

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 8 月 28 日 第 30 卷 第 16 期 (Volume 30 Number 16)



16 / 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

- 693 中医脾气虚证现代实质研究进展
刘婧, 乔波, 谭周进

临床研究

- 701 NLRC5基因多态性与胃癌易感性的关系
倪栋琼, 谭惠城, 张欣怡, 邵欢, 黄宣
- 710 Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值
吕永才, 姚燕华, 吴德彪, 雷静静

文献综述

- 718 铁死亡抑癌机制及其在消化系统肿瘤中的研究进展
李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 朱正, 史宇宁, 张徐昭, 夏豫珊, 卢光荣
- 729 特发性非肝硬化门脉高压症的肝脏病理及影像特征
谭明洁, 刘晖, 丁惠国
- 735 脂肪生成抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展
杨柳, 李锦忠, 李敏然

消 息

- 700 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
709 《世界华人消化杂志》栏目设置
717 《世界华人消化杂志》参考文献要求
734 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

汪余勤, 主任医师, 研究生导师, 上海交通大学附属新华医院消化内科. 长期工作在临床一线, 国内率先探讨ERCP技术对胆源性肝损害诊疗的安全性和可靠性, 并发表了相关论文. 作为项目负责人主持和参与包括国家自然科学基金项目在内的多项课题, 研究方向为慢性肝病、肝纤维化、肝癌的发病机制及诊疗对策等. 以第一作者和通讯作者发表论文50余篇, 其中SCI文章12篇. 作为参与者曾获上海科技进步奖、华夏医学科技奖和中华医学科技奖等奖项.

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 2022-08-28

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](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.



EDITORIAL

- 693 Progress in modern research on substance of spleen qi deficiency in Chinese medicine
Liu J, Qiao B, Tan ZJ

CLINICAL RESEARCH

- 701 Relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and gastric cancer susceptibility
Ni DQ, Tan HC, Zhang XY, Shao H, Huang X
- 710 Value of BISAP score for predicting severity of hyperlipidemic acute pancreatitis: A meta-analysis
Lv YC, Yao YH, Wu DB, Lei JJ

REVIEW

- 718 Cancer suppression by ferroptosis and its role in digestive system tumors
Li JJ, Xia XP, Wu LM, Zhu Z, Shi YN, Zhang XC, Xia YS, Lu GR
- 729 Pathological and imaging features of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension
Tan MJ, Liu H, Ding HG
- 735 Progress in research of lipogenesis inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease
Yang L, Li JZ, Li MR

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 16 August 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Qin Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, No. 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. wangyqin00@sina.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 August 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.

中医脾气虚证现代实质研究进展

刘婧, 乔波, 谭周进

刘婧, 乔波, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

刘婧, 硕士研究生, 主要从事中医药对脾胃病疗效的微生物生态机制的研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由刘婧完成; 乔波和谭周进审核。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhijin@sohu.com

收稿日期: 2022-05-19

修回日期: 2022-06-13

接受日期: 2022-08-18

在线出版日期: 2022-08-28

Progress in modern research on substance of spleen qi deficiency in Chinese medicine

Jing Liu, Bo Qiao, Zhou-Jin Tan

Jing Liu, Bo Qiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

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

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhijin@sohu.com

Received: 2022-05-19

Revised: 2022-06-13

Accepted: 2022-08-18

Published online: 2022-08-28

Abstract

The spleen is the source of qi and blood production, and

the foundation of acquired constitution, which governs transportation and transformation, control of the blood, and ascent of the clear. It is the hub of the body's digestion and absorption of food, water and grain essence, and fluid distribution. The function of the spleen in Chinese medicine consists of the spleen essence, spleen qi, spleen yin, spleen yang, and other physiological roles, of which the spleen qi is transformed by the spleen essence, with the role of transporting water and grain, transporting fluids, transforming qi and blood, etc. Spleen qi deficiency is characterized by the deficiency of spleen qi and the failure of transportation and transformation, resulting in metabolic disorders and reduced ability to defend the body against external evil, with poor appetite and digestion, poor food intake, unformed stool, and qi deficiency as the main manifestations. Modern scholars, guided by the theory of Chinese medicine, have conducted extensive research on the common symptoms and nature of spleen qi deficiency through scientific research methods and techniques, combined with animal experiments and clinical practice. Based on the traditional theory of Chinese medicine, this paper explores the internal mechanism of spleen qi deficiency by summarizing the symptoms of spleen qi deficiency in the digestive system, blood circulation system, immune system, and movement system, and discusses the association between spleen qi deficiency and each system, with an aim to further explain the essence of the Chinese medicine of spleen qi deficiency and deepen the understanding of the objective material basis of the Chinese medical evidence, as well as to provide reference for modern experimental research on spleen qi deficiency and the treatment of related diseases.

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

Key Words: Spleen; Spleen qi deficiency; Digestion; Immunity; Circulation; Movement;

Citation: Liu J, Qiao B, Tan ZJ. Progress in modern research on substance of spleen qi deficiency in Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(16): 693-700

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/693.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.693>

摘要

脾为气血生化之源, 后天之本, 主运化、统血与升清, 是机体饮食消化吸收、水谷精微及津液输布的枢纽。中医脾的功能由脾精、脾气、脾阴、脾阳等构成, 其中脾气由脾精所化, 具有运化水谷、输布津液、化生气血等作用, 脾气虚证以脾气不足, 运化失职为主要病机, 导致机体代谢紊乱及防御外邪能力下降, 以纳呆、食少、便溏及气虚症状为主要表现。现代学者以中医学理论为指导, 通过科学研究方法与技术, 结合动物实验与临床实践, 对脾气虚证的常见症状及本质开展广泛的研究。本文基于中医学传统理论, 通过总结脾气虚在消化系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统等方面的症状表现探究脾气虚的内在机制, 并探讨脾气虚与各个系统之间的关联, 以期深入阐释脾气虚证的中医学实质, 加深对中医症候客观物质基础的认识, 同时为脾气虚证的现代实验研究以及相关疾病的治疗提供参考。

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

关键词: 脾; 脾气虚; 消化; 免疫; 循环; 运动

核心提要: 脾气虚会导致消化、免疫、内分泌、血液循环和运动系统紊乱, 引起多系统和多器官功能衰弱, 通过总结归纳脾气虚发病机制, 了解脾气虚实质, 探索对症治疗与靶向治疗的结合对于中医实质研究有重要意义。

文献来源: 刘婧, 乔波, 谭周进. 中医脾气虚证现代实质研究进展. *世界华人消化杂志* 2022; 30(16): 693-700

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/693.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.693>

0 引言

脾为气血生化之源, 若先天禀赋不足, 或素体脾胃虚弱, 或饮食不节、劳倦过度、情志失调、年老体衰等, 导致元气未复, 失于调养, 脾气亏虚, 运化功能失常, 气血生化乏源, 形成脾气虚证^[1]。随着古代哲学的发展和临床经验的积累, 中医脾的概念不断完善, 逐渐发现中医脾包含了胃、大小肠及胰腺在内的消化系统, 也包括“神经-内分泌-免疫”系统, 其可调控人体消化吸收、血液生成、能量转化、水液代谢等一系列生理功能, 维持人体各系统的生理平衡^[2]。现代研究发现脾气虚主要与脑肠肽、神经调节相关指标、下丘脑-腺垂体轴指标和水盐

代谢等指标变化相关, 主要体现在消化吸收功能障碍, 神经、免疫、内分泌和运动等系统调节紊乱, 表现为多系统和多器官功能衰弱的综合病理变化^[3]。因此, 中医脾包含了西医学的消化系统、神经系统、内分泌系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统等, 是一个功能的集合。从现代医学来看, 脾居中焦, 运化水谷、输布精微以濡养全身脏腑、四肢百骸, 消化系统能摄取、转运、消化食物和吸收营养、排泄废物; 运动系统能够维持人体简单和高级运动, 构成机体基本形态, 若运化、升清失常, 则消化、运动功能失常; 脾主统血, 血液循环系统使血液在血管内流动, 将氧、各种营养物质、激素等供给器官和组织, 以保持机体内环境的稳态、新陈代谢的进行和维持正常的生命活动; 脾旺不受邪, 免疫系统能识别和排除抗原性异物、与机体其他系统相互协调, 共同维持机体内环境稳定和生理平衡的功能, 若脾气亏虚则血液代谢紊乱、免疫低下。本文基于上述四个系统从脾气虚证实质的相关研究进行综述, 探讨脾气虚证的实质来明确脾气虚证物质基础, 有望通过确定脾气虚靶点来提高中医药疗效及进一步优化临床治疗方案。

1 脾气虚证的中医学内涵

1.1 脾气的生理功能 中医脾位于腹腔上, 膈膜下, 与胃以膜相连, “形如犬舌, 状如鸡冠”, 其生理功能包括主运化、主统血、主升, 为“气血生化之源”, 又称为“后天之本”。脾气指脾的运化功能以及其赖以产生的精微物质或动力^[4], 脾的精气主要表现为可滋养肌肉、四肢乃至全身脏腑经络的精气^[5]。中医学对于脾及脾气功能的描述很多, 如《医学入门》^[6]“脾居于中, 合和四象, 中理五气”、《灵枢》^[7]“脾气通于口, 脾和则口能知五谷矣”、《素问》^[8]“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱”, 脾气是机体饮食消化、吸收及输布的基础。气一元论认为, 气是物质的基础, 是万物的本源, 是万事万物相互联系的中介, 气的运动是万物变化的根源, 因此气虚则整体运动及物质都会出现虚弱症状。

1.2 脾气虚的症候表现 脾虚证是一组比较集中地反映脾的生理功能减退的综合症候群, 是机体消化、神经、内分泌、免疫等系统功能降低或紊乱而产生综合病理状态, 包括脾气虚、脾阳虚、脾气下陷、脾不统血等多种证型, 而脾阳虚证、脾虚气陷证、脾不统血证均以脾气虚为发病基础, 具有脾气虚的一般见症^[9]。因此脾气虚是脾虚证的基础, 其内在动力是气机的升降运动。脾气充足才能运化水谷以补充机体元气, 维持一身之气, 若脾气虚损则百病由生, 如《脾胃论》^[10]“元气之充足, 皆由脾胃之气无所伤, 而后能滋养元气。若胃气之本弱, 饮食自倍, 则脾胃之气既伤, 而元气亦不能充, 而诸痛之

所由生也”；脾气虚则功能失常, 出现脏腑虚损, 津液失常, 如《灵枢》^[7]“脾气虚则四支不用, 五藏不安, 实则腹胀, 经溲不利”。脾气虚作为中医症候的重要对象研究, 其病机主要为脾失健运、脾不升清、脾失统摄等, 导致水谷精微运化失常、气血化生不足及精微输布失常等问题, 临床主要表现为不欲食或纳少, 腹胀, 食后胀甚, 便溏, 神疲乏力, 少气懒言, 肢体倦怠, 或浮肿, 或消瘦, 或肥胖, 面色萎黄, 舌淡苔白, 脉缓或弱等虚弱症状。临床疾病多伴有脾气虚症状表现, 加强对脾气虚现代机制的探讨, 有助于明确脾气虚的发病机理, 辅助疾病诊治。

2 脾气虚与消化系统

脾主运化是脾最主要的生理功能, 是后天生命活动的基础, 生命活动所需的营养物质均来自脾胃运化水谷所化生的精微物质, 如《医学入门》^[6]“脾气壮则能消磨水谷, 以荣养四脏”; 中医学认为脾胃为“后天之本”、“气血生化之源”, 因此, 脾气虚最根本的本质为饮食物的消化吸收障碍, 主要体现在消化吸收功能紊乱。

2.1 脾气虚与消化道 胃肠激素是一类由胃肠及胰腺的内分泌细胞和旁分泌细胞分泌、由胃肠壁的神经末梢所释放的一组小分子高效能生物活性物质。其中促使胃肠平滑肌兴奋的胃肠激素主要有胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL), 使其抑制的胃肠激素主要有生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等^[11]。田茸等^[12]发现脾气虚证模型大鼠肠管收缩不规律、幅度小、力度轻, 小肠组织和血清中GAS和MTL降低, SS和VIP升高, 脾气虚可能导致胃肠激素紊乱从而导致消化功能下降, 出现有食少、纳呆、食欲减退、泄泻或便秘等消化系统表现。李静儒等^[13]也发现脾气虚大鼠胃窦VIP含量显著升高, VIP的mRNA表达水平显著升高, 可能是导致胃肠道运动功能降低, 食量显著减少的机制之一。郑小伟、施旭光等^[14,15]发现脾气虚模型组GAS水平、GAS mRNA表达下降, 经用益气健脾类方药治疗后, 胃窦GAS mRNA表达增强, GAS回升, 脾气虚症状逐渐减轻。

修宗昌等^[16]发现脾气虚大鼠小肠VIP含量降低, 平滑肌张力增强, 导致小肠收缩力增强, 推动性肠蠕动加快, 吸收障碍, 见脘腹胀满、大便溏泄、食少纳呆、消瘦乏力等。碳水化合物大部分在小肠上皮被分解为单糖, 通过小肠上皮吸收转运进入血循环, 从而提供机体的绝大部分能量, 这一过程需要依赖一种葡萄糖转运体(glucose transport, GLUT)来完成, GLUTs家族(GLUT1-GLUT5)是细胞葡萄糖转运的主要载体, 研究发现脾气虚组大鼠下丘脑葡萄糖转运体(GLUT)1、GLUT3

mRNA表达水平及其蛋白表达水平降低, 大鼠空肠组织GLUT5 mRNA及其蛋白表达水平均降低^[17,18], 因此推测, 脾气虚时小肠对葡萄糖的消化吸收减少, 从而导致机体糖代谢紊乱。综上, 脾气虚会导致胃肠激素紊乱, 胃肠运动失常, 引起胃肠吸收功能障碍、机体能量代谢通路紊乱。

2.2 脾气虚与消化腺 李庆明等^[19]发现脾气虚患者胃蛋白酶储备不足、G细胞分泌能力差, 分泌功能下降、餐后血清GAS分泌减少, 胃黏膜超氧化物歧化酶含量升高。慢性非萎缩性胃炎及重症肌无力脾气虚患者唾液淀粉酶(salivary amylase, sAA)活性均显著低于健康人, 且sAA比值与脘腹胀满、食后腹胀、疼痛性质及脘腹疼痛呈正相关^[20]。施旭光等^[21,22]发现脾气虚大鼠肝组织葡萄糖激酶活力、胃黏膜H⁺, K⁺-ATPase升高、血清淀粉酶、血清乳酸脱氢酶降低, 糖代谢酶活性紊乱, 葡萄糖生成减少。基于中医脾胰同源的理论认为脾的散精作用包含胰腺的生理功能, 胰脏内分泌细胞所分泌的激素属于脾气散“精”的物质基础, “脾气散精”是津液代谢中的重要生理环节、血糖波动异常是津液代谢失常的外在表现, “脾气散精”障碍是糖尿病的关键病机^[23]。脾气亏虚, 运化失常, 枢机不利, 津液代谢失常, 机体组织对糖的吸收利用障碍导致糖尿病的发生, 因此, 脾气虚弱是糖尿病的基本病机之一。研究发现脾气虚大鼠胰岛素介体活性降低, 胰岛素在周围组织摄取和清除葡萄糖的作用降低, 脾气虚证显著影响并加重2型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗^[24]。因此, 脾气虚影响消化腺的分泌功能来调节机体代谢, 导致代谢紊乱。(见图1)。

3 脾气虚与免疫系统

“四季脾旺不受邪”, 提出脾气健旺是避免外邪入侵的关键。气具有温煦、气化、固摄、防御等作用, 当机体气不足时就会导致脏腑组织功能低下或衰退, 抗病能力下降, 气虚则防御固摄能力低下, 与现代免疫功能低下有着相似之处^[25]。因此, 脾气虚时卫气化生减少, 气的防御固摄能力低下, 卫外不固, 脾气虚损通常伴有免疫功能低下的表现。

3.1 脾气虚与免疫器官 胸腺是一种初级淋巴器官, 对协调适应性免疫反应的T淋巴细胞的发育至关重要; 脾脏是体内最大的次级淋巴器官, 具有广泛的免疫功能, 对机体的免疫功能起重要的调节作用, 若胸腺、脾脏的功能受到影响, 则机体的免疫功能也会受到影响。研究发现脾气虚大鼠脾脏质量、胸腺质量、胸腺指数、脾脏指数均显著降低, 淋巴细胞数量减少, 脾脏萎缩、病变严重, 脾脏组织形态及淋巴细胞破坏, 提示脾气虚模型组大鼠免疫功能受损, 免疫力降低^[26-28]。肠道不仅是消化吸收

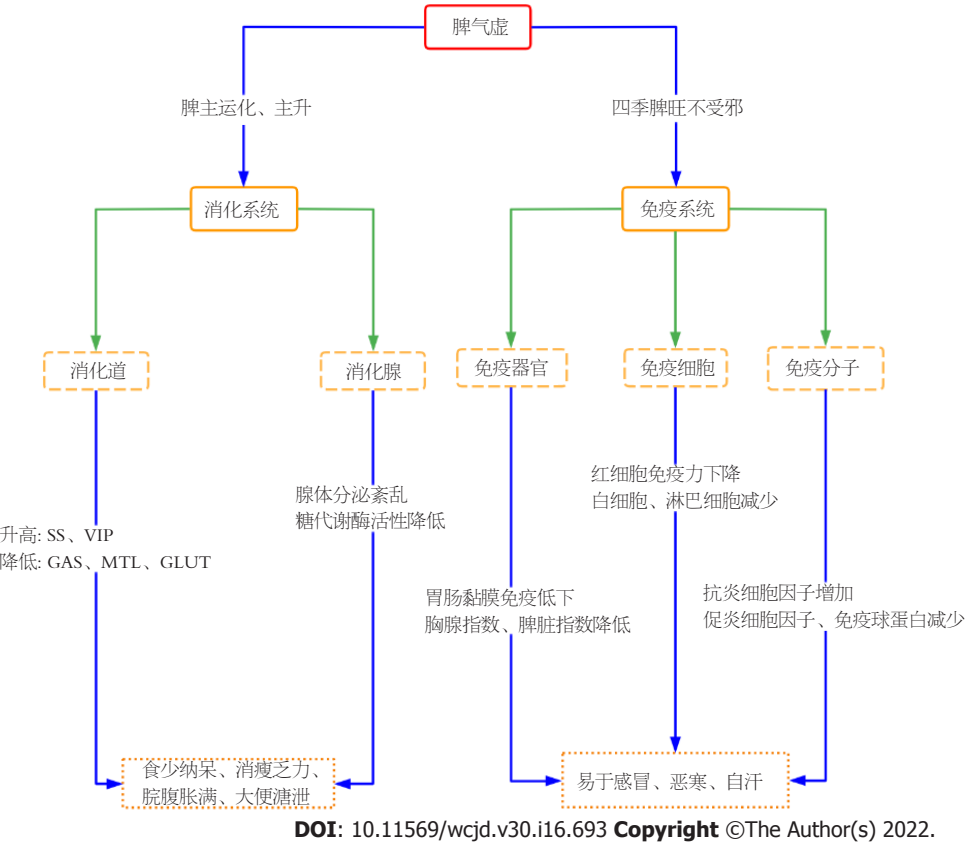


图 1 脾气虚对消化系统、免疫系统的影响. SS: 生长抑素; VIP: VIP: 血管活性肠肽; GAS: 胃泌素胃泌素; MTL: MTL: 胃动素; GLUT: 葡萄糖转运体.

的重要场所, 同时也是机体防御外界病原入侵的重要免疫器官, 肠道黏膜免疫系统在免疫防御方面发挥了重要作用, 研究发现脾气虚大鼠胃肠黏膜免疫功能低下^[29]. 综上, 脾气虚免疫低下可能与胸腺、脾、肠相关淋巴组织结构异常, 从而导致免疫功能低下.

3.2 脾气虚与免疫细胞 免疫细胞包括淋巴细胞、固有免疫细胞、各种吞噬细胞、骨髓红细胞和白细胞等, 淋巴细胞是免疫系统的基本成分, 主要是T淋巴细胞, T淋巴细胞源于骨髓, 在胸腺中分化、发育成熟后, 通过淋巴和血液循环而分布到全身的免疫器官和组织中发挥免疫功能. 研究发现T淋巴细胞亚群数目与比值参与了脾气虚亚健康状态大鼠的生理变化过程^[30], 脾气虚大鼠白细胞计数、淋巴细胞数、淋巴细胞百分比均降低^[31-33], 脾气虚可能导致免疫细胞减少, 引发免疫功能低下. 罗云坚等发现^[34]脾气虚证慢性胃炎与溃疡性结肠炎患者外周血白细胞中CD9, CD164等基因表达下调, 脾气虚证患者有免疫相关基因组学表达异常. 因此推测, 脾虚时机体免疫功能紊乱, 细胞免疫低下. 此外, 红细胞(red blood cell)C3b受体花环率活性最能反映红细胞免疫功能状态, 研究发现脾气虚大鼠RBC C3b降低, 慢性阻塞性肺疾病脾气虚证患者红细胞免疫指标C3b受体花环率、红细胞

免疫复合物受体花环率下降^[35,36], 说明脾气虚可能导致红细胞免疫力下降. 综上, 脾气虚会导致免疫细胞功能低下, 从而导致机体免疫功能下降.

