

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 4 月 28 日 第 30 卷 第 8 期 (Volume 30 Number 8)



8 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 341 微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗机制新进展
赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰

基础研究

- 349 胃癌中miR-720表达的预后价值及其对肿瘤进展的调控作用
陈瑛

临床研究

- 356 LINC01426调控胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制研究
刘栋, 夏阿东, 李松, 张凯, 陈丹

文献综述

- 364 经腹超声在克罗恩病中的应用
陈伟杰, 罗蕾蕾, 董志兴, 吴静, 顾星星, 卞兆连
- 370 炎症性肠病常见心理问题及管理
李梦琳, 范一宏
- 375 益生菌、益生元、合生元在肠易激综合征中的应用与最新进展
朱柳艳, 黄炳武, 张雪良, 朱宁

消 息

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

封面故事

王春荣, 主任技师, 济南市疾病预防控制中心, 主要从事肠道及呼吸道疾病相关分子病毒学研究. 主研课题3项, 参研课题6项, 其中1项获济南市科技进步二等奖、1项获山东预防医学会科技进步三等奖. 此外, 发表SCI论文6篇, 国内核心期刊论文40余篇. 目前兼任山东大学硕士学位研究生合作导师、山东省食品科学技术学会理事、山东预防医学会临床检验与疾病控制分会委员.

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 2022-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 30 Number 8 April 28, 2022

EDITORIAL

- 341 New progress in the mechanism of microenvironment-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors
Zhao YY, Wang MM, Cui JF

BASIC RESEARCH

- 349 Role of miR-720 in prognosis and progression of gastric cancer
Chen Y

CLINICAL RESEARCH

- 356 Molecular mechanism for LINC01426 to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion
Liu D, Xia AD, Li S, Zhang K, Chen D

REVIEW

- 364 Application of transabdominal ultrasound in Crohn's disease
Chen WJ, Luo LL, Dong ZX, Wu J, Gu XX, Bian ZL
- 370 Common psychological issues and management in patients with inflammatory bowel disease
Li ML, Fan YH
- 375 Progress in application of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome
Zhu LY, Huang BW, Zhang XL, Zhu N

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 8 April 28, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Rong Wang, Senior Technologist, Jinan Center for Disease Control and Prevention, No. 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China. wcrhplc@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date April 28, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

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

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

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

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

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗机制新进展

赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰

赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

赵莹莹, 博士研究生, 研究方向为肝癌转移复发机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81972910.

作者贡献分布: 文献搜集及论文撰写由赵莹莹完成; 王咪咪协助文献搜集; 崔杰峰对文章框架构思及写作进行指导修改.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

收稿日期: 2022-03-09

修回日期: 2022-04-11

接受日期: 2022-04-18

在线出版日期: 2022-04-28

New progress in the mechanism of microenvironment-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors

Ying-Ying Zhao, Mi-Mi Wang, Jie-Feng Cui

Ying-Ying Zhao, Mi-Mi Wang, Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81972910.

Corresponding author: Jie-Feng Cui, Researcher, Doctoral Supervisor, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2022-03-09

Revised: 2022-04-11

Accepted: 2022-04-18

Published online: 2022-04-28

Abstract

Tumor microenvironment (TME) is the cornerstone of

the survival of tumor cells. It generally presents unique physical and chemical characteristics such as hypoxia, immunosuppression, metabolic reprogramming, and matrix stiffening, which not only offer suitable soil to support tumorigenesis and progression, but also resist the effects of radiotherapy and chemotherapy. Here, we summarize new progress in the mechanism of hypoxia, immunosuppression, metabolic reprogramming, and matrix stiffness-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors, and discuss the new intervention strategy against matrix stiffness-driven chemoradiotherapy resistance, which underlines the contribution of physical and chemical characteristics of tumor microenvironment in drug resistance.

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

Key Words: Tumor microenvironment; Digestive system tumors; Chemoradiotherapy resistance

Citation: Zhao YY, Wang MM, Cui JF. New progress in the mechanism of microenvironment-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(8): 341-348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/341.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.341>

摘要

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞赖以生存的基石, 其独特的缺氧、免疫抑制、代谢及机械力学环境不仅为肿瘤进展提供合适的物化“土壤”, 同时在肿瘤放化疗抵抗中也发挥重要作用. 本文归纳总结了缺氧、免疫抑制、代谢异常和基质硬度参与消化系统肿瘤放化疗抵抗最新研究进展, 同时对靶向力学微环境逆转肿瘤放化疗抵抗新策略进行了探讨, 阐明肿瘤微环境物化特征改变在肿瘤药物抵抗中的重要作用.

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

关键词: 肿瘤微环境; 消化系统肿瘤; 放疗化疗抵抗

核心提要: 本文对微环境的主要组分进行简述, 总结缺氧、免疫、代谢和力学微环境参与消化系统肿瘤放疗化疗抵抗机制的研究及靶向力学微环境逆转肿瘤放疗化疗抵抗进展。

文献来源: 赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰. 微环境参与消化系统肿瘤放疗化疗抵抗机制新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 341–348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/341.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i8.341>

0 引言

肿瘤微环境概念最早可追溯至1863年Virchow提出的“肿瘤起源于慢性炎症”和1889年Paget提出的“种子和土壤”假说, 作为“种子”的肿瘤细胞所处周边环境被认为是“土壤”^[1]. 2011年, Hanahan和Weinberg总结了肿瘤的十大恶性特征, 明确了“微环境”因素在肿瘤发生发展中的重要作用^[2]. 肿瘤细胞与其所处的微环境是一个功能整体, 肿瘤细胞能够教育重塑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 而TME通过不断重塑改造以形成更利于肿瘤生存的生态条件. 肿瘤微环境是一个复杂的综合体, 主要由肿瘤细胞、间质细胞、浸润免疫细胞、细胞因子、趋化因子、组织蛋白酶、血管淋巴管和细胞外基质等构成, 各组分与肿瘤细胞相互影响、共同进化, 驱动肿瘤生长和进展, 同时在调控肿瘤治疗敏感性方面也发挥举足轻重的作用^[3]. 消化系统肿瘤发病率和死亡率在全球均位居前列, 放疗和化疗在消化系统肿瘤的非手术治疗中占据主导地位, 放疗化疗抵抗则是肿瘤患者治疗失败的主要原因. 因此, 肿瘤放疗化疗抵抗机制研究一直是消化系统肿瘤治疗领域研究热点, 以往研究多集中于肿瘤细胞自身突变积累与DNA损伤修复机制异常等方面探索^[4,5]. 近来癌症治疗整体概念的出现, 肿瘤不再被认为仅仅是肿瘤细胞自身的病理改变, 而是微环境甚至系统调控失常的病理表现, 其中微环境生化和力学特征改变导致的肿瘤恶性生物学特征增强, 成为肿瘤治疗失败的“帮凶”^[6]. 与生理状态下的生化、病理和力学特征不同, 实体肿瘤微环境具有缺氧、免疫抑制、代谢异常及基质变硬四个显著特征, 本文从上述微环境四个特征出发, 归纳总结微环境参与消化系统肿瘤放疗化疗抵抗新机制及靶向TME逆转抵抗的治疗新策略.

1 缺氧微环境参与消化系统肿瘤放疗化疗抵抗的机制

缺氧是肿瘤微环境常见特征, 造成肿瘤微环境缺氧的主要原因为, 肿瘤细胞快速生长而消耗大量营养和氧气, 新生血管不能及时有效建立, 肿瘤细胞通透性升高使液体外渗造成血液黏滞等, 因此微环境内存在供氧和耗氧不平衡^[7]. 缺氧常引发肿瘤细胞发生系列复杂病理改变以适应低氧环境调节, 这种改变主要由缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)介导^[8]. 研究显示缺氧微环境不仅显著影响肿瘤细胞侵袭转移^[9]、干性^[10]等恶性特征, 而且可调控免疫抑制^[11]、代谢重编程^[12]及放疗化疗抵抗^[13].

缺氧微环境导致的放疗化疗抵抗主要包括以下几种途径: 缺氧促进肿瘤细胞DNA损伤修复, 导致肿瘤细胞耐药基因表达增加以及抑制肿瘤细胞凋亡. 肿瘤细胞DNA损伤是放射线治疗和细胞毒性化疗药物杀伤肿瘤的共同作用机理, 而缺氧可触发肿瘤细胞DNA损伤修复^[14]. 将结直肠癌细胞在1%氧含量环境中培养, 测序发现其许多长链非编码RNA上调, 其中以LUCAT1上调最为显著, 体内外实验显示缺氧通过HIF-1 α /LUCAT1/PTBP1轴抑制DNA损伤标志物 γ -H2AX表达, 使癌细胞对5-氟尿嘧啶和奥沙利铂耐药, 此外, 结直肠癌患者LUCAT1上调也提示化疗疗效不佳、预后不良, 表明缺氧与化疗疗效存在一定的相关性^[15]. 也有研究显示, 将缺氧食管鳞癌细胞来源外泌体处理正常氧环境的癌细胞, 能够增强此细胞的DNA损伤修复, 诱导放射抗性, 而敲减缺氧外泌体miRNA-340-5p, 可逆转正常氧癌细胞的放疗抵抗^[16], 提示缺氧癌细胞不仅自身对放疗产生抵抗, 还可通过外泌体等细胞间通讯方式, 诱导周围正常氧癌细胞的放射抗性. 多药耐药基因1(multidrug resistance 1, MDR1)编码的P-糖蛋白是药物代谢过程中关键转运体, MDR1基因激活是肿瘤产生耐药的重要原因^[17]. 有报道在氯化钴模拟的缺氧环境中, 肝癌细胞HIF-1 α 蛋白水平升高、对缺氧耐受增加, 同时MDR1表达上调, 导致肝癌对曲古抑菌素A、索拉非尼和5-氟尿嘧啶等多药耐药^[18], 提示缺氧可调控耐药相关基因、导致肿瘤耐药. 凋亡抵抗也是肿瘤耐药的重要途径, 缺氧信号显示可强化肿瘤细胞的抗凋亡通路^[19]. 研究发现^[20], HIF-1 α 可调控p53和NF- κ B而减少细胞凋亡、降低胃癌细胞的化疗敏感性. 细胞膜碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)在缺氧环境中可被异常激活而导致HIF-1 α 上调, 使癌细胞产生放疗抵抗, 抑制CAIX表达则能够下调HIF-1 α 、促进食管癌细胞凋亡及增加其放疗敏感性^[21]. 以上证据表明, 缺氧可通过诱导肿瘤细胞DNA损伤修复、调控耐药相关基因和抑制凋

亡等适应性生存方式, 抵抗放疗和化疗药物损伤, 从而使肿瘤产生对治疗的耐受性。

2 免疫抑制微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的机制

肿瘤免疫抑制微环境主要由免疫抑制细胞和免疫抑制因子组成, 是肿瘤发生、进展及转移的重要调控因素, 免疫抑制微环境强弱不仅显著影响免疫治疗效果^[22], 也调控肿瘤放化疗敏感性。FoxP3⁺调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是经典免疫抑制细胞, 研究显示结直肠癌对奥沙利铂的耐药与Treg细胞扩增相关, 其机制为结直肠癌细胞来源外泌体miR-208b作用于Treg细胞, 促进其增殖及免疫抑制功能增强^[23]。也有研究发现进展期直肠癌患者术前新辅助放疗疗效与外周血中Treg细胞比例相关, PD-1阳性Treg细胞比例较高者放疗效果不佳^[24]。微环境中肿瘤相关巨噬细胞(tumor-related macrophage, TAM)包括M1型和M2型, 其中M2型巨噬细胞主要发挥免疫抑制功能, M2型巨噬细胞免疫抑制功能强化可增强胃癌和结直肠癌化疗耐药^[25,26]。除了抑制肿瘤免疫, 该类细胞可释放外泌体传递非编码RNA和嘧啶类物质至肿瘤细胞, 导致肿瘤细胞恶性生物特征改变^[27]。研究发现M2型巨噬细胞来源外泌体能够促进胃癌^[28]和胰腺癌^[29]化疗耐药; 并且通过释放嘧啶类物质在药物摄取和代谢水平竞争性抑制化疗药物, 降低胰腺癌吉西他滨治疗敏感性^[30]。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是另一类重要的免疫抑制细胞, 不仅抑制T细胞特异性免疫反应、促进微环境内炎症反应和血管生成^[31], 而且参与消化系统肿瘤肝、肺转移转移形成^[32]。小鼠结肠癌组织和直肠癌患者外周血均存在MDSC细胞扩增, 并伴随精氨酸酶1(arginase 1, Arg1)活性增加和L-精氨酸耗竭; Arg1阳性MDSC细胞在削弱T细胞和M1型巨噬细胞抗肿瘤免疫的同时, 可强化M2型巨噬细胞免疫抑制功能, 导致肿瘤免疫状态失衡、放射敏感性受损^[33]。MDSC细胞向M1型巨噬细胞分化抑制状态也导致化疗耐药, 使用Toll样受体激动剂R848上调M1型巨噬细胞的分化比例, 能够显著增加结直肠癌对奥沙利铂的敏感性^[34]。除调控免疫功能, MDSC细胞也通过旁分泌信号增强肿瘤细胞干性。有报道MDSC细胞对肝内胆管癌干性的增强并不依赖于其免疫抑制功能, 而是由MDSC细胞分泌LTB4蛋白作用于癌细胞膜BLT2受体所致, 干扰LTB4-BLT2通路则减弱肝内胆管癌细胞干性、并逆转吉西他滨耐药^[35]。可见, 微环境免疫特征能够影响消化系统肿瘤放化疗敏感性, 除强化免疫抑制功能的因素外, 免疫抑制细胞与癌细胞互作所致肿瘤增殖、转移和干性增加, 也进一步阻碍了治疗效果。

3 代谢微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的机制

代谢重编程是肿瘤标志特征之一, 肿瘤细胞常表现为葡萄糖、谷氨酰胺、脂质、氨基酸代谢增加和乳酸累积^[36]。正常细胞一般倾向于通过氧化磷酸化获得能量, 而癌细胞即使在有氧条件下, 也以糖酵解为主要代谢途径, 即Warburg效应^[36]。与肿瘤细胞代谢特征相似, TME中免疫细胞亦表现为糖酵解水平升高, 肿瘤细胞和免疫细胞糖酵解所致乳酸累积共同促进肿瘤增殖、转移、血管生成及免疫逃逸^[37]。结直肠癌组织糖酵解相关基因表达与患者预后相关性分析显示, 组织水平糖酵解速率与晚期转移性结直肠癌患者化疗疗效呈负相关^[38]。已有大量研究表明, 肿瘤细胞糖酵解活性增强参与消化系统肿瘤化疗抵抗^[39,40]。MDSC细胞在分化和激活过程中糖酵解活性增强^[31], 所致乳酸累积进一步促进MDSC细胞浸润和免疫抑制功能强化, 从而导致胰腺癌放疗抵抗^[41]。肿瘤糖酵解活性增强常伴随谷氨酰胺分解增加, 谷氨酰胺分解能够在表观遗传水平调控结直肠细胞对化疗药物的敏感性^[42], 其机制为提高肿瘤细胞DNA甲基化水平以促进WNT信号通路活化和肿瘤干性增加。除葡萄糖和谷氨酰胺代谢, 脂代谢重编程也是肿瘤细胞能量代谢失控的重要特征^[43]。胃癌间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)通过促进脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)增加胃癌细胞干性和化疗抵抗^[44], 揭示了脂代谢对肿瘤治疗敏感性的调控。铁死亡是近年来新发现的细胞程序性死亡方式, 主要由细胞膜脂质过氧化诱导^[45]。食管鳞癌组织中Nrf2与SLC7A11表达上调与患者TNM分期及放疗疗效呈负相关, 体外实验进一步证实其介导的放疗抵抗机制与其抑制细胞铁死亡有关^[46]。氨基酸代谢亦影响肿瘤治疗敏感性, 胰腺癌细胞中中链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)能够通过上调L型氨基酸转运蛋白(L-type amino acid transporter 2, LAT2), 促进胰腺癌对吉西他滨耐药^[47]。金属离子代谢参与调控恶性肿瘤进展是代谢微环境研究新方向, 有报道细胞内铜离子蓄积可加重肝癌放疗抵抗^[48], 而铜螯合剂可靶向铜代谢而促进细胞铁死亡, 逆转肝癌放疗抵抗。以上证据表明, 微环境糖、脂质、氨基酸和金属离子代谢紊乱参与肿瘤治疗抵抗, 代谢微环境重编程是限制消化系统放化疗疗效的关键因素。

4 力学微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的机制

肿瘤的发生进展不仅伴随微环境生化特征的改变, 也影响微环境力学特征的改变, 包括胞外基质硬度增加^[49]、机械挤压周边组织^[50]及增加组织渗透压和静水压^[51]等。

作为实体瘤最显著力学特征, 基质硬度增加显示可正向调控肿瘤生长、侵袭、转移、上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和干性增强等恶性特征^[52-55]. 此外, 基质硬度增加也促进微环境内血管新生^[56,57]及免疫细胞浸润、极化和功能改变^[58,59]. 基质硬度不仅可驱动肿瘤发展转移, 也可削弱肿瘤放疗化疗的敏感性^[60], 但硬度力学信号诱导肿瘤放疗化疗抵抗及相关调控机制研究目前报道十分有限.

在消化系肿瘤中, 硬度力学信号参与肿瘤放疗化疗敏感性的研究以肝癌为主. 研究表明基质硬度增加可削弱肝癌细胞奥沙利铂治疗敏感性, 可能与高基质硬度激活 integrin β 1/Akt/mTOR/SOX2 信号通路增强肝癌细胞干性有关^[55]. 也有报道显示, 基质硬度上调 integrin β 1、局部粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、ERK 和 STAT3 等, 降低肝癌细胞对顺铂敏感性^[61]. 硬度力学信号同样可激活肝癌细胞 miR-17-5p/PTEN/PI3K/Akt/MMPs 通路, 削弱二甲双胍对肝癌细胞侵袭转移的抑制作用^[62]. 机械硬度增加也可促进 EMT 和 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/转录共激活因子 PDZ 结合基序(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)活化, 介导胰腺癌对紫杉醇治疗抵抗^[63]. 利用海藻酸钠凝胶微球建立不同硬度包围的肝癌细胞微球模型, 分别用顺铂、5-氟尿嘧啶和紫杉醇处理, 结果显示高硬度环境(105 kPa)中肝癌细胞存活率明显高于低硬度(21 kPa)和中硬度(70 kPa)环境, 提示高硬度环境明显增强肝癌化疗耐药, 可能与硬度诱导的内质网应激反应有关^[64]. 将结肠癌细胞与成纤维细胞三维共培养形成肿瘤球体以模拟体内肿瘤微环境, 发现其硬度水平较对照基底显著升高, 对 5-氟尿嘧啶和瑞格菲尼的耐受性也增加^[65], 提示力学微环境参与调控结肠癌化疗耐药. 近期, 有研究从 DNA 损伤修复角度揭示了基质硬度介导细胞放疗化疗抵抗新机制. 研究显示^[66], 相较于低硬度基底生长的对照细胞, 高硬度基底生长的正常细胞和肿瘤细胞对基因毒性化疗药物和放射线抗性明显增强, 对其机制解析发现基质硬度可促进 DNA 损伤因子 RNF8 泛素化修饰、招募 BRCA1 和 53BP1 至损伤结合位点, 而加速 DNA 损伤修复, 提示调控 DNA 损伤修复可能是硬度力学参与消化系统肿瘤放疗化疗抵抗的关键因素. 尽管力学微环境在肿瘤进展中扮演的角色被逐渐重视, 但其驱动的放疗化疗抵抗目前仍处起步阶段, 其相关机制的阐明尚需研究的进一步积累.

5 靶向TME提高肿瘤放疗化疗疗效的新策略—调控力学微环境

越来越多的证据显示^[67], 将治疗策略扩展到肿瘤微环境, 而不仅仅是肿瘤细胞本身, 能够实现更强的抗肿瘤效率.

已有实验和临床研究证实^[68], 改善微环境缺氧、抑制血管生成、调控肿瘤代谢和肿瘤免疫在治疗肿瘤和增加放疗化疗敏感性中意义重大, 许多抗血管生成药物和免疫药物也已被批准而广泛应用于临床, 在此不再赘述. 而改善肿瘤力学微环境是近年提高肿瘤放疗化疗疗效的新角度, 尽管研究报道有限, 但其临床应用前景广阔.

赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)和赖氨酰氧化酶样蛋白(LOX-like, LOXL)是微环境基质胶原交联、组织硬度增加的关键分子^[69], LOX 家族蛋白在增强胃癌^[70]、肝癌^[53,54]、结直肠癌^[71]和胰腺癌^[72]等肿瘤恶性特征中的研究已较为深入. 抑制 LOX 家族蛋白靶向基质硬度在肿瘤治疗领域也取得一定进展. 研究显示, LOX 表达增加与肿瘤化疗耐药有关, 小鼠胰腺癌^[73]移植瘤模型中, LOX 上调可减弱吉西他滨治疗敏感性, 将 LOX 活性抑制剂 β -氨基丙腈(BAPN)与化疗药物联用, 可通过促进药物渗透、改善药物分布均匀性而提高化疗疗效. 新型小分子抑制剂如 LOX/LOXL2 双重抑制剂 PXS-S1A, LOXL2 特异抑制剂 PXS-S2A 及 LOXL2/LOXL3 双重抑制剂 PXS-5153A, 显示可减弱肿瘤细胞增殖、迁移和血管新生能力, 提示可能成为放疗化疗增敏剂^[74]. 干扰肿瘤细胞对硬度力学信号的感知应答是调控力学微环境的另一途径, 通过抑制 integrin 整合素家族、FAK、Rho 相关激酶(Rho-associated kinase, ROCK)和 YAP/TAZ 介导的硬度传导信号可能逆转肿瘤耐药^[75]. 目前一些靶向整合素的单抗药物如单克隆抗体单抗(Intetumumab)、阿比妥单抗(Abituzumab)和小分子抑制剂如 E-7820、ATN-161 等已进入临床试验阶段^[76]. 值得注意的是, 阿比妥单抗联合化疗在治疗转移性结直肠癌 I 期临床试验中展示出良好安全性和耐受性, 尽管 II 期临床试验结果证实其总体疗效并未优于标准化疗方案, 但 integrin α v β 6 高表达患者可明显获益^[77]. 提示基于 integrin α v β 6 表达对结直肠癌患者分层, 可能使靶向整合素药物在应用中获得更好的临床效果. 作为 FAK 抑制剂, 地法替尼(Defactinib)与 RAF/MEK 抑制剂 VS-6766 联用在 RAS/RAF 突变的实体瘤临床试验中取得突破性进展^[78]. 消化系肿瘤临床前研究表明, 地法替尼与紫杉醇联用在治疗胰腺癌细胞和原位胰腺癌小鼠模型中具有协同作用^[79], 提示抑制 FAK 可能增加化疗敏感性. 法舒地尔(Fasudil)能够改善脑血管痉挛, 近期研究发现法舒地尔能够抑制 ROCK 信号通路, 并提高小鼠胰腺癌吉西他滨和白蛋白紫杉醇化疗疗效^[80]. 此外, 通过干预细胞骨架动力^[81]、选择性剪切机制^[82]和核刚度^[83]等来减弱硬度力学信号, 可能也有益于提高实体瘤治疗疗效. 因此, 靶向力学微环境逆转肿瘤放疗化疗抵抗新策略无疑为肿瘤放疗化疗增敏临床应用提供新希望.

6 展望

本文从肿瘤微环境缺氧、免疫抑制、代谢异常和基质硬度四个角度, 对其参与消化系统肿瘤放疗化疗抵抗及相关机制进行了归纳总结, 同时对靶向力学微环境逆转肿瘤放疗化疗抵抗临床前景进行了探讨, 显示基质硬度在肿瘤进展和放疗化疗抵抗中的重要作用。然而, 微环境力学物理特征的研究目前较为有限, 尚有许多问题亟待解决, 如力学信号与微环境生化信号如何协同参与放疗化疗抵抗? 不同癌种力学信号调控放疗化疗抵抗机制是否存在共性? 关键力学感应分子筛查及干预对肿瘤放疗化疗抵抗的逆转效果? 力学信号主要通过改变何种肿瘤恶性特征而影响治疗疗效? 此外, 硬度关联体内外理想模型的匮乏同样制约相关机制的深入开展, 随着三维类器官模型、激光捕获微切割、单细胞多组学测序及人工智能等前沿技术的进展, 鉴定相同癌种不同局部微环境特征, 及不同癌种共性微环境特征成为可能, 有望对临床肿瘤放疗化疗抵抗逆转带来突破性改变。

7 参考文献

- Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 359-376 [PMID: 29700396 DOI: 10.1038/s41568-018-0006-7]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- Bejarano L, Jordao MJC, Joyce JA. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov* 2021; 11: 933-959 [PMID: 33811125 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808]
- Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 610-621 [PMID: 28676700 DOI: 10.1038/nrm.2017.53]
- Sakthivel KM, Hariharan S. Regulatory players of DNA damage repair mechanisms: Role in Cancer Chemoresistance. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 1238-1245 [PMID: 28738540 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.035]
- Qiu GZ, Jin MZ, Dai JX, Sun W, Feng JH, Jin WL. Reprogramming of the Tumor in the Hypoxic Niche: The Emerging Concept and Associated Therapeutic Strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38: 669-686 [PMID: 28602395 DOI: 10.1016/j.tips.2017.05.002]
- Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21: 268-283 [PMID: 32144406 DOI: 10.1038/s41580-020-0227-y]
- Cowman SJ, Koh MY. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment. *Trends Cancer* 2022; 8: 28-42 [PMID: 34743924 DOI: 10.1016/j.trecan.2021.10.004]
- Tiwari A, Tashiro K, Dixit A, Soni A, Vogel K, Hall B, Shafqat I, Slaughter J, Param N, Le A, Saunders E, Paithane U, Garcia G, Campos AR, Zettervall J, Carlson M, Starr TK, Marahrens Y, Deshpande AJ, Commisso C, Provenzano PP, Bagchi A. Loss of HIF1A From Pancreatic Cancer Cells Increases Expression of PPP1R1B and Degradation of p53 to Promote Invasion and Metastasis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1882-1897.e5 [PMID: 32768595 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.046]
- Cui CP, Wong CC, Kai AK, Ho DW, Lau EY, Tsui YM, Chan LK, Cheung TT, Chok KS, Chan ACY, Lo RC, Lee JM, Lee TK, Ng IOL. SENP1 promotes hypoxia-induced cancer stemness by HIF-1 α deSUMOylation and SENP1/HIF-1 α positive feedback loop. *Gut* 2017; 66: 2149-2159 [PMID: 28258134 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313264]
- Yuen VW, Wong CC. Hypoxia-inducible factors and innate immunity in liver cancer. *J Clin Invest* 2020; 130: 5052-5062 [PMID: 32750043 DOI: 10.1172/JCI137553]
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: coupling glucose metabolism and redox regulation with induction of the breast cancer stem cell phenotype. *EMBO J* 2017; 36: 252-259 [PMID: 28007895 DOI: 10.15252/embj.201695204]
- Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer* 2019; 18: 157 [PMID: 31711497 DOI: 10.1186/s12943-019-1089-9]
- Hang Q, Zeng L, Wang L, Nie L, Yao F, Teng H, Deng Y, Yap S, Sun Y, Frank SJ, Chen J, Ma L. Non-canonical function of DGCR8 in DNA double-strand break repair signaling and tumor radioresistance. *Nat Commun* 2021; 12: 4033 [PMID: 34188037 DOI: 10.1038/s41467-021-24298-z]
- Huan L, Guo T, Wu Y, Xu L, Huang S, Xu Y, Liang L, He X. Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response. *Mol Cancer* 2020; 19: 11 [PMID: 31964396 DOI: 10.1186/s12943-019-1122-z]
- Chen F, Xu B, Li J, Yang X, Gu J, Yao X, Sun X. Hypoxic tumour cell-derived exosomal miR-340-5p promotes radioresistance of oesophageal squamous cell carcinoma via KLF10. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 38 [PMID: 33485367 DOI: 10.1186/s13046-021-01834-9]
- Zhao Y. RECQL4 Modulates MDR1 Expression and Chemoresistance-Response. *Cancer Res* 2016; 76: 7291 [PMID: 27923826 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2638]
- Wang M, Liu H, Zhang X, Zhao W, Lin X, Zhang F, Li D, Xu C, Xie F, Wu Z, Yang Q, Li X. Lack of MOF Decreases Susceptibility to Hypoxia and Promotes Multidrug Resistance in Hepatocellular Carcinoma via HIF-1 α . *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 718707 [PMID: 34540836 DOI: 10.3389/fcell.2021.718707]
- Maddika S, Ande SR, Panigrahi S, Paranjothy T, Weglarczyk K, Zuse A, Eshraghi M, Manda KD, Wiechec E, Los M. Cell survival, cell death and cell cycle pathways are interconnected: implications for cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2007; 10: 13-29 [PMID: 17303468 DOI: 10.1016/j.drug.2007.01.003]
- Rohwer N, Dame C, Haugstetter A, Wiedenmann B, Detjen K, Schmitt CA, Cramer T. Hypoxia-inducible factor 1 α determines gastric cancer chemosensitivity via modulation of p53 and NF-kappaB. *PLoS One* 2010; 5: e12038 [PMID: 20706634 DOI: 10.1371/journal.pone.0012038]
- Xu P, Zhang Y, Ge F, Zhang F, He X, Gao X. Modulation of Tumor Microenvironment to Enhance Radiotherapy Efficacy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Inhibiting Carbonic Anhydrase IX. *Front Oncol* 2021; 11: 637252 [PMID: 34249682 DOI: 10.3389/fonc.2021.637252]
- Feng M, Jin JQ, Xia L, Xiao T, Mei S, Wang X, Huang X, Chen J, Liu M, Chen C, Rafi S, Zhu AX, Feng YX, Zhu D. Pharmacological inhibition of β -catenin/BCL9 interaction overcomes resistance to immune checkpoint blockades by modulating T_{reg} cells. *Sci Adv* 2019; 5: eaau5240 [PMID: 31086813 DOI: 10.1126/sciadv.aau5240]
- Ning T, Li J, He Y, Zhang H, Wang X, Deng T, Liu R, Li H, Bai M, Fan Q, Zhu K, Ying G, Ba Y. Exosomal miR-208b related with oxaliplatin resistance promotes Treg expansion in colorectal cancer. *Mol Ther* 2021; 29: 2723-2736 [PMID: 33905821 DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.04.028]
- Napolitano M, D'Alterio C, Cardone E, Trotta AM, Pecori B, Rega D, Pace U, Scala D, Scognamiglio G, Tatangelo F,

- Cacciapuoti C, Pacelli R, Delrio P, Scala S. Peripheral myeloid-derived suppressor and T regulatory PD-1 positive cells predict response to neoadjuvant short-course radiotherapy in rectal cancer patients. *Oncotarget* 2015; 6: 8261-8270 [PMID: 25823653 DOI: 10.18632/oncotarget.3014]
- 25 He Z, Chen D, Wu J, Sui C, Deng X, Zhang P, Chen Z, Liu D, Yu J, Shi J, Li G, Yao X. Yes associated protein 1 promotes resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer by regulating GLUT3-dependent glycometabolism reprogramming of tumor-associated macrophages. *Arch Biochem Biophys* 2021; 702: 108838 [PMID: 33727040 DOI: 10.1016/j.abb.2021.108838]
- 26 Chen H, Yao J, Bao R, Dong Y, Zhang T, Du Y, Wang G, Ni D, Xun Z, Niu X, Ye Y, Li HB. Cross-talk of four types of RNA modification writers defines tumor microenvironment and pharmacogenomic landscape in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2021; 20: 29 [PMID: 33557837 DOI: 10.1186/s12943-021-01322-w]
- 27 Wu J, Gao W, Tang Q, Yu Y, You W, Wu Z, Fan Y, Zhang L, Wu C, Han G, Zuo X, Zhang Y, Chen Z, Ding W, Li X, Lin F, Shen H, Tang J, Zhang Y, Wang X. M2 Macrophage-Derived Exosomes Facilitate HCC Metastasis by Transferring $\alpha_M \beta_2$ Integrin to Tumor Cells. *Hepatology* 2021; 73: 1365-1380 [PMID: 32594528 DOI: 10.1002/hep.31432]
- 28 Xin L, Zhou LQ, Liu C, Zeng F, Yuan YW, Zhou Q, Li SH, Wu Y, Wang JL, Wu DZ, Lu H. Transfer of lncRNA CRNDE in TAM-derived exosomes is linked with cisplatin resistance in gastric cancer. *EMBO Rep* 2021; 22: e52124 [PMID: 34647680 DOI: 10.15252/embr.202052124]
- 29 Binenbaum Y, Fridman E, Yaari Z, Milman N, Schroeder A, Ben David G, Shlomi T, Gil Z. Transfer of miRNA in Macrophage-Derived Exosomes Induces Drug Resistance in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res* 2018; 78: 5287-5299 [PMID: 30042153 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0124]
- 30 Halbrook CJ, Pontious C, Kovalenko I, Lapienyte L, Dreyer S, Lee HJ, Thurston G, Zhang Y, Lazarus J, Sajjakulnukit P, Hong HS, Kremer DM, Nelson BS, Kemp S, Zhang L, Chang D, Biankin A, Shi J, Frankel TL, Crawford HC, Morton JP, Pasca di Magliano M, Lyssiotis CA. Macrophage-Released Pyrimidines Inhibit Gemcitabine Therapy in Pancreatic Cancer. *Cell Metab* 2019; 29: 1390-1399.e6 [PMID: 30827862 DOI: 10.1016/j.cmet.2019.02.001]
- 31 Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 485-498 [PMID: 33526920 DOI: 10.1038/s41577-020-00490-y]
- 32 Wang Y, Ding Y, Guo N, Wang S. MDSCs: Key Criminals of Tumor Pre-metastatic Niche Formation. *Front Immunol* 2019; 10: 172 [PMID: 30792719 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00172]
- 33 Leonard W, Dufait I, Schwarze JK, Law K, Engels B, Jiang H, Van den Berge D, Gevaert T, Storme G, Verovski V, Breckpot K, De Ridder M. Myeloid-derived suppressor cells reveal radioprotective properties through arginase-induced l-arginine depletion. *Radiother Oncol* 2016; 119: 291-299 [PMID: 26874542 DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.014]
- 34 Liu Z, Xie Y, Xiong Y, Liu S, Qiu C, Zhu Z, Mao H, Yu M, Wang X. TLR 7/8 agonist reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer via directing the myeloid-derived suppressor cells to tumoricidal M1-macrophages. *Cancer Lett* 2020; 469: 173-185 [PMID: 31629935 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.020]
- 35 Lin Y, Cai Q, Chen Y, Shi T, Liu W, Mao L, Deng B, Ying Z, Gao Y, Luo H, Yang X, Huang X, Shi Y, He R. CAFs shape myeloid-derived suppressor cells to promote stemness of intrahepatic cholangiocarcinoma through 5-lipoxygenase. *Hepatology* 2022; 75: 28-42 [PMID: 34387870 DOI: 10.1002/hep.32099]
- 36 Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 162-180 [PMID: 33462499 DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2]
- 37 Ippolito L, Morandi A, Giannoni E, Chiarugi P. Lactate: A Metabolic Driver in the Tumour Landscape. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 153-166 [PMID: 30473428 DOI: 10.1016/j.tibs.2018.10.011]
- 38 Graziano F, Ruzzo A, Giacomini E, Ricciardi T, Aprile G, Loupakis F, Lorenzini P, Ongaro E, Zoratto F, Catalano V, Sarti D, Rulli E, Cremolini C, De Nicolis M, De Maglio G, Falcone A, Fiorentini G, Magnani M. Glycolysis gene expression analysis and selective metabolic advantage in the clinical progression of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* 2017; 17: 258-264 [PMID: 26927284 DOI: 10.1038/tpj.2016.13]
- 39 Shi T, Ma Y, Cao L, Zhan S, Xu Y, Fu F, Liu C, Zhang G, Wang Z, Wang R, Lu H, Lu B, Chen W, Zhang X. B7-H3 promotes aerobic glycolysis and chemoresistance in colorectal cancer cells by regulating HK2. *Cell Death Dis* 2019; 10: 308 [PMID: 30952834 DOI: 10.1038/s41419-019-1549-6]
- 40 DeWaal D, Nogueira V, Terry AR, Patra KC, Jeon SM, Guzman G, Au J, Long CP, Antoniewicz MR, Hay N. Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin. *Nat Commun* 2018; 9: 446 [PMID: 29386513 DOI: 10.1038/s41467-017-02733-4]
- 41 Yang X, Lu Y, Hang J, Zhang J, Zhang T, Huo Y, Liu J, Lai S, Luo D, Wang L, Hua R, Lin Y. Lactate-Modulated Immunosuppression of Myeloid-Derived Suppressor Cells Contributes to the Radioresistance of Pancreatic Cancer. *Cancer Immunol Res* 2020; 8: 1440-1451 [PMID: 32917658 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0111]
- 42 Wong CC, Xu J, Bian X, Wu JL, Kang W, Qian Y, Li W, Chen H, Gou H, Liu D, Yat Luk ST, Zhou Q, Ji F, Chan LS, Shirasawa S, Sung JJ, Yu J. In Colorectal Cancer Cells With Mutant KRAS, SLC25A22-Mediated Glutaminolysis Reduces DNA Demethylation to Increase WNT Signaling, Stemness, and Drug Resistance. *Gastroenterology* 2020; 159: 2163-2180.e6 [PMID: 32814111 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.016]
- 43 Bacci M, Lorito N, Smiraglia A, Morandi A. Fat and Furious: Lipid Metabolism in Antitumoral Therapy Response and Resistance. *Trends Cancer* 2021; 7: 198-213 [PMID: 33281098 DOI: 10.1016/j.trecan.2020.10.004]
- 44 He W, Liang B, Wang C, Li S, Zhao Y, Huang Q, Liu Z, Yao Z, Wu Q, Liao W, Zhang S, Liu Y, Xiang Y, Liu J, Shi M. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer. *Oncogene* 2019; 38: 4637-4654 [PMID: 30742067 DOI: 10.1038/s41388-019-0747-0]
- 45 Lang X, Green MD, Wang W, Yu J, Choi JE, Jiang L, Liao P, Zhou J, Zhang Q, Dow A, Saripalli AL, Kryczek I, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Stone EM, Georgiou G, Cieslik M, Wahl DR, Morgan MA, Chinnaiyan AM, Lawrence TS, Zou W. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11. *Cancer Discov* 2019; 9: 1673-1685 [PMID: 31554642 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0338]
- 46 Feng L, Zhao K, Sun L, Yin X, Zhang J, Liu C, Li B. SLC7A11 regulated by NRF2 modulates esophageal squamous cell carcinoma radiosensitivity by inhibiting ferroptosis. *J Transl Med* 2021; 19: 367 [PMID: 34446045 DOI: 10.1186/s12967-021-03042-7]
- 47 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]
- 48 Yang M, Wu X, Hu J, Wang Y, Wang Y, Zhang L, Huang W, Wang X, Li N, Liao L, Chen M, Xiao N, Dai Y, Liang H, Huang W, Yuan L, Pan H, Li L, Chen L, Liu L, Liang L, Guan J. COMMD10 inhibits HIF1 α /CP loop to enhance ferroptosis and radiosensitivity by disrupting Cu-Fe balance in hepatocellular

- carcinoma. *J Hepatol* 2022 [PMID: 35101526 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.009]
- 49 Fernández-Sánchez ME, Barbier S, Whitehead J, Béalle G, Michel A, Latorre-Ossa H, Rey C, Fouassier L, Claperton A, Brullé L, Girard E, Servant N, Rio-Frio T, Marie H, Lesieur S, Housset C, Gennisson JL, Tanter M, Ménager C, Fre S, Robine S, Farge E. Mechanical induction of the tumorigenic β -catenin pathway by tumour growth pressure. *Nature* 2015; 523: 92-95 [PMID: 25970250 DOI: 10.1038/nature14329]
 - 50 Mitchell MJ, Jain RK, Langer R. Engineering and physical sciences in oncology: challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 659-675 [PMID: 29026204 DOI: 10.1038/nrc.2017.83]
 - 51 DuFort CC, DelGiorno KE, Hingorani SR. Mounting Pressure in the Microenvironment: Fluids, Solids, and Cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150: 1545-1557.e2 [PMID: 27072672 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.040]
 - 52 Dong Y, Zheng Q, Wang Z, Lin X, You Y, Wu S, Wang Y, Hu C, Xie X, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wu W, Liu Y, Ren Z, Chen R, Cui J. Higher matrix stiffness as an independent initiator triggers epithelial-mesenchymal transition and facilitates HCC metastasis. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 112 [PMID: 31703598 DOI: 10.1186/s13045-019-0795-5]
 - 53 Wu S, Zheng Q, Xing X, Dong Y, Wang Y, You Y, Chen R, Hu C, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wang Z, Xue T, Ren Z, Cui J. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99 [PMID: 29728125 DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z]
 - 54 Wu S, Xing X, Wang Y, Zhang X, Li M, Wang M, Wang Z, Chen J, Gao D, Zhao Y, Chen R, Ren Z, Zhang K, Cui J. The pathological significance of LOXL2 in pre-metastatic niche formation of HCC and its related molecular mechanism. *Eur J Cancer* 2021; 147: 63-73 [PMID: 33618200 DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.011]
 - 55 You Y, Zheng Q, Dong Y, Xie X, Wang Y, Wu S, Zhang L, Wang Y, Xue T, Wang Z, Chen R, Wang Y, Cui J, Ren Z. Matrix stiffness-mediated effects on stemness characteristics occurring in HCC cells. *Oncotarget* 2016; 7: 32221-32231 [PMID: 27050147 DOI: 10.18632/oncotarget.8515]
 - 56 Wang Y, Zhang X, Wang W, Xing X, Wu S, Dong Y, You Y, Chen R, Ren Z, Guo W, Cui J, Li W. Integrin $\alpha V\beta 5$ /Akt/Sp1 pathway participates in matrix stiffness-mediated effects on VEGFR2 upregulation in vascular endothelial cells. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 2635-2648 [PMID: 32905444]
 - 57 Dong Y, Xie X, Wang Z, Hu C, Zheng Q, Wang Y, Chen R, Xue T, Chen J, Gao D, Wu W, Ren Z, Cui J. Increasing matrix stiffness upregulates vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin $\beta 1$. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444: 427-432 [PMID: 24472554 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.079]
 - 58 Xing X, Wang Y, Zhang X, Gao X, Li M, Wu S, Zhao Y, Chen J, Gao D, Chen R, Ren Z, Zhang K, Cui J. Matrix stiffness-mediated effects on macrophages polarization and their LOXL2 expression. *FEBS J* 2021; 288: 3465-3477 [PMID: 32964626 DOI: 10.1111/febs.15566]
 - 59 Nicolas-Boluda A, Vaquero J, Vimeux L, Guilbert T, Barrin S, Kantari-Mimoun C, Ponzo M, Renault G, Deptula P, Pogoda K, Bucki R, Cascone I, Courty J, Fouassier L, Gazeau F, Donnadiou E. Tumor stiffening reversion through collagen crosslinking inhibition improves T cell migration and anti-PD-1 treatment. *Elife* 2021; 10 [PMID: 34106045 DOI: 10.7554/eLife.58688]
 - 60 Mohammadi H, Sahai E. Mechanisms and impact of altered tumour mechanics. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 766-774 [PMID: 29950570 DOI: 10.1038/s41556-018-0131-2]
 - 61 Schrader J, Gordon-Walker TT, Aucott RL, van Deemter M, Quaas A, Walsh S, Benten D, Forbes SJ, Wells RG, Iredale JP. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2011; 53: 1192-1205 [PMID: 21442631 DOI: 10.1002/hep.24108]
 - 62 Gao X, Qiao X, Xing X, Huang J, Qian J, Wang Y, Zhang Y, Zhang X, Li M, Cui J, Yang Y. Matrix Stiffness-Upregulated MicroRNA-17-5p Attenuates the Intervention Effects of Metformin on HCC Invasion and Metastasis by Targeting the PTEN/PI3K/Akt Pathway. *Front Oncol* 2020; 10: 1563 [PMID: 32974191 DOI: 10.3389/fonc.2020.01563]
 - 63 Rice AJ, Cortes E, Lachowski D, Cheung BCH, Karim SA, Morton JP, Del Río Hernández A. Matrix stiffness induces epithelial-mesenchymal transition and promotes chemoresistance in pancreatic cancer cells. *Oncogenesis* 2017; 6: e352 [PMID: 28671675 DOI: 10.1038/oncsis.2017.54]
 - 64 Liu C, Liu Y, Xie HG, Zhao S, Xu XX, Fan LX, Guo X, Lu T, Sun GW, Ma XJ. Role of three-dimensional matrix stiffness in regulating the chemoresistance of hepatocellular carcinoma cells. *Biotechnol Appl Biochem* 2015; 62: 556-562 [PMID: 25274163 DOI: 10.1002/bab.1302]
 - 65 Goudar VS, Koduri MP, Ta YN, Chen Y, Chu LA, Lu LS, Tseng FG. Impact of a Desmoplastic Tumor Microenvironment for Colon Cancer Drug Sensitivity: A Study with 3D Chimeric Tumor Spheroids. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13: 48478-48491 [PMID: 34633791 DOI: 10.1021/acsami.1c18249]
 - 66 Deng M, Lin J, Nowsheen S, Liu T, Zhao Y, Villalta PW, Sicard D, Tschumperlin DJ, Lee S, Kim J, Lou Z. Extracellular matrix stiffness determines DNA repair efficiency and cellular sensitivity to genotoxic agents. *Sci Adv* 2020; 6 [PMID: 32917705 DOI: 10.1126/sciadv.abb2630]
 - 67 Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther* 2021; 221: 107753 [PMID: 33259885 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753]
 - 68 Hu M, Huang L. Strategies targeting tumor immune and stromal microenvironment and their clinical relevance. *Adv Drug Deliv Rev* 2022; 183: 114137 [PMID: 35143893 DOI: 10.1016/j.addr.2022.114137]
 - 69 Farhat A, Ferns GA, Ashrafi K, Arjmand MH. Lysyl Oxidase Mechanisms to Mediate Gastrointestinal Cancer Progression. *Gastrointest Tumors* 2021; 8: 33-40 [PMID: 34568293 DOI: 10.1159/000511244]
 - 70 Peng C, Liu J, Yang G, Li Y. Lysyl oxidase activates cancer stromal cells and promotes gastric cancer progression: quantum dot-based identification of biomarkers in cancer stromal cells. *Int J Nanomedicine* 2018; 13: 161-174 [PMID: 29343955 DOI: 10.2147/IJN.S143871]
 - 71 Wei B, Zhou X, Liang C, Zheng X, Lei P, Fang J, Han X, Wang L, Qi C, Wei H. Human colorectal cancer progression correlates with LOX-induced ECM stiffening. *Int J Biol Sci* 2017; 13: 1450-1457 [PMID: 29209148 DOI: 10.7150/ijbs.21230]
 - 72 Ma W, Li T, Wu S, Li J, Wang X, Li H. LOX and ACSL5 as potential relapse markers for pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 787-798 [PMID: 30712446 DOI: 10.1080/15384047.2018.1564565]
 - 73 Le Calvé B, Griveau A, Vindrieux D, Maréchal R, Wiel C, Svrcek M, Gout J, Azzi L, Payen L, Cros J, de la Fouchardière C, Dubus P, Guitton J, Bartholin L, Bachet JB, Bernard D. Lysyl oxidase family activity promotes resistance of pancreatic ductal adenocarcinoma to chemotherapy by limiting the intratumoral anticancer drug distribution. *Oncotarget* 2016; 7: 32100-32112 [PMID: 27050073 DOI: 10.18632/oncotarget.8527]
 - 74 Ye M, Song Y, Pan S, Chu M, Wang ZW, Zhu X. Evolving roles of lysyl oxidase family in tumorigenesis and cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2020; 215: 107633 [PMID: 32693113 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107633]
 - 75 Lampi MC, Reinhart-King CA. Targeting extracellular matrix

- stiffness to attenuate disease: From molecular mechanisms to clinical trials. *Sci Transl Med* 2018; 10 [PMID: 29298864 DOI: 10.1126/scitranslmed.aao0475]
- 76 Xiong J, Yan L, Zou C, Wang K, Chen M, Xu B, Zhou Z, Zhang D. Integrins regulate stemness in solid tumor: an emerging therapeutic target. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 177 [PMID: 34715893 DOI: 10.1186/s13045-021-01192-1]
 - 77 Élez E, Kocáková I, Höhler T, Martens UM, Bokemeyer C, Van Cutsem E, Melichar B, Smakal M, Csósz T, Topuzov E, Orlova R, Tjulandín S, Rivera F, Straub J, Bruns R, Quarantino S, Tabernero J. Abituzumab combined with cetuximab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomised phase I/II POSEIDON trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 132-140 [PMID: 25319061 DOI: 10.1093/annonc/mdl474]
 - 78 Guo C, Chénard-Poirier M, Roda D, de Miguel M, Harris SJ, Candilejo IM, Srisankarajah P, Xu W, Scaranti M, Constantinidou A, King J, Parmar M, Turner AJ, Carreira S, Riisnaes R, Finneran L, Hall E, Ishikawa Y, Nakai K, Tunariu N, Basu B, Kaiser M, Lopez JS, Minchom A, de Bono JS, Banerji U. Intermittent schedules of the oral RAF-MEK inhibitor CH5126766/VS-6766 in patients with RAS/RAF-mutant solid tumours and multiple myeloma: a single-centre, open-label, phase 1 dose-escalation and basket dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1478-1488 [PMID: 33128873 DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30464-2]
 - 79 Le Large TYS, Bijlsma MF, El Hassouni B, Mantini G, Lagerweij T, Henneman AA, Funel N, Kok B, Pham TV, de Haas R, Morelli L, Knol JC, Piersma SR, Kazemier G, van Laarhoven HWM, Giovannetti E, Jimenez CR. Focal adhesion kinase inhibition synergizes with nab-paclitaxel to target pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 91 [PMID: 33750427 DOI: 10.1186/s13046-021-01892-z]
 - 80 Vennin C, Chin VT, Warren SC, Lucas MC, Herrmann D, Magenau A, Melenec P, Walters SN, Del Monte-Nieto G, Conway JR, Nobis M, Allam AH, McCloy RA, Currey N, Pinese M, Boulghourjian A, Zaratzian A, Adam AA, Heu C, Nagrial AM, Chou A, Steinmann A, Drury A, Froio D, Giry-Laterrière M, Harris NL, Phan T, Jain R, Weninger W, McGhee EJ, Whan R, Johns AL, Samra JS, Chantrill L, Gill AJ, Kohonen-Corish M, Harvey RP, Biankin AV; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative (APGI), Evans TR, Anderson KI, Grey ST, Ormandy CJ, Gallego-Ortega D, Wang Y, Samuel MS, Sansom OJ, Burgess A, Cox TR, Morton JP, Pajic M, Timpson P. Transient tissue priming via ROCK inhibition uncouples pancreatic cancer progression, sensitivity to chemotherapy, and metastasis. *Sci Transl Med* 2017; 9 [PMID: 28381539 DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8504]
 - 81 Parri M, Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun Signal* 2010; 8: 23 [PMID: 20822528 DOI: 10.1186/1478-811X-8-23]
 - 82 Bordeleau F, Califano JP, Negrón Abril YL, Mason BN, LaValley DJ, Shin SJ, Weiss RS, Reinhart-King CA. Tissue stiffness regulates serine/arginine-rich protein-mediated splicing of the extra domain B-fibronectin isoform in tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 8314-8319 [PMID: 26106154 DOI: 10.1073/pnas.1505421112]
 - 83 Wang N, Tytell JD, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 75-82 [PMID: 19197334 DOI: 10.1038/nrm2594]

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。

胃癌中miR-720表达的预后价值及其对肿瘤进展的调控作用

陈瑛

陈瑛, 浙江省诸暨市中心医院消化内科 浙江省诸暨市 311899

陈瑛, 本科, 副主任医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 此课题由陈瑛设计; 研究过程由陈瑛完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈瑛完成; 数据分析由陈瑛完成; 本论文写作由陈瑛完成.

通讯作者: 陈瑛, 本科, 副主任医师, 311899, 诸暨市朱公路98号, 浙江省诸暨市中心医院消化内科. chenjsina@163.com

收稿日期: 2021-12-17

修回日期: 2022-01-20

接受日期: 2022-04-06

在线出版日期: 2022-04-28

Role of miR-720 in prognosis and progression of gastric cancer

Ying Chen

Ying Chen, Department of GI Medicine, Zhuji Central Hospital, Zhuji 311899, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ying Chen, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Department of GI Medicine, Zhuji Central Hospital, No. 98 Zhugong Road, Zhuji 311899, Zhejiang Province, China. chenjsina@163.com

Received: 2021-12-17

Revised: 2022-01-20

Accepted: 2022-04-06

Published online: 2022-04-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer is a common malignant tumor of the digestive system with a high incidence and poor prognosis. Due to the lack of effective markers, patients are always diagnosed at an advanced stage and miss the best chance for treatment. The function of miR-720 in other malignancies has been widely reported, but its specific role in the development of

gastric cancer remains unknown.

AIM

To evaluate the value of miR-720 in the prognosis and tumor progression of gastric cancer, by analyzing its expression level and biological effect in gastric cancer.

METHODS

The expression level of miR-720 was analyzed by real-time quantitative PCR, the prognostic value of miR-720 was evaluated by Kaplan-Meier and Cox regression analysis, and the proliferation, metastasis, and invasion of gastric cancer cells with down-regulated expression of miR-720 were analyzed by CCK-8 and Transwell assays.

RESULTS

The expression of miR-720 was down-regulated in gastric cancer tissues and cell lines, which was significantly associated with TNM stage and poor prognosis of patients ($P < 0.05$). MiR-720 expression and TNM stage were identified as independent prognostic factors for gastric cancer, and down-regulated expression of miR-720 promoted the proliferation, metastasis, and invasion of gastric cancer cells.

CONCLUSION

MiR-720 may be involved in the progression of gastric cancer and provide a new therapeutic target for the treatment of this malignancy.

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

Key Words: MiR-720; Gastric cancer; Prognosis; Tumor progression

Citation: Chen Y. Role of miR-720 in prognosis and progression of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(8): 349-355

摘要

背景

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,具有发病率高,预后差等特点。由于缺少有效的标志物,患者常确诊于晚期,错过最佳治疗时机。miR-720在其他恶性肿瘤中的功能已被广泛报道,但其在胃癌发展中的具体作用尚不清楚。

目的

通过检测miR-720在胃癌中的表达水平,及其生物学功能,评估miR-720在胃癌预后及肿瘤进展中的价值。

方法

实时荧光定量PCR(qRT-PCR)分析miR-720的表达水平,采用Kaplan-Meier和Cox分析miR-720的预后价值,通过细胞转染过表达或敲低miR-720的表达水平,并通过CCK-8(Cell counting kit)和Transwell实验分析胃癌细胞的增殖、转移和侵袭能力。

结果

miR-720在胃癌组织和细胞系中表达下调,且与患者TNM分期和不良预后显著相关($P<0.05$)。miR-720和患者TNM分期可作为胃癌的独立预后因子,且miR-720的下调表达促进胃癌细胞的增殖、转移和侵袭能力。

结论

miR-720可能参与胃癌的进展过程并与患者的不良预后密切相关,为胃癌的治疗提供新的治疗靶点和治疗策略。

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

关键词: miR-720; 胃癌; 预后; 肿瘤进展

核心提要: miR-720在胃癌中的下调表达,与肿瘤的恶性进展及患者的不良预后密切相关。此外,miR-720可充当胃癌的肿瘤抑制因子,一直胃癌的细胞增殖、迁移及侵袭过程。miR-720可作为胃癌有效的生物标志物及潜在的治疗靶点。

文献来源: 陈瑛. 胃癌中miR-720表达的预后价值及其对肿瘤进展的调控作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 349-355

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i8.349>

0 引言

胃癌是全球范围的常见恶性肿瘤,近年来,胃癌发病率

有所下降,但死亡率仍处于较高水平^[1,2]。由于早期症状无特异性,明显症状多出现于晚期胃癌,大部分胃癌患者也因此确诊于进展期,恶性程度更高,出现病变转移是胃癌患者常见的致死原因^[3]。因此,探究胃癌进展相关的分子标志物对提高胃癌生存率有重要意义。胃癌的发生发展是多基因异常引起的渐进性过程,之前有报道了在胃癌发生发展中其作用的分子标志物有很多。如阿片类结合蛋白/细胞粘附分子样基因(opioid binding protein/cell adhesion molecule-like, OPCML)可以作为胃癌的独立预后因子,对胃癌细胞活力、凋亡及肿瘤发展过程中有重要作用^[4]。

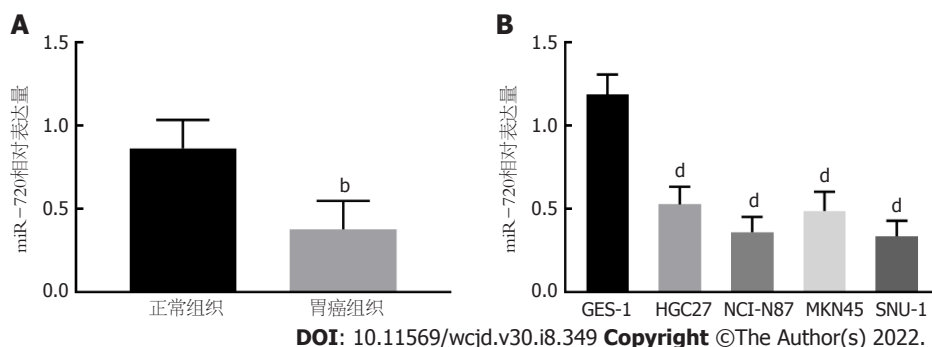
近年来, microRNA(miRNA)在肿瘤发生发展及预后中的作用逐渐成为研究热点。miRNA是一系列由20-24个核苷酸组成的内源性非编码RNA,其通过与蛋白编码基因mRNA结合,在转录后水平抑制基因表达,进而调控机体的生长发育和疾病的发生过程^[5]。之前已有关于miRNA在胃癌及其他疾病发展过程中的研究发现,miRNA可以作为多种疾病的分子标志物,为疾病的治疗提供新的治疗靶点。例如,miR-129-5p能够通过调控HMGB1的表达抑制胃癌细胞增殖和上皮间质转化^[6]。miR-520b能够通过靶向HDAC4抑制肺癌细胞的增殖^[7]。之前关于胃癌miRNA表达谱的研究中发现,miR-720在胃癌组织中显著下调^[8],且在其他肿瘤的研究中,如乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌及肾细胞癌等,miR-720的上调或下调表达在肿瘤的进展或患者预后中有重要作用^[9-12]。但是,miR-720在胃癌中的下调表达是否会影响胃癌的发展过程,以及miR-720在胃癌中的生物学功能还需要进一步探究。

因此,本文通过实时荧光定量PCR(qRT-PCR)在胃癌组织及正常癌旁组织中的表达,通过CCK-8及Transwell实验研究了miR-720在胃癌细胞增殖、转移及侵袭中的作用,旨在为胃癌提供新的治疗策略和潜在的治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究于2012-2014选取在诸暨市中心医院接受胃癌手术治疗的124名患者,纳入标准如下: (1)患者确诊为胃癌且具有明显的手术指征; (2)患者未确诊其他恶性肿瘤或合并其他慢性疾病; (3)患者术前未接受任何形式抗癌治疗; (4)患者临床数据完整。

采集患者的胃癌组织及相应的正常癌旁组织(距离病灶区至少5 cm)。采集到的组织经至少两名病理学家确认,并保存于液氮中,用于后续实验。通过5年电话随访或门诊复查获得患者在术后的生存信息。所有患者均签署知情同意书,伦理符合“赫尔辛基宣言”和“诸暨市中心医院伦理委员会宣言”准则(伦理学批件号: KZC20110531)。



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.349 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 miR-720在胃癌中的相对表达量. A: miR-720在胃癌组织及正常癌旁组织中的表达水平, ^b $P < 0.01$ 与正常组织相比; B: miR-720在胃癌细胞系及正常细胞系中的表达水平, ^d $P < 0.01$ 与正常细胞系GES-1相比.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与转染: 选择胃癌细胞系(HGC27、NCI-N87、MKN45及SNU-1)和正常胃粘膜细胞系(GES-1)探究miR-720在胃癌细胞中的表达及其生物学功能. 所选细胞系购自中国上海细胞研究所, 在含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基中, 于37 °C, 5% CO₂人工培养箱中培养至对数生长期.

取两等份RPMI1640培养基分别与Lipofectamine 2000(Invitrogen, 美国)及实验载体包括miR-720类似物(miR-720 mimic, 5'-CGTCTCGCTGGGGCCTCCATTCAAGAGA-3')、miR-720抑制物(miR-720 inhibitor, 5'-TCTCTTGAATGGAGGCCCGAGCAGAGCG-3')及相应的阴性对照(mimic NC、inhibitor NC)在室温下混合, 静置10 min. 而后将两份培养基等体积混匀, 室温下静置10 min. 弃去培养液, PBS清洗两次, 得到转染细胞.

1.2.2 总RNA提取及qRT-PCR: 使用TRIzol试剂(Invitrogen, 美国)分离胃癌组织及细胞中的总RNA, 并通过OD260/OD280测定其纯度. 之后将提取的RNA反转录为cDNA(TaKaRa反转录试剂盒, 美国). 通过qRT-PCR(Applied Biosystems 7500 Sequence检测系统)对miR-720的相对表达量进行分析(SYBR Premix Ex Taq™试剂盒). PCR反应条件为5 °C孵育2min后, 于95 °C下变性5 s, 60 °C退火反应10 s, 而后6延伸 10 s, 共40个循环. 分析过程以U6作为内参, 通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算得到miR-720的相对表达量.

1.2.3 CCK-8实验检测细胞增殖能力: 将培养至对数生长期的细胞接种至96孔细胞培养板上, 接种密度为 5×10^3 个/孔. 将培养板放置在37 °C, 5% CO₂培养箱中培养, 在培养0、24、48、72 h后, 向每孔中加入CCK-8溶液, 之后继续培养4 h. 培养结束后, 以酶标仪(Thermo Fisher Scientific)测定每孔在450 nm处的吸光值(OD450).

1.2.4 Transwell实验检测细胞转移、侵袭能力: 将转染后

的细胞接种于Transwell上室, 接种的细胞密度为 2×10^5 个/孔, 侵袭实验需提前包被基质胶. Transwell上室以无血清的血清培养基填充, 下室使用含有10%血清的培养基填充. 之后, 将培养板置于37 °C, 5% CO₂培养箱中孵育48 h. 培养结束后, 将下室细胞固定, 结晶紫染色, 之后显微镜计数转移和侵袭的细胞数量, 评估细胞的转移和侵袭能力.

统计学处理 所有数据以mean ± SD的形式表示, 使用SPSS 19.0和GraphPad Prism 5.0软件进行数据处理. 对组间差异分析采用Student's *t* test及ANOVA, 通过 χ^2 检验分析miR-720表达量与患者临床特征之间的相关性. 另外, 通过Kaplan-Meier法和log-rank检验对患者的生存率进行分析, 通过Cox多元回归分析对miR-720的预后价值进行了评估. 当 $P < 0.05$ 时认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-720在胃癌组织和细胞系中表达显著下调 由qRT-PCR检测miR-720在胃癌组织和细胞系中的相对表达量发现, 与正常癌旁组织及正常胃粘膜细胞系(GES-1)相比, miR-720在胃癌组织和细胞系(HGC27、NCI-N87、MKN45、SNU-1)中的表达显著下调($P < 0.001$, 图1). 选择NCI-N87和SNU-1作为细胞实验所用的细胞系.

2.2 miR-720表达量与患者TNM分期密切相关 以miR-720在胃癌组织中表达量的平均值(0.377)为分界点, 将124名胃癌患者分为两组, 其中miR-720低表达组包含68名患者, miR-720高表达组包含56名患者, 患者的临床特征如表1所示. 通过卡方分析发现, miR-720表达量与患者的TNM分期密切相关($P = 0.006$), 与其他临床特征没有显著的相关性.

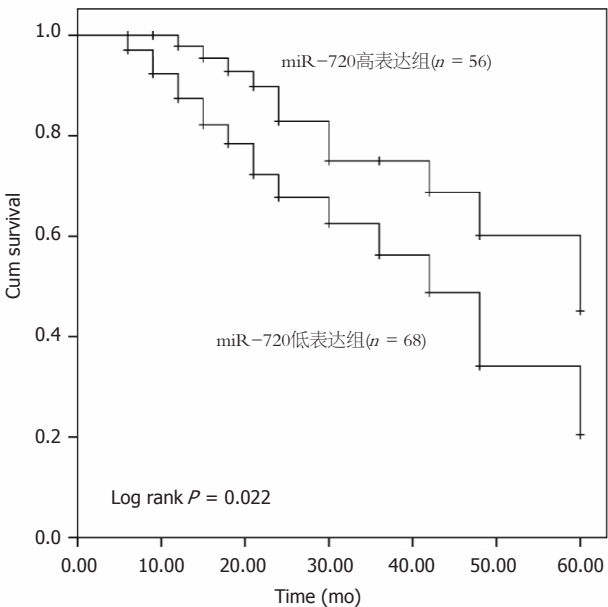
2.3 miR-720是胃癌独立的预后因子 通过5年电话随访获得患者的生存信息, 并绘制得到Kaplan-Meier生存曲

表 1 miR-720表达量与患者临床特征间的关系

	患者人数(<i>n</i> = 124)	miR-720低表达(<i>n</i> = 68)	miR-720高表达(<i>n</i> = 56)	<i>P</i> 值
年龄				
≤50	65	36	29	0.624
>50	59	32	27	
性别				
男	67	33	34	0.788
女	57	35	22	
组织分化程度				
中高度分化	71	39	32	0.284
低度分化	53	29	24	
TNM分期				
I-II	70	29	41	0.006
III-IV	54	39	15	
淋巴结转移				
阴性	66	37	29	0.169
阳性	58	31	27	

表 2 患者临床特征及miR-720表达的Cox多元回归分析

	HR	95%CI	<i>P</i> 值
miR-720	2.452	1.192-5.044	0.015
年龄	1.122	0.583-2.159	0.73
性别	1.228	0.633-2.380	0.543
组织分化程度	1.412	0.678-2.944	0.357
TNM分期	2.106	1.003-4.423	0.049
淋巴结转移	1.673	0.759-3.686	0.202



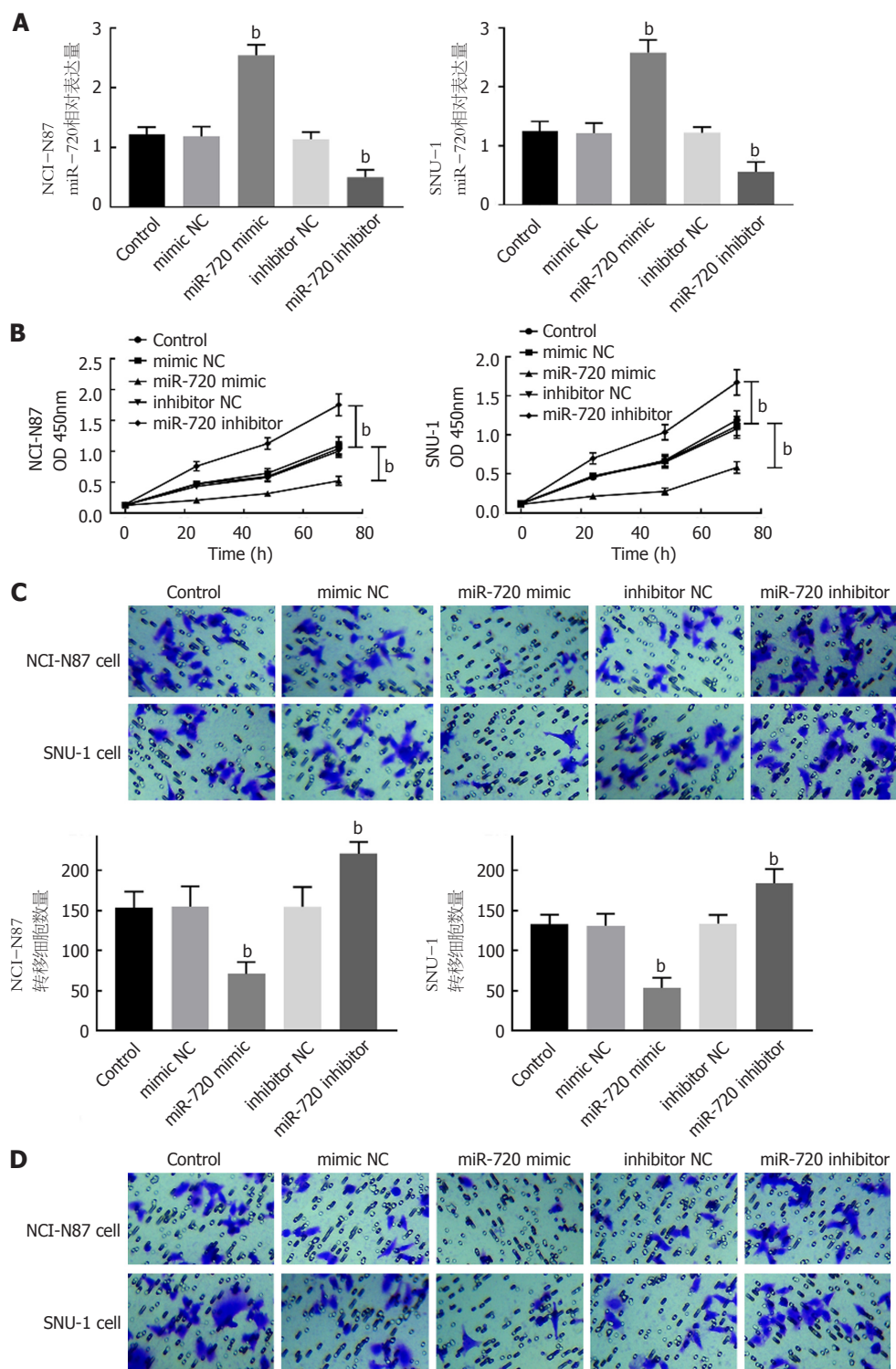
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.349 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 不同miR-720表达量胃癌患者Kaplan-Meier生存曲线.

线如图2所示. miR-720低表达的患者五年生存率显著低于miR-720高表达患者的生存率(Log rank $P = 0.022$).

Cox多元回归分析结果证明, miR-720(HR = 2.452, 95%CI= 1.192-5.044, $P = 0.015$)和TNM分期(HR = 2.106, 95%CI = 1.003-4.423, $P = 0.049$)可以作为胃癌的独立预后因子(表2).

2.4 miR-720下调促进胃癌细胞增殖、转移及侵袭过程通过转染miR-720 mimic、miR-720 inhibitor及相应的阴性对照, 调控miR-720在胃癌细胞中的表达. 在NCI-N87和SNU-1转染miR-720 mimic后, miR-720的表达量显著升高, 而miR-720 inhibitor的转染显著抑制了miR-720的表达量($P < 0.001$, 图3A). 在miR-720上调的细胞中, 细胞的增殖能力受到抑制, 而miR-720的下调表达显著促进了胃癌细胞的增殖($P < 0.05$, 图3B). 在Transwell检测细胞转移与侵袭的实验中发现, miR-720的上调表达对NCI-N87和SNU-1的转移和侵袭都有显著的抑制作用, 而miR-720的下调表达对二者的转移和侵袭有显著的促进作用($P < 0.001$, 图3C和D).



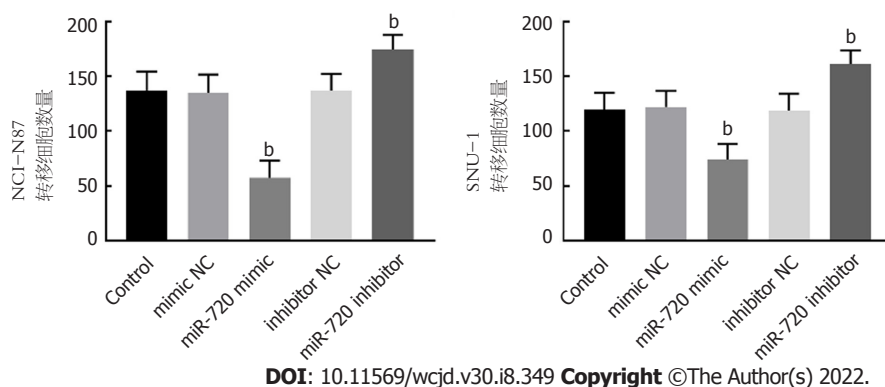


图 3 miR-720表达量对胃癌细胞增殖、转移及侵袭的影响. A: 胃癌细胞转染对miR-720表达量的影响; B: 胃癌细胞增殖能力的变化; C: 胃癌细胞转移能力的变化; D: 胃癌细胞侵袭能力的变化. ^b $P < 0.01$ 与control组相比. Control: 对照组; mimic NC: 模拟物阴性对照; miR-720 mimic: miR-720模拟物; inhibitor NC: 抑制剂阴性对照; miR-720 inhibitor: miR-720抑制剂.

3 讨论

胃癌作为常见的恶性肿瘤之一, 其较高的发病率和死亡率威胁者人类的健康. 手术虽是胃癌治疗最常见最有效的手段, 但术后的复发和转移是胃癌不良预后的主要原因. 随着分子生物学的发展, 分子标志物的发现对理解肿瘤的发生发展过程, 寻找新的治疗策略有重要意义. 恶性肿瘤的发生与发展与维持机体细胞正常生长、分化过程基因的异常调控有关^[13]. 之前已有报道多种miRNAs, 尤其是异常表达的miRNA, 在不同的肿瘤发生发展过程中具有重要作用^[14-16]. 例如, 在胃癌中也有大量异常表达的miRNAs被证实可以作为胃癌的生物标志物, 如miR-539, miR-1179, miR-129-5p等, 这些miRNAs都参与了胃癌的进展, 且对胃癌细胞的增殖、转移和侵袭等过程具有重要影响^[6,17,18]. 之前对miR-720的研究中发现, miR-720在多种肿瘤的进展中起重要作用, 如, miR-720通过靶向TWIST1抑制乳腺癌细胞的转移和侵袭^[19]. miR-720还可以通过调控Rab35的表达促进宫颈癌细胞的转移^[11]. 此外, miR-720对肿瘤患者的预后也具有重要的预测价值. 例如, 在结直肠癌中, miR-720的高表达可作为结直肠癌患者的不利预后因素, 并与肿瘤的恶化密切相关^[10]. 胃癌miRNA表达谱中发现, miR-720在胃癌组织中表达与正常组织相比, 显著下调, 而对其在胃癌中的生物学功能及预后价值探讨不够^[8].

本文对124名胃癌患者胃癌组织及正常癌旁组织中miR-720的表达进行分析发现, miR-720在胃癌组织中表达下调, 且miR-720的下调表达与患者的TNM分期密切相关, 这之前报道结果一致^[8]. miR-720下调表达的患者5年生存率较miR-720上调表达患者低, 且miR-720与TNM分期可作为胃癌的独立预后因子. 此外, 在胃癌细胞中, miR-720的下调表达对胃癌细胞的增殖、转移和侵袭有明显的促进作用, 反之, miR-720的上调表达能显

著抑制胃癌细胞的增殖、转移和侵袭能力. 之前的研究中, 对miR-720的下游靶基因进行了广泛的报道, 揭示了miR-720调控不同肿瘤发生发展的潜在分子机制. 例如, 乳腺癌中, miR-720作为肿瘤抑制因子通过靶向TWIST1, 抑制乳腺癌细胞的侵袭与迁移过程, 进而阻碍肿瘤的进展过程^[19]. miR-720在胶质瘤中的表达对TARSL2的表达具有显著的抑制作用, 且通过调控TARSL2促进胶质瘤细胞的增殖及迁移侵袭过程^[20]. 因此, 对于miR-720在胃癌中发挥作用的分子机制的研究, 可视为本研究的进一步研究目标.

4 结论

综上所述, miR-720在胃癌中下调表达且与胃癌患者的不良预后密切相关. miR-720抑制胃癌细胞的增殖、转移和侵袭, 说明miR-720可能参与了胃癌的发展, 这为胃癌的治疗提供了新的潜在的治疗靶点. 但具体的分子机制还尚不清楚, 需要深入的研究实验.

文章亮点

实验背景

miRNAs被认为是肿瘤有效的生物标志物, 调控肿瘤的进展, 预测患者的预后状态. 已有研究发现, miR-720在胃癌中异常表达, 且在多种人体恶性肿瘤中具有调控作用. 但其对胃癌进展及预后的影响尚不清楚.

实验动机

探讨miR-720在胃癌中的具体表达、临床价值及生物学功能, 为胃癌靶向治疗的研究提供潜在靶点及理论支持.

实验目标

研究miR-720在胃癌组织及细胞系中的表达, 评估其在患者病情进展及生存状态中的价值. 并探讨其在肿瘤进

展相关的细胞过程中的作用。

实验方法

研究纳入124例胃癌患者, 比较患者正常组织与肿瘤组织中miR-720的表达水平, 并患者临床病理特征及生存状况与miR-720表达的相关性评估miR-720在胃癌进展中的临床价值。通过细胞转染调控miR-720的表达, 通过细胞增殖及迁移侵袭实验, 评估miR-720在细胞过程中的调控作用。

实验结果

miR-720在胃癌组织及细胞系中显著下调, 且与患者的TNM分期密切相关。miR-720可作为胃癌的不良预后因子及肿瘤抑制因子, 预测患者的不良生存状况, 抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭过程。

实验结论

miR-720充当胃癌的预后生物标志物及肿瘤抑制因子, 并有望成为胃癌治疗的潜在治疗靶点。

展望前景

miR-720预测患者不良预后及恶性进展, 抑制肿瘤进展过程, 为胃癌靶向治疗的研究提供了潜在靶点。

5 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. *中国肿瘤临床* 2017; 44: 52-58
- 3 Meng FS, Zhang ZH, Wang YM, Lu L, Zhu JZ, Ji F. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2016; 30: 3673-3683 [PMID: 26659235 DOI: 10.1007/s00464-015-4681-0]
- 4 Xing X, Cai W, Ma S, Wang Y, Shi H, Li M, Jiao J, Yang Y, Liu L, Zhang X, Chen M. Down-regulated expression of OPCML predicts an unfavorable prognosis and promotes disease progression in human gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 268 [PMID: 28407749 DOI: 10.1186/s12885-017-3203-y]
- 5 Zhang Y, Wang Z, Gemeinhart RA. Progress in microRNA delivery. *J Control Release* 2013; 172: 962-974 [PMID: 24075926 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.09.015]
- 6 Wang S, Chen Y, Yu X, Lu Y, Wang H, Wu F, Teng L. miR-129-5p attenuates cell proliferation and epithelial mesenchymal transition via HMGB1 in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 676-682 [PMID: 30635217 DOI: 10.1016/j.prp.2018.12.024]

- 7 Jin K, Zhao W, Xie X, Pan Y, Wang K, Zhang H. MiR-520b restrains cell growth by targeting HDAC4 in lung cancer. *Thorac Cancer* 2018; 9: 1249-1254 [PMID: 30106218 DOI: 10.1111/1759-7714.12825]
- 8 Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, Kim JI, Kim KM. MicroRNA Expression Profiles in Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep* 2018; 8: 14393 [PMID: 30258124 DOI: 10.1038/s41598-018-32782-8]
- 9 Das SG, Romagnoli M, Mineva ND, Barillé-Nion S, Jézéquel P, Campone M, Sonenshein GE. miR-720 is a downstream target of an ADAM8-induced ERK signaling cascade that promotes the migratory and invasive phenotype of triple-negative breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 40 [PMID: 27039296 DOI: 10.1186/s13058-016-0699-z]
- 10 Wang X, Kuang Y, Shen X, Zhou H, Chen Y, Han Y, Yuan B, Zhou J, Zhao H, Zhi Q, Xue X. Evaluation of miR-720 prognostic significance in patients with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 719-727 [PMID: 25286763 DOI: 10.1007/s13277-014-2697-z]
- 11 Tang Y, Lin Y, Li C, Hu X, Liu Y, He M, Luo J, Sun G, Wang T, Li W, Guo M. MicroRNA-720 promotes in vitro cell migration by targeting Rab35 expression in cervical cancer cells. *Cell Biosci* 2015; 5: 56 [PMID: 26413265 DOI: 10.1186/s13578-015-0047-5]
- 12 Bhat NS, Colden M, Dar AA, Saini S, Arora P, Shahryari V, Yamamura S, Tanaka Y, Kato T, Majid S, Dahiya R. MicroRNA-720 Regulates E-cadherin- α -catenin Complex and Promotes Renal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2840-2848 [PMID: 28802251 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0400]
- 13 于航, 杨爱明, 陆星华. 长链非编码RNA及其在胃癌中的作用. *协和医学杂志* 2015; 6: 146-149
- 14 Li D, Song H, Wu T, Xie D, Hu J, Zhao J, Shen Q, Fang L. MiR-519d-3p suppresses breast cancer cell growth and motility via targeting LIM domain kinase 1. *Mol Cell Biochem* 2018; 444: 169-178 [PMID: 29188531 DOI: 10.1007/s11010-017-3241-4]
- 15 Luo L, Xia L, Zha B, Zuo C, Deng D, Chen M, Hu L, He Y, Dai F, Wu J, Wang C, Wang Y, Zhang Q. miR-335-5p targeting ICAM-1 inhibits invasion and metastasis of thyroid cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 983-990 [PMID: 30119270 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.046]
- 16 Zhu L, Tu H, Liang Y, Tang D. MiR-218 produces anti-tumor effects on cervical cancer cells in vitro. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 204 [PMID: 30314496 DOI: 10.1186/s12957-018-1506-3]
- 17 Jin W, Han H, Liu D. Downregulation miR-539 is associated with poor prognosis of gastric cancer patients and aggressive progression of gastric cancer cells. *Cancer Biomark* 2019; 26: 183-191 [PMID: 31403943 DOI: 10.3233/CBM-190384]
- 18 Li Y, Qin C. MiR-1179 inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting HMGB1. *Hum Cell* 2019; 32: 352-359 [PMID: 30903594 DOI: 10.1007/s13577-019-00244-6]
- 19 Li LZ, Zhang CZ, Liu LL, Yi C, Lu SX, Zhou X, Zhang ZJ, Peng YH, Yang YZ, Yun JP. miR-720 inhibits tumor invasion and migration in breast cancer by targeting TWIST1. *Carcinogenesis* 2014; 35: 469-478 [PMID: 24085799 DOI: 10.1093/carcin/bgt330]
- 20 Liu Y, Jiang K, Zhi T, Xu X. miR-720 is a key regulator of glioma migration and invasion by controlling TARSL2 expression. *Hum Cell* 2021; 34: 1504-1516 [PMID: 34024034 DOI: 10.1007/s13577-021-00551-x]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



LINC01426调控胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制研究

刘 栋, 夏阿东, 李松, 张 凯, 陈 丹

刘栋, 夏阿东, 李松, 张凯, 金华市人民医院肝胆外科 浙江省金华市 321000

陈丹, 金华市人民医院消化内科 浙江省金华市 321000

刘栋, 硕士, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤.

基金项目: 金华市科学技术局公益类课题项目, No. 2018-4-049.

作者贡献分布: 刘栋负责实验主要操作实施和文章写作; 夏阿东负责资料收集; 李松负责材料供应; 张凯负责项目数据整理统计; 陈丹负责项目外联.

通讯作者: 陈丹, 硕士, 主治医师, 321000, 浙江省金华市金东区丹溪东路 267号, 金华市人民医院消化内科. ntlvvy@163.com

收稿日期: 2021-12-17

修回日期: 2022-01-21

接受日期: 2022-03-26

在线出版日期: 2022-04-28

Molecular mechanism for LINC01426 to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion

Dong Liu, A-Dong Xia, Song Li, Kai Zhang, Dan Chen

Dong Liu, A-Dong Xia, Song Li, Kai Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Dan Chen, Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Project of Science and Technology Bureau of Jinhua Department, No. 2018-4-049.

Corresponding author: Dan Chen, Master, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, No. 267 Danxi East Road, Jindong District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. ntlvvy@163.com

Received: 2021-12-17

Revised: 2022-01-21

Accepted: 2022-03-26

Published online: 2022-04-28

Abstract BACKGROUND

The pathogenesis of gastric cancer is complex, among which the dysregulation of expression of oncogenes and tumor suppressor genes is a key factor. MiR-153-5p has been confirmed to have a tumor suppressor effect in liver cancer, and antisense noncoding RNA in the INK4 locus (ANRIL) can promote liver cancer cell migration. However, whether long intergenic non-coding RNA 01426 (LINC01426) targets miR-153-5p and participates in the progression of gastric cancer remains to be studied.

AIM

To investigate whether LINC01426 targets miR-153-5p to affect the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells.

METHODS

Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to analyze the expression of LINC01426 and miR-153-5p in gastric cancer tissues, tumor adjacent tissues, gastric cancer cell lines (SNU-1, AGS, and HS-746T), and normal gastric epithelial cells (GES1). The correlation of LINC01426 and miR-153-5p expression in gastric cancer tissues was analyzed by Pearson correlation. Online bioinformatics analysis, dual luciferase reporter assay, and RT-qPCR were applied to confirm the regulatory effect of LINC01426 on miR-153-5p. The effect of LINC01426 and miR-153-5p expression on cell viability, migration, and invasion was evaluated by MTT and transwell assays.

RESULTS

LINC01426 was highly expressed in gastric cancer tissue

and cells compared with tumor adjacent tissue and GES1 cells ($P < 0.05$), but miR-153-5p was lowly expressed in gastric cancer tissue and cells ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of LINC01426 and miR-153-5p in gastric cancer tissues was negatively correlated ($r = -0.828$, $P < 0.05$). LINC01426 could target and negatively regulate miR-153-5p. LINC01426 inhibition or miR-153-5p overexpression remarkably reduced the proliferation, migration, and invasion of SNU-1 cells ($P < 0.05$), while miR-153-5p inhibition had opposite effects ($P < 0.05$). The effects of LINC01426 inhibition on the proliferation, migration, and invasion of SNU-1 cells were significantly reversed by inhibiting miR-153-5p ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Inhibition of LINC01426 could hinder the proliferation, invasion, and migration of gastric cancer cells, which is related to the negative regulation of miR-153-5p by LINC01426.

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

Key Words: LINC01426; miR-153-5p; Gastric cancer; Cell proliferation; Migration; Invasion

Citation: Liu D, Xia AD, Li S, Zhang K, Chen D. Molecular mechanism for LINC01426 to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(8): 356-363

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/356.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i8.356>

摘要

背景

胃癌发病机制复杂, 其中癌基因和抑癌基因表达失调是其进展的关键因素。miR-153-5p已被证实肝癌中具有抑癌作用, lncRNA位于细胞周期激酶抑制因子4(INK4)基因座中反义RNA(ANRIL)促进肝癌细胞迁移。但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究。

目的

探讨长基因间非编码RNA 01426(LINC01426)是否靶向miR-153-5p影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

方法

实时定量PCR(RT-qPCR)分析LINC01426和miR-153-5p在胃癌组织、癌旁组织、胃癌细胞系(SNU-1、AGS、HS-746T)和正常胃上皮细胞(GES1)中表达量。Pearson相关性分析胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p表达的相关性。生物信息学在线分析、双荧光素酶报告实验、RT-qPCR分析和证实LINC01426对miR-153-5p调控作用。噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-

tetrazolium bromide, MTT)实验、Transwell实验分析LINC01426和miR-153-5p表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

结果

胃癌组织、细胞中LINC01426表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P < 0.05$), miR-153-5p表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P < 0.05$)。Pearson相关性分析结果显示, 胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p的表达呈负相关($r = -0.828$, $P < 0.05$)。LINC01426靶向结合并负调控miR-153-5p。抑制LINC01426表达或过表达miR-153-5p显著降低SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P < 0.05$), 而抑制miR-153-5p表达显著升高SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P < 0.05$)。抑制miR-153-5p表达显著逆转LINC01426抑制对SNU-1细胞活力、迁移和侵袭的影响($P < 0.05$)。

结论

抑制LINC01426可阻碍胃癌细胞增殖、侵袭和迁移, 这与LINC01426负调控miR-153-5p有关。

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

关键词: LINC01426; miR-153-5p; 胃癌; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: LINC01426对miR-153-5p具有靶向负调控作用, 抑制miR-153-5p表达显著减弱了抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移侵袭以及CyclinD1、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)蛋白表达的抑制作用, 说明靶向负调控miR-153-5p是LINC01426参与胃癌进展的重要机制。

文献来源: 刘栋, 夏阿东, 李松, 张凯, 陈丹. LINC01426调控胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制研究. *世界华人消化杂志* 2022; 30(8): 356-363

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/356.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i8.356>

0 引言

胃癌作为最常见的消化道恶性肿瘤之一, 严重威胁着人们生命和健康。虽然手术、放化疗、靶向药物治疗、肿瘤免疫治疗等综合治疗策略不断发展, 但胃癌患者5年生存率并未得到明显提高^[1]。胃癌发病机制复杂, 其中癌基因和抑癌基因表达失调是其进展的关键因素。近年来, 随着测序技术飞速进展越来越多与肿瘤相关的长链非编码RNA(lncRNA)被相继发现, 其通过吸附微小RNA(miRNA)、转录调控、转录后修饰等方式广泛参

与细胞增殖、凋亡、浸润等细胞过程在肿瘤发生中发挥作用作用^[2,3]。长基因间非编码RNA 01426(LINC01426)位于21q22.12, 研究指出食管癌、结直肠癌等恶性肿瘤中表达增加, 是癌症诊断和预后预测的潜在标志物^[4,5]。胶质瘤中LINC01426高表达具有肿瘤启动子作用, 敲除LINC01426可抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡^[6]。然而LINC01426在胃癌中表达和功能并不清楚。序列分析显示, miR-153-5p是LINC01426的潜在靶基因。miR-153-5p已被证实具有抑癌作用, lncRNA 位于细胞周期激酶抑制因子4(INK4)基因座中反义RNA(ANRIL)通过下调miR-153-5p促进肝癌细胞迁移, 减少细胞凋亡^[7]。但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究。本研究主要分析了LINC01426、miR-153-5p在胃癌组织、细胞中表达水平, 探讨了其与胃癌细胞增殖、迁移侵袭的影响以及二者的相互作用, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2017-01/2019-01期间于我院确诊并接受手术治疗的57例原发性胃癌患者。其中男性36例, 女性21例, 年龄在45岁-72岁之间, 中位年龄58岁。本研究经医院研究伦理委员会批准, 并由每位患者在术前签署书面知情同意书。分离癌组织和癌旁组织(邻近的正常胃粘膜组织)立即置于液氮中冷冻, 随后保存于-80℃超低温冰箱。

1.1.2 细胞和试剂: 胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T、正常胃粘膜细胞GES1购自武汉普诺赛生命科技公司; LINC01426小干扰RNA(si-LINC01426)、miR-153-5p模拟物(mimics)、miR-153-5p抑制物(anti-miR-153-5p)、LINC01426过表达载体(pcDNA-LINC01426)以及各自对照、双荧光素酶载体购自上海吉玛制药公司; TRIzol试剂、ReverTra Ace qPCR逆转录试剂盒、SYBR qPCR Mix购自上海东洋纺生物公司; 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)试剂盒购于北京索莱宝生物; Transwell小室和基质胶购于北京优尼康生物; 兔抗人细胞周期素D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体以山羊抗兔IgG二抗购于上海碧云生物公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SNU-1、AGS、HS-746T细胞分别采用RPMI-1640、ham's-F12、DMEM培养基(含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素)培养。

培养箱条件为37℃、CO₂体积分数5%。换液频率为每周3次。传代比例为1:3。

1.2.2 实验分组: 取1×10⁶个对数期SNU-1细胞在6孔板中培养直到细胞50%融合时, 将待转染序列片段、载体分别用Lipofectamine 3000试剂转染到SNU-1细胞中。根据转染物不同分为对照(NC)组、si-NC组、si-LINC01426组、miR-NC组、miR-153-5p组、anti-miR-NC组、anti-miR-153-5p组、si-LINC01426+anti-miR-NC组、si-LINC01426+anti-miR-153-5p组。

1.2.3 RT-qPCR检测LINC01426、miR-153-5p表达量: TRIzol试剂从胃癌组织、细胞、癌旁组织、GES1细胞中提取总RNA。取200 ng RNA利用ReverTra Ace qPCR逆转录试剂盒合成cDNA, 以 β -actin和U6基因作为内源性参照, 用SYBR qPCR Mix进行RT-qPCR检测, 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法分析LINC01426和miR-153-5p相对表达量。Linc01426上游引物5'-CGCACCCAGATACTTTTCGT-3', 下游引物5'-GCCGTTGAGGTTGTCGTAAT-3'; β -actin上游引物5'-ACTGCCGCATCCTCTTCCT-3', 下游引物5'-TCAACGTCACACTTCATGATGGA-3'; miR-153-5p上游引物5'-TGCATAGTCACAAAAGTGATCCTC-3', 下游引物5'-CTCAACTGGTGTCTGTTGGAGTC-3'; U6上游引物5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3', 下游引物5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.2.4 MTT实验检测细胞活力: 将转染48 h细胞接种于96孔板(200 μ L, 3×10³细胞/孔), 每孔加入10 μ L的MTT(质量浓度为5 mg/mL)继续孵育4 h, 随后加入150 μ L的二甲基亚砷溶解沉淀。用酶标仪在490 nm处测定吸光度(A)。

1.2.5 Transwell实验检测迁移和侵袭: Transwell迁移实验中, 用不含血清的培养基重悬转染48 h细胞, 在上室加入200 μ L(5×10³个细胞), 在下室加入600 μ L含10%胎牛血清培养液。37℃孵育24 h后, 刮去膜上表面细胞, 95%乙醇固定下表面迁移细胞, 0.1%结晶紫染色30 min。侵袭实验时采用包被基质胶的Transwell小室, 其他步骤与迁移实验一致。细胞迁移或侵袭数量以显微镜下随机选择的5个视野的细胞数均值表示。

1.2.6 双荧光素酶报告实验: 双荧光素酶报告基因检测系统从测定荧光素酶活性。合成含有miR-153-5p结合位点的野生型或突变型LINC01426序列, 将其插入pmir-GLO构建野生型(wild type, WT)或突变型(mutant, MUT)LINC01426双荧光素酶载体, 该步骤由上海吉玛制药公司完成。用Lipofectamine 2000将WT/MUT-LINC01426分别与miR-153-5p mimics、miR-NC共转染细胞, 48 h后测定荧光素酶活性。相对荧光素酶活性以萤火虫荧光素酶活性和海肾荧光素酶活性的比

表 1 胃癌组织中LINC01426、miR-153-5p的表达水平(mean $\pm$ SD, $n = 57$)

组别	LINC01426	miR-153-5p
癌旁组织	1.02 $\pm$ 0.11	1.03 $\pm$ 0.10
胃癌组织	1.68 $\pm$ 0.13 ^a	0.56 $\pm$ 0.05 ^a
<i>t</i>	11.627	12.611
<i>P</i>	0.000	0.000

与癌旁组织比较, ^a*P* < 0.05.

表 2 胃癌细胞系中LINC01426和miR-153-5p表达情况(mean $\pm$ SD, $n = 9$)

组别	LINC01426	miR-153-5p
GES1	1.00 $\pm$ 0.10	1.03 $\pm$ 0.11
SNU-1	2.17 $\pm$ 0.18 ^a	0.35 $\pm$ 0.03 ^a
AGS	1.94 $\pm$ 0.17 ^a	0.46 $\pm$ 0.04 ^a
HS-746T	1.62 $\pm$ 0.14 ^a	0.53 $\pm$ 0.05 ^a
<i>F</i>	102.135	190.649
<i>P</i>	0.000	0.000

与GES1比较, ^a*P* < 0.05; GES1是人正常胃上皮细胞.

值表示.

1.2.7 蛋白质印迹法(western blot)分析CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达: 用放射免疫沉淀裂解液裂解蛋白, 用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度. 用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 并转移至聚偏二氟乙烯膜. 膜封闭后, 置于1:1000稀释的细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、MMP2、MMP9一抗中4 °C孵育过夜, 再置于辣根过氧化物酶标记的二抗中室温下孵育1 h. 化学发光法检测蛋白条带, Image J软件分析灰度值, 目的蛋白相对表达量以对应蛋白和内参灰度值比值表示.

统计学处理 实验独立重复3次, 每次设置3个平行. 数据采用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 使用SPSS 20.0软件表示进行统计学分析, 采用单因素方差分析、SNK-*q*检验分析多组间差异, *t*检验分析两组间差异. *P* < 0.05为有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织中LINC01426、miR-153-5p的表达水平 胃癌组织组织中LINC01426表达量显著高于癌旁组织(*P* < 0.05), miR-153-5p表达量显著低于癌旁组织(*P* < 0.05). Pearson相关性分析结果显示, 胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p的表达呈负相关(*r* = -0.828, *P* < 0.05), 见图1、表1.

2.2 胃癌细胞系中LINC01426和miR-153-5p表达情况 胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T中LINC01426表达

量显著高于人正常胃上皮细胞GES1(*P* < 0.05), miR-153-5p表达量显著低于GES1细胞(*P* < 0.05), 见表2.

2.3 抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响 si-LINC01426组SNU-1细胞LINC01426表达量、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著低于si-NC组, 见表3和图2.

2.4 过表达miR-153-5p对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响 miR-153-5p组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著高于miR-NC组(*P* < 0.05), CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著低于miR-NC组(*P* < 0.05), 见表4和图3.

2.5 LINC01426靶向调控miR-153-5p表达 通过LncBase Predicted v.2在线预测LINC01426靶基因显示, miR-153-5p与LINC01426序列存在连续结合位点, 见图4. miR-153-5p mimics和WT-LINC01426共转染组SNU-1细胞相对荧光素酶活性显著低于miR-NC和WT-LINC01426共转染组(*P* < 0.05), 而miR-153-5p mimics和MUT-LINC01426共转染组SNU-1细胞相对荧光素酶活性与MUT-LINC01426共转染组比较无显著变化, 见表5. si-LINC01426组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著高于si-NC组(*P* < 0.05); pcDNA-LINC01426组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著低于pcDNA-NC组(*P* < 0.05), 见表6.

2.6 抑制miR-153-5p表达可以逆转抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响 anti-miR-153-5p组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著低于anti-miR-NC组(*P* < 0.05), CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著高于anti-miR-NC组(*P* < 0.05); si-LINC01426+anti-miR-153-5p组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著低于si-LINC01426+anti-miR-NC组(*P* < 0.05), CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著高于si-LINC01426+anti-miR-NC组(*P* < 0.05), 见表7和图5.

3 讨论

最新全球癌症流行病学调查显示, 胃癌的发病率、死亡率分别高居恶性肿瘤排行榜第四位、第三位, 其仍是一种全球性健康问题^[8]. 探讨与胃癌进展相关的lncRNA和miRNA有望为胃癌诊疗提供有效靶点.

本研究首先探讨了LINC01426在胃癌中的作用, 结果发现胃癌组织、细胞中LINC01426表达量显著升高, 选取SNU-1细胞进行功能缺失分析发现, 通过转染si-LINC01426抑制LINC01426表达显著降低细胞活力、迁移和侵袭能力, 提示在胃癌中LINC01426作为致癌基因发挥作用. CyclinD1是细胞增殖正向调节蛋白, 研究指出下调CyclinD1表达可抑制细胞从G1到S期的转变对胃癌

表 3 抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	LINC01426	CyclinD1	MMP2	MMP9	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)
NC	1.00 ± 0.11	0.86 ± 0.08	0.73 ± 0.07	0.67 ± 0.06	1.025 ± 0.09	183 ± 16.02	120 ± 11.35
si-NC	1.02 ± 0.10	0.84 ± 0.07	0.75 ± 0.07	0.70 ± 0.07	0.997 ± 0.10	176 ± 15.13	123 ± 10.67
si-LINC01426	0.44 ± 0.04 ^a	0.41 ± 0.04 ^a	0.33 ± 0.03 ^a	0.27 ± 0.02 ^a	0.476 ± 0.04 ^a	82 ± 7.96 ^a	61 ± 5.91 ^a
F	123.494	135.279	141.645	174.843	131.031	156.466	118.887
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC比较, ^aP<0.05. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

表 4 过表达miR-153-5p对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-153-5p	CyclinD1	MMP2	MMP9	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)
miR-NC	1.00 ± 0.09	0.86 ± 0.08	0.73 ± 0.07	0.68 ± 0.07	1.018 ± 0.09	172 ± 16.11	121 ± 11.18
miR-153-5p	2.37 ± 0.20 ^a	0.48 ± 0.04 ^a	0.31 ± 0.03 ^a	0.23 ± 0.02 ^a	0.507 ± 0.05 ^a	92 ± 9.16 ^a	73 ± 7.24 ^a
t	18.740	12.746	16.545	18.544	14.890	12.951	10.811
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC比较, ^aP<0.05. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

表 5 相对荧光素酶活性检测(mean ± SD, n = 9)

组别	相对荧光素酶活性	
	WT	MUT
miR-NC	1.00 ± 0.10	0.98 ± 0.09
miR-153-5p	0.43 ± 0.04 ^a	1.02 ± 0.11
t	15.877	0.844
P	0.000	0.411

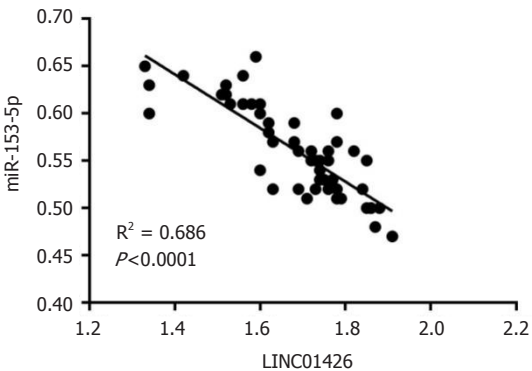
与miR-NC比较, ^aP<0.05.

表 6 RT-qPCR检测miR-153-5p表达(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-153-5p
si-NC	1.00 ± 0.10
si-LINC01426	2.13 ± 0.18 ^a
pcDNA-NC	0.99 ± 0.08
pcDNA-LINC01426	0.51 ± 0.05 ^b
F	331.667
P	0.000

与si-NC比较, ^aP<0.05; 与pcDNA-NC比较, ^bP<0.05.

细胞具有抗增殖作用^[9]. MMP2和MMP9作为最重要的金属蛋白酶, 其通过降解细胞外基质的各种成分促进肿瘤细胞侵袭和转移. 本研究结果显示, 抑制LINC01426表达降低了SNU-1细胞中CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白, 这进一步说明抑制LINC01426对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭具有抑制作用^[10]. 与本研究发现类似, Jiang等^[11]报道透



DOI: 10.11569/wcjd.v30.8.356 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p表达的相关性.

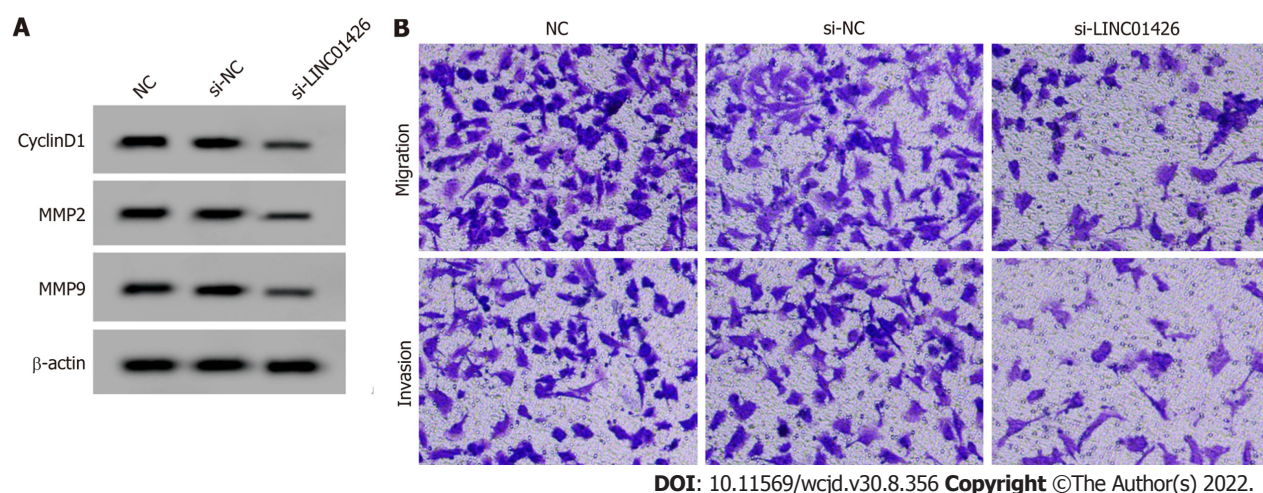
明细胞肾细胞癌中LINC01426表达上调, LINC01426缺失抑制了癌细胞的增殖和迁移. Cao等^[12]证实恶性胶质瘤中LINC01426表达增加能够促进癌细胞增殖和生长, 促进恶性胶质瘤进展. 这些研究表明LINC01426在胃癌进展中具有致癌作用, 抑制LINC01426表达通过抑制胃癌细胞恶性增殖、迁移和侵袭能例进而抑制胃癌进展.

近年来, miR-153-5p被证实为一种人类癌症抑癌因子. 研究指出miR-153-5p低表达与急性髓性白血病细胞阿霉素耐药、结肠癌细胞的奥沙利铂耐药相关^[13-15]. miR-153-5p通过诱导G2-M期阻滞还可增强紫杉醇对耐药三阴性乳腺癌细胞的增殖和迁移抑制作用, 逆转紫杉醇耐药^[15]. 食管癌患者血清、食管癌组织中miR-153-5p表达降低, miR-153-5p通过靶向WT1参与食管癌细胞增殖和侵袭调控^[16]. 本研究发现胃癌组织、细胞中miR-

表 7 抑制miR-153-5p可以逆转抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean $\pm$ SD, $n = 9$)

组别	miR-153-5p	CyclinD1	MMP2	MMP9	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)
anti-miR-NC	1.00 $\pm$ 0.10	0.85 $\pm$ 0.07	0.72 $\pm$ 0.07	0.66 $\pm$ 0.06	1.035 $\pm$ 0.10	180 $\pm$ 16.02	123 $\pm$ 11.62
anti-miR-153-5p	0.46 $\pm$ 0.05 ^a	1.28 $\pm$ 0.11 ^a	1.03 $\pm$ 0.10 ^a	0.95 $\pm$ 0.09 ^a	1.476 $\pm$ 0.13 ^a	241 $\pm$ 22.07 ^a	178 $\pm$ 16.25 ^a
si-LINC01426+anti-miR-NC	2.08 $\pm$ 0.18 ^a	0.43 $\pm$ 0.04 ^a	0.35 $\pm$ 0.03 ^a	0.25 $\pm$ 0.02 ^a	0.481 $\pm$ 0.03 ^a	86 $\pm$ 8.39 ^a	65 $\pm$ 6.31 ^a
si-LINC01426+anti-miR-153-5p	1.23 $\pm$ 0.11 ^b	0.83 $\pm$ 0.07 ^b	0.75 $\pm$ 0.06 ^b	0.63 $\pm$ 0.06 ^b	0.988 $\pm$ 0.08 ^b	161 $\pm$ 15.67 ^b	115 $\pm$ 11.02 ^b
<i>F</i>	286.879	184.685	144.541	189.153	174.458	138.632	137.546
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与anti-miR-NC比较, ^a $P < 0.05$; 与si-LINC01426+anti-miR-NC比较, ^b $P < 0.05$. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.8.356 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白的表达; B: Transwell检测SNU-1细胞的迁移和侵袭. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

153-5p表达量显著降低, 通过转染miR-153-5p mimics进行功能获得实验显示, 过表达miR-153-5p显著下调CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达, 并降低SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力, 与上述国内外研究报道基本吻合. 由于lncRNA通常通过充当miRNA的分子海绵发挥作用, 且miR-153-5p与LINC01426存在结合位点于是推测LINC01426可能通过靶向miR-153-5p参与调控胃癌进展, 并通过荧光素酶报告基因实验和RT-qPCR分析证实LINC01426对miR-153-5p的靶向负调控作用. 深入分析显示, 抑制miR-153-5p表达显著减弱了抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移侵袭以及CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达的抑制作用, 这进一步说明靶向负调控miR-153-5p是LINC01426参与胃癌进展的重要机制.

4 结论

综上所述, LINC01426在胃组织和细胞系中上调, 抑制LINC01426通过负调控miR-153-5p显著抑制胃癌细胞增殖和转移, 这可能为胃癌治疗提供了潜在有效靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌发病机制复杂, 其中癌基因和抑癌基因表达失调是其进展的关键因素. miR-153-5p已被证实具有抑癌作用, lncRNA位于细胞周期激酶抑制因子4(INK4)基因座中反义RNA(ANRIL)促进肝癌细胞迁移. 但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究.

实验动机

通过分析LINC01426、miR-153-5p在胃癌组织、细胞中表达水平, 探讨其与胃癌细胞增殖、迁移侵袭的影响以及二者的相互作用, 以期为患者发病机制提供参考依据和研究方向.

实验目标

探讨长基因间非编码RNA 01426(LINC01426)是否靶向miR-153-5p影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭.

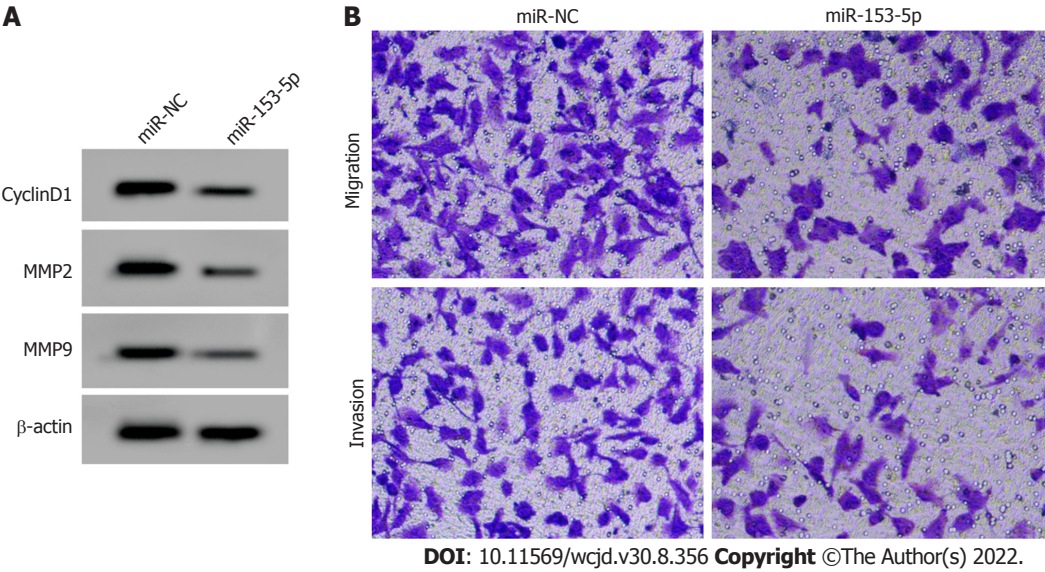


图 3 过表达miR-153-5p对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白的表达; B: Transwell检测SNU-1细胞的迁移和侵袭. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

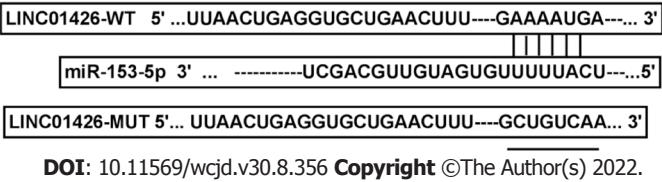


图 4 LncBase Predicted v.2对LINC01426和miR-153-5p结合进行预测示意图.

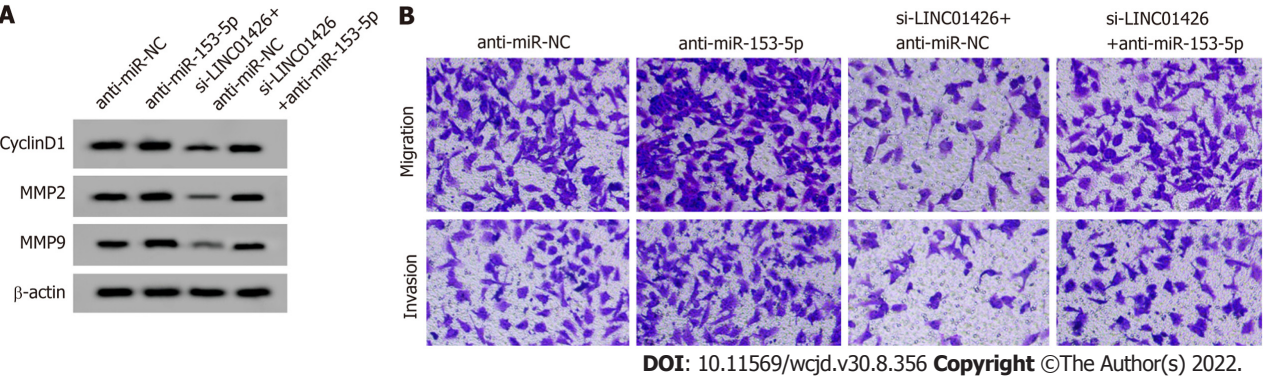


图 5 抑制miR-153-5p可以逆转抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达; B: Transwell检测SNU-1细胞的迁移和侵袭. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

实验方法

实时定量PCR(RT-qPCR)分析LINC01426和miR-153-5p在胃癌组织、癌旁组织、胃癌细胞系(SNU-1、AGS、HS-746T)和正常胃上皮细胞(GES1)中表达量. Pearson相关性分析胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p表达的相关性. 生物信息学在线分析、双荧光素酶报告实验、RT-qPCR分析和证实LINC01426对miR-153-5p调控作用. 噻唑蓝(methylthiazolyl-diphenyl-tetrazolium bromide, MTT)实

验、Transwell实验分析LINC01426和miR-153-5p表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

实验结果

胃癌组织、细胞中LINC01426表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P<0.05$), miR-153-5p表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P<0.05$). Pearson相关性分析结果显示, 胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p的表达呈负相关(r

= -0.828, $P < 0.05$). LINC01426靶向结合并负调控miR-153-5p. 抑制LINC01426表达或过表达miR-153-5p显著降低SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P < 0.05$), 而抑制miR-153-5p表达显著升高SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P < 0.05$). 抑制miR-153-5p表达显著逆转LINC01426抑制对SNU-1细胞活力、迁移和侵袭的影响($P < 0.05$).

实验结论

抑制LINC01426可阻碍胃癌细胞增殖、侵袭和迁移, 这与LINC01426负调控miR-153-5p有关.

展望前景

本研究证实LINC01426在胃癌进展中具有致癌作用, 抑制LINC01426表达通过抑制胃癌细胞恶性增殖、迁移和侵袭能例进而抑制胃癌进展, miR-153-5p已被证实具有抑癌作用, 但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究, 建议开展更大规模随机对照临床试验对本研究加以证实.

5 参考文献

- Strong VE. Progress in gastric cancer. *Updates Surg* 2018; 70: 157-159 [PMID: 29869781 DOI: 10.1007/s13304-018-0543-3]
- Cao HL, Liu ZJ, Huang PL, Yue YL, Xi JN. lncRNA-RMRP promotes proliferation, migration and invasion of bladder cancer via miR-206. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 1012-1021 [PMID: 30779067 DOI: 10.26355/eurrev_201902_16988]
- Wang T, Tang X, Liu Y. lncRNA-ATB promotes apoptosis of non-small cell lung cancer cells through MiR-200a/ β -Catenin. *J BUON* 2019; 24: 2280-2286 [PMID: 31983095]
- Wu H, Zheng J, Deng J, Zhang L, Li N, Li W, Li F, Lu J, Zhou Y. lncRNA-uc002yug.2 involves in alternative splicing of RUNX1 and serves as a predictor for esophageal cancer and prognosis. *Oncogene* 2015; 34: 4723-4734 [PMID: 25486427 DOI: 10.1038/onc.2014.400]
- Wu X, He X, Li S, Xu X, Chen X, Zhu H. Long Non-Coding RNA uc002kmd.1 Regulates CD44-Dependent Cell Growth by Competing for miR-211-3p in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0151287 [PMID: 26974151 DOI: 10.1371/journal.pone.0151287]
- Wang SJ, Wang H, Zhao CD, Li R. Long noncoding RNA LINC01426 promotes glioma progression through PI3K/AKT signaling pathway and serves as a prognostic biomarker. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 6358-6368 [PMID: 30338804 DOI: 10.26355/eurrev_201810_16047]
- Chen J, Huang X, Wang W, Xie H, Li J, Hu Z, Zheng Z, Li H, Teng L. lncRNA CDKN2BAS predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma and promotes metastasis via the miR-153-5p/ARHGAP18 signaling axis. *Aging (Albany NY)* 2018; 10: 3371-3381 [PMID: 30510148 DOI: 10.18632/aging.101645]
- 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]
- Zhang J, Zhang HY, Wang J, You LH, Zhou RZ, Zhao DM, Cheng MS, Li F. GL-1196 Suppresses the Proliferation and Invasion of Gastric Cancer Cells via Targeting PAK4 and Inhibiting PAK4-Mediated Signaling Pathways. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 470 [PMID: 27077843 DOI: 10.3390/ijms17040470]
- Grzelczyk WL, Szemraj J, Józefowicz-Korczyńska M. The matrix metalloproteinase in larynx cancer. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2016; 70: 1190-1197 [PMID: 28026822]
- Jiang Y, Zhang H, Li W, Yan Y, Yao X, Gu W. LINC01426 contributes to clear cell renal cell carcinoma progression by modulating CTBP1/miR-423-5p/FOXO1 axis via interacting with IGF2BP1. *J Cell Physiol* 2021; 236: 427-439 [PMID: 32583425 DOI: 10.1002/jcp.29871]
- Cao J, Tang Z, Su Z. Long non-coding RNA LINC01426 facilitates glioblastoma progression via sponging miR-345-3p and upregulation of VAMP8. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 327 [PMID: 32699526 DOI: 10.1186/s12935-020-01416-3]
- Shang J, Chen WM, Wang ZH, Wei TN, Chen ZZ, Wu WB. CircPAN3 mediates drug resistance in acute myeloid leukemia through the miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP axis. *Exp Hematol* 2019; 70: 42-54.e3 [PMID: 30395908 DOI: 10.1016/j.exphem.2018.10.011]
- He Y, Zhang L, Tan F, Wang LF, Liu DH, Wang RJ, Yin XZ. MiR-153-5p promotes sensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin via targeting Bcl-2-mediated autophagy pathway. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84: 1645-1651 [PMID: 32380907 DOI: 10.1080/09168451.2020.1760784]
- Wang Y, Wu N, Zhang J, Wang H, Men X. MiR-153-5p Enhances the Sensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Cells to Paclitaxel by Inducing G2M Phase Arrest. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 4089-4097 [PMID: 32494162 DOI: 10.2147/OTT.S241640]
- 杨峥. MiRNA-153-5p对食管鳞状细胞癌临床特征评估的应用价值及其机制研究. 南京医科大学 2017

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



经腹超声在克罗恩病中的应用

陈伟杰, 罗蕾蕾, 董志兴, 吴静, 顾星星, 卞兆连

陈伟杰, 董志兴, 南通大学 江苏省南通市 226001

罗蕾蕾, 吴静, 顾星星, 卞兆连, 南通大学附属南通第三医院 江苏省南通市 226001

陈伟杰, 硕士研究生在读, 研究方向为炎症性肠病的诊断和治疗。

作者贡献分布: 本综述由陈伟杰完成; 吴静、顾星星、罗蕾蕾指导; 董志兴支持性贡献; 卞兆连指导和审阅。

通讯作者: 卞兆连, 副主任医师, 226001, 江苏省南通市青年中路60号, 南通大学附属南通第三医院消化内科。bianzhaolian1998@163.com

收稿日期: 2022-03-01

修回日期: 2022-03-22

接受日期: 2022-03-26

在线出版日期: 2022-04-28

Application of transabdominal ultrasound in Crohn's disease

Wei-Jie Chen, Lei-Lei Luo, Zhi-Xing Dong, Jing Wu, Xing-Xing Gu, Zhao-Lian Bian

Wei-Jie Chen, Zhi-Xing Dong, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Lei-Lei Luo, Jing Wu, Xing-Xing Gu, Zhao-Lian Bian, Department of Gastroenterology, Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Zhao-Lian Bian, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University, No. 60 Middle Qingnian Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. bianzhaolian1998@163.com

Received: 2022-03-01

Revised: 2022-03-22

Accepted: 2022-03-26

Published online: 2022-04-28

Abstract

Crohn's disease (CD), a chronic nonspecific intestinal inflammatory disorder of uncertain origin, is collectively

referred to as inflammatory bowel disease with ulcerative colitis. In recent years, with the increasing incidence of CD, a greater demand has been put forward for disease diagnosis and inflammatory activity monitoring. With the development of ultrasound technology, transabdominal ultrasound has become more relevant for the diagnosis and follow-up of CD, providing an effective non-invasive examination tool for patients. This review summarizes several transabdominal ultrasound modalities and associated techniques that are presently being developed and utilized in clinical practice, describes the ultrasound manifestations of CD, and discusses the value and prospect of transabdominal ultrasonography in CD.

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

Key Words: Crohn's disease; Ultrasound; Inflammatory activity; Stenosis

Citation: Chen WJ, Luo LL, Dong ZX, Wu J, Gu XX, Bian ZL. Application of transabdominal ultrasound in Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(8): 364-369

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/364.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.364>

摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 本病与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。近年来随着克罗恩病的发病率逐渐升高, 对疾病的诊断和炎症活动性监测提出了更高的要求, 而超声技术的发展, 使得经腹超声对克罗恩病的诊查和随访有了更大的意义, 也为患者提供了一种有效的无创检查手段。该综述介绍了目前在临床上发展和应用的几种经腹超声和相关技术, 阐述了克罗恩病的超声表现, 并探讨了经腹超声检查在克罗恩病

中的应用价值和前景.

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

关键词: 克罗恩病; 超声; 炎症活动; 狭窄

核心提要: 随着超声技术的发展, 经腹超声这种无创检查对克罗恩病(Crohn's disease, CD)的辅助诊断和随访发挥着越来越重要的作用, 超声造影, 超微血流成像等技术的出现和发展能够更精确的判断克罗恩病患者的炎症活动情况.

文献来源: 陈伟杰, 罗蕾蕾, 董志兴, 吴静, 顾星星, 卞兆连. 经腹超声在克罗恩病中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 364-369

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/364.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i8.364>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 本病与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 克罗恩病在欧美国家发病率较高, 随着我国居民生活习惯的改变, 近年来我国的发病率逐渐上升^[1]. 南京军区总院在2014年进行的一项单中心的回顾性研究发现克罗恩病发病率与地区的经济发展程度呈正相关^[2], 北京协和医学院的一项基于中国2013年城镇职工医保数据库开展的不同特征人群克罗恩患病率分析, 表明克罗恩病的流行存在地域差别, 患病率的高低结果与不同地区的社会经济指数的顺位一致, 提示可能与工业化进程带来的城市密集化、环境污染、饮食习惯的变化以及诊断水平的提高等有关^[3]. CD可发生在胃肠道的任何部位, 可累及肠壁全层, 病程常表现为慢性反复发作, 难以治愈的特点, 因此CD患者需要长期反复接受检查评估疾病活动程度^[4]. CD的诊断是通过结合患者的临床症状、内镜、影像学检查和实验室检查等综合判断. 内镜包括胃镜、结肠镜、小肠镜和胶囊内镜, 其中胃镜、结肠镜和小肠镜作为侵入性检查, 不适宜短期频繁实施, 胶囊内镜不适宜有狭窄或梗阻的患者, 同时内镜检查主要黏膜病变程度, 对黏膜下各层肠壁及肠外病变情况无法得知; 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可显示肠壁情况, 但CT有放射性, MRI成本高, 且二者使用的造影剂均有肾毒性和过敏的可能性, 不适合短期内反复实施. 经腹超声具有非侵入性, 实时便捷, 无放射性, 价格较低的特点, 便于重复实施, 患者容易接受, 且随着超声技术的发展, 除了灰阶超声, 彩色多普勒超声、能

量多普勒超声、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)、超微血流成像(superb microvascular imaging, SMI)均有发展和应用^[5]. 国外已将经腹肠道超声作为IBD诊断和监测的一线技术, 但国内对于经腹肠道超声的实践仍然较少, 因此, 本文旨在探讨经腹超声对克罗恩病的辅助诊断和监测炎症活动的意义.

1 经腹超声及相关技术

肠道超声一般无需缓泻剂作肠道准备, 通常禁食6 h-8 h, 以减少肠道蠕动和肠内气体, 口服聚乙二醇溶液作为对比剂^[6]或者经直肠注入温水可以充盈肠腔, 可获得更好的显影效果^[7], 目前在经腹超声中应用较多的仍为传统灰阶超声以及彩色和能量多普勒超声. 超声检查一般先用低频探头经腹常规依次扫查回盲部、升结肠、横结肠、降结肠及乙状结肠, 了解肠道总体情况. 然后采用高频线阵探头重点观察可疑病变段肠管^[8], 观察肠壁厚度、分层、肠腔狭窄及扩张情况. 克罗恩病的肠壁表现之一是肠壁微循环的增多和强化, 彩色和能量多普勒除了能观察肠壁情况, 还可以评估肠壁的血管情况, 同时对观察并发症如瘘管走行, 区分脓肿和腹腔肿块具有重要意义^[9]. 随着超声技术的发展, 超声弹性成像、超声造影、超微血流成像在克罗恩病的经腹超声中陆续得到应用. 剪切波弹性成像使用声辐射力脉冲在组织中传播横波, 通过测量这种横波的速度(以m/s为单位)来量化组织的弹性特性, 提供了一种组织硬度定量测量方法, 以此来区分肠道的炎症性和纤维性狭窄, 并评估肠道的纤维化程度^[10,11]. 在评估微血管和微血流方面, 常规的多普勒成像技术的应用价值是有限的, 而超声造影和超微血流成像能更好的描述肠壁血流的情况. 通过超声造影, 经患者静脉注射造影剂后, 扫描目标区(region of interest, ROI)的血流灌注情况, 利用量化分析软件, 绘制时间-信号强度曲线, 并计算峰值强度、曲线下面积等参数^[12], 以此定量评估目标区域血流灌注情况. 超微血流成像则是基于彩色多普勒原理发展起来的微血流显示的新技术, 与传统多普勒成像相比, 提高了对微小血管血流的检测能力和排除组织运动伪像的能力, 因此相当适用于蠕动中的肠道^[13,14]. 相较于CEUS, SMI无需注入造影剂, 更容易被患者接受. 目前SMI较多的应用于甲状腺、乳腺、关节、淋巴结等表浅器官或组织, 在消化系统中用于预测肝纤维化的程度、胃癌病灶血管分布情况的显示, 应用于IBD的报道仍然较少^[15].

2 克罗恩病的超声表现

2.1 肠壁厚度和肠壁分层 正常肠壁厚度(bowel wall

thickness, BWT)一般不超过2 mm, 在超声影像下表现为层次清晰的5层结构, 从肠腔开始, 依次为黏膜层(高回声), 黏膜肌层(低回声), 黏膜下层(高回声), 固有肌层(低回声), 浆膜层(高回声)^[16]. 肠壁增厚是克罗恩病最常见的超声表现, 一般以3 mm-4 mm为临界值, 在Fraquelli等人^[17]进行的荟萃分析中, 以3 mm作为临界值, 敏感性和特异性分别为88%和93%. 当以4 mm的临界值时, 敏感性为75%, 特异性为97%. 南京金陵医院Dong等人^[18]的一项荟萃分析也得出了近似的结果以3 mm为临界值, 敏感性和特异性为89%和96%, 以4 mm为临界值, 敏感性和特异性为87%和98%. 同时, 由于CD是透壁性的肠道炎症, 因此会出现肠壁分层的改变或消失, 肠壁的慢性炎症也会导致黏膜下层的脂肪沉积, 表现为回声和亮度的增加^[11].

2.2 肠壁血管化 肠壁血管化程度和克罗恩病的活动性直接相关^[9], 彩色和能量多普勒超声评估血管化程度时, 可用Limberg分级法作半定量评估, 正常肠壁为0级, 仅有肠壁增厚提示为1级, 肠壁增厚并有较短血管出现判定为2级, 肠壁增厚并有较长血管出现提示为3级, 肠壁增厚且出现与肠系膜相连的长血管判定为4级, 分级与疾病的活动程度呈现正相关, 一般认为1、2级为缓解期, 3、4级为活动期. Spalinger等人^[19]将肠道的血管密度作为一项与疾病活动性相关的指标, 低、中、高密度分别定义为每平方米0到2个、3到5个和5个以上的信号, 活动期患者血管密度高或中等, 而静止期患者血管密度较低. 通过CEUS, 还可对肠壁的血管化程度作定量分析, 绘制出时间-强度曲线, 并计算定量参数: 曲线下面积(area under curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PE)、达峰时间(time to peak, TTP). 疾病活动时, PE增高, 且下降延迟^[20]. 另外, 超微血流成像技术也开始应用于克罗恩病肠壁血管化的评估, 一项中山六院的回顾性研究表明, 与能量多普勒相比, SMI技术对诊断CD患者病变肠管血流具有更高的准确性, 可达到87.8%, 与CEUS的结果具有较高的一致性^[14]. 在定量评估方面, Gong等人^[13]还引入了一个新的参数-血管长度比(vessel-length ratio, VLR)来表示肠壁血管化的程度, 即整个目标肠段的微血管像素总和除以肠段的长度, 超微血流成像获得的VLR值与疾病活动的密切相关.

2.3 肠腔狭窄 肠腔狭窄在超声成像上表现为三个特征: 局限性管腔狭窄(管腔直径缩小至少50%)、肠壁增厚(管壁厚度增加25%)和狭窄前扩张(近端肠腔扩张直径大于2.5 cm-3 cm)^[21]. 由于狭窄的性质对于治疗方案的选择具有重要意义, 因此通过超声鉴别炎症性狭窄和纤维性狭窄显得尤为重要. 相较于炎症性狭窄的肠壁, 纤维性狭窄肠壁超声表现为低回声且较薄, 而炎症性狭窄的肠壁有着更丰富的血流信号^[22]. 由于纤维性组织的硬度较炎

症性组织大, 超声弹性成像可根据病灶的软硬度来区分炎症性和纤维性狭窄, 通过剪切波弹性成像获得的肠壁剪切波速度和杨氏模量值两个参数, 剪切波速度越高, 纤维化程度越大^[23], 杨氏模量值(单位kPa)越高, 同样代表组织硬度越高, 纤维化程度越大, 正常肠壁剪切波杨氏模量的参考值范围约为(4.0-10.5) kPa, 而22.55 kPa可作为区分中重度纤维化的临界值^[22,24].

2.4 其他并发症 经腹超声还能有效地显示一些肠内外并发症, 如瘘管和窦道, 肠壁穿孔, 腹腔内脓肿和炎性肿块. 瘘管为连接两个上皮化结构的异常管道, 窦道则是盲端结构, 在超声上表现为低回声音道或低回声区, 同时因为可能有空气和肠内容物存在, 可引起内部回声斑点^[11]. 对于肠壁穿孔, 大的穿孔表现为肠周软组织中气体和积液, 微小穿孔则表现为浆膜外表面的毛刺征. 腹腔内脓肿和炎性肿块均表现为低回声, 但脓肿表现为内部积液和周围血流信号, 而炎性肿块内部可出现血管信号^[25,26].

3 应用价值

3.1 辅助诊断 目前临床上对于克罗恩病的诊断主要综合临床症状、内镜表现、实验室检查、辅以CT和MRI等影像学检查. 而超声技术的发展为CD的辅助诊断提供了新的影像学检查手段. Calabrese等人^[27]将9项研究共1190名疑似CD患者纳入统计, 计算出肠道超声诊断CD的敏感性为71.9%-87.5%, 特异性为95.1%-98.4%. Sævik等人^[28]建立和验证了一项克罗恩病简易超声评分(SUS-CD), 将肠壁厚度和病变部位每平方厘米的彩色多普勒信号数纳入评分系统, 发现简易超声评分与CD简化内镜下评分(SES-CD)具有良好的相关性($r = 0.83, P < 0.001$), 提示超声检查对CD的评分与内镜对疾病的判断结果高度相关. 英国的一项多中心研究发现^[29], 磁共振肠造影(magnetic resonance enteroclysis, MRE)和超声检测小肠克罗恩病的准确度都很高, MRE的灵敏度达到97%, 超声的灵敏度为92%; 在回肠末端, MRE和超声的敏感性分别为97%和91%, 表明经腹超声与MRI一样, 作为克罗恩病的一线影像学检查方式.

3.2 狭窄性质鉴别 在CD诊断时, 大约5%-10%的CD患者可能已经发生肠道狭窄, 文献报告三分之一的CD患者在确诊后十年内会出现狭窄(主要发生在回肠末端、回肠和结肠)^[30], 狭窄导致的肠道梗阻是CD患者接受手术的重要原因之一. 狭窄的性质可分为炎症性狭窄、纤维化性狭窄, 然而只有少数狭窄在组织病理学上被归类为“纯炎性”或“纯纤维化”, 大部分是包含炎性成分和纤维化性成分的混合型^[10]. 对于炎症为主的狭窄, 可通过抗炎治疗; 而对纤维化性狭窄目前缺乏有效的药物,

主要是通过内镜下或手术治疗达到缓解, 因此, 对狭窄性质的判断对克罗恩的治疗极其重要. 经腹超声(1)可以观察肠壁增厚的程度, 判断肠道狭窄的严重程度; (2)可以通过超声弹性成像技术, 检测病灶的软硬度鉴别炎症性和纤维性狭窄, 通过实时剪切波弹性成像, 判断肠道纤维化的严重程度, 从而指导治疗的策略.

3.3 药物治疗期随访 如今, 对具有高危因素的克罗恩病患者采用降阶梯治疗已经成为共识, 生物制剂在CD的治疗中得到越来越广泛的应用. 患者在使用生物制剂期间, 一般需要按时进行内镜检查的随访, 以确定药物疗效, 以英夫利昔单抗(infliximab, IFX)为例, 一般在第四次或第六次输注时要求患者进行内镜复查, 而肠道超声的发展, 有望取代繁琐而有侵入性的内镜检查作为随访的主要手段. Albsheesh等学者^[31]的一项研究发现, 回肠末端(terminal ileum, TI)的肠壁厚度与IFX血清浓度做相关性分析发现两者呈负相关, IFX水平 $<3.7 \mu\text{g/mL}$ 的患者TI壁厚度显著高于IFX水平 $>5.9 \mu\text{g/mL}$ 的患者, 而维持性治疗期间TI厚度 $\geq 4 \text{ mm}$ 与IFX治疗失应答的风险密切相关. 除了生物制剂, 其他药物如糖皮质激素, 免疫抑制剂的疗效, 也都可以通过肠道超声检查观察肠壁厚度, 血管化程度等指标以评估炎症的活动度, 为治疗方案的调整提供依据. Paredes等人^[32]的进行的一项前瞻性研究, 将粪便钙卫蛋白与肠道超声联合用于监测克罗恩病患者随访期间的炎症活动, 两项非侵入性检查相辅相成, 粪便钙卫蛋白提高对炎症活动监测的灵敏度, 而超声检查有助于对并发症的及时发现.

3.4 术后复发的监测 尽管各种生物制剂的使用越来越广泛, 但仍有大约一半的患者在确诊后的十年内需要手术治疗, CD的主要部位是末端回肠, 高达75%的腹部手术的患者接受的是回肠或回结肠切除. 然而, 术后复发是一个严峻的问题, 临床复发率在1年内高达20%-30%, 以后每年增加10%^[33]. 因此, 对于术后复发的监测, 早期发现问题, 早期干预处理, 尽可能的减少患者二次手术的机率, 对改善患者生活质量具有重要意义. 目前临床上广泛应用的仍然是内镜检查, 通过内镜下的Rutgeerts评分预测临床复发风险^[34], 但侵入性的检查对术后早期使用不合适, 且具有一定的创伤, 穿孔风险较高, 患者接受度较低, 肠道超声方便快捷、动态观察且无创的优势, 有利于早期监测, 通过监测肠壁厚度作为随访指标, 以BWT $\geq 3 \text{ mm}$ 为临界值, 诊断术后复发的敏感性和特异性分别为94%和84%, 而BWT $>4 \text{ mm}$ 对区分轻度和严重复发的敏感性和特异性分别为86%和96%^[35], 为疾病复发的早期发现提供了重要参考.

4 总结

对于克罗恩病的治疗目标, 由最初的临床缓解到黏膜愈合, 再到如今提出的透壁愈合^[36], 透壁愈合的情况需要通过CT、MRI、经腹超声等影像学的综合评估. 随着超声技术的进步, 超声作为无创、动态观察的检查方式正在临床上得到越来越广泛地应用. 尽管这项技术存在一些局限性, 如易受肠腔气体, 肠内容物的影响, 对解剖结构较深的位置或腹部脂肪较多的情况观察难度大, 因此, 经腹超声检查的应用价值在于作为辅助性的影像学检查之一以及确诊患者的随访检查手段, 并不适合作为诊断克罗恩病的主要检查手段和筛查方式, 同时, 这项检查也对超声仪器和超声科医师的经验和技术水平有一定的要求, 因此无法作为日常体检项目大范围铺开, 但总体而言, 超声技术在克罗恩的辅助诊断和随访的应用价值不容小觑, 能有效减少患者侵入性的内镜镜检查的次数, 减少大型CT、MRI检查次数. 尤其是超声造影和超微血流成像技术的发展, 对肠壁血管化的观察更为精确, 从而更精确判断CD患者炎症活动情况, 相较于超声造影, 超微血流成像技术在克罗恩的应用研究仍然较少, 但其有无需使用造影剂的优势, 未来应该会有着更为广阔的发展前景.

5 参考文献

- 1 郑家驹, 史肖华, 竺霞霜, 皇甫照, 郭志荣. 我国克罗恩病不同年代发病率及患病率的比较. 中华内科杂志 2011; 7: 597-600 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.07.016]
- 2 Hu D, Ren J, Wang G, Gu G, Liu S, Wu X, Chen J, Ren H, Hong Z, Li J. Geographic mapping of Crohn's disease and its relation to affluence in Jiangsu province, an eastern coastal province of China. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 590467 [PMID: 24839438 DOI: 10.1155/2014/590467]
- 3 Yang H, Zhou RN, Qian JM, Li H, Wang L. [The prevalence of Crohn's disease based on the basic medical insurance system for urban employees in China in 2013]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020; 100: 2861-2866 [PMID: 32988148 DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200403-01064]
- 4 Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1839-1845 [PMID: 23669403 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828a6551]
- 5 Fraquelli M, Castiglione F, Calabrese E, Maconi G. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 9-18 [PMID: 31732443 DOI: 10.1016/j.dld.2019.10.004]
- 6 Atkinson NSS, Bryant RV, Dong Y, Maaser C, Kucharzik T, Maconi G, Asthana AK, Blaivas M, Goudie A, Gilja OH, Nuernberg D, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. How to perform gastrointestinal ultrasound: Anatomy and normal findings. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6931-6941 [PMID: 29097866 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.07.016]

- 10.3748/wjg.v23.i38.6931]
- 7 Valette PJ, Rioux M, Pilleul F, Saurin JC, Fouque P, Henry L. Ultrasonography of chronic inflammatory bowel diseases. *Eur Radiol* 2001; 11: 1859-1866 [PMID: 11702118 DOI: 10.1007/s003300101065]
- 8 徐晓蓉, 徐辉雄, 刘畅, 林辉, 赵玉洁, 夏玉敬, 施嫣红, 翁韵, 刘占举. 肠道超声对炎症性肠病诊断和活性性评估的前瞻性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 1013-1016 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.10.021]
- 9 Cammarota T, Sarno A, Robotti D, Bonenti G, Debari P, Versace K, Astegiano M, Pera A. US evaluation of patients affected by IBD: how to do it, methods and findings. *Eur J Radiol* 2009; 69: 429-437 [PMID: 19121906 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.11.008]
- 10 Chen YJ, Mao R, Li XH, Cao QH, Chen ZH, Liu BX, Chen SL, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Rimola J, Rieder F, Xie XY, Chen MH. Real-Time Shear Wave Ultrasound Elastography Differentiates Fibrotic from Inflammatory Strictures in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2183-2190 [PMID: 29718309 DOI: 10.1093/ibd/izy115]
- 11 Lu C, Merrill C, Medellin A, Novak K, Wilson SR. Bowel Ultrasound State of the Art: Grayscale and Doppler Ultrasound, Contrast Enhancement, and Elastography in Crohn Disease. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 271-288 [PMID: 30604884 DOI: 10.1002/jum.14920]
- 12 Medellin-Kowalewski A, Wilkens R, Wilson A, Ruan J, Wilson SR. Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Parameters in Crohn Disease: Their Role in Disease Activity Determination With Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 64-73 [PMID: 26700336 DOI: 10.2214/AJR.15.14506]
- 13 Gong P, Song P, Kolbe AB, Sheedy SP, Huang C, Ling W, Yu Y, Zhou C, Lok UW, Tang S, Bruining DH, Knudsen JM, Chen S. Quantitative Inflammation Assessment for Crohn Disease Using Ultrasensitive Ultrasound Microvessel Imaging: A Pilot Study. *J Ultrasound Med* 2020; 39: 1819-1827 [PMID: 32297357 DOI: 10.1002/jum.15290]
- 14 程文捷, 蒋清凌, 张文静, 覃斯, 余俊丽, 陈瑶, 刘小银, 刘广健. 比较超微血流成像技术与传统多普勒技术在评估克罗恩病疾病活性性方面的价值. *中华炎症肠病杂志* 2019; 2: 134-137 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.02.007]
- 15 孙楠, 单叔煤, 张雯琼, 孙磊. 超微血管成像技术在超声检查中研究进展. *牡丹江医学院学报* 2019; 40: 112-115 [DOI: 10.13799/j.cnki.mdjxyxb.2019.05.035]
- 16 Atkinson NS, Bryant RV, Dong Y, Maaser C, Kucharzik T, Maconi G, Asthana AK, Blaivas M, Goudie A, Gilja OH, Nolsøe C, Nürnberg D, Dietrich CF. WFUMB Position Paper. Learning Gastrointestinal Ultrasound: Theory and Practice. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 2732-2742 [PMID: 27742140 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.026]
- 17 Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, Duca P, Conte D. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005; 236: 95-101 [PMID: 15987966 DOI: 10.1148/radiol.2361040799]
- 18 Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, Li Y, Gu L, Li J. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014; 24: 26-33 [PMID: 23921767 DOI: 10.1007/s00330-013-2973-0]
- 19 Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, Dubinsky M, Seidman EG. Doppler US in patients with crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000; 217: 787-791 [PMID: 11110944 DOI: 10.1148/radiology.217.3.r00dc19787]
- 20 Medellin A, Merrill C, Wilson SR. Role of contrast-enhanced ultrasound in evaluation of the bowel. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 918-933 [PMID: 29260278 DOI: 10.1007/s00261-017-1399-6]
- 21 Rieder F, Bettenworth D, Ma C, Parker CE, Williamson LA, Nelson SA, van Assche G, Di Sabatino A, Bouhnik Y, Stidham RW, Dignass A, Rogler G, Taylor SA, Stoker J, Rimola J, Baker ME, Fletcher JG, Panes J, Sandborn WJ, Feagan BG, Jairath V. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 347-357 [PMID: 29920726 DOI: 10.1111/apt.14853]
- 22 Ding SS, Fang Y, Wan J, Zhao CK, Xiang LH, Liu H, Pu H, Xu G, Zhang K, Xu XR, Sun XM, Liu C, Wu R. Usefulness of Strain Elastography, ARFI Imaging, and Point Shear Wave Elastography for the Assessment of Crohn Disease Strictures. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 2861-2870 [PMID: 30920016 DOI: 10.1002/jum.14989]
- 23 Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, Moons DS, Johnson LA, Keshavarzi NR, Rubin JM. Ultrasound shear wave elastography helps discriminate low-grade from high-grade bowel wall fibrosis in ex vivo human intestinal specimens. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 2115-2123 [PMID: 25425367 DOI: 10.7863/ultra.33.12.2115]
- 24 陈瑜君, 毛仁, 刘保娴, 谢晓华, 何瑶, 陈昱湖, 谢晓燕. 剪切波弹性成像测量正常回结肠肠壁硬度. *中国超声医学杂志* 2016; 32: 343-345 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2016.04.018]
- 25 Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Vizueté J, García-Martínez E, Jiménez-Restrepo DH. Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions. *Eur J Radiol* 2013; 82: e525-e531 [PMID: 23838329 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.043]
- 26 Novak KL, Wilson SR. The role of ultrasound in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Semin Roentgenol* 2013; 48: 224-233 [PMID: 23796373 DOI: 10.1053/j.ro.2013.03.003]
- 27 Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, Iacucci M, Maconi G, Novak KL, Panaccione R, Strobel D, Wilson SR, Watanabe M, Pallone F, Ghosh S. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1168-1183 [PMID: 26958988 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706]
- 28 Sævik F, Eriksen R, Eide GE, Gilja OH, Nyland K. Development and Validation of a Simple Ultrasound Activity Score for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 115-124 [PMID: 32504533 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa112]
- 29 Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, Baldwin-Cleland R, Bloom S, Gupta A, Hamlin PJ, Hart AL, Higginson A, Jacobs I, McCartney S, Miles A, Murray CD, Plumb AA, Pollok RC, Punwani S, Quinn L, Rodriguez-Justo M, Shabir Z, Slater A, Tolan D, Travis S, Windsor A, Wylie P, Zealley I, Halligan S; METRIC study investigators. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 548-558 [PMID: 29914843 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30161-4]
- 30 Gasparetto M, Angriman I, Guariso G. The multidisciplinary health care team in the management of stenosis in Crohn's disease. *J Multidiscip Healthc* 2015; 8: 167-179 [PMID: 25878504 DOI: 10.2147/JMDH.S38729]
- 31 Albshesh A, Ungar B, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U, Carter D. Terminal Ileum Thickness During Maintenance Therapy Is a Predictive Marker of the Outcome of Infliximab Therapy in Crohn Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1619-1625 [PMID: 32860057 DOI: 10.1093/ibd/izaa219]
- 32 Paredes JM, Ripollés T, Algarra Á, Díaz R, Moreno N, Latorre P, Martínez MJ, Llopis P, López A, Moreno-Osset E. Intestinal ultrasonography and fecal calprotectin for monitoring inflammation of ileal Crohn's disease: two complementary tests. *Intest Res* 2022 [PMID: 35279969 DOI: 10.5217/ir.2021.00126]
- 33 Abdalla S, Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Denost Q, Germain

- A, Cotte E, Beyer-Berjot L, Munoz-Bongrand N, Desfourneaux V, Rahili A, Duffas JP, Pautrat K, Denet C, Bridoux V, Meurette G, Faucheron JL, Loriau J, Guillon F, Vicaut E, Benoist S, Panis Y, Lefevre JH; GETAID Chirurgie Group. Postoperative Morbidity After Iterative Ileocolonic Resection for Crohn's Disease: Should we be Worried? A Prospective Multicentric Cohort Study of the GETAID Chirurgie. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1510-1517 [PMID: 31051502 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz091]
- 34 Iacucci M, Ghosh S, Daperno M. Post-operative Recurrence of Crohn's Disease: There Is More to It than Meets the Eye. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 999-1000 [PMID: 27147451 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw094]
- 35 Rispo A, Imperatore N, Testa A, Nardone OM, Luglio G, Caporaso N, Castiglione F. Diagnostic Accuracy of Ultrasonography in the Detection of Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: A Systematic Review with Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 977-988 [PMID: 29688470 DOI: 10.1093/ibd/izy012]
- 36 Castiglione F, Imperatore N, Testa A, De Palma GD, Nardone OM, Pellegrini L, Caporaso N, Rispo A. One-year clinical outcomes with biologics in Crohn's disease: transmural healing compared with mucosal or no healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1026-1039 [PMID: 30854708 DOI: 10.1111/apt.15190]

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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

炎症性肠病常见心理问题及管理

李梦琳, 范一宏

李梦琳, 浙江中医药大学第一临床医学院 浙江省杭州市 310053

范一宏, 浙江省中医院消化内科 浙江省杭州市 310053

李梦琳, 研究生在读, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病和功能性胃肠病基础和临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由李梦琳完成; 范一宏审核.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81473506; 浙江省中管局, No. 2019ZA056; 浙江省中管局, No. 2022ZB129; 浙江省中管局, No. 2021ZA057.

通讯作者: 范一宏, 教授, 副主任医师, 310053, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江省中医院消化内科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2022-03-01

修回日期: 2022-03-22

接受日期: 2022-04-05

在线出版日期: 2022-04-28

Common psychological issues and management in patients with inflammatory bowel disease

Meng-Lin Li, Yi-Hong Fan

Meng-Lin Li, First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Yi-Hong Fan, Department of GI Medicine, Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2019ZA056, No. 2022ZB129, and No. 2021ZA057.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Professor, Department of GI Medicine, Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2022-03-01

Revised: 2022-03-22

Accepted: 2022-04-05

Published online: 2022-04-28

Abstract

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) have a significantly higher incidence of psychological issues than the general population. Anxiety and depression are the most common psychological problems. These psychological problems have an adverse impact on the quality of life and prognosis of IBD patients. Low quality of life and complex course of disease also aggravate patients' anxiety and depression. The disorder of the brain-gut axis is the important mechanism in bi-directional interactions between IBD disease activity and psychological issues. More and more attention has been paid to the diagnostic approaches for psychological conditions and standardized management in IBD. This article reviews the common psychological issues in IBD patients, the interactions between psychological issues and IBD disease activity, and related management of psychological problems in patients with IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Psychological issues; Brain-gut axis; Psychological assessment; Psychotherapy

Citation: Li ML, Fan YH. Common psychological issues and management in patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(8): 370-374

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/370.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.370>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者心理问题的发生率显著高于普通人群, 其中常见的心理问题

题有焦虑和抑郁. 这些心理问题会对IBD患者的生活质量和疾病预后产生不利影响, 而低生活质量和复杂的病程同时也会加重患者的焦虑和抑郁, 其中脑-肠轴的紊乱是IBD疾病活动与心理问题双向影响的重要机制. IBD患者心理状态的评估和规范化管理日益受到重视. 本文对IBD患者常见的心理问题, 及其与IBD疾病活动之间的相互作用, 以及IBD患者心理问题的管理进行了综述.

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

关键词: 炎症性肠病; 心理问题; 脑-肠轴; 心理评估; 心理治疗

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者心理问题的发生率普遍高于普通人群, 最常见的是焦虑和抑郁. 炎症性肠病疾病活动与心理异常存在双相影响, 其可能与脑-肠轴(brain-gut axis, BGA)的紊乱有关. 临床医生应为炎症性肠病患者提供生物-心理-社会学的综合管理.

文献来源: 李梦琳, 范一宏. 炎症性肠病常见心理问题及管理. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 370-374

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/370.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i8.370>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以腹痛、腹泻、便血为主要特征的肠道疾病, 包括溃疡性结肠(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其病因尚不十分明确, 全世界大约有500万人受到影响, 并且到目前为止还没有治愈IBD的方法^[1]. 由于IBD具有慢性反复发作的临床特点, 导致IBD患者心理问题的发生率普遍高于普通人群. 本文主要介绍了IBD患者常见的心理问题, 及其与IBD疾病活动之间的关系, 其中涉及的机制, 以及相关的管理.

1 IBD患者常见的心理问题

由于IBD具有慢性反复发作的临床特点, 对IBD患者的社会家庭关系和经济状况等方面都产生了巨大的影响, 引起患者的生活质量下降, 从而导致IBD患者心理问题的发生率普遍高于普通人群. IBD患者的共同心理特征包括强迫行为、神经质、依赖、焦虑、过度尽责、无法表现出适当的攻击性或愤怒以及完美主义^[2]. 而其中最常见的心理问题是焦虑和抑郁^[3,4], 其发生率是普通人群的2倍, 且活动期患者的发生率高于缓解期, CD高于UC.

加拿大IBD队列研究表明, 患者的广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD)和严重抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)的终生患病率高于普通人群, 分别为13.4%和27.2%^[5]. 这与在美国、中国、意大利、爱尔兰和韩国发起的研究中发现的类似结果是一致的^[6-10]. 一项结合多项临床研究的系统回顾显示, CD似乎比UC有更高的情绪障碍风险^[11], 另一项系统综述也发现了类似的结果^[12]. 大多数研究已经得出结论^[13], 患有IBD的女性更容易焦虑和抑郁, 不过一些研究也并不支持这一结论. 性别对IBD患者抑郁的影响尚需进一步探讨. IBD引起的抑郁和焦虑等精神问题同样也影响儿童和青少年的发展^[14].

2 精神-心理异常与IBD病情的双相影响及机制

2.1 IBD疾病活动对心理异常的影响 英国一项为期2年的前瞻性临床研究发现, IBD疾病活动使焦虑发生的风险增加近6倍^[15]. 根据德国的一项研究^[14], 活动期IBD患者的焦虑和抑郁水平高于健康对照组, 但缓解期IBD患者的焦虑和抑郁水平并不高, 这表明应该对活动期IBD患者进行焦虑和抑郁筛查. 在未接受治疗的IBD患者中进行的一项研究显示^[16], 新诊断的患者表现出更高的抑郁和焦虑水平, 与结直肠癌患者相比, 抑郁情绪、负罪感、精神运动迟缓和躯体焦虑更为明显.

2.2 心理异常对IBD疾病活动的影响 焦虑的诊断常早于IBD, 而抑郁在IBD诊断之前或之后均可发生. 一项纳入152461名护士的观察研究显示^[17], 抑郁症状与CD发病风险增加有关, 而与UC无关. IBD患者感受到的高压压力可能与突发疾病的风险增加相关^[18]. 有研究表明^[19], IBD患者感受到的压力越大, 与健康相关的生活质量及依从性下降, 这导致了IBD患者疾病进一步加重. 大部分研究认为压力或抑郁会使IBD恶化, 更有研究发现重度抑郁可影响英夫利昔治疗CD的近期(诱导缓解)及远期疗效^[20]. 焦虑症和抑郁症不仅与恶化的IBD表现有关, 还与住院率和手术发生率的增加有关^[19], 从而给患者带来了巨大的经济压力.

2.3 作用机制 研究表明^[21], 脑-肠轴(brain-gut axis, BGA)的心理-神经-内分泌-免疫调节可能在IBD的发病机制中起关键作用. 神经系统对胃肠道调控在三个层次(中枢神经系统、自主神经、肠神经系统)的相互作用下实现. 第一层次是肠神经系统的局部调控; 第二层次是位于椎前神经节, 接受和调控来自肠神经系统和中枢神经系统两方面的信息; 第三层次是中枢神经系统, 由脑的各级中枢和脊髓接受内外环境变化时传入的各种信息, 经过整合, 再由植物神经系统和神经-内分泌系统将其调控信息传送到肠神经系统或直接作用于胃肠效应细胞. 此

外下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)在介导应激对胃肠道作用及胃肠道炎症中起到重要作用^[22], 在长期的情绪障碍如抑郁、焦虑等应激状态下, HPA轴被激活, 介由下丘脑及外周肾上腺释放的促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)一方面直接影响中枢神经系统的兴奋性, 另一方面可作用于肠道, 使其发生相应物理改变或导致肠道菌群紊乱。脑肠轴是心理因素与肠道炎症反应相互作用的桥梁。心理因素通过脑肠轴介导增加患者肠道通透性、增强免疫反应从而加重IBD病情; 而肠道炎症反应亦引起心理疾病。目前GBA在IBD中的双向作用机制研究大多局限于动物研究和体外研究, 临床研究甚少, IBD患者的脑肠互动机制有待进一步研究明确。

3 IBD患者心理问题的管理

心理问题在IBD的治疗过程中需要及时预防, 因为它们可能会导致自杀的风险^[23]。加拿大的两项全国性调查的综合结果显示^[24], 加拿大IBD人群中抑郁症患病率为16.3%, 其中30%曾考虑自杀。2017年法国全国性调查发现儿童IBD患者自杀导致的死亡率比普通儿童增加4倍^[25]。未自杀的患者其生活质量及依从性也会下降, 从而导致疾病预后不良。心理治疗不但可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等心理症状, 同时对肠道等躯体症状兼具改善效果, 还可以降低IBD活动度, 预防不必要的治疗升级, 是对IBD传统治疗的重要补充^[26,27]。

3.1 IBD患者心理问题的评估及诊断

3.1.1 筛查: 因为IBD患者心理问题的高发病率, 临床上建议对患者进行抑郁和焦虑的筛查。当怀疑患者存在焦虑及抑郁时, 应使用特定的工具来识别^[28]。推荐将医院焦虑、抑郁量表作为鉴别患者存在焦虑、抑郁高风险的评估工具(抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁症筛查量表(patient health questionnaire-9, PHQ-9)、广泛性焦虑障碍问卷调查(generalized anxiety disorder questionnaire, GADQ)。

3.1.2 诊断评估: 需要注意的是, IBD患者通过自我报告方式发现的情绪异常(如焦虑或抑郁), 不应与正式诊断的“广泛性焦虑障碍”和“抑郁症”混淆^[29]。当IBD患者存在焦虑和抑郁时, 评估对患者的后续治疗显得尤为重要。我们常用的评估方法有炎症性肠病生活质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)、医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)、视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)、匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)等自评量表。

3.2 IBD患者心理问题的管理

3.2.1 信息支持: 临床医生可以通过口头、小册子、教育讲座、网站或应用程序等形式向患者提供有关其疾病和治疗的信息, 并始终给予患者查阅信息的机会; 建立IBD病友会, 并告知患者其存在并鼓励加入; 为IBD患者和初级保健医生提供专用的IBD热线或电子邮件服务, 以便及时提供建议和护理^[28]。

3.2.2 情感支持: 对于IBD患者来说, 社会支持和家庭支持是非常重要的, 这将会大大减少患者的心理问题。临床医生可以与患者建立有效的沟通模式, 从而了解患者在个人、工作和社会环境中可能引起抑郁或焦虑的危险因素。精神疾病风险的增加与疾病早期表现有关, 因此不仅要向患者提供情感支持, 还应向其家属进行科普教育。

3.3 IBD患者心理问题的治疗

3.3.1 心理干预: 心理干预包括认知行为干预、催眠干预及正念冥想。认知行为疗法是一组通过改变思维或信念和行为的方法来改变不良认知, 达到消除不良情绪和行为的短程心理治疗方法。有研究表明^[30], 认知行为疗法不影响IBD患者的复发时间、复发率或临床疾病活动。但是认知行为疗法对(10-18)岁的IBD患者的粪钙卫蛋白和CRP水平有可能的积极作用, 这表明认知行为疗法可能对长期的肠道炎症有积极的影响^[30]。同时Szigethy等人^[31]的研究也表明, 对于焦虑/抑郁程度较重的患者, 认知行为疗法可能在改善病程(减少炎症)方面更有效, 因为心理症状可以得到更多的改善。然而, 这一猜测应该在更大样本量的研究中被证实。一项Meta分析表明^[32], 与对照组相比, 认知行为疗法在最终随访点似乎对IBD患者的生活质量有积极影响。然而, 它不能改善IBD患者的疾病活动性、焦虑或感觉到的压力。因此, 目前认知行为疗法可以作为IBD患者可接受的辅助治疗。催眠疗法可将患者最大程度地引入一种放松状态。一项UC患者的研究表明, 通过催眠减少了全身和直肠黏膜炎症反应, 降低黏膜血流量、氧化应激参数以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α), 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)水平^[25]。正念冥想是一个心理过程, 强调关注当下, 不加判断地接受自己现状, 从而获得清晰的大脑, 让情绪冷静, 得到稳定的状态。冥想具有增加副交感神经张力的作用^[33]。

3.3.2 药物治疗: 药物治疗主要包括5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)及5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 其可作为一线推荐药物。同时, 三环类抗抑郁药、羟色胺能抗抑郁

剂、多巴胺D2受体拮抗剂、5-HT1受体激动剂等也可用于治疗心理治疗。此外, 中成药乌灵胶囊和舒肝解郁胶囊也有一定的疗效。抗抑郁药可改善IBD患者的生活质量, 且耐受性良好。有研究表明, 在动物模型中抗抑郁药治疗可以改善可见的胃肠炎症^[34]。因此, 抗抑郁药可能在协助心理健康的同时也直接减少肠道炎症^[35]。

3.3.3 其他治疗: 迷走神经是脑-肠轴的重要组成部分, IBD患者中存在迷走神经张力减低导致的TNF- α 水平升高现象, 故用于治疗难治性抑郁的经皮迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)疗法, 也可用于治疗IBD^[36]。经颅直流电刺激可显著减轻IBD患者慢性腹痛, 但炎症或疾病活动的标志物没有变化, 提示其镇痛作用与炎症和疾病活动无关, 而是作用于慢性腹痛的中枢机制^[37]。低发酵性碳水化合物饮食, 可以减少肠腔内液体和气体量, 减轻内脏高敏感性患者的腹痛, 并且可改变肠道菌群的多样性及双歧杆菌的丰度, 减轻IBD患者的腹痛, 提高生活质量。

4 总结

总之, IBD的患者比普通人群更容易发生心理问题, 最常见的是焦虑和抑郁。IBD患者的心理问题与疾病存在双向影响, 其主要机制可能是脑-肠互动异常。IBD患者需要积极筛查和评估心理障碍, 治疗策略从行为干预开始, 并根据需要补充精神药物。IBD患者心理问题的积极管理可以降低IBD的疾病活动度、预防不必要的治疗升级、提高患者生活质量以及减少疾病治疗支出。临床医生建立一个以患者为中心、多学科参与的新型疾病管理模式, 为患者提供生物-心理-社会学的综合管理。多学科诊疗模式将对患者预后和改善及生活质量的提高起到重要作用。

5 参考文献

- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- McMahon AW, Schmitt P, Patterson JF, Rothman E. Personality differences between inflammatory bowel disease patients and their healthy siblings. *Psychosom Med* 1973; 35: 91-103 [PMID: 4145091 DOI: 10.1097/00006842-197303000-00001]
- Regueiro M, Greer JB, Szigethy E. Etiology and Treatment of Pain and Psychosocial Issues in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 430-439.e4 [PMID: 27816599 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.036]
- Savage N. Q&A: Eva Szigethy. *Nature* 2016; 540: S113 [PMID: 28002394 DOI: 10.1038/540S113a]
- Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfeld JM, Clara I, Lix L, Rawsthorne P, Miller N, Rogala L, McPhail CM, Bernstein CN. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1989-1997 [PMID: 18796096 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x]
- Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR,

- Abreu MT, Sussman DA. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 802-810 [PMID: 24588323 DOI: 10.1111/apt.12669]
- 王谊, 陈亚梅. 炎症性肠病患者焦虑、抑郁水平及其影响因素. *中国健康心理学杂志* 2019; 27: 1347-1350 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2019.09.017]
- Piacentino D, Cesarini M, Badiali D, Pallotta N, Biondi M, Corazzari ES. The central role of psychopathology and its association with disease severity in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Riv Psichiatr* 2019; 54: 75-83 [PMID: 30985832 DOI: 10.1708/3142.31248]
- Abautret-Daly Á, Dempsey E, Riestra S, de Francisco-García R, Parra-Blanco A, Rodrigo L, Medina C, Connor TJ, Harkin A. Association between psychological measures with inflammatory and disease-related markers of inflammatory bowel disease. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 221-230 [PMID: 28353360 DOI: 10.1080/13651501.2017.1306081]
- Moon JR, Lee CK, Hong SN, Im JP, Ye BD, Cha JM, Jung SA, Lee KM, Park DI, Jeon YT, Park YS, Cheon JH, Kim H, Seo B, Kim Y, Kim HJ; MOSAIK study group of the Korean Association for Study of Intestinal Diseases. Unmet Psychosocial Needs of Patients with Newly Diagnosed Ulcerative Colitis: Results from the Nationwide Prospective Cohort Study in Korea. *Gut Liver* 2020; 14: 459-467 [PMID: 31533398 DOI: 10.5009/gnl19107]
- Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 752-762 [PMID: 26841224 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000620]
- Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 87: 70-80 [PMID: 27411754 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001]
- Touma N, Varay C, Baeza-Velasco C. Determinants of quality of life and psychosocial adjustment to pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review focused on Crohn's disease. *J Psychosom Res* 2021; 142: 110354 [PMID: 33465493 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2020.110354]
- Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 621-632 [PMID: 20848528 DOI: 10.1002/ibd.21346]
- Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1635-1646.e3 [PMID: 29366841 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.027]
- Filipović BR, Filipović BF, Kerkez M, Milinić N, Randelović T. Depression and anxiety levels in therapy-naïve patients with inflammatory bowel disease and cancer of the colon. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 438-443 [PMID: 17230615 DOI: 10.3748/wjg.v13.i3.438]
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, de Silva P, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 57-62 [PMID: 22944733 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.08.032]
- Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1994-2002 [PMID: 20372115 DOI: 10.1038/ajg.2010.140]
- Tabibian A, Tabibian JH, Beckman LJ, Raffals LL, Papadakis KA, Kane SV. Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for clinical management. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1366-1374 [PMID:

- 25559754 DOI: 10.1007/s10620-014-3471-1]
- 20 Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Pierik M, Hlavaty T, Van Assche G, Noman M, Rutgeerts P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 101-110 [PMID: 16011668 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02535.x]
- 21 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- 22 Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30: 275-296 [PMID: 28270247 DOI: 10.1017/neu.2017.3]
- 23 Ludvigsson JF, Olén O, Larsson H, Halfvarson J, Almqvist C, Lichtenstein P, Butwicki A. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Psychiatric Morbidity and Suicide: A Swedish Nationwide Population-Based Cohort Study With Sibling Comparisons. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1824-1836 [PMID: 33640971 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab039]
- 24 Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 697-707 [PMID: 16917224 DOI: 10.1097/00054725-200608000-00005]
- 25 Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, Beaugier L, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 165-174 [PMID: 27516406 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw145]
- 26 Kristensen MS, Kjærulff TM, Ersbøll AK, Green A, Hallas J, Thygesen LC. The Influence of Antidepressants on the Disease Course Among Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis-A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 886-893 [PMID: 30551218 DOI: 10.1093/ibd/izy367]
- 27 Macer BJ, Prady SL, Mikocka-Walus A. Antidepressants in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 534-550 [PMID: 28267046 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001059]
- 28 杨蕾, 卞秋桂, 林征, 王荣, 顾则娟. 炎症性肠病患者焦虑和抑郁管理的证据总结. *中华现代护理杂志* 2021; 27: 754-760 [DOI: 10.3760/cmaj.cn115682-20200629-04132]
- 29 Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 632-642 [PMID: 31122802 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30089-5]
- 30 van den Brink G, Stapersma L, Bom AS, Rizopolous D, van der Woude CJ, Stuyt RJL, Hendriks DM, van der Burg JAT, Beukers R, Korpershoek TA, Theuns-Valks SDM, Ustens EMWJ, Escher JC. Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Clinical Disease Course in Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease and Subclinical Anxiety and/or Depression: Results of a Randomized Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1945-1956 [PMID: 31050763 DOI: 10.1093/ibd/izz073]
- 31 Szigethy E, Bujoreanu SI, Youk AO, Weisz J, Benhayon D, Fairclough D, Ducharme P, Gonzalez-Heydrich J, Keljo D, Srinath A, Bousvaros A, Kirshner M, Newara M, Kupfer D, DeMaso DR. Randomized efficacy trial of two psychotherapies for depression in youth with inflammatory bowel disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 726-735 [PMID: 24954822 DOI: 10.1016/j.jaac.2014.04.014]
- 32 Li C, Hou Z, Liu Y, Ji Y, Xie L. Cognitive-behavioural therapy in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Pract* 2019; 25: e12699 [PMID: 30251453 DOI: 10.1111/ijn.12699]
- 33 Neilson K, Ftanou M, Monshat K, Salzberg M, Bell S, Kamm MA, Connell W, Knowles SR, Sevar K, Mancuso SG, Castle D. A Controlled Study of a Group Mindfulness Intervention for Individuals Living With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 694-701 [PMID: 26529560 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000629]
- 34 Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-2218 [PMID: 18451995 DOI: 10.1172/JCI32849]
- 35 Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2280-2288.e1-4 [PMID: 19272381 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.069]
- 36 Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Vercueil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 948-953 [PMID: 26920654 DOI: 10.1111/nmo.12792]
- 37 Neeb L, Bayer A, Bayer KE, Farmer A, Fiebach JB, Siegmund B, Volz MS. Transcranial direct current stimulation in inflammatory bowel disease patients modifies resting-state functional connectivity: A RCT. *Brain Stimul* 2019; 12: 978-980 [PMID: 30905546 DOI: 10.1016/j.brs.2019.03.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

益生菌、益生元、合生元在肠易激综合征中的应用与最新进展

朱柳艳, 黄炳武, 张雪良, 朱宁

朱柳艳, 张雪良, 上海大学附属第三医院(温州市人民医院)全科医学科 浙江省温州市 325000

朱宁, 上海大学附属第三医院(温州市人民医院)心血管内科 浙江省温州市 325000

黄炳武, 温州医科大学附属第二医院麻醉医学科 浙江省温州市 325000

朱柳艳, 本科生, 研究方向主要为肠易激综合征基础与临床研究.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2022RC205.

作者贡献分布: 论文写作由朱柳艳完成; 设计、审校由朱宁完成; 朱柳艳、黄炳武、张雪良、朱宁参与文献查阅与整理.

通讯作者: 朱宁, 主治医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区娄桥街道古岸路299号, 温州市人民医院. zhuningccc@126.com

收稿日期: 2022-03-01

修回日期: 2022-03-21

接受日期: 2022-04-05

在线出版日期: 2022-04-28

Progress in application of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome

Liu-Yan Zhu, Bing-Wu Huang, Xue-Liang Zhang, Ning Zhu

Liu-Yan Zhu, Xue-Liang Zhang, Department of General Practice, The Third Affiliated Hospital of Shanghai University (Wenzhou People's Hospital), Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Ning Zhu, Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Shanghai University (Wenzhou People's Hospital), Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Bing-Wu Huang, Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Program in Medicine and Health Sciences and Technology, No. 2022RC205.

Corresponding author: Ning Zhu, Attending Doctor, Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Shanghai University (Wenzhou People's Hospital), No. 299 Gu'an Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhuningccc@126.com

Received: 2022-03-01

Revised: 2022-03-21

Accepted: 2022-04-05

Published online: 2022-04-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder characterized by recurrent abdominal pain accompanied by changes in defecation frequency and/or stool characteristics. The global incidence of IBS is increasing year by year. Intestinal symptoms caused by IBS (such as constipation, diarrhea, abdominal pain, and abdominal distension) and accompanying changes in general nervous system function can significantly reduce patients' quality of life and work efficiency, and lead to high medical costs. Therefore, finding safe, effective, and economical treatments has become a hot research topic in recent years. Studies have shown that the intestinal flora of patients with IBS is different from that of healthy subjects, and regulating the intestinal flora can treat IBS. The purpose of this review is to summarize the application and recent progress of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the treatment of IBS by regulating the intestinal flora.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Intestinal flora; Treatment; Probiotics; Synbiotics

Citation: Zhu LY, Huang BW, Zhang XL, Zhu N. Progress in application of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(8): 375-380

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/375.htm>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠病, 主要表现为反复发作的腹痛伴排便频率和(或)粪便性状改变, 腹痛常在排便后缓解, 全球发病率呈逐年上升趋势. IBS引起的肠道症状(如便秘、腹泻、腹痛、腹胀等)及其伴随的一般神经系统功能的改变会显著降低患者的生活质量和工作效率, 并造成一系列高额的医疗费用. 因此, 寻找安全、有效、经济的治疗方案成为近年的研究热点. 研究表明IBS患者和健康受试者的肠道菌群有所不同, 调节IBS患者的肠道菌群可治疗IBS. 本综述的目的是总结益生菌、益生元、合生元通过调节肠道菌群治疗IBS的应用与最新进展.

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

关键词: 肠易激综合征; 肠道菌群; 治疗; 益生菌; 益生元; 合生元

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)处于反复发作与缓解的过程中, 带来的经济损失和精神压力日益增加. 肠道菌群失调是肠易激综合征的病因之一, 益生菌能改善肠道菌群并治疗肠易激综合征, 该方法经济、有效、安全, 越来越受到临床医生的重视.

文献来源: 朱柳艳, 黄炳武, 张雪良, 朱宁. 益生菌、益生元、合生元在肠易激综合征中的应用与最新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 375-380

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/375.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i8.375>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的全球平均发病率约为11%, 范围约在9%到43%, 是一种十分常见的疾病^[1]. IBS引起的如便秘、腹泻、腹痛、腹胀等的肠道症状及其伴随的一般神经系统功能的改变会造成患者的生活质量和工作效率降低. 不仅如此, IBS总是处于循环往复的复发和缓解的过程, 因此IBS对个人和社会都造成了重大的影响, 由此导致的社会经济负担与日俱增. 研究表明, 每年与IBS相关的直接或间接的经济开销在欧洲高达80亿欧元, 在中国高达20亿美元, 在美国已超过100亿美元^[2]. 另一方面, IBS发病机制复杂, 至今尚无定论. 目前发现的机制有遗传因素、肠道的急慢性感染、肠道菌群的紊乱、肠道黏膜屏障功能异常、胆汁盐代谢紊乱、5-羟色胺代谢异常、肠神经系统调控功

能和形态学改变等^[3]. 其中肠道菌群的紊乱是近年的研究热点之一, 研究表明益生菌等可通过调节肠道菌群来治疗IBS. 本综述的目的是总结益生菌、益生元、合生元通过调节肠道菌群治疗IBS的应用与最新进展.

1 IBS的诊断、分型和治疗

国际上诊断IBS主要采用罗马IV标准^[4], 即排除器质性疾病后, 患者出现反复发作的腹痛, 至少1日/周(最近3个月内发作), 并有下列症状中的2个或以上: (1)与排便有关; (2)排便频率发生改变; (3)粪便性状改变. 症状至少在诊断前6个月出现, 且最近3个月符合上述诊断标准即可诊断. 根据粪便性状, 目前将IBS分为腹泻型(irritable bowel syndrome-diarrhoea, IBS-D)、便秘型(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)、混合型(irritable bowel syndrome-mixed stool pattern, IBS-M)及不定型(irritable bowel syndrome-unclassified, IBS-U). IBS的治疗方法包括非药物治疗和药物治疗, 其中非药物治疗包括了调节生活方式、饮食结构和心理疗法等, 非药物治疗效果缓慢, 疗效不确切. 一线药物治疗包括泻药、止泻药和解痉药, 用于腹泻、便秘、腹痛等症状的对症支持治疗, 但无法改善其他伴随症状, 例如乏力、抑郁等. 二线药物治疗包括抗抑郁药物和针对中枢神经系统或中枢神经调节器的药物, 二线用药不良反应较多, 且目前的相关临床试验质量欠佳, 疗效难以明确. 此外, 针灸、按摩及中药治疗也可用于治疗IBS, 中药治疗包括藿香正气软胶囊、固肠止泻丸、疏肝汤、四肾丸等. 中药的疗效不甚确切, 但其多为天然植物性原料组成, 因此副作用较少.

2 IBS患者肠道菌群的变化

人类肠道大约生存着多达 10^{14} 种微生物, 它们来源于约1000个物种, 其中原核生物(细菌和单细胞微生物)占主导地位, 真菌、古生菌、寄生虫和病毒也是肠道的居住者^[5,6]. 肠道菌群中的细菌主要有四门, 即厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门^[7]. 不同个体的肠道菌群存在差异, 这种差异可归因于个体婴儿时期的分娩和喂养类型、年龄、性别、饮食、卫生和生活条件、健康问题、饮酒情况以及生活的地理区域等^[8]. 肠道菌群的失调可能与某些微生物的过度生长或缺乏以及遗传异常有关, 菌群的失调可触发免疫系统反应, 导致肠道炎症和脑肠轴的破坏, 并导致多种心血管、神经系统或肠道疾病, 其中包括IBS^[7,9].

IBS分为IBS-D、IBS-C、IBS-M及IBS-U, IBS患者肠道菌群与健康个体肠道菌群不同, 不同亚型中的肠道菌群的变化也不尽相同, 这提示不同亚型的IBS患者可能需要不同的治疗方法. 总的来说, 变形菌门、肠杆菌

科(大肠杆菌、志贺氏菌、弯曲杆菌、沙门氏菌)、铜绿假单胞菌、革兰阴性杆菌、梭菌属、瘤胃球菌属、拟杆菌属在各种亚型中的数量均有增加^[10-14]。其中变形菌门、拟杆菌属、革兰氏阴性菌在IBS-D患者肠道显著增多^[11,12]。另外, 韦永氏球菌、节段丝状菌、普雷沃菌在IBS-D患者中也明显升高^[12,15]。此外, IBS患者肠道中*Blautia*属的细菌占比较高,*Blautia*属被认为是微生物群失衡的标志^[14]。双歧杆菌属在各亚型IBS患者肠道中均明显减少^[10,12]。一项针对中国IBS-D患者的研究中提示厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门均有所减少, 异普雷沃菌和梭杆菌在IBS-D患者中显著降低^[11]。目前研究发现乳酸杆菌、节段丝状菌、产甲烷菌在IBS患者中的数量变化仍有争议。乳酸杆菌主要在IBS-C患者中增加, 而IBS-D中减少。节段丝状菌在IBS-D中的数量较健康个体高, 在IBS-C中较健康个体低^[12]。另外, 大多数产甲烷菌在IBS-C中的数量较IBS-D高, 甲烷与便秘的发生呈正相关, 这也与其分型相对应^[16]。

IBS患者的临床症状与肠道菌群的变化相关。研究发现IBS患者腹胀的发生可能与乳酸杆菌、拟杆菌、拟球梭菌、铜绿假单胞菌、节段丝状菌和革兰氏阴性菌的数量增加相关。其中乳酸杆菌可以从葡萄糖或果糖中产生包括乳酸和(或)乙酸在内的有机酸, 可能与患者的腹痛、腹胀相关^[12]。另外, 产毒素的拟杆菌可以释放毒素, 溶解粘膜糖蛋白, 影响肠道微环境、结肠黏膜生成和肠道蠕动, 引起腹痛、腹泻等。韦永氏球菌属可以导致丁酸升高, 可诱导内脏超敏反应, 加重了IBS的症状^[10]。双歧杆菌属则能通过发酵使得肠腔内环境酸化, 抑制细菌的入侵, 减少致病菌定植。双歧杆菌还可以降低患者的抑郁评分, 改善患者的生活质量^[10,12]。IBS患者肠道菌群的变化为通过益生菌、益生元、合生元治疗IBS提供了理论依据。

尽管研究人员努力寻找IBS患者的菌群失调模式, 但获得的结果仍有许多争议。部分研究者甚至发现IBS患者和健康人群的粪便样本没有发现明显的微生物群异常^[17,18]。这可能与研究对象的IBS分型相关, 也可能与受试者样本量不足, 采集样本的肠道位置不同, 分析方法不同, 甚至与人口差异相关。

3 单种益生菌制剂在IBS中的应用

越来越多的研究表明肠道菌群紊乱是IBS的发病机制之一, 通过调节IBS患者的肠道菌群能改善相关临床症状。益生菌被定义为对宿主健康有益的活微生物, 它的效应归因于菌株, 即使是同一种类的两株不同菌株也可能对患者有不同的影响。益生菌在不同人群、不同阶段和不同类型的疾病中具有不同的作用^[19]。

大多数研究证实益生菌可用于治疗IBS。少部分研究没有观察到益生菌对治疗IBS具有统计学意义。不仅如此, 研究者观察到植物乳杆菌*MF1298*胶囊制剂甚至对IBS受试者造成了不利影响^[20]。研究人员发现由益生菌发酵而来的酸奶能改善IBS患者的症状, 这使得许多研究者对益生菌在IBS中的应用产生了兴趣。有学者对两种独立的益生菌, 即*Lb.acidophilus DDS-1*(一种乳酸杆菌菌株制剂)和*B.lactis UABla-12*(一种双歧杆菌菌株制剂)进行了分析。他们发现了这两种益生菌菌株不仅能缓解IBS患者的腹痛, 还减轻了腹泻、便秘的严重程度, 改善了IBS患者的总体症状。此外, 研究者发现*Lb.acidophilus DDS-1*(有助于降低IBS患者的应激水平^[21])。另一项基于*B.langum ESI*(一种双歧杆菌菌株)菌株的研究提示该菌株对于IBS患者总体症状有改善作用, 它增强了IBS-D患者的肠道屏障完整性及肠道免疫力^[22]。此外, 一项基于*B.longum HA-196*(一种双歧杆菌活菌制剂)和*Lb.paracasei R0175*(一种乳酸杆菌活菌制剂)的研究表明这两种益生菌都改善了参与者的社会生活质量。该研究观察到*B.longum HA-196*可以使受试者的双歧杆菌属的丰度增加, 而*Lb.paracasei R0175*则对于粪便样本中的乳酸杆菌的丰度增加没有明显作用^[23]。*Lb.gasseri BNR17*、*Lb.casei*、*Lb.rhamnosus*等都属于乳酸杆菌, 它们均被发现可以用于改善IBS患者的临床症状^[24-28]。其他能有效改善IBS症状的益生菌是凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*)菌株^[29-31]。研究者观察到*B.coagulans MTCC 5856*(一种凝结芽孢杆菌活菌)可减少IBS-D患者的失眠和抑郁^[30]。*B.coagulans LBSC*(一种凝结芽孢杆菌活菌)也被证实能改善IBS患者的肠道菌群的失衡^[31]。此外, 酵母菌属(*Saccharomyces spp.*)^[32]、大肠杆菌(*Escherichia coli*)^[33]、布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)^[34]也被观察到能够改善IBS的疾病症状。

受限于临床试验的各种因素, 例如研究方案、受试者样本量、取样部位等, 临床试验的结论可能存在局限性。因此, 部分研究人员开展了动物实验和体外实验以此进行分析。研究人员对来源于PI-IBS-D(感染后肠易激综合征腹泻型)患者的回肠和结肠黏膜培养组织模型进行了体外分析, 证实*Lb.casei DG*(一种乳酸杆菌制剂)能够减少黏膜炎症^[26]。相似的, Seong等人^[27]制造了慢性约束应激诱导的大鼠IBS模型, 他们同样发现*Lb.casei DKGF7*(一种乳酸杆菌制剂)能降低结肠组织中的炎症细胞因子和血清皮质酮水平, 增加紧密连接蛋白的表达率, 最终改善IBS的症状。另一项通过制造2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠PI-IBS模型的研究同样表明*C.butyricum*(一种丁酸梭状芽菌)可降低小鼠的肠道内脏超敏反应, 并减轻小鼠的结肠黏膜炎症^[35]。

4 多菌株益生菌制剂在IBS中的应用

上述研究均针对单种益生菌制剂, 没有分析多菌株益生菌制剂对于IBS的作用. 事实上, 多菌株益生菌制剂作为IBS的治疗方法被更广泛地研究, 它们可以有效地减轻IBS的症状. 研究者通过PI-IBS小鼠模型, 观察到由*S.bouardii*(布拉氏酵母菌)、*Lb.acidophilus LA-5*(一种乳酸杆菌)和*B.lactis BB-12*(一种双歧杆菌)组成的复合益生菌制剂有助于降低小鼠血清促炎细胞因子水平和内脏超敏反应^[36]. 除了在动物疾病模型中有相关多种益生菌制剂对于IBS的治疗的研究外, 也有不少研究观察了多益生菌制剂在人体中的治疗作用. 研究发现由*S.bouardii*、*B.lactis BB-12*、*Lb.acidophilus LA-5*和*Lb.plantarum*构成的多菌株益生菌制剂*Lactolevure*可有效减轻腹胀和腹痛的严重程度, 特别是在IBS合并小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)患者中^[37]. 另外, 益力多(*Yakult*)作为一种含有多种乳酸杆菌的乳制饮品同样可以降低SIBO并减轻腹痛, 并已投入生产使用.

5 整体的粪菌移植在IBS中的应用

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)通常指将健康供体的粪便微生物群落整体转移到受体体内, 快速改变受体的肠道菌群组成. 研究发现FMT可治疗多种慢性疾病, 如代谢综合征、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、神经系统疾病和肠道疾病^[38]. 最新的研究提示^[39]FMT可以改变IBS患者的肠道菌群, 主要观察到乳酸杆菌属、拟杆菌属、双歧杆菌属等益生菌的增多. 研究表明^[39,40]FMT能改善IBS患者的临床症状, 尤其在改善腹泻上有明显作用. 同时, FMT可以有效减轻患者的乏力, 显著提升IBS患者的生活质量和工作效率. 但FMT的作用可能在1年后减轻^[40], 且可能产生轻度的、自限性的胃肠道症状^[39]. 另外, 由于移植的菌群来自于供体, 这增加了各种传染性疾病的传播风险, 因此FMT的流程需要更加严格^[41].

6 益生元、合生元在IBS中的应用

益生元是寄生在宿主肠道中的有利于微生物的底物, 目前关于益生元对IBS患者健康改善作用的研究很少. 目前被研究的益生元主要有低聚果糖、短链低聚果糖、反式-低聚半乳糖、部分水解瓜尔胶等.

1999年, 低聚果糖作为益生元被首次用于治疗IBS, 研究者认为低聚果糖的作用是具有边缘性的, 仅在IBS-C患者中起作用^[42]. 对于低聚果糖能否改善IBS患者的症状是有争议的, 有研究者认为低聚果糖对于IBS的治疗没有明显的有利影响^[43]. 另一项研究提示短链低聚

果糖可以改善IBS患者的焦虑水平并影响粪便中双歧杆菌的数量^[44]. 而后, 另一种在乳糖中添加*Bifidobacterium bifidum NCIMB 41171*(一种双歧杆菌)发酵产生的反式-低聚半乳糖混合物被发现可以缓解肠胃胀气、腹痛和不适等症状, 以及粪便形状, 而且还增加了粪便样本中双歧杆菌的数量^[45]. 此外, 部分水解瓜尔胶也被证实可以缓解IBS患者的腹胀^[46]. 这些研究提示益生元能改善IBS患者的症状, 这一作用可能与其能增加肠道菌群中的某些有益细菌相关.

合生元将益生菌和益生元结合起来以改善宿主的健康状况, 近年来, 不少研究者观察并分析了合生元对于IBS患者的影响, 它可以发挥益生菌的生理活性, 也可以增加益生菌的数量, 使其作用更加显著、持久. 尽管也有部分研究者没有观察到合生元(例如*Probinul*和*Balance*)对于IBS患者的治疗效果^[47,48], 但更多的研究数据表明合生元可明显改善IBS的临床症状. 在合生元*Probinul*治疗IBS的临床试验中, 研究者发现受试者持续使用*Probinul*治疗4周后, 腹胀得到明显缓解^[49]. 在使用合生元*Lactol*进行的临床试验中, *Lactol*也被证实可以有效改善IBS患者的腹痛和腹泻等症状, 适用于IBS-D患者. 然而, 这项临床试验发现*Lactol*制剂可能存在一定的副作用^[50]. 关于*Lactol*制剂的生物安全性尚有争议, 另一项使用*Lactol*治疗儿童功能性腹痛的研究不仅验证了其有效性, 并且没有发现该制剂的任何副作用^[51].

7 小结

由于IBS患者长期处于复发和缓解的过程中, 因而某些药物可能需要长期使用, 例如泻药、止泻药、改善精神类药物等, 这会给IBS患者带来许多副作用及不良反应. 近二十年来, 有关益生菌、益生元、合生元治疗IBS的研究取得了令人满意的结果, 益生菌等在IBS的治疗中被公认为是相对有效和安全的. 益生菌、益生元、合生元的安全性和有效性使得其可以作为这些药物的替代品. 另外, FMT成为了近年的研究热点, 不仅因为其能明显改善IBS患者的临床症状, 也因为FMT被发现可用于治疗多种慢性疾病, 如代谢综合征、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、神经系统疾病和肠道疾病等. 但因FMT潜在的传播传染性疾病的风险, 治疗流程需要更加严格化、规范化. 总的来说, 在以微生物为基础的治疗领域中, 益生菌、益生元、合生元是改善IBS患者症状的一个有前途的方向.

8 参考文献

- 1 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.jcgh]

- 2 Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396: 1675-1688 [PMID: 33049223 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8]
- 3 Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133-146 [PMID: 28404070 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1]
- 4 Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* 2017; 6 [PMID: 29072609 DOI: 10.3390/jcm6110099]
- 5 Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 [PMID: 33086688 DOI: 10.3390/ijerph17207618]
- 6 Matsumoto N, Park J, Tomizawa R, Kawashima H, Hosomi K, Mizuguchi K, Honda C, Ozaki R, Iwatani Y, Watanabe M, Kunisawa J. Relationship between Nutrient Intake and Human Gut Microbiota in Monozygotic Twins. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 [PMID: 33809761 DOI: 10.3390/medicina57030275]
- 7 Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32143424 DOI: 10.3390/jcm9030685]
- 8 Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 28-38 [PMID: 27300149 DOI: 10.1111/jgh.13471]
- 9 Nunez-Sanchez MA, Herisson FM, Cluzel GL, Caplice NM. Metabolic syndrome and synbiotic targeting of the gut microbiome. *Current Opinion in Food Science* 2021; 41: 60-69 [DOI: 10.1016/j.cofs.2021.02.014]
- 10 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]
- 11 Mei L, Zhou J, Su Y, Mao K, Wu J, Zhu C, He L, Cui Y. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 105 [PMID: 33663411 DOI: 10.1186/s12876-021-01693-w]
- 12 Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, Ghoshal UC. Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2953-2962 [PMID: 25784074 DOI: 10.1007/s10620-015-3607-y]
- 13 Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* 2019; 10: 1136 [PMID: 31244784 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01136]
- 14 Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med* 2021; 11 [PMID: 33429936 DOI: 10.3390/jpm11010035]
- 15 Su T, Liu R, Lee A, Long Y, Du L, Lai S, Chen X, Wang L, Si J, Owyang C, Chen S. Altered Intestinal Microbiota with Increased Abundance of Prevotella Is Associated with High Risk of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6961783 [PMID: 29967640 DOI: 10.1155/2018/6961783]
- 16 Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, Störsrud S, Le Névé B, Öhman L, Simrén M. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111-123.e8 [PMID: 27725146 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.049]
- 17 Ahluwalia B, Iribarren C, Magnusson MK, Sundin J, Clevers E, Savolainen O, Ross AB, Törnblom H, Simrén M, Öhman L. A Distinct Faecal Microbiota and Metabolite Profile Linked to Bowel Habits in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34200772 DOI: 10.3390/cells10061459]
- 18 Dlugosz A, Winckler B, Lundin E, Zakikhany K, Sandström G, Ye W, Engstrand L, Lindberg G. No difference in small bowel microbiota between patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *Sci Rep* 2015; 5: 8508 [PMID: 25687743 DOI: 10.1038/srep08508]
- 19 McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 124 [PMID: 29868585 DOI: 10.3389/fmed.2018.00124]
- 20 Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, Lydersen S, Farup PG. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 16 [PMID: 20144246 DOI: 10.1186/1471-230X-10-16]
- 21 Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32019158 DOI: 10.3390/nu12020363]
- 22 Caviglia GP, Tucci A, Pellicano R, Fagoonee S, Rosso C, Abate ML, Olivero A, Armandi A, Vanni E, Saracco GM, Bugianesi E, Astegiano M, Ribaldone DG. Clinical Response and Changes of Cytokines and Zonulin Levels in Patients with Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with Bifidobacterium Longum ES1 for 8 or 12 Weeks: A Preliminary Report. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32717980 DOI: 10.3390/jcm9082353]
- 23 Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, Piano A, Bhardwaj R, Tompkins TA, Evans M. Efficacy of Lactobacillus paracasei HA-196 and Bifidobacterium longum R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32326347 DOI: 10.3390/nu12041159]
- 24 Kim JY, Park YJ, Lee HJ, Park MY, Kwon O. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Food Sci Biotechnol* 2018; 27: 853-857 [PMID: 30263811 DOI: 10.1007/s10068-017-0296-7]
- 25 Shin SP, Choi YM, Kim WH, Hong SP, Park JM, Kim J, Kwon O, Lee EH, Hahm KB. A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial that breast milk derived-Lactobacillus gasseri BNR17 mitigated diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *J Clin Biochem Nutr* 2018; 62: 179-186 [PMID: 29610559 DOI: 10.3164/jcbn.17-73]
- 26 Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, Salvatore U, Nardone G. Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 53 [PMID: 28410580 DOI: 10.1186/s12876-017-0605-x]
- 27 Seong G, Lee S, Min YW, Jang YS, Kim HS, Kim EJ, Park SY, Kim CH, Chang DK. Effect of Heat-killed Lactobacillus casei DKG7 on a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33572194 DOI: 10.3390/nu13020568]
- 28 Dapoigny M, Piche T, Ducrotte P, Linaud B, Cardot JM, Bernalier-Donadille A. Efficacy and safety profile of LCR35 complete freeze-dried culture in irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2067-2075 [PMID: 22563194 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2067]
- 29 Urgesi R, Casale C, Pistelli R, Rapaccini GL, de Vitis I. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety of association of simethicone and Bacillus coagulans (Colinox®) in patients with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1344-1353 [PMID: 24867512]
- 30 Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali

- F, Pande A, Majeed S, Karri SK. Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutr J* 2016; 15: 21 [PMID: 26922379 DOI: 10.1186/s12937-016-0140-6]
- 31 Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of Bacillus coagulans LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e23641 [PMID: 33545934 DOI: 10.1097/MD.00000000000023641]
- 32 Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, Desreumaux P. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 119-124 [PMID: 25488056 DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.007]
- 33 Kruis W, Chrubasik S, Boehm S, Stange C, Schulze J. A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 467-474 [PMID: 22130826 DOI: 10.1007/s00384-011-1363-9]
- 34 Abbas Z, Yakoob J, Jafri W, Ahmad Z, Azam Z, Usman MW, Shamim S, Islam M. Cytokine and clinical response to *Saccharomyces boulardii* therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 630-639 [PMID: 24722560 DOI: 10.1097/MEG.000000000000094]
- 35 Zhao Q, Yang WR, Wang XH, Li GQ, Xu LQ, Cui X, Liu Y, Zuo XL. Clostridium butyricum alleviates intestinal low-grade inflammation in TNBS-induced irritable bowel syndrome in mice by regulating functional status of lamina propria dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5469-5482 [PMID: 31576093 DOI: 10.3748/wjg.v25.i36.5469]
- 36 Hong KB, Seo H, Lee JS, Park Y. Effects of probiotic supplementation on post-infectious irritable bowel syndrome in rodent model. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19: 195 [PMID: 31366385 DOI: 10.1186/s12906-019-2610-9]
- 37 Leventogiannis K, Gkolfakis P, Spithakis G, Tsatali A, Pistiki A, Sioulas A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Triantafyllou K. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11: 627-634 [PMID: 29508268 DOI: 10.1007/s12602-018-9401-3]
- 38 Hanssen NMJ, de Vos WM, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: From a murky past to a bright future? *Cell Metab* 2021; 33: 1098-1110 [PMID: 34077717 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.005]
- 39 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]
- 40 Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, Verhasselt B, van Vlierberghe H, De Vos M, Raes J, De Looze D. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 145-157.e8 [PMID: 32681922 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.013]
- 41 Khanna S, Kraft CS. Fecal Microbiota Transplantation: Tales of Caution. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e881-e882 [PMID: 32991697 DOI: 10.1093/cid/ciaa1492]
- 42 Hunter JO, Tuffnell Q, Lee AJ. Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. *J Nutr* 1999; 129: 1451S-1453S [PMID: 10395619 DOI: 10.1093/jn/129.7.1451S]
- 43 Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1570-1575 [PMID: 11101487 DOI: 10.1093/ajcn/72.6.1570]
- 44 Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, Cardot JM, Accarino A, Serra J, Wagner A, Respondek F, Dapoigny M. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27477485 DOI: 10.1111/nmo.12911]
- 45 Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 508-518 [PMID: 19053980 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x]
- 46 Niv E, Halak A, Tiommy E, Yanai H, Strul H, Naftali T, Vaisman N. Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2016; 13: 10 [PMID: 26855665 DOI: 10.1186/s12986-016-0070-5]
- 47 Cappello C, Tremolaterra F, Pascariello A, Ciacci C, Iovino P. A randomised clinical trial (RCT) of a symbiotic mixture in patients with irritable bowel syndrome (IBS): effects on symptoms, colonic transit and quality of life. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 349-358 [PMID: 22885882 DOI: 10.1007/s00384-012-1552-1]
- 48 Shavakhi A, Minakari M, Farzamnia S, Peykar MS, Taghipour G, Tayebi A, Hashemi H, Shavakhi S. The effects of multi-strain probiotic compound on symptoms and quality-of-life in patients with irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 140 [PMID: 25161987 DOI: 10.4103/2277-9175.135157]
- 49 Bucci C, Tremolaterra F, Gallotta S, Fortunato A, Cappello C, Ciacci C, Iovino P. A pilot study on the effect of a symbiotic mixture in irritable bowel syndrome: an open-label, partially controlled, 6-month extension of a previously published trial. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 345-353 [PMID: 23922211 DOI: 10.1007/s10151-013-1055-2]
- 50 Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 156-163 [PMID: 25120896]
- 51 Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H. Comparison of the Effects of pH-Dependent Peppermint Oil and Synbiotic Lactol (Bacillus coagulans + Fructooligosaccharides) on Childhood Functional Abdominal Pain: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17: e23844 [PMID: 26023339 DOI: 10.5812/ircmj.17(4)2015.23844]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

