: 33819916 DOI: 10.18632/aging.202800]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 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.

蒺藜皂苷通过调控Wnt3a/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究

曹斌, 姚林华, 冯昕

曹斌, 湖州市第一人民医院药剂科 浙江省湖州市 313000

姚林华, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

冯昕, 湖州市第三人民医院院感科 浙江省湖州市 313000

曹斌, 药师, 主要研究方向为西药.

作者贡献分布: 此课题由姚林华设计; 研究过程由曹斌、姚林华、冯昕操作完成; 数据分析由曹斌、姚林华、冯昕完成; 本论文写作由曹斌、姚林华、冯昕完成.

通讯作者: 冯昕, 本科, 药师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第三人民医院院感科. 54894305@qq.com

收稿日期: 2021-12-03

修回日期: 2022-01-04

接受日期: 2022-02-23

在线出版日期: 2022-02-28

Tribulus saponins inhibit proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating Wnt3a/ β -catenin signaling pathway

Bin Cao, Lin-Hua Yao, Xin Feng

Bin Cao, Department of Pharmacy, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Lin-Hua Yao, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Xin Feng, Department of Infection, The Third People's Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin Feng, Bachelor, Pharmacist, Department of Infection, The Third People's Hospital of Huzhou City, No. 158 Guangchang Hou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 54894305@qq.com

Received: 2021-12-03

Revised: 2022-01-04

Accepted: 2022-02-23

Published online: 2022-02-28

Abstract BACKGROUND

Tribulus terrestris saponins are active ingredients extracted from the traditional Chinese medicine tribulus terrestris, which have anti-cancer, anti-inflammatory, immune regulation, and other pharmacological activities. Studies have shown that tribulus terrestris saponins can inhibit the growth of gastric cancer cells and induce apoptosis.

AIM

To investigate the mechanism of tribulus terrestris saponins to inhibit the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells.

METHODS

Gastric cancer cell line HGC-27 was used in this study. HGC-27 cells were treated with 0, 20 mg/L, and 40 mg/L tribulus terrestris saponins. Meanwhile, HGC-27 cells were transfected with Wnt3a siRNA and control siRNA (NC) and then treated with 40 mg/L tribulus terrestris saponins. MTT assay, wound healing assay, and Transwell assay were used to detect cell proliferation, migration, and invasion, respectively. Western blot was used to detect the protein expression of p21, proliferating nuclear antigen-67 (Ki67), epithelial cadherin (E-cadherin), neural cadherin (N-cadherin), Vimentin, Wnt3a, and β -catenin in the treated cells.

RESULTS

Compared with the blank control group, the proliferation activity, migration rate, and number of invaded gastric cancer cells in the tribulus terrestris saponins 20 mg/L and 40 mg/L groups were significantly reduced, p21 and E-cadherin protein expression increased, and Ki67, N-cadherin,

Vimentin, Wnt3a, and β -catenin protein expression decreased. Compared with the tribulus terrestris saponins + NC siRNA group, the tribulus terrestris saponins + Wnt3a siRNA group had significantly lower proliferation activity, migration rate, and number of invaded cells, the expression of Wnt3a, β -catenin, Ki67, N-cadherin, and Vimentin decreased, and the expression of p21 and E-cadherin protein increased.

CONCLUSION

Tribulus terrestris saponins may inhibit the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by inhibiting the Wnt3a/ β -catenin signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition.

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

Key Words: Tribulus terrestris saponins; Wnt3a/ β -catenin signaling pathway; Gastric cancer cells; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Cao B, Yao LH, Feng X. Tribulus saponins inhibit proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating Wnt3a/ β -catenin signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(4): 191-197

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/191.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.191>

摘要

背景

蒺藜皂苷是从中药蒺藜内提取的活性成分, 具有抗癌、抗炎、调节免疫、等多种药理活性, 已有研究表明蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞生长和诱导凋亡, 本研究主要探究蒺藜皂苷可能抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。

目的

探讨蒺藜皂苷通过调控Wnt3a/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究。

方法

以胃癌细胞HGC-27为体外研究对象, 用浓度0、20 mg/L、40 mg/L蒺藜皂苷进行处理, 记为对照组(Control)、蒺藜皂苷20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组; 将siRNA NC、siRNA Wnt3a转染胃癌细胞中, 用40 mg/L蒺藜皂苷处理, 记为蒺藜皂苷+siRNA NC组、蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组。用噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)检测细胞增殖活性; 伤口愈合实验检测细胞迁移; Transwell小室检测细胞侵袭; 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测p21、细胞增殖核抗原-67(proliferating nuclear antigen-67, Ki67)、上皮性钙黏附素(epithelial cadherin, E-cadherin)、神经性钙黏附

素(neural cadherin, N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、Wnt3a、 β -catenin蛋白表达。

结果

与Control组比较, 蒺藜皂苷20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数显著降低, p21、E-cadherin蛋白表达增加, Ki67、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、 β -catenin蛋白表达降低。与蒺藜皂苷+siRNA NC组相比, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数显著降低, Wnt3a、 β -catenin、Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达降低, p21、E-cadherin蛋白表达增加。

结论

蒺藜皂苷可能通过抑制Wnt3a/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化。

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

关键词: 蒺藜皂苷; Wnt3a/ β -catenin信号通路; 胃癌细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 蒺藜皂苷药理活性广泛, 抗肿瘤效果明显, 研究证实蒺藜皂苷对结直肠癌、卵巢癌等癌症有抑制作用, 也能抑制胃癌细胞生长和诱导凋亡, 但是对胃癌细胞迁移、侵袭作用不明确。

文献来源: 曹斌, 姚林华, 冯昕. 蒺藜皂苷通过调控Wnt3a/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究. *世界华人消化杂志* 2022; 30(4): 191-197

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/191.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.191>

0 引言

胃癌是临床消化科常见的恶性肿瘤, 受饮食习惯、工作方式等影响, 导致胃癌患者倾向年轻化趋势发展, 给人类社会带来不利的影响^[1]。目前, 关于胃癌治疗方式以外科手术, 辅以结合放疗、化疗, 胃癌患者的5年生存期限虽然得到延长, 但是患者复发、转移等问题未得到解决^[2,3]。最近研究表明^[4], 中国传统医药用于治疗癌症的研究包括胃癌在内的人类癌症取得了进步。蒺藜是蒺藜科植物蒺藜属植物, 药用价值较高, 蒺藜皂苷是从蒺藜内提取的主要活性成分, 具有抗癌、治疗心脑血管疾病、调节免疫、保护视神经等药理活性^[5]。最近的研究发现, 蒺藜皂苷通过降低细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、增加活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(activated cysteine-containing aspartate proteolytic enzyme 3, cleaved

caspase 3)蛋白表达抑制胃癌细胞增殖和阻滞细胞周期,并诱导细胞的凋亡^[6],但是胃癌细胞迁移、侵袭的研究机制尚不清楚。Wnt/ β -catenin通路与多种人类癌症发展密切相关,能参与癌细胞生长分化、迁移和侵袭等过程影响癌症进展。关于蒺藜皂苷与Wnt/ β -catenin通路的调控作用在胃癌研究中尚不清楚,因此,本研究通过探讨蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的研究及其可能相关的Wnt/ β -catenin信号通路。

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞HGC-27购于中国科学院上海细胞库;胎牛血清、DMEM培养基购于美国HyClone公司;蒺藜皂苷购于上海同田生物技术股份有限公司;siRNA NC序列、siRNA Wnt3a序列由上海吉玛公司设计合成;Lipofectamine 2000试剂盒购于上海研卉生物科技有限公司;MTT试剂盒购于碧云天生物;Transwell小室、Matrigel胶购于美国Corning; p21抗体、Ki67抗体、E-cadherin抗体、N-cadherin抗体、Vimentin抗体、Wnt3a抗体、 β -catenin抗体购于自美国Santa Cruz Biotechnology公司;二抗购于北京中杉金桥公司;BCA试剂盒购于上海吉至生化科技有限公司;电化学发光液购于北京索莱宝科技有限公司。

1.2 方法 将胃癌细胞HGC-27培养至含有10%胎牛血清的DMEM培养基内,并放置37℃、5% CO₂恒温培养箱内进行孵育,观察细胞生长情况,细胞融合率为85%时,加入胰酶消化培养,每2 d换一次培养液。取对数期胃癌细胞HGC-27,用蒺藜皂苷浓度为0、20 mg/L、40 mg/L处理细胞,记为Control组、蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组;将siRNA NC序列、siRNA Wnt3a序列转染胃癌细胞HGC-27中,用40 mg/L蒺藜皂苷进行处理,记为蒺藜皂苷+siRNA NC组、蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组。

1.3 MTT检测细胞活性 取各组胃癌细胞HGC-27,然后以 2×10^4 /孔接种至96孔板中,固定培养48 h、72 h后,每孔内添加MTT溶液20 μ L,培养4 h以每孔内150 μ L添加DMSO溶液,观察结晶是否溶解,溶解后置于酶标仪490 nm处检测细胞吸光度值(Absorbance, A),细胞活性(%) = 实验组A值/对照组A值 $\times$ 100%。

1.4 伤口愈合实验检测细胞迁移 取培养48 h各组胃癌细胞HGC-27并接种在6孔板中,然后采用无菌枪头垂直划线,倒置显微镜下拍照,放入恒温培养箱内培养24 h并拍照,观察伤口愈合情况,即为细胞迁移情况。

1.5 Transwell小室检测细胞侵袭 实验开始前将Matrigel胶解冻。取各组胃癌细胞HGC-27用不含血清的培养基重悬细胞,Transwell小室上室内加入Matrigel胶50 μ L,下室加入含有血清的培养基500 μ L,放入恒温培养箱中培

养24 h,取出小室擦去未进行侵袭的细胞,采用甲醛、结晶紫固定及染色,显微镜下观察视野明亮区域,并计数。

1.6 Western blot检测p21、Ki67、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、 β -catenin蛋白表达 取培养48 h各组胃癌细胞HGC-27,与蛋白裂解液在冰上裂解20 min,使用BCA法检测蛋白浓度。将蛋白样品加至SDS-PAGE上样孔中,80 V电泳30 min,110 V电泳2 h,转膜,封闭培养2 h,将PVDF膜与一抗(稀释浓度1:800)4℃过夜孵育,室温下与二抗(稀释浓度1:2000)孵育2 h,用电化学发光液显色。采用Image J分析蛋白条带灰度值,以GAPDH作为内参。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件分析处理数据,计量结果以(mean $\pm$ SD)表示,单因素方差分析用于多组间比较,*t*检验用于两组间比较。*P* < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖的影响 与Control组比较,蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组胃癌细胞活性在48 h、72 h明显降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),表1。

2.2 蒺藜皂苷对胃癌细胞侵袭、迁移的影响 与Control组比较,蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷 40 mg/L组胃癌细胞迁移率、侵袭细胞数目明显减少,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),表2。

2.3 蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响 与Control组比较,蒺藜皂苷20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组胃癌细胞p21、E-cadherin蛋白表达明显增加,Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达明显降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),图1和表3。

2.4 蒺藜皂苷对Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达的影响 与Control组比较,蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷 40 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L+抑制剂组胃癌细胞Wnt3a、 β -catenin蛋白表达明显降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),图2和表4。

2.5 干扰Wnt3a对Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达的影响 与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较,蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞Wnt3a、 β -catenin蛋白表达明显降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),图3和表5。

2.6 蒺藜皂苷通过调控Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响 与蒺藜皂苷+siRNA NC组相比,蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞活性在48 h、72 h明显降低,迁移率、侵袭细胞数明显减少,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),表6。

2.7 蒺藜皂苷通过调控Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌

表 1 蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖的影响

分组	细胞活性(%)	
	48 h	72 h
Control	100.03 ± 8.25	98.27 ± 8.94
蒺藜皂苷20 mg/L	83.64 ± 6.77 ^a	76.32 ± 6.81 ^a
蒺藜皂苷40 mg/L	53.21 ± 5.29 ^a	48.75 ± 4.69 ^a
<i>F</i>	107.417	112.098
<i>P</i>	0.000	0.000

与Control组比较, ^a*P*<0.05.

表 2 蒺藜皂苷对胃癌细胞侵袭、迁移的影响

分组	迁移率(%)	侵袭细胞数(个)
Control	82.32 ± 8.71	123.54 ± 10.25
蒺藜皂苷20 mg/L	63.84 ± 6.95 ^a	92.57 ± 6.83 ^a
蒺藜皂苷40 mg/L	35.43 ± 4.45 ^a	71.22 ± 6.12 ^a
<i>F</i>	104.626	98.779
<i>P</i>	0.000	0.000

与Control组比较, ^a*P*<0.05.

表 3 蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响

分组	p21	Ki67	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin
Control	0.45 ± 0.05	0.75 ± 0.04	0.51 ± 0.06	0.73 ± 0.06	0.72 ± 0.05
蒺藜皂苷20 mg/L	0.71 ± 0.08 ^a	0.52 ± 0.06 ^a	0.77 ± 0.07 ^a	0.57 ± 0.05 ^a	0.53 ± 0.04 ^a
蒺藜皂苷40 mg/L	0.92 ± 0.07 ^a	0.33 ± 0.08 ^a	1.13 ± 0.09 ^a	0.42 ± 0.04 ^a	0.36 ± 0.03 ^a
<i>F</i>	108.457	102.957	157.663	84.273	175.140
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与Control组比较, ^a*P*<0.05.

表 4 蒺藜皂苷对Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达的影响

分组	Wnt3a	β -catenin
Control	0.72 ± 0.08	0.87 ± 0.04
蒺藜皂苷20 mg/L	0.65 ± 0.04 ^a	0.72 ± 0.05 ^a
蒺藜皂苷40 mg/L	0.56 ± 0.04 ^a	0.53 ± 0.08 ^a
<i>F</i>	18.094	74.657
<i>P</i>	0.000	0.000

与Control组比较, ^a*P*<0.05.

细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响 与蒺藜皂苷+siRNA NC组相比, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞p21、E-cadherin蛋白表达明显增加, Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达明显降低, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 图4和表7.

3 讨论

蒺藜作为蒺藜属植物, 种植广泛, 含有丰富的化学成分, 包括黄酮类、皂苷类、生物碱类化合物、醌类等, 其中皂苷类化合物较为丰富^[8], 国内外研究表明蒺藜皂苷具有降血糖、抗癌、治疗心血管疾病等药理作用^[9,10]. 陈

表 5 蒺藜皂苷对Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达的影响

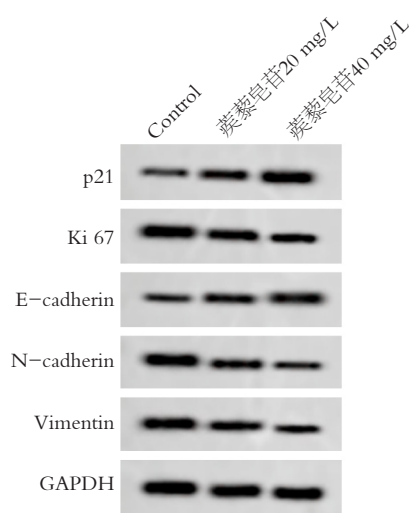
分组	Wnt3a	β -catenin
蒺藜皂苷+siRNA NC	0.54 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.05
蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a	0.30 $\pm$ 0.03 ^a	0.28 $\pm$ 0.04 ^a
<i>t</i>	12.348	12.650
<i>P</i>	0.000	0.000

与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较, ^a*P*<0.05.表 6 蒺藜皂苷通过调控Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

分组	细胞活性(%)		迁移率(%)	侵袭细胞数(个)
	48h	72h		
蒺藜皂苷+siRNA NC	54.68 $\pm$ 5.77	47.33 $\pm$ 4.11	37.11 $\pm$ 4.21	69.37 $\pm$ 6.18
蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a	33.38 $\pm$ 3.11 ^a	27.68 $\pm$ 2.67 ^a	22.11 $\pm$ 1.52 ^a	48.21 $\pm$ 3.38 ^a
<i>t</i>	9.749	12.028	10.054	9.012
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

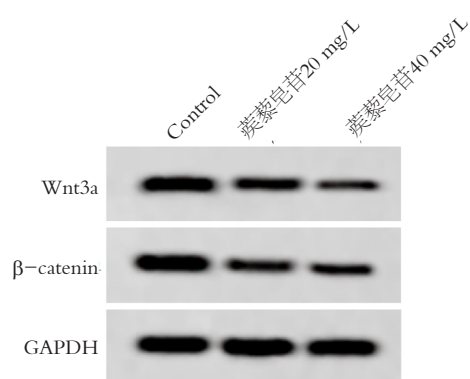
与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较, ^a*P*<0.05.表 7 蒺藜皂苷通过调控Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响

分组	p21	Ki67	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin
蒺藜皂苷+siRNA NC	0.91 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.04	1.15 $\pm$ 0.011	0.43 $\pm$ 0.03	0.37 $\pm$ 0.03
蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a	1.45 $\pm$ 0.13 ^a	0.15 $\pm$ 0.02 ^a	1.60 $\pm$ 0.14 ^a	0.22 $\pm$ 0.02 ^a	0.17 $\pm$ 0.01 ^a
<i>t</i>	10.972	12.075	9.163	17.473	18.974
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较, ^a*P*<0.05.

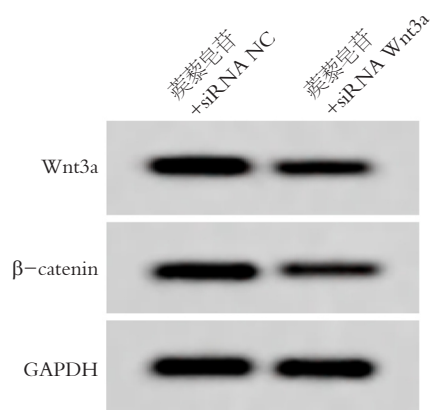
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 Western blot检测增殖、转移相关蛋白表达.

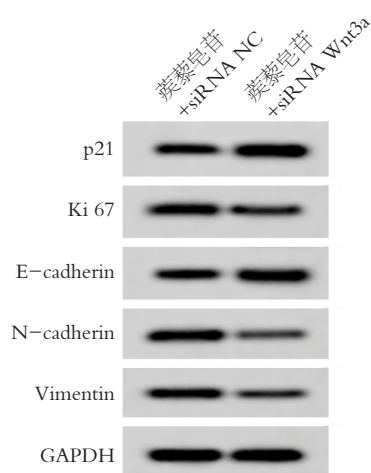


DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 Western blot检测Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 Western blot检测Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达.

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 Western blot检测增殖、转移相关蛋白表达.

志伟等^[11]研究结果显示, 蒺藜皂苷能抑制卵巢癌细胞增殖, 阻滞细胞周期发展, 并诱导细胞凋亡. 肺癌研究中发现, 蒺藜皂苷通过降低Cyclin D1蛋白表达, 增加p27、cleaved caspase 3蛋白表达, 以起到抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用^[12]. 之前的研究结果显示, 蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖和诱导细胞凋亡^[6], 但是胃癌细胞的迁移、侵袭作用机制尚不清楚. 本研究通过不同浓度蒺藜皂苷处理胃癌细胞, 观察蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用. 研究结果显示, 蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组能降低胃癌细胞增殖活性, 减少细胞侵袭数, 抑制细胞迁移率. p21蛋白是近年发现的细胞周期蛋白抑制基因, Ki67是细胞增殖抗原, 与细胞有丝分裂相关, p21、Ki67与细胞增殖密不可分^[13]. 上皮间质转化主要是上皮细胞间质转化现象, 是获得癌细胞迁移、侵袭重要过程; E-cadherin、N-cadherin、Vimentin是上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关标志物, 与癌细胞转移有关^[14,15]. 本研究结果显示, 蒺

藜皂苷增加了胃癌细胞p21、E-cadherin蛋白表达, 降低Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达, 提示蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化.

Wnt/ β -catenin信号通路在胃癌细胞生长、迁移侵袭等生物学过程有关, 也是EMT重要的调控途径, Wnt转录因子激活时, 与跨膜受体蛋白结合形成复合物, β -catenin产生磷酸化, 调节下游基因的表达^[16-18]. 研究结果显示^[19], 姜黄素抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并下调胃癌细胞中N-cadherin、snail1、Wnt3a、 β -catenin, 上调E-cadherin蛋白表达, 说明其作用机制可能与Wnt3a/ β -catenin/EMT通路有关. 赵鹏等^[20]研究结果显示, RBMS3通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路进而抑制胃癌细胞侵袭和上皮间质转化. 本研究结果显示, 不同浓度蒺藜皂苷处理胃癌细胞后, Wnt3a、 β -catenin蛋白表达下调, 提示蒺藜皂苷抑制胃癌增殖、迁移和侵袭可能与Wnt3a/ β -catenin有关. 将siRNA Wnt3a转染胃癌细胞后, 使用蒺藜皂苷处理胃癌细胞内, 结果显示, Wnt3a、 β -catenin蛋白表达, 细胞活性、迁移率降低, 侵袭细胞数目减少, p21、E-cadherin蛋白表达上调, Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达下调, 提示蒺藜皂苷可能通过抑制Wnt3a/ β -catenin信号通路影响胃癌细胞增殖、迁移侵袭和上皮间质转化.

4 结论

综上所述, 蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭和上皮间质转化, 其作用机制可能与抑制Wnt3a/ β -catenin信号通路有关.

文章亮点

实验背景

蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖和诱导细胞凋亡, 并阻滞胃癌细胞周期进展, 而Wnt3a/ β -catenin信号通路研究与胃癌密不可分, 对胃癌细胞生长、转移有抑制作用.

实验动机

本研究主要探究蒺藜皂苷与Wnt3a/ β -catenin信号通路调控作用对胃癌细胞增殖、转移的影响, 拟解决蒺藜皂苷对胃癌细胞迁移、侵袭的影响, 及其相关的Wnt3a/ β -catenin信号通路, 为胃癌研究提供新的研究方向.

实验目标

本研究主要探究蒺藜皂苷对胃癌有抑制作用, 且可能与Wnt3a/ β -catenin信号通路有关, 本研究证明了蒺藜皂苷可能通过Wnt3a/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、转移, 为胃癌研究提供合理的数据支撑.

实验方法

以胃癌细胞HGC-27为体外研究对象, 用浓度0、20 mg/L、40 mg/L蒺藜皂苷进行处理, 记为对照组(Control)、蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组; 将siRNA NC、siRNA Wnt3a转染胃癌细胞中, 用40 mg/L蒺藜皂苷处理。MTT检测细胞增殖活性; 伤口愈合、Transwell小室实验检测细胞迁移与侵袭能力; Western blot检测p21、Ki67、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、 β -catenin蛋白表达。

实验结果

蒺藜皂苷呈浓度依赖性降低胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数, 增加p21、E-cadherin蛋白表达, 降低Ki67、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、 β -catenin蛋白表达。与蒺藜皂苷+siRNA NC组相比, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数显著降低, Wnt3a、 β -catenin、Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达降低, p21、E-cadherin蛋白表达增加。

实验结论

蒺藜皂苷抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭和上皮间质转化, 并与抑制Wnt3a/ β -catenin信号通路有关。

展望前景

本研究发现, 蒺藜皂苷与Wnt3a/ β -catenin信号通路调控作用对胃癌细胞生长、转移有抑制作用, 为胃癌的临床治疗可能提供了帮助。但是本研究只注重体外实验研究, 关于体内动物实验需要进一步开展实验证明。

5 参考文献

- Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
- Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
- Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 67 [PMID: 31236716 DOI: 10.1007/s11912-019-0820-4]
- Pan X, Tao H, Nie M, Liu Y, Huang P, Liu S, Sun W, Wu J, Ma T, Dai A, Lu J, Liu B, Zou X, Sun Q. A clinical study of traditional Chinese medicine prolonging the survival of advanced gastric cancer patients by regulating the immunosuppressive cell population: A study protocol

- for a multicenter, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19757 [PMID: 32311976 DOI: 10.1097/MD.00000000000019757]
- 余华, 周艳艳, 黎砚书. 蒺藜皂苷的主要药理作用研究进展. *江西化工* 2015; 142-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-3103.2015.02.035]
- 赵梦, 汪玉宝, 张淳, 邵婧. 蒺藜皂苷抑制胃癌细胞AGS增殖并促进其凋亡的机制研究. *中国药师* 2020; 23: 2312-2316 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.12.003]
- Gao J, Zhao C, Liu Q, Hou X, Li S, Xing X, Yang C, Luo Y. Cyclin G2 suppresses Wnt/ β -catenin signaling and inhibits gastric cancer cell growth and migration through Dapper1. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 317 [PMID: 30547803 DOI: 10.1186/s13046-018-0973-2]
- 侯爽, 陈长军, 杨博, 于飞, 崔晓莉, 孟雨, 田洪艳, 李质馨. 蒺藜成分及主要药理作用研究进展. *中国医药导报* 2014; 11: 156-159
- Wang Y, Zhao H, Liu Y, Guo W, Bao Y, Zhang M, Xu T, Xie S, Liu X, Xu Y. GC-MS-Based Metabolomics to Reveal the Protective Effect of Gross Saponins of Tribulus terrestris Fruit against Ischemic Stroke in Rat. *Molecules* 2019; 24 [PMID: 30813246 DOI: 10.3390/molecules24040793]
- 许丹丹, 杨洋, 宝艳儒, 解生旭, 刘悦, 徐雅娟. 蒺藜化学成分及体内代谢的研究进展. *中华中医药杂志* 2019; 34: 1594-1598
- 陈志伟, 梅庆步, 张琪, 许惠玉, 郑立红. 蒺藜皂苷对人卵巢癌细胞SKOV3增殖的影响. *中国老年学杂志* 2013; 33: 4485-4487 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.18.050]
- 王艳霞. 蒺藜皂苷通过上调PDCD4表达阻滞肺癌A549细胞周期并诱导细胞凋亡. *中国药师* 2020; 23: 1894-1898 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.10.003]
- Hardwick LJA, Kortum AJ, Constantino-Casas F, Watson PJ. Breed-related expression patterns of Ki67, γ H2AX, and p21 during ageing in the canine liver. *Vet Res Commun* 2021; 45: 21-30 [PMID: 33301127 DOI: 10.1007/s11259-020-09784-x]
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
- Higashimori A, Dong Y, Zhang Y, Kang W, Nakatsu G, Ng SSM, Arakawa T, Sung JJY, Chan FKL, Yu J. Forkhead Box F2 Suppresses Gastric Cancer through a Novel FOXF2-IRF2BPL- β -Catenin Signaling Axis. *Cancer Res* 2018; 78: 1643-1656 [PMID: 29374064 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2403]
- Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 69-84 [PMID: 30459476 DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4]
- Arend RC, Londoño-Joshi AI, Straughn JM Jr, Buchsbaum DJ. The Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 772-779 [PMID: 24125749 DOI: 10.1016/j.jgyno.2013.09.034]
- Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal* 2014; 7: re8 [PMID: 25249658 DOI: 10.1126/scisignal.2005189]
- 刘文虎, 袁江北, 张帆, 常晋霞. 姜黄素通过Wnt3a/ β -catenin/EMT信号通路抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭. *中国中药杂志* 2019; 44: 3107-3115 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190304.002]
- 赵鹏, 刘冬, 张卉, 宋扬. RBMS3通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞侵袭及其上皮-间质转化. *肿瘤* 2017; 37: 1032-1040 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2017.11.374]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



非甾体类抗炎药预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展

张倩, 邓登豪, 刘军, 陈炜炜, 陈娟, 陈超伍

张倩, 大连医科大学, 辽宁省大连市 116000

邓登豪, 刘军, 陈炜炜, 陈娟, 陈超伍, 江苏省苏北人民医院消化内科
江苏省扬州市 225001

张倩, 在读硕士研究生, 研究方向为胆胰疾病的内镜下治疗.

作者贡献分布: 本文由张倩查阅文献及撰写; 刘军、陈炜炜和陈娟协助论文修改; 邓登豪和陈超伍负责选题和指导.

通讯作者: 陈超伍, 副主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院消化内科. sbjy_ccw@163.com

收稿日期: 2021-12-08

修回日期: 2021-12-24

接受日期: 2022-01-19

在线出版日期: 2022-02-28

Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Qian Zhang, Deng-Hao Deng, Jun Liu, Wei-Wei Chen, Juan Chen, Chao-Wu Chen

Qian Zhang, Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Deng-Hao Deng, Jun Liu, Wei-Wei Chen, Juan Chen, Chao-Wu Chen, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Chao-Wu Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbjy_ccw@163.com

Received: 2021-12-08

Revised: 2021-12-24

Accepted: 2021-01-19

Published online: 2022-02-28

Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is one of the most important methods for the clinical diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases. Post-ERCP pancreatitis (PEP) is the most common complication. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used in clinical prevention of PEP, but the application standards are not unified. This article reviews the progress in the research of the preventive effect of different types of NSAIDs on PEP, their administration routes, timing, and dosage, and combination with other drugs, as well as the preventive effect of NSAIDs in different risk stratification populations, and points out that indomethacin and diclofenac are the most commonly used types of NSAIDs, which should be given at 100 mg *via* rectal administration before ERCP in all non-selected patients with no contraindications.

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

Key Words: Cholangiopancreatography; Endoscopic retrograde; Pancreatitis; Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Citation: Zhang Q, Deng DH, Liu J, Chen WW, Chen J, Chen CW. Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(4): 198-203

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/198.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.198>

摘要

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是目前临床上诊治

胆胰疾病的重要方法之一。胰胆管造影术后胰腺炎(post-Endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)是其最常见的并发症。非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)作为临床预防PEP的常用药物,其应用标准尚不统一。本文综述了NSAIDs不同的药物类型、给药途径、给药时机、给药剂量、联合其它药物以及对不同风险分层人群的PEP预防效果的研究进展,并指出NSAIDs中的吲哚美辛与双氯芬酸是目前最常使用的药物类型,应常规在术前对所有无禁忌症、未选择患者直肠给药100 mg预防PEP的发生。

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

关键词: 胰胆管造影术; 内镜逆行; 胰腺炎; 非甾体类抗炎药

核心提要: 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)中的应用标准尚不统一。本文综述了NSAIDs不同的药物类型、给药途径、给药时机、给药剂量、联合其它药物以及对不同风险分层人群的PEP预防效果的最新研究进展,以期待给临床及研究工作提供一定的参考价值。

文献来源: 张倩, 邓登豪, 刘军, 陈伟伟, 陈娟, 陈超伍. 非甾体类抗炎药预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(4): 198–203

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/198.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.198>

0 引言

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)与传统的手术相比,具有创伤小、恢复快、适合高龄患者等优点,目前已广泛用于胆道和胰腺疾病的诊断与治疗,但也引发了许多相关并发症。ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是其中最常见术后并发症。据报道,PEP总的发生率为9.7%,其中高危患者达14.7%,不同地区存在差异^[1],且近些年来住院率和死亡率有上升的趋势^[2]。如何有效预防PEP的发生是临床研究的热点,目前临床上降低PEP发生的主要方法分为导丝引导插管、放置胰管支架等的机械预防和药物预防。关于药物预防,自1977年报道的临床药物试验以来,已有超过35种药物用于预防PEP,然而大部分药物对PEP预防没有明显的疗效。近些年来,非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在PEP的预防中体现出良好的应用前景^[3]。最近的一项

动物研究表明,选择性和非选择性NSAIDs均可通过抑制环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX2)的表达,减少炎症介质的产生和腺泡细胞凋亡,从而预防PEP发生^[4]。目前NSAIDs对PEP的预防效果尚缺乏系统概述,故本文将对NSAIDs不同的药物类型、给药途径、给药时机、给药剂量、联合其它药物以及对不同风险分层人群的PEP预防效果的研究现状进行总结。

1 不同NSAIDs的预防效果

NSAIDs是一类不含有甾体结构而具有解热镇痛抗炎作用的药物,根据其不同作用机制分为非选择性COX抑制药和选择性COX2抑制药。近年来,有研究评估了非选择性NSAIDs中的吲哚美辛、双氯芬酸、萘普生、酮洛芬和选择性NSAIDs中的塞来昔布对PEP的预防效果。2003年Murray等^[5]进行的一项前瞻性随机双盲对照研究首次探讨了预防性使用双氯芬酸对PEP的预防效果,结果显示双氯芬酸组与安慰剂组PEP的发生率分别为6.4%与15.5%($P = 0.049$),双氯芬酸可降低PEP发生率。随后Elmunzer等^[6]的一项多中心研究表明直肠消炎痛栓,即吲哚美辛也可有效的预防PEP。Mansour等^[7]发现单剂量萘普生对PEP的发生也有保护作用。Mohammad等^[8]进一步比较双氯芬酸、吲哚美辛与萘普生之间的预防效果,发现双氯芬酸和吲哚美辛因更能诱导脂氧素A4和E1分解素的生成,这两种物质可下调促炎基因的表达^[9],从而较萘普生更降低PEP的发生率(分别为4%、5.8%、15.9%)。有关酮洛芬和塞来昔布的临床随机对照研究没有显示出疗效^[10-12]。其它的NSAIDs则仍需要更进一步的研究探讨其有效性。

2 NSAIDs不同给药途径的预防效果

常用药物中的吲哚美辛有口服和直肠给药两种方式,考虑到口服对胃黏膜的损伤,以往关于吲哚美辛的研究均采用直肠给药的方式,Elmunzer等^[6]和Luo等^[13]的两项多中心研究均表明直肠给予吲哚美辛可有效预防PEP发生。双氯芬酸具有口服、肌注、直肠给药等多种方式,因双氯芬酸的活性物质是在离开胃部之后才释放,对胃的损伤作用小,故有研究采用除直肠外的其它给药方式。Ishiwatari等^[14]研究发现ERCP前后口服双氯芬酸对预防PEP没有益处。Geraci等^[15]比较了直肠给药与口服双氯芬酸的预防效果,PEP的发生率分别为0%与15%($P < 0.001$),与口服给药相比,直肠给药可降低PEP的发生。至于肌注的预防效果, Park等^[16]研究表明肌注双氯芬酸不能降低PEP的发生,但Kalantzi等^[17]的研究却显示双氯芬酸直肠给药和肌注的预防效果无统计学差异(5.2% vs 3.9%, $P = 0.633$)。综上,由于口服NSAIDs受首过代谢的影响^[18],其浓度在到达体循环之前会大大降低,从而未能发挥有效

的预防作用, 相关实验表明静脉给予NSAIDs也未能起到较好的保护作用^[10]. 临床一般倾向于直肠给药, 在不能直肠给药的患者中是否可考虑肌注双氯芬酸, 仍然需要多中心、大样本的临床研究进一步证实.

3 NSAIDs不同给药时机的预防效果

NSAIDs的最佳给药时机目前尚无明确的标准. 栓剂形式的吲哚美辛在给药后的30 min-90 min达到峰值浓度, 消除半衰期为4.5 h^[19]. 关于给药时机可分为术前、术中与术后给药, 研究显示术前^[7]和术后^[5,6]给药均可起到有效的预防作用, 而术中^[20]给药尚不能降低PEP的发生. Luo等^[13]研究表明术前30 min予以直肠吲哚美辛较术后立即用药更能有效的预防高危患者PEP的发生. 国内李敏利等^[21]2020年发布的一项研究显示与术后2 h用药相比, 术前30 min给药的预防效果更佳. 最近两项分时段给药的随机对照研究报道, 实验组在ERCP前4 h-5 h首次给予直肠吲哚美辛, 术后立即再次给药^[22], 以及实验组在ERCP后立即接受直肠吲哚美辛, 术后4 h再次给药^[23], 对照组均为术后立即给药, 结果显示分时段给药与对照组比较均未能起到更好的保护作用. 根据当前研究及药物代谢动力学, 倾向于术前30 min-90 min给药, 因为该时机给药可有效保证药物浓度在ERCP术中达到峰值, 从而有效阻断早期炎症瀑布级联反应, 若术前未能给药, 术后立即给药也能起到一定的保护作用, 不建议术中或术后4 h额外给药. 但具体的最佳给药时机仍需进一步的大样本前瞻性对照研究探讨证实.

4 NSAIDs不同给药剂量的预防效果

据研究报道^[24], 包括吲哚美辛和双氯芬酸在内的NSAIDs疗效具有剂量依赖性, 表明在保证用药安全的情况下需要足够剂量的NSAIDs来抑制炎症级联反应以预防PEP的发生. 学者们探讨了不同用药剂量(25 mg、50 mg、100 mg、200 mg)预防PEP的有效性与安全性. 迄今为止, 多数研究显示100 mg的直肠NSAIDs可有效预防PEP的发生^[5,6,13]. 然而在有些国家100 mg剂量高于常用量且不被批准使用. 2012年Otsuka等^[25]人探讨了50 mg低剂量双氯芬酸的疗效, 并对体重<50 Kg的患者用量减少至25 mg, 结果发现50 mg的双氯芬酸可有效预防PEP, 25 mg组和50 mg组PEP的发生率亦无统计学差异; Okuno等^[26]研究显示对符合入组条件患者均给予25 mg低剂量双氯芬酸也可有效的预防PEP的发生; 然而, 2020年Tomoda等^[27]的研究却表明对于体重<50 kg的患者, 25 mg剂量的双氯芬酸与对照组相比不足以降低PEP的发生(12.1% vs 10.6%, $P = 0.78$), 建议加大剂量用药; Katoh等^[28]的前瞻性研究显示对体重>50 kg的患者给予50 mg和对体重<50

kg的患者给予25 mg均不能降低PEP的发生率, 目前低剂量用药(25 mg和50 mg)能否有效地预防PEP仍存在争议. 在Lai等^[22]和Fogel等^[23]剂量增加至200 mg的研究中, 200 mg的直肠NSAIDs与100 mg相比PEP的发生率无额外减少. 关于药物的安全性, 从以上的研究中发现25 mg至200 mg的剂量用药均是安全的, 即使200 mg用量也没有额外增加不良事件的发生. 而对于有效性, 尚缺乏全面的前瞻性的研究直接比较25 mg、50 mg、100 mg与200 mg之间的预防差异^[22,23,25-28]. 目前推荐常规使用100 mg剂量预防, 而不同体重患者的最佳给药剂量尚需进一步的前瞻性研究.

5 NSAIDs对不同风险分层患者的预防效果

2019年发布的ESGE指南^[29]认为至少明确存在一种或可能存在两种患者相关性(可疑oddi括约肌功能障碍、女性、胰腺炎病史等)或手术相关性(困难插管、胰管内造影剂注射等)的危险因素时, 应考虑将患者列为PEP高危患者. Elmunzer等^[6]进行了一项多中心研究显示直肠予以吲哚美辛与安慰剂相比可有效降低高危患者PEP的发生率(9.2% vs 16.9%, $P < 0.005$). 随后Levenick等^[20]研究表明, 对于70%处于平均风险患者(即非高危患者)的人群, 使用直肠吲哚美辛与安慰剂相比并不能降低PEP的发生(7.2% vs 4.9%, $P = 0.33$). 而Luo等^[13]的一项大型多中心研究显示, 与安慰剂相比, 吲哚美辛可降低平均风险患者PEP的发生率(6% vs 3%, $P = 0.0003$), 且在未选择患者(包括高危患者和平均风险患者)中常规使用比仅在高危患者中使用更能有效预防PEP的发生(4% vs 8%, $P < 0.0001$). 综上, 倾向于在所有无禁忌症的高危患者中均使用直肠NSAIDs, 且在未选择的患者中常规使用比仅在高危患者中使用更能降低PEP的发生, 而对于平均风险患者而言, 其预防效果仍存在争议, 需更进一步的研究继续探讨.

6 NSAIDs联合其他药物联合的预防效果

近些年来, 许多研究评估了直肠NSAIDs联合其他药物预防PEP的效果, 包括联合静脉注射乳酸林格氏溶液^[30,31]、舌下含服硝酸异山梨酯^[32,33]、肾上腺素局部喷洒十二指肠乳头^[34-36]和注射生长抑素^[37]等. 液体复苏能够防止微循环低灌注, 是治疗胰腺炎的基础措施之一, 有研究表明术中及术后静脉滴注乳酸钠林格液对PEP有一定预防作用^[30], 但最近Sperna等^[31]研究显示直肠给予双氯芬酸或吲哚美辛联合乳酸钠林格液与单独使用NSAIDs相比, 联合方案并未能起到更好的保护作用(8% vs 9%, $P = 0.53$). Sotoudehmanesh等^[32]和Tomoda等^[33]两项临床研究评估了直肠NSAIDs联合舌下含服硝酸异山梨酯的预防效果, 两

项试验均显示, 与单独使用直肠NSAIDs相比, 联合治疗能起到更有益的作用(6.7% vs 15.3%, $P = 0.016$ 和5.6% vs 9.5%, $P = 0.03$). 至于直肠NSAIDs联合肾上腺素局部喷洒十二指肠乳头的疗效, Hatami等^[34]研究发现直肠吲哚美辛联合肾上腺素较直肠吲哚美辛更进一步降低PEP的发生; 而随后Kamal等^[35]研究表明联合用药并未能起到更有益的作用; Luo等^[36]进行的一项大样本研究显示, 与单独使用直肠吲哚美辛相比, 联合肾上腺素反而增加PEP发生的风险(5.3% vs 8.5%, $P = 0.33$). 最近Norouzi等^[37]比较了直肠吲哚美辛联合生长抑素和仅予以吲哚美辛的预防效果, PEP的发生率分别为11.4%与15.2%($P = 0.666$), 联合用药未能起到更有效的预防作用. 综上所述, 使用直肠NSAIDs预防PEP时, 联合使用硝酸甘油可能起到更好的保护作用, 然而联合其他药物的疗效仍存在争议, 尚需要研究进一步验证.

7 总结

PEP是ERCP术后最常见并发症, 药物预防是减少PEP发生最重要的预防措施之一, 其中NSAIDs因其成本低、疗效确切在PEP的预防中显示出独特的优势, 吲哚美辛与双氯芬酸是目前疗效最佳和最常使用的药物, 推荐在所有无禁忌症未选择患者中术前常规的直肠使用100 mg剂量预防, 在不能经直肠给药的患者中可考虑采用肌注双氯芬酸的方式, 联合硝酸甘油效果可能更佳. 但关于其它NSAIDs药物的有效性、具体的最佳给药时机、不同体重患者的最佳给药剂量、对平均风险患者的有效性以及联合其他药物预防的效果均需进一步探讨.

8 参考文献

- Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 143-149. e9 [PMID: 25088919 DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.045]
- Mutneja HR, Vohra I, Go A, Bhurwal A, Katiyar V, Palomera Tejeda E, Thapa Chhetri K, Baig MA, Arora S, Attar B. Temporal trends and mortality of post-ERCP pancreatitis in the United States: a nationwide analysis. *Endoscopy* 2021; 53: 357-366 [PMID: 32668463 DOI: 10.1055/a-1220-2242]
- 王安, 蔡旺, 秦鸣放, 李宁. 新型NSAIDs药物对ERCP术后胰腺炎发生的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3881-3886 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i34.3881]
- Geng C, Li X, Li Y, Song S, Wang C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alleviate severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by inhibiting inflammation and reducing apoptosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 896-904 [PMID: 32064683 DOI: 10.1111/jgh.15012]
- Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1786-1791 [PMID: 12806612 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00384-6]
- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL; U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422 [PMID: 22494121 DOI: 10.1056/NEJMoa1111103]
- Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Taherzadeh Z, Sokhanvar H, Hasandokht T. Suppository naproxen reduces incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5114-5121 [PMID: 27275104 DOI: 10.3748/wjg.v22.i21.5114]
- Mohammad Alizadeh AH, Abbasnazar M, Hatami B, Abdi S, Ahmadpour F, Dabir S, Nematollahi A, Fatehi S, Pourhoseingholi MA. Comparison of rectal indomethacin, diclofenac, and naproxen for the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 349-354 [PMID: 27849643 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000787]
- Russell CD, Schwarze J. The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease. *Immunology* 2014; 141: 166-173 [PMID: 24400794 DOI: 10.1111/imm]
- de Quadros Onofrio F, Lima JCP, Watto G, Lehmen RL, Oba D, Camargo G, Dos Santos CEO. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Surg Endosc* 2017; 31: 2317-2324 [PMID: 27651353 DOI: 10.1007/s00464-016-5234-x]
- Makhoul E, El Mir J, Harb M. Does rectal ketoprofen prevent post ERCP pancreatitis? *Arab J Gastroenterol* 2019; 20: 141-144 [PMID: 31582291 DOI: 10.1016/j.ajg.2019.09.004]
- Kato K, Shiba M, Kakiya Y, Maruyama H, Ominami M, Fukunaga S, Sugimori S, Nagami Y, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y. Celecoxib Oral Administration for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Randomized Prospective Trial. *Pancreas* 2017; 46: 880-886 [PMID: 28697127 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000852]
- Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, Wang B, Nie Z, Lei T, Li X, Zhou W, Zhang L, Wang Q, Li M, Zhou Y, Liu Q, Sun H, Wang Z, Liang S, Guo X, Tao Q, Wu K, Pan Y, Guo X, Fan D. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2293-2301 [PMID: 27133971 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30310-5]
- Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I, Matsusaki S, Hisai H, Kawakami H, Ono M, Iwashita T, Doi S, Kawakubo K, Hayashi T, Sonoda T, Sakamoto N, Kato J. No Benefit of Oral Diclofenac on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3292-3301 [PMID: 27447477 DOI: 10.1007/s10620-016-4251-x]
- Geraci G, Palumbo VD, D'Orazio B, Maffongelli A, Fazzotta S, Lo Monte AI. Rectal Diclofenac administration for prevention of post-Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Randomized prospective study. *Clin Ter* 2019; 170: e332-e336 [PMID: 31612188 DOI: 10.7417/CT.2019.2156]
- Park SW, Chung MJ, Oh TG, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 33-39 [PMID: 25409167 DOI: 10.1055/s-0034-1390743]
- Kalantzis I, Poulou A, Papatheodorou A, Gkoumas K. Rectal versus intramuscular diclofenac in prevention of post-endoscopic

- retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: experience of a Greek tertiary referral center. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 412-417 [PMID: 32624663 DOI: 10.20524/aog.2020.0487]
- 18 Willis JV, Kendall MJ, Flinn RM, Thornhill DP, Welling PG. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 405-410 [PMID: 527637 DOI: 10.1007/BF00568201]
 - 19 Jensen KM, Grenabo L. Bioavailability of indomethacin after intramuscular injection and rectal administration of solution and suppositories. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1985; 57: 322-327 [PMID: 4090993 DOI: 10.1111/j.1600-0773.1985.tb00052.x]
 - 20 Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Levy LC, Rockacy MJ, Hyder SM, Lacy BE, Bensen SP, Parr DD, Gardner TB. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911-917 [PMID: 26775631 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.040]
 - 21 李敏利, 汪志明, 刘炯, 郭美霞, 王彬, 吴晓尉, 周俊明, 张晓华. 不同剂量咪唑美辛预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的应用效果. *医学研究生学报* 2020; 33: 1273-1277 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.12.008]
 - 22 Lai JH, Hung CY, Chu CH, Chen CJ, Lin HH, Lin HJ, Lin CC. A randomized trial comparing the efficacy of single-dose and double-dose administration of rectal indomethacin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15742 [PMID: 31096538 DOI: 10.1097/MD.00000000000015742]
 - 23 Fogel EL, Lehman GA, Tamasky P, Cote GA, Schmidt SE, Waljee AK, Higgins PDR, Watkins JL, Sherman S, Kwon RSY, Elta GH, Easler JJ, Pleskow DK, Scheiman JM, El Hajj II, Guda NM, Gromski MA, McHenry L Jr, Arol S, Korsnes S, Suarez AL, Spitzer R, Miller M, Hofbauer M, Elmunzer BJ; US Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). Rectal indomethacin dose escalation for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in high-risk patients: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 132-141 [PMID: 31780277 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30337-1]
 - 24 Giagoudakis G, Markantonis SL. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 18-25 [PMID: 15767216 DOI: 10.1592/phco.25.1.18.55618]
 - 25 Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, Akiyama T, Ario K, Fujimoto M, Tabuchi M, Noda T. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012; 47: 912-917 [PMID: 22350703 DOI: 10.1007/s00535-012-0554-7]
 - 26 Okuno M, Shiroko J, Taguchi D, Yamaguchi K, Takada J, Imai S, Sato H, Thanabashi S. The Effectiveness of the Rectal Administration of Low-dose Diclofenac for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Intern Med* 2018; 57: 2289-2294 [PMID: 29607957 DOI: 10.2169/internalmedicine.0554-17]
 - 27 Tomoda T, Kato H, Miyamoto K, Matsumi A, Ueta E, Fujii Y, Saragai Y, Yamazaki T, Uchida D, Matsumoto K, Horiguchi S, Tsutsumi K, Okada H. Efficacy of low dose rectal diclofenac for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Propensity score-matched analysis. *Dig Endosc* 2021; 33: 656-662 [PMID: 32881078 DOI: 10.1111/den.13828]
 - 28 Katoh T, Kawashima K, Fukuba N, Masuda S, Kobatake H, Masaki K, Araki Y, Kawano K, Nishi K, Takenaka M, Ishihara S, Kinoshita Y. Low-dose rectal diclofenac does not prevent post-ERCP pancreatitis in low- or high-risk patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1247-1253 [PMID: 31788849 DOI: 10.1111/jgh.14948]
 - 29 Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, van Hooft JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020; 52: 127-149 [PMID: 31863440 DOI: 10.1055/a-1075-4080]
 - 30 Park CH, Paik WH, Park ET, Shim CS, Lee TY, Kang C, Noh MH, Yi SY, Lee JK, Hyun JJ, Lee JK. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018; 50: 378-385 [PMID: 29237204 DOI: 10.1055/s-0043-122386]
 - 31 Sperna Weiland CJ, Smeets XJNM, Kievit W, Verdonk RC, Poen AC, Bhalla A, Venneman NG, Witteman BJM, da Costa DW, van Eijck BC, Schwartz MP, Römkens TEH, Vrolijk JM, Hadithi M, Voorburg AMCJ, Baak LC, Thijs WJ, van Wanrooij RL, Tan ACITL, Seerden TCJ, Keulemans YCA, de Wijkerslooth TR, van de Vrie W, van der Schaar P, van Dijk SM, Hallensleben NDL, Sperna Weiland RL, Timmerhuis HC, Umans DS, van Hooft JE, van Goor H, van Santvoort HC, Besselink MG, Bruno MJ, Fockens P, Drenth JPH, van Geenen EJM; Dutch Pancreatitis Study Group. Aggressive fluid hydration plus non-steroidal anti-inflammatory drugs versus non-steroidal anti-inflammatory drugs alone for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (FLUYT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 350-358 [PMID: 33740415 DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00057-1]
 - 32 Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA, Farsinejad M, Khatibian M. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 903-909 [PMID: 24513806 DOI: 10.1038/ajg.2014.9]
 - 33 Tomoda T, Kato H, Ueki T, Akimoto Y, Hata H, Fujii M, Harada R, Ogawa T, Wato M, Takatani M, Matsubara M, Kawai Y, Okada H. Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2019; 156: 1753-1760.e1 [PMID: 30772342 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.267]
 - 34 Hatami B, Kashfi SMH, Abbasnazar M, Nazemalhosseini Mojarad E, Pourhoseingholi MA, Zali MR, Mohammad Alizadeh AH. Epinephrine in the Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Preliminary Study. *Case Rep Gastroenterol* 2018; 12: 125-136 [PMID: 29805355 DOI: 10.1159/000479494]
 - 35 Kamal A, Akshintala VS, Talukdar R, Goenka MK, Kochhar R, Lakhtakia S, Ramchandani MK, Sinha S, Goud R, Rai VK, Tandan M, Gupta R, Elmunzer BJ, Ngamruengphong S, Kumbhari V, Khashab MA, Kalloo AN, Reddy DN, Singh VK. A Randomized Trial of Topical Epinephrine and Rectal Indomethacin for Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in High-Risk Patients. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 339-347 [PMID: 30730860 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000049]
 - 36 Luo H, Wang X, Zhang R, Liang S, Kang X, Zhang X, Lou Q, Xiong K, Yang J, Si L, Liu W, Liu Y, Zhou Y, Wang S, Yang M, Chen W, Han Y, Shang G, Yang X, He Y, Zou Q, Guo W, Dai Y, Zeng W, Zhu X, Gong R, Li X, Nie Z, Wang Q, Wang L, Pan Y, Guo X, Fan D. Rectal Indomethacin and Spraying of Duodenal Papilla With Epinephrine Increases Risk of Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1597-1606.e5 [PMID: 30391434 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.043]
 - 37 Norouzi A, Ghasem Poori E, Kaabe S, Norouzi Z, Sohrabi A, Amlashi FI, Tavasoli S, Besharat S, Ezabadi Z, Amirani T. Effect of Adding Intravenous Somatostatin to Rectal Indomethacin on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis in High-risk Patients: A Double-blind Randomized



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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及MMPs、miR-106b-5p、PCAT-1、不良反应的影响

王超, 李胜强, 赵岩

王超, 李胜强, 赵岩, 天津中医药大学第一附属医院检验科, 国家中医针灸临床医学研究中心 天津市 300193

王超, 主管检验师, 研究方向为免疫学.

作者贡献分布: 王超负责项目选题构架和主要实施工作和文章撰写; 李胜强负责文章资料收集; 赵岩负责项目辅助和资料数据总结.

通讯作者: 王超, 主管检验师, 300193, 天津市南开区鞍山西道314号, 天津中医药大学第一附属医院检验科, 国家中医针灸临床医学研究中心. panpingcanhang@163.com

收稿日期: 2021-07-05

修回日期: 2021-10-26

接受日期: 2022-02-22

在线出版日期: 2022-02-28

Effects of different administration strategies of cetuximab on remission rate, MMPs, miR-106b-5p, PCAT-1, and adverse reactions in patients with RAS wild-type CRC liver metastasis

Chao Wang, Sheng-Qiang Li, Yan Zhao

Chao Wang, Sheng-Qiang Li, Yan Zhao, Clinical Laboratory, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

Corresponding author: Chao Wang, Chief Laboratory Technician, Department of Clinical Laboratory, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, No. 314 Anshan West Road, Nankai District, Tianjin 300193, China. panpingcanhang@163.com

Received: 2021-07-05

Revised: 2021-10-26

Accepted: 2022-02-22

Published online: 2022-02-28

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) has no obvious clinical symptoms at the initial stage of the disease, and it is often diagnosed at an advanced stage of pathology, with distant metastasis. The most common target organ of distant metastasis in CRC is the liver, and patients with liver metastasis have been shown to be well treated with biologic targeted agents in combination with FOLFIRI regimen.

AIM

To evaluate the efficacy and safety of different administration strategies of cetuximab in patients with RAS wild-type CRC with liver metastasis.

METHODS

From July 2017 to March 2019, 74 patients with RAS wild-type CRC liver metastases treated with the FOLFOX regimen at our hospital were selected as the research subjects. According to the cetuximab administration strategy used, they were divided into either a weekly group or a bi-weekly group, with 37 cases in each group. The weekly group was initially given 400 mg/m² cetuximab by intravenous infusion over 120 min, followed by 250 mg/m² cetuximab once every week. The bi-weekly group was given 500 mg/m² cetuximab once every 2 wk. The disease remission rate, the incidence of toxic and side effects, the improvement of quality of life, the survival, and the expression of matrix metalloproteinases (MMPs), miR-106b-5p, and prostate cancer-related non-coding RNA transcript 1 (PCAT-1) before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

The disease remission rate in the biweekly group was

significantly higher than that of the weekly group (78.38% vs 54.05%, $P < 0.05$). The incidence of leukopenia and/or neutropenia, oral mucositis, and acne-like rash in the biweekly group was significantly higher than that of the weekly group ($P < 0.05$). The relative expression of MMP-2 and MMP-9 in the biweekly group was significantly lower than that in the weekly group, but the expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) was significantly higher than that in the weekly group ($P < 0.05$). The relative expression of miR-106b-5p and PCAT-1 after treatment was significantly lower in both groups, and the decrease was significantly greater in the bi-weekly group ($P < 0.05$). The effective rate of improving the quality of life was significantly higher in the bi-weekly group than in the weekly group (72.97% vs 48.65%, $P < 0.05$), though there was no statistically significant difference in the progression-free survival time between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Cetuximab biweekly treatment of RAS wild-type CRC patients with liver metastases has better remission rate and quality of life improvement than weekly administration, but it increases the incidence of adverse reactions in patients. The administration strategy can be selected according to the patient's tolerance.

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

Key Words: Cetuximab; Colorectal cancer; Liver metastasis; RAS wild type; Remission rate; MMPs; PCAT-1

Citation: Wang C, Li SQ, Zhao Y. Effects of different administration strategies of cetuximab on remission rate, MMPs, miR-106b-5p, PCAT-1, and adverse reactions in patients with RAS wild-type CRC liver metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(4): 204-211
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/204.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.204>

摘要

背景

结直肠癌在发病初期并无明显的临床症状,在临床确诊时往往已处于病理晚期,发生了远处转移。结直肠癌最常见的远处转移器官是肝脏,研究发现,采用生物靶向药物联合FOLFIRI方案对发生肝转移患者可取得良好的疗效。

目的

探讨西妥昔单抗不同给药策略在RAS野生型结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肝转移患者中的应用价值及安全性。

方法

选取2017-07/2019-03我院74例采用FOLFOX化疗方案

治疗的RAS野生型CRC肝转移患者作为研究对象,根据西妥昔单抗给药策略分为2组,每组37例。单周组:首次予以400 mg/m²西妥昔单抗,静脉滴注120 min,后续每周予以250 mg/m²西妥昔单抗,1周/次;双周组:予以500 mg/m²西妥昔单抗治疗,每2周重复。观察对比两组疾病缓解率、毒副反应发生率、生存质量改善率、生存情况及治疗前后基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、miR-106b-5p、前列腺癌相关非编码RNA转录物1(PCAT-1)表达。

结果

双周组疾病缓解率78.38%高于单周组54.05%($P < 0.05$);双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率均高于单周组($P < 0.05$);双周组MMP-2、MMP-9相对表达量均较单周组显著下降,基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)表达量较单周组明显升高($P < 0.05$);单周组与双周组的miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量均较治疗前显著下降,且双周组下降幅度更大($P < 0.05$);双周组生存质量改善有效率72.97%高于单周组48.65%($P < 0.05$);两组无进展生存时间相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

西妥昔单抗双周给药治疗RAS野生型CRC肝转移患者缓解率、生存质量改善情况优于每周给药,但会增加患者不良反应发生率,实际可根据患者耐受情况选择治疗方案。

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

关键词: 西妥昔单抗; 结直肠癌; 肝转移; RAS野生型; 缓解率; 基质金属蛋白酶; 前列腺癌相关非编码RNA转录物

核心提要: 用西妥昔单抗双周给药对发生肝转移的结直肠癌患者进行治疗的效果确切,可进一步控制其病情,延缓其肿瘤的进展,该策略可为合适的RAS野生型结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肝转移患者争取更多治疗机会,以带来更多生存获益。

文献来源: 王超,李胜强,赵岩. 西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及MMPs、miR-106b-5p、PCAT-1、不良反应的影响. *世界华人消化杂志* 2022; 30(4): 204-211

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/204.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.204>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)为消化系统常见恶性肿瘤,据统计,全球每年新发病例超过100万例,死亡人

数超60万例,病死率居第4位,巨大疾病负担已构成全球公共卫生问题^[1-3]。美国NCCN指南^[4]中对Ras野生型晚期CRC患者一线推荐使用西妥昔单抗联合化疗,标准用法为西妥昔单抗每周给药,但临床实践过程中发现,单周治疗需反复多次住院,一定程度上增加患者时间、经济成本。部分II期单臂研究及国外随机对照研究表明西妥昔单抗双周方案效果良好,可能成为西妥昔单抗另一种治疗方式^[5,6]。基于欧美CRC患者的治疗方案对亚洲人群是否同样适用,还需大量研究证实,本文首次探讨西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、miR-106b-5p、前列腺癌相关非编码RNA转录物1(PCAT-1)、不良反应的影响。具体分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-07/2019-03我院74例采用FOLFOX化疗方案治疗的RAS野生型CRC肝转移患者作为研究对象,根据西妥昔单抗给药策略不同,分为2组,每组37例。两组患者年龄、体质量、性别、肝转移灶数目、分化程度、肿瘤直径及病变部位均衡可比($P>0.05$),见表1。

纳入标准:符合《CRC肝转移诊断和综合治疗指南(V2013)》^[7];经病理学或细胞学证实为结直肠癌,基因型为RAS野生型,且经组织活检证实存在肝转移;预期生存期 ≥ 3 个月;患者自愿签署化疗和靶向治疗知情同意书。

排除标准:合并溃疡性结肠炎;合并克罗恩病;存在化疗禁忌者;同时合并其他恶性肿瘤;治疗依从性差;合并严重感染;入组前曾接受过放疗或者化疗等辅助治疗者;手术治疗后患者;治疗期间出现严重不良反应,患者无法耐受或者治疗期间死亡。

1.2 方法

1.2.1 单周组:首次予以西妥昔单抗(Merck Europe B.V.,批准文号:S20171039)400 mg/m²,静脉滴注120 min,后续每周予以250 mg/m²,静脉滴注60 min,1周/次。

1.2.2 双周组:予以500 mg/m²西妥昔单抗治疗,每2周重复1次。mFOLFOX6方案:第1 d静脉注射奥沙利铂85 mg/m²、亚叶酸钙400 mg/m²,第1 d静脉推注氟尿嘧啶400 mg/m²,后以2400 mg/m²持续泵注46 h,2周为1个周期,行4个周期化疗后由外科评定是否可以手术。

1.3 观察指标 (1)疾病缓解率:依照实体瘤疗效评价标准(RE-CIST)1.1版,评价西妥昔单抗近期疗效,分为完全缓解、部分缓解、病情稳定、病情进展。以完全缓解+部分缓解计算客观缓解率;(2)不良反应发生率:参照《WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准》对不良反应进行分级,分为I-IV^[8];(3)生存质量改善情况:

参照KPS功能状态评分量表评估患者生存质量改善情况,得分越高,健康状况越好,其中KPS提高10分以上为提高,提高、下降不足10分为稳定,下降10分以上为下降,其中提高、稳定为改善^[9];(4)生存情况:无进展生存时间为自开始化疗开始至肿瘤进展或死亡的时间。

两组治疗前、治疗4个周期后MMPs及miR-106b-5p、PCAT-1表达。采集患者治疗前、治疗4个周期后空腹静脉血5 mL,以3000 r/min离心10 min,取上层血清,保存于-80 ℃环境下待检。(1)MMPs表达,采用Western blot法检测其MMP-2、MMP-9、TIMP-1含量,提取蛋白后,用BCA蛋白质测定试剂盒定量测定细胞蛋白浓度。通过SDS-PAGE分离后,将蛋白转移至PVDF膜中,BSA液封闭30 min,4 ℃孵育过夜后,用含有的TBST溶液洗膜3次,每次10 min,在室温下孵育二抗(1:5000),封闭1 h。使用ECL显影液检测目标蛋白的表达水平, gapdh用于蛋白内参对照。实验重复3次;(2)miR-106b-5p、PCAT-1表达,提取血清中总RNA,采用反转录试剂盒将RNA反转录合成cDNA,miR-106b-5p反转录反应条件为37 ℃ 60 min,95 ℃ 5 min,以cDNA为模板采用荧光定量PCR法测定血清miR-106b-5p水平,引物序列为5'-AAACUGCUGACAGUGCAG-3';反应条件为95 ℃ 3 min,95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,共50个循环;PCAT-1反应条件:42 ℃ 60 min,70 ℃ 5 min,以cDNA为模板采用荧光定量PCR法测定血清PCAT-1水平,引物序列为5'-GACAGCTGACATAGGCACCC-3';反应条件:95 ℃ 10 min,95 ℃ 15 s,62 ℃ 31 s,72 ℃ 30 s,共40个循环。选U6为内参基因,计算miR-106b-5p水平、PCAT-1水平,试剂盒均购自美国赛默飞公司,血清miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析,计量资料以平均数 $\pm$ 标准差表示为mean $\pm$ SD表示,使用 t 检验,计数资料 $n(\%)$ 表示,使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病缓解率 双周组疾病缓解率78.38%高于单周组54.05%,差异有统计学意义($P<0.05$)。表2。

2.2 不良反应发生率 双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率均高于单周组,差异有统计学意义($P<0.05$)。表3。

2.3 MMPs 两组治疗前MMP-2、MMP-9、金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)表达量相比,差异均无统计学意义,治疗后,双周组MMP-2、MMP-9表达量均低于单周组,TIMP-1表达量高于单周组,差异有统计学意义($P<0.05$)。表4。

2.4 miR-106b-5p、PCAT-1 两组治疗前miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量相比,差异无统计学意义,治疗后,双周组miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量均低于单周组,差异有统计学意义($P < 0.05$).表5.

2.5 卡式评分改善率 双周组生存质量改善率72.97%高于单周组48.65%,差异有统计学意义($P < 0.05$).表6.

2.6 生存情况 双周组无进展生存时间为10.4个月,单周组无进展生存时间为8.9个月.两组无进展生存时间相比,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.104, P = 0.078$).图1.

3 讨论

随着CRC普查工作开展,以及肿瘤标志物应用,CRC检出率得到明显提升,但部分患者确诊时已处于中晚期,其中约50%发生肝转移,丧失手术治疗时机,经转化治疗可促使部分患者获得手术机会,进而实现长期生存^[10,11].近年来,分子靶向治疗药物西妥昔单抗的临床应用是转移性CRC治疗领域一大热点,西妥昔单抗联合化疗已成为目前RAS野生型转移性CRC标准一线治疗策略,可促进患者缓解率及生存率明显提升^[12,13].西妥昔单抗常规给药方法为单周方案,即首次给予400 mg/m²,此后每周给予25 mg/m²,因西妥昔单抗具有较长半衰期与非线性药代动力学特点,有研究提出^[14],西妥昔单抗双周给药在药效学、药代动力学、安全性等方面同单周用药相似,是一种更为便捷的用药方案.目前,国内对于西妥昔单抗单周与双周用药方案的对比研究尚少,本研究收集了2018-07/2020-03在我院采用FOLFOX化疗方案治疗的RAS野生型CRC肝转移的74例患者作为研究对象进行分析发现,双周组疾病缓解率78.38%、生存质量改善有效率72.97%较单周组54.05%、48.65%高.因西妥昔单抗半衰期较长,故双周方案给药可达到同每周给药相似血浆浓度时间曲线下面积和最低血药浓度,西妥昔单抗作为人鼠嵌合IgG1单克隆抗体,可同表皮生长因子受体EGFR的胞外激酶特异性结合,进而阻断内源性配体介导的EGFR信号传导通路,诱导肿瘤凋亡^[15].K-ras基因是编码EGFR信号转导通路RAS蛋白的基因,在RAS野生型肿瘤中,该蛋白受到严格调控,而西妥昔单抗可有效阻断其下游信号传导,进而抑制RAS野生型CRC肝转移患者肿瘤细胞增殖、生长和诱导凋亡^[16].俞悦等^[17]研究发现,西妥昔单抗双周给药治疗KRAS/RAS野生型转移性CRC疗效确切,客观缓解率(76.3%)较单周组(54.8%)高,同本研究结果相似.

既往随机对照试验重点评价西妥昔单抗联合化疗为RAS野生型CRC患者带来的额外生存获益,对于分子靶向药物疗效预测的分子标志物研究报道较少.本研究尝试从分子标志物方面入手,对照性研究西妥昔单抗儋

州与双周方案对RAS野生型CRC患者分子标志物水平的影响.以往,临床通过糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等常规肿瘤标志物判定恶性肿瘤发展及治疗效果,应用价值已经大量临床试验证实,缺乏创新性. Pan等^[18]研究指出,miR-106b-5p具有调控肿瘤细胞生长、转化、侵袭、迁移等功能,在大肠癌等多种恶性肿瘤中呈高表达.PCAT-1位于染色体8q24,是发挥癌基因功能的一类长链非编码RNA,倪慧等^[19]研究发现,PCAT-1在CRC组织中表达水平显著升高.由本研究结果显示,经西妥昔单抗治疗的RAS野生型CRC肝转移患者,双周组miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量低于单周组,表明西妥昔单抗双周给药策略可有效抑制肿瘤细胞分泌产生循环lncRNA,调节miR-106b与其相关的靶基因表达,进而调控CRC细胞的增殖、侵袭、凋亡,但具体作用机制还需进一步深入探究.基质MMP是可降解细胞外基质的蛋白水解酶,能够促进癌细胞转移,而基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)对MMP产生拮抗作用,MMP-2、MMP-9表达与直肠癌病情进展、肿瘤浸润生长呈正相关^[20,21].本研究对RAS野生型CRC肝转移患者实施西妥昔单抗双周给药可显著减少基质金属蛋白酶表达活性,抑制间质细胞MMP-2、MMP-9合成及分泌,进而阻止CRC患者肿瘤远处转移和向周围组织侵袭,为RAS野生型CRC肝转移患者争取获取手术机会.此外,双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率较单周组高,虽经对症处理后均好转,未影响治疗,但临床应用过程中针对合并多种基础疾病、营养状况差、高龄等机能状况低下的RAS野生型CRC肝转移患者,还需谨慎选择治疗方案,以减少不良反应发生率.

4 结论

总之,与每周给药相比,西妥昔单抗双周给药可为患者提供更高的疾病缓解率和生存获益,虽然这一治疗策略目前未被视为常规手段,但随着新证据出现和治疗优势人群筛选更加精准化,该策略可为合适的RAS野生型CRC肝转移患者争取更多治疗机会,以带来更多生存获益.

文章亮点

实验背景

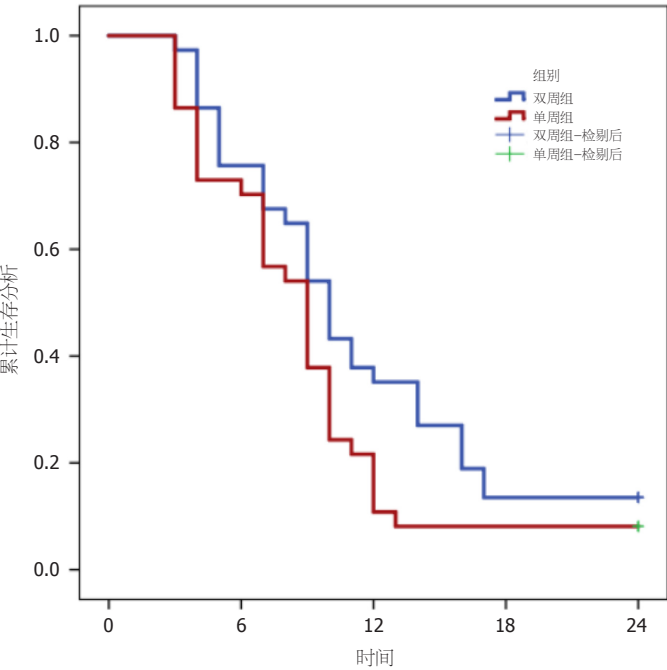
美国NCCN指南中对RAS野生型晚期结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者一线推荐使用西妥昔单抗联合化疗,标准用法为西妥昔单抗每周给药,但临床实践过程中发现,单周治疗需反复多次住院,一定程度上增加患者时间、

表 1 两组一般资料比较

项目	双周组(<i>n</i> = 37)	单周组(<i>n</i> = 37)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	41–68(54.68 ± 5.94)	43–69(56.80 ± 5.11)	1.646	0.104
体质量(kg)	43–77(60.25 ± 7.12)	45–76(62.03 ± 6.59)	0.138	0.891
性别(男/女)	20/17	16/21	0.866	0.352
肝转移灶数目(个)				
1	6(16.22)	7(18.92)	0.359	0.720
2–4	21(56.76)	17(45.95)		
> 4	10(27.02)	13(35.14)		
分化程度				
高分化	8(21.62)	11(29.73)	0.637	0.425
中低分化	29(78.38)	26(70.27)		
肿瘤直径(cm)				
< 3	23(62.16)	19(51.35)	0.881	0.348
≥ 3	14(37.84)	18(48.65)		
病变部位				
结肠	15(40.54)	20(54.05)	1.355	0.244
直肠	22(59.46)	17(45.95)		

表 2 两组疾病缓解率对比(*n*(%))

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	疾病进展	缓解率
双周组	37	1(2.70)	28(75.68)	6(16.22)	2(5.41)	29(78.38)
单周组	37	0(0.00)	20(54.05)	14(37.84)	3(8.11)	20(54.05)
<i>χ²</i>						4.893
<i>P</i>						0.027



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.204 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 单周组与双周组生存分析.

表 3 两组不良反应发生率对比[n(%)]

不良反应	双周组(n = 37)			单周组(n = 37)			χ^2	P
	I-II级	III-IV级	合计	I-II级	III-IV级	合计		
白细胞和/或中性粒细胞减少	24	4	28(75.68)	17	2	19(51.35)	4.723	0.030
血小板减少	16	3	19(51.35)	11	6	17(45.95)	0.216	0.642
恶心、呕吐	23	1	24(64.86)	23	1	24(64.86)	0.000	1.000
腹泻	2	1	3(8.11)	2	2	4(10.81)	0.000	1.000
肝功能异常	7	0	7(18.92)	4	1	5(13.52)	0.099	0.753
食欲不振	23	1	24(64.86)	22	1	23(62.16)	0.058	0.809
神经毒性	9	2	11(29.73)	9	0	9(24.32)	0.274	0.601
手足综合征	4	2	6(16.22)	4	0	4(10.81)	0.463	0.497
口腔黏膜炎	12	1	13(35.14)	5	0	5(13.51)	4.698	0.030
甲沟炎	3	1	4(10.81)	4	2	6(16.22)	0.463	0.497
痤疮样皮疹	23	7	31(83.78)	20	2	22(59.46)	5.385	0.020

表 4 两组治疗前后MMPs表达对比(mean ± SD)

组别	例数	MMP-2		MMP-9		TIMP-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双周组	37	1.07 ± 0.31	0.38 ± 0.09 ^a	1.12 ± 0.32	0.40 ± 0.12 ^a	1.04 ± 0.25	1.56 ± 0.17 ^a
单周组	37	1.10 ± 0.35	0.56 ± 0.12 ^a	1.15 ± 0.34	0.62 ± 0.15 ^a	1.07 ± 0.32	1.34 ± 0.13 ^a
t		0.390	7.299	0.391	6.966	0.449	6.253
P		0.697	<0.001	0.697	<0.001	0.655	<0.001

与同组治疗前或治疗后比较, ^aP < 0.05. MMP: 基质金属蛋白酶; TIMP: 基质金属蛋白酶组织抑制因子。

表 5 两组治疗前后miR-106b-5p、PCAT-1表达对比(mean ± SD)

组别	例数	miR-106b-5p		PCAT-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双周组	37	3.92 ± 1.13	1.12 ± 0.34 ^a	2.17 ± 0.65	0.61 ± 0.12 ^a
单周组	37	3.89 ± 1.05	1.67 ± 0.42 ^a	2.15 ± 0.70	0.94 ± 0.27 ^a
t		0.118	6.191	0.127	6.794
P		0.906	<0.001	0.699	<0.001

与同组治疗前比较, ^aP < 0.05. PCAT-1: 前列腺癌相关非编码RNA转录物1。

表 6 两组生存质量改善情况对比[n(%)]

组别	例数	提高	稳定	下降	改善率
双周组	37	9(24.32)	18(48.65)	10(27.03)	27(72.97)
单周组	37	7(18.92)	11(29.73)	19(51.35)	18(48.65)
χ^2					4.593
P					0.032

经济成本。

直肠癌肝转移患者中的应用价值及安全性。

实验动机

探寻西妥昔单抗单周给药和双周给药在RAS野生型结

实验目标

找出西妥昔单抗单周给药和双周给药策略对RAS野

生型CRC肝转移患者缓解率及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、miR-106b-5p、前列腺癌相关非编码RNA转录物1(PCAT-1)、不良反应的影响。

实验方法

单周组首次予以400 mg/m²西妥昔单抗,静脉滴注120 min,后续每周予以250 mg/m²西妥昔单抗,1周/次;双周组予以500 mg/m²西妥昔单抗治疗,每2周重复。

实验结果

双周组疾病缓解率高于单周组($P<0.05$);双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率均高于单周组($P<0.05$);双周组MMP-2、MMP-9相对表达量均较单周组显著下降,基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)表达量较单周组明显升高($P<0.05$);单周组与双周组的miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量均较治疗前显著下降,且双周组下降幅度更大($P<0.05$);双周组生存质量改善有效效率高与单周组($P<0.05$);两组无进展生存时间相比,差异无统计学意义。

实验结论

西妥昔单抗双周给药治疗RAS野生型CRC肝转移患者缓解率、生存质量改善情况优于每周给药,但会增加患者不良反应发生率,实际可根据患者耐受情况选择治疗方案。

展望前景

虽然西妥昔单抗双周给药策略目前未被视为常规手段,但随着新证据出现和治疗优势人群筛选更加精准化,该策略可为合适的RAS野生型CRC肝转移患者争取更多治疗机会,以带来更多生存获益。

5 参考文献

- 1 Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1745-1755 [PMID: 2685534 DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1745]
- 2 赵之明, 谭向龙, 刘荣. 结直肠癌同步肝转移的治疗现状及研究进展. *中华胃肠外科杂志* 2020; 23: 619-622 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200331-00176]
- 3 高炜, 黄莎, 杨建伟, 林锦源, 吴光峰, 黄凤. RAS野生型转移性结直肠癌化疗联合贝伐单抗快速进展后二线联合西妥昔单抗对比贝伐单抗疗效临床研究. *中外医疗* 2019; 38: 1-5 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2019.28.001]
- 4 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffer S, Hunt S, Kamel A, Kiriluk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Gurski L, Freedman-

- Cass DA. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 874-901 [PMID: 30006429 DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061]
- 5 Kotake M, Aoyama T, Munemoto Y, Doden K, Kataoka M, Kobayashi K, Nishimura G, Fujita H, Nakamura K, Takehara A, Tanaka C, Sakamoto J, Nagata N, Oba K, Kondo K. Multicenter phase II study of infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin, plus biweekly cetuximab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CELINE trial). *Oncol Lett* 2017; 13: 747-753 [PMID: 28356954 DOI: 10.3892/ol.2016.5505]
- 6 Hazama S, Maeda H, Iwamoto S, Kim HM, Takemoto H, Kobayashi K, Sakamoto J, Nagata N, Oba K, Mishima H. A Phase II Study of XELOX and Cetuximab as First-Line Therapy in Patients With KRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer (FLEET2 Study). *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 329-336 [PMID: 27507128 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.07.003]
- 7 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2013). *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 780-788 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.08.020]
- 8 闫立辉, 盛春晓, 苏海刚, 杨宇, 徐野, 佟欣宇, 曲丹. 华蟾素胶囊联合奥沙利铂+卡培他滨治疗晚期胃癌的效果及对患者免疫功能的影响. *实用癌症杂志* 2019; 34: 821-824 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.05.037]
- 9 吴进. 胸腔镜辅助内固定术对比传统手术治疗肋骨骨折的效果及白细胞介素、KPS评分观察. *中国实用医药* 2019; 14: 58-60 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.09.032]
- 10 Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 13-25 [PMID: 30465238 DOI: 10.1007/s00384-018-3202-8]
- 11 张政, 李鹏, 张澍田. 中国结直肠癌筛查的研究历史现状与展望. *中国实用内科学杂志* 2018; 38: 777-779 [DOI: 10.19538/j.cnk12018090101]
- 12 王哲, 孙玉秀, 李皓静, 秦宝丽. 西妥昔单抗联合化疗与单纯化疗治疗k-ras野生型晚期结直肠癌临床观察. *肿瘤学杂志* 2017; 23: 45-48 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B009]
- 13 黄博杰. 西妥昔单抗联合化疗治疗Ras及Braf基因野生型的晚期左右半结肠癌的疗效对比. 青岛大学 2020
- 14 Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, Busico A, Pietrantonio F, Danesi R, Aprile G, Tamburini E, Barone C, Masi G, Pantano F, Pucci F, Corsi DC, Pella N, Bergamo F, Rofi E, Barbara C, Falcone A, Santini D. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 343-350 [PMID: 30476968 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5080]
- 15 吴佳, 周嘉梁. 西妥昔单抗在转移性结直肠癌一线治疗后的后续应用研究进展. *中国癌症杂志* 2020; 30: 70-75 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.008]
- 16 钟丽萍, 李丹, 朱丽珍, 房雪峰, 肖乾, 丁克峰, 袁璞. 西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者预后列线图预测模型研究. *中华胃肠外科杂志* 2020; 23: 701-708 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20190621-00250]
- 17 俞悦, 张雯, 孙永琨, 杨林, 崔成旭, 曾益新, 周爱萍. 比较西妥昔单抗双周与每周方案联合FOLFOX/XELOX一线治疗KRAS/RAS野生型转移性结直肠癌的回顾性研究. *中国肿瘤临床* 2018; 45: 1210-1214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.23.105]
- 18 Pan M, Chen Q, Lu Y, Wei F, Chen C, Tang G, Huang H. MiR-106b-5p regulates the migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting FAT4. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 33063118 DOI: 10.1042/BSR20200098]
- 19 倪慧, 申娟娟, 鞠少卿. 结直肠癌患者血清PCAT-1的表达及其意义. *中华检验医学杂志* 2018; 41: 514-518 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.07.007]
- 20 朱长龙, 王晓琼, 何常. 结直肠癌中HIF-1 α , CD147和MMP-9表达与临床病理特征的关系. *贵州医科大学学报* 2020; 45: 100-105



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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

十二指肠、直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤2例报告

黄文鹏, 李莉明, 高剑波

黄文鹏, 李莉明, 高剑波, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

黄文鹏, 在读硕士研究生, 研究方向为消化系统影像诊断.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81971615.

作者贡献分布: 本论文写作由黄文鹏完成; 图像由李莉明提供; 图像分析和论文内容审查由高剑波完成.

通讯作者: 高剑波, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科. cjr.gaojianbo@vip.163.com

收稿日期: 2021-12-17

修回日期: 2022-01-17

接受日期: 2022-02-22

在线出版日期: 2022-02-28

Desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum: Report of two cases

Wen-Peng Huang, Li-Ming Li, Jian-Bo Gao

Wen-Peng Huang, Li-Ming Li, Jian-Bo Gao, Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81971615.

Corresponding author: Jian-Bo Gao, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1 East Jianshe Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2021-12-17

Revised: 2022-01-17

Accepted: 2022-02-22

Published online: 2022-02-28

Abstract

BACKGROUND

Primary desmoplastic small round cell tumor of the

duodenum and rectum is rare, with rapid progression and strong infiltration. At present, there is no standard treatment scheme for this disease, and the prognosis is poor. The diagnosis depends on pathology and immunohistochemistry.

CASE SUMMARY

The clinical manifestation of Case 1 was abdominal pain, which was misdiagnosed as duodenal cancer. The final diagnosis was made by postoperative pathology. Multiple metastases still occurred after surgical resection and chemotherapy. The clinical manifestation of Case 2 was constipation. It was misdiagnosed as rectal cancer and surgical resection was performed. The final diagnosis was made by postoperative pathology.

CONCLUSION

Analyzing the clinical, imaging, and pathological features of desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum is conducive to more comprehensive understanding of atypical intestinal space occupying lesions and early diagnosis, early evaluation, and early treatment of the disease.

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

Key Words: Duodenum; Rectum; Malignant; Desmoplastic small round cell tumor; Diagnostic imaging

Citation: Huang WP, Li LM, Gao JB. Desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum: Report of two cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(4): 212-216

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/212.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.212>

摘要

背景

原发于十二指肠和直肠的促结缔组织增生性小圆细

胞肿瘤临床罕见, 病变发展快, 浸润性强, 目前尚无标准治疗方案, 预后较差, 确诊需依靠病理及免疫组化。

病例简介

本文病例1临床表现为腹痛, 曾被误诊为十二直肠癌, 术后病理最终确诊, 给予手术切除和化疗后仍出现体内多发转移。本文病例2临床表现为便秘, 曾被误诊为直肠癌, 给予手术切除, 术后病理最终确诊。

结论

通过分析结直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床特点、影像表现及病理特征, 有利于对肠道不典型占位性病变的更全面思考, 综合考虑诊断, 尽早评估病情, 尽早治疗, 同时可以让临床医生更全面地了解此病。

关键词: 十二指肠; 直肠; 恶性; 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤; 诊断显像

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

核心提要: 收集郑州大学第一附属医院2例分别原发于十二指肠和直肠的促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤患者的临床资料, 总结其临床、病理与影像特征, 让临床医生更全面地了解此病。

文献来源: 黄文鹏, 李莉明, 高剑波. 十二指肠、直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤2例报告. 世界华人消化杂志 2022; 30(4): 212-216

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/212.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i4.212>

0 引言

促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor, DSRCT) 是一种高度侵袭性恶性软组织肿瘤, 多发生于男性儿童和青少年的腹、盆腔, 位于结直肠更为罕见, 国内外鲜有报道。本文报道2例原发于十二指肠和直肠处的DSRCT, 介绍其诊疗经过及影像学表现, 以期对临床诊治提供帮助。

1 病例简介

1.1 病例一 患者男, 22岁, 因“腹痛2天”于2018-02-19至郑州大学第一附属医院急诊外科就诊。患者2天前无明显诱因出现腹痛, 右上腹为著, 呈持续性钝痛, 伴恶心、干呕, 合并发热, 最高体温39℃; 既往乙肝病史, 青霉素过敏史, 无家族性遗传病史。自发病以来精神、食欲、睡眠欠佳, 大便未排, 小便正常, 体重无明显变化。体格检查: 腹稍膨隆, 腹肌紧, 腹部压痛、反跳痛, 以右上腹为著, 未触及明显包块, 肠鸣音2次/分, 无过水声。

实验室检查: 白细胞计数 $14.20 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $12.43 \times 10^9/L$, 单核细胞计数 $0.78 \times 10^9/L$, D-二聚体 0.94 mg/L , 乙肝病毒DNA 8.41×10^2 , 肿瘤异常蛋白凝聚物面积 $147.77 \mu\text{m}^2$, 肿瘤标志物未见明显异常。

腹部CT检查: 十二指肠球部见不规则软组织密度影, 密度不均匀, 边界不清, 平扫CT值约35 HU(图1A), 最大截面约 $6.3 \text{ cm} \times 5.4 \text{ cm}$, 增强扫描后动脉期CT值约54 HU(图1B), 静脉期CT值约58 HU(图1C), 内见囊变坏死(CT值约13 HU), 增强呈不均匀轻度持续性强化, 病变与胃幽门和十二指肠降部分界不清, 周围见少许积液(图1D)。腹腔内脂肪间隙模糊, 邻近网膜呈污垢样改变并腹膜局限性增厚, 腹膜后见增大淋巴结。

1.2 病例二 患者男, 38岁, 因“间断性便秘3月余”于2020-09-04至郑州大学第一附属医院结直肠肛门外科就诊。患者3月前无明显诱因出现便秘、排便困难; 既往体健, 阿莫西林过敏史, 无家族性遗传病史。自发病来精神、食欲、睡眠、大小便正常, 体重无明显变化。体格检查: 肛诊(KC位)未见明显异常。实验室检查: 肿瘤标志物未见明显异常。

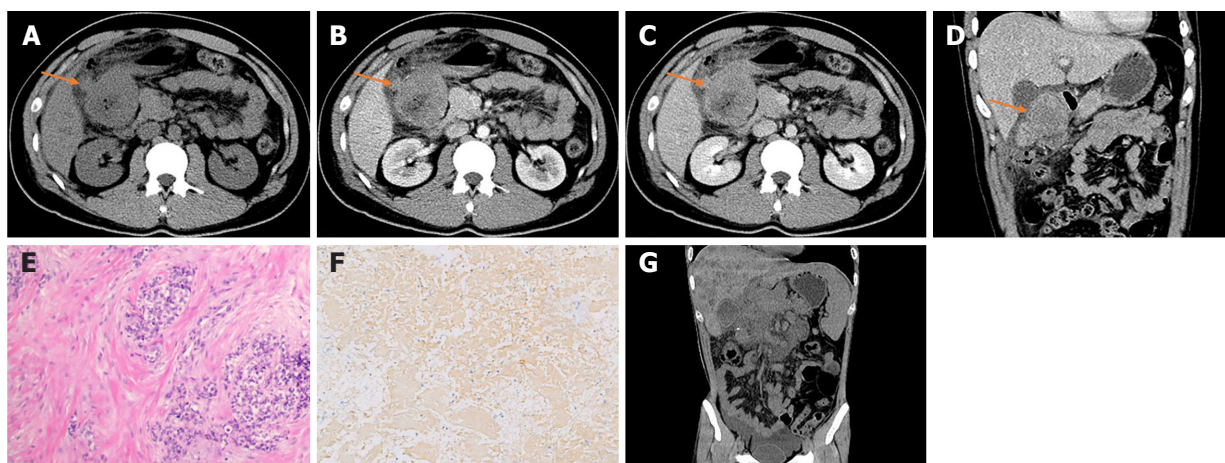
CT检查: 直肠壁不均匀增厚, 厚度约3.8 cm, 累及肠管长度约7.6 cm, 平扫CT值约47 HU(图2A), 增强扫描后动脉期CT值约74 HU(图2B), 静脉期CT值约75 HU, 呈不均匀中度持续性强化; 盆腔见多发团块状软组织影, 部分内见钙化, 局部与直肠壁分界不清(图2C), 最大截面约 $5.4 \text{ cm} \times 4.5 \text{ cm}$, 增强呈不均匀轻度强化。MRI检查: 直肠病灶在 T_1WI 上呈等信号(图2D), T_2WI 上呈混杂稍高信号(图2E), DWI 上呈混杂高信号(图2F), 静脉注入 $Gd-DTPA$ 后, 病灶呈不均匀明显强化(图2G), 盆腔内多发病灶与直肠病灶信号相似。电子肠镜检查: 直肠隆起性病变(图2H)。

2 最终诊断

2例患者结合形态学和免疫组化, 最终病理诊断符合促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor, DSRCT)。

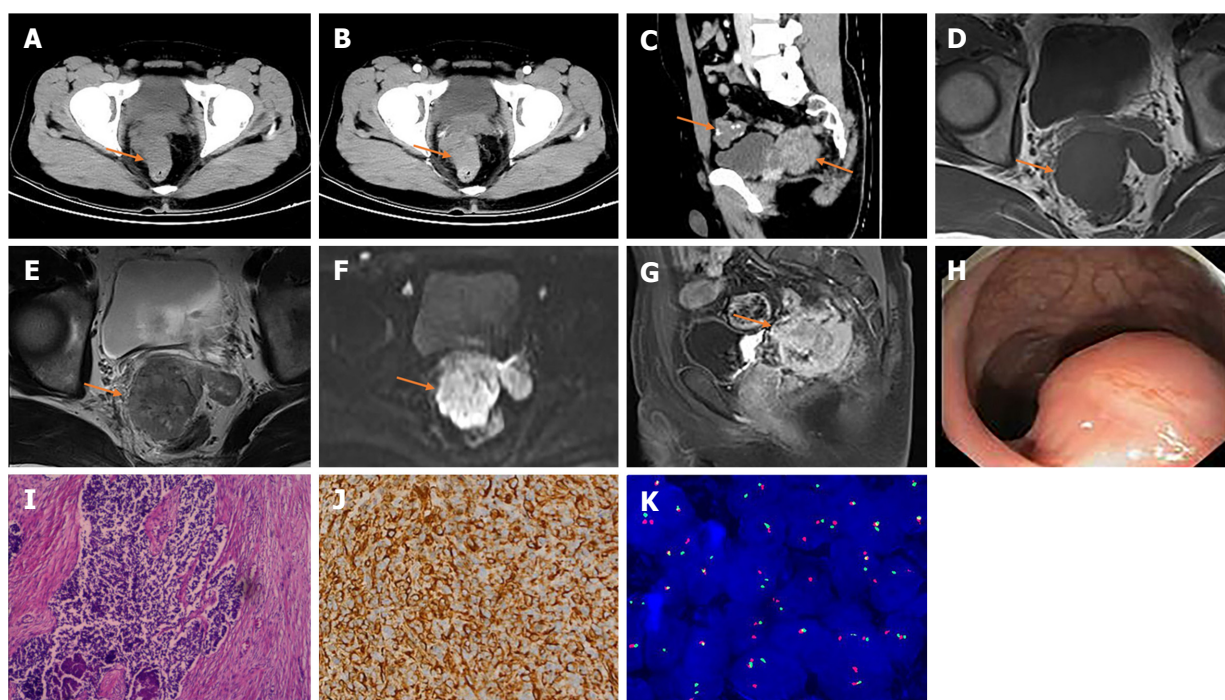
3 治疗

患者1全麻后行剖腹探查术, 术中见腹腔内大量淡黄色恶臭脓液, 吸净积液后见大网膜被覆脓苔, 水肿并黏连成团, 于十二指肠球部见大小约 $10 \text{ cm} \times 8 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$ 质硬肿块, 无活动度, 外侵明显, 上方侵及胃幽门部, 向下包绕十二指肠降部并侵犯横结肠系膜, 向左包绕胰头。十二指肠降部下段见肿块破溃, 形成瘘道, 见消化液流出, 尝试缝合破口因组织高度水肿质脆而失败, 切除部分外侵肿瘤快速送病理, 探查肝、脾、小肠、结肠未



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.212 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 患者男, 22岁, 十二指肠DSRCT图像(箭示肿物). A: CT平扫轴位示十二指肠球部不均匀软组织密度肿块, 平扫CT值约35 HU; B: 动脉期轴位示病灶内见囊变坏死, CT值约54 HU; C: 静脉期轴位示病灶CT值约58 HU, 呈不均匀轻度持续性强化; D: 静脉期冠状位示病变与胃幽门和十二指肠降部分界不清, 周围见少许积液, 腹腔内脂肪间隙模糊, 邻近网膜呈污垢样改变并腹膜局限性增厚; E: 光镜下小圆形细胞致密排列, 核小、深染, 核分裂象易见, 见不同程度的坏死, 周围纤维结缔组织明显增生, 伴炎细胞浸润, 肿瘤组织穿透浆膜(HE $\times 100$); F: 免疫组化CD34阳性表达(Envision $\times 100$); G: CT复查示肝内弥漫性结节状转移灶, 病灶周围、腹膜后、髂血管旁、腹腔系膜间隙多发肿大淋巴结、腹、盆腔内多发渗出积液。



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.212 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 患者男, 38岁, 直肠DSRCT图像(箭示肿物). A: CT平扫轴位示直肠壁不均匀增厚, 厚度约3.8 cm, 累及肠管长度约7.6 cm, 平扫CT值约47 HU; B: CT动脉期轴位示病灶CT值约74 HU, 呈不均匀中度持续性强化; C: 静脉期冠状位示盆腔软组织肿块, 内见钙化, 局部与直肠壁分界不清, 不均匀轻度强化; D: MRI检查直肠病灶在T1WI上呈等信号; E: 病灶在T2WI上呈混杂稍高信号; F: 病灶在DWI上呈混杂高信号; G: 矢状位增强MRI图像示病灶呈不均匀明显强化; H: 电子肠镜图像示直肠隆起性病变; I: 光镜下见小圆形细胞实性巢状排列, 核仁不清, 周围围绕显著增生的致密纤维结缔组织, 伴有透明样变性(HE $\times 100$); J: 免疫组化Vimentin阳性表达(Envision $\times 100$); K: 荧光免疫杂交检测计数100个肿瘤细胞, 阳性细胞数为52%, 根据判读标准, 本病例发生Ewsr1基因断裂。

见明显异常,依据上述探查行“胃肠Roux-en-Y吻合术+十二指肠置管肠减压术”。

患者2全麻后行腹腔镜直肠恶性肿瘤根治术+左侧侧方淋巴结清扫术+腹腔转移瘤切除术,术中见直肠来源巨大肿块,切面灰黄,质中,边界不清,大小约7.1 cm×5.3 cm×4.8 cm,肉眼观侵及外膜层,腹腔内大量淡黄色清亮腹水,大网膜见大小约3 cm×3 cm肿块,盆壁、腹壁、余大网膜见散在苍白结节,考虑直肠恶性肿瘤腹盆腔广泛转移。

4 结果和随访

患者1术后病理组织学检查:光学显微镜下见小圆形细胞致密排列,核小,深染,核分裂象易见,内有不同程度的坏死,周围见明显增生纤维结缔组织,伴炎细胞浸润,肿瘤组织穿透浆膜(图1E);免疫组化检测:Desmin(核旁+),SDHA(+),SDHB(+),CD34(血管+)(图1F),CD117(部分弱+),Ki-67(15%+)。术后40天后排除化疗禁忌行“环磷酰胺+阿霉素+长春新碱”方案化疗6周期,口服安罗替尼靶向治疗,期间规律随访,2019-05,CT复查示肿块较前增大,腹膜后、网膜后多发肿大淋巴结较前增大、增多,改行“依托泊苷+异环磷酰胺”方案化疗3周期,2019-08改行“多西他赛+顺铂”化疗方案2周期,口服阿帕替尼靶向治疗。2019-09行CT引导下肿瘤射频消融术+放射性粒子植入术,12月CT复查示肝内弥漫性结节状转移灶,肿块较前增大,内见多发高密度粒子,病灶周围、腹膜后、髂血管旁、腹腔系膜间隙多发淋巴结较前增大,腹、盆腔内多发渗出积液(图1G)。目前仍在随访中。

患者2术后病理组织学检查:光学显微镜下小圆形细胞实性巢状排列,核分裂象可见,核仁不清,周围围绕显著增生的致密纤维结缔组织,伴有透明样变性(图2I);腹壁结节、大网膜、小肠系膜结节均见肿瘤累及,清扫出15枚淋巴结未见肿瘤累及。免疫组化检测:AE1/AE3(+),CK8/18(+),CD56(灶+),Desmin(+),Vimentin(+)(图2J),CAM5.2(+),CD99(+),Ki-67(50%+);荧光免疫杂交检测:计数100个肿瘤细胞,阳性细胞数为52%,根据判读标准,本病例发生Ewsr1基因断裂(图2K)。目前仍在随访中。

5 讨论

DSRCT于1989年由Gerald和Rosail首次报道^[1],年发病率约为0.2/100万-0.5/100万^[2],是一种高度侵袭性恶性软组织肿瘤,多发生于男性儿童和青少年,也有老人和年轻女性的报道^[3-6]。发病部位多见于腹、盆腔,常发生远处转移,如肺、肝转移等,其他罕见部位包括胸膜、睾丸旁、后颅窝、卵巢、子宫、腮腺、肺、鼻腔等^[6,7]。原发

于十二指肠和直肠处更为罕见,本文2例出现腹膜及网膜播散,发生实质性脏器和淋巴结的转移。DSRCT临床表现、实验室检查不典型,与发病部位产生局部症状有关,本例表现为腹痛和便秘,文献报道可伴有消瘦、发热、贫血等恶病质表现及肠梗阻表现^[8]。

既往研究认为DSRCT起源于原始间皮细胞或具有多潜能分化的原始间叶细胞和中胚叶母细胞^[9],2020年WHO软组织肿瘤分类中将其分为起源未定肿瘤类别。DSRCT病理特征典型,镜下表现为硬化性纤维结缔组织间质大量增生,包绕并分割上皮样小圆细胞巢,小圆细胞组织起源未定,巢状或梁索状排列紧密,核圆形,深染,不同区域肿瘤和间质的比例不同^[7,10-11]。免疫组化具有多种阳性表达,上皮源性、神经源性及间叶源性标志物如单克隆抗体AE1/AE3、波形蛋白、NSE和Desmin核旁往往呈强阳性表达^[6,12],本文2例免疫组织化学具有多向分化的特点,与文献报道相符。DSRCT组织学上需与胚胎性或腺泡状横纹肌肉瘤、原始神经外胚层肿瘤、小细胞型神经母细胞和淋巴瘤等其他恶性小细胞肿瘤鉴别;本例发生于十二指肠及直肠,还需与肠道恶性肿瘤相鉴别。

关于肠道DSRCT的影像表现报道罕见,本文2例病灶较大,呈实性,边界不清,形态不规则,平扫密度略低于肌肉,可见坏死、钙化,病变发展快,浸润性强,检查时已出现周围脏器侵犯,腹、盆腔种植转移,恶性腹水等征象。DSRCT病理表现为大量基质反应和新生血管形成^[5],本文2例增强为不均匀轻中度强化,内见低密度坏死,可能与肿瘤生长过快、血管坏死以及纤维结缔组织显著增生有关。病例2在T₁WI上呈等信号,T₂WI上呈混杂稍高信号,Gd-DTPA增强效果更佳,呈明显强化。CT是DSRCT术前的主要检查手段,术前单纯依靠影像学检查虽不能明确性质,但可反映病变的范围和形态大小,有助于提示临床分期,在评估DSRCT远处转移情况等方面,尤其是对腹膜、网膜及肠系膜转移灶的术前探查中具有优势,对手术方案的制定及治疗效果的判断有一定的临床意义,但确诊仍需依靠病理及免疫组化。

DSRCT目前尚无标准治疗方案,由于其高度侵袭性,病情发展迅速,临床就诊时常已多发转移。治疗策略包括最大限度减瘤术、高强度全身化疗、靶向治疗、腹腔热化疗及局部放疗等多模式治疗方式^[5,13]。发生于肠道常因弥漫浸润生长、腹腔多发转移而治疗效果欠佳,总体预后较差,持久的缓解率较低^[10]。本文病例1经过放射性粒子植入术、化疗、靶向治疗,仍出现远处转移,预后差,病例2手术切除后仍在随访中,术后进行相关随访和复查是必要的。Hayes-Jordan等^[14]研究认为无腹腔外转移的DSRCT患者中,完全切除或接近完全切除的患者

中位生存期为31.4个月, 术后残留病灶>2.5 cm患者的中位生存期为7.1个月, 因此早期发现, 尽早治疗, 争取最大限度减瘤手术是延长DSRCT患者生存率的关键^[5]。目前有文献报道DSRCT患者对抗血管及阻断血小板衍生长因子受体的靶向药物如安罗替尼、帕唑帕尼耐受性较好^[13,15,16]。由于DSRCT发病罕见, 尚需更多的临床研究探索最优治疗策略。

7 结论

综上所述, 通过分析结直肠DSRCT的临床特点、影像表现及病理特征, 认识与学习来源于结直肠的DSRCT, 有利于对肠道不典型占位性病变的更全面思考, 综合考虑诊断, 尽早评估病情, 尽早治疗, 同时可以让影像科医生更全面了解此病。

8 参考文献

- 1 Gerald WL, Rosai J. Case 2. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 177-183 [PMID: 2473463 DOI: 10.3109/15513818909022347]
- 2 Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and outcomes of desmoplastic small round cell tumor: results from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Cancer Epidemiol* 2014; 2014: 680126 [PMID: 25431592 DOI: 10.1155/2014/680126]
- 3 Bulbul A, Fahy BN, Xiu J, Rashad S, Mustafa A, Husain H, Hayes-Jordan A. Desmoplastic Small Round Blue Cell Tumor: A Review of Treatment and Potential Therapeutic Genomic Alterations. *Sarcoma* 2017; 2017: 1278268 [PMID: 29225486 DOI: 10.1155/2017/1278268]
- 4 韩晓兵, 张乾营, 阿浣. MRI诊断左小腿促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤一例. *磁共振成像* 2017; 8: 534-535 [DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.07.011]
- 5 陈火光, 王鸿彪, 林英城. 促结缔组织增生性小圆细胞瘤诊疗进展. *国际肿瘤学杂志* 2018; 45: 379-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.06.015]
- 6 胡春燕, 王纾宜. 鼻腔鼻窦促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的

临床病理特征: 1例新发病例及2例文献复习. *复旦学报(医学版)* 2017; 44: 87-92

- 7 王玲玲, 姬忠贺, 高颖, 昌红, 周全, 孙萍萍, 张颖, 李雁. 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床病理特征分析. *中国肿瘤临床* 2020; 47: 72-76 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.02.388]
- 8 Shen XZ, Zhao JG, Wu JJ, Liu F. Clinical and computed tomography features of adult abdominopelvic desmoplastic small round cell tumor. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5157-5164 [PMID: 24803835 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5157]
- 9 林晓强, 韩涛, 景梦园, 邓靓娜, 张斌, 周俊林. 胸膜结缔组织增生性小圆细胞肿瘤1例. *中国医学影像技术* 2021; 37: 634 [DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.04.041]
- 10 唐京京, 汤静燕, 潘慈, 高怡瑾, 韩亚丽, 胡文婷, 张婧, 周敏, 殷敏智. 儿童促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤8例并文献复习. *中华实用儿科临床杂志* 2021; 36: 1108-1110 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200220-00208]
- 11 张俊, 郑建明, 潘心宇. 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床病理分析. *临床医药文献电子杂志* 2018; 5: 113-114 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.01.063]
- 12 郭修玉, 付浩, 郭威, 孙龙, 吴华, 陈皓望. 精索促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤18F-FDG PET/CT显像一例. *中华核医学与分子影像杂志* 2018; 38: 695-696 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.10.013]
- 13 申锋, 庄荣源, 郭曦, 冯艺, 周宇红. 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床多学科综合诊治. *中国临床医学* 2019; 26: 364-368 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190053]
- 14 Hayes-Jordan A, Green H, Lin H, Owusu-Agyemang P, Mejia R, Okhuysen-Cawley R, Cortes J, Fitzgerald NE, McAleer MF, Herzog C, Huh WW, Anderson P. Cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1726-1732 [PMID: 25564159 DOI: 10.1245/s10434-014-4289-y]
- 15 Chen HM, Feng G. Use of anlotinib in intra-abdominal desmoplastic small round cell tumors: a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 57-61 [PMID: 30588030 DOI: 10.2147/OTT.S190333]
- 16 Menegaz BA, Cuglievan B, Benson J, Camacho P, Lamhamedi-Cherradi SE, Leung CH, Warneke CL, Huh W, Subbiah V, Benjamin RS, Patel S, Daw N, Hayes-Jordan A, Ludwig JA. Clinical Activity of Pazopanib in Patients with Advanced Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Oncologist* 2018; 23: 360-366 [PMID: 29212731 DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0408]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 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应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

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

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字。摘要包括背景、目的、方法、结果和结论。背景应简要阐述研究的基本原理和设想。目的应阐明研究所

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