3.3 脾气虚与免疫分子 细胞因子由活化的免疫细胞及某些组织细胞分泌的一类具有多种生物学活性的小分子蛋白质, 包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)、白细胞介素(interleukins, IL)、淋巴因子、单核因子、干扰素(interferons, IFN)和转化生长因子(transforming growth factors, TGF)等, 其中IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 、IFN等促进炎症反应, 为促炎细胞因子, 而IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-13、TGF β 等为抗炎细胞因子^[37]. 研究发现^[26,27,31], 脾气虚与小肠黏膜能量代谢功能相关酶活性和细胞因子免疫应答平衡紊乱相关, 脾气虚大鼠IL-2、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 等促炎因子水平明显增高, 而IL-4、IL-10等抗炎因子水平明显降低. 李成等^[28]发现脾气虚犬小肠分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, SIgA)蛋白阳性表达水平、小肠各段免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)-A、IgG、IgM mRNA、血清中IFN- γ 、IL-2 水平均降低, 血清IL-4、IL-6 水平显著升高. 徐文等^[32]发现脾气虚质大鼠IgA、IgG、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine

monophosphate, cGMP)均明显下降, IL-1 β 、TNF- α 增加, 炎症反应加重。邹明等^[33]发现脾气虚大鼠IgA、IgG、cGMP水平显著降低, IL-1 β 和TNF- α 水平均显著升高。综上, 脾气虚大鼠免疫功能低下, 可能与免疫相分子分泌紊乱相关。(图1)。

4 脾气虚与血液循环系统

中医脾能够生成、运行血液; 中焦脾胃功能正常, 能运化水谷精微上输心肺, 奉心化赤为血, 如《灵枢》^[7]曰: “中焦受气取汁, 变化而赤, 是谓血”; 脾气固摄功能正常, 能使血液运行于脉道内, 如《血证论》^[38]曰: “脾统血, 血之运行上下, 全赖乎脾”、“运血者, 气也”。若脾气亏虚, 则血液生成、运行障碍。

4.1 脾气虚与血液生成 气与血都源自水谷精微, 气虚与血虚密切相关。贫血症是血红蛋白低于正常的一类疾病, 临床多种疾病可出现贫血症, 贫血症多伴有气虚症状, 气能生血, 临床补气中药对贫血有很好疗效, 而单用补血药则疗效一般^[39], 气血同源, 气能生血, 气虚运化失常, 常伴有血液生成减少, 表现为血虚症状。徐文等^[40]发现脾气虚质大鼠TNF- α 、IL-1 β 明显高于对照组, 表明机体处于炎症状态, 而炎症细胞因子的过高表达会影响红细胞生成, 通过抑制红细胞成熟、铁代谢受损以及抑制促红细胞生成素的产生或反应及增加细胞凋亡等损害红细胞的存活, 导致未成熟红细胞过早的进入血液循环。现代医学认为^[25]红细胞是人体内携带氧气的重要物质, 红细胞和血红蛋白下降会影响人体气体交换, 出现气短、倦怠、易于感冒、恶寒、自汗等类似于气虚的症状, 脾气虚可能引起红细胞、血红蛋白减少而见气虚症状。林贺等^[41]研究发现脾气虚大鼠红细胞、血红蛋白减少, 脾气虚引起脾主生血不足, 导致机体失于濡养而致气短乏力等症状。卜油酰基甘油磷酸胆碱是一种溶血磷脂, 溶血磷脂是一类具有较强表面活性的磷脂, 能使红细胞及其他细胞膜破裂, 引起溶血或细胞坏死, 而溃疡性结肠炎脾气虚证患者血清中卜油酰基甘油磷酸胆碱、溶血磷脂丰度升高, 脾气虚可能导致红细胞损伤, 可能与“脾主生血”相关^[42]。研究发现不同类型脾气虚小鼠的红细胞计数、血红蛋白含量、红细胞比容、平均红细胞体积、平均红细胞浓度、红细胞分布宽度具有不同程度的降低^[43]。综上所述, 气能生血, 脾气虚导致血液生成减少或红细胞破坏过多, 与炎症因子、溶血磷脂升高等因素相关, 从而导致机体红细胞分布宽度改变、红细胞减少等。

4.2 脾气虚与血液运行 气为血之帅, 血为气之母, 气能行血, 血能载气, 气血相互依存。血液的生成与运行需要气的温煦、推动功能, 因此气虚会导致血液循环障碍。

脾气虚会导致水液、血液、食物运化失常, 从而形成病理产物痰瘀, 痰瘀进一步胶结在血管壁形成动脉粥样硬化, 益气健脾类药物对动脉粥样硬化有显著疗效, 因此脾气虚生痰瘀、痰瘀互结导致动脉粥样硬化, 从而影响血液的正常运行^[44]。乔海峰等^[45]发现脾气虚大鼠胰腺、胃、小肠和肠系膜血流量均显著减少, 血清血栓素A2和血清血栓素A2/前列环素I2比值也明显下降, 因此, 脾气虚会导致气的推动减弱、温煦功能降低, 导致血液瘀滞, 瘀血不去, 新血不生, 进一步导致血液生成减少, 同时气虚推动减弱导致血流量减少, 从而导致机体器官供血不足, 引起消化、吸收障碍。综上, 脾气虚血液运行障碍, 导致血液流变异常。(见图2)。

5 脾气虚与运动系统

营气由脾胃所运化, 是水谷精微的精华部分所化, 中焦脾胃生成营气以充养肌肉、温煦四肢, 《四圣心源》^[46]曰: “肌肉者, 脾土之所生也, 脾气盛则肌肉丰满而充实”。《类经》^[47]曰: “脾主运化水谷以长肌肉, 五脏六腑皆赖其养”, 脾胃运化水谷, 营养肌肉及脏腑, 因此脾胃之气充足, 则肌肉满盛; 若脾气产生的精气不足, 则四肢肌肉萎软无力。

5.1 脾气虚与肌肉 研究发现^[48,49]脾气虚大鼠股四头肌三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)下降; 微管相关蛋白1轻链3B蛋白表达增加、选择性自噬接头蛋白表达减少; 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、类似自噬激活激酶1(uncoordinated like autophagy activating kinase 1, ULK1)升高, “脾气虚四肢不用”可能与AMPK/ULK1途径激活所致的线粒体自噬水平降低有关, 脾气虚时股四头肌线粒体损伤, 异常线粒体无法及时清除从而诱导细胞凋亡。宋飞飞等发现^[50,51]ATP、MMP、PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase protein 1, PINK1)、帕金森蛋白(Parkin)、LC3-II表达均明显下降, ATP和超氧化物歧化酶水平下降, 反应性氧簇水平升高, MMP下降可激活PINK1/Parkin通路而启动线粒体自噬, 超氧化物歧化酶及反应性氧簇与氧化应激相关, 脾气虚时股四头肌线粒体内出现了氧化应激, 相关蛋白可能因此受损。因此, 脾气虚股四头肌线粒体损伤可能与PINK1/Parkin通路激活有关。成映霞等发现^[52,53]脾气虚大鼠骨骼肌组织钙调蛋白(calmodulin, CaM)信号通路中CaM、钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)基因低水平表达, 在CaM细胞信号通路中, CaM可与游离钙离子可逆性结合, 并激活CaM依赖的蛋白激酶-CaMK II, 还能调节肌肉收缩和舒张、神经递质的合成与释

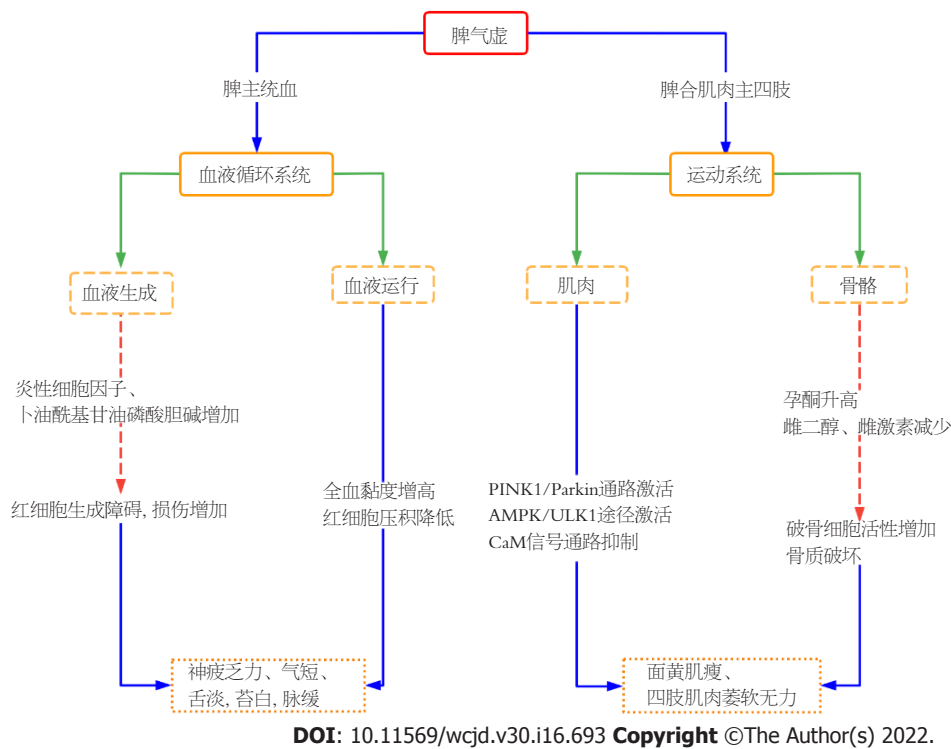


图 2 脾气虚对血液循环系统、运动系统的影响。PINK1/Parkin: PTEN诱导激酶/帕金森蛋白; AMPK/ULK1: 腺苷酸活化蛋白激酶/类似自噬激活激酶1; CaM: 钙调蛋白。

放、调节糖代谢等。因此,脾气虚肌肉无力可能与CaM信号通路相关。综上,脾气虚会导致线粒体结构异常,通过影响线粒体自噬系统,诱导细胞凋亡,从而导致结构损伤、肌肉能量减少,引起肌无力,还能通过信号通路来调节蛋白表达从而导致肌无力。

5.2 脾气虚与骨骼 “脾合肌肉主四肢”,四肢运动与骨骼结构密不可分,脾运化水谷滋养全身,骨骼康健则运动灵活。骨质疏松症以脾虚为本,多发生于女性,与女性闭经有密切关系;脾失健运,则气血生化乏源,气血亏虚、营血不足,从而导致任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,加速月经的闭止和骨质疏松症的发生^[54]。脾气虚时,雌二醇分泌减少、雌激素受体减少,孕酮升高,由于雌二醇和雌激素受体的水平下降,影响下丘脑神经递质分泌,从而对下丘脑-垂体-性腺轴产生抑制,导致了子宫的萎缩^[55];脾气虚证可导致大鼠血清雌二醇、血清睾酮、性激素水平下降^[56],而骨质疏松症的发生与年龄相关,绝经女性雌激素水平低下,雌激素缺乏通过增加破骨细胞再吸收活性而不相应增加成骨细胞活性来损害正常循环,因此再吸收的骨量大于沉积的量,导致骨的净损失,骨质疏松发病率升高^[57]。综上,脾气虚是骨质疏松症的重要病机,脾气虚时会引起性激素分泌紊乱从而导致骨质破坏。(图2)。

6 思考

脾为气血生化之源,能够化生水谷精微以濡养全身,对于人体生长发育至关重要。现代医学消化系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统等疾病都存在脾气虚损的情况,可见脾气虚证的证候表现,临床辨证分型具有脾气虚证辨证类型。近现代以来,随着医药科技的不断进步及中医药研究的不断深入,现代医学对于脾气虚证的研究更加深入,对脾气虚的机理进一步明确,各学者们基于中医传统理论与现代科学技术深入探索了脾气虚证的本质,目前对脾气虚证的研究已从消化吸收障碍、胃肠运动障碍、免疫功能低下、四肢无力等宏观表现逐渐过渡到胃肠激素、免疫因子、信号通路等微观指标,这为中医的微观辨证提供了依据。现代研究发现,中医学脾气虚证的证候表现与现代医学中物质与能量代谢、内分泌、组织结构等相关,病因复杂,中医药在治疗此类疾病多以益气健脾为主。本文对脾气虚证与消化系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统的关系进行综述,深入探讨了脾气虚证的中医本质,为现代中医证型的规范化研究提供了一种思路。此外,深入了解脾气虚的本质,了解疾病的发病机制,有助于临床靶向治疗,提高中医药的有效性、科学性,为中医药全球化、科学化发展奠定了丰厚的研究基础。

7 参考文献

- 任健主编. 中医诊断学. 济南: 山东科学技术出版社 2020; 157
- 汪永峰, 杨丽霞, 康开勋, 徐晓艳. 基于现代医学理论剖析中医脾的解剖位置及脏腑功能. 中医研究 2016; 29: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2016.02.01]
- 南梦蝶, 程诺, 贺倩, 刘远欧, 刘玥芸. 脾气虚证与神经内分泌相关的生化指标的关联性研究概述. 环球中医药 2020; 13: 930-937 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2020.05.043]
- 高希言, 朱平生, 田力主编. 中医大辞典. 太原: 山西科学技术出版社 2017; 1069-1070
- 王庆其, 陈晓主编. 实用内经词句辞典(修订版). 上海: 上海科学技术出版社 2017; 200-378
- 李挺(明). 医学入门. 南昌: 江西科学技术出版社 1988; 135
- 张玉萍主编; 包来发等注. 黄帝内经·灵枢. 福州: 福建科学技术出版社 2012; 65-125
- 王冰(唐)撰注; 鲁兆麟主校. 黄帝内经·素问. 沈阳: 辽宁科学技术出版社 1997; 40
- 钟森杰, 李静, 李琳, 黄淑敏, 杨梦, 邱宏, 程彬, 胡志希. 脾气虚证的诊断标准及客观化研究述评. 时珍国医国药 2021; 32: 421-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.02.51]
- 程传浩. 脾胃论白话解. 郑州: 河南科学技术出版社 2019; 5
- 王欢. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系. 医学综述 2013; 19: 2735-2738 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.15.016]
- 田革, 巩子汉, 杨晓轶, 朱立鸣, 段永强, 成映霞, 杜娟, 李兰珍, 王燕. 脾气虚证大鼠脑肠肽动态变化及四君子汤干预效应研究. 中国中医药信息杂志 2015; 22: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2015.09.019]
- 李静儒, 王艳杰, 何涛, 赵丹玉, 丛培玮, 冯晓帆, 崔勇, 郭隽馥, 王德山. 脾气虚模型大鼠胃窦血管活性肠肽表达变化及四君子丸对其的影响. 时珍国医国药 2016; 27: 757-758 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2016.03.092]
- 郑小伟, 包素珍, 王颖, 宋红. 实验性脾气虚大鼠血清胃泌素、胃窦G细胞的变化及黄芪建中汤的干预. 浙江中医药大学学报 2009; 33: 665-667 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2009.05.031]
- 施旭光, 王闾予, 翟理祥, 邓淙友, 吴美音. 补中益气汤配伍对脾气虚大鼠胃泌素及其基因表达的影响. 中药新药与临床药理 2012; 23: 609-612 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2012.06.004]
- 修宗昌, 陈群, 尚文璠. 脾气虚证小肠运动异常的VIP/NO信号转导机制初探. 上海中医药杂志 2006; 40: 55-56 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2006.02.025]
- 尚冰, 丛培玮, 王艳杰, 赵丹玉, 冯晓帆, 张林. 脾气虚和脾阳虚模型大鼠空肠组织葡萄糖转运体5表达水平变化的实验研究. 中国全科医学 2016; 19: 332-336 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.03.019]
- 丛培玮, 尚冰, 王艳杰, 赵丹玉, 张林, 王德山. 脾气虚和脾阳虚模型大鼠脑肠肽与下丘脑葡萄糖转运体1及葡萄糖转运体3表达水平变化的实验研究. 中国全科医学 2016; 19: 2201-2205 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.18.018]
- 李庆明, 吴义芳, 吴金浪, 陈卫, 王连源, 罗汉川, 黄启辉, 邓宇飞. 脾气虚证壁细胞线粒体, G细胞分泌颗粒与血清胃泌素, 胃粘膜SOD、MDA的变化. 中山医科大学学报 1995; 16: 45-48
- 谢海媚, 梁裕琪, 黄也, 杨龙, 王丽辉, 邱向红, 陶双友, 林传权. 慢性非萎缩性胃炎及重症肌无力脾气虚证患者唾液淀粉酶活性比值上升的影响因素研究. 中华中医药杂志 2021; 36: 3648-3652
- 施旭光, 曾元桂, 林荣锋, 吴美音, 黄曼婷. 补中益气汤不同黄芪药量对脾气虚大鼠糖代谢酶的影响. 中医药信息 2014; 31: 23-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2406.2014.05.008]
- 黄娟, 施家希, 刘海涛, 黄张杰, 吴美音, 施旭光. 补中益气汤不同配伍对脾虚大鼠血清淀粉酶、H⁺, K⁺-ATPase及糖代谢酶活性的影响. 中药材 2017; 40: 2191-2194 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.09.043]
- 富晓旭, 刘桢, 高泓, 谢红艳, 钟文, 谢春光. “脾气散精”环节在机体糖调节中发挥核心作用的理论探讨. 中国中医基础医学杂志 2021; 27: 398-399+426 [DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.03.010]
- 朱章志, 黄从强, 何敏. 健脾益气中药对脾气虚证2型糖尿病大鼠胰岛素介体的影响. 中药新药与临床药理 2004; 15: 107-109 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2004.02.011]
- 张少崇, 李灿东, 黄守清. 气虚、血虚与红细胞、血红蛋白值相关性研究. 甘肃中医学院学报 2006; 23: 21-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8450.2006.05.009]
- 牛江涛, 曹瑞, 司昕蕾, 边甜甜, 辛二旦, 张爱霞, 李越峰. 红芪与炙红芪对脾气虚大鼠免疫功能的干预作用. 中国医院药学杂志 2020; 40: 265-268+343 [DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.03.05]
- 张育贵, 张淑娟, 牛江涛, 司昕蕾, 边甜甜, 吴红伟, 李东辉, 李越峰. 炙黄芪和炙红芪干预脾气虚大鼠的药效比较研究. 中国中药杂志 2021; 46: 5641-5649 [DOI: 10.19540/j.cnki.jcmm.20210310.301]
- 李成, 贺濛初, 舒迎霜, 何娉婷, 冯士彬, 李玉, 王希春, 吴金节. 加味四君子汤对脾气虚犬血清细胞因子水平、肠道免疫球蛋白水平以及脾脏组织形态及功能的影响. 甘肃农业大学学报 2019; 54: 17-25 [DOI: 10.13432/j.cnki.jgsau.2019.02.003]
- 张楠, 贾波, 祝捷, 罗云波, 贺晓芳, 刘兴隆, 彭鹏, 彭成. 白术茯苓汤提取分离组分对脾气虚大鼠血浆胃肠激素及肠道局部免疫功能的影响. 中国医药导报 2009; 6: 17-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2009.29.008]
- 王坤芳, 冯玉华, 梁志刚, 杨育同. 脾气虚型亚健康状态大鼠的细胞免疫功能. 山西中医学院学报 2015; 16: 25-26, 29 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2015.02.012]
- 刘兴隆, 贾波, 闫华, 祝捷, 张丰华, 彭鹏, 姜岑, 林薇, 莫书容, 李晓红, 岳美颖, 钟强. 基于肠“神经-免疫”网络的白术茯苓汤不同配比干预脾气虚型克罗恩病机制研究的探讨. 世界科学技术-中医药现代化 2014; 16: 2060-2064 [DOI: 10.11842/wst.2014.09.038]
- 徐文, 高丕明, 虞亚明, 罗小兵, 黄玉霞, 李闻涛, 郭莉, 邹明. 脾气虚质大鼠模型免疫学指标研究. 中国血液流变学杂志 2018; 28: 135-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2018.02.003]
- 邹明, 高丕明, 虞亚明, 罗小兵, 张红梅, 刘小莉, 张静, 李闻涛, 郭莉. 不同强度运动训练对脾气虚质大鼠免疫学指标的影响研究. 中国医学前沿杂志(电子版) 2019; 11: 50-55 [DOI: 10.12037/YXQY.2019.03-09]
- 罗云坚, 修宗昌, 黄德平, 周丹, 林莉. 脾气虚证免疫相关基因组学机制初探. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 311-314 [DOI: 10.3321/j.issn.1003-5370.2005.04.006]
- 林立佳. 小西洋参汤治疗脾气虚证的实验研究. 中国中医基础医学杂志 2004; 10: 22-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2004.12.009]
- 陈志斌, 刘中友, 连林辉, 陈比特, 陈国通. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型与红细胞免疫功能的相关性. 福建中医药大学学报 2012; 22: 1-3 [DOI: 10.13261/j.cnki.jfutcm.002592]
- Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. Adv Sci (Weinh) 2021; 8: e2004433 [PMID: 34114369 DOI: 10.1002/advs.202004433]
- 彭勃. 血证论. 上海: 第二军医大学出版社 2005; 18
- 薛海滨. 贫血当从气虚论治浅析. 陕西中医 2012; 33: 1102-1103 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2012.08.102]
- 徐文, 邹明, 高丕明, 张红梅, 刘小莉, 张静, 郭莉, 虞亚明. 红细胞分布宽度对气虚质大鼠辅助诊断的评价. 实用医院临床杂志 2020; 17: 105-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.02.032]
- 林贺, 皮子凤, 门丽慧, 陈维佳, 刘志强, 刘忠英. 非靶向代谢组学用于藜芦妨害人参治疗脾气虚的机制研究. 分析化学 2016; 44: 1755-1762 [DOI: 10.11895/j.issn.0253-3820.160224]
- 连紫宇, 朱磊, 刘亚军, 胡静怡, 程成, 沈洪. 溃疡性结肠炎脾气虚证患者代谢特征研究. 南京中医药大学学报 2021; 37: 830-836 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0830]
- 李锦灵, 梁一彪, 梁丽萍, 罗琳, 王晖. 不同大鼠脾气虚证模型对血常规指标的影响. 广东药科大学学报 2017; 33: 217-220 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2017022003]
- 李金双, 刘子怡, 郭宇鹏, 侯美琪, 朱爱松. 基于水血食论脾气虚是动脉粥样硬化的始动因素. 云南中医中药杂志 2020; 41: 100-102 [DOI: 10.16254/j.cnki.53-1120/r.2020.03.030]
- 乔海峰, 刘文俊, 刘旭东, 王凌志, 刘慧慧, 王德山, 单德红. 脾气虚大鼠主要消化吸收结构表面血流量及血清TXA₂/PGI₂

- 比值的研究. 中国医学创新 2017; 14: 45-48 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.05.011]
- 46 黄元御(清). 四圣心源. 北京: 中国医药科技出版社 2020; 5
- 47 张景岳(明). 类经. 太原: 山西科学技术出版社 2013; 95
- 48 刘文俊, 李振钰, 许欣竹, 冷雪, 陈文娜, 穆靖洲, 单德红. 脾气虚证大鼠股四头肌线粒体自噬水平及AMPK/ULK1途径变化的研究. 北京中医药大学学报 2019; 42: 760-765 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.09.010]
- 49 段志国, 许欣竹, 谢鑫, 刘文俊, 陈靖, 柴纪严, 吴成举, 单德红. 四君子汤对脾气虚证模型大鼠股四头肌线粒体自噬和细胞凋亡水平的影响. 世界科学技术-中医药现代化 2020; 22: 3900-3905 [DOI: 10.11842/wst.20200108009]
- 50 宋飞飞, 范英丽, 刘慧慧, 刘旭东, 于化新, 单德红. 脾气虚大鼠股四头肌细胞线粒体动力学和自噬相关蛋白表达的研究. 时珍国医国药 2021; 32: 2046-2048 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.08.76]
- 51 宋飞飞, 范英丽, 刘文俊, 马丹, 王路, 单德红. 脾气虚大鼠股四头肌线粒体蛋白质的研究. 中华中医药学刊 2019; 37: 915-918 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.04.034]
- 52 成映霞, 段云燕, 段永强, 程卫东, 杨晓轶, 杜娟, 刘靛, 朱立鸣, 梁玉杰, 安耀荣, 高建德, 田茸. 脾气虚大鼠骨骼肌组织钙调蛋白信号通路中CaM及CaMK II 基因表达变化. 中国老年学杂志 2015; 35: 3489-3492 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.001]
- 53 成映霞, 段永强, 梁玉杰, 杨晓轶, 杜娟, 刘靛, 程卫东, 朱立鸣, 安耀荣, 高建德. 脾气虚大鼠肝组织三磷酸腺苷酶活性和CaMK II 通路CaM、CaMK II 蛋白表达的变化. 中国实验动物学报 2015; 23: 40-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.01.008]
- 54 盛彤, 谢培凤, 王新祥, 郭翔宇, 商学征, 关蕊, 周晖, 易文明, 张涛静. 骨质疏松症中医脾虚病机认识的现代医学基础. 中国骨质疏松杂志 2013; 19: 509-513 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2013.05.019]
- 55 陈家旭, 陈易新, 李绍良, 瞿德斌, 徐洪雁, 唐已婷, 赵歆, 刘晓兰, 康纯洁, 刘燕. 健脾益气止血方对脾气虚大鼠血清E2、P及下丘脑、子宫ER、PR的影响. 北京中医药大学学报 2002; 25: 17-20 [DOI: 10.3321/j.issn.1006-2157.2002.04.007]
- 56 林立佳, 肖承宗. 脾气虚证对性激素影响的实验研究. 四川中医 2005; 23: 21-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3649.2005.06.012]
- 57 Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 142: 155-170 [PMID: 24176761 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008]

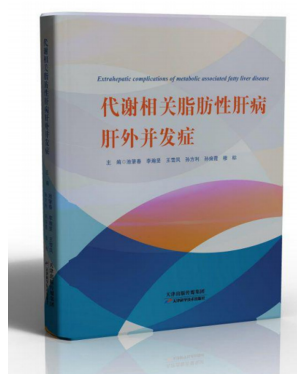
科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。

NLRC5基因多态性与胃癌易感性的关系

倪栋琼, 谭惠城, 张欣怡, 邵欢, 黄宣

倪栋琼, 绍兴文理学院附属医院 浙江省绍兴市 312000

谭惠城, 张欣怡, 邵欢, 黄宣, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江省杭州市 310006

倪栋琼, 住院医师, 研究方向为消化道恶性肿瘤的发病机制与治疗.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81673745; 浙江省医药卫生科技计划, No. 2020RC025.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由倪栋琼完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理由张欣怡、邵欢完成; 免疫电泳分析和基因分型由谭惠城完成; 课题设计、文章修改和审阅由黄宣完成.

通讯作者: 黄宣, 博士, 教授, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. huangxuan1976@163.com

收稿日期: 2022-05-20

修回日期: 2022-06-23

接受日期: 2022-08-18

在线出版日期: 2022-08-28

Relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and gastric cancer susceptibility

Dong-Qiong Ni, Hui-Cheng Tan, Xin-Yi Zhang, Huan Shao, Xuan Huang

Dong-Qiong Ni, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Hui-Cheng Tan, Xin-Yi Zhang, Huan Shao, Xuan Huang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673745; Zhejiang Medical and Health Science and Technology Project, No. 2020RC025.

Corresponding author: Xuan Huang, PhD, Doctor, Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. huangxuan1976@163.com

Received: 2022-05-20

Revised: 2022-06-23

Accepted: 2022-08-18

Published online: 2022-08-28

Abstract BACKGROUND

The NF- κ B signaling pathway exerts a synergistic effect on gastric carcinogenesis. *NLRC5* is an upstream regulator of the NF- κ B signaling pathway, which is closely related to gastric carcinogenesis. Since *NLRC5* expression is different among gastric cancer patients, we speculated that it might be related to *NLRC5* gene polymorphisms. We explored the associations between *NLRC5* gene polymorphism and gastric carcinogenesis through gene sequencing.

AIM

To investigate the associations of the *NLRC5* rs56315364 and rs289726 gene polymorphisms with gastric cancer susceptibility and prognosis.

METHODS

A total of 75 gastric cancer patients and 59 healthy volunteers (age- and sex-matched) were enrolled in the study from September 2014 to October 2016. The *NLRC5* rs56315364 and rs289726 genotypes were determined by first-generation sequencing of PCR products. Sequencing products were analyzed using MegAlign and Chromas 2.4.3 software. Differences in *NLRC5* gene polymorphisms between patients with gastric cancer and healthy volunteers were identified to investigate the relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and the prognosis of gastric cancer.

RESULTS

The *NLRC5* rs56315364 CC genotype increased the risk of gastric cancer [odds ratio (OR) = 7.06, 95% confidence interval (CI): 2.81-17.72], as did the rs289726 TC and CC

genotypes (OR = 11.04, 95%CI: 4.29-28.43; OR = 4.77, 95%CI: 1.57-14.48, respectively). There was no significant difference in the genotype frequency of *NLRC5* rs56315364 and rs289726 between the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-negative group and the *H. pylori*-positive group ($P > 0.05$). Survival analysis showed that the *NLRC5* rs289726 genotype was correlated with the prognosis of gastric cancer ($P < 0.05$), and the *NLRC5* rs289726 CC genotype was associated with the worst prognosis. Multivariate Cox regression analysis showed that age and tumor-node-metastasis (TNM) stage were correlated with the prognosis of gastric cancer patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The *NLRC5* rs56315364 CC and rs289726 TC genotypes significantly increase the risk of gastric cancer. Older age and higher TNM stage are associated with the worse prognosis of patients with gastric cancer. The prognosis of gastric cancer patients with *NLRC5* rs289726 CC genotype is the worst.

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

Key Words: *NLRC5*; Gene polymorphism; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Prognosis

Citation: Ni DQ, Tan HC, Zhang XY, Shao H, Huang X. Relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and gastric cancer susceptibility. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(16): 701-709

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/701.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.701>

摘要

背景

NF- κ B信号通路对胃癌的发生起协同作用, 而*NLRC5*作为其上游因子, 与胃癌的发生密切相关。但是*NLRC5*在不同胃癌患者中的表达不同, 可能与*NLRC5*基因多态性有关, 我们通过基因测序来研究*NLRC5*基因多态性与胃癌的关系。

目的

探讨*NLRC5*基因多态性与胃癌易感性及胃癌患者预后的关系。

方法

选用2014-09/2016-10浙江中医药大学附属第一医院胃癌患者75例和同期健康人群59例(年龄和性别匹配)作为研究对象, 采用PCR产物一代测序法检测*NLRC5*rs56315364和rs289726基因型, 测序产物采用MegAlign和Chromas 2.4.3软件进行分析, 比较胃癌患者和健康人群*NLRC5*基因多态性与胃癌患者预后的关系。

结果

*NLRC5*rs56315364 CC基因型增加胃癌发病风险(OR = 7.06, 95%CI: 2.81-17.72), rs289726TC、CC基因型增加胃癌发病风险(OR = 11.04, 95%CI: 4.29-28.43; OR = 4.77, 95%CI = 1.57-14.48), 且幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阴性和阳性组间无显著差异($P > 0.05$)。生存分析结果显示*NLRC5*rs289726基因型与胃癌预后有关($P < 0.05$), 且CC基因型的胃癌患者预后最差。COX多因素回归分析发现年龄和TNM分期与胃癌患者预后显著相关($P < 0.05$)。

结论

*NLRC5*rs56315364CC基因型和*NLRC5*rs289726TC基因型增加胃癌的发病风险。年龄越大、TNM分期越高, 胃癌患者预后越差, *NLRC5* rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差。

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

关键词: *NLRC5*; 基因多态性; 胃癌; 幽门螺杆菌; 预后

核心提要: *NLRC5*通过参与调控NF- κ B信号通路, 与胃癌的发生密切相关, 其机制尚不明确。不同胃癌患者中*NLRC5*表达不同, 其基因多态性与胃癌和幽门螺杆菌相关胃癌的易感性及患者预后密切相关。

文献来源: 倪栋琼, 谭惠城, 张欣怡, 邵欢, 黄宣. *NLRC5*基因多态性与胃癌易感性的关系. *世界华人消化杂志* 2022; 30(16): 701-709

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/701.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.701>

0 引言

我国是胃癌的高发地区, 发病率位于全部恶性肿瘤的第二位, 死亡率也位居前列, 造成严重的经济负担^[1,2]。胃癌的病因还不完全清楚, 由多种环境因素和遗传因素共同导致的, 其中环境因素包括微生物如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、EB病毒感染等, 从而改变了细胞增殖、凋亡, 最终可能导致肿瘤发生^[3]。核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号通路是细胞内重要的核因子, 在机体的免疫应答, 细胞增殖, 肿瘤的发生等方面发挥重要作用^[4], 在炎症和肿瘤的关系中的作用受到广泛关注。核苷酸结合结构域受体家族含CARD结构域-5(NLRC family, CARD domain containing 5, *NLRC5*)可以在胃癌、恶性黑色素瘤、肾癌、肝癌、宫颈癌、结直肠癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤中广泛表达^[5,6]。胃癌的发生与慢性炎症密切相关, 研究

表 1 研究对象的一般资料

		胃癌患者n(%)	健康对照人群n(%)	χ^2	P
性别	男	39(52.0)	30(50.8)	0.18	0.90
	女	36(48.0)	29(49.2)		
年龄(mean $\pm$ SD)(岁)		64.76 $\pm$ 9.99	62.05 $\pm$ 9.02		0.11
幽门螺杆菌感染	阳性	37(49.3)	30(50.8)	0.03	0.86
	阴性	38(50.7)	29(49.2)		
TNM分期	I 期	8(10.7)	—	—	—
	II 期	23(30.7)	—	—	—
	III期	39(52.0)	—	—	—
	IV期	5(6.6)	—	—	—
	低分化	43(57.3)	—	—	—
分化程度	中分化	27(36.0)	—	—	—
	高分化	5(6.7)	—	—	—
肿瘤部位	贲门	17(22.7)	—	—	—
	非贲门	58(77.3)	—	—	—
肿瘤大小(T)	T I / II 期	10(13.3)	—	—	—
	TIII/IV期	65(86.7)	—	—	—
出现淋巴结转移	48(64.0)	—	—	—	—
出现远处转移	5(6.7)	—	—	—	—
术后进行化疗	29(38.7)	—	—	—	—
随访患者情况	存活	29(38.7)	—	—	—
	死亡	46(61.3)	—	—	—

发现*H. pylori*感染胃黏膜细胞后,产生的炎性细胞因子如[肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)]可以激活NF- κ B信号通路,导致多种细胞趋化因子的产生上调,对胃癌发生发挥协同作用^[7,8]。其中NLRC5是NF- κ B信号通路的上游因子,参与调控NF- κ B信号通路。但是目前NLRC5在胃癌中的作用尚不明确。NLRC5在不同胃癌患者之间表达不同,72.2%的胃癌患者NLRC5表达阳性,而27.8%表达阴性,并且与胃癌患者的TNM分期和淋巴结转移存在一定关系^[5]。

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是一组基于基因组水平单核苷酸变异的多态性。作为第三代遗传标记,SNP被应用于疾病的精细定位,尤其是复杂的疾病易感基因。研究表明XPG、ERCC1、LIG3基因多态性可能影响胃癌发病风险^[9-11]。NLRC5在胃癌患者之间表达不同,我们推测可能与NLRC5基因多态性有关。因此本研究采用病例对照方法,研究NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性及预后的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究纳入病例组共计75例及对照组59例。具体一般资料见表1,显示两组性别年龄匹配($P>0.05$)。

我们通过电话随访的方式获得胃癌患者的生存资料,随访时间至2019-12-31,生存时间是从手术之日起至随访结束的时间或两次不同的事件发生之间的时间,平均生存时间(34.44 $\pm$ 16.39) mo,至随访日期结束为止胃癌患者死亡46人(61.3%),存活29人(38.7%)。本研究经过浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会的批准(2020-K-199-01)。

纳入标准和排除标准:病例组为浙江中医药大学附属第一医院2014-09/2017-10期间经手术切除后病理确诊为胃癌且一般资料齐全的患者。排除标准:(1)排除患有自身免疫性疾病及炎症性疾病,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等;(2)排除有胃癌家族史的患者;(3)排除于手术治疗前曾行放疗化疗的患者。

对照组为同期进行胃镜检查的健康体检人群,除*H. pylori*感染外无其他消化道疾病史。排除标准:排除其他心脏、肺脏、肝脏、肾脏等重大脏器疾病、无高血压、糖尿病等慢性疾病史,无各种恶性肿瘤、自身免疫性疾病、炎症性疾病及传染病等疾病史。

1.2 方法

1.2.1 观察指标及评价标准:胃癌的分化程度由经验丰富的病理科医师来进行分类;胃癌的组织大小、肿

表 2 胃癌组与健康对照组NLRC5基因多态性的比较结果

基因型	GC组(%)	对照组(%)	OR(95%CI)	P ^a
rs56315364				
TT	10(13.3)	24(40.7)	1.0	—
TC	15(20)	18(30.5)	2.00(0.73–5.47)	0.18
CC	50(66.7)	17(28.8)	7.06(2.81–17.72)	0.00
rs289726				
TT	8(10.6)	30(50.8)	1.0	—
TC	53(70.7)	18(30.5)	11.04(4.29–28.43)	0.00
CC	14(18.6)	11(18.7)	4.77(1.57–14.48)	0.006

^aP<0.05与对照组比较.

瘤对胃壁的浸润深度、是否出现淋巴结转移及远处转移等情况采用国际抗癌联合会(Union Internationale Contre le Cancer, UICC)的最新胃癌TNM分级标准进行评判.

1.2.2 基因分型: 采用GeneJET FFPE DNA Purification Kit进行提取, 操作步骤严格按照说明书进行, PCR引物设计采用Primer Premier 6.0软件进行, 引物序列为然后由引物生工生物工程(上海)股份有限公司负责合成, 再进行PCR扩增, rs56315364引物序列为GGAGAGGTGGAGGTTGCACCGCTATCAGCACATCATACCTT, 扩增长度为447bp, rs289726引物序列为GGACTACTGAAGGCTCGATTGAGGCCATCACTGTACCTCAT, 扩增长度为422 bbp. PCR结束后, 取5 ul进行电泳分析, 剩余PCR产物送往生工生物工程(上海)股份有限公司进行一代测序, 测序产物采用MegAlign和Chromas 2.4.3软件进行分析, 用人工比对的方法获得SNP位点的基因型.

统计学处理 统计分析在SPSS 19.0软件中完成, 以P<0.05为具有统计学意义. 采用 χ^2 检验对NLRC5基因型的分布差异进行分析; 采用二元Logistic回归分析计算基因型与胃癌发病风险因素优势比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence intervals, CI), 来表示NLRC5各基因型与胃癌发病风险的相关性; NLRC5基因多态性与胃癌患者预后的关系采用Log-Rank检验和Kaplan-Meier生存曲线进行单因素分析, 同时采用COX回归进行多因素分析.

2 结果

2.1 基因测序结果 见图1、图2.

2.2 NLRC5基因多态性检测分析结果 NLRC5rs56315364位点中, 胃癌组TT基因型占10例(13.3%), TC基因型占15例(20%), CC基因型占50例(66.7%). 对照组TT、TC、CC基因型则分别为24例(40.7%)、18例(30.5%)和17例

(28.8%). 与TT基因型相比, CC基因型增加胃癌发病风险(OR = 7.06, 95%CI = 2.81-17.72, P = 0.00), 而TC基因型无显著差异(OR = 2.00, 95%CI = 0.73-5.47, P = 0.18). NLRC5rs289726位点中, 胃癌组TT基因型占8例(10.6%), TC基因型占53例(70.7%), CC基因型占14例(18.6%). 对照组TT、TC、TC基因型则分别30例(50.8%)、18例(30.5%)和11例(18.7%). 与TT型相比, TC、CC基因型可以增加胃癌发病风险(OR = 11.04, 95%CI = 4.29-28.43; OR = 4.77, 95%CI = 1.57-14.48)(表2).

2.3 NLRC5基因多态性和H. pylori感染对胃癌的作用 在胃癌患者中H. pylori阳性组和H. pylori阴性组中NLRC5rs56315364和rs289726的基因型频率无显著差异($\chi^2 = 1.71, P = 0.43$; $\chi^2 = 0.79, P = 0.66$). 在对照组中H. pylori阳性组和H. pylori阴性组中NLRC5rs56315364和rs289726的基因型频率无显著差异($\chi^2 = 0.43, P = 0.81$; $\chi^2 = 2.59, P = 0.27$)(表3).

2.4 NLRC5基因多态性与胃癌患者预后的关系 采用Kaplan-Meier生存曲线分别对NLRC5rs56315364、NLRC5rs289726的不同基因型胃癌患者进行生存分析. NLRC5rs56315364不同基因型的胃癌患者生存率无明显差别(Log Rank P = 0.40)(图3). NLRC5rs289726不同基因型的胃癌患者生存率存在显著差异(Log Rank P = 0.009), NLRC5 rs289726出现CC基因型胃癌患者的预后最差(图4). Cox回归多因素分析结果显示, 年龄和TNM分期与胃癌患者预后显著相关(P = 0.00, P = 0.026)(表4).

3 讨论

NLRC5在先天性和适应性免疫应答中发挥重要的作用, 参与调控 I 类MHC基因表达和 I 类MHC抗原呈递过程中相关基因表达, 参与调控NF- κ B信号通路、IFN信号通路和抗病毒免疫反应等^[12,13]. NLRC5可以阻断IKK复合物, 通过与IKK α /IKK β 反应并抑制其磷酸化负调控NF- κ B信号通路^[14]. 研究显示NLRC5特异性敲除能够促

表 3 胃癌患者中*H. pylori*阳性组与*H. pylori*阴性组NLRC5基因多态性的比较结果

	基因型	<i>H. pylori</i> 阳性(%)	<i>H. pylori</i> 阴性(%)	χ^2	<i>P</i> ^a	OR(95%CI)
胃癌组	rs56315364					
	TT	6(16.2)	4(10.5)			1.0
	TC	9(24.3)	6(15.8)	1.71	0.43	1.00(0.20–5.12)
	CC	22(59.5)	28(73.7)			0.52(0.13–2.09)
	rs289726					
	TT	3(8.1)	5(13.2)			1.0
对照组	TC	26(70.3)	27(71.1)	0.79	0.66	1.61(0.35–7.41)
	CC	8(21.6)	6(15.7)			2.22(0.38–13.18)
	rs56315364					
	TT	11(36.7)	13(44.8)			1.0
	TC	10(33.3)	8(27.6)	0.43	0.81	1.48(0.43–5.05)
	CC	9(30.0)	8(27.6)			1.33(0.38–4.62)
	rs289726					
	TT	14(46.7)	16(55.2)			1.0
	TC	10(33.3)	8(27.6)	2.59	0.27	1.43(0.44–4.62)
	CC	6(20.0)	5(17.2)			1.37(0.34–5.49)

^a*P*<0.05与胃癌患者中*H. pylori*阴性组比较. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 4 影响胃癌患者预后因素的多变量Cox回归分析

因素	B	SE	Wald	HR(95%CI)	<i>P</i>
年龄	0.077	0.021	13.047	1.08(1.04–1.13)	0.00
性别					
女	–	–	–	1.00	–
男	–0.256	0.32	0.63	0.77(0.41–1.46)	0.43
TNM分期					
TNM I / II 期	–	–	–	1.00	–
TNM III/IV 期	0.74	0.33	5.16	2.12(1.11–4.07)	0.023
肿瘤部位					
非贲门癌	–	–	–	1.00	–
贲门癌	0.34	0.37	0.85	1.41(0.68–2.92)	0.36
分化程度					
低分化	–	–	–	1.00	0.67
中分化	–0.32	0.35	0.81	0.73(0.36–1.46)	0.37
高分化	–0.081	0.64	0.016	0.92(0.26–3.24)	0.90
幽门螺杆菌感染	0.015	0.33	0.002	1.02(0.54–1.92)	0.96
rs56315364					
TT	–	–	–	1.00	–
TC	0.39	0.40	0.12	1.15(0.53–2.49)	0.73
CC	0.15	0.54	0.034	0.91(0.32–2.61)	0.86
rs289726					
TT	–	–	–	1.00	0.008
TC	–0.15	0.49	0.093	0.86(0.33–2.25)	0.76
CC	1.02	0.57	3.20	2.77(0.91–8.47)	0.073

进NF- κ B信号转导, 且诱导其下游炎症因TNF- α 和IL-6表达^[15].

研究表明^[16–22], 炎症反应相关的基因遗传多态性与胃癌易感性及预后相关, 如IL、TLRs基因多态性等. 目

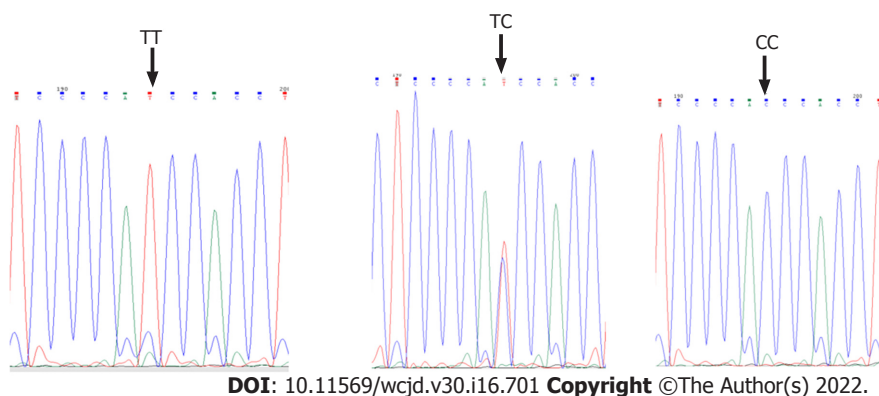


图 1 NLRC5 rs56315364位点的测序结果显示的三种基因型(TT基因型、TC基因型、CC基因型).

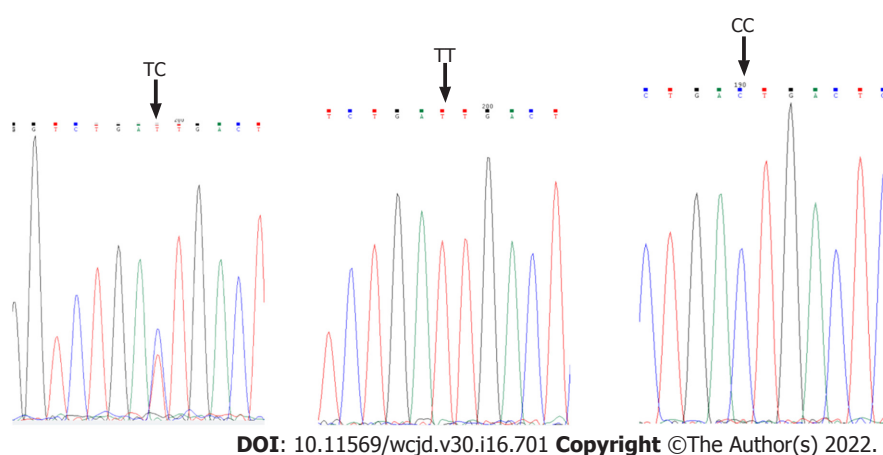


图 2 NLRC5 rs289726位点的测序结果示的三种基因型(TC基因型、TT基因型、CC基因型).

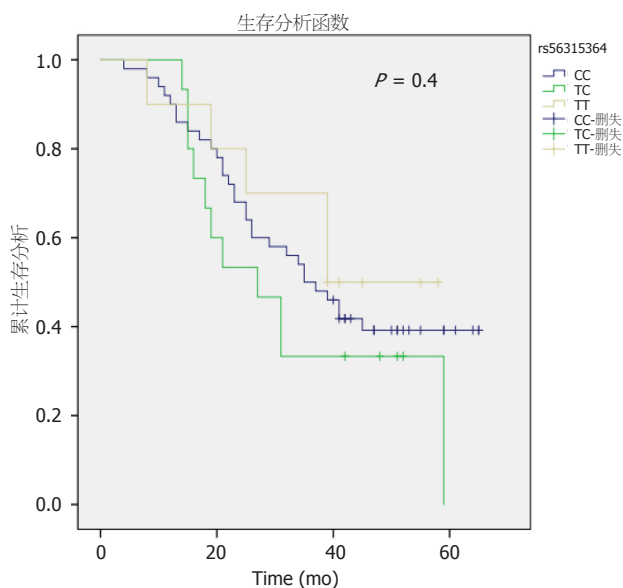
前研究发现NLRC5rs289723与慢性轻度牙周炎和慢性局部牙周炎的风险增加密切相关,特别是A/A基因型与慢性牙周炎发生相关^[23],另外NLRC5 rs27194和rs289747基因多态性与结直肠癌恶性肿瘤的发生及5-FU化疗预后相关^[24].而NLRC5基因多态性与胃癌的关系尚未有过报道。*H. pylori*导致胃癌发生的具体机制不明,但是并非所有人感染*H. pylori*后均会发生胃癌,这可能与NLRC5基因多态性有关。本研究通过病例对照研究,探讨了NLRC5基因多态性与胃癌易感性及*H. pylori*感染相关胃癌之间的关系。我们发现rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性之间存在显著相关性,rs56315364 CC基因型和rs289726 TC及CC基因型与胃癌的发病风险增加有关($P<0.05$)。

已经有不少研究发现NF- κ B信号通路参与*H. pylori*相关胃癌的发生^[25-28]。一些研究结果显示在*H. pylori*感染后,胃黏膜NLRC5水平升高,并且与胃炎的严重程度有关^[29]。另外一项研究分别从胃癌患者和胃炎患者中分离的两种*H. pylori*菌株感染单核巨噬细胞(THP-1细胞)后,结果发现NLRC5的表达是下调至少两倍^[8]。但是遗

憾的是,我们分别比较了*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性胃癌患者的rs56315364和rs289726的基因型频率,结果显示这两个位点的基因多态性与*H. pylori*感染在胃癌发生中无协同作用($P>0.05$)。这与我们先前的猜测不符,可能是*H. pylori*感染导致NLRC5的其他位点发生突变。因此,我们可能需要进一步分析NLRC5的其他几个位点基因多态性与*H. pylori*感染之间的关系,并增加研究的样本量,来进一步探索NLRC5基因多态性与*H. pylori*感染及*H. pylori*相关胃癌的易感性的关系。

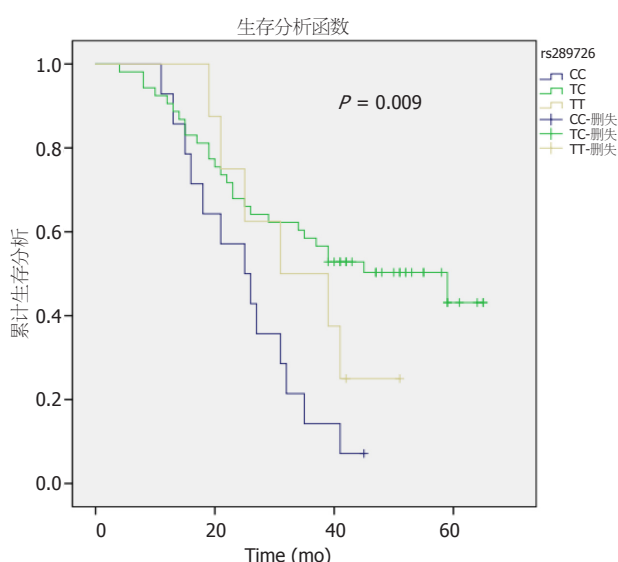
胃癌患者的预后与多种因素密切相关,如年龄、肿瘤部位、TNM分期、肿瘤大小、病理类型、营养状况、HER2表达等^[30-32]。本研究进行生存分析后发现,rs289726基因多态性与胃癌患者的预后显著相关($P<0.05$),TC基因型的胃癌患者术后生存时间较TT基因型和CC基因型的患者长。COX回归多因素分析结果显示,年龄、TNM分期及rs289726TC基因型与胃癌患者预后相关($P<0.05$)。

本研究的创新性在于以往没有NLRC5基因多态性与胃癌相关性的研究,我们纳入胃癌患者和健康对照人



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i16.701 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 NLRC5rs56315364与胃癌预后的生存曲线.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i16.701 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 NLRC5rs289726与胃癌预后的生存曲线.

群对两者关系进行研究,发现NLRC5rs56315364CC基因型和rs289726TC、CC基因型基因多态性与胃癌发病风险增加有关.当然,本研究也存在一些局限性:(1)本研究的样本量不够多,选择的胃癌患者和健康人群都是来自同一个医院,地区局限,并不能代表整个人群,需要扩大样本量,对不同医院不同地区的胃癌患者和健康人群进行研究;(2)我们对于胃癌患者和对照组的标本选取人群只是在年龄、性别等情况没有显著差异,并没有对研究对象的病史、家族史及生活饮食习惯、生活方式、种族、遗传背景等各方面因素进行调查.因为导致胃癌的

发生不仅仅是包括遗传因素,也包括了各种环境因素,所以有条件的情况下对这些因素也应该进行匹配.

4 结论

综上所述,本研究评估NLRC5基因多态性与胃癌易感性及预后的关系.研究数据表明NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性相关,但与*H. pylori*感染对胃癌的发生无协同关系.另外,年龄、TNM分期和NLRC5 rs289726基因型与胃癌的预后有关.年龄越大、TNM分期越高,胃癌患者预后越差,NLRC5 rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差.

文章亮点

实验背景

胃癌在我国发病率和死亡率高,其发病机制目前不明.其中核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号通路是细胞内重要的核因子,通过调节众多基因的转录参与细胞增殖、免疫反应、炎症等众多的生理、病理过程,作用十分广泛,在炎症和肿瘤中的作用日益受到广泛关注.而核苷酸结合结构域受体家族含CARD结构域-5(NLRC family, CARD domain containing 5, NLRC5)作为其上游因子,参与调控NF- κ B信号通路. NLRC5在胃癌患者之间表达不同,我们猜测可能与NLRC5基因多态性相关.

实验动机

本研究探索研究NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性及预后的关系,进一步探索其影响NLRC5与胃癌易感性及预后的关系的机制.

实验目标

本研究通过病例对照研究,研究NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性及预后的关系,以及分析幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是否能在胃癌发病中起到协同作用.通过研究了NLRC5基因多态性与中国人群胃癌发病风险、胃癌临床病理特征及其预后的关系,增加了炎症因子基因在胃癌发病中的认识,丰富了我国胃癌分子流行病学资料.

实验方法

本研究提取胃癌患者及健康人群的胃组织标本核酸,进行引物设计并合成引物,再进行PCR扩增,对PCR产物进行测序,对测序产物进行分析.患者临床病理资料和生存资料通过查阅病历资料和电话随访方式获得.本研究采用 χ^2 检验对每组等位基因频率的分布差异进行分析,

采用二元Logistic回归分析计算基因型与胃癌发病风险因素OR值及95%可信区间来表示NLRC5各基因型与胃癌及*H. pylori*相关胃癌发病风险的相关性。基因多态性与预后的关系分别采用Log-rank检验及Kaplan-Meier生存曲线分析。

实验结果

NLRC5rs56315364 CC基因型、NLRC5rs289726TC基因型和NLRC5rs289726CC基因型增加胃癌发病风险, 但是否存在*H. pylori*感染在NLRC5rs56315364和rs289726与胃癌的发病中无协同关系。NLRC5rs289726基因型与胃癌预后有关, 其中携带NLRC5rs289726CC基因型的胃癌患者预后最差。年龄和TNM分期与胃癌患者预后相关, 年龄越大、TNM分期越高, 胃癌患者的预后越差。

实验结论

NLRC5rs56315364CC携带基因型和NLRC5rs289726携带TC基因型胃癌发病风险更高。年龄越大、TNM分期越高, 胃癌患者预后越差。另外NLRC5 rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差。

展望前景

国内外研究尚未有过NLRC5基因多态性与胃癌易感性的研究, 本研究首次提出NLRC5基因多态性与胃癌的关系, 对进一步筛选并保护易感人群, 对胃癌的基因治疗具有重要的临床意义。下一步我们将进一步分析混杂因素包括抽烟、饮酒、高盐饮食、进食速度等在NLRC5与胃癌易感性中的作用。探索NLRC5rs56315364CC基因型和NLRC5rs289726TC基因型增加胃癌的发病风险的机制以及NLRC5 rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差的机制。

5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 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]
- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362 [PMID: 16489633 DOI: 10.3748/wjg.v12.i3.354]
- Manikandan P, Vinothini G, Vidya Priyadarsini R, Prathiba D, Nagini S. Eugenol inhibits cell proliferation via NF- κ B suppression in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Invest New Drugs* 2011; 29: 110-117 [PMID: 19851710 DOI: 10.1007/s10637-009-9345-2]
- Li Y, Zhang M, Zheng X. High Expression of NLRC5 Is Associated with Prognosis of Gastric Cancer. *Open Med (Wars)* 2018; 13: 443-449 [PMID: 30426081 DOI: 10.1515/med-2018-0066]
- Yoshihama S, Roszik J, Downs I, Meissner TB, Vijayan S, Chapuy

- B, Sidiq T, Shipp MA, Lizée GA, Kobayashi KS. NLRC5/MHC class I transactivator is a target for immune evasion in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 5999-6004 [PMID: 27162338 DOI: 10.1073/pnas.1602069113]
- Xu YH, Li ZL, Qiu SF. IFN- γ Induces Gastric Cancer Cell Proliferation and Metastasis Through Upregulation of Integrin β 3-Mediated NF- κ B Signaling. *Transl Oncol* 2018; 11: 182-192 [PMID: 29306706 DOI: 10.1016/j.tranon.2017.11.008]
- Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM. The NOD-like receptor signalling pathway in *Helicobacter pylori* infection and related gastric cancer: a case-control study and gene expression analyses. *PLoS One* 2014; 9: e98899 [PMID: 24901306 DOI: 10.1371/journal.pone.0098899]
- Hua RX, Zhuo ZJ, Zhu J, Jiang DH, Xue WQ, Zhang SD, Zhang JB, Li XZ, Zhang PF, Jia WH, Shen GP, He J. Association between genetic variants in the XPG gene and gastric cancer risk in a Southern Chinese population. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 3311-3320 [PMID: 27929383 DOI: 10.18632/aging.101119]
- He J, Zhuo ZJ, Zhang A, Zhu J, Hua RX, Xue WQ, Zhang SD, Zhang JB, Li XZ, Jia WH. Genetic variants in the nucleotide excision repair pathway genes and gastric cancer susceptibility in a southern Chinese population. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 765-774 [PMID: 29695933 DOI: 10.2147/CMAR.S160080]
- Hua RX, Zhuo Z, Zhu J, Zhang SD, Xue WQ, Li XZ, He J, Jia WH. LIG3 gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Southern Chinese population. *Gene* 2019; 705: 90-94 [PMID: 31034940 DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.072]
- Yao Y, Wang Y, Chen F, Huang Y, Zhu S, Leng Q, Wang H, Shi Y, Qian Y. NLRC5 regulates MHC class I antigen presentation in host defense against intracellular pathogens. *Cell Res* 2012; 22: 836-847 [PMID: 22491475 DOI: 10.1038/cr.2012.56]
- Meissner TB, Li A, Biswas A, Lee KH, Liu YJ, Bayir E, Iliopoulos D, van den Elsen PJ, Kobayashi KS. NLR family member NLRC5 is a transcriptional regulator of MHC class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13794-13799 [PMID: 20639463 DOI: 10.1073/pnas.1008684107]
- Cui J, Zhu L, Xia X, Wang HY, Legras X, Hong J, Ji J, Shen P, Zheng S, Chen ZJ, Wang RF. NLRC5 negatively regulates the NF- κ B and type I interferon signaling pathways. *Cell* 2010; 141: 483-496 [PMID: 20434986 DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.040]
- Benko S, Magalhaes JG, Philpott DJ, Girardin SE. NLRC5 limits the activation of inflammatory pathways. *J Immunol* 2010; 185: 1681-1691 [PMID: 20610642 DOI: 10.4049/jimmunol.0903900]
- Tian J, Liu G, Zuo C, Liu C, He W, Chen H. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: a comprehensive review synopsis from meta-analysis and genome-wide association studies. *Cancer Biol Med* 2019; 16: 361-389 [PMID: 31516756 DOI: 10.20892/j.jssn.2095-3941.2018.0290]
- Moghim M, Dastgheib SA, Heiranizadeh N, Zare M, Sheikhpour E, Neamatzadeh H. Association of il-8 -251t>a (rs4073) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on 33 case-control studies. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 91-99 [PMID: 32294742 DOI: 10.1590/S0004-2803.202000000-16]
- Heydari-Mehrabadi A, Kordi Tamandani DM, Baranzehi T, Hemati S. Analysis of Polymorphism and Expression Profile of ASIC1 and IL-6 Genes in Patients with Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19: 3451-3455 [PMID: 30583668 DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3451]
- Cárdenas DM, Sánchez AC, Rosas DA, Rivero E, Paparoni MD, Cruz MA, Suárez YP, Galvis NF. Preliminary analysis of single-nucleotide polymorphisms in IL-10, IL-4, and IL-4R α genes and profile of circulating cytokines in patients with gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 184 [PMID: 30526523 DOI: 10.1186/s12876-018-0913-9]
- Liu S, Wang X, Shi Y, Han L, Zhao Z, Zhao C, Luo B. Toll-like

- receptor gene polymorphisms and susceptibility to Epstein-Barr virus-associated and -negative gastric carcinoma in Northern China. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 95-103 [PMID: 25843196 DOI: 10.4103/1319-3767.153832]
- 21 Tahara T, Arisawa T, Wang F, Shibata T, Nakamura M, Sakata M, Hirata I, Nakano H. Toll-like receptor 2 -196 to 174del polymorphism influences the susceptibility of Japanese people to gastric cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1790-1794 [PMID: 17711514 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00590.x]
 - 22 Zeng HM, Pan KF, Zhang Y, Zhang L, Ma JL, Zhou T, Su HJ, Li WQ, Li JY, Gerhard M, Classen M, You WC. Genetic variants of toll-like receptor 2 and 5, helicobacter pylori infection, and risk of gastric cancer and its precursors in a chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2594-2602 [PMID: 21994405 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0702]
 - 23 Zupin L, Navarra CO, Robino A, Bevilacqua L, Di Lenarda R, Gasparini P, Crovella S. NLRC5 polymorphism is associated with susceptibility to chronic periodontitis. *Immunobiology* 2017; 222: 704-708 [PMID: 28122660 DOI: 10.1016/j.imbio.2017.01.001.]
 - 24 Catalano C, da Silva Filho MI, Jiraskova K, Vymetalkova V, Levy M, Liska V, Vycital O, Naccarati A, Vodickova L, Hemminki K, Vodicka P, Weber ANR, Försti A. Short article: Influence of regulatory NLRC5 variants on colorectal cancer survival and 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 838-842 [PMID: 29762254 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001154]
 - 25 Bontems P, Aksoy E, Burette A, Segers V, Deprez C, Mascart F, Cadranet S. NF- κ B activation and severity of gastritis in Helicobacter pylori-infected children and adults. *Helicobacter* 2014; 19: 157-167 [PMID: 24661597 DOI: 10.1111/hel.12118]
 - 26 Peng C, Ouyang Y, Lu N, Li N. The NF- κ B Signaling Pathway, the Microbiota, and Gastrointestinal Tumorigenesis: Recent Advances. *Front Immunol* 2020; 11: 1387 [PMID: 32695120 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01387]
 - 27 Gall A, Gaudet RG, Gray-Owen SD, Salama NR. TIFA Signaling in Gastric Epithelial Cells Initiates the cag Type 4 Secretion System-Dependent Innate Immune Response to Helicobacter pylori Infection. *mBio* 2017; 8: e01168-17 [PMID: 28811347 DOI: 10.1128/mBio.01168-17]
 - 28 Hartung ML, Gruber DC, Koch KN, Grüter L, Rehrauer H, Tegtmeyer N, Backert S, Müller A. H. pylori-Induced DNA Strand Breaks Are Introduced by Nucleotide Excision Repair Endonucleases and Promote NF- κ B Target Gene Expression. *Cell Rep* 2015; 13: 70-79 [PMID: 26411687 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.074.]
 - 29 Chonwerawong M, Ferrand J, Chaudhry HM, Higgins C, Tran LS, Lim SS, Walker MM, Bhathal PS, Dev A, Moore GT, Sievert W, Jenkins BJ, D'Elia MM, Philpott DJ, Kufer TA, Ferrero RL. Innate Immune Molecule NLRC5 Protects Mice From Helicobacter-induced Formation of Gastric Lymphoid Tissue. *Gastroenterology* 2020; 159: 169-182.e8 [PMID: 32169428 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.009]
 - 30 Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The Pattern of Signatures in Gastric Cancer Prognosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1658 [PMID: 29867026 DOI: 10.3390/ijms19061658]
 - 31 Sun Z, Chen H, Han Z, Huang W, Hu Y, Zhao M, Lin T, Yu J, Liu H, Jiang Y, Li G. Genomics Score Based on Genome-Wide Network Analysis for Prediction of Survival in Gastric Cancer: A Novel Prognostic Signature. *Front Genet* 2020; 11: 835 [PMID: 32849822 DOI: 10.3389/fgene.2020.00835]
 - 32 Ma X, Zhang C, Wang C, Miao W, Zhou W, An J, Qiao W, Li M, Lai M, Yu P. Comparison of clinicopathologic profiles and prognosis of gastric cancer in the upper, middle and lower third of the stomach: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21261 [PMID: 32791705 DOI: 10.1097/MD.00000000000021261]

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.

Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值

吕永才, 姚燕华, 吴德彪, 雷静静

吕永才, 吴德彪, 镇宁布依族苗族自治县人民医院消化科 贵州省安顺市 561200

姚燕华, 镇宁布依族苗族自治县中医院B超室 贵州省安顺市 561200

雷静静, 贵州医科大学附属医院老年医学科 贵州省贵阳市 550004

吕永才, 硕士研究生, 从事内镜及胰腺疾病的诊疗。

基金项目: 贵阳市科技局大健康科技合作计划项目, No. [2018]1-72。

作者贡献分布: 该课题由吕永才设计; 论文检索与筛选由吕永才、姚燕华及吴德彪完成; 论文写作由吕永才完成; 雷静静负责审核。

通讯作者: 雷静静, 博士, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院老年医学科。1330858@163.com

收稿日期: 2022-05-12

修回日期: 2022-06-18

接受日期: 2022-08-18

在线出版日期: 2022-08-28

Value of BISAP score for predicting severity of hyperlipidemic acute pancreatitis: A meta-analysis

Yong-Cai Lv, Yan-Hua Yao, De-Biao Wu, Jing-Jing Lei

Yong-Cai Lv, De-Biao Wu, Department of Gastroenterology, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County People's Hospital, Zhenning 561200, Guizhou Province, China

Yan-Hua Yao, Department of Ultrasound, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County Traditional Chinese Hospital, Zhenning 561200, Guizhou Province, China

Jing-Jing Lei, Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guiyang Municipal Bureau of Science and Technology, No. [2018]1-72.

Corresponding author: Jing-Jing Lei, PhD, Associate Professor, Department of Geriatric Medicine, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. 1330858@163.com

Received: 2022-05-12

Revised: 2022-06-18

Accepted: 2022-08-18

Published online: 2022-08-28

Abstract BACKGROUND

Early identification of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) patients at risk of developing potentially lethal complications is of great clinical significance. Studies have suggested that the bedside index for in acute pancreatitis (BISAP) score is associated with adverse outcomes.

AIM

To assess the accuracy of BISAP score as a prognostic marker for severity of HLAP.

METHODS

A systematic search of main computerized databases was performed to identify eligible cohort studies on the predictive value of BISAP score for severity of HLAP. The STATA software and Meta-disc software were applied to carry out the meta-analysis.

RESULTS

Ten studies ($n = 1591$) were included. The overall sensitivity and specificity of BISAP score ≥ 3 for predicting mortality in HLAP were 0.85 (95% confidence interval [CI]: 0.65-0.96) and 0.86 (95%CI: 0.82-0.88), respectively; the area under the curve (AUC) was 0.937, and the diagnostic odds ratio (DOR) was 42.00 (95%CI: 12.86-139.12). Regarding the increase of BISAP score for prediction of severe acute pancreatitis (SAP), the pooled sensitivity was 0.69 (95%CI: 0.61-0.76), and the specificity was 0.82 (95%CI: 0.78-0.85), with AUC and DOR being 0.900 and 18.47 (95%CI: 6.82-42.03), respectively. The pooled sensitivity, specificity, and DOR for prediction of moderately severe acute pancreatitis (MASP) + SAP were 0.54 (95%CI: 0.50-0.63), 0.91 (95%CI: 0.89-0.93), and 15.55 (95%CI: 6.91-34.99), respectively; the

AUC was 0.724. BISAP score was superior to APACHE II and Ranson score in predicting the severity of HLAP.

CONCLUSION

BISAP score is a reliable tool to identify the severity of HLAP, but it has a suboptimal sensitivity for predicting SAP and SAP + MSAP.

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

Key Words: Hyperlipidemic acute pancreatitis; Bedside index for in acute pancreatitis; Mortality; Severe acute pancreatitis

Citation: Lv YC, Yao YH, Wu DB, Lei JJ. Value of BISAP score for predicting severity of hyperlipidemic acute pancreatitis: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(16): 710-717
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/710.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.710>

摘要

背景

高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)需要早期识别其潜在的致命性并发症,研究已表明急性胰腺炎严重程度床旁指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分与这些并发症相关。

目的

通过Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值。

方法

检索国内外主要数据库,收集BISAP评分预测HLAP严重性的研究,用Stata及Meta-disc软件行Meta分析。

结果

本Meta纳入10篇文章($n = 1591$)。BISAP评分 ≥ 3 分预测HLAP发生死亡的总敏感性、特异性、曲线下面积(area under curve, AUC)、诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)分别为0.85(95%CI: 0.65-0.96)、0.86(95%CI: 0.82-0.88)、0.937、42.00(95%CI: 12.86-139.12)。BISAP评分升高预测HLAP发生重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的总敏感性、特异性、AUC、DOR分别为0.69(95%CI: 0.61-0.76)、0.82(95%CI: 0.78-0.85)、0.900、18.47(95%CI: 6.82-42.03); 预测中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)+SAP的总敏感性、特异性、AUC、DOR分别为0.54(95%CI: 0.50-0.63)、0.91(95%CI: 0.89-0.93)、0.724、15.55(95%CI: 6.91-34.99)。BISAP评分与急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、Ranson评分相比,结合自身优点,预测HLAP严

重性更具优势。

结论

BISAP评分是预测HLAP严重性的有利工具,但预测SAP、MSAP+SAP的敏感性偏低。

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

关键词: 高脂血症性急性胰腺炎; 急性胰腺炎严重程度床旁指数评分; 重症急性胰腺炎; 死亡

核心提要: 本Meta分析评估急性胰腺炎严重程度床旁指数评分对高脂血症性急性胰腺炎严重性的预测价值,表明其是预测高脂血症性急性胰腺炎严重性的有利工具。

文献来源: 吕永才, 姚燕华, 吴德彪, 雷静静. Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值. *世界华人消化杂志* 2022; 30(16): 710-717

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/710.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.710>

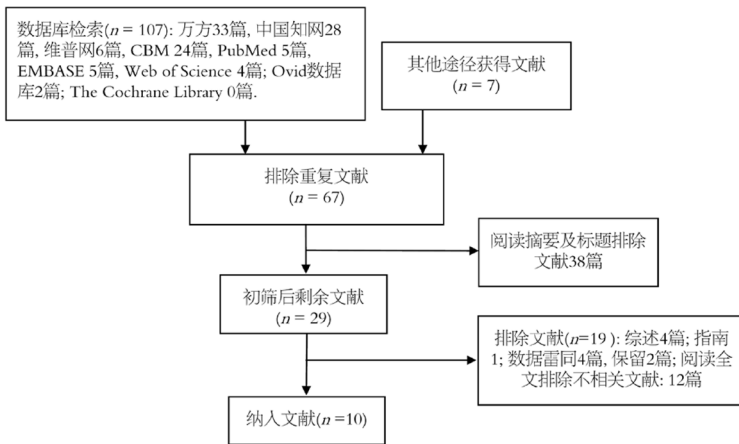
0 引言

近年,随着我国人民生活水平提高及生活方式改变,肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗等代谢性疾病的发病增高^[1-3]。我国高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)10年间已由8.1%上升至18.2%,目前仅次于胆源性急性胰腺炎^[4]。因HLAP起病时合并症多、病情进展快、诱因隐匿、临床易被忽视等,常在早期重症化而导致患者花费高、住院时间长、并发症多、生活质量下降,甚至导致死亡^[5-12],故需早期识别其严重性并加予干预,改善患者预后。

目前,预测HLAP严重性常用急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的评分系统,其中最为常用的有急性胰腺炎严重程度床旁指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分、Ranson评分、急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)等^[1,13]。但Ranson需入院48 h获得,而APACHE II参数多且常用于重症医学病人,从而导致它们的临床应用受限。然而BISAP评分有操作简单、参数少、易实施、入院24 h获得的优点^[14,15],故是早期预测HLAP严重性的理想指标。但因缺乏大样本、多中心研究,结果有争议。本文运用Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值,望对临床决策有一定帮助。

1 材料和方法

1.1 材料 以“胰腺炎”、“高脂血症”、“高甘油三酯血症”、“急性胰腺炎严重程度床旁指数评分”、“pancreatitis”、“hyperlipidemic”、



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.710 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 纳入研究流程图.

“hypertriglyceridemic”、“bedside index for severity in acute pancreatitis”、“BISAP”为中英文检索词在PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of science、Ovid、CNKI、CBM、万方及维普数据库中检索相关的临床研究,并于原始文献、有关综述的参考文献中行手工检索有关文献.检索时间为2008-01/2022-04,不限语种与国别.

纳入标准: (1)BISAP评分诊断HLAP严重性全文,同时也收集Ranson、APACHE II 诊断HLAP严重性全文; (2)AP及严重性诊断满足2012年亚特兰大标准^[16]; (3)文献能计算BISAP评分诊断AP严重性的四格表.

排除标准: (1)综述、指南、动物研究、个案报道、会议摘要及记录、不能提取数据的文章; (2)雷同文献(纳入资料较完整的研究).

1.2 方法 应用QUADAS-2评分对纳入文献行质量评估^[17], QUADAS-2评分从四个域(病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况)和两方面(适用性和偏倚风险)行评估,偏倚风险以“低”、“高”、“不确定”来评定.

1.3 资料提取 文献提取由吕永才、姚燕华、吴德彪完成,若出现异议时,通过与雷静静讨论后达成一致.提取的变量:第一作者、发表年份、总例数、年龄、BISAP评分的临界值、本文研究终点、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的例数及占比、HLAP及AP严重性的定义.

1.4 本文相关定义 本文的严重性包括死亡、SAP、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)+SAP, SAP及MSAP定义见2012年亚特兰大标准^[16]. 本文研究终点指本Meta分析观察的严重性,可从原始研究中提取BISAP评分诊断HLAP严重性的数据. BISAP的临界值及SAP的占比从原始研究中通过直接或

间接法计算.

1.5 伦理 本文纳入的患者来源于已发表的研究,故不需伦理审查.

统计学处理 Meta分析采用STATA(version 12.1)、Meta-disc(version 1.4)软件.用灵敏性对数值与(1-特异性)对数值的Spearman相关系数、合并受试者工作特征(summary receiver operating characteristic, sROC)曲线是否“肩臂状”来检验阈值效应,当 $r>0.6$, $P<0.05$ 或sROC曲线呈“肩臂状”时有阈值效应;运用 I^2 值评估非阈值效应,当 $I^2>50\%$,说明研究间有非阈值效应.运用亚组分析探讨异质性的来源,敏感性分析探讨结果不受任何单个研究的影响.本文预先推断几个潜在的异质性来源,包括:样本量、BISAP评分的临界值、SAP的占比、本文观察终点,若 $P<0.05$ 考虑有异质性.合并效应量:同质性研究用随机效应模型,异质性研究用固定效应模型.漏斗图用来评估发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索 本次研究共检索到114篇文献.29篇与本研究相关.再次阅读文献发现不相关全文17篇,4篇文献数据雷同^[14,18-20],保留Qiu^[14]等和Yang等^[19]数据较完整的研究,最后10篇文献纳入本Meta分析(图1).

2.2 研究的特点 本Meta分析纳入1591例患者,最大样本量326人,最小样本量82人,均为单中心研究,病例全来自我国,其中男性1016例,女性575人;文献发表时间跨度:2015-2020.6篇文章BISAP评分临界值 ≥ 3 分,4篇临界值 <2 分.10篇文献AP严重性诊断符合2012年亚特兰大诊断标准^[16].5篇研究观察终点有SAP,3篇有死亡,5篇有MSAP+SAP,故纳入敏感性分析及检验发表偏倚时被视作13篇研究(表1).

2.3 质量评估 根据QUADAS-2对纳入研究行质量评估,

表 1 纳入原始文章的一般资料

第一作者/年份	研究类型	总例数男/女	平均年龄/范围(岁)	BISAP评分 临界值	本文观察终点	SAP的例 数/占比	HLAP的定义	AP严重性的定义
Qiu等 ^[14] , 2015	回顾性	129(76/53)	57.0 ± 17.3	1	SAP	20(16%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血并排除其他原因	2012亚特兰大标准 ^[16]
Yang等 ^[19] , 2016	回顾性	326(184/142)	44	3	MAP+SAP、 死亡	–(< 20%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血并排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南 ^[20]
董元航等 ^[24] , 2019	回顾性	157(106/51)	–	3	SAP	51(32%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
Li等 ^[15] , 2019	回顾性	238(167/71)	39.76 ± 9.83	2	SAP	60(25%)	TG > 11.3 mmol/L并排除其他原因	2012亚特兰大标准
颜永传等 ^[25] , 2019	回顾性	115(83/32)	40.4 ± 10.2	< 3	SAP	14(< 20%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2012亚特兰大标准
何昊等 ^[26] , 2020	回顾性	82(53/29)	57.62 ± 16.73	3	MAP+SAP、 死亡	–(< 20%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
朱长举等 ^[23] , 2020	回顾性	101(73/28)	–	< 3	SAP	28(27%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
陈辉等 ^[27] , 2020	回顾性	160(93/67)	45.82 ± 13.52	3	MAP+SAP、 死亡	–(< 20%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
羊琦等 ^[28] , 2020	回顾性	116(67/49)	23–94	3	MAP+SAP	–(< 20%)	TG > 11.3 mmol/L或TG > 5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
Nie等 ^[29] , 2020	回顾性	167(114/63)	–	3	MAP+SAP	–(< 20%)	TG > 11.0 mmol/L或TG > 5.65–11.0 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2012亚特兰大标准

AP: 急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; TG: 甘油三酯; HLAP: 高脂血症性急性胰腺炎; “–”表示该文献未提供此数据。

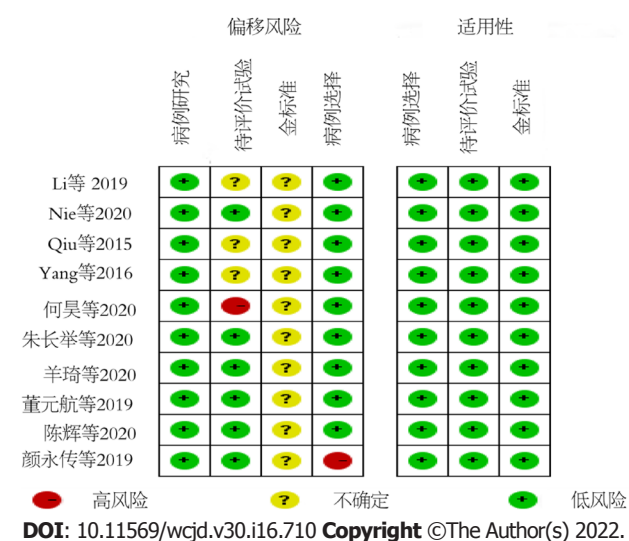


图 2 纳入研究偏倚风险评价汇总表。

结果纳入研究满足文献评价要求, 但也提示未来研究应注意在金标准结果判读中使用盲法及病例流程的筛选, 以提高文章质量(图2)。

2.4 异质性检验 阈值效应: 合并SAP、死亡、MSAP+SAP的sROC曲线不呈“肩臂状”, 灵敏度对数与(1-特异度)对数的Spearman相关系数分别为 $r = 0.700(P = 0.188)$ 、 $r = 0.500(P = 0.667)$ 、 $r = 0.00(P = 1.00)$, 提示不

存在阈值效应, 纳入原始研究可合并效应量。而合并死亡、SAP、MSAP+SAP效应量的 I^2 值均有>50%, 表明研究间存在非阈值效应, 采用随机效应模型合并效应量, 用亚组分析及敏感性分析寻找异质性来源。

2.5 Meta分析结果 BISAP评分升高预测SAP的合并敏感性、特异性、阳性似然比(positive likelihood ratios, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)分别为0.69(95%CI: 0.61-0.76)、0.82(95%CI: 0.78-0.85)、4.54(95%CI: 2.56-8.07)、0.36(95%CI: 0.22-0.58), 合并曲线下面积(area under curve, AUC)0.900, 合并诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)18.47(95%CI: 6.82-42.03)(表2)。

BISAP评分升高预测死亡的合并敏感性、特异性、PLR、NLR分别为0.85(95%CI: 0.65-0.96)、0.86(95%CI: 0.82-0.88)、7.19(95%CI: 3.4-15.23)、0.22(95%CI: 0.07-0.64), 合并AUC0.937, 合并DOR42.00(95%CI: 12.86-139.12)(表2)。

BISAP评分升高预测SAP+MASP的合并敏感性、特异性、PLR、NLR为0.54(95%CI: 0.50-0.63)、0.91(95%CI: 0.89-0.93)、7.05(95%CI: 3.74-13.32)、0.49(95%CI: 0.41-0.59), 合并AUC0.724, 合并DOR15.55(95%CI: 6.91-34.99)(表2)。

BISAP评分与APACH II、Ranson评分比较: Ranson

表 2 比较BISAP评分、Ranson与APACHE II 对HLAP严重性的预测价值

	研究数	曲线下面积	敏感性	特异性	诊断比值比	阳性似然比	阴性似然比
BISAP评分							
SAP	5	0.900	0.69(95%CI: 0.61–0.76)	0.82(95%CI: 0.78–0.85)	18.47(95%CI: 6.82–42.03)	4.54(95%CI: 2.56–8.07)	0.36(95%CI: 0.22–0.58)
死亡	3	0.937	0.85(95%CI: 0.65–0.96)	0.86(95%CI: 0.82–0.88)	42.00(95%CI: 12.86–139.12)	7.19(95%CI: 3.4–15.23)	0.22(95%CI: 0.07–0.64)
MASP+SAP	5	0.724	0.54(95%CI: 0.50–0.63)	0.91(95%CI: 0.89–0.93)	15.55(95%CI: 6.91–34.99)	7.05(95%CI: 3.74–13.32)	0.49(95%CI: 0.41–0.59)
Ranson评分							
SAP	2	–	0.90(95%CI: 0.81–0.96)	0.77(95%CI: 0.72–0.82)	10.83(95%CI: 5.80–20.22)	4.29(95%CI: 2.17–8.51)	0.24(95%CI: 0.02–0.70)
死亡	3	0.90	0.85(95%CI: 0.65–0.96)	0.83(95%CI: 0.80–0.86)	10.83(95%CI: 5.80–20.22)	5.41(95%CI: 2.85–10.27)	0.24(95%CI: 0.11–0.55)
MASP+SAP	4	0.761	0.49(95%CI: 0.42–0.57)	0.88(95%CI: 0.84–0.90)	8.40(95%CI: 3.39–20.80)	4.27(95%CI: 2.51–7.26)	0.58(95%CI: 0.47–0.72)
APACHE II							
SAP	2	–	0.67(95%CI: 0.57–0.75)	0.78(95%CI: 0.73–0.83)	10.83(95%CI: 5.80–20.22)	3.10(95%CI: 2.18–4.41)	0.43(95%CI: 0.33–0.56)
死亡	3	0.963	0.92(95%CI: 0.75–0.99)	0.82(95%CI: 0.79–0.85)	48.03(95%CI: 12–62–182.71)	6.17(95%CI: 3.03–12.55)	0.12(95%CI: 0.04–0.38)
MASP+SAP	4	0.665	0.55(95%CI: 0.47–0.62)	0.88(95%CI: 0.84–0.91)	48.03(95%CI: 12–62–182.71)	5.15(95%CI: 3.30–8.05)	0.51(95%CI: 0.44–0.60)

SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床旁指数; APACHE II: 急性生理与慢性健康评分 II; “–”表示数据不能合并; CI: 置信区间。

评分预测HLAP发生SAP有敏感性高(0.90)的趋势, 但因APACHE II、Ranson评分研究少, 未能进行统计合并; 对于死亡的预测, 最佳为APACHE II, 次之为BISAP评分(表2)。

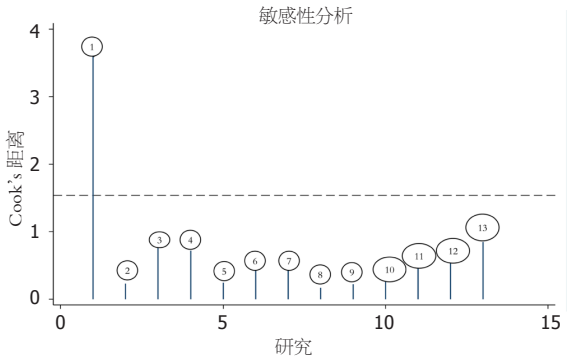
2.6 敏感性分析 敏感性分析表明Qiu等^[14]的Cook’s距离值超过阈值(图3虚线), 故这篇文章可能影响Meta结果, 但因纳入研究少, 未进行排除后再次行效应量的合并。

2.7 亚组分析 根据亚组分析结果样本量($P<0.05$)可能是异质性来源。结果也表明BISAP评分 ≥ 3 时, 预测HLAP的死亡无异质性, 同时BISAP评分升高预测SAP、MSAP+SAP也无异质性, 进一步证明此次Meta分析结果是可信的(表3)。

2.8 发表偏倚 Deeks’漏斗图对称($P>0.05$), 本Meta分析不存在发表偏移(图4)。

3 讨论

该文探讨BISAP评分对HLAP发生严重性的诊断价值, 结果表明BISAP评分升高对HLAP发生SAP(AUC0.900)、死亡(AUC0.937)有较高的准确性, 尤其是死亡(总敏感性0.85、总特异性0.86, 结合亚组分析此时临界值 ≥ 3 分), 而对SAP预测的敏感性偏低(0.69), 但特异性偏高(0.82); 该结果与Yang等^[21]、Gao等^[22]Meta分析BISAP评分对AP发生SAP结果相似, 但对死亡预测的敏感性高于Gao等^[22]结果(总敏感性0.56); 识别MSAP+SAP有中等程度预测价值(总敏感性0.52、总特异性0.91、AUC0.724), 意味着对于BISAP评分不升高患者, 诊断MAP不易漏诊, 升高易误诊严重病例。亚组分析表明BISAP ≥ 3 时, BISAP评分预测HLAP发生死亡无异质性, 评分升高预测



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i16.710 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 纳入研究敏感性分析图。①: Qiu等; ②: Yang等(严重性: 死亡); ③: Yang等(严重性: MSAP+SAP); ④: 董元航等; ⑤: Li等; ⑥: 何昊等(严重性: 死亡); ⑦: 何昊等(严重性: MSAP+SAP); ⑧: 朱长举等; ⑨: 陈辉等(严重性: 死亡); ⑩: 陈辉等(严重性: MSAP+SAP); ⑪: 羊琦等; ⑫: 颜永传等; ⑬: Nie等。MSAP: 中重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎。

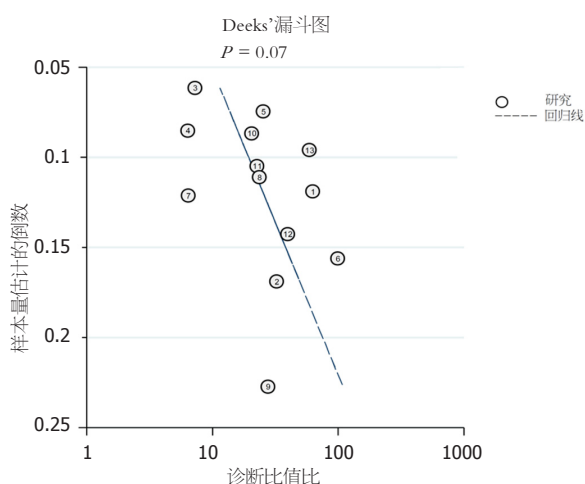
MSAP+SAP、SAP也无异质性, 进一步说明Meta分析结果可靠。研究中朱长举等^[23]发现BISAP评分联合D2聚体时敏感性提高(0.79), 但联合诊断目前仅一篇报道, 未来可能是研究的热点。

临床上, BISAP评分、Ranson评分、APACHE II 已是AP严重性的预测指标。但目前谁对HLAP发生严重性的预测更有优势, 结果存在争议。Qiu等^[14]发现Ranson评分对HLAP发生SAP预测最佳, 次之为BISAP评分; 而Yang等^[19]、董元航等^[24]、Li等^[15]发现BISAP评分预测最佳; 但颜永传等^[25]发现三者对HLAP严重性预测无差异。本Meta分析发现BISAP评分对HLAP发生SAP的预测最佳, Ranson评分有较高敏感性趋势, 但APACHE- II、

表 3 纳入文章的亚组分析结果

亚组	研究数	诊断比值比	曲线下面积	Cochrane-Q	P	I ²
样本量						
≥200	2	13.15(95%CI: 3.86–44.82)	–	6.62	0.01	85
<200	8	24.69(95%CI: 12.28–49.64)	0.92	15.47	0.03	55
BISAP临界值						
≥3	6	11.80(95%CI: 6.16–22.61)	0.83	6.67	0.15	40
<3	4	31.60(95%CI: 18.26–54.68)	0.92	1.98	0.58	0
SAP占比						
≥20%	3	34.42(95%CI: 9.69–122.35)	0.92	0.33	0.85	0
<20%	7	41.45(95%CI: 21.76–78.98)	0.94	2.09	0.91	0
本文观察终点						
SAP	5	18.47(95%CI: 6.82–42.03)	0.9	9.15	0.06	56
MSAP+SAP	5	15.55(95%CI: 6.91–34.99)	0.72	14.28	0.06	72
死亡	3	42.00(95%CI:12.86–139.12)	0.93	0.85	0.65	0

SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床旁指数; “–”表示数据不能合并, CI: 置信区间。



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.710 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 纳入研究Deeks'漏斗图。①: Qiu等; ②: Yang等(严重性: 死亡); ③: Yang等(严重性: MSAP+SAP); ④: 董元航等; ⑤: Li等; ⑥: 何昊等(严重性: 死亡); ⑦: 何昊等(严重性: MSAP+SAP); ⑧: 朱长举等; ⑨: 陈辉等(严重性: 死亡); ⑩: 陈辉等(严重性: MSAP+SAP); ⑪: 羊琦等; ⑫: 颜永传等; ⑬: Nie等。MSAP: 中重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎。

Ranson评分因纳入研究少, 不能进行统计合并; 而对死亡的预测, 最佳为APACHE II, 次之为BISAP评分; 对MSAP+SAP预测最佳为BISAP评分, 但结合BISAP评分优点, 笔者认为临床上BISAP评分对HLAP严重性的预测更具优势, 尤其是死亡患者。

本文纳入10篇文章, 质量符合纳入标准, 但据结果建议未来研究应遵循QUADAS-2标准, 以提高研究质量。经过异质性分析原始文章的异质性源于非阈值效应, 纳入文章的效应量可合并。随后对10篇文章进行亚组分

析, 而潜在异质性来源纳入样本量(≥200例、<200例)、SAP占比(≥20%、<20%)、本文观察终点(死亡、SAP、SAP+MSAP)、BISAP评分的临界值(≥3分、<3分), 发现样本量是异质性来源, 故提示对于样本量小的研究, 效应大小可能被高估, 从而导致更高的DOR, 故建议未来的研究应注意样本量纳入, 以提高诊断试验的结果。

本文优点: (1)首次Meta分析讨论BISAP评分对HLAP发生严重性的预测价值, 填补指南空白; (2)10篇文章的HLAP严重性的定义符合最新2012年亚特兰大标准^[16], 做到观察基线统一, 利于临床决策; (3)分别探讨了BISAP评分对HLAP发生死亡、SAP、SAP+MSAP的预测; (4)将BISAP评分与传统的Ranson评分、APACHE II进行比较; (5)纳入原始文章为近5年发表。

本文局限性: (1)研究中的病例均来自我国, 可能导致结果应用受限, 这主要因我国与其他国家AP的病因不同有关; (2)纳入文献的样本量少, 且为单中心研究, 未来需大样本、多中心前瞻性研究进行该结果验证; (3)本文纳入文献在质量仍存在一些条目不符合QUADAS-2评分, 建议未来研究报道遵循该标准, 以提高诊断报告质量; (4)本次研究设计类型均为回顾性研究, 可能存在盲法偏移而影响该结果; (5)因纳入研究少, 未据敏感性分析排除Qiu等^[14]文献后进行效应量合并, 也可能导致结果受限, 建议未来Meta分析谨慎该篇文章纳入。

4 结论

本文表明BISAP评分与Ranson评分、APACHE II相比, 结合自身优点, 目前是预测HLAP发生SAP、死亡最佳评分系统。未来进一步大样本、多中心的前瞻性研究仍

需验证该结果。

文章亮点

实验背景

高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)因其早期易重症化, 故需识别其严重性; 而急性胰腺炎严重程度床旁指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)简单易行, 目前研究表明其是预测高脂血症性急性胰腺炎严重性最佳指标。

实验动机

BISAP评分已被作为预测急性胰腺炎的严重性, 但预测HLAP的严重性因缺乏大样本、多中心的研究, 故结果存在争议。

实验目标

通过Meta分析得到BISAP评分对HLAP严重性的预测价值。

实验方法

在国内外常见的数据库进行文献搜索, 依据文献纳入及排除标准, 对符合的文献进行诊断性Meta分析。

实验结果

BISAP评分是预测HLAP严重性的有利工具, 尤其是死亡患者, 但预测重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)+SAP的敏感性偏低, 与急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、Ranson评分相比, 结合自身优点, 目前预测HLAP严重性更具优势。

实验结论

目前BISAP评分是预测HLAP发生SAP、死亡最佳评分系统。

展望前景

BISAP评分联合其他实验室指标可能会提高对HLAP严重性的预测, 同时进一步大样本、多中心的前瞻性研究仍需验证该结果。

5 参考文献

- 1 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊共识专家组. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识. 中华急诊医学杂志 2021; 30: 937-947 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.005]

- 2 孙昀. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展. 世界华人消化杂志 2020; 28: 1223-1228 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i24.1223]
- 3 姜景平, 盛锦义, 方聪. 不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28: 730-734 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i15.730]
- 4 刘敏, 刘立新. 近20年国内外急性胰腺炎酒精病因构成比变化特征的Meta分析. 中华胰腺病 2020; 20: 221-228 [DOI: 10.3760/cma.jcn115667-20190805-00067]
- 5 Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatol* 2016; 16: 469-476 [PMID: 27012480 DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.011]
- 6 Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol* 2015; 15: 313-320 [PMID: 25800175 DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.010]
- 7 Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, Yadav D, Papachristou GI. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1497-1503 [PMID: 26323188 DOI: 10.1016/j.ajg.2015.261]
- 8 De Pretis N, De Marchi G, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66: 238-245 [PMID: 32724030 DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02641-2]
- 9 Pascual I, Sanahuja A, García N, Vázquez P, Moreno O, Tosca J, Peña A, Garayoa A, Lluch P, Mora F. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatol* 2019; 19: 623-629 [PMID: 31229460 DOI: 10.1016/j.pan.2019.06.006]
- 10 Gubensek J, Andonova M, Jerman A, Persic V, Vajdic-Trampuz B, Zupunski-Cede A, Sever N, Plut S. Comparable Triglyceride Reduction With Plasma Exchange and Insulin in Acute Pancreatitis - A Randomized Trial. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 870067 [PMID: 35492338 DOI: 10.3389/fmed.2022.870067]
- 11 Marić N, Mačković M, Bakula M, Mucić K, Udiljak N, Marušić M. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis treated with continuous insulin infusion-Case series. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 96: 139-143 [PMID: 34263462 DOI: 10.1111/cen.14554]
- 12 Cao L, Zhou J, Chen M, Chen T, Liu M, Mao W, Lin J, Hong D, Yao W, Sun Y, Qin K, Guo F, Zhou Y, Jiao Q, Chen Y, Li G, Ye B, Ke L, Tong Z, Liu Y, Li W; Chinese Acute Pancreatitis Clinical Trials Group (CAPCTG). The Effect of Plasma Triglyceride-Lowering Therapy on the Evolution of Organ Function in Early Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis Patients With Worrisome Features (PERFORM Study): Rationale and Design of a Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 756337 [PMID: 34966749 DOI: 10.3389/fmed.2021.756337]
- 13 Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2021; 325: 382-390 [PMID: 33496779 DOI: 10.1001/jama.2020.20317]
- 14 Qiu L, Sun RQ, Jia RR, Ma XY, Cheng L, Tang MC, Zhao Y. Comparison of Existing Clinical Scoring Systems in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e957 [PMID: 26061329 DOI: 10.1097/MD.0000000000000957]
- 15 Li M, Xing XK, Lu ZH, Guo F, Su W, Lin YJ, Wang DH. Comparison of Scoring Systems in Predicting Severity and Prognosis of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1206-1211 [PMID: 31515723 DOI: 10.1007/s10620-019-05827-9]
- 16 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification

- Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 17 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]
 - 18 孙瑞青. 不同评分系统预测高脂血症性急性胰腺炎严重程度的比较研究. 江苏: 苏州大学 2014 [DOI: 10.7666/d.D504972]
 - 19 Yang L, Liu J, Xing Y, Du L, Chen J, Liu X, Hao J. Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 1834256 [PMID: 27882045 DOI: 10.1155/2016/1834256]
 - 20 杨立新, 杜丽川, 刘欣, 陈婧, 郝建宇. 四种评分标准对高脂血症性急性胰腺炎病情和预后的评估作用. 中华内科杂志 2016; 55: 695-699 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.09.008]
 - 21 Yang YX, Li L. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Med Princ Pract* 2016; 25: 137-42 [DOI: 10.1159/000441003]
 - 22 Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0130412 [PMID: 26091293 DOI: 10.1371/journal.pone.0130412]
 - 23 朱长举, 刘艳娜, 程波, 宋耀东, 王巧芳, 刘燕燕, 李孟可. 急性胰腺炎严重程度床边指数评分联合D-二聚体对高脂血症性急性胰腺炎严重程度的早期预测价值. 中国急救医学 2020; 40: 952-955 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.10.009]
 - 24 董元航, 李宗远, 吴洪玉, 李磊, 朱建伟, 杜奕奇, 孔祥毓. 生物化学标志物预测高脂血症性急性胰腺炎脏器衰竭的临床价值. 中华胰腺病杂志 2019; 19: 252-255 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.04.003]
 - 25 颜永传. BISAP和HAPS评分对高脂血症性急性胰腺炎病情及预后的分析. 厦门大学 2019 [DOI: 10.27424/d.cnki.gxmd.2019.000335]
 - 26 何昊, 郑克春, 刘伟平. BISAP评分、D-D及炎症因子水平与HLAP患者病情进展及预后的关系. 国际检验医学杂志 2020; 41: 1970-1974, 1978 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.012]
 - 27 陈辉, 兰涛, 张培君, 孟繁斌, 姚长存, 孙思. BISAP、Ranson和APACHE II 评分系统对高脂血症性急性胰腺炎患者病情和预后的评估价值. 现代生物医学进展 2020; 20: 361-365, 396 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.034]
 - 28 羊琦, 黄宁, 吴万春. 四种评分系统对中重度高脂血症性急性胰腺炎的预测价值. 齐齐哈尔医学院学报 2021; 42: 1307-1310 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2021.15.006]
 - 29 Nie L, Cheng Y, Yao F, Wu S, Fang X. Comparison of BISAP and MCTSI for Predicting the Severity of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis. *Front Med Case Rep* 2020; 1: 1-9 [DOI: 10.47746/FMCR.2020.1304]
 - 30 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.001]

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》参考文献要求

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

铁死亡抑癌机制及其在消化系统肿瘤中的研究进展

李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 朱正, 史宇宁, 张徐弢, 夏豫珊, 卢光荣

李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 卢光荣, 温州医科大学附属第二医院消化内科 浙江省温州市 325000

朱正, 史宇宁, 张徐弢, 夏豫珊, 温州医科大学附属第二临床医学院 浙江省温州市 325000

李佳佳, 住院医师, 从事消化系统肿瘤研究.

作者贡献分布: 本论文由卢光荣设计统筹; 校对由李佳佳完成; 写作由李佳佳及夏宣平完成; 文献查找汇总由吴利敏、朱正、史宇宁、张徐弢及夏豫珊完成.

通讯作者: 卢光荣, 主治医师, 325000, 浙江省温州市龙湾区温州大道1111号, 温州医科大学附属第二医院消化内科. 290636246@qq.com

收稿日期: 2022-03-31

修回日期: 2022-05-02

接受日期: 2022-08-18

在线出版日期: 2022-08-28

Cancer suppression by ferroptosis and its role in digestive system tumors

Jia-Jia Li, Xuan-Ping Xia, Li-Min Wu, Zheng Zhu, Yu-Ning Shi, Xu-Chao Zhang, Yu-Shan Xia, Guang-Rong Lu

Jia-Jia Li, Xuan-Ping Xia, Li-Min Wu, Guang-Rong Lu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Zheng Zhu, Yu-Ning Shi, Xu-Chao Zhang, Yu-Shan Xia, The Second Clinical Medical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guang-Rong Lu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, No. 1111 Wenzhou Avenue, Longwan District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 290636246@qq.com

Received: 2022-03-31

Revised: 2022-05-02

Accepted: 2022-08-18

Published online: 2022-08-28

Abstract

Cancer is the second leading cause of death worldwide, and digestive system tumors remain the leading malignancy in China, seriously endangering national health and imposing a huge economic burden. Ferroptosis is a form of cell death characterized by increased intracellular reduced iron and accumulated lipid peroxide. Recent studies have revealed that ferroptosis is closely related to the occurrence and treatment of cancer. Therefore, this paper reviews the studies on ferroptosis and cancer to explore the potential of ferroptosis in the treatment of malignant tumors, especially digestive system tumors, and to provide a new direction for developing treatment options.

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

Key Words: Malignancy; Ferroptosis; Digestive system tumor; Cancer therapy; Resistance

Citation: Li JJ, Xia XP, Wu LM, Zhu Z, Shi YN, Zhang XC, Xia YS, Lu GR. Cancer suppression by ferroptosis and its role in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(16): 718-728

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/718.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.718>

摘要

癌症是全球第二大死亡原因,而消化系统的癌症仍是我国主要的恶性肿瘤,严重危害国民健康,带来巨大的经济负担.铁死亡是以细胞内还原铁增加和脂质过氧化物蓄积为特点的细胞死亡方式,近年来的研究揭示铁死亡与癌症发生及治疗有着密切联系.因此本文回顾铁死亡与癌症相关研究,探讨铁死亡在恶性肿瘤尤其是消化系统肿瘤治疗中的潜力,为研发新的治疗方案提供新思路.

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

关键词: 恶性肿瘤; 铁死亡; 消化系统肿瘤; 肿瘤治疗; 耐药

核心提要: 铁死亡通过促进肿瘤细胞死亡、增强肿瘤对放化疗敏感性、调节肿瘤对免疫治疗的反应等方式发挥抗癌作用, 在消化系统肿瘤中, 铁死亡参与癌症相关基因以及索拉非尼、顺铂等药物调控肿瘤发生发展的过程。

文献来源: 李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 朱正, 史宇宁, 张徐弘, 夏豫珊, 卢光荣. 铁死亡抑制机制及其在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 718-728

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/718.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.718>

0 引言

癌症是第二大死亡原因, 是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一, 2020年全球估计有1930万新发癌症病例, 近1000万人死于癌症^[1]. 我国癌症中心公布的数据显示, 恶性肿瘤死亡占居民全部死因的23.91%, 而其中肝癌、胃癌等起源消化系统的癌症仍是我国主要的恶性肿瘤, 严重危害国民健康, 带来巨大的经济负担^[2]. 铁死亡(Ferroptosis)2012年首次由Brent R. Stockwell提出, 以细胞内还原铁蓄积和脂质过氧化物蓄积为特点, 是不同于凋亡、自噬的新型细胞程序性死亡(regulated cell death, RCD)方式^[3]. 研究表明^[4-6], 铁死亡参与神经病变、缺血再灌注损伤、急性肾功能不全和恶性肿瘤等多种疾病的发生发展, 但其确切的调控机制和生物学功能尚不明确, 现就铁死亡的抑癌机制作一综述, 探讨铁死亡在恶性肿瘤尤其是消化系统肿瘤治疗中的潜力。

1 铁死亡概述

1.1 铁死亡的特点 铁死亡的主要特点是细胞内 Fe^{2+} 与过氧化物发生芬顿反应(Fenton chemistry)生成羟基自由基或烷氧基自由基等活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS在细胞内蓄积与不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)发生反应形成脂质过氧化物, 而脂质过氧化物又能够在 Fe^{2+} 催化下生成脂质自由基, 最终导致细胞膜损伤从而诱发细胞死亡. 不同于凋亡、自噬等坏死模式铁死亡具有其独特的表现, 在形态学方面可以观察到线粒体萎缩, 线粒体膜皱缩、破裂, 细胞核正常但缺乏染色质凝集; 细胞代谢方面表现为细胞内亚铁离子和ROS聚集, 发生显著的磷脂过氧化(phospholipid peroxidation, pLPO)、脂质过氧化物修复功能受损^[3,7].

1.2 铁死亡的调控机制

1.2.1 System X_C--GSH-GPX4通路: 谷氨酸/胱氨酸逆向转运体(glutamate/cystine antiporter, System X_C)是位于细胞膜的转运蛋白, 由轻链SLC7A11和重链SLC3A2组成的异二聚体, 其中SLC7A11(又名xCT)是其催化亚基, 能够实现细胞内谷氨酸与细胞外胱氨酸的相互置换^[8]. 胱氨酸在细胞内转换为半胱氨酸, 半胱氨酸是内源性谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成的原材料之一, 而GSH是一种重要的细胞抗氧化剂, 起到维持细胞氧化平衡的作用, 同时也是激活谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)所必需的辅助因子^[9]. GPX4是一种重要的过氧化物还原酶, 能够清除细胞内蓄积的ROS, 将有氧的脂质过氧化物(LOOH)还原为无毒的脂质醇(L-OH), 保护细胞免受氧化应激反应的伤害^[10]. GPX4的功能缺失则会导致细胞内蓄积的ROS无法得到有效的清除, 使蓄积的脂质过氧化物损伤细胞, 最终引起铁死亡. 当System X_C受到抑制, 细胞摄取胱氨酸减少, 导致GSH合成减少, 降低细胞内GSH水平, 进而使GPX4失活, 最终引起铁死亡.

1.2.2 NADH-FSP1-CoQ10通路: Conrad团队和Olzmann团队分别通过基因抑制剂和CRISPR-Cas9技术筛选出线粒体相关凋亡诱导因子2(apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2, AIFM2)基因, 鉴定为非GPX4依赖的内源性铁死亡抑制因子, 并将其重命名为铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)^[11]. AIFM2最初描述为促凋亡基因, 研究发现FSP1具有NADH依赖的泛醌氧化还原酶活性, 能够利用NADH将泛醌(CoQ_{10})还原为二氢泛醌($\text{CoQ}_{10}\text{-H}_2$), 而 $\text{CoQ}_{10}\text{-H}_2$ 是一种亲脂氧自由基清除剂^[12], 进而终止脂质过氧化反应, 在GPX4缺失的情况下抑制铁死亡^[11,13].

1.2.3 GCH1-BH4-DHFR通路: Kraft等人^[14]通过基因技术筛选出鸟苷三磷酸环水解酶1(GTP cyclohydrolase-1, GCH1), 发现过表达GCH1的细胞株能够抵御GPX4缺失所诱发的铁死亡, 鉴定为独立于GPX4的铁死亡负调控因子. 进一步研究发现作为四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)合成的限速酶, GCH1过表达能够促进内源性BH4的合成, 而BH4本身是一种强效的亲脂氧自由基清除剂, 同时还参与 CoQ_{10} 前体的合成, 可以促进可以抑制细胞内脂质过氧化, 进而阻止铁死亡发生. 另一团队研究发现^[15], 除GCH1外二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)作为二氢叶酸(dihydrofolate, BH2)合成BH4的关键酶, 能够使氧化的BH4再生, 同样是重要的铁死亡负调控因子.

1.2.4 DHODH-CoQH2通路: 二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是线粒体内膜上的黄素依赖性酶, 参与催化二氢乳清酸氧化为乳清酸.

Mao等人发现^[16], 抑制DHODH能够在GPX4低表达的细胞系中诱发线粒体脂质过氧化和铁死亡, 深入研究发现, DHODH能够催化线粒体膜上的CoQ₁₀还原为抗氧化剂CoQH₂, 进而抑制铁死亡. 因此, 将DHODH鉴定为独立于GXP4的另一个铁死亡防御因子.

1.3 铁死亡的诱导剂及抑制剂

1.3.1 铁死亡诱导剂: I类诱导剂: 通过抑制System X_C⁻减少摄取胱氨酸, 导致GSH合成减少, 细胞内GSH水平下降进而抑制GPX4活性, 诱发铁死亡, 代表药物为Erastin、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)和索拉非尼(sorafenib). II类诱导剂: 是一类小分子物质, 通过与GPX4活性位点结合直接抑制GPX4活性, 导致细胞内脂质过氧化物蓄积, 最终诱发铁死亡, 包括RAS选择性致死蛋白3(RAS-selective lethality protein 3, RSL3)、altretamine等^[3,17].

1.3.2 铁死亡抑制剂: 常见的铁死亡抑制剂可分为以下几类: 第一类以去铁胺(deferoxamine, DFO)为代表的铁螯合剂, 通过与细胞内Fe²⁺结合, 降低细胞内Fe²⁺水平抑制Fenton反应; 第二类包括Ferrostatin-1(Fer-1)和Liproxstatins, 通过抑制脂质过氧化, 减少细胞内ROS生成, 从而抑制铁死亡发生^[18].

2 铁死亡抑制肿瘤的机制研究进展

2.1 铁死亡与肿瘤细胞死亡 正常细胞死亡对维持机体生理平衡和预防过度细胞增殖是至关重要的, 而恶性肿瘤常表现为转化细胞的不受控制地生长和增殖^[19], 因此诱发肿瘤细胞死亡是首先被考虑的癌症治疗策略. 目前临床上使用的抗癌药物大多基于凋亡通路诱导癌细胞死亡^[20], 但在使用过程中出现的药物抗性限制了相应药物的使用, 使我们需要寻求新机制诱发癌细胞死亡. 铁死亡作为新发现的细胞程序性死亡模式, 近年来被证实杀伤肿瘤细胞方面起着关键性作用.

青蒿素是从青蒿中提取的天然化合物, 是一种耐受性良好的抗疟疾药物, 近年来青蒿素及其衍生物在肿瘤治疗方面的应用受到广泛关注, 并被证实对多种肿瘤细胞均具有细胞毒性作用^[21]. Ooko等人^[22]报道青蒿素衍生物能够在非小细胞肺癌、白血病等多种肿瘤中诱导细胞死亡, 而铁死亡抑制剂能够显著降低青蒿素衍生物的细胞毒性. 青蒿琥酯(artesunate, ART)是青蒿素的半合成衍生物, 有文献报道青蒿琥酯处理后卵巢癌HEY1和HEY2细胞增殖受到抑制, 细胞中ROS水平明显升高, 而铁死亡抑制剂能够降低青蒿琥酯诱导的细胞毒性^[23]. Markowitsch和Wang团队^[24,25]则分别证实ART能够通过诱导铁死亡抑制舒尼替尼耐药的肾细胞癌细胞和Burkitt淋巴瘤细胞的生长, 双氢青蒿素(dihydroartemisinin,

DHA)作为青蒿素衍生物同样被证实能够在胶质瘤细胞中诱导铁死亡依赖的细胞死亡^[26].

转录激活因子-4(activating transcription factor 4, ATF4)在氨基酸消耗、氧化应激等因素刺激下表达增加, 研究发现ATF4在肿瘤组织中高表达, 并且能够改善肿瘤细胞在缺氧和营养缺乏的肿瘤微环境中的生存^[27,28]. Chen等人^[29]发现在胶质瘤细胞中ATF4高表达促进细胞增殖, 而诱导铁死亡可以减弱ATF4促进增殖的效果, 进一步研究发现, 在过表达ATF4的胶质瘤细胞中通过siRNA技术沉默xCT可以抑制细胞增殖, 在敲低ATF4的胶质瘤细胞中过表达xCT则能够有效促进细胞增殖, 推测ATF4正是通过靶向调控xCT进而抑制铁死亡从而达到促进胶质瘤细胞的增殖的作用. Bai等人^[30]报道MicroRNA-214-3p能够靶向抑制ATF4表达, 进而诱导肝癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡. 除此之外, Alvarez等^[31]证实缺氧环境能够上调铁硫簇生物合成酶(NFS1)的表达, 而NFS1能够保护细胞免于氧化损伤所诱发的铁死亡, 帮助肺腺癌细胞在低氧环境下存活. 上述研究展示了铁死亡在药物、基因调控肿瘤细胞死亡中的作用, 进一步阐释铁死亡调控细胞死亡的机制, 对于研发新的抗癌药物有重大意义.

2.2 铁死亡与肿瘤化学治疗 化疗药物是无法手术的肿瘤病人的主要治疗方式之一, 为改善病人预后做出巨大贡献, 然而在化学治疗过程中肿瘤细胞会对化疗药物产生抵抗性, 这种现象被称为肿瘤的多药耐药性(multidrug resistance, MDR)^[32]. MDR的形成可以大致分为两种情况: (1)肿瘤在接受化学治疗之前对该种化疗药物就具有抵抗性, 称为固有抵抗; (2)在有效的化学治疗后, 肿瘤对化疗药物产生了抵抗, 称为获得性抵抗^[33]. MDR的发生使得化疗的临床疗效十分受限, 因此研究肿瘤耐药性的产生机制, 寻求减弱药物耐药的方法对提高化疗疗效具有重要意义.

三磷酸腺苷结合基因(ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)基因可以编码多种转运蛋白和通道蛋白, 将细胞内的底物主动泵出至细胞外, 从而降低细胞内药物的蓄积^[34], 研究表明ABCB1的过表达可以减少细胞内化疗药物的积累, 并导致蒽环类(阿霉素)、长春花生物碱(长春碱)等多种常用化疗药物产生耐药性^[35,36]. Zhou^[37]等人发现ABCB1的过表达导致卵巢癌对多烯紫杉醇产生耐药性, 而Erastin能够抑制ABCB1的药物外排活性增强过表达ABCB1的卵巢癌细胞对多烯紫杉醇的敏感性. 另外, 研究表明作为铁死亡的关键分子谷胱甘肽(GSH)能够与顺铂的结合形成Pt(GS)₂偶联物, 并通过多药耐药相关蛋白(multidrug-resistant-associated proteins, MRPs)转运至细胞外, 降低细胞内顺铂浓度, 从而使细胞

获得顺铂耐药性^[38,39]。在急性白血病、非小细胞肺癌等多种肿瘤中所展开的研究也证实了GSH水平升高是产生顺铂耐药的主要因素^[40-42]。Roh团队^[43]和Zhang团队^[44]通过体内和体外实验同样证实Erastin、柳氮磺吡啶等铁死亡诱导剂或基因敲除xCT能有效诱导细胞发生铁死亡, 增强耐药头颈癌细胞系和舌鳞状细胞癌对顺铂的敏感性, 进一步证实铁死亡与肿瘤耐药之间的潜在联系。

调节细胞内ROS水平也是逆转药物MDR的策略之一^[45], Gentric等人^[46]通过蛋白质组学、代谢组学和生物遗传分析等技术将高度浆液性卵巢癌(High-grade serous ovarian cancer, HGSOc)分为高氧化磷酸化(high-OXPHOS)和低氧化磷酸化(low-OXPHOS)两个亚群, 并报道high-OXPHOS亚群能够通过增加细胞内ROS和Fe²⁺水平, 促进脂质过氧化, 增强细胞对卡铂和紫杉醇敏感性, 提示铁死亡可能起到关键作用。针对多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的研究表明过表达xCT能够调节细胞氧化还原反应, 降低细胞内ROS水平, 从而使GBM细胞对替莫唑胺敏感性下降^[47], 而通过铁死亡诱导剂Erastin或基因敲除抑制xCT表达均能够促进细胞ROS生成和谷胱甘肽(GSH)消耗, 从而增强GBM细胞对替莫唑胺的敏感性^[47,48], 提示增强铁死亡是克服肿瘤MDR的潜在机制。

2.3 铁死亡与肿瘤放射治疗 放射治疗是癌症治疗的重要方式之一, 广泛应用于肺癌、食管癌、鼻咽癌等多种实体肿瘤的治疗^[49], 辐射造成的DNA损伤被认为是放疗的主要作用机制, 而DNA损伤程度和修复速度被认为是决定受辐射细胞死亡的关键因素^[50], 因此过往放疗抗性的研究主要涉及DNA修复激活和细胞凋亡抑制^[50-52]。除DNA损伤外, 辐射还会引起细胞中的脂质过氧化^[53], 随着铁死亡被人们所知, 铁死亡是否介导辐射诱导的细胞死亡, 能否参与放疗抗性调节也引起了广泛关注。

Pan等人^[54]发现Erastin联合放疗能够增强放疗对放疗抗性的非小细胞肺癌细胞(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞的杀伤效果, 而铁死亡抑制剂去铁胺(deferoxamine)可以缓解联合治疗诱导细胞死亡, 而凋亡抑制剂和坏死抑制剂则没有这样的效果。Lei等人^[55]的研究进一步揭示放射治疗可以通过上调ACSL4表达诱导非小细胞肺癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡, 同时也能够调控SLC7A11和GPX4表达并抑制放疗所诱导的铁死亡, 进而导致放疗抵抗。而铁死亡诱导剂(Erastin和RSL3)能够提高耐辐射的癌细胞对放疗的敏感性, 并在动物模型中证实铁死亡诱导剂能够有效增强非小细胞肺癌的放疗敏感性。Ling的团队^[56]同样发现铁死亡抑制剂而不是凋亡或坏死抑制剂能够拮抗放疗诱导的细胞死亡, 而铁死亡诱导剂与放疗协同治疗能够增强细

胞内脂质过氧化却不增加细胞DNA损伤, 并通过体外细胞模型和体内小鼠移植瘤模型证实铁死亡诱导剂能够增强肺腺癌和神经胶质瘤对放疗的敏感性。除此之外, Erastin、RSL3和柳氮磺吡啶等铁死亡诱导剂还被证实能够增强黑色素瘤、乳腺癌等恶性肿瘤对放疗的敏感性^[57-59], 进一步揭示了铁死亡有望成增强放疗敏感性、改善放疗疗效的新方向。

2.4 铁死亡与肿瘤免疫治疗 肿瘤发展的过程中肿瘤细胞能够通过多种方式使人体免疫系统无法正常识别并清除肿瘤细胞, 从而保障肿瘤的生存发展, 这个过程被称为肿瘤免疫逃逸^[60]。免疫治疗就是通过调节免疫系统关键分子, 以恢复免疫系统对肿瘤的正常监视和清除功能^[61], 而程序性细胞死亡1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)是最经典的免疫治疗靶点^[61]。

肿瘤免疫治疗可以激活肿瘤微环境的CD8⁺ T细胞, 并通过穿孔素-颗粒酶和Fas-Fas配体途径诱导细胞死亡来清除肿瘤^[62,63]。Wang等人^[64]研究表明免疫疗法激活的CD8⁺ T细胞可以通过释放干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)下调SLC3A2和SLC7A11表达, 抑制System X_c活性并诱导肿瘤细胞发生铁死亡, 而所诱导的铁死亡又能够增强CD8⁺ T细胞对肿瘤细胞的损伤。同时, 他们通过回顾性分析发现xCT表达情况与CD8⁺ T细胞、IFN-γ水平、免疫治疗疗效等呈负相关, 进一步证实免疫治疗期间CD8⁺ T细胞促进的肿瘤铁死亡是一种抗肿瘤机制, 是改善肿瘤免疫疗法的潜在靶点^[64]。Lang等发现^[65]放射治疗诱导的共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated, ATM)及免疫治疗激活的CD8⁺ T细胞能够协同抑制SLC7A11表达诱导铁死亡发生, 而抑制铁死亡会减低放射治疗及免疫治疗的疗效, 提示铁死亡诱导剂可以增强肿瘤细胞对放射治疗和免疫治疗的敏感性, 同时能够作为两者协同作用的“桥梁”。

3 铁死亡在消化系统肿瘤中的研究进展

根据国际癌症研究结构公布的数据, 来源消化系统的结直肠癌、肝癌、胃癌是2020年全球癌症相关死亡的主要原因, 分别是位于全球癌症死亡病因的第二、第三、第四位^[1]。而在我国, 肝癌、胃癌等起源消化系统的恶性肿瘤仍是主要的恶性肿瘤^[2], 研究消化系统肿瘤发病机制, 寻找新的治疗方案有重大意义。本文对铁死亡在消化系统肿瘤中的研究进展进行概述(表1), 探讨铁死亡在消化系统肿瘤治疗中的潜力, 为研发新的治疗方案提供新思路。

3.1 肝癌 肝癌是世界范围内癌症相关死亡的前几位原因, 由于慢性丙型肝炎病毒感染、非酒精性脂肪性肝

表 1 铁死亡在消化系统肿瘤中的作用机制

肿瘤类型	作用机制	参考文献
肝癌	Rb可以调节索拉非尼在人肝细胞癌中诱发的铁死亡	[69]
	TP53S47突变使P53对SLC7A11的抑制的作用减弱, 进而抑制铁死亡发生	[70]
	索拉非尼诱导人肝细胞癌发生铁死亡依赖的细胞死亡	[74]
	MT-1G通过抑制铁死亡促进人肝癌细胞产生索拉非尼耐药	[77]
	氟哌啶醇通过促进铁死亡增强索拉非尼对肝癌细胞的细胞毒性作用	[78]
	LDL-DHA处理后人干细胞癌发生铁死亡依赖的细胞死亡	[79,80]
胰腺癌	高表达xCT可以促进胰腺癌增殖和吉西他滨耐药性	[83,84]
	HSPA5通过与GPX4结合抑制铁死亡导致胰腺癌细胞对吉西他滨耐药	[85]
	羧基酰胺诱导胰腺癌细胞铁死亡依赖的细胞死亡	[86]
	CN-A联合PEITC诱导胰腺癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡	[87]
胃癌	CAF分泌的miR-522通过抑制铁死亡促进胃癌细胞获得性化疗耐药性	[89]
	线粒体功能障碍通过调节xCT表达增强胃癌细胞对顺铂的耐药	[90]
	过表达CDO1可以增强Erastin诱导的铁死亡	[93]
	SCD1通过抑制铁死亡促进胃癌细胞的增殖能力	[96]
结直肠癌	TP53通过调控SLC7A11转录表达和阻断DPP4抑制结直肠癌细胞发生铁死亡	[98]
	柳氮磺胺吡啶通过抑制xCT增强结直肠癌对顺铂的敏感性	[100]
	RSL3通过抑制GPX4增强顺铂抗结直肠癌的作用	[103]
食管癌	Ori通过抑制GGT1和GCLC诱导食管癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡	[105]
	异土木香内酯诱导食管癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡	[106]
	IDH1 R132C突变能够通过靶向调节GPX4增强食管癌细胞对铁死亡的敏感性	[109]

病、饮酒等事件的增多, 肝癌的发病率正在上升, 虽然近年来肝动脉靶向化疗等治疗的开展为肝癌治疗带来显著的变化, 但目前仍缺乏有效的肝癌治疗方案^[66]。

肝癌的发生发展与抑癌基因失活息息相关, 视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)功能缺失是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展过程中的一个重要事件^[67,68], Louandre等人^[69]发现索拉非尼在低表达Rb的HCC细胞表现出更强的细胞杀伤效果, 同时也诱导更强的铁死亡反应, 提示铁死亡或与低表达Rb的肝癌细胞对索拉非尼更敏感有关。p53是最重要的肿瘤抑制基因之一, Jennis等报道^[70]P53密码子第47位丝氨酸(TP53S47)在非洲人中存在多样性, 而S47突变可能增加非裔个体的患癌风险。与野生型P53相比S47变体表现出显著的顺铂耐药性, 并增加小鼠模型患肝癌的风险, 进一步研究发现S47突变会减弱P53靶向抑制SLC7A11的能力, 进而抑制铁死亡。上述研究提示, 铁死亡可能是Rb、P53等抑癌基因调控肝癌发生发展的潜在机制。

索拉非尼是一种新型多靶向性抗癌药物, 能够抑制多种激酶的活性, 从而发挥广泛的抗癌作用, 被批准用于晚期肝细胞肝癌的治疗。Lachaier^[71]发现索拉非尼能诱导肝癌、胰腺癌等多种癌细胞发生铁死亡且索拉非尼的细胞毒性与铁死亡呈正相关, 而吉非替尼、伊马替尼等10种其他激酶抑制剂却没有显示出铁死亡诱导效应, 进一步研究发现, 索拉非尼可能通过抑制System X_c⁻

促进ROS生成发挥独特的诱导铁死亡效应^[72,73]。Louandre等^[74]使用去铁胺(deferoxamine, DFX)消耗细胞内铁储存发现可以通过抑制氧化应激反应保护HCC细胞免受索拉非尼的细胞毒性作用, 但却不会抑制索拉非尼诱导的细胞凋亡、自噬和激酶阻断活性, 由此证实索拉非尼能够诱导HCC发生铁死亡依赖的细胞死亡。金属硫蛋白(metallothionein, MT)是一类广泛表达的金属结合蛋白, 近年来被证实与多种癌症的发生发展及耐药性相关, 常作为肿瘤的分子标志物进行研究^[75,76]。Sun团队发现^[77]索拉非尼同样可以特异性上调MT-1G表达, 而通过基因技术敲低MT-1G, 可以促进HCC细胞内谷胱甘肽消耗和脂质过氧化, 增强索拉非尼诱导的铁死亡, 同时增强HCC细胞以及移植瘤模型对索拉非尼的敏感性。上述研究提示铁死亡有望成为改善索拉非尼疗效的潜在靶点。

Bai等人报道^[78], 氟哌啶醇可以促进Fe²⁺的积累、脂质过氧化和谷胱甘肽的消耗, 进而增强索拉非尼所诱导的细胞死亡, 而铁死亡抑制剂(ferrostatin-1)可以阻断氟哌啶醇所增强的细胞死亡, 但凋亡和坏死的抑制剂(ZVAD-FMK和necrosulfonamide)却不能, 证明氟哌啶醇能够促进HCC细胞发生铁死亡, 却不会促进细胞凋亡和坏死。Wen和Moss的研究团队报道^[79,80]天然omega-3脂肪酸二十二碳六烯酸(DDP)重组的低密度脂蛋白纳米颗粒可选择性地杀死肝癌细胞并减少大鼠原位肝肿瘤的生长, 而凋亡、自噬和坏死抑制剂都不能阻止DDP-

DHA介导的肝癌细胞死亡。进一步研究发现, LDH-DHA处理后的HCC细胞中可以捕捉到显著的脂质过氧化物增加、谷胱甘肽消耗和GPX4失活, 提示肿瘤细胞经历了铁死亡依赖的细胞死亡^[81], 提示诱导铁死亡是研发新的抗肝癌药物的新思路。

3.2 胰腺癌 胰腺癌是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 因其高侵袭性, 早期转移, 对放化疗反应不佳的特点, 胰腺癌的5年生存率仅有5%左右。手术和以吉西他滨为主的化学治疗是目前胰腺癌的主要治疗方式, 近年来虽有新的药物用于胰腺癌治疗, 但均不能收获良好的临床疗效^[82]。

Lo等^[83]报道xCT在胰腺癌中表达水平高于正常胰腺组织, 进一步研究发现, 过表达xCT的胰腺癌细胞表现出更强的吉西他滨耐药性, 而xCT特异性抑制剂处理后胰腺癌细胞的生长受到显著抑制, 提示xCT与胰腺癌的增殖能力和耐药性相关。Daher等^[84]同样证实不论是通过基因技术敲低还是Erastin等抑制剂预处理来抑制xCT均可以增强胰腺癌细胞对吉西他滨和顺铂的敏感性。Zhu的团队报导^[85]热休克蛋白家族A成员5(heat shock 70kDa protein 5, HSPA5)能够与GPX4蛋白结合并抑制其降解, 从而抑制铁死亡的发生。HSPA5或GPX4敲低的PDAC细胞中, 吉西他滨能够诱导更显著的细胞死亡, 而铁死亡抑制剂能够抑制吉西他滨诱导的细胞死亡, 而凋亡和坏死抑制剂则没有这样的效果。

茛菪碱酰胺(piperlongumine, PL)是一种天然产物, 能够在胰腺癌细胞中能发挥显著的杀伤效果, 且铁死亡抑制剂和铁螯合剂能够抑制PL的细胞毒性, 但不受凋亡抑制剂和坏死抑制剂的影响, 提示PL主要通过增强铁死亡诱导胰腺癌细胞死亡^[86]。Cotylenin A(CN-A)是一种髓系白血病细胞分化诱导剂, 在多种癌细胞中均表现出抑癌活性, Takashi等人报道CN-A联合异硫氰酸苯乙酯(PEITC)能够有效抑制胰腺癌细胞增殖, 而ferrostatin-1、liproxstatin和去铁胺作为铁死亡抑制剂均能有效消除了这种协同作用, 自噬抑制能够部分消除, 而凋亡和坏死的抑制剂没有这种效果, 提示CN-A与PEITC主要通过诱导铁死亡发挥抗胰腺癌作用^[87]。上述研究提示, 铁死亡能够在改善吉西他滨等现役药物的疗效或是研发新的抗胰腺癌药物方面作出贡献。

3.3 胃癌 胃癌是全球最常见的癌症之一, 在东亚、东欧和南美洲胃癌的发病率最高, 手术是唯一有可能根治胃癌的方式, 而基于5-氟尿嘧啶(5-FU)或顺铂的化疗是晚期胃癌的患者最有效的治疗方式, 但化疗毒性, 肿瘤耐药性等因素限制了最终疗效^[88]。

Zhang等^[89]报道顺铂和紫杉醇能够激活肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibro-blasts, CAFs)并分泌外泌体miR-522抑制花生四烯酸脂氧合酶15(ALOX15)活性,

减少细胞内脂质ROS积累, 从而抑制胃癌细胞发生铁死亡, 最终导致化疗敏感性下降。Wang^[90]等发现顺铂耐药的胃癌细胞具有xCT高表达, 并通过Kaplan-Meier生存分析发现xCT高表达是胃癌患者辅助化疗的不良预后因素, 进一步研究发现线粒体功能障碍能够增强顺铂耐药性和促进xCT表达, 而抑制xCT活性能够部分逆转胃癌细胞因线粒体功能障碍导致的顺铂耐药性, 进一步证实提示铁死亡可能是胃癌获得性化疗耐药的新机制。

半胱氨酸双加氧酶1(cysteine dioxygenase 1, CDO1)是一种含铁金属酶, 参与半胱氨酸向牛磺酸的转换, 在结直肠癌、胃癌等多种肿瘤中发现CDO1启动子甲基化是肿瘤预后的独立危险因素, 被认为是新发现的抑癌基因^[91,92]。Hao^[93]等人发现铁死亡诱导剂Erastin在胃癌细胞中能够有效触发铁死亡依赖的细胞死亡, 而敲低CDO1能够有效抑制Erastin诱导的铁死亡和细胞毒性, 而过表达CDO1则有相反的结果, 提示CDO1介导胃癌细胞中铁死亡的调控。硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是一种重要的内质网相关脂肪合酶, 可以促进肺癌、卵巢癌多种癌症的肿瘤发生^[94,95]。Wang等^[96]报道SCD1在胃癌中高表达, 且是胃癌的独立预后危险因素, 高表达SCD1提示患者预后不佳, 进一步研究发现SCD1能够促进胃癌在体内、体外的生长和能力并保护胃癌细胞免于铁死亡。上述研究提示铁死亡可能是CDO1、SCD1等分子的潜在作用机制。

3.4 结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见肿瘤之一, 根据国际癌症研究机构公布的数据, 结直肠癌是2020年癌症相关死亡的第二大病因, 甚至超过了肝癌和胃癌, 寻找有效的治疗方案迫在眉睫。

结直肠癌常发生TP53缺失或突变^[97], Xie等报道^[98]TP53缺失使CRC细胞对Erastin诱发的铁死亡更敏感, 提示TP53能够抑制Erastin所诱导的铁死亡依赖的细胞死亡, 进一步研究发现TP53能够通过调控SLC7A11转录表达和促进二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)入核的双层机制抑制CRC发生铁死亡, 提示抑癌基因TP53可能通过铁死亡参与调控结直肠癌的发生发展。

以铂为基础的化疗广泛应用于各种恶性肿瘤的治疗, 但是耐药性的产生却极大限制了顺铂等药物在临床上的应用, 过去的研究已经证实, 细胞内GSH高水平是产生顺铂耐药的主要因素^[40-42]。System X_c⁻能够调节胱氨酸的摄取对GSH合成至关重要, 抑制System X_c⁻可以抑制细胞内GSH的合成。Sugano等人^[99]检测了304例结直肠癌组织标本中xCT蛋白的表达水平, 发现其中208例组织中xCT表达呈阳性, 而这部分患者术后复发风险显著高于xCT表达阴性的患者, 提示xCT表达增加是结直肠癌复发的独立预测因子。另一研究团队^[100]同样报道了xCT

高表达于结直肠癌组织, 同时他们还发现柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine, SSZ)-xCT的有效抑制剂^[101,102], 能够有效消耗CRC细胞内GSH并诱导ROS积累, 但在正常结肠组织中却没有如此显著的效果. 进一步研究发现, SSZ联合顺铂能够显著提高CRC细胞内铂浓度, 与顺铂产生协同的细胞毒性作用. GPX4作为铁死亡的关键调节分子, 同样被发现在结直肠癌等癌组织中的表达高于正常组织, 并且与患者的预后呈负相关, 通过RSL3抑制GPX4可以增强顺铂在体外和体内的抗癌作用^[103]. 上述研究揭示, 铁死亡可能是结直肠癌耐药的潜在机制.

3.5 食管癌 食管癌是最具侵袭性的胃肠道恶性肿瘤之一, 尽管目前有手术、放化疗等方式可用于食管癌治疗, 但由于药物副作用等原因上述治疗方式未能收获很好的疗效, 食管癌的5年总生存率仍然很低^[104].

萜类化合物是一类具有抗癌作用的天然化合物, Zhang等人报道^[105]冬凌草甲素(oridonin, Ori)能够诱导食管癌细胞发生显著的细胞死亡, 同时检测到细胞内 Fe^{2+} 、丙二醛和ROS水平升高, 而铁死亡抑制剂能够干扰Ori的作用, 说明Ori在食管癌细胞中诱导铁死亡依赖的细胞死亡. 深入研究发现Ori能够抑制 γ -谷酰胺转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase 1, GGT1)和谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)的活性, 导致GSH合成减少, 降低细胞内GSH水平, 进而抑制GPX4活性, 最终触发铁死亡发挥抗癌活性. 异土木香内酯(Isoalantolactone)同属于萜类化合物, Lu等人^[106]报道异土木香内酯处理后食管癌细胞可以观察到显著的细胞内ROS升高和细胞增殖受抑, 而异土木香内酯对食管癌细胞的细胞毒性能被调亡和铁死亡抑制剂逆转. 上述研究提示, 萜类化合物在食管癌中发挥铁死亡依赖的杀伤效果.

异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)是三羧酸循环的关键酶, 近年来在胆管癌、骨肉瘤^[107,108]等多种恶性肿瘤中均有报道IDH1突变. Wang等人^[109]发现IDH1^{R132C}突变可以增强Erastin在食管癌细胞中诱导的铁死亡, 进一步研究发现IDH1^{R132C}突变能够通过靶向调节GPX4的蛋白质水平增强细胞对铁死亡的敏感性, 提示铁死亡可能是IDH1突变的潜在作用机制.

4 展望

自铁死亡被报道以来就受到了广泛的关注, 并被证实与多种疾病的发生发展具有相关性, 但其确切的调控机制和生物学功能尚不明确, 本文通过回顾铁死亡与肿瘤相关研究, 对铁死亡抑制恶性肿瘤尤其是消化系统肿瘤的机制作一综述. 本如本文所述, 诱导铁死亡能够通过促进肿瘤细胞死亡、增强肿瘤对放化疗敏感性、调节肿

瘤对免疫治疗的反应等方式发挥抗癌作用, 然而铁死亡在肿瘤侵袭性、肿瘤能量代谢、肿瘤微环境等方面中的作用还鲜为人知, 有待进一步完善相关研究. 在消化系统肿瘤中, 铁死亡参与TP53、Rb、CDO1等癌症相关基因以及索拉非尼、顺铂、萜类酰胺等药物调控肿瘤发生发展的过程, 但是上述基因和药物调控铁死亡的具体靶点仍是未知数, 有待从基因突变、表观遗传学等角度进一步研究分析. 总的来说, 作为新发现的细胞程序性死亡方式, 铁死亡展示出强大的抗癌潜力, 深入研究消化道肿瘤中铁死亡的分子机制, 有助于研发新的治疗方式以改善消化道肿瘤的预后.

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2019; 28: 1-11 [DOI: 10.3760/cma.jissn.0253-3766.2019.01.005]
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
- Skouta R, Dixon SJ, Wang J, Dunn DE, Orman M, Shimada K, Rosenberg PA, Lo DC, Weinberg JM, Linkermann A, Stockwell BR. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 4551-4556 [PMID: 24592866 DOI: 10.1021/ja411006a]
- Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R, Jiang X. Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Mol Cell* 2015; 59: 298-308 [PMID: 26166707 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011]
- Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, Herbach N, Aichler M, Walch A, Eggenhofer E, Basavarajappa D, Rådmark O, Kobayashi S, Seibt T, Beck H, Neff F, Esposito I, Wanke R, Förster H, Yefremova O, Heinrichmeyer M, Bornkamm GW, Geissler EK, Thomas SB, Stockwell BR, O'Donnell VB, Kagan VE, Schick JA, Conrad M. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1180-1191 [PMID: 25402683 DOI: 10.1038/ncb3064]
- Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 165-176 [PMID: 26653790 DOI: 10.1016/j.tcb.2015.10.014]
- Sato H, Tamba M, Ishii T, Bannai S. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins. *J Biol Chem* 1999; 274: 11455-11458 [PMID: 10206947 DOI: 10.1074/jbc.274.17.11455]
- Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 2016; 23: 369-379 [PMID: 26794443 DOI: 10.1038/cdd.2015.158]
- Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156: 317-331 [PMID: 24439385 DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010]
- Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, Roberts MA, Tong B, Maimone TJ, Zoncu R, Bassik MC,

- Nomura DK, Dixon SJ, Olzmann JA. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 2019; 575: 688-692 [PMID: 31634900 DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2]
- 12 Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4879-4883 [PMID: 2352956 DOI: 10.1073/pnas.87.12.4879]
- 13 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
- 14 Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, Ringelstetter L, Müller C, Zandkarimi F, Merl-Pham J, Bao X, Anastasov N, Kössl J, Brandner S, Daniels JD, Schmitt-Kopplin P, Hauck SM, Stockwell BR, Hadian K, Schick JA. GTP Cyclohydrolase 1/ Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling. *ACS Cent Sci* 2020; 6: 41-53 [PMID: 31989025 DOI: 10.1021/acscentsci.9b01063]
- 15 Soula M, Weber RA, Zilka O, Alwaseem H, La K, Yen F, Molina H, Garcia-Bermudez J, Pratt DA, Birsoy K. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nat Chem Biol* 2020; 16: 1351-1360 [PMID: 32778843 DOI: 10.1038/s41589-020-0613-y]
- 16 Mao C, Liu X, Zhang Y, Lei G, Yan Y, Lee H, Koppula P, Wu S, Zhuang L, Fang B, Poyurovsky MV, Olszewski K, Gan B. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature* 2021; 593: 586-590 [PMID: 33981038 DOI: 10.1038/s41586-021-03539-7]
- 17 Feng H, Stockwell BR. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? *PLoS Biol* 2018; 16: e2006203 [PMID: 29795546 DOI: 10.1371/journal.pbio.2006203]
- 18 Shimada K, Skouta R, Kaplan A, Yang WS, Hayano M, Dixon SJ, Brown LM, Valenzuela CA, Wolpaw AJ, Stockwell BR. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2016; 12: 497-503 [PMID: 27159577 DOI: 10.1038/nchembio.2079]
- 19 Roquette R, Painho M, Nunes B. Spatial epidemiology of cancer: a review of data sources, methods and risk factors. *Geospat Health* 2017; 12: 504 [PMID: 28555468 DOI: 10.4081/gh.2017.504]
- 20 Pistritto G, Trisciuoglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 603-619 [PMID: 27019364 DOI: 10.18632/aging.100934]
- 21 Efferth T. Willmar Schwabe Award 2006: antiplasmodial and antitumor activity of artemisinin—from bench to bedside. *Planta Med* 2007; 73: 299-309 [PMID: 17354163 DOI: 10.1055/s-2007-967138]
- 22 Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, Sarvi S, Colak M, Elmasaoudi K, Janah R, Greten HJ, Efferth T. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine* 2015; 22: 1045-1054 [PMID: 26407947 DOI: 10.1016/j.phymed.2015.08.002]
- 23 Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate. *Mol Carcinog* 2017; 56: 75-93 [PMID: 26878598 DOI: 10.1002/mc.22474]
- 24 Markowitsch SD, Schupp P, Lauckner J, Vakhrusheva O, Slade KS, Mager R, Efferth T, Haferkamp A, Juengel E. Artesunate Inhibits Growth of Sunitinib-Resistant Renal Cell Carcinoma Cells through Cell Cycle Arrest and Induction of Ferroptosis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33121039 DOI: 10.3390/cancers12113150]
- 25 Wang N, Zeng GZ, Yin JL, Bian ZX. Artesunate activates the ATF4-CHOP-CHAC1 pathway and affects ferroptosis in Burkitt's Lymphoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 519: 533-539 [PMID: 31537387 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.023]
- 26 Chen Y, Mi Y, Zhang X, Ma Q, Song Y, Zhang L, Wang D, Xing J, Hou B, Li H, Jin H, Du W, Zou Z. Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 402 [PMID: 31519193 DOI: 10.1186/s13046-019-1413-7]
- 27 Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J* 2005; 24: 3470-3481 [PMID: 16148948 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600777]
- 28 Ameri K, Lewis CE, Raida M, Sowter H, Hai T, Harris AL. Anoxic induction of ATF-4 through HIF-1-independent pathways of protein stabilization in human cancer cells. *Blood* 2004; 103: 1876-1882 [PMID: 14604972 DOI: 10.1182/blood-2003-06-1859]
- 29 Chen D, Fan Z, Rauh M, Buchfelder M, Eyupoglu IY, Savaskan N. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene* 2017; 36: 5593-5608 [PMID: 28553953 DOI: 10.1038/onc.2017.146]
- 30 Bai T, Liang R, Zhu R, Wang W, Zhou L, Sun Y. MicroRNA-214-3p enhances erastin-induced ferroptosis by targeting ATF4 in hepatoma cells. *J Cell Physiol* 2020; 235: 5637-5648 [PMID: 31960438 DOI: 10.1002/jcp.29496]
- 31 Alvarez SW, Sviderskiy VO, Terzi EM, Papagiannakopoulos T, Moreira AL, Adams S, Sabatini DM, Birsoy K, Possemato R. NFE1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis. *Nature* 2017; 551: 639-643 [PMID: 29168506 DOI: 10.1038/nature24637]
- 32 Pérez-Tomás R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1859-1876 [PMID: 16842198 DOI: 10.2174/09298670677585077]
- 33 Nikolaou M, Pavlopoulou A, Georgakilas AG, Kyrodimos E. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clin Exp Metastasis* 2018; 35: 309-318 [PMID: 29799080 DOI: 10.1007/s10585-018-9903-0]
- 34 Nanayakkara AK, Follit CA, Chen G, Williams NS, Vogel PD, Wise JG. Targeted inhibitors of P-glycoprotein increase chemotherapeutic-induced mortality of multidrug resistant tumor cells. *Sci Rep* 2018; 8: 967 [PMID: 29343829 DOI: 10.1038/s41598-018-19325-x]
- 35 Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 3-29 [PMID: 12535572 DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00169-2]
- 36 Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, Gill S, Eichhoff OM, Seashore-Ludlow B, Kaffenberger SD, Eaton JK, Shimada K, Aguirre AJ, Viswanathan SR, Chattopadhyay S, Tamayo P, Yang WS, Rees MG, Chen S, Boskovic ZV, Javid S, Huang C, Wu X, Tseng YY, Roider EM, Gao D, Cleary JM, Wolpin BM, Mesirov JP, Haber DA, Engelman JA, Boehm JS, Kotz JD, Hon CS, Chen Y, Hahn WC, Levesque MP, Doench JG, Berens ME, Shamji AF, Clemons PA, Stockwell BR, Schreiber SL. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature* 2017; 547: 453-457 [PMID: 28678785 DOI: 10.1038/nature23007]
- 37 Zhou HH, Chen X, Cai LY, Nan XW, Chen JH, Chen XX, Yang Y, Xing ZH, Wei MN, Li Y, Wang ST, Liu K, Shi Z, Yan XJ. Erastin Reverses ABCB1-Mediated Docetaxel Resistance in Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 1398 [PMID: 31921655 DOI: 10.3389/

- fonc.2019.01398]
- 38 Cui Y, König J, Buchholz JK, Spring H, Leier I, Keppler D. Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 929-937 [PMID: 10220572]
- 39 Chen HH, Kuo MT. Role of glutathione in the regulation of Cisplatin resistance in cancer chemotherapy. *Met Based Drugs* 2010; 2010 [PMID: 20885916 DOI: 10.1155/2010/430939]
- 40 Wu WJ, Zhang Y, Zeng ZL, Li XB, Hu KS, Luo HY, Yang J, Huang P, Xu RH. β -phenylethyl isothiocyanate reverses platinum resistance by a GSH-dependent mechanism in cancer cells with epithelial-mesenchymal transition phenotype. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 486-496 [PMID: 23219523 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.11.017]
- 41 Di Pasqua AJ, Hong C, Wu MY, McCracken E, Wang X, Mi L, Chung FL. Sensitization of non-small cell lung cancer cells to cisplatin by naturally occurring isothiocyanates. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 1307-1309 [PMID: 20707406 DOI: 10.1021/bx100187f]
- 42 Dedoussis GV, Andrikopoulos NK. Glutathione depletion restores the susceptibility of cisplatin-resistant chronic myelogenous leukemia cell lines to Natural Killer cell-mediated cell death via necrosis rather than apoptosis. *Eur J Cell Biol* 2001; 80: 608-614 [PMID: 11675936 DOI: 10.1078/0171-9335-00193]
- 43 Roh JL, Kim EH, Jang HJ, Park JY, Shin D. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer. *Cancer Lett* 2016; 381: 96-103 [PMID: 27477897 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.035]
- 44 Zhang P, Wang W, Wei Z, Xu LL, Yang X, DU Y. xCT expression modulates cisplatin resistance in Tca8113 tongue carcinoma cells. *Oncol Lett* 2016; 12: 307-314 [PMID: 27347143 DOI: 10.3892/ol.2016.4571]
- 45 Cui Q, Wang JQ, Assaraf YG, Ren L, Gupta P, Wei L, Ashby CR Jr, Yang DH, Chen ZS. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer. *Drug Resist Updat* 2018; 41: 1-25 [PMID: 30471641 DOI: 10.1016/j.drug.2018.11.001]
- 46 Gentric G, Kieffer Y, Mieulet V, Goundiam O, Bonneau C, Nemati F, Hurbain I, Raposo G, Popova T, Stern MH, Lallemand-Breitenbach V, Müller S, Cañeque T, Rodriguez R, Vincent-Salomon A, de Thé H, Rossignol R, Mechta-Grigoriou F. PML-Regulated Mitochondrial Metabolism Enhances Chemosensitivity in Human Ovarian Cancers. *Cell Metab* 2019; 29: 156-173.e10 [PMID: 30244973 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.09.002]
- 47 Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, Marinov GK, Cassady K, Aboody KS. Increased Expression of System xc- in Glioblastoma Confers an Altered Metabolic State and Temozolomide Resistance. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 1229-1242 [PMID: 27658422 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0028]
- 48 Chen L, Li X, Liu L, Yu B, Xue Y, Liu Y. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine- γ -lyase function. *Oncol Rep* 2015; 33: 1465-1474 [PMID: 25585997 DOI: 10.3892/or.2015.3712]
- 49 Tafreshi NK, Doligalski ML, Tichacek CJ, Pandya DN, Budzevich MM, El-Haddad G, Khushalani NI, Moros EG, McLaughlin ML, Wadas TJ, Morse DL. Development of Targeted Alpha Particle Therapy for Solid Tumors. *Molecules* 2019; 24 [PMID: 31779154 DOI: 10.3390/molecules24234314]
- 50 Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy. *Annu Rev Med* 2015; 66: 129-143 [PMID: 25423595 DOI: 10.1146/annurev-med-081313-121208]
- 51 Kim BM, Hong Y, Lee S, Liu P, Lim JH, Lee YH, Lee TH, Chang KT, Hong Y. Therapeutic Implications for Overcoming Radiation Resistance in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26880-26913 [PMID: 26569225 DOI: 10.3390/ijms161125991]
- 52 Morgan MA, Lawrence TS. Molecular Pathways: Overcoming Radiation Resistance by Targeting DNA Damage Response Pathways. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2898-2904 [PMID: 26133775 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3229]
- 53 Waldenjr TL, Hughes HN. Prostaglandin and lipid metabolism in radiation injury, prostaglandin and lipid metabolism in radiation. *Injury* 1987
- 54 Pan X, Lin Z, Jiang D, Yu Y, Yang D, Zhou H, Zhan D, Liu S, Peng G, Chen Z, Yu Z. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis. *Oncol Lett* 2019; 17: 3001-3008 [PMID: 30854078 DOI: 10.3892/ol.2019.9888]
- 55 Lei G, Zhang Y, Koppula P, Liu X, Zhang J, Lin SH, Ajani JA, Xiao Q, Liao Z, Wang H, Gan B. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cell Res* 2020; 30: 146-162 [PMID: 31949285 DOI: 10.1038/s41422-019-0263-3]
- 56 Ye LF, Chaudhary KR, Zandkarimi F, Harken AD, Kinslow CJ, Upadhyayula PS, Dovas A, Higgins DM, Tan H, Zhang Y, Buonanno M, Wang TJC, Hei TK, Bruce JN, Canoll PD, Cheng SK, Stockwell BR. Radiation-Induced Lipid Peroxidation Triggers Ferroptosis and Synergizes with Ferroptosis Inducers. *ACS Chem Biol* 2020; 15: 469-484 [PMID: 31899616 DOI: 10.1021/acscchembio.9b00939]
- 57 Nagane M, Kanai E, Shibata Y, Shimizu T, Yoshioka C, Maruo T, Yamashita T. Sulfasalazine, an inhibitor of the cystine-glutamate antiporter, reduces DNA damage repair and enhances radiosensitivity in murine B16F10 melanoma. *PLoS One* 2018; 13: e0195151 [PMID: 29649284 DOI: 10.1371/journal.pone.0195151]
- 58 Shibata Y, Yasui H, Higashikawa K, Miyamoto N, Kuge Y. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo. *PLoS One* 2019; 14: e0225931 [PMID: 31800616 DOI: 10.1371/journal.pone.0225931]
- 59 Sleire L, Skeie BS, Netland IA, Førde HE, Dodoo E, Selheim F, Leiss L, Heggdal JI, Pedersen PH, Wang J, Enger PØ. Drug repurposing: sulfasalazine sensitizes gliomas to gamma knife radiosurgery by blocking cystine uptake through system Xc-, leading to glutathione depletion. *Oncogene* 2015; 34: 5951-5959 [PMID: 25798841 DOI: 10.1038/ncr.2015.60]
- 60 de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 24-37 [PMID: 16397525 DOI: 10.1038/nrc1782]
- 61 Lin Y, Okada H. Cellular immunotherapy for malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 1265-1275 [PMID: 27434205 DOI: 10.1080/14712598.2016.1214266]
- 62 Golstein P, Griffiths GM. An early history of T cell-mediated cytotoxicity. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 527-535 [PMID: 29662120 DOI: 10.1038/s41577-018-0009-3]
- 63 Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 273-290 [PMID: 26977780 DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.25]
- 64 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
- 65 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]
- 66 Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 6 [PMID: 33479224 DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3]
- 67 Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Deregulation of RB1 expression by loss of imprinting in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2014; 233: 392-401 [PMID: 24838394 DOI: 10.1002/path.4376]
- 68 Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular tumors. *Oncogene* 2006; 25: 3778-3786 [PMID: 16799619 DOI: 10.1038/sj.onc.1209547]
- 69 Louandre C, Marcq I, Bouhlal H, Lachiