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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 3 月 28 日　　第 30 卷　　第 6 期　　(Volume 30 Number 6)



6/2022

《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.

ISSN 1009-3079

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年三月二十八日 第三十卷 第六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年3月28日 第30卷 第6期 (总第698期)

述评

255 NF-κB相关信号通路在胃炎-癌疾病链中的作用机制
谢咚, 孙明瑜

临床研究

260 PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨
杨益, 朱丽芳, 曾庆亮
268 微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达及临床意义
徐镇钱, 赵嗣钰

文献综述

274 长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用
王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌

临床实践

280 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测因子研究
范红星, 肖正武
287 轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性
陈国琴, 王丽丽

消　　息

267　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
279　《世界华人消化杂志》参考文献要求
294　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

郭津生, 复旦大学附属中山医院消化科主任医师, 研究生导师. 主要从事肝纤维化及肝硬化的基础与临床研究, 包括慢性肝病肝硬化与肝癌发生风险相关宿主遗传因素研究, 以及肝脏炎症、纤维化与免疫微环境对肿瘤发生的影响机制等内容. 上海市中西医结合器官纤维化学组副主任委员、美国肝病学会会士、亚太肝病学会会员. 国内外核心期刊发表论著一百余篇, 参加近二十余部肝病相关专著的撰写. 曾获亚太肝病年会青年研究者奖、中山医院十大优秀青年、复旦大学世纪之星等荣誉; 作为肝纤维化研究课题的主要完成人获教育部科技进步奖、中华医学科技奖、上海市医学奖、上海市科技进步奖等五项. 主持国家自然科学基金重大研究计划培育项目及面上项目、上海市浦江人才计划、复旦大学青年基金等研究资助课题.

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 2022-03-28
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《超星期刊域出版平台(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.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 6 March 28, 2022

EDITORIAL

255 Mechanism of action of NF-κB related cell signaling pathways in progression of gastritis to carcinoma
Xie D, Sun MY

CLINICAL RESEARCH

260 Efficacy of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in predicting early recurrence of colorectal cancer after total mesorectal resection
Yang Y, Zhu LF, Zeng QL

268 Clinical significance of expression of microRNA-151a-3p and Notch2 in colon cancer
Xu ZQ, Zhao SY

REVIEW

274 Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer
Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB

CLINICAL PRACTICE

280 Predictors of rebleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding
Fan HX, Xiao ZW

287 Distribution of intestinal flora in children with rotavirus enteritis and its correlation with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity
Chen GQ, Wang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 6 March 28, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, No. 180 Feng Lin Road, Shanghai 200032, China. guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 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: wcjd@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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): 255-259

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.255

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

述评 EDITORIAL

NF-κB相关信号通路在胃炎-癌疾病链中的作用机制

谢 咚, 孙明瑜

谢咚, 孙明瑜, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海中医药大学 上海市 201203

谢咚, 在读博士研究生, 主要从事中医药防治消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家中医药管理局第四批中医优才项目, No. 2017-124; 上海市科技创新行动计划, No. 19401972300; 山东省2021年重点研发计划(重大科技创新工程), No. 2021CXGC010509; 国家中医药管理局中医肝胆病重点学科、慢性肝病虚损重点研究室和上海市中医临床重点实验室, No. 20DZ2272200.

作者贡献分布: 本综述由谢咚和孙明瑜选题构思; 谢咚撰写; 孙明瑜审校.

通讯作者: 孙明瑜, 教授, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所.
mysun248@hotmail.com

收稿日期: 2022-01-10
修回日期: 2022-02-28
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Mechanism of action of NF-κB related cell signaling pathways in progression of gastritis to carcinoma

Dong Xie, Ming-Yu Sun

Dong Xie, Ming-Yu Sun, Shuguang Hospital, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Ministry of Education), Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: The Fourth Batch of Chinese Medicine (Basic) Talents of The State Administration of TCM, No. 2017-124; Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan, No. 19401972300; Shandong Province Key R&D Program (Major Science and Technology Innovation Project), No. 2021CXGC010509; Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine), Ministry of Education, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, No. 20DZ2272200.

Corresponding author: Ming-Yu Sun, Professor, Doctoral Supervisor, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, No. 528 Zhangheng Road, Pudong New Area, Shanghai 201203, China. mysun248@hotmail.com

Received: 2022-01-10
Revised: 2022-02-28
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is a major global public health problem. The evolvement pattern of "superficial gastritis-chronic atrophic gastritis-intestinal metaplasia-dysplasia-gastric carcinoma" is common in related gastric diseases. As a key factor involved in systemic stress response, inflammatory response, and apoptosis, the regulation of NF-κB related to inflammation and apoptosis is a necessary link between inflammation and cancer progression. NF-κB is activated in most solid tumors and lymphomas. In the critical mechanism of gastric cancer induced by gastritis with various etiologies, the upstream and downstream molecules in the NF-κB signaling pathway are changed, and the cells are exposed to the microenvironment of inflammatory response for a long time, which ultimately leads to the development of their carcinogenic potential. This article discusses the mechanism of NF-κB in the key risk factors for the progression of gastric disease.

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

Key Words: NF-κB; Chronic gastritis; Gastric dysplasia; Gastric cancer; Signal pathway

Citation: Xie D, Sun MY. Mechanism of action of NF-κB related cell signaling pathways in progression of gastritis to carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 255-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/255.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.255

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)作为全球重大的公共卫生问题, 浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌”的发病模式在胃疾病中常见. 作为参与机体应激、炎症反应及细胞凋亡等过程中的关键因子, NF-κB相关的炎症反应和细胞凋亡调控是炎-癌进展疾病链的必要环节, 在大多数实体肿瘤和淋巴瘤中, NF-κB均有激活. 在各种病因诱发的胃炎致胃癌的关键节点机制中, 细胞长期在炎症反应的微环境中, NF-κB信号通路上下游分子发生改变, 最终导致其促癌潜能的发挥. 本篇论述了NF-κB在胃炎癌转变进展中的关键机制.

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

关键词: NF-κB; 慢性胃炎; 胃不典型增生; 胃癌; 信号通路

核心提要: NF-κB是连接免疫、炎症与癌症内在联系的关键调节因子, 参与了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染诱导胃上皮炎症免疫反应和凋亡调节, 与非*H. pylori*感染相关的胃炎参与激活NF-κB通路诱发胃炎癌疾病级联, 促进炎癌转变.

文献来源: 谢咚, 孙明瑜. NF-κB相关信号通路在胃炎-癌疾病链中的作用机制. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 255-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/255.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.255

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 2018年胃癌在癌症发病率排第五位, 是全球癌症相关死亡的第三大原因[1,2], 中国的胃肠相关癌症发病率和死亡率分别占全球38%和41%[2]. 研究表明, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是导致胃炎进展恶变为胃癌发生的主要危险因素[3], 除此之外, 吸烟、腌制食品摄入过量、饮酒过量和水果蔬菜摄入过低等也会增加胃癌发生的风险[4,5], 肥胖和食管反流性胃炎亦是胃贲门癌发生的危险因素[6,7].

1 NF-κB是连接免疫、炎症与癌症内在联系的关键调节因子

核转录因子NF-κB家族(nuclear factor kappa B, NF-κB)是炎症反应过程中的核心介质, 是作为连接免疫、炎症和癌症的内在联系的重要调节因子. 它由五个相互作用的主要成员组成: NF-κB1(p50)、p52、p65(rela)、ReIB和c-Rel. 其激活主要依靠三种通路: 经典通路, 非经典通路和旁路通路. NF-κB作为异质或同源二聚体存在于细胞中, 通过与细胞质中的抑制性蛋白I-κB结合而保持活性. 在大多数实体肿瘤和淋巴瘤中, NF-κB均有激活, 与细胞长期在炎症反应的微环境和IKK/NF-κB信号通路上游组分的突变或激活中有关, 在肿瘤进程中可以抑制细胞凋亡, 刺激肿瘤细胞增殖, 促进细胞的迁移和侵袭[8]. 大多数研究表明, 肿瘤中发现的炎症细胞和细胞因子更有可能促进肿瘤的生长、进展和免疫抑制[9], 持续的NF-κB本身的激活, 最有可能发挥其致癌潜能[10].

NF-κB在胃粘膜免疫炎症中起着重要的中介作用. 有研究证明[11], 无论是否存在*H. pylori*感染, NF-κB在炎-癌转化的各个过程中均有激活. 在该疾病进展过程中参与了*H. pylori*感染、细胞凋亡、炎症反应等各个环节.

2 NF-κB的激活参与*H. pylori*感染诱导胃上皮炎症免疫反应和凋亡调节

*H. pylori*感染是引起胃粘膜炎症的主要原因, 炎症反应引发和加速一系列以胃上皮受损、细胞凋亡增加和细胞增殖不适当为特征的致癌事件, 使正常细胞易受到肿瘤发展趋向, 这可能是胃癌发生的第一步[12]. 研究发现[13], 存在*H. pylori*感染的患者胃粘膜组织NF-κB的表达明显高于未感染组织, 并且其表达与胃炎严重程度、活动度、*H. pylori*负荷、萎缩性胃炎发生呈正相关. 同时, 在肠型胃癌中, p65阳性表达也明显高于弥漫性胃癌[14], 与胃癌的分化程度、淋巴结转移、临床分期和浸润深度均有关[15]. 因此, NF-κB的激活在*H. pylori*感染相关胃炎和胃癌疾病中十分常见.

胃上皮中经典NF-κB信号通路异常导致了胃癌前病变的发生, NF-κB1-和NF-κB2介导*H. pylori*感染对胃粘膜的作用[16]. *H. pylori*的感染也通过介导ERK1/2 MAPK通路诱导NF-κB转录因子, 并通过NF-κB p50同位二聚体与HKα启动子的结合来抑制HKα基因的表达, HKα作为H-K-ATP酶的启动子介导壁细胞酸分泌, 这可能是*H. pylori*相关“炎-癌”发生的机制之一[17]. NF-κB的激活不能缺少IκB激酶(IKK)复合物的参与, IKKβ是其激活的关键因素, 除了丝氨酸残基磷酸化之外, 酪氨酸磷酸化的IKKβ在一定程度上参与了*H. pylori*感染后NF-κB的激活[18]. *H. pylori*刺激导致的胃发育不良细胞中NF-κB表达增高, 出现IKKβ的缺失, 导致细胞凋亡、活性氧和细胞坏死的增加, IL-1α的上调和抗凋亡基因的下调, 这代表IKKβ/NF-κB通路表达异常导致的坏死和凋亡增加, 与GD发生风险相关[19]. *H. pylori*还能通过B淋巴细胞替代途径激活NF-κB, 通过诱导NF-κB 2/p100到p52加工过程中B淋巴细胞趋化因子、EBI-1配体趋化因子和基质细胞衍生因子-1αmRNA的表达上调和抗凋亡的影响, 促使淋巴细胞获得恶性潜能[20]. TIFA在*H. pylori*感染的胃

上皮细胞中同时激活经典和替代的NF-κB信号, 肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)与TIFA相互作用蛋白触发经典的NF-κB激活, TIFA/TRAF2相互作用使细胞凋亡抑制因子1(CIAP 1)从TRAF 2中短暂移位, cIAP 1蛋白体降解, 从而促进NF-κB通路的激活[21]. *H. pylori*诱导胃上皮细胞凋亡和胃癌发生需要P53上调凋亡调节剂-PUMA的参与, *H. pylori*感染后, p65通过与PUMA启动子远端位点结合直接激活PUMA转录, 由TLR 2介导的NF-κB的激活和随后的炎症细胞因子的诱导而产生GEC凋亡[22]. 在癌细胞模型和小鼠模型*H. pylori*感染能诱导内源性DARPP-32(dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein, molecular weight 32000)表达, DRAPP-32在消化道肿瘤中的高表达具有致癌特性, DARPP的过表达和NF-κB激活都发生在肠上皮化生的早期, 并在随后的胃肿瘤发生过程中持续存在. Hp-NF-κB- DARPP-32信号轴的激活与胃肿瘤级联进展相关, *H. pylori*感染引起的炎症NF-κB转录上调DARPP-32的表达, 促进细胞存活, 从而促进胃肿瘤的发生[23].

3 *H. pylori*的致病毒力因子是激活NF-κB关键通路的重要因素

*H. pylori*有多种致病性毒力因子, 其中细胞毒素相关蛋白(CagA)和空泡细胞毒素(VacA)是主要的*H. pylori*致病效应因子. CagA是*H. pylori*利用由cag致病性岛(cagPAI)编码的Ⅳ型分泌系统(type Ⅳ secretion system, T4SS)粘附在胃上皮细胞上, 携带cagPAI基因簇的*H. pylori*菌株与cag阴性菌株相比, 具有更强的NF-κB活性和IL-8表达的诱导作用[24]. *H. pylori*诱导的AGS胃上皮细胞CDNA基因表达谱的检测展示了超过80%的诱导基因(476/566)的上调依赖于cagPAI. 通过NF-κB或ERK的信号转导通路是已知cagPAI阳性的*H. pylori*激活的主要通路[25]. *H. pylori*诱导的胃上皮细胞DNA损伤依赖于双功能RfaE酶和cagPAI, 通过α激酶1/叉头相关结构域(ALPK1/TIFA)信号通路对脂多糖生物合成中间体β-ADP-heptose进行先天免疫识别, 从而激活NF-κB信号; 同时, 幽门螺杆菌诱导的复制应激和DNA损伤依赖于在S期感染细胞中形成的共转录RNA/DNA杂交(r-loop), 这些r-loop是β-ADP-heptose/ALPK1/TIFA/NF-κB信号转导的结果[26]. CagA与转化生长因子-β-活化激酶1(transforming growth factor-beta-activated kinase 1 , TAK1)的相互作用对*H. pylori*诱导的NF-κB激活必不可少, 通过肿瘤坏死因子受体相关因子6介导的Lys63连接的TAK1的泛素化来增强TAK1的活性进而诱导NF-κB激活[27]. *H. pylori* cagA阳性相关的肠型胃癌通过NF-κB/p65与c-myc、cyclinD 1和bcl-XL的高表达密切相关, 这表明NF-κB活性的抑制是肠型胃癌的治疗靶点[14]. 空泡细菌毒素(VacA)最重要的生物学效应是膜孔的形成和液泡的形成, 能够侵蚀和松解胃上皮细胞之间的紧密连接, 同时具有免疫抑制作用, 如影响T细胞受体/IL2信号通路, 通过NF-κB激活介导上调IL-8、IL-2RA、CD69和ICAM[28]. VacA阳性*H. pylori*诱导 IL-8、生长相关癌基因α、单核细胞趋化蛋白1和RANTES(调节活化、正常、T细胞表达和分泌)的表达, 能够激活p65/p50异二聚体和磷酸化的IKKα/β信号, 这种作用依赖于Ca^{2+}内流和活性氧中间体(ROI)的线粒体生成[29]. VacA氨基末端476残基片段(P52)过表达可诱导THP-1细胞产生肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin—1β, IL-1β)、一氧化氮和活性氧, 也促进THP-1细胞凋亡和NF-κB的激活, 这可能是其诱导促炎细胞因子分泌和细胞凋亡的机制之一[30].

4 非*H. pylori*感染相关原因参与NF-κB通路激活诱发胃炎癌疾病级联

胆汁酸反流和慢性炎症是胃肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)-胃癌疾病级联反应的重要危险因素, 其介导的基因表达在调节胃上皮细胞相关的炎症反应方面至关重要. miR-92a-1-5p/FOXD 1/NF-κB/CDX 2调节轴在胃细胞产生IM表型中起关键作用, IM组织中胆汁酸诱导miR-92-15p增加, 并通过靶向FOXD 1/FOXJ 1轴和调节NF-κB通路, 激活CDX 2和其肠道下游标记物[31]. 胆汁酸能够增加胃细胞NF-κB和孤核受体SHP 的相关作用从而增加c-Jun表达和TNFα的产生[32]. 另外, CDX1是肠分化的重要转录因子, 在“胃炎-化生-癌”疾病序列模式下异常表达. CDX 1启动子甲基化与染色质结构封闭、NF-κB结合减少和转录沉默有关. 同时, CDX 1启动子的超甲基化、低甲基化和高甲基化阶段与NF-κB信号活性呈负相关, 这些功能的相关作用促进胃肠化生的发展和癌变[33].

N亚硝基化合物的长期接触是胃炎发生导致癌变进展的又一危险因素. 在MNNG诱导的胃癌前病变大鼠模型中, NF-κB/p53/Ki67-凋亡信号通路的激活, 使caspase(半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶)(-3、-8和-9)、Fas、bax和bid等促凋亡蛋白上调[34], 整合素β1/NF-κB/DARPP-32/STAT 3途径的激活参与胃粘膜损伤发生, 促使胃癌前病变组织恶变趋向[35].

一些特定基因的过表达和沉默在胃炎-胃疾病级联中也扮演着之重要角色. IL-1β胃特异性表达转基因小鼠会导致自发性胃炎和癌症, 与早期从骨髓源性抑制细胞(MDSCs)向胃内募集相关. GD发生时胃内MDSCs明显增加, IL-1β通过IL-1RI/NF-κB途径在体外和体内激活MDSCs[36]. 此外, TFF 1基因敲除小鼠随着时间的增加胃

黏膜幽门窦发生由胃炎向增生、低度异型增生、高级别异型增生的进展, 最终导致恶性腺癌, 胃组织NF-κB在癌变级联过程中活性逐渐增加, 而TFF1表达逐渐下降, TFF 1的表达通过肿瘤坏死因子受体1(TNFR 1)/IαB激酶(IKK)途径抑制肿瘤坏死因子受体1(TNFR 1)介导的NF-κB激活[37]; NF-κB p65和人端粒酶逆转录酶(HTERT)的活性在胃癌疾病级联进展的正相关联系可能也是肿瘤发生的重要步骤之一[15]. 肠型胃癌的p65阳性表达也明显高于弥漫性胃癌[14], 与胃癌的分化程度、淋巴结转移、临床分期和浸润深度均有关, 这种作用可能与增强端粒酶活性相关[15]. NF-κB1的缺失会引起小鼠胃粘膜组织出现胃炎-萎缩-胃不典型增生-侵袭性肿瘤的发展趋势, 胃体和胃窦中IL-6、Il-11、IL-22和TNF-α水平升高, 导致组织中STAT 1的激活, 从而导致炎症性免疫反应和胃癌的发生[38]. 也有研究发现胃粘膜由IM-GD-GC时出现死亡受体Fas抗原凋亡耐药表型, Fas Ag-FasL通过ERK 1/2激活NF-κB的表达, 将Fas Ag信号通路从肿瘤抑制角色转化为肿瘤启动子[39]. NF-κB的抑制能使环氧合酶COX-2和一氧化氮合酶iNOS受到抑制, 减缓胃癌的扩散[40].

5 结语

NF-κB活化对胃炎-胃肿瘤疾病进展级联有着重要影响, 在整个疾病过程中, 参与了炎症免疫反应和调节细胞凋亡等环节. NF-κB信号的异常和持续激活有助于炎症向癌症的恶性转化, 肿瘤发生时参与了肿瘤微环境中细胞间的串扰和免疫反应. 一方面, NF-κB通路参与适应性免疫反应, 增加炎症的严重程度, 另一方面, 慢性炎症可能导致组织损伤、自身免疫性疾病和肿瘤的发生, 改变受损组织部位的遗传稳定性和表观遗传状态, 致使促肿瘤微环境的产生. 因此, 除了对NF-κB信号通路进行深入的研究和对抑制物的鉴定外, 应进一步研究NF-κB分子网络对胃炎-胃癌协同治疗的作用, 以期寻找NF-κB在胃炎-胃癌疾病进程中作用的潜在靶点.

6 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]

2 Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159: 335-349.e15 [PMID: 32247694 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068]

3 Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429 [PMID: 28456631 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022]

4 You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, Li JY, Jin ML, Hu YR, Yang CS, Blaser MJ, Correa P, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1607-1612 [PMID: 11018097 DOI: 10.1093/jnci/92.19.1607]

5 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]

6 Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, Rakhshani N, Didevar R, Sotoudeh M, Zolfeghari AA, McColl KE. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57: 298-305 [PMID: 17965056 DOI: 10.1136/gut.2007.137364]

7 Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A, Pourfarzi F. Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives. *Cancer Med* 2019; 8: 6114-6126 [PMID: 31448582 DOI: 10.1002/cam4.2497]

8 DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-κB and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev* 2012; 246: 379-400 [PMID: 22435567 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x]

9 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545 [PMID: 11229684 DOI: 10.1016/s0140-6736(00)04046-0]

10 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]

11 陈薇. 幽门螺杆菌感染相关不同胃粘膜病变中ASH2L表达与NF-kB信号通路激活关系的初步研究. 大理大学 2019

12 Zhang S, Lee DS, Morrissey R, Aponte-Pieras JR, Rogers AB, Moss SF. Early or late antibiotic intervention prevents Helicobacter pylori-induced gastric cancer in a mouse model. *Cancer Lett* 2015; 359: 345-351 [PMID: 25853150 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.028]

13 Doger FK, Meteoglu I, Ozkara E, Erkul ZK, Okyay P, Yükselen V. Expression of NF-kappaB in Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2306-2309 [PMID: 17103034 DOI: 10.1007/s10620-006-9352-5]

14 Yang GF, Deng CS, Xiong YY, Gong LL, Wang BC, Luo J. Expression of nuclear factor-kappa B and target genes in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma: association with Helicobactor pylori cagA (+) infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 491-496 [PMID: 14966904 DOI: 10.3748/wjg.v10.i4.491]

15 Wang W, Luo HS, Yu BP. Expression of NF-kappaB and human telomerase reverse transcriptase in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 177-181 [PMID: 14716817 DOI: 10.3748/wjg.v10.i2.177]

16 Burkitt MD, Williams JM, Duckworth CA, O'Hara A, Hanedi A, Varro A, Caamaño JH, Pritchard DM. Signaling mediated by the NF-κB sub-units NF-κB1, NF-κB2 and c-Rel differentially regulate Helicobacter felis-induced gastric carcinogenesis in C57BL/6 mice. *Oncogene* 2013; 32: 5563-5573 [PMID: 23975431 DOI: 10.1038/onc.2013.334]

17 Saha A, Hammond CE, Trojanowska M, Smolka AJ. Helicobacter pylori-induced H,K-ATPase alpha-subunit gene repression is mediated by NF-kappaB p50 homodimer promoter binding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G795-G807 [PMID: 18202112 DOI: 10.1152/ajpgi.00431.2007]

18 Rieke C, Papendieck A, Sokolova O, Naumann M. Helicobacter pylori-induced tyrosine phosphorylation of IKKβ contributes to NF-κB activation. *Biol Chem* 2011; 392: 387-393 [PMID: 21294676 DOI: 10.1515/bc.2011.029]

19 Shibata W, Takaishi S, Muthupalani S, Pritchard DM, Whary MT, Rogers AB, Fox JG, Betz KS, Kaestner KH, Karin M, Wang TC. Conditional deletion of IkappaB-kinase-beta accelerates helicobacter-dependent gastric apoptosis, proliferation, and

preneoplasia. *Gastroenterology* 2010; 138: 1022-34.e1-10 [PMID: 19962981 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.054]
20 Ohmae T, Hirata Y, Maeda S, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Helicobacter pylori activates NF-kappaB via the alternative pathway in B lymphocytes. *J Immunol* 2005; 175: 7162-7169 [PMID: 16301619 DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7162]
21 Maubach G, Lim MCC, Sokolova O, Backert S, Meyer TF, Naumann M. TIFA has dual functions in Helicobacter pylori-induced classical and alternative NF-κB pathways. *EMBO Rep* 2021; 22: e52878 [PMID: 34328245 DOI: 10.15252/embr.202152878]
22 Dang Y, Zhang Y, Xu L, Zhou X, Gu Y, Yu J, Jin S, Ji H, Shu Y, Zhang G, Cui S, Sun J. PUMA-mediated epithelial cell apoptosis promotes Helicobacter pylori infection-mediated gastritis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 139 [PMID: 32080167 DOI: 10.1038/s41419-020-2339-x]
23 Zhu S, Soutto M, Chen Z, Peng D, Romero-Gallo J, Krishna US, Belkhiri A, Washington MK, Peek R, El-Rifai W. Helicobacter pylori-induced cell death is counteracted by NF-κB-mediated transcription of DARPP-32. *Gut* 2017; 66: 761-762 [PMID: 27590997 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312141]
24 Sharma SA, Tummuru MK, Blaser MJ, Kerr LD. Activation of IL-8 gene expression by Helicobacter pylori is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. *J Immunol* 1998; 160: 2401-2407 [PMID: 9498783]
25 Shibata W, Hirata Y, Yoshida H, Otsuka M, Hoshida Y, Ogura K, Maeda S, Ohmae T, Yanai A, Mitsuno Y, Seki N, Kawabe T, Omata M. NF-kappaB and ERK-signaling pathways contribute to the gene expression induced by cag PAI-positive-Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6134-6143 [PMID: 16273640 DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6134]
26 Bauer M, Nascakova Z, Mihai AI, Cheng PF, Levesque MP, Lampart S, Hurwitz R, Pfannkuch L, Dobrovolna J, Jacobs M, Bartfeld S, Dohlman A, Shen X, Gall AA, Salama NR, Töpfer A, Weber A, Meyer TF, Janscak P, Müller A. The ALPK1/TIFA/NF-κB axis links a bacterial carcinogen to R-loop-induced replication stress. *Nat Commun* 2020; 11: 5117 [PMID: 33037203 DOI: 10.1038/s41467-020-18857-z]
27 Lamb A, Yang XD, Tsang YH, Li JD, Higashi H, Hatakeyama M, Peek RM, Blanke SR, Chen LF. Helicobacter pylori CagA activates NF-kappaB by targeting TAK1 for TRAF6-mediated Lys 63 ubiquitination. *EMBO Rep* 2009; 10: 1242-1249 [PMID: 19820695 DOI: 10.1038/embor.2009.210]
28 Takeshima E, Tomimori K, Takamatsu R, Ishikawa C, Kinjo F, Hirayama T, Fujita J, Mori N. Helicobacter pylori VacA activates NF-kappaB in T cells via the classical but not alternative pathway. *Helicobacter* 2009; 14: 271-279 [PMID: 19674131 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00683.x]
29 Kim JM, Kim JS, Lee JY, Kim YJ, Youn HJ, Kim IY, Chee YJ, Oh YK, Kim N, Jung HC, Song IS. Vacuolating cytotoxin in Helicobacter pylori water-soluble proteins upregulates chemokine expression in human eosinophils via Ca2+ influx, mitochondrial reactive oxygen intermediates, and NF-kappaB activation. *Infect Immun* 2007; 75: 3373-3381 [PMID: 17452475 DOI: 10.1128/iai.01940-06]
30 Luo JJ, Li CY, Liu S, Yu W, Tang SY, Cai HL, Zhang Y. Overexpression of Helicobacter pylori VacA N-terminal fragment induces proinflammatory cytokine expression and apoptosis in human monocytic cell line through activation of NF-κB. *Can J Microbiol* 2013; 59: 523-533 [PMID: 23898995 DOI: 10.1139/cjm-2013-0021]
31 Li T, Guo H, Li H, Jiang Y, Zhuang K, Lei C, Wu J, Zhou H, Zhu R, Zhao X, Lu Y, Shi C, Nie Y, Wu K, Yuan Z, Fan DM, Shi Y. MicroRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia. *Gut* 2019; 68: 1751-1763 [PMID: 30635407 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315318]
32 Park WI, Park MJ, An JK, Choi YH, Kim HY, Cheong J, Yang US. Bile acid regulates c-Jun expression through the orphan nuclear receptor SHP induction in gastric cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 437-443 [PMID: 18307978 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.065]
33 Rau TT, Rogler A, Frischauf M, Jung A, Konturek PC, Dimmler A, Faller G, Sehnert B, El-Rifai W, Hartmann A, Voll RE, Schneider-Stock R. Methylation-dependent activation of CDX1 through NF-κB: a link from inflammation to intestinal metaplasia in the human stomach. *Am J Pathol* 2012; 181: 487-498 [PMID: 22749770 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.028]
34 Xu B, Zhang AM, Li F, Cui M, Han J, Cao Q. XZ-1 regulates cell apoptosis of gastric epithelial dysplasia via NF-κB/p53/Ki67 signaling pathway. *Biosci Rep* 2018; 38 [PMID: 29588340 DOI: 10.1042/bsr20171529]
35 Li D, Zhao L, Li Y, Kang X, Zhang S. Gastro-Protective Effects of Calycosin Against Precancerous Lesions of Gastric Carcinoma in Rats. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2207-2219 [PMID: 32606591 DOI: 10.2147/dddt.S247958]
36 Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, Betz KS, Penz-Oesterreicher M, Bjorkdahl O, Fox JG, Wang TC. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 408-419 [PMID: 18977329 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.011]
37 Soutto M, Belkhiri A, Piazuelo MB, Schneider BG, Peng D, Jiang A, Washington MK, Kokoye Y, Crowe SE, Zaika A, Correa P, Peek RM Jr, El-Rifai W. Loss of TFF1 is associated with activation of NF-κB-mediated inflammation and gastric neoplasia in mice and humans. *J Clin Invest* 2011; 121: 1753-1767 [PMID: 21490402 DOI: 10.1172/jci43922]
38 Low JT, Christie M, Ernst M, Dumoutier L, Preaudet A, Ni Y, Griffin MDW, Mielke LA, Strasser A, Putoczki TL, O'Reilly LA. Loss of NFKB1 Results in Expression of Tumor Necrosis Factor and Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 1 to Promote Gastric Tumorigenesis in Mice. *Gastroenterology* 2020; 159: 1444-1458.e15 [PMID: 32569771 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.039]
39 Li H, Cai X, Fan X, Moquin B, Stoicov C, Houghton J. Fas Ag-FasL coupling leads to ERK1/2-mediated proliferation of gastric mucosal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G263-G275 [PMID: 17991709 DOI: 10.1152/ajpgi.00267.2007]
40 van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastrointestinal tract. *Apoptosis* 2004; 9: 123-130 [PMID: 15004509 DOI: 10.1023/b:Appt.0000018794.26438.22]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): 260-267

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.260

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨

杨 益, 朱丽芳, 曾庆亮

杨益, 曾庆亮, 海警医院肿瘤内科 浙江省嘉兴市 314000

朱丽芳, 海警医院检验科 浙江省嘉兴市 314000

杨益, 本科, 主治医师, 主要研究方向为肝癌、胰腺癌、胃癌、肠癌、食管癌和结直肠癌的诊治.

作者贡献分布: 杨益负责文章撰写; 朱丽芳负责收集资料; 曾庆亮负责稿件润色修改.

通讯作者: 杨益, 本科, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖区南湖街道南湖路16号, 海警医院肿瘤内科. panpingcanhang@163.com

收稿日期: 2021–11–19
修回日期: 2022–01–18
接受日期: 2022–03–21
在线出版日期: 2022–03–28

Efficacy of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in predicting early recurrence of colorectal cancer after total mesorectal resection

Yi Yang, Li-Fang Zhu, Qing-Liang Zeng

Yi Yang, Qing-Liang Zeng, Department of Oncology, Coast Police Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Li-Fang Zhu, Laboratory Department of Coast Police Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi Yang, Undergraduate, Attending Physician, Department of Oncology, China Coast Police Hospital, No. 16 Nanhu Road, Nanhu Street, Nanhu District, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. panpingcanhang@163.com

Received: 2021-11-19
Revised: 2022-01-18
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the incidence of colorectal cancer (CRC) in China ranks third among malignant tumors, and the mortality rate ranks fifth. The 5-year survival rate of CRC patients can be significantly improved by total mesenterectomy, but some patients still experience tumor recurrence and metastasis, and the exact reasons are not completely clear.

AIM

To explore the performance of proline-rich protein 11 (PRR11), high mobility group AT-hook 2 (HMGA2), and annexin A10 (ANXA10) in predicting the early recurrence of CRC after total mesorectal resection (TME).

METHODS

CRC patients admitted to our hospital from March 2016 to March 2020 were selected for this prospective study, all of whom received TME treatment. The patients were divided into either a recurrence group or a non-recurrence group according to the presence of recurrence 1 year after operation or not. The baseline data and the mRNA expression of PRR11, HMGA2, and ANXA10 were compared between the two groups. The recurrence rates of patients with different mRNA expression levels of PRR11, HMGA2, and ANXA10 were also compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to analyze the efficacy of each index in predicting postoperative recurrence.

RESULTS

There were significant differences in N stage, surgical margin, number of lymph nodes dissected, and the mRNA

expression levels of PRR11, HMGA2, and ANXA10 between the two groups ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of PRR11 and HMGA2 were positively correlated with N stage, while ANXA10 mRNA expression was negatively correlated with N stage ($P < 0.05$). The recurrence rate differed significantly among patients with different mRNA expression levels of PRR11, HMGA2, and ANXA10 ($P < 0.05$). PRR11, HMGA2, and ANXA10 mRNA expression was significantly associated with postoperative recurrence ($P < 0.05$); the AUC of the three indexes combined in predicting recurrence was higher than that of each index ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in CRC patients is closely related to early recurrence after TME, which has guiding significance for prognosis and survival, and can be used as molecular markers to assist clinical treatment.

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

Key Words: Proline-rich protein 11; High mobility group AT-hook 2; Annexin A10; Colorectal cancer; Total mesorectal excision; Early recurrence; Predictive efficacy

Citation: Yang Y, Zhu LF, Zeng QL. Efficacy of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in predicting early recurrence of colorectal cancer after total mesorectal resection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 260-267
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.260

摘要

背景

近年来我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率在恶性肿瘤中占第3位, 死亡率占第5位. 临床多采用全直肠系膜切除治疗, 结直肠癌患者5年生存率具有明显改观, 但每年仍有部分患者发生肿瘤复发与转移, 其具体原因尚未完全明确.

目的

探讨富含脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, PRR11)、高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)、膜联蛋白A10(annexinA10, ANXA10)对CRC全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)术后早期复发的预测效能.

方法

选取2016-03/2020-03我院收治的231例CRC患者进行前瞻性研究, 均行TME治疗, 根据术后1年复发情况分为复发组、未复发组. 比较两组基线资料、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA, 并比较不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率, 采用多因素Logistic回归方程分析术后复发的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析各指标预测术后复发的效能.

结果

复发组N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与未复发组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*: N0<N1<N2, *ANXA10 mRNA*: N0>N1>N2, 两两比较差异有统计学意义($P<0.05$); 不同*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与术后复发相关($P<0.05$); 各指标联合预测复发的AUC高于单一预测($P<0.05$).

结论

CRC患者PRR11、HMGA2、ANXA10表达与TME术后早期复发明显密切相关, 对预后生存情况具有一定指导意义, 可作为分子标志物协助临床治疗.

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

关键词: 富含脯氨酸蛋白11; 高迁移率族蛋白A2; 膜联蛋白A10; 结直肠癌; 全直肠系膜切除术; 早期复发; 预测效能

核心提要: 富含脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, PRR11)、高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)、膜联蛋白A10(annexinA10, ANXA10)均与肿瘤发生发展具有密切关联性, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者以上三种基因表达与全直肠系膜切除术后复发存在密切相关, 有望成为CRC未来靶向治疗的潜在靶点.

文献来源: 杨益, 朱丽芳, 曾庆亮. PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 260-267
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.260

0 引言

流行病学调查显示, 我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率在多种恶性肿瘤中占第3位, 死亡率占第5位, 且近年来呈逐渐升高趋势, 同时也是风险增加最快的疾病之一[1,2]. 临床多采用全直肠系膜切除(total

mesorectal excision, TME)治疗, CRC患者5年生存率具有明显改观, 但每年仍有部分患者发生肿瘤复发与转移, 临床应积极发掘与其相关的肿瘤分子标志物, 预测预后发展[3]. 国外相关研究表明[4], 富含脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, *PRR11*)是肿瘤相关基因, *PRR11 mRNA*在肝癌组织中表达高于癌旁组织, 与肿瘤TNM分期有关, 且*PRR11 mRNA*表达较高患者总生存时间较短, 沉默PRR11能明显抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭, 可见*PRR11 mRNA*与肝癌恶性生物学行为、预后有关. 而Hu等[5]研究表明, 高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)在胃癌中高表达, 能通过MAPK信号通路调节胃癌干细胞的自我更新和致瘤性, 而肿瘤干细胞是一类能够导致肿瘤发生、复发的细胞, 故推测HMGA2可能与结直肠癌复发有关. 根据相关研究, 膜联蛋白A10(annexinA10, ANXA10)敲除可诱导N-钙粘蛋白转换为E-钙粘蛋白, 促进胃癌癌细胞迁移复发[6]. 上述三个因子均与肿瘤发生发展具有密切关联性, 因此可将其作为重要肿瘤分子标志物进行检测分析. 基于此, 本研究选取我院收治的CRC患者231例, 并首次探讨PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-03/2020-03我院收治的231例CRC患者进行前瞻性研究, 均符合《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》[7]中结直肠癌诊断标准; 均行TME术治疗; 术前未接受过放化疗、靶向治疗、免疫治疗、中医药等抗癌治疗; 均未发生远处转移; 术后石蜡标本保存完好; 自愿签署知情同意书. 排除其他部位恶性肿瘤; 肿瘤导致穿孔、梗阻等需急诊手术治疗; 合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍; TME术禁忌证; 导致腹腔粘连的手术史. 本研究获医院伦理委员会审核通过, 患者及家属知情, 自愿加入.

1.2 方法

1.2.1 TME手术方法: 根据患者病情及意愿选择完全腹腔镜TME或经肛联合经腹TME手术, 并留取新鲜肿瘤组织作为检测标本.

1.2.2 PRR11、HMGA2、ANXA10 mRNA检测: 采用荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测, 提取肿瘤组织及细胞总RNA, 并测定其浓度与D(260)/D(280)比值, 按照反转录试剂盒(北京伊塔生物科技有限公司)说明书将总RNA逆转录为cDNA, 最后采用荧光定量PCR试剂盒(北京拜尔迪生物技术有限公司)进行定量PCR检测; 反应体系为20 μL, 反应程序为10 min 95 ℃预变形-15 s 90 ℃变性-10 s 60 ℃退火-15 s 95 ℃延伸, 共计40个循环; 最终采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对基因表达量. 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参; 各基因引物序列如下: (1)PRR11上游引物为5'-GAAGCTGGCTAACATCATCCTG-3', 下游引物为5'-CTCTGGGTTATGCAGTTCTGG-3'; (2)HMGA2上游引物为5'-ACCCAGGGGAAGACCCAAA-3', 下游引物为5'-CCTCTTGGCCGTTTTTCTCCA-3'; (3)ANXA10上游引物为5'GCATCCATTATGGGATTGAAA-3', 下游引物为5'-CAAAATGTTTTGTGGAGAGTATGTG-3'; (4)内参GAPDH上游引物为5'-CAGCCTCAAGATCATCAGCA-3', 下游引物为5'-TGTGGTCATGAGTCCTTCCA-3'.

1.2.3 复发判定标准: a局部复发: 经肠镜检查重新出现肿瘤原发灶及结直肠周围局部出现病灶; b远隔转移: 肝脏、腹膜等部位发生远处转移; 并根据术后1年复发情况分为复发组、未复发组.

1.3 观察指标 (1)分析手术情况; (2)比较两组基线资料、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*; (3)比较不同N分期患者*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*; (4)比较不同*PRR11 mRNA*、HMGA2 *mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率; (5)采用多因素Logistic回归方程分析*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与复发的相关性; (6)采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*对复发的预测价值.

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计数资料n(%)表示, χ^2检验; 计量资料采用(mean±SD)表示, 多组间比较以单因素方差分析, 两两比较以LSD-t检验, 两组间比较采用独立样本t检验对比; 等级资料采用Ridit分析; 采用Logistic进行多因素回归分析; 预测效能分析采用ROC曲线, 获取曲线下面积(area under the curve, AUC)、置信区间、敏感度、特异度及Cut-off值, 联合预测实施Logistic二元回归拟合, 返回预测概率logit(P). 均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 手术情况 231例CRC患者, 均顺利完成TME术, 其中完全腹腔镜TME 71例, 经肛联合经腹TME 160例, 无中转开腹病例; 随访1年, 失访1例, 获访230例患者中, 25例(10.87%)复发, 复发类型: 局部复发14例, 远隔转移11例.

2.2 两组基线资料、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*比较 两组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、肿瘤直径、病理类型、T分期、合并疾病、手术方式、术后辅助治疗、是否保肛比较, 差

表 1　两组基线资料、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA比较

资料	复发组(n = 25)	未复发组(n = 205)	$t/\chi^2/u$	P
年龄(岁)	62.54 ± 11.02	59.86 ± 13.59	0.948	0.344
性别(男/女)	14/11	108/97	0.098	0.754
体质量指数(kg/m^2)	24.26 ± 1.53	24.42 ± 1.39		
饮酒史	24(96.00)	201(98.05)	–	1.000
吸烟史	14(56.00)	107(52.20)	0.129	0.719
肿瘤直径(cm)	4.22 ± 1.16	4.19 ± 1.25	0.114	0.909
病理类型			0.006	0.938
腺癌	23(92.00)	185(90.24)		
腺鳞癌	2(8.00)	20(9.76)		
T分期				
T1	5(20.00)	46(22.44)	0.286	0.775
T2	14(56.00)	114(55.61)		
T3	6(24.00)	45(21.95)		
N分期				
N0	1(4.00)	23(11.22)	1.981	**0.048**
N1	8(32.00)	97(47.32)		
N2	16(64.00)	85(41.46)		
合并疾病				
高脂血症	4(16.00)	27(13.17)	0.007	0.936
糖尿病	5(20.00)	35(17.07)	0.007	0.932
心脏病	1(4.00)	11(5.37)	0.035	0.852
高血压	2(8.00)	20(9.76)	0.006	0.938
手术方式				
完全腹腔镜TME	7(28.00)	63(30.73)	0.079	0.779
经肛联合经腹TME	18(72.00)	142(69.27)		
术后辅助治疗				
有	21(84.00)	174(84.88)	0.032	0.858
无	4(16.00)	31(15.12)		
手术切缘				
阳性	2(8.00)	0(0.00)	–	**0.011**
阴性	23(92.00)	205(100.00)		
保肛				
是	18(72.00)	152(74.15)	0.053	0.818
否	7(28.00)	53(25.85)		
淋巴结清扫数目(个)	13.25 ± 4.07	17.16 ± 4.94	3.801	**<0.001**
PRR11 mRNA	1.76 ± 0.58	1.22 ± 0.37	6.415	**<0.001**
HMGA2 mRNA	2.08 ± 0.62	1.35 ± 0.43	7.594	**<0.001**
ANXA10 mRNA	0.66 ± 0.20	1.15 ± 0.35	6.856	**<0.001**

“–”表示采用确切概率法计算, 无χ^2值.

异无统计学意义; 复发组N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与未复发组比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表1.

2.3 不同N分期患者*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*比较*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA* N0<N1<N2, ANXA10 mRNA: N0>N1>N2, 两两比较差异有统计学意义(P<0.05). 见表2.

2.4 不同*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率比较 以复发组和未复发组各指标均值为分界(两组*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*均值分别为1.28、1.43、1.10), 将患者分为低表达与高表达. 不同*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表3.

2.5 多因素分析 以复发情况作为因变量(0 = 未复发, 1

表 2　不同N分期患者PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA比较(mean ± SD)

N分期	例数	PRR11 mRNA	HMGA2 mRNA	ANXA10 mRNA
N0	24	0.92 ± 0.30	1.06 ± 0.32	1.67 ± 0.27
N1	105	1.24 ± 0.37[a]	1.38 ± 0.38[a]	1.23 ± 0.30[a]
N2	104	1.41 ± 0.35[ab]	1.57 ± 0.29[ab]	0.83 ± 0.22[ab]
F		20.014	24.673	123.106
P		0.000	0.000	0.000

与N0分期比较, [a]$P < 0.05$; 与N1分期比较, [b]$P < 0.05$.

表 3　不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率比较*n*(%)

组别	例数	复发	未复发	χ^2	*P*
PRR11 mRNA					
高表达	105	19(18.10)	86(81.90)	10.412	**0.001**
低表达	125	6(4.80)	119(95.20)		
HMGA2 mRNA					
高表达	99	21(21.21)	78(78.79)	19.192	**< 0.001**
低表达	131	4(3.05)	127(96.95)		
ANXA10 mRNA					
高表达	112	5(4.46)	107(95.54)	9.245	**0.002**
低表达	118	20(16.95)	98(83.05)		

表 4　术后复发的多因素Logistic回归方程分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
PRR11 mRNA	0.591	0.156	14.369	< 0.001	1.806	1.256–2.598
HMGA2 mRNA	0.806	0.251	10.299	< 0.001	2.238	2.114–2.369
ANXA10 mRNA	–0.994	0.288	11.909	< 0.001	0.370	0.265–0.517

= 复发), 纳入N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*作为自变量进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 将N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目控制后, *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*仍与术后复发相关($P<0.05$). 见表4.

2.6 *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*预测复发的ROC　以复发组为阳性样本, 以未复发组为阴性样本, 绘制各指标预测复发的ROC曲线, 结果显示, *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*预测复发的AUC依次为0.798、0.768、0.832($P<0.05$); 将*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*原始数据随机划分为训练集(60%)、验证集(20%)、测试集(20%), 利用训练集训练出模型, 利用验证集验证模型, 不断调整模型选出最好的模型, 记录最佳模型的各项选择; 再利用训练集+验证集数据训练出一个新模型作为最终模型, 同时利用测试集评估最终模型, 将返回Logit(P)作为独立检验变量, 得到*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*联合*ANXA10 mRNA*的ROC曲线, 结果显示各指标联合预测复发的AUC为0.942($P<0.05$). 见图1、表5.

3 讨论

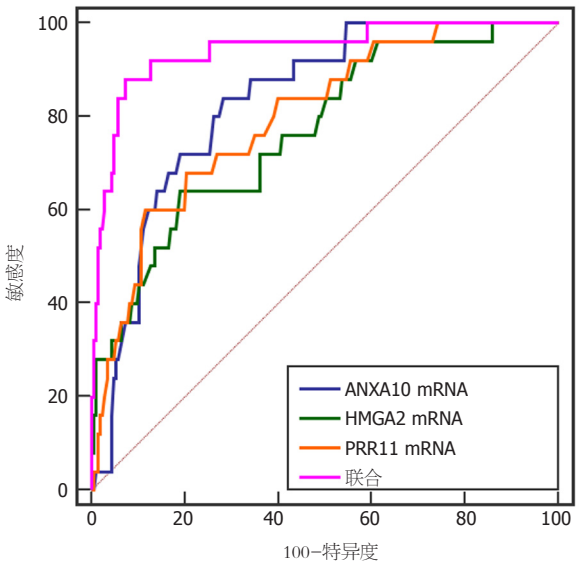
CRC发病机制复杂, 多数学者认为肿瘤发生的重要原因是癌症防御机制的失活、致癌途径的激活, 而TME术后早期复发转移往往是导致治疗失败与死亡的重要原因[8]. 临床通过探索新型基因功能与CRC发生发展、转移复发的关系, 对揭示其具体分子机制、设计合理的靶向药物及预后判断具有重要意义[9].

随着目前对CRC发生发展过程中分子机制的深入研究, 基因方面成为新型检测手段, 通过积极寻找癌症发生发展过程中发挥重要作用的可作为基因治疗靶点的调控基因序列是目前研究热点内容[10,11]. 新型基因PRR11在癌症发生发展中发挥重要作用, 但其分子机制尚不明确, 目前已证实在食管癌[12]、宫颈癌肺癌[13]、肺

表 5　ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	*P*	Cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)
PRR11 mRNA	0.798	0.740-0.848	< 0.001	> 1.65	60.00	88.29
HMGA2 mRNA	0.768	0.708-0.821	< 0.001	> 1.77	64.00	90.98
ANXA10 mRNA	0.832	0.777-0.878	< 0.001	≤0.85	84.00	71.71
联合	0.942	0.903-0.968	< 0.001		88.00	92.68

ROC: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.260 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*预测复发的ROC. ROC: 受试者工作特征曲线.

癌[14]等多种肿瘤疾病均高表达. 而HMGA2在细胞分化增殖方面具有显著表现, 与肿瘤产生、组织学分级、淋巴结转移等过程具有密切关联性[15]. 基于此, 本研究采用PCR法对TME术后采集的新鲜肿瘤组织标本中*PRR11*、*HMGA2*基因表达水平进行检测分析, 结果显示复发组*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*高于未复发组, 二者水平与复发情况的发生显著相关. 细胞周期的调控紊乱在恶性肿瘤发生发展过程中发挥重要作用, 其中PRR11可作用于细胞周期的S期, 促进癌细胞由S期向G_2/M期转换, 导致细胞异常增殖, 参与调控CRC的发生发展, 且与其侵袭转移息息相关[16,17]. 李慧娟等[18]学者研究表明, 敲减PRR11会阻滞细胞周期于S期, 导致癌细胞增殖减缓, 抑制细胞成瘤的再次发生, 间接证明本研究结果可靠性. 而HMGA2能通过蛋白-DNA或蛋白-蛋白作用方式改变染色体结构, 引发DNA发生剧烈变性, 从而发挥促进或抑制下游基因表达的作用[19,20]; 或者可通过结合其他转录因子间接调节下游基因表达, 促进CRC肿瘤细胞的增殖分化, 可能会加速TME术后早期复发的发生[21]. 同时, 本研究还进行多因素Logistic回归分析, 结果显示上述2个因子均为复发的重要影响因素, 其水平升高会增加复发风险2倍左右, 表明PRR11、HMGA2均为影响CRC患者TME术后复发的独立因子. 但PRR11作用是通过作用于Wnt蛋白还是与破坏性复合物结合等具体分子机制, 仍需后续相关研究进一步探索分析; 而HMGA2虽能激活Wnt信号通路促进CRC增殖过程, 但具体调控机制仍有待研究.

已有相关研究证实, 膜联蛋白家族成员ANXA6在宫颈癌[22]、ANXA7在胃癌[23]进展中均具有一定影响; 而ANXA10作为定位于常染色体4q33上的另一膜联蛋白家族成员, 其生物学功能仍有待发掘[24]. 对本研究中CRC患者的ANXA10基因表达情况进行分析, 结果显示复发患者ANXA10 mRNA水平低于未复发患者, 低表达ANXA10患者其复发率明显升高, 表明ANXA10表达下调可能是导致CRC转移复发的重要机制之一. 马鹏程等[25]学者研究中CRC组织存在明显ANXA10表达缺失现象, 其水平降低可能会导致肿瘤细胞进展转移的发生, 与本研究结果具有一致性. 提示临床可将ANXA10作为CRC复发的独立危险因素, 但目前对下调其表达的机制及其是以何种机制促进癌症发生发展知之甚少, 临床需更加深入研究. 本研究通过绘制ROC曲线进一步探究上述3个因子表达的检测意义, 结果显示各指标联合可提高对复发的预测价值, 从而证实PRR11、HMGA2、ANXA10对CRC发病机制的丰富、潜在基因治疗靶点的探寻具有重要意义, 为提高癌症生存率带来曙光. 值得注意的是, 本研究两组手术方式均衡可比, 保证了各指标组间的可比性, 但其基础均为TME术, 这种手术方式术后PRR11、HMGA2、ANXA10基因表达水平是否与其它手术方式有区别尚不明确, 仍需后续研究进行探讨.

4 结论

综上所述, CRC患者PRR11、HMGA2、ANXA10表达与TME术后早期复发明显密切相关, 对预后生存情况具有一定指导意义, 有望成为CRC未来靶向治疗的潜在靶点.

文章亮点

实验背景

近年来我国结直肠癌发病率在恶性肿瘤中占第3位, 死亡率占第5位. 临床多采用全直肠系膜切除治疗,结直肠癌患者5年生存率具有明显改观, 但每年仍有部分患者发生肿瘤复发与转移,其具体原因尚未完全明确.

实验动机

找出*PRR11*、*HMGA2*、*ANXA10*等基因表达是否结直肠癌患者全直肠系膜切除术后复发存在相关, 为改善患者预后提供参考依据和研究方向.

实验目标

探讨*PRR11*、*HMGA2*、*ANXA10*对结直肠癌全直肠系膜切除术后早期复发的预测效能, 找出其与全直肠系膜切除术早期复发之间的关系.

实验方法

选取2016-03/2020-03我院收治的231例结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者进行前瞻性研究, 均行TME治疗, 根据术后1年复发情况分为复发组、未复发组. 比较两组基线资料、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA, 并比较不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率, 采用多因素Logistic回归方程分析术后复发的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线及曲线下面积分析各指标预测术后复发的效能.

实验结果

复发组N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA与未复发组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA: N0<N1<N2, ANXA10 mRNA: N0>N1>N2, 两两比较差异有统计学意义($P<0.05$); 不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA与术后复发相关($P<0.05$); 各指标联合预测复发的AUC高于单一预测($P<0.05$).

实验结论

CRC患者PRR11、HMGA2、ANXA10表达与TME术后早期复发明显密切相关, 对预后生存情况具有一定指导意义, 可作为分子标志物协助临床治疗.

展望前景

通过本研究可以得出PRR11、HMGA2、ANXA10表达对预后生存情况具有一定指导意义, 有望成为CRC未来靶向治疗的潜在靶点, 但本次研究存在一定局限性, 选取例数较少, 且均为我院患者, 可能存在一定程度的偏倚, 建议开展多中心、大样本随机对照试验加以证实.

5 参考文献

1 杜灵彬, 李辉章, 王悠清, 朱陈, 郑荣寿, 张思维, 陈万青, 赫捷. 2013年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中华肿瘤杂志 2017; 39: 701-706 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.09.012]

2 陈海珍, 陈建国, 黄培新, 朱健, 杨艳蕾, 沈茜, 吴志军, 沈康, 王高仁. 以医院为基础的233例结直肠癌登记患者的生存率分析. 中国肿瘤 2018; 27: 409-415 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.06.A002]

3 Tejedor P, Sagias F, Celentano V, Khan JS. Nerve-Sparing Total Mesorectal Excision and Pelvic Neuroanatomy for Colorectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 1548-1549 [PMID: 31725584 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001502]

4 Qiao W, Wang H, Zhang X, Luo K. Proline-rich protein 11 silencing inhibits hepatocellular carcinoma growth and epithelial-mesenchymal transition through β-catenin signaling. *Gene* 2019; 681: 7-14 [PMID: 30248355 DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.036]

5 Hu H, Song Z, Yao Q, Geng X, Jiang L, Guo C, Li H. Proline-Rich Protein 11 Regulates Self-Renewal and Tumorigenicity of Gastric Cancer Stem Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47: 1721-1728 [PMID: 30007956 DOI: 10.1159/000491005]

6 Ishikawa A, Sakamoto N, Honma R, Taniyama D, Fukada K, Hattori T, Sentani K, Oue N, Yanagihara K, Tanabe K, Ohdan H, Yasui W. Annexin A10 is involved in the induction of pancreatic duodenal homeobox-1 in gastric cancer tissue, cells and organoids. *Oncol Rep* 2020; 43: 581-590 [PMID: 31789399 DOI: 10.3892/or.2019.7422]

7 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版). 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 521-540 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289]

8 Hajibandeh S, Hajibandeh S, Eltair M, George AT, Thumbe V, Torrance AW, Budhoo M, Joy H, Peravali R. Meta-analysis of transanal total mesorectal excision versus laparoscopic total mesorectal excision in management of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 575-593 [PMID: 32124047 DOI: 10.1007/s00384-020-03545-7]

9 郑晓永, 白艳, 杨雅阁, 郭长青. GSTP1基因遗传变异对结直肠癌患者术后接受辅助化疗的复发风险及预后的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2020; 27: 420-426 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.013]

10 温东朋. 中国结直肠癌患者RNF43突变检测和预后分析以及BET抑制剂抑制肿瘤相关成纤维细胞的机制研究. 上海交通大学 2019 [DOI: 10.27307/d.cnki.gsjtu.2019.000141]

11 Hozhabri H, Lashkari A, Razavi SM, Mohammadian A. Integration of gene expression data identifies key genes and pathways in colorectal cancer. *Med Oncol* 2021; 38: 7 [PMID: 33411100 DOI: 10.1007/s12032-020-01448-9]

12 陈洁, 亢春彦, 周慧聪, 牛朝霞, 杨红梅. 富脯氨酸蛋白11在食管癌组织中的表达及其对TE-2细胞恶性生物学行为的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2019; 26: 1305-1310 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.002]

13 徐明琴, 常丽. PRR11在宫颈癌中的表达意义及对宫颈癌细胞增殖凋亡的影响. 标记免疫分析与临床 2020; 27: 349-355 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.02.035]

14 板那, 李巧转, 王倩. PRR11在老年肺癌组织中的表达及其与肿

瘤分化程度和TNM分期的关系研究. 临床和实验医学杂志 2020; 19: 487-490 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.05.011]
15 徐广蒉, 张海娜, 姜丹, 张丽梅, 丁相福. 沉默HMGA2表达对人结肠癌HCT116细胞增殖及侵袭能力的影响. 癌症进展 2019; 17: 2255-2258, 2325 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.19.07]
16 唐瑶, 向德兵, 王杰, 孙贵银. PRR11在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌侵袭和转移的影响. 第三军医大学学报 2019; 41: 2181-2189 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201907034]
17 Chen J, Yang HM, Zhou HC, Peng RR, Niu ZX, Kang CY. PRR11 and SKA2 promote the proliferation, migration and invasion of esophageal carcinoma cells. *Oncol Lett* 2020; 20: 639-646 [PMID: 32565988 DOI: 10.3892/ol.2020.11615]
18 李慧娟, 张黎, 姜姗, 刘森, 于银弟, 李青. 抑制PRR11基因对胰腺癌细胞SW1990行为的影响. 中国免疫学杂志 2019; 35: 1469-1472 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.12.012]
19 朱哲, 李杨, 江期鑫, 纪昉, 高玮. HMGA2在结肠癌组织中的表达及意义. 同济大学学报(医学版) 2017; 38: 28-32 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2017.05.006]
20 杨香芳, 卫拴昱, 宋琛, 郑绘霞, 余飞燕, 肖虹. HMGA2和Dvl2在涎腺导管癌中的表达及其与淋巴结转移、神经侵犯的相关性. 山西医科大学学报 2020; 51: 33-38 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2020.01.006]
21 熊湾湾, 王纪莲, 王绪宁. HMGA2通过激活Wnt信号通路促进结直肠癌细胞增殖. 现代生物医学进展 2017; 17: 414-417 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.03.004]
22 陈星, 王珺, 王凯, 梅双双, 朱含笑, 赖筱琍, 郑灵芝, 尚贤文. 膜联蛋白A6对宫颈癌细胞进展的影响及机制. 国际流行病学传染病学杂志 2019; 46: 518-522 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.014]
23 叶卫华, 袁虎方. 膜联蛋白A7水平在胃癌患者癌组织及外周血液中的变化及其临床意义. 中国普通外科杂志 2019; 28: 1261-1268 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.014]
24 Kodaira H, Koma YI, Hosono M, Higashino N, Suemune K, Nishio M, Shigeoka M, Yokozaki H. ANXA10 induction by interaction with tumor-associated macrophages promotes the growth of esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol Int* 2019; 69: 135-147 [PMID: 30758105 DOI: 10.1111/pin.12771]
25 马鹏程, 王爱军, 吴肖, 张超, 张鸣. 膜联蛋白A10在结直肠癌组织的表达及其与肿瘤生长转移的关系. 中华实验外科杂志 2020; 37: 232-235 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2020.02.009]

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): 268-273

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.268

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达及临床意义

徐镇钱, 赵嗣钰

徐镇钱, 台州市肿瘤医院肿瘤放疗科 浙江省台州市 317502

赵嗣钰, 台州市肿瘤医院肿瘤内科 浙江省台州市 317502

徐镇钱, 主治医师, 研究方向为肿瘤.

作者贡献分布: 徐镇钱负责文章撰写和润色修改; 赵嗣钰负责资料收集.

通讯作者: 徐镇钱, 主治医师, 317502, 浙江省温岭市新河镇新区, 台州市肿瘤医院肿瘤放疗科. wowengwuzhigu@163.com

收稿日期: 2022-02-07
修回日期: 2022-03-01
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Clinical significance of expression of microRNA-151a-3p and Notch2 in colon cancer

Zhen-Qian Xu, Si-Yu Zhao

Zhen-Qian Xu, Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou 317502, Zhejiang Province, China

Si-Yu Zhao, Department of Medical Oncology, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou 317502, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhen-Qian Xu, Attending Physician, Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Taizhou Cancer Hospital, Xinhe Town New Area, Wenling 317502, Zhejiang Province, China. wowengwuzhigu@163.com

Received: 2022-02-07
Revised: 2022-03-01
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

Statistics show that about 1 million people are diagnosed with colon cancer (CC) each year. It is therefore of great significance to explore the pathogenesis of CC, and search new diagnostic indexes and remedial methods. RNA plays an important regulatory role in the occurrence and development of CC. The expression of Notch2 is closely related to the development of colorectal cancer, and inhibition of its expression may play a role in tumor suppression.

AIM

To explore the clinical significance of expression of microRNA-151a-3p (miR-151a-3p) and Notch2 in CC.

METHODS

Ninety-two patients with CC treated at our hospital from January 2018 to June 2020 were selected as the research subjects. All the cancerous tissues and para-cancerous tissues were resected during the operation (> 2.0 cm from the edge of the cancer, and the pathological results showed no cancer cells). The expression of miR-151a-3p and Notch2 protein in cancer tissues and adjacent tissues was detected and compared. The correlation between miR-151a-3p and Notch2 protein expression in cancer tissues was analyzed, and their relationship with clinical characteristics (sex, age, tumor diameter, tumor location, pathological type, tumor stage, depth of invasion, degree of differentiation, and lymph node metastasis) was analyzed. The patients were followed for 3 years, and the association of the expression of miR-151a-3p and Notch2 proteins in cancer tissues of CC patients with prognosis was explored using Kaplan-Meier (KM) survival analysis.

RESULTS

The expression levels of miR-151a-3p and Notch2 proteins in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P < 0.001$). There was a positive correlation between miR-151a-3p and Notch2 protein expression in cancer tissues ($P < 0.001$). The expression levels of miR-151a-3p and Notch2 proteins increased gradually with the

increase of tumor stage and invasion depth, the decrease of tumor differentiation, and the presence of lymph node metastasis in CC patients ($P < 0.05$). The expression levels of miR-151a-3p and Notch2 proteins in cancer tissues were positively correlated with tumor stage, invasion depth, and lymph node metastasis in CC patients, and negatively correlated with the degree of tumor differentiation ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of miR-151a-3p and Notch2 proteins is significantly increased in CC, and their expression is positively correlated. Overexpression of miR-151a-3p and Notch2 may be involved in the occurrence and development of CC.

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

Key Words: Colon cancer; microRNA-151a-3p; Notch2 protein; Clinical features

Citation: Xu ZQ, Zhao SY. Clinical significance of expression of microRNA-151a-3p and Notch2 in colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 268-273
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/268.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.268

摘要

背景

据统计, 全球每年约有100万人被诊断为结肠癌, 探究结肠癌的发病机制, 寻找新的诊断指标及治疗方法是其治疗关键. RNA在其发生发展中具有重要调控作用, Notch2表达与结直肠癌密切相关, 抑制其表达可能在肿瘤抑制中发挥作用.

目的

探究微小RNA-151a-3p(miR-151a-3p)及Notch2在结肠癌(colonic cancer, CC)的表达情况及临床意义.

方法

选取2018-01/2020-06我院92例CC患者作为研究对象, 均取术中切除的癌组织与癌旁组织(距癌边缘＞2.0 cm, 且病理结果显示无癌细胞)标本, 检测比较癌组织与癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性, 并比较不同临床特征(性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、病理类型、肿瘤分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移)患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与CC临床特征的关系.

结果

癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量均高于癌旁组织(P＜0.001); 癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量呈正相关(P＜0.001); 随着CC患者肿瘤分期和浸润深度增加、分化程度降低、发生淋巴结转移, 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量逐渐升高(P＜0.05); 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与CC患者肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移呈正相关, 与分化程度呈负相关(P＜0.05).

结论

miR-151a-3p、Notch2蛋白在CC癌组织中表达明显增加, 且二者之间的表达呈正相关关系, 其过表达可参与了结肠癌疾病的发生发展.

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

关键词: 结肠癌; 微小RNA-151a-3p; Notch2蛋白; 临床特征; 生存分析

核心提要: 微小RNA在结肠癌的发生发展中具有重要调控作用, Notch信号通路对癌症发生、和肿瘤血管生成产生影响, miR-151a-3p、Notch2蛋白在结肠癌组织中表达明显增加, 且二者之间的表达呈正相关关系, 可参与了结肠癌疾病的发生发展.

文献来源: 徐镇钱, 赵嗣钰. 微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 268-273
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/268.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.268

0 引言

结肠癌(colon cancer, CC)是临床常见恶性肿瘤, 近年来我国CC患病率呈逐渐升高趋势, 严重威胁人们生命健康, 加强防治非常重要[1,2]. 临床上越来越多的研究关注分子改变对CC的影响, 有研究指出微小RNA在CC的发生发展中具有重要调控作用[3]. 微小RNA-151a-3p(microRNA-151a, miR-151a)基因定位于染色体8q24.3, 包括miR-151a-3p和miR-151a-5p两条成熟序列[4,5]. 国外有学者于胰腺癌组织中发现微小RNA-151a-3p(microRNA-151a-3p, miR-151a-3p)明显高表达[6]. 国内相关研究在前列腺癌细胞中也发现miR-151a-3p表达发生明显异常[7]. 但miR-151a-3p在CC中的表达情况如何, 目前尚无研究报道. 此外, 研究指出Notch信号通路是一种进化上保守的细胞信号通路, 它对癌症发生、癌症干细胞生物学和肿瘤血管生成产生影响, 其中Notch2表达与结直肠癌密切相关, 抑制Notch2表达可能在肿瘤抑制中发挥作用[8]. 基于此, 本研究尝试探讨miR-151a-3p及Notch2在CC中的表达情况及临床意义. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2018-01/2020-06我院92例CC患者作为研究对象, 均取术中切除的癌组织与癌旁组织(距癌边缘＞2.0 cm, 且病理结果显示无癌细胞)标本. 所有患者均经过组织病理学检查确诊为结肠癌. 其中男53例, 女39例; 年龄47-78岁, 平均(58.79±5.89)岁. 收集所有患者临床病理参数, 肿瘤直径: ≤5 cm 37例, ＞5 cm 55例; 肿瘤部位: 左半结肠49例, 右半结肠43例; 病理类型: 腺癌62例, 其他30例; 肿瘤分期: Ⅰ-Ⅱ期40例, Ⅲ-Ⅳ期52例; 浸润深度: T1-T2 43例, T3-T4 49例; 分化程度: 中高分化51例, 低分化41例; 52例有淋巴结转移. 所有患者均参照《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》[9]中相关标准诊断为CC, 并经术后病理组织学诊断确诊, 均为首次确诊, 且术前均未接受放、化疗等抗肿瘤治疗. 本研究获得本院医院伦理委员会批准开展, 且在获取标本前均患者均知情同意并签署同意书. 手术外科切除过程必须在30 min内收集相对应的标本, 并迅速置于液氮冻存备用.

1.2 方法 RNA提取试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司; 反转录试剂盒与实时荧光定量PCR试剂盒购自美国Thermo scientific公司; BX51光学显微镜购自于日本奥林巴斯公司; ABI 7500型荧光定量PCR仪购自美国ABI公司; miR-151a-3p引物购自上海生工生物工程技术服务有限公司; 内参U6购自美国Invitrogen; Notch2一抗、二抗均购自德国CST公司.

1.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测组织标本中miR-151a-3p的表达 采用组织研磨法提取组织中总RNA, 在无酶的操作条件下加入焦炭酸二乙酯, 测量RNA浓度后, 逆转录合成cDNA, 然后采用荧光定量PCR试剂盒, 按照说明书要求进行qRT-PCR. 反应体系: 总RNA 2 μL, 2×One Step RT-PCR BufferⅢ 12.5 μL, TaKaRa Ex Taq HS(5 U/μL)0.5 μL, Prime Script RT enzyme MixⅡ0.5 μL, 上下游引物各0.5 μL. miR-151a-3p上游引物5'-AGGAGCTCACAGTCTAGTATGTCT-3', 下游引物5'-CTACTGGCCTGGAGGGTTTGG-3'. 反应条件: 反转录反应, 42 ℃, 5min、95 ℃ 10 s, 95 ℃5 s, 60 ℃ 30 s, 40个循环. 以U6为内参检测, 应用公式$2^{-\Delta\Delta ct}$计算miR-151a-3p相对表达水平.

1.4 Western blot法检测组织标本中Notch2蛋白的表达 组织标本中加入细胞裂解液, 提取总蛋白, 采用BCA法检测蛋白浓度, 将50 μg蛋白在SDS-PAGE凝胶上电泳并分离, 将分离后的蛋白分子转至PVDF膜上, 于低速摇床上用含脱脂奶粉的TBST溶液室温封闭2 h. 加入Notch2一抗(1:1000), 4 ℃过夜孵育. 加入Notch2二抗(1:3000)孵育2 h. 用ECL发光液在显影仪中进行目的蛋白显影并保存图片. 分析条带灰度, 以目的条带灰度值/内参条带灰度值表示Notch2蛋白相对表达量.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验. 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以mean±SD描述, 采用独立样本t检验. 癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性采用Pearson相关性分析. miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与CC临床病理特征的关系用χ^2检验. P＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 癌组织、癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量均显著高于癌旁组织, 差异具有统计学意义(P＜0.001), 见表1. Notch2蛋白电泳图, 见图1.

2.2 癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性 经Pearson相关性分析显示, CC癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量间存在正相关关系(r = 0.592, P＜0.05), 见图2.

2.3 患者临床特征与癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量的关系 不同性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、病理类型CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较, 差异无统计学意义; 肿瘤分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移不同CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较, 差异有统计学意义(P＜0.05), 见表2. 经Spearman相关性分析显示, CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与肿瘤分期(r = 0.752、0.539)、浸润深度(r = 0.592、0.391)、淋巴结转移(r = 0.791、0.563)间存在正相关关系, 与分化程度(r = -0.680、-0.463)间存在负相关关系(P均＜0.05).

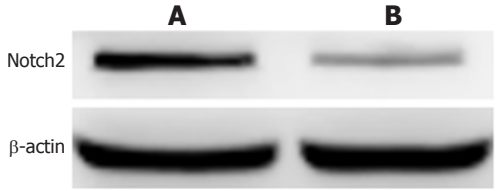
3 讨论

CC是一种发病机制非常复杂的恶性肿瘤, 已知有多种致瘤途径均可导致CC的发生发展[10,11]. 肿瘤细胞的侵袭和迁移等恶性生物学行为是CC致死的主要原因, 但其机制仍未明确, 而从分子水平研究CC恶性生物学行为的影响因素意义深远[12].

微小RNA是一类长21-25个核苷酸的内源性单链非编码小分子RNA, 其表达变化不仅能调节基因沉默和癌症恶化过程, 同时能影响细胞功能, 如恶性转化、血管生成、细胞生长、炎症反应等[13]. 其中miR-151a-3p是一种多功能微小RNA, 能调控骨质疏松[14]、狼疮性肾炎[15]的发生发展, 且与急性脑梗死患者的炎性因子联系紧密[16]. Liu等[17]开展的一项体外细胞实验研究发现, miR-151a-3p对鼻咽癌细胞增殖、迁移和侵袭具有促进作用, 下调其蛋白表达可抑制肿瘤进展. 汤杰等[18]研究

表 1　癌组织、癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较(mean ± SD)

组别	*n*	miR-151a-3p	Notch2 蛋白
癌组织	92	1.93 ± 0.32	0.97 ± 0.14
癌旁组织	92	0.95 ± 0.15	0.47 ± 0.12
t		26.597	26.009
P		< 0.001	< 0.001



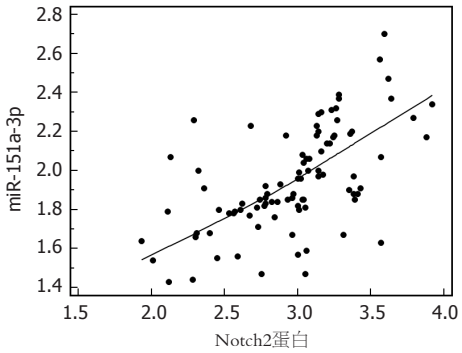
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.268 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　Notch2蛋白电泳图. A: 癌组织中Notch2蛋白表达情况; B: 癌旁组织中Notch2蛋白表达情况.

也证实, 在胰腺癌细胞中过表达的miR-151a-3p能促进胰腺癌细胞增殖、迁移及侵袭, 且能抑制细胞凋亡. 推测miR-151a-3p可能是一种促癌基因, 但目前miR-151a-3p在结肠癌的表达及其作用尚未见报道. 本研究在CC癌组织中同样发现miR-151a-3p表达量显著升高, 提示miR-151a-3p表达水平升高可能促进CC的发生. 但其具体作用机制尚未明确.

文献报道显示, Notch信号通路被认为在多种癌症中发挥作用, 是调节正常肠黏膜的细胞谱系分化的必要条件, Notch受体中Notch2具有促进肿瘤细胞增殖的作用, 且能降低肿瘤细胞对化疗的敏感性[19]. 目前, Notch2在CC发生发展中的机制逐渐被发现, Lin等[20]报道指出, Notch2抑制了GATA3介导的结直肠癌细胞中IL-4的分泌, 并最终抑制了M2样TAM极化. 王艳良等[21]研究发现, 通过抑制Notch2表达, 可降低CC SW480细胞增殖、迁移和侵袭能力. 上述研究均表明Notch2可能是结肠癌发生发展的重要因子. 本研究结果显示, CC患者癌组织中Notch2蛋白表达量显著高于癌旁组织, 说明Notch2蛋白表达可能促进CC的发生. 此外, 本研究通过相关性分析, 发现CC患者癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量间存在正相关关系, 提示miR-151a-3p可能通过正向调控Notch2蛋白参与CC的发生过程.

为进一步探究miR-151a-3p、Notch2在CC进展中的作用机制, 本研究对比分析了不同临床特征CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 结果显示, CC患者肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移与癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量呈正相关, 分化程度与癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量呈负相关, 提示



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.268 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性.

miR-151a-3p、Notch2表达增高可能是结肠癌组织发生转移和浸润的重要因子. 因此, 我们推测通过抑制miR-151a-3p、Notch2的表达可对CC恶性生物学行为进行抑制, 将来可能成为CC防治的新途径. 但由于本研究属于初步研究, 未进行相关的细胞学研究观察, 在下一步的研究中我们将开展相关研究进行探讨.

4 结论

综上可知, CC癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白的表达升高, 且二者在CC癌组织中的表达量呈正相关, miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量的升高可能与结肠癌的发生发展有一定的关系, 可为CC的发病机制及临床诊断提供参考依据. 但本研究属于单中心研究, 存在样本量较少的不足, 研究结果可能存在一定误差, 仍需通过大样本研究进一步验证.

文章亮点

实验背景

据统计, 全球每年约有100万人被诊断为结肠癌, 探究结肠癌的发病机制, 寻找新的诊断指标及治疗方法是其治疗关键. RNA在其发生发展中具有重要调控作用, Notch2表达与结直肠癌密切相关, 抑制其表达可能在肿瘤抑制中发挥作用.

实验动机

本研究尝试探讨miR-151a-3p及Notch2在结肠癌中的表达情况及临床意义, 为探讨结肠癌发病机制提供参考依据.

实验目标

本研究探究微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达情况及临床意义, 找出RNA-151a-3p及Notch2与结肠癌发生发展的关系.

表 2　不同临床特征患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较(mean ± SD)

临床特征	*n*	miR-151a-3p	*t*	*P*	Notch2蛋白	*t*	*P*
性别			0.710	0.479		0.458	0.648
男	53	1.95 ± 0.35			3.04 ± 0.43		
女	39	1.90 ± 0.31			3.00 ± 0.39		
年龄			0.450	0.654		0.685	0.495
<60 岁	50	1.91 ± 0.30			2.98 ± 0.40		
≥60 岁	42	1.94 ± 0.34			3.04 ± 0.44		
肿瘤大小			1.116	0.268		1.111	0.270
≤5 cm	37	1.88 ± 0.30			2.97 ± 0.38		
>5 cm	55	1.96 ± 0.36			3.07 ± 0.45		
肿瘤位置			0.298	0.766		0.240	0.811
左半结肠	49	1.92 ± 0.33			3.00 ± 0.39		
右半结肠	43	1.94 ± 0.31			3.02 ± 0.41		
病理类型			0.701	0.485		0.491	0.624
腺癌	62	1.96 ± 0.33			3.05 ± 0.43		
其他	30	1.91 ± 0.30			2.98 ± 0.38		
肿瘤分期			8.131	< 0.001		4.243	< 0.001
Ⅰ-Ⅱ期	40	1.62 ± 0.26			2.83 ± 0.35		
Ⅲ-Ⅳ期	52	2.19 ± 0.38			3.19 ± 0.44		
浸润深度			4.841	< 0.001		2.584	0.011
T1-T2	43	1.71 ± 0.30			2.90 ± 0.38		
T3-T4	49	2.03 ± 0.33			3.12 ± 0.43		
分化情况			7.427	< 0.001		3.518	0.001
中高分化	51	1.65 ± 0.28			2.86 ± 0.37		
低分化	41	2.13 ± 0.34			3.15 ± 0.42		
淋巴结转移			8.542	< 0.001		4.646	< 0.001
是	52	2.20 ± 0.37			3.21 ± 0.42		
否	40	1.60 ± 0.28			2.82 ± 0.37		

实验方法

选取2018-01/2020-06我院92例结肠癌患者作为研究对象, 均取术中切除的癌组织与癌旁组织(距癌边缘>2.0 cm, 且病理结果显示无癌细胞)标本, 检测比较癌组织与癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性, 并比较不同临床特征(性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、病理类型、肿瘤分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移)患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与结肠癌临床特征的关系.

实验结果

结肠癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量均高于癌旁组织($P<0.001$); 癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量呈正相关($P<0.001$); 随着结肠癌患者肿瘤分期和浸润深度增加、分化程度降低、发生淋巴结转移, 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量逐渐升高($P<0.05$); 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与结肠癌患者肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移呈正相关, 与分化程度呈负相关($P<0.05$).

实验结论

miR-151a-3p、Notch2蛋白在结肠癌癌组织中表达明显增加, 且二者之间的表达呈正相关关系, 其过表达可参与了结肠癌疾病的发生发展.

展望前景

miR-151a-3p、Notch2在结肠癌癌组织中的表达量呈正相关, miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量的升高可能与结肠癌的发生发展有一定的关系, 可为结肠癌的发病机制及临床诊断提供参考依据, 但本研究属于单中心研究, 存在样本量较少的不足, 研究结果可能存在一定误差, 仍需通过大样本研究进一步验证.

5　参考文献

1　钟秀宏, 王月华, 蒋林哲, 崔涛. 结肠癌早期诊断及预防措施. 中国慢性病预防与控制 2019; 27: 387-390
2　郭天安, 谢丽, 赵江, 宋望, 戴卫星, 刘方奇, 郑莹, 徐烨. 中国结直

肠癌1988-2009年发病率和死亡率趋势分析. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 33-40 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.007]
3 魏蔚, 刘敏, 钟加滕. 微小RNA对结肠癌调控机制的研究进展. 世界复合医学 2019; 5: 166-168 [DOI: 10.11966/j.issn.2095-994X.2019.05.01.55]
4 Liu X, Su X, Xu S, Wang H, Han D, Li J, Huang M, Cao X. Correction to: MicroRNA in vivo precipitation identifies miR-151-3p as a computational unpredictable miRNA to target Stat3 and inhibits innate IL-6 production. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 110 [PMID: 31776455 DOI: 10.1038/cmi.2017.82]
5 柯建波, 凌志强, 王文栋, 聂喜林, 王可敬, 顾佳磊, 赏金标. 微小RNA-151-5p在甲状腺乳头状癌组织的表达及在淋巴结转移中的意义. 中华实验外科杂志 2018; 35: 328-330 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.02.042]
6 Collins AL, Wojcik S, Liu J, Frankel WL, Alder H, Yu L, Schmittgen TD, Croce CM, Bloomston M. A differential microRNA profile distinguishes cholangiocarcinoma from pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 133-138 [PMID: 24046106 DOI: 10.1245/s10434-013-3240-y]
7 张艺, 郝彤彤, 张寒, 魏澎涛, 李小辉. 过表达miR-151a-3p抑制PC-3前列腺癌细胞增殖和迁移. 细胞与分子免疫学杂志 2018; 34: 247-252
8 黄巧. miR-375通过Notch2抑制结直肠癌细胞的侵袭、迁移与增殖. 青岛大学 2019
9 国家卫生计生委医政医管局中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 92-106 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
10 Chen S, Shen X. Long noncoding RNAs: functions and mechanisms in colon cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 167 [PMID: 33246471 DOI: 10.1186/s12943-020-01287-2]
11 戴刚, 朱荣华, 龚庆豪, 蔡一亭. 结肠癌组织中Musashi 1蛋白和微小RNA-132的表达情况及与患者临床特征的关系. 癌症进展 2020; 18: 584-587
12 黄巧, 孟海宁, 任静, 罗路, 齐宏, 沈若武. miR-375对结直肠癌细胞侵袭迁移影响及其与Notch2通路蛋白的关系. 青岛大学学报(医学版) 2019; 55: 211-215 [DOI: 10.11712/jms201902020]
13 Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. *Mol Aspects Med* 2020; 72: 100825 [PMID: 31635843 DOI: 10.1016/j.mam.2019.10.002.]
14 Fu Y, Xu Y, Chen S, Ouyang Y, Sun G. MiR-151a-3p Promotes Postmenopausal Osteoporosis by Targeting SOCS5 and Activating JAK2/STAT3 Signaling. *Rejuvenation Res* 2020; 23: 313-323 [PMID: 31411118 DOI: 10.1089/rej.2019.2239]
15 Xiao H, Wei N, Su M, Xiong Z. Down-regulation of serum miR-151a-3p is associated with renal tissue activity in class IV lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 67-72 [PMID: 29998838]
16 江钰, 万智, 吕光耀, 张磊, 胡金霞, 于谦, 王洪霞, 王贤娴. 急性脑梗死患者血清miR-151a-3p和miR-210的表达及其与炎性因子的关系. 疑难病杂志 2018; 17: 1112-1116 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.10.008]
17 Liu HB, Cheng Y, Xu YP, Xu H, Lin Z, Fan JP, Lang JT. The inhibition of tumor protein p53 by microrna-151a-3p induced cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Biosci Rep* 2021; 41 [PMID: 34714321 DOI: 10.1042/BSR-2019-1357_RET]
18 汤杰, 胥明, 李琴. miR-151a-3p对胰腺癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响.胃肠病学和肝病学杂志 2020; 29: 411-415
19 余南荣, 曾祥, 徐厚巍, 蓝俊松. MiR-107靶向Notch2促进胃癌细胞迁移和侵袭. 第三军医大学学报 2019; 41: 1142-1148 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812050]
20 Lin X, Wang S, Sun M, Zhang C, Wei C, Yang C, Dou R, Liu Q, Xiong B. miR-195-5p/NOTCH2-mediated EMT modulates IL-4 secretion in colorectal cancer to affect M2-like TAM polarization. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 20 [PMID: 30808369 DOI: 10.1186/s13045-019-0708-7]
21 王艳良, 陈涛. miR-126-5p靶向Notch2对结肠癌SW480细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2018; 25: 1006-1012 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.10.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): 274-279

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.274

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

文献综述 REVIEW

长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王 超, 孙光斌

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

王柏清, 研究方向为消化系统肿瘤的早期诊断与治疗.

作者贡献分布: 本文由王柏清、王珏磊、李甜甜、王超完成; 孙光斌、张宝芹审校.

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市塘沽区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2021-03-29
修回日期: 2021-04-24
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Street, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. Sun19660901@sina.com

Received: 2021-03-29
Revised: 2021-04-24
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of digestive tract malignant tumor that has high malignancy and is difficult to diagnose and treat. Recent studies have proved that long non-coding RNAs (lncRNAs) can mediate tumor genesis, proliferation, migration, and metastasis by regulating epigenetic modification, alternative splicing, transcription, and protein translation. LncRNAs play an important role in the occurrence and development of pancreatic cancer. In this review, we review the role of lncRNAs in pancreatic cancer to provide possible diagnostic and therapeutic targets for the treatment of this malignancy.

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

Key Words: Long non-coding RNA; LncRNA; Pancreatic cancer

Citation: Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB. Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 274-279
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/274.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.274

摘要

胰腺癌是一种恶性程度很高, 诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤.近年研究发现, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)可以通过调控表观遗传修饰、选择性剪接、转录和蛋白质翻译, 介导肿瘤的发生、增殖、迁移和转移, 在胰腺癌的发生发展中发挥着重要作用. 本文总结了最新有关LncRNA在胰腺癌发生发展中的研究, 以期在胰腺癌的诊治上提供新的临床思路.

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

关键词: 长链非编码RNA; LncRNA; 胰腺癌

核心提要: 胰腺癌发病隐匿, 死亡率高, 早期难以诊断. 胰腺癌诊断相关的标志物, 包括癌胚抗原、糖类抗原199、癌抗原724和某些microRNAs等, 其特异性和敏感性相对

较低, 限制了在胰腺癌诊断和预后判断中的临床应用. 近年越来越多的研究发现, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)是胰腺癌发病机制中的一个关键因素, 可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要的作用. 本文就LncRNA在胰腺癌中的作用作一综述.

文献来源: 王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌. 长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 274-279
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/274.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.274

0 引言

胰腺癌发病隐匿, 死亡率高, 早期难以诊断. 胰腺癌诊断相关的标志物, 包括癌胚抗原、糖类抗原199、糖类抗原242和某些microRNAs等, 其特异性和敏感性相对较低, 限制了在胰腺癌诊断和预后判断中的临床应用. 近年越来越多的研究发现, LncRNA是胰腺癌发病机制中的一个关键因素, 可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要的作用. 本文就LncRNA在胰腺癌发生发展中的作用作一综述.

1 长链非编码RNA概述

编码蛋白质的基因在整个基因组序列中所占的比例不到2%, 剩下的大部分基因组不编码任何蛋白质, 被称为非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA). 其中大于200个核苷酸的称为长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA). LncRNA不编码蛋白质的RNA, 与环状RNA不同, LncRNA具有5′端帽和3′端多聚腺苷酸尾, 类似于mRNA, 但没有编码蛋白的能力, 主要分布在细胞核和细胞质内, 以RNA形式在多种层面上(如表观遗传学、转录等方面)调控基因的表达水平[1]. 尽管LncRNA不能编码任何功能性蛋白, 但它们参与了多种生物学过程, 在维持细胞生长、分化和增殖中发挥着重要作用.

1.1 分类 LncRNA根据与编码基因的相对位置可分为五类. (1)正义LncRNA: 与相同链的另一个蛋白质编码基因的一个或多个外显子相重叠; (2)反义LncRNA: 与相反链的另一个蛋白质编码基因的一个或多个外显子相重叠; (3)双向LncRNA: 转录起始位点与相反链上编码蛋白质基因的转录起始位点非常接近, 但转录方向相反; (4)基因内LncRNA: 来源于次级转录物的内含子区域; (5)基因间LncRNA: 来源于两个基因之间的区域[2].

1.2 LncRNA的作用模式 LncRNA的作用模式有很多种分类方法, 主要分为四大类. (1)信号: 作为一种信号转导分子, LncRNA会被特异性转录并参与特定信号通路的传递, 从而调控下游基因的转录; (2)诱饵: LncRNA被转录后, 可与DNA结合蛋白结合, 阻断蛋白分子的作用, 调节下游基因的表达; (3)引导: LncRNA与蛋白质结合后, 可将蛋白质复合物映射到特定的DNA序列; (4)支架: LncRNA可以作为支架, 引导两种或两种以上的蛋白质组装形成蛋白质复合物, 可实现信号之间的整合.

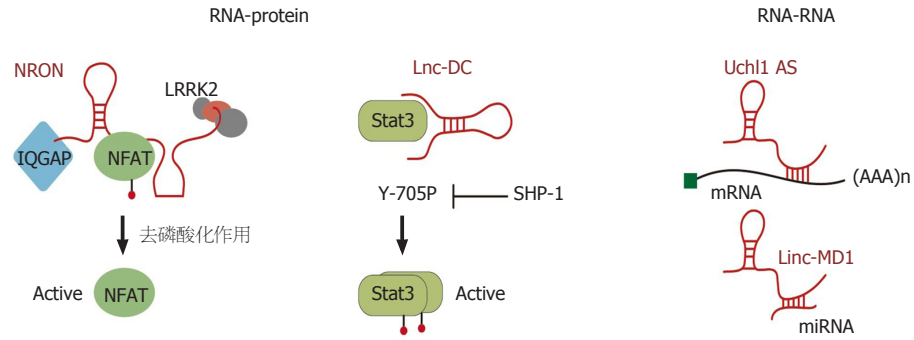
在细胞质中(图1), LncRNA通过RNA-蛋白质(如NRON和Lnc-DC)或RNA-RNA(如Uchl1-AS和linc-MD1)相互作用发挥作用. NRON和Lnc-DC作为转录因子NFAT和STAT3的分子支架. Uchl1-AS通过碱基切割与靶基因相互作用以增强其翻译. 在细胞核中(图2), LncRNA可以与蛋白质相互作用作为指导(如lincRNA-EPS: hnRNPL), 支架(如RMRP与DDX5和RORγt的相互作用, Morrbid与PRC2相互作用)或诱饵分子(例如: NF-κB p65)介导其分子功能[3].

2 LncRNA与胰腺癌发生、发展的关系

胰腺癌死亡率高, 一些血清肿瘤生物标志物如糖类抗原-199, 糖类抗原242与癌胚抗原已被用于检测胰腺癌, 但是由于阳性预测值低, 目前不是一种理想的肿瘤早期诊断指标. 因此寻找一种新的肿瘤生物标志物和治疗靶点, 对胰腺癌的早期诊断和预后预测具有重要意义.近来的研究表明, LncRNA在肿瘤生物学中有多种功能, 可通过多种机制和途径促进或抑制胰腺癌的发生发展,有望作为胰腺癌诊断的生物标记物和治疗靶点它们可能作为肿瘤早期诊. 本文汇总了一些与胰腺癌有关的LncRNA, 以及它们的作用机制及其潜在的临床价值, 以期在胰腺癌的诊治上提供新的思路[4-9].

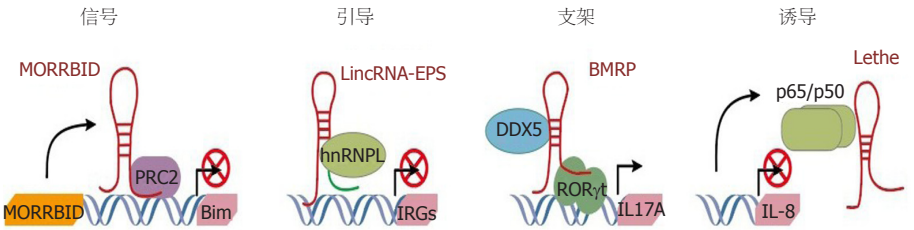
2.1 LncRNA对细胞周期的影响 无限增殖能力是肿瘤细胞最大的特点之一, 研究发现LncRNA 在某些肿瘤(包括胰腺癌)的增殖过程中起重要作用.

2.1.1 HOX转录反义RNA: HOX转录反义RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR), 作为HOX反义基因间RNA, 由2158个核苷酸组成,以反转录方式调节基因表达, 可以与PRC2结合, 导致组蛋白甲基化和HOXD位点转录沉默[10]. 在胰腺癌中, 具有原癌基因的HOTAIR的表达上调可能通过染色质环和竞争性抑制等机制, 促进细胞增殖,调节细胞周期, 抑制癌细胞凋亡. Ma等[11]发现, 胰腺癌患者的HOTAIR和己糖激酶2(hexokinase, HK2)血清水平更高. 这两个因素的血清水平可用于准确预测胰腺腺癌及其预后. HOTAIR和HK2的过表达导致肿瘤细胞增殖的促进, LncRNA HOTAIR可能通过上调HK2来促进胰腺癌癌细胞能量代谢. Kim等[12]研究提示, HOTAIR可通过其5′端与EZH2结合, EZH2在胰腺癌中的表达增加, 如果EZH2表达下调, 则具有抗肿瘤作用的miRNA, 包括miR-34a的表达增加. 而敲除HOTAIR后, EZH2对miR-34a的抑制作用减弱, 这也为胰腺癌的靶向



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.274 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)在细胞质中的作用模式. 在细胞质中, LncRNA通过RNA-蛋白质(如NRON和Lnc-DC)或RNA-RNA(如Uchl1-AS和Linc-MD1)相互作用发挥作用. NRON和Lnc-DC作为转录因子NFAT和STAT3的分子支架. Uchl1-AS通过碱基切割与靶基因相互作用以增强其翻译.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.274 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)在细胞核中的作用模式. 在细胞核中, LncRNA可以与蛋白质相互作用作为指导(如LincRNA-EPS与hnRNPL), 支架(如RMRP与DDX5和RORγt, Morrbid与PRC2)或诱饵分子(如NF-κB p65)介导其分子功能.

治疗提供了新的途径[13,14].

2.1.2 HOXA末端转录本反义RNA: HOXA末端转录本反义RNA (HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)是HOXA基因远端转录生成的一类长链非编码RNA[15]. 研究显示HOTTIP是胰腺癌组织中最显著上调的LncRNA之一, 敲除HOTTIP可通过改变细胞周期导致细胞增值停滞, 并抑制上皮间质转化减弱肿瘤细胞侵袭能力. Wong等[16]研究提示非经典的反式HOTTIP-WDR5-MLL1途径在HOTTIP调控机制中通过促进致癌蛋白表达具有重要意义. 此外, HOTTIP受胰腺癌细胞中的miR-497调控, HOTTIP与胰腺癌组织中的miR-497水平呈负相关; 由于抑制性miR-497的缺失, HOTTIP在胰腺癌组织中表达上调. HOTTIP还通过经典的HOTTIP-HOXA13轴促进胰腺癌的进展. 也有研究报道, RNA干扰(siHOXA13)对HOXA13的敲除显示HOTTIP至少部分通过调节HOXA13促进肿瘤细胞增殖、侵袭和化疗耐药. HOTTIP可以和WDR5/MLL复合体结合, 沉默HOTTIP基因, 抑制HOXA 5′端基因表达. LncRNA HOTTIP可以通过调节AURKA蛋白激酶的表达, 影响胰腺癌细胞周期, 在胰腺癌的发生发展起重要作用, 有望成为胰腺癌特异性治疗和预后的靶向标志物[17].

2.1.3 生长抑制特异性基因5: 细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种生理过程, 是细胞发育和维持体内平衡中不可缺少的一环, 而凋亡通路的异常是肿瘤细胞的一个重要特征. 生长抑制特异性基因5(growth arrest-specific transcripts 5, GAS5)在进化过程中结构和功能高度保守, 其家族成员众多, 它们的基因编码产物在微丝组装、细胞生长分化或凋亡、细胞周期调控等方面都具有重要功能. 有研究报道, GAS5作为一种细胞周期调节因子, 在胰腺癌组织中的表达显著降低, GAS5的过表达可显著抑制胰腺癌细胞的增殖[18]. Liu等[19]研究提示, LncRNA GAS5充当miR-221的竞争内源RNA, 通过直接结合并抑制miR-221的表达并增强细胞因子信号传导的抑制作用, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和吉西他滨耐药性、干细胞样特性和上皮-间质转化. Lu等[20]人发现GAS5可能通过调节细胞周期蛋白依赖激酶6的表达来诱导G1/S期转换, 抑制GAS5表达可显著降低G0/G1期表达, 增加S期表达.

2.1.4 NUTF2P3-001: Li等[21]研究发现, LncRNA-NUTF2P3-001与鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) mRNA表达呈正相关, 在胰腺癌中过度表达. 低氧诱导的LncRNA-NUTF2P3-001通过抑制miR-3923/KRAS途径促进胰腺癌的发生. LncRNA-NUTF2P3-001和KRAS mRNA的3′端非转录区域(UTR)序

列与mir-3923具有竞争性结合关系, mir-3923抑制剂也能消除LncRNA-NUTF2P3-001所引起的肿瘤抑制作用, 使KRAS表达降低, 胰腺癌细胞的增殖和侵袭在体内外均受到明显抑制.

2.2 LncRNA对浸润和转移的影响 侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特征, 也是导致患者死亡的主要原因, LncRNA在多个层面参与其中.

2.2.1 ENST00000480739: ENST000480739位于12号染色体上. Sun等[22]发现, 与相应的邻近非肿瘤组织相比, 胰腺癌中的LncRNA enst0000480739表达水平显著降低, 与胰腺癌患者预后呈负相关. 进一步分析表明, LncRNA在肿瘤转移中的这种调节作用可能是通过上调骨肉瘤放大基因-9(recombinant osteosarcoma amplified 9, OS-9), 一种与缺氧诱导因子1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1)和HIF-1α-脯氨酰羟化酶相互作用的蛋白, 胰腺组织中HIF-1的过度表达在肿瘤细胞对缺氧的适应以及侵袭和转移中起着关键作用. LncRNA-enst0000480739/OS-9/HIF-1通路有望成为治疗胰腺癌的靶向药物途径.

2.2.2 人肺腺癌转移相关转录本1: 人肺腺癌转移相关转录本1(metastasis associated in lung denocarcinoma transcript 1, MALAT-1)位于11q13染色体上, 8700个核苷酸的长度, 属于基因间转录, 是一种进化上高度保守的LncRNA. MALAT1由多个启动子控制转录, 研究证实, MALAT-1的表达在胰腺癌细胞中更高, 抑制MALAT-1降低MMP-2和MMP-9基因的表达, 下调包括锌指转录因子Snail、Slug, 神经型钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)在内的EMT生物标记物, 并显著上调上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)的表达. MALAT1通过mir-217影响KRAS蛋白的水平, MALAT1基因敲除可抑制胰腺癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 阻断细胞周期从G0/G1期向S期的转变, 抑制细胞侵袭[23].

2.2.3 H19: H19位于染色体11q15.5上, 约2.3 kb, 是一个重要的与胰腺癌相关的 LncRNA. 最近的研究报道H19通过miR-675促进肿瘤转移, 加速上皮-间充质转化(EMT)进程. H19在癌组织中表达上调, 在有转移的原发性肿瘤中的表达水平也高于无转移的肿瘤. H19可以拮抗let-7, 增加HMGA2介导的EMT, H19表达降低会明显减少胰腺癌的侵袭和转移[24,25]. Wnt信号通路在癌症发病机理中的关键作用已得到广泛认可. 细胞周期蛋白依赖性激酶14诱导的低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6磷酸化是Wnt信号激活中的重要途径. Sun等[26]研究提示, 在胰腺癌组织中, H19表达上调; H19敲低抑制胰腺癌的细胞增殖和迁移, LncRNA H19可以激活癌症中的Wnt信号传导, H19/miR-194轴通过PFTK1下游Wnt信号传导调节胰腺癌细胞的增殖和迁移.

2.3 LncRNA对血管生成的影响 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具有高度生物活性的二聚体阳离子糖蛋白, 可特异性地作用于血管内皮细胞, 使之增殖、迁移、血管形成. VEGF可通过增加血浆酶原活化因子和血浆酶原活化因子抑制因子-l的mRNA表达, 促进新生毛细血管的形成. VEGF是最强的可增加血管通透性的物质之一, 可以诱导血浆蛋白溶酶原激活物和血浆溶酶原激活物抑制剂-1, 以及基质胶原酶、诱导组织因子等在内皮细胞的表达, 激发V3因子从内皮细胞中释放出来, 从而改变细胞外基质, 使其更易于血管生长[27]. VEGF是血管生成最重要的一类因子, 研究发现, 抑制PI3K/AKT和MAPK/ERK1/2细胞信号通路能够下调VEGF蛋白表达, 进而抑制肿瘤新生血管的生成及浸润转移能力, 在一定程度上能预测肿瘤的大小和评估治疗效果.

3 LncRNA在胰腺癌耐药的作用及相关机制

胰腺癌发病隐匿, 早期不易发现, 多数患者就诊时已经失去了手术机会. 化疗是改善不能手术的患者预后的重要手段. 然而, 胰腺癌患者很容易对化疗产生耐药性. 以吉西他滨为基础的单一治疗或联合治疗不会显著延长患者的总生存时间. 因此, 寻找新的分子标记物对提高胰腺癌的早期诊断率, 探索耐药的分子机制对提高胰腺癌的治疗效果具有重要意义[28].

LncRNA MEG3在许多恶性肿瘤中被证实是一种肿瘤抑制因子. Zhou等[29]构建了PVT1过表达胰腺癌细胞系, 发现耐药细胞的PVT1水平高于对照组, PVT1的敲降恢复了胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性, 而PVT1过表达则增加了耐药性, 提示高水平的PVT1在体外和体内均可促进胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性. Ma等[30]评估了MEG3在25例胰腺癌组织和8个细胞系中的表达模式, 在癌组织和癌细胞系中均观察到MEG3表达缺失. MEG3基因敲除可促进细胞增殖, 促进细胞迁移和侵袭, 诱导上皮-间充质转化, 提高成球能力和肿瘤干细胞特性, 降低体外对吉西他滨的化疗敏感性. Xiong等[31]发现, GSTM3TV2通过竞争let-7, 上调L型氨基酸转运蛋白2和氧化型低密度脂蛋白受体, 从而增强吉西他滨耐药性. 在吉西他滨耐药细胞中过表达的GSTM3TV2在体外和体内均可增强胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性. Yang等[32]发现在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中, SLC7A11-AS1的过表达可以通过阻断SCFβ-TRCP介导的NRF2泛素化和降解来清除活性氧(reactive oxygen species, ROS), 从而导致细胞内ROS的水平低, 这是维持癌症的必要条件. SLC7A11-AS1可能作为克服吉西他滨对胰腺癌治疗的耐药性的治疗靶标. 钟岳等[33]发现, LncRNA MIR31HG在胰腺癌

组织及胰腺癌细胞中均高表达, MIR31HG可能通过调控C-myc基因来影响胰腺癌细胞的增殖、迁移和耐药. 下调MIR31HG表达可对胰腺癌细胞的迁移和增殖产生抑制作用, 增强胰腺癌细胞对5-氟尿嘧啶的敏感性, 降低其对5-氟尿嘧啶的耐药性.

4 LncRNA对胰腺癌治疗的影响

LncRNA广泛地参与到肿瘤的发生发展, 基因靶向治疗已经显示出巨大的发展前景, 已成为最有效和最有前途的医学治疗手段之一. 最近研究表明, LncRNA在表观遗传调控中的多重生物学功能,可能是胰腺癌潜在的肿瘤生物标志物和治疗靶点.

LncRNA作为肿瘤调节分子的重要性细胞周期使其成为一个有吸引力的治疗靶点, 因此, 有必要找到调节LncRNA的方法. 等位基因特异性寡核苷酸(allele-specific oligonucleotide, ASO)的工作原理是与RNA杂交, 然后阻断RNA的作用. 到目前为止, 美国食品和药物管理局批准了两种ASO作为药物: 用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎的福米韦森和用于治疗纯合家族性高胆固醇血症的米波美森. 通过研究LncRNA的异常表达及其调控机制, 可以通过调节异常表达的RNA进而设计靶向药物或提高化疗药物对胰腺癌敏感性, 为胰腺癌的治疗提供新的途径. H19是最早应用于胰腺癌治疗的LncRNA. 有研究表明, H19调控下可以表达白喉毒素A链质粒载体BC-819, 其具有抗肿瘤作用, 吉西他滨与BC-819联合应用于动物模型中, 可以缩小动物体内肿瘤体积, BC-819局部联合全身化疗可为胰腺癌的治疗提供额外的疗效[34,35].

5 展望

胰腺癌缺乏有效的早期诊断和治疗方法, 近年来研究发现LncRNA在肿瘤中有差异表达, 在胰腺癌的早期诊断和治疗中具有巨大的潜力. 但有关LncRNA的具体机制和调控方式尚不明确, 对其功能和调控机制的进一步研究将有助于胰腺癌的早期诊治. 有理由相信, 随着对生物学功能和作用机制研究的深入, 我们对LncRNA在胰腺癌中的认识将进入一个新的阶段, 这将为胰腺癌的早期诊断和治疗提供新的视角[25].

6 参考文献

1 Mattick JS, Rinn JL. Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 5-7 [PMID: 25565026 DOI: 10.1038/nsmb.2942]
2 Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 145-166 [PMID: 22663078 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902]
3 Atianand MK, Caffrey DR, Fitzgerald KA. Immunobiology of Long Noncoding RNAs. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 177-198 [PMID: 28125358 DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055459]
4 Huang X, Zhi X, Gao Y, Ta N, Jiang H, Zheng J. LncRNAs in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 57379-57390 [PMID: 27429196 DOI: 10.18632/oncotarget.10545]
5 Duguang L, Jin H, Xiaowei Q, Peng X, Xiaodong W, Zhennan L, Jianjun Q, Jie Y. The involvement of lncRNAs in the development and progression of pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2017; 18: 927-936 [PMID: 29053398 DOI: 10.1080/15384047.2017.1385682]
6 Moschovis D, Gazouli M, Tzouvala M, Vezakis A, Karamanolis G. Long non-coding RNA in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 622-628 [PMID: 29118556 DOI: 10.20524/aog.2017.0185]
7 Wang Y, Zhou L, Lu J, Jiang B, Liu C, Guo J, Xiao GG. Research progress on long non-coding RNAs and their roles as potential biomarkers for diagnosis and prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 457 [PMID: 32973402 DOI: 10.1186/s12935-020-01550-y.eCollection]
8 Kong S, Tao M, Shen X, Ju S. Translatable circRNAs and lncRNAs: Driving mechanisms and functions of their translation products. *Cancer Lett* 2020; 483: 59-65 [PMID: 32360179 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.04.006]
9 成鉴晓, 江月萍, 任琳琳, 巩芮宁, 章程. lncRNA MEG3通过调控miR-543/PTEN分子轴抑制胰腺癌细胞增殖及转移的机制. 肿瘤防治研究 2019; 46: 588-593 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1876]
10 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]
11 Ma Y, Hu M, Zhou L, Ling S, Li Y, Kong B, Huang P. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cancer cell energy metabolism in pancreatic adenocarcinoma by upregulating hexokinase-2. *Oncol Lett* 2019; 18: 2212-2219 [PMID: 31452722 DOI: 10.3892/ol.2019.10551]
12 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]
13 葛繁梅, 刘宥君. 长链非编码RNA HOTAIR与实体肿瘤相关研究进展. 延安大学学报(医学科学版) 2019; 17: 80-83
14 Xie Z, Chen X, Li J, Guo Y, Li H, Pan X, Jiang J, Liu H, Wu B. Salivary HOTAIR and PVT1 as novel biomarkers for early pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 25408-25419 [PMID: 27028998 DOI: 10.18632/oncotarget.8323]
15 Lian Y, Cai Z, Gong H, Xue S, Wu D, Wang K. HOTTIP: a critical oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Mol Biosyst* 2016; 12: 3247-3253 [PMID: 27546609]
16 Wong CH, Li CH, He Q, Chan SL, Tong JH, To KF, Lin LZ, Chen Y. Ectopic HOTTIP expression induces noncanonical transactivation pathways to promote growth and invasiveness in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett* 2020; 477: 1-9 [PMID: 32120024 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.038]
17 Liao B, Chen R, Lin F, Mai A, Chen J, Li H, Xu Z, Dong S. Long noncoding RNA HOTTIP promotes endothelial cell proliferation and migration via activation of the Wnt/β-catenin pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 2797-2805 [PMID: 29058802]
18 Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. *Prostate* 2015; 75: 693-705 [PMID: 25650269 DOI: 10.1002/pros.22952]
19 Liu B, Wu S, Ma J, Yan S, Xiao Z, Wan L, Zhang F, Shang M, Mao A. lncRNA GAS5 Reverses EMT and Tumor Stem Cell-Mediated Gemcitabine Resistance and Metastasis by Targeting miR-221/SOCS3 in Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 13: 472-482 [PMID: 30388621 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.026]
20 Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, Chen H, Jin J, Peng C,

Li H, Shen B. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 891-896 [PMID: 24026436 DOI: 10.1007/s00441-013-1711-x]
21 Li X, Deng SJ, Zhu S, Jin Y, Cui SP, Chen JY, Xiang C, Li QY, He C, Zhao SF, Chen HY, Niu Y, Liu Y, Deng SC, Wang CY, Zhao G. Hypoxia-induced lncRNA-NUTF2P3-001 contributes to tumorigenesis of pancreatic cancer by derepressing the miR-3923/KRAS pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 6000-6014 [PMID: 26755660 DOI: 10.18632/oncotarget.6830]
22 Sun YW, Chen YF, Li J, Huo YM, Liu DJ, Hua R, Zhang JF, Liu W, Yang JY, Fu XL, Yan T, Hong J, Cao H. A novel long non-coding RNA ENST00000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1α in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 2131-2141 [PMID: 25314054 DOI: 10.1038/bjc.2014.520]
23 Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031-8041 [PMID: 12970751 DOI: 10.1038/sj.onc.1206928]
24 Li H, Yu B, Li J, Su L, Yan M, Zhu Z, Liu B. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 2318-2329 [PMID: 24810858 DOI: 10.18632/oncotarget.1913]
25 汤首俊. 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展. 中国普通外科 2016; 25: 443-447 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.024]
26 Sun Y, Zhu Q, Yang W, Shan Y, Yu Z, Zhang Q, Wu H. LncRNA H19/miR-194/PFTK1 axis modulates the cell proliferation and migration of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120: 3874-3886 [PMID: 30474270 DOI: 10.1002/jcb.27669]
27 杨小秋, 谈顺. 血管内皮生长因子研究进展及其与胰腺癌的相关研究. 海南医学 2014; 25: 1157-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2014.08.0448]
28 熊光冰. 长链非编码RNA GSTM3TV2调控胰腺癌化疗耐药的功能与机制研究. 北京: 北京协和医学院 2017 [DOI: 10.7666/d.Y3278152]
29 Zhou C, Yi C, Yi Y, Qin W, Yan Y, Dong X, Zhang X, Huang Y, Zhang R, Wei J, Ali DW, Michalak M, Chen XZ, Tang J. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/β-catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes. *Mol Cancer* 2020; 19: 118 [PMID: 32727463 DOI: 10.1186/s12943-020-01237-y]
30 Ma L, Wang F, Du C, Zhang Z, Guo H, Xie X, Gao H, Zhuang Y, Kornmann M, Gao H, Tian X, Yang Y. Long non-coding RNA MEG3 functions as a tumour suppressor and has prognostic predictive value in human pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2018; 39: 1132-1140 [PMID: 29328401 DOI: 10.3892/or.2018.6178]
31 Xiong G, Liu C, Yang G, Feng M, Xu J, Zhao F, You L, Zhou L, Zheng L, Hu Y, Wang X, Zhang T, Zhao Y. Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 97 [PMID: 31514732 DOI: 10.1186/s13045-019-0777-7]
32 Yang Q, Li K, Huang X, Zhao C, Mei Y, Li X, Jiao L, Yang H. lncRNA SLC7A11-AS1 Promotes Chemoresistance by Blocking $SCF^{\beta\text{-}TRCP}$-Mediated Degradation of NRF2 in Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 19: 974-985 [PMID: 32036249 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.035]
33 钟岳. 长链非编码RNA MIR31HG在胰腺癌中的表达及耐药性的相关研究. 西安: 中国人民解放军空军军医大学 2019
34 Hanna N, Ohana P, Konikoff FM, Leichtmann G, Hubert A, Appelbaum L, Kopelman Y, Czerniak A, Hochberg A. Phase 1/2a, dose-escalation, safety, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of intratumoral administration of BC-819 in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* 2012; 19: 374-381 [PMID: 22498722 DOI: 10.1038/cgt.2012.10]
35 李策, 侯科佐, 车晓芳, 曲秀娟, 刘云鹏. 长链非编码RNA与胰腺癌的研究进展. 解剖科学进展 2017; 23: 193-196 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.02.023]

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》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): 280-286

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.280

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测因子研究

范红星, 肖正武

范红星, 肖正武, 桐乡市第一人民医院急诊科 浙江省桐乡市 314500

作者贡献分布: 范红星负责文章撰写和修改; 肖正武负责搜集资料.

通讯作者: 范红星, 本科, 314500, 桐乡市校场东路1918号, 桐乡市第一人民医院急诊科. meike794022@163.com

收稿日期: 2021-12-08
修回日期: 2022-01-18
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Predictors of rebleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Hong-Xing Fan, Zheng-Wu Xiao

Hong-Xing Fan, Zheng-Wu Xiao, Emergency Department, Tongxiang First People's Hospital, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Xing Fan, Undergraduate, Emergency Department, Tongxiang First People's Hospital, No. 1918 Xiaochang East Road, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China. meike794022@163.com

Received: 2021-12-08
Revised: 2022-01-18
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

There is a risk of rebleeding after acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB), and rebleeding increases the risk of poor prognosis. At present, there is no effective predictive method for such rebleeding. The changes of red blood cell distribution width as well as hemoglobin and gastrin levels are all related to bleeding diseases, which can provide a reference for clinical improvement of relevant mechanisms and prediction of bleeding.

AIM

To investigate the relationship of the red blood cell distribution width (RDW), hemoglobin (Hb), and gastrin (GAS) with Glasgow-Blatchford score (GBS) and AIMS65 score in patients with ANVUGIB and to explore their predictive value for rebleeding.

METHODS

A prospective cohort study was conducted on 122 ANVUGIB patients admitted to our hospital from August 2018 to February 2021, and they were divided into either a rebleeding group (n = 31) or a no-rebleeding group (n = 91) according to whether rebleeding occurred 7 d after onset. Baseline data, RDW, Hb, GAS, GBS score, and AIMS65 score were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was performed to explore the relationship of each index with GBS and AIMS65 scores, and multi-factor logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors of rebleeding. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to analyze the value of each index in predicting rebleeding, and to compare the incidence of rebleeding in patients with different levels of each index.

RESULTS

The proportion of patients with gastrointestinal bleeding in the rebleeding group was higher than that of the no-rebleeding group. The RDW, GAS, and GBS and AIMS65 scores were higher and Hb was lower in the rebleeding group than in the no-rebleeding group (P < 0.05). RDW and GAS were positively correlated with GBS and AIMS65 scores, and Hb was negatively correlated with GBS and AIMS65 scores (P < 0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that after controlling for past

gastrointestinal bleeding, GBS, and AIMS65 score, RDW, Hb, and GAS were still influencing factors of rebleeding ($P < 0.05$). The performance of RDW and Hb combined with GAS for predicting rebleeding (AUC = 0.850) was better than that of RDW (0.721), Hb (0.721), or GAS (0.806) alone. The rebleeding rate in patients with high levels of RDW and GAS was higher than that of patients with low levels, but patients with high levels of Hb had a lower rebleeding rate than those with low levels ($P < 0.05$).

CONCLUSION

RDW, Hb, and GAS are related to the risk of disease and rebleeding in patients with ANVUGIB. Combined detection of them may be a reliable method to assess the risk of disease and predict rebleeding.

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

Key Words: RDW; Hb; GAS; ANVUGIB; GBS score; AIMS65 score; Rebleeding

Citation: Fan HX, Xiao ZW. Predictors of rebleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 280-286
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/280.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.280

摘要

背景

急性非静脉曲张性上消化道出血后存在再出血风险, 且再出血会增加不良预后风险, 但现阶段尚缺乏有效的预测手段. 红细胞分布宽度、血红蛋白、胃泌素水平变化均与出血类疾病有关, 推测可为临床完善相关机制、预测出血发生提供参考.

目的

探讨红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)与急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者Glasgow-Blatchford评分(Glasgow-Blatchford score, GBS)、AIMS65评分的关系及预测再出血的价值.

方法

选取2018-08/2021-02我院收治的122例ANVUGIB患者进行回顾性研究, 根据发病后7 d是否发生再出血分为再出血组($n = 31$)、无再出血组($n = 91$), 比较两组基线资料、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分, 采用Pearson分析各指标与GBS、AIMS65评分关系, 采用多因素Logistic回归方程分析再出血的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under the curve, AUC)分析各指标预测再出血的价值, 并比较各指标不同表达水平者再出血发生率.

结果

再出血组既往消化道出血患者占比高于无再出血组, RDW、GAS、GBS、AIMS65评分高于无再出血组, Hb低于无再出血组($P<0.05$); RDW、GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, Hb与GBS、AIMS65评分呈负相关($P<0.05$); 多因素Logistic回归方程分析显示, 将既往消化道出血、GBS、AIMS65评分控制后, RDW、Hb、GAS仍是再出血的相关影响因素($P<0.05$); RDW、Hb联合GAS预测再出血的AUC(0.850)大于RDW(0.721)、Hb(0.721)、GAS(0.806); RDW、GAS高水平者再出血率高于低水平者, Hb高水平者再出血率低于低水平者($P<0.05$).

结论

RDW、Hb、GAS与ANVUGIB患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 为临床治疗提供参考信息.

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

关键词: RDW; Hb; GAS; ANVUGIB; GBS评分; AIMS65评分; 再出血

核心提要: 红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)与上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 值得进一步深入研究.

文献来源: 范红星, 肖正武. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测因子研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 280-286
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/280.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.280

0 引言

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)常见病因有急慢性胃黏膜损伤、消化性溃疡等, 占上消化道出血的80%-90%, 患者不仅发病时病情危重, 治疗后还存在再出血风险, 医护人员常对院内消化道致命性再出血的认知具有滞后性, 仅依赖生命体征变化或临床症状体征变化判断患者是否发生再出血, 时效性较差, 出现以上异常时患者可能已经处于低血容量休克状态, 所以研究量化预

测患者再出血危险度的方法对该类疾病的救治、挽救生命等具有重大意义[1]. 红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)是临床常用指标, 检测方便快速, 具有临床应用的可性性, 其中RDW是评估红细胞大小变化一个指标, 与出血类疾病有关[2,3]. Hb是评估是否贫血的重要参考指标, 大量出血可导致Hb明显降低[4]. GAS在消化性溃疡患者中水平高于健康人群, 与消化性溃疡发病有关, 而消化性溃疡是ANVUGIB的一个主要诱因, 故推测GAS与ANVUGIB有关, 但是否能作为预测ANVUGIB患者再出血的指标尚不明确[5]. 基于此本研究对此进行探讨, 以期为临床评估病情危险度、预测再出血、早期精准干预等提供参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-08/2021-02我院收治的122例ANVUGIB患者进行回顾性研究. 纳入标准: (1)结合临床症状体征、内镜检查等, 符合ANVUGIB诊断标准[6]; (2)年龄>18岁; (3)自愿加入本研究; 排除标准: (1)出血前有外科手术史者; (2)妊娠期、哺乳期者; (3)合并颅脑损伤者; (4)合并消化系统恶性肿瘤者; (5)有内镜治疗禁忌症者; (6)血液系统疾病者. 均根据病情给予液体复苏、质子泵抑制剂、纠正循环衰竭、止血等对症治疗, 出血停止后, 根据发病后7 d是否发生再出血分为再出血组(n = 31)、无再出血组(n = 91). 再出血的判断: 在发病后7 d内再次出现(1)呕血、黑便; (2)经快速输液、输血等周围循环衰竭短暂好转后又恶化, 中心静脉压仍有波动, 稍稳定后又再下降; (3)在尿量、补液足够情况下, 血尿素氮再次增高或持续升高; (4)胃管抽出物有较多新鲜血. 本研究获本院伦理委员会审核通过, 患者及家属知晓, 自愿签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 检测方法: 于治疗前采集患者外周静脉血5 mL, 行血常规检测, 记录RDW、Hb; 采用酶联免疫吸附法检测GAS水平, 试剂盒购于上海钰博生物科技有限公司.

1.2.2 病情危险度评估: 治疗前采用Glasgow-Blatchford评分(Glasgow-Blatchford score, GBS)评分[7]用于评估内镜检查前预判哪些患者需接受输血、内镜检查等, 包括收缩压、脉搏、肝脏疾病等项目, 评分范围0-23分, 分值越高, 病情越严重. AIMS65评分系统[8]包括白蛋白、神志改变、年龄等, 满分5分, <2分为低危, ≥2分为高危.

1.2.3 治疗方法: 入组患者均依据《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌)》[6]进行治疗, 包括液体复苏、输血、内镜检查和治疗、药物治疗、营养支持等.

1.3 观察指标 (1)比较两组基线资料、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分; (2)分析各指标与GBS、AIMS65评分关系; (3)分析再出血的相关影响因素; (4)分析各指标预测再出血的价值; (5)比较各指标不同表达水平者再出血发生率.

统计学处理 采用SPSS 22.0处理数据, 计量资料符合正态分布以(mean±SD)表示, 行独立样本t检验, 计数资料用n(%)表示, 行χ^2检验, 采用Pearson分析各指标与GBS、AIMS65评分关系, 采用多因素Logistic回归方程分析再出血的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under the curve, AUC)分析各指标预测再出血的价值. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组基线资料、各指标比较 两组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、合并疾病、疾病类型比较, 差异无统计学意义; 再出血组既往消化道出血患者占比高于无再出血组, RDW、GAS、GBS、AIMS65评分高于无再出血组, Hb低于无再出血组(P<0.05). 见表1.

2.2 各指标与GBS、AIMS65评分关系 以两组各指标为源数据, 采用Pearson进行相关性分析, 结果显示, RDW、GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, Hb与GBS、AIMS65评分呈负相关(P<0.05). 见表2.

2.3 多因素Logistic回归方程分析 以是否再出血为因变量(否赋值0, 是赋值1), 纳入两组既往消化道出血(无赋值0, 有赋值1)、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分作为自变量, RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分按实际值赋值, 应用多因素Logistic回归方程分析, 结果显示, 将既往消化道出血、GBS、AIMS65评分控制后, RDW、Hb、GAS仍是再出血的相关影响因素(P<0.05). 见表3.

2.4 各指标预测再出血的ROC 以再出血组为阳性样本, 以无再出血组为阴性样本, 绘制各指标预测再出血的ROC曲线, 并应用SPSS软件的联合应用ROC理论模式, 对各单独应用指标进行综合回归, 建立Logistic预测评估模型, 结果显示, RDW、Hb联合GAS预测再出血的AUC大于RDW(Z = 4.733, P = 0.000)、Hb(Z = 2.805, P = 0.029)、GAS(Z = 2.467, P = 0.048), 见图1、表4.

2.5 各指标不同表达水平者再出血发生率比较 以ROC分析的cut-off值为分界, 将患者分为RDW低水平(≤18.16%)与高水平(>18.16%)、Hb低水平(≤80.12 g/L)与高水平(>80.12 g/L)、GAS低水平(>54.58 pmol/L)与高水平(≤54.58 pmol/L), 结果显示, RDW、GAS高水平者再出血率高于低水平者, Hb高水平者再出血率低于低水

表 1　两组基线资料、各指标比较

组别	再出血组(n = 31)	无再出血组(n = 91)	$t/\chi^2/u$	P值
年龄(岁)	41.65 ± 8.26	38.68 ± 10.13	1.473	0.143
性别(男/女)	17/14	41/50	0.888	0.346
体质量指数(kg/m^2)	23.52 ± 1.30	23.63 ± 1.25	0.419	0.676
饮酒史	26(83.87)	80(87.91)	0.072	0.789
吸烟史	14(45.16)	44(48.35)	0.094	0.759
既往消化道出血				
无	25(80.65)	87(95.60)	5.032	0.025
有	6(19.35)	4(4.40)		
合并疾病				
高脂血症	5(16.13)	17(18.68)	0.102	0.750
糖尿病	4(12.90)	7(7.69)	0.262	0.609
心脏病	1(3.23)	5(5.49)	0.001	0.981
高血压	4(12.90)	11(12.09)	0.039	0.844
疾病类型				
胃溃疡出血	9(29.03)	23(25.27)	0.525	0.913
食管贲门黏膜撕裂出血	7(22.58)	24(26.37)		
十二指肠溃疡出血	10(32.26)	26(28.57)		
急性糜烂性出血性胃炎	5(16.13)	18(19.78)		
RDW(%)	20.16 ± 2.89	16.97 ± 3.52	4.547	0.000
Hb(g/L)	79.68 ± 15.26	96.55 ± 18.17	4.639	0.000
GAS(pmol/L)	60.57 ± 21.77	38.54 ± 10.67	7.419	0.000
GBS评分(分)	11.26 ± 3.68	7.25 ± 2.34	7.045	0.000
AIMS65评分(分)	3.20 ± 1.01	2.42 ± 0.71	4.714	0.000

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素; GBS评分: 格拉斯哥–布拉奇福德出血评分.

表 2　各指标与GBS、AIMS65评分关系

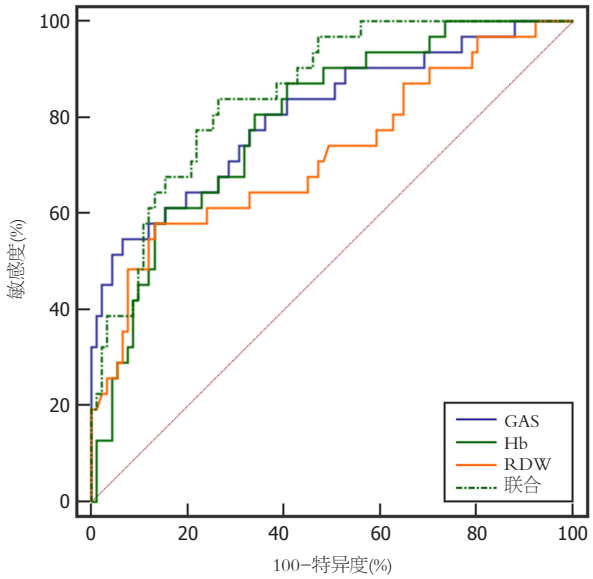
指标		GBS评分	AIMS65评分
RDW	r值	0.722	0.760
	P值	0.000	0.000
Hb	r值	−0.769	−0.805
	P值	0.000	0.000
GAS	r值	0.745	0.811
	P值	0.000	0.000

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素; GBS评分: 格拉斯哥–布拉奇福德出血评分.

平者(P<0.05). 见表5.

3 讨论

目前临床尚缺乏预测ANVUGIB患者再出血的有效方法, 故对此进行研究具有积极的临床实际意义. RDW是衡量红细胞体积变化范围指标, 既往常被用于贫血的诊断和评估, 近年来研究发现, RDW在危重疾病患者中变化明显, 可预测危重症患者病死率[9,10]. 在上消化道出血中, 与未出血患者相比, 出血患者RDW水平明显升高[11]. RDW



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.280 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　各指标预测再出血的ROC. RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素 ; ROC: 受试者工作特征曲线.

通俗意义上即为血液中红细胞大小形状的一致程度, 由于ANVUGIB发病后, 机体失去一定量血液, 红细胞数量

表 3　多因素Logistic回归方程分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
RDW	2.112	0.625	11.420	0.000	8.265	3.548–19.254
Hb	–0.399	0.126	10.053	0.000	0.671	0.497–0.905
GAS	2.042	0.582	12.308	0.000	7.705	1.594–37.243

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素.

表 4　ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	*P*	Cut–off值	敏感度(%)	特异度(%)
RDW	0.721	0.633–0.799	0.000	> 18.16%	58.06	86.81
Hb	0.791	0.708–0.859	0.000	≤80.12 g/L	80.65	65.93
GAS	0.806	0.724–0.872	0.000	> 54.58 pmol/L	54.84	93.41
联合	0.850	0.775–0.909	0.000		83.87	73.63

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素; ROC: 受试者工作特征曲线.

表 5　各指标不同表达水平者再出血发生率比较*n*(%)

指标	组别	例数	再出血	无再出血	χ^2	*P*
RDW	高水平	30	18(60.00)	12(40.00)	25.114	0.000
	低水平	92	13(14.13)	79(85.87)		
Hb	高水平	66	6(9.09)	60(90.91)	20.203	0.000
	低水平	56	25(44.64)	31(55.36)		
GAS	高水平	23	17(73.91)	6(26.09)	32.098	0.000
	低水平	99	14(14.14)	85(85.86)		

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素.

减少, 为维持红细胞正常功能, RDW适应性增大. GBS评分是近几年提出的ANVUGIB风险评估系统, 具有操作简便, 可快速评估危险程度, 能较好的判断是否需要内镜治疗、手术介入治疗及预测死亡, 但其最大的不足是对再出血的预测能力较低, AIMS65评分临界值较高, 故主要用来识别高危患者, AIMS65评分作为新型评分系统, 基于白蛋白水平、国际标准化比值(INR)、精神状态改变、收缩压以及年龄是否在65岁及以上, 无需胃镜检查且评分项目少, 容易收集和评分. 本研究发现, RDW与GBS、AIMS65评分呈正相关, 即RDW越大, 患者病情危险度越高, 可见临床应警惕RDW高水平患者病情恶化的可能, 及时给予干预措施. 孙喜斌等[12]报道, 上消化道再出血患者RDW高于非再出血者, 是影响上消化道再出血的相关危险因素, 本研究观点与之相似, 提示RDW与ANVUGIB患者再出血有关, 具有作为预测标志物的潜质. 当RDW>18.16%时, 预测再出血的AUC为0.721, 敏感度为58.06%, 特异度为86.81%, 可为临床预测患者再出血风险提供参考.

Hb是红细胞内运输氧的特殊蛋白质, 发生出血类疾病时, Hb水平明显降低[13]. Kim等[14]研究显示, 围手术期Hb降低与脑出血血肿扩大风险增加有关, 可预测脑出血血肿扩大的发生, 但是否与再出血有关尚不明确. 本研究对此探讨发现, 与无再出血组比较, 再出血患者Hb降低, 将混杂因素控制后, Hb仍是再出血的相关影响因素, 或可作为再出血的一个预测标志物. 王丹[15]报道, Hb≤80 g/L是影响病因不明确胃肠道出血患者再次出血的独立危险因素, 佐证了Hb在预测再出血中的应用价值. ANVUGIB患者在有输血指征时, 需进行输血治疗, 以挽救生命, 改善预后. 而Hb水平是红细胞输注的一个参考指征, 但应严格控制输血量, 避免过度输血增加再出血的风险. 近年来有研究[16]显示, 上消化道出血患者接受输血后, 再出血发生率增高, 这可能是由于不同患者体质、病情等复杂性, 输血量精准把控具有一定难度, 从而影响了再出血的发生. 且本研究显示, Hb与GBS、

AIMS65评分呈负相关, 提示检测Hb不仅能预测再出血风险, 还能评估患者病情程度, 为临床治疗提供参考.

GAS主要由胃窦、十二指肠黏膜G细胞合成与分泌, 到达胃肠黏膜后, 可作为一种多肽类胃肠激素抑制胃酸分泌[17]. 本研究显示, 再出血患者GAS高于无再出血者, 将既往消化道出血等混杂因素控制后, GAS仍与再出血相关. 分析原因发现, GAS可调控胃酸分泌, 当胃酸分泌增多时, 可增强攻击因子作用, 损伤消化道黏膜, 引发消化性溃疡, 这一过程可反馈性刺激GAS合成与释放, 使GAS水平增高, 以抵抗胃酸对胃黏膜的损伤作用[18]. ANVUGIB是消化性溃疡常见一种危急并发症, 发生与否及出血量多少取决于血管侵蚀程度, 仅有毛细血管破裂时, 出现轻微出血, 若动脉破裂, 则导致大量出血. GAS持续高水平状态, 反映机体胃酸合成活动活跃, 因此与再出血的发生有关. 同时GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, 说明GAS还能患者病情危险度有关, 故可作为病情危险度及再出血的评估指标. 值得注意的是, ANVUGIB患者再出血的发生与多种因素有关, 并伴随机体多种指标的变化, 所以单独依赖某个指标进行预测具有一定局限性. 本研究显示, 联合检测RDW、Hb、GAS预测再出血的AUC最大, 提示各指标联合应用的临床价值更高, 能为临床提供有效的参考信息.

4 结论

综上, RDW、Hb、GAS与ANVUGIB患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 为临床治疗提供参考信息.

文章亮点

实验背景

急性非静脉曲张性上消化道出血后存在再出血风险, 且再出血会增加不良预后风险, 但现阶段尚缺乏有效的预测手段. 红细胞分布宽度、血红蛋白、胃泌素水平变化均与出血类疾病有关, 推测可为临床完善相关机制、预测出血发生提供参考.

实验动机

格拉斯哥-布拉奇福德出血评分(Glasgow-Blatchford score, GBS)在消化性溃疡患者中水平高于健康人群, 与消化性溃疡发病有关, 而消化性溃疡是急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)的一个主要诱因, 故推测胃泌素(gastrin, GAS)与ANVUGIB有关, 但是否能作为预测ANVUGIB患者再出血的指标尚不明确, 基于此本研究对此进行探讨, 以期为临床评估病情危险度、预测再出血、早期精准干预等提供参考.

实验目标

探讨红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)与急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者GBS、AIMS65评分的关系及预测再出血的价值.

实验方法

选取2018-08/2021-02我院收治的122例ANVUGIB患者进行回顾性研究, 根据发病后7 d是否发生再出血分为再出血组(n = 31)、无再出血组(n = 91), 比较两组基线资料、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分, 采用Pearson分析各指标与GBS、AIMS65评分关系, 采用多因素Logistic回归方程分析再出血的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及ROC下面积(area under curve, AUC)分析各指标预测再出血的价值, 并比较各指标不同表达水平者再出血发生率.

实验结果

再出血组既往消化道出血患者占比高于无再出血组, RDW、GAS、GBS、AIMS65评分高于无再出血组, Hb低于无再出血组(P<0.05); RDW、GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, Hb与GBS、AIMS65评分呈负相关(P<0.05); 多因素Logistic回归方程分析显示, 将既往消化道出血、GBS、AIMS65评分控制后, RDW、Hb、GAS仍是再出血的相关影响因素(P<0.05); RDW、Hb联合GAS预测再出血的AUC(0.850)大于RDW(0.721)、Hb(0.721)、GAS(0.806); RDW、GAS高水平者再出血率高于低水平者, Hb高水平者再出血率低于低水平者(P<0.05).

实验结论

RDW、Hb、GAS与ANVUGIB患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 为临床治疗提供参考信息.

展望前景

急性非静脉曲张性上消化道出血后发生再出血会明显增加病死风险, 本研究为评估患者病情危险度和再出血风险提供了一个有效预测方法, 对临床深入认识再出血的相关机制具有积极意义, 并使早期预测再出血的发生成为可能, 为临床针对性筛选出再出血的高风险人群提供客观参考, 相信在针对性预防管理下, 能有效减少急

性非静脉曲张性上消化道出血后再出血的发生率, 降低病死率, 促进病情的良好转归.

5 参考文献

1 《中华消化外科杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识(2019版). 中华消化外科杂志 2019; 18: 1094-1100 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.12.002]

2 Cui Z, Liu C, Sun G, Huang L, Zhou W. A prognostic nomogram incorporating red cell distribution width for patients with intracerebral hemorrhage. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e23557 [PMID: 33327308 DOI: 10.1097/MD.0000000000023557]

3 Narciso TARM, Hoshida MS, Costa PR, Niquirilo A, Biancolin SE, Lin LH, Francisco RPV, Brizot ML. Fetal-Maternal Hemorrhage in First-Trimester Intrauterine Hematoma. *Fetal Diagn Ther* 2021; 48: 227-234 [PMID: 33706316 DOI: 10.1159/000513747]

4 Roh DJ, Albers DJ, Magid-Bernstein J, Doyle K, Hod E, Eisenberger A, Murthy S, Witsch J, Park S, Agarwal S, Connolly ES, Elkind MSV, Claassen J. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2019; 93: e372-e380 [PMID: 31209179 DOI: 10.1212/WNL.0000000000007820]

5 Huang RJ, Park S, Shen J, Longacre T, Ji H, Hwang JH. Pepsinogens and Gastrin Demonstrate Low Discrimination for Gastric Precancerous Lesions in a Multi-Ethnic United States Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 33434656 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.009]

6 《中华内科杂志》, 《中华医学杂志》, 《中华消化杂志》, 《中华消化内镜杂志》, 中华医学会消化内镜学分会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌).中华医学杂志 2016; 96: 254-259 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.005]

7 Shah N, Chen C, Montano N, Cave D, Siegel R, Gentile NT, Limkakeng AT Jr, Kumar AB, Ma Y, Meltzer AC. Video capsule endoscopy for upper gastrointestinal hemorrhage in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 1245-1252 [PMID: 32229221 DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.008]

8 Shafaghi A, Gharibpoor F, Mahdipour Z, Samadani AA. Comparison of three risk scores to predict outcomes in upper gastrointestinal bleeding; modifying Glasgow-Blatchford with albumin. *Rom J Intern Med* 2019; 57: 322-333 [PMID: 31268861 DOI: 10.2478/rjim-2019-0016]

9 Xing X, Deng Y, Zhu Y, Xu S, Liu J, Zhang C, Xu S, Yang J. Red cell distribution width for prognosis in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2020; 14: 901-907 [PMID: 32568446 DOI: 10.1111/crj.13227]

10 Kim JS, Kim BW, Kim DH, Park CH, Lee H, Joo MK, Jung DH, Chung JW, Choi HS, Baik GH, Lee JH, Song KY, Hur S. [Guidelines for Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding]. *Korean J Gastroenterol* 2020; 75: 322-332 [PMID: 32581203 DOI: 10.4166/kjg.2020.75.6.322]

11 Isik B, Yilmaz MS, Yel C, Kavalci C, Solakoglu GA, Ozdemir M, Ongar M, Demirci B. Importance of red blood cell distribution width (RDW) in patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *J Pak Med Assoc* 2016; 66: 151-154 [PMID: 26819158]

12 Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, John B, Chhabra R, May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4879-4891 [PMID: 28785142 DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4879]

13 Purisch SE, Ananth CV, Arditi B, Mauney L, Ajemian B, Heiderich A, Leone T, Gyamfi-Bannerman C. Effect of Delayed vs Immediate Umbilical Cord Clamping on Maternal Blood Loss in Term Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1869-1876 [PMID: 31742629 DOI: 10.1001/jama.2019.15995]

14 Kim YS, Jeong HG, Chae HY, Kim BJ, Kang J, Kim JY, Kim T, Bang JS, Bae HJ, Oh CW, Han MK. Mediation effects of mean Hounsfield unit on relationship between hemoglobin and expansion of intracerebral hemorrhage. *Sci Rep* 2021; 11: 17236 [PMID: 34446807 DOI: 10.1038/s41598-021-96790-x]

15 王丹. 病因不明确胃肠道出血患者再次出血的相关因素研究. 贵州医药 2020; 44: 392-394 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2020.03.019]

16 刘霜, 张小明, 杨美霞, 柴亚歌, 黄睿, 郑丹文, 于学忠, 朱华栋. 急性上消化道出血患者既往出血次数与90 d全因死亡和再出血的关系: 一项真实世界研究.中华急诊医学杂志 2021; 30: 593-601 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.05.015]

17 Hayati F, Abdul Rahim MA, Abdul Rahim SSS. Comment to: Diagnostic Value of Serum Gastrin and Epidermal Growth Factor to the Gastric Ulcer Complicated with Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021; 31: 1522-1523 [PMID: 34794305 DOI: 10.29271/jcpsp.2021.12.1522]

18 Li Y, Song Y. Diagnostic Value of Serum Gastrin and Epidermal Growth Factor to the Gastric Ulcer Complicated with Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020; 30: 1269-1272 [PMID: 33397051 DOI: 10.29271/jcpsp.2020.12.1269]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): 287-294

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.287

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性

陈国琴, 王丽丽

陈国琴, 王丽丽, 浙江省玉环市第二人民医院儿科 浙江省玉环市 317299

陈国琴, 本科, 研究方向为小儿腹泻方面.

作者贡献分布: 陈国琴负责撰写文章和修改; 王丽丽负责搜集资料.

通讯作者: 陈国琴, 本科, 317299, 浙江省玉环市楚门镇马山村青春苑11号, 玉环市第二人民医院儿科. lichun4929@163.com

收稿日期: 2022-01-19
修回日期: 2022-03-01
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Distribution of intestinal flora in children with rotavirus enteritis and its correlation with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity

Guo-Qin Chen, Li-Li Wang

Guo-Qin Chen, Li-Li Wang, Department of Pediatrics, The Second People's Hospital of Yuhuan, Yuhuan 317299, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Qin Chen, Undergraduate, Department of Pediatrics, The Second People's Hospital of Yuhuan, No. 11 Qingchunyuan, Mashan Village, Chumen Town, Yuhuan 317299, Zhejiang Province, China. lichun4929@163.com

Received: 2022-01-19
Revised: 2022-03-01
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

Rotavirus enteritis (RVE) is a disease that seriously affects the life and health of infants and young children worldwide. In recent years, it has been gradually recognized that intestinal flora disturbance plays an important role in the occurrence of RVE. However, there is little validation data on the effect of gut microbiota on the severity of illness and humoral immunity in children with RVE.

AIM

To analyze the correlation between intestinal flora and disease severity, intestinal mucosal barrier function, and humoral immunity in children with RVE.

METHODS

A total of 131 children with RVE diagnosed at our hospital from January 2019 to May 2021 were selected and divided into a mild group (39 cases), a moderate group (58 cases), and a severe group (34 cases) according to the severity of the disease. The number of intestinal bacteria and the distribution of dysbiosis grades were analyzed, and the relationship of the number of intestinal bacteria and dysbiosis grades with disease severity was analyzed. The intestinal mucosal barrier function indicators [serum D-lactic acid (D-LA), diamine oxidase (DAO), and endotoxin (ET)] and humoral immune indexes [serum immunoglobulin (Ig)A, IgG, and IgM] levels in children with different intestinal flora dysbiosis grades were measured, and the correlation between intestinal mucosal barrier function, humoral immunity, and the grade of intestinal flora imbalance was analyzed.

RESULTS

The number of intestinal bifidobacteria and lactobacilli was negatively correlated with the severity of the disease, while the number of intestinal *Escherichia coli* and the grade of dysbacteriosis were positively correlated with the severity of the disease (r = -0.727, -0.734, 0.757, and 0.748, respectively, P < 0.05). Serum D-LA, DAO, and ET

were positively correlated with the grade of intestinal flora imbalance, and serum IgA, IgG, and IgM were negatively correlated with the grade of intestinal flora dysbiosis (r = 0.752, 0.717, 0.748, -0.715, -0.703 , and -0.787, respectively, P < 0.05).

CONCLUSION

The number of intestinal bacteria and the grade of disorders in children with RVE are significantly correlated with the severity of the disease, intestinal mucosal barrier function, and humoral immunity.

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

Key Words: Rotavirus enteritis; Disease severity; Intestinal flora; Intestinal mucosal barrier function; Humoral immunity

Citation: Chen GQ, Wang LL. Distribution of intestinal flora in children with rotavirus enteritis and its correlation with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 287-294
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/287.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.287

摘要

背景

轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)是全球范围内严重影响婴幼儿生命健康的重要疾病之一, 近年来临床逐渐认为肠道菌群紊乱在其发生过程中扮演重要角色. 但关于肠道菌群对RVE患儿病情程度、体液免疫的影响的验证数据尚少.

目的

探讨RVE患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性.

方法

选取我院2019-01/2021-05 RVE患儿131例, 根据病情程度分为轻症组(39例)、中症组(58例)、重症组(34例). 比较3组肠道菌群数量与失调分级分布情况, 分析肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系, 对比不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标[血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)]、体液免疫指标[血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)]水平, 分析肠道黏膜屏障功能、体液免疫与肠道菌群失调分级的相关性.

结果

肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关(r = -0.727、-0.734、0.757、0.748, P均<0.05); 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(r = 0.752、0.717、0.748、-0.715、-0.703、-0.787, P均<0.05).

结论

RVE患儿肠道菌群数量、失调分级与病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫显著相关, 为临床制定治疗方案提供借鉴依据.

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

关键词: 轮状病毒性肠炎; 病情程度; 肠道菌群; 肠道黏膜屏障功能; 体液免疫

核心提要: 目前国内外关于肠道菌群在轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)中的相关机制仍未统一. 本文旨在研究RVE患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系, 为临床判断病情程度、制定治疗方案提供新的思路与方向.

文献来源: 陈国琴, 王丽丽. 轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 287-294
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/287.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.287

0 引言

轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)具有起病急骤、病情进展迅速等特点, 多发于冬春季节, 流行病学调查显示, 全世界范围内约1.25亿婴幼儿感染轮状病毒, 不仅会诱发电解质紊乱、酸中毒等并发症, 还能导致循环系统、呼吸道损害, 严重时危及患儿生命安全[1]. 目前, 国外有研究表明, 肠道菌群组成的微小变化不会影响RVE患儿DSS结肠炎易感性[2]. 国内相关报道则指出, 肠道双歧杆菌、大肠杆菌及乳酸杆菌等肠道正常微生物菌群紊乱是RVE主要发病机制之一[3]. 说明肠道菌群在RVE中的机制尚未得到完全统一. 另外, 肠道黏膜屏障功能障碍、免疫功能紊乱在多种肠炎发病中的作用也越来越受到重视[4,5]. 但关于RVE患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系仍缺乏大量循证依据, 故本研究对此进行探讨, 旨在为临床判断病情程度、制定针对性治疗方案提供数据支持. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院2019-01/2021-05 RVE患儿131例, 根据病情程度分为轻症组(39例)、中症组(58例)、重症组(34例). 3组年龄、性别、病程、体质量差异无统计学意义,

表 1　3组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	病程(d)	体质量(kg)
轻症组	39	2.28 ± 0.54	20/19	2.66 ± 0.67	11.15 ± 1.29
中症组	58	2.37 ± 0.50	31/27	2.71 ± 0.63	11.04 ± 1.18
重症组	34	2.24 ± 0.61	20/14	2.80 ± 0.72	10.92 ± 1.06
$F/\chi 2$		0.699	0.440	0.410	0.342
P		0.499	0.803	0.665	0.711

有可比性, 见表1. 本研究经我院伦理委员会审批通过, 批号: QR58689.

纳入标准: 大便均呈蛋花汤样或水样, 每天数次至数十次; 均经粪便轮状病毒抗原检测呈阳性, 粪便细菌培养呈阴性, 符合《儿科学》中轮状病毒性肠炎诊断标准及病情程度标准[6]; 患儿监护人均知情本研究, 签订知情承诺书.

排除标准: 因寄生虫感染、细菌性肠炎、痢疾等其他疾病所致的腹泻; 均为首次确诊, 参与本研究前未接受RVE相关治疗; 伴有严重心肝肾肺等重要脏器功能异常者; 存在肠组织解剖结构畸形者; 合并其他感染性疾病、自身免疫性疾病、先天性免疫缺陷性疾病者; 服用抗生素或益生菌者.

1.2 *方法* 肠道菌群检测方法: 于患儿入院当日采集3 g湿粪便样本, 常规离心, 洗涤, 采用Sigma公司的DNA试剂盒提取样本中细菌总DNA, 将粪便细菌DNA样本与相应标准品, 对标准品进行5次以上的连续梯度稀释, 之后进行PCR扩增反应, 乳杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌引物序列分别为: F:5'-AGCAGTAGGGAATCTTCCA-3', R:5'-CACCGCTACACATGGAG-3'; F:5'-TCGCGTC(C/T)GGTGTGAAAG-3', R:5'-CCACATCCAGC(A/G)TCCAC-3'; F:5'-GTTAATACCTTTGCTCATTGA-3', R:5'-ACCAGGGTATCTTAATCCTGTT-3', 靶基因为16S rDNA, 经系统软件自动计算出Ct值, 绘出标准曲线, 使用Ct值与标准曲线定量测定乳杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌的拷贝数. 肠道菌群失调分级参考文献[7]制定: 粪便菌群总数及分布比例轻度改变, 革兰阴性杆菌数量增加, 革兰阳性杆菌数量减少, 革兰阳性球菌有所增加或正常, 酵母菌、梭菌比例呈轻度增加为1级; 粪便菌群数量、分布比例有明显变化, 革兰阴性杆菌数量增加, 革兰阳性杆菌数量减少, 革兰阳性球菌增加, 杆菌、球菌比例紊乱或倒置, 酵母菌、梭菌数量明显增加为2级; 粪便细菌总数明显减少, 菌群比例紊乱, 真菌或细菌为占优势, 少数菌群转变为优势菌群为3级. 分级越高, 表示肠道菌群失调越严重.

血清指标检测方法: 于患儿入院当日抽取清晨空腹静脉血3 mL, 离心处理, 离心半径为13.5 cm, 离心速率为3000 r/min, 离心时间为10 min, 取上清液, 保存于-70 ℃恒温冰箱内, 待检. 采用酶联免疫吸附法检测血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 鲎试剂偶氮显色基质法检测血清内毒素(endotoxin, ET)水平, 试剂盒购自厦门市鲎试剂公司, 所有操作遵循试剂盒说明书.

1.3 观察指标 (1)3组肠道菌群数量分布情况, 包括乳杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌数量; (2)3组肠道菌群失调分级分布情况; (3)肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系; (4)不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标血清D-LA、DAO、ET水平; (5)不同肠道菌群失调分级患儿体液免疫指标血清IgA、IgG、IgM水平; (6)血清D-LA、DAO、ET、IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级的相关性.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验, 均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以均数±标准差(mean±SD)描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 采用F检验, 进一步两两组间比较采用LSD-t检验, 两组间比较采用独立样本t检验; 计数资料用n(%)表示, χ^2检验, 等级资料用u表示, Ridit检验; 相关性采用Spearman相关系数模型分析. P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *3组肠道菌群数量分布情况* 单因素方差分析, 3组双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌数量差异有统计学意义(P<0.05); 重症组双歧杆菌、乳酸杆菌数量低于中症组、轻症组, 中症组低于轻症组, 重症组大肠埃希菌数量高于中症组、轻症组, 中症组高于轻症组(P<0.05), 见表2.

2.2 *3组肠道菌群失调分级分布情况* Ridit检验分析, 重症组肠道菌群失调分级高于中症组、轻症组, 中症组高于轻症组(P<0.05), 见表3.

表 2　3组肠道菌群数量分布情况比较(mean ± SD, lgCFU/g)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	大肠埃希菌
轻症组	39	8.61 ± 0.82[b]	8.83 ± 0.78[b]	6.95 ± 0.30[b]
中症组	58	7.84 ± 0.75[a]	8.02 ± 0.66[a]	7.39 ± 0.33[a]
重症组	34	7.06 ± 0.63[ab]	7.41 ± 0.54[ab]	7.72 ± 0.38[ab]
F		39.566	41.510	48.842
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与轻症组比较, [a]*P* < 0.05; 与中症组比较, [b]*P* < 0.05.

表 3　3组肠道菌群失调分级分布情况比较*n*(%)

组别	例数	1级	2级	3级
轻症组	39	28(71.79)	11(28.21)	0(0.00)
中症组	58	19(32.76)	30(51.72)	9(15.52)
重症组	34	6(17.65)	15(44.12)	13(38.24)
u		26.060		
P		< 0.001		

表 4　不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标水平比较(mean ± SD)

肠道菌群失调分级	例数	D-LA(mg/mL)	DAO(U/mL)	ET(EU/mL)
1级患儿	53	3.26 ± 0.47b	1.74 ± 0.35b	0.75 ± 0.23[b]
2级患儿	56	4.05 ± 0.69[a]	2.12 ± 0.42[a]	1.38 ± 0.41[a]
3级患儿	22	4.93 ± 0.82[ab]	2.55 ± 0.51[ab]	1.89 ± 0.60[ab]
F		57.146	32.247	75.289
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与1级患儿比较, [a]*P* < 0.05; 与2级患儿比较, [b]*P* < 0.05. D-LA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素.

2.3 肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系 Spearman相关性分析, 肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关(r = -0.727、-0.734、0.757、0.748, P均<0.05), 见图1.

2.4 不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标水平 单因素方差分析, 不同肠道菌群失调分级患儿血清D-LA、DAO、ET差异有统计学意义(P<0.05); 随着肠道菌群失调分级增加, 血清D-LA、DAO、ET呈不断升高趋势(P<0.05), 见表4.

2.5 不同肠道菌群失调分级患儿体液免疫指标水平 单因素方差分析, 不同肠道菌群失调分级患儿血清IgA、IgG、IgM差异有统计学意义(P<0.05); 随着肠道菌群失调分级增加, 血清IgA、IgG、IgM呈不断降低趋势(P<0.05), 见表5.

2.6 肠道黏膜屏障功能、体液免疫指标与肠道菌群失调分级的相关性 Spearman相关性分析, 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(r = 0.752、0.717、0.748、-0.715、-0.703、-0.787, P均<0.05), 见图2.

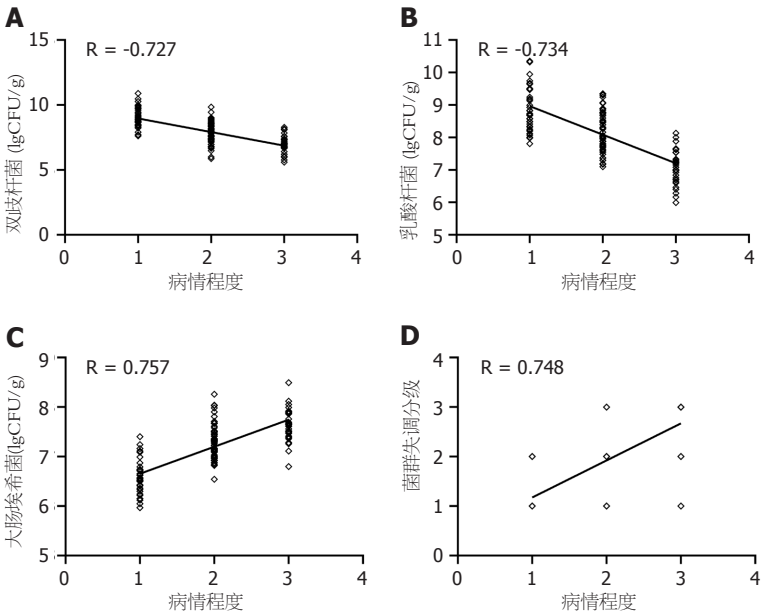
3 讨论

RVE是临床常见儿科肠道感染性疾病, 发生率仅次于呼吸道感染, 主要经由粪口与呼吸道传播, 会出现不同程度腹泻、发热等临床症状, 危害儿童身心健康[8,9]. 相关研究表明, 随着RVE病情不断进展, 可能引起全身性感染, 对机体呼吸、循环、神经系统产生严重不利影响, 若未得到及时有效救治, 则会显著增加预后不良及死亡风险[10]. 因此, 积极探索病情进展相关机制对采取针对性治疗方案改善预后至关重要. (r = -0.727、-0.734、0.757、0.748, P均<0.05); 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(r = 0.752、0.717、0.748、-0.715、

表 5　不同肠道菌群失调分级患儿体液免疫指标水平比较(mean ± SD, g/L)

肠道菌群失调分级	例数	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
1级患儿	53	0.68 ± 0.20[b]	7.04 ± 0.95[b]	0.81 ± 0.13[b]
2级患儿	56	0.47 ± 0.15[a]	6.23 ± 0.76[a]	0.66 ± 0.11[a]
3级患儿	22	0.30 ± 0.09[ab]	4.87 ± 0.61[ab]	0.42 ± 0.08[ab]
F		46.908	54.871	91.701
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与1级患儿比较, [a]*P* < 0.05; 与2级患儿比较, [b]*P* < 0.05. IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M.



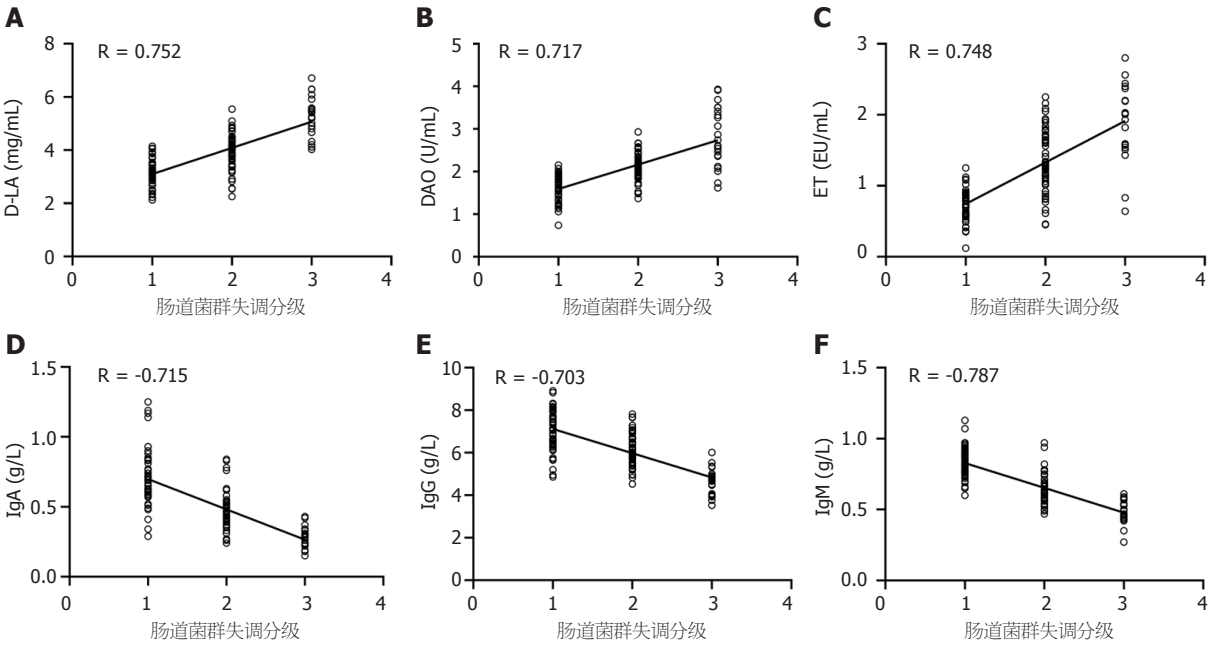
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.287 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系. A: 双歧杆菌与RVE病情程度的关系; B: 乳酸杆菌与RVE病情程度的关系; C: 大肠埃希菌与RVE病情程度的关系; D: 菌群失调分级与RVE病情程度的关系; 病情程度赋值: 轻症 = 1, 中症 = 2, 重症 = 3; 肠道菌群失调分级赋值: 1级 = 1, 2级 = 2, 3级 = 3. RVE: 轮状病毒性肠炎.

-0.703、-0.787, *P*均＜0.05).

肠道菌群是维持肠道系统功能的重要物质, 大量临床实践证实, 肠道菌群紊乱在RVE发病与病情进展过程中扮演着关键角色[11,12]. 正常情况下, 肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌处于动态平衡状态, 其中双歧杆菌、乳酸杆菌为益生菌, 双歧杆菌可提高机体对钙、磷、维生素D的吸收, 具有抗衰老、调节免疫、促进中枢神经系统发育完善等作用; 乳酸杆菌能抑制各种病原菌黏附于肠道上皮细胞, 抑制毒素增殖; 大肠埃希菌属于致病菌, 在发生肠道相关感染疾病时数量显著增加, 发挥促进疾病发生发展作用[13,14]. 蔡海芳[15]报道中显示, RVE患儿治疗前双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著减少, 大肠埃希菌数量明显增加. 在此基础上, 本研究发现, 肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关, 说明肠道菌群数量改变、失调分级与RVE病情程度联系紧密. 原因在于以下方面: 在RVE发生时, RV侵袭机体肠微绒毛柱状上皮细胞, 导致其出现空泡变性、坏死, 引发吸收障碍、腹泻, 还会造成双糖酶活性受到抑制、分泌量明显减少, 无法正常分解乳糖, 导致肠腔渗透液增高、渗透性腹泻, 破坏肠道厌氧环境, 形成利于需氧菌繁殖的内环境, 从而致使双歧杆菌、乳酸杆菌数量减少, 大肠埃希菌数量增加, 且随着病情进展这种改变会逐渐加重肠道菌群失调分级, 而肠道菌群失调加重又会促进病情进展, 最终形成恶性循环[16]. 因此, 肠道菌群数量改变、失调分级会对RVE病情程度产生明显影响, 临床需给予重视.

肠黏膜表面形成的肠道黏膜屏障是保障肠道菌群维持动态平衡的重要环节[17]. 本研究结果显示, 随着肠道菌群失调分级增加, 血清D-LA、DAO、ET呈不断升高趋势, 与肠道菌群失调分级呈正相关, 其中血清D-LA、DAO、ET是评估肠道黏膜屏障功能的主要指



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.287 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　肠道黏膜屏障功能、体液免疫指标与肠道菌群失调分级的相关性. A: 血清D-LA与肠道菌群失调分级的相关性; B: 血清DAO与肠道菌群失调分级的相关性; C: 血清ET与肠道菌群失调分级的相关性; D: 血清IgA与肠道菌群失调分级的相关性; E: 血清IgG与肠道菌群失调分级的相关性; F: 血清IgM与肠道菌群失调分级的相关性; 肠道菌群失调分级赋值: 1级 = 1, 2级 = 2, 3级 = 3. D-LA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素; IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M.

标, 水平异常升高提示肠道黏膜屏障损伤[18,19]. 本研究产生上述结果的原因结合Martens等[20]报道考虑是由于肠道菌群遭到破坏, 便会增加肠道黏膜通透性, 导致肠道黏膜屏障受损、大量肠液分泌, 进一步加重肠道菌群紊乱. 此外, RVE患儿常伴有免疫功能受损, 急性期常表现为体液免疫低下, 呈现明显免疫抑制[21]. 血清IgA、IgG、IgM是反映机体体液免疫情况的指标, 均属于抗感染抗体, 在机体内有害代谢物质增加时, 其表达水平呈下调趋势[22]. 本研究发现, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关, 主要是因为机体受到RVE病毒侵袭后, 肠道菌群中的致病菌大量增加, 免疫球蛋白为抵抗致病菌过度消耗, 导致其转换功能减弱、合成速度减缓、含量明显减少[23].

由上述研究结果可知, 纠正肠道菌群紊乱、修复肠道黏膜屏障、增强机体体液免疫功能有望成为治疗RVE患儿的重要途径, 可给予益生菌、肠道黏膜保护剂、免疫球蛋白联合治疗, 为提高治疗效果、促进病情改善创造有利条件. 本研究局限性在于: 未详细探讨益生菌、肠道黏膜保护剂、免疫球蛋白联合治疗RVE患儿的临床疗效, 今后应继续收集病例, 做进一步分析, 以获取更为全面的数据支持.

4 结论

综上可知, 轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群数量、失调分级与病情程度显著相关, 在肠道黏膜屏障功能障碍、体液免疫紊乱中发挥重要作用, 为临床制定治疗方案提供借鉴依据.

文章亮点

实验背景

轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)是婴幼儿发病率较高的疾病之一, 具有较大危害性, 是导致儿童营养不良和死亡的重要原因之一. 目前认为肠道菌群紊乱能加快RVE发生, 但关于肠道菌群对RVE患儿病情程度、体液免疫的影响的验证数据尚少.

实验动机

关于肠道菌群与RVE患儿病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系验证数据尚少, 本研究以此为目标入手, 通过观察不同病情程度RVE患儿肠道菌群数量、菌群失调分级分析肠道菌群与RVE患儿病情程度的关系, 还通过观察不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能、体液免疫指标水平分析肠道菌群与肠道黏膜屏障功能、体液免疫的关系, 为临床提供数据支持.

实验目标

观察肠道菌群与RVE患儿病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系.

实验方法

连续纳入我院2019-01/2021-05 RVE患儿131例, 根据病情程度分为轻症组(39例)、中症组(58例)、重症组(34例), 进行前瞻性研究. 收集比较3组肠道菌群数量与失调分级分布情况, 采用Spearman相关性分析肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系, 对比不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标[血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)]、体液免疫指标[血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)]水平, 采用Spearman相关性分析肠道黏膜屏障功能、体液免疫与肠道菌群失调分级的相关性, 应用SPSS 22.0软件进行统计分析.

实验结果

肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关(P均<0.05); 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(P均<0.05).

实验结论

轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群数量、失调分级与病情程度、肠道黏膜屏障功能障碍、体液免疫紊乱显著相关, 在其疾病发展过程中发挥重要作用.

展望前景

随着肠道菌群紊乱在轮状病毒性肠炎中的作用机制逐渐明确, 临床可通过检测肠道菌群具体细菌种类数量、菌群失调分级为采取合理、适量的益生菌类药物提供可靠依据, 意味着轮状病毒性肠炎患儿的治疗得到进一步改善, 也预示着安全、高效治愈轮状病毒性肠炎是可以轻松实现的.

5 参考文献

1 Gupta V, Aggarwal P, Kumar B, Nair NP, Thiyagarajan V, Lingam R. Rotavirus Gastroenteritis in Eastern Uttar Pradesh, India. *Indian J Pediatr* 2021; 88: 66-71 [PMID: 33460003 DOI: 10.1007/s12098-020-03625-0]

2 Hamza KH, Dunér E, Ulmert I, Arias A, Sorobetea D, Lahl K. Minor alterations in the intestinal microbiota composition upon Rotavirus infection do not affect susceptibility to DSS colitis. *Sci Rep* 2021; 11: 13485 [PMID: 34188111 DOI: 10.1038/s41598-021-92796-7]

3 张金仿, 王刚, 张静雯. 轮状病毒感染婴幼儿与健康婴幼儿肠道菌群对比分析. 临床和实验医学杂志 2018; 17: 663-666 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.06.033]

4 倪杰明. 肠黏膜屏障损伤在溃疡性结肠炎的作用研究进展. 安徽医科大学学报 2018; 53: 815-818 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.034]

5 陈洁, 王华庆, 钱渊. 医防融合推进儿童轮状病毒胃肠炎的免疫预防. 中华儿科杂志 2020; 58: 621-623 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200611-00607]

6 杨锡强, 易著文. 儿科学. 6版. 北京: 人民卫生出版社 2004: 295-296

7 陈琨. 益生菌对轮状病毒肠炎患儿肠道菌群、免疫功能的影响分析. 国际检验医学杂志 2018; 39: 1914-1916 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.036]

8 Sakpaisal P, Silapong S, Yowang A, Boonyasakyothin G, Yuttayong B, Suksawad U, Sornsakrin S, Lertsethtakarn P, Bodhidatta L, Crawford JM, Mason CJ. Prevalence and Genotypic Distribution of Rotavirus in Thailand: A Multicenter Study. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 100: 1258-1265 [PMID: 30915947 DOI: 10.4269/ajtmh.18-0763]

9 孙晓丽, 吴娥玲. 青海地区轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群流行病学分析. 公共卫生与预防医学 2021; 32: 117-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2021.01.028]

10 Burnett E, Tate JE, Kirkwood CD, Nelson EAS, Santosham M, Steele AD, Parashar UD. Estimated impact of rotavirus vaccine on hospitalizations and deaths from rotavirus diarrhea among children <5 in Asia. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17: 453-460 [PMID: 29463143 DOI: 10.1080/14760584.2018.1443008]

11 章瑀颖, 尤君, 王祖蓉, 李佳, 潘雪薇. 急性腹泻婴幼儿轮状病毒感染特征及相关危险因素分析. 临床消化病杂志 2020; 32: 240-244 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2020.04.08]

12 Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 51-56 [PMID: 29271225 DOI: 10.17235/reed.2017.4947/2017]

13 Parker EPK, Praharaj I, Zekavati A, Lazarus RP, Giri S, Operario DJ, Liu J, Houpt E, Iturriza-Gómara M, Kampmann B, John J, Kang G, Grassly NC. Influence of the intestinal microbiota on the immunogenicity of oral rotavirus vaccine given to infants in south India. *Vaccine* 2018; 36: 264-272 [PMID: 29217369 DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.031]

14 张静, 王肖泉, 周怡, 王雪, 顾开明, 叶迎春. 肠道菌群与疾病相关性的研究进展. 基础医学与临床 2020; 40: 243-247 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2020.02.022]

15 蔡海芳. 双歧杆菌三联活菌散对儿童轮状病毒性肠炎患者肠道菌群及肠黏膜通透性的影响. 中国微生态学杂志 2018; 30: 434-437 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201804014]

16 郑全理, 杨飞丹. 肠道菌群平衡在肠炎类疾病诊治中的意义. 中国卫生工程学 2018; 17: 563-564

17 Wu Y, Tang L, Wang B, Sun Q, Zhao P, Li W. The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier. *J Cell Physiol* 2019; 234: 19406-19419 [PMID: 31020664 DOI: 10.1002/jcp.28722]

18 李瑶, 黄金莉, 黄娟, 李华军. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2021; 30: 10-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.003]

19 杜小东, 罗利飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群和肠黏膜屏障的变化及益生菌的干预作用. 中国微生态学杂志 2019; 31: 193-196 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201902017]

20 Martens EC, Neumann M, Desai MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 457-470 [PMID: 29904082 DOI: 10.1038/s41579-018-0036-x]

21 宋翠领, 曹锦芬, 张晓, 李丽, 张慧颖. 轮状病毒肠炎患儿相关炎性因子及免疫状态的变化. 宁夏医科大学学报 2018; 40: 108-110 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2018.01.031]

22 罗一富, 王艳, 李兰兰. 炎症性肠病患者血清IgM,IgG,IgA水平与肠道菌群的相关性. 标记免疫分析与临床 2019; 26: 1876-1878, 1886 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.11.018]

23 Baker JM, Tate JE, Leon J, Haber MJ, Pitzer VE, Lopman BA. Postvaccination Serum Antirotavirus Immunoglobulin A as a Correlate of Protection Against Rotavirus Gastroenteritis Across

Settings. *J Infect Dis* 2020; 222: 309-318 [PMID: 32060525 DOI: 10.1093/infdis/jiaa068]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): I-V

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

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r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、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.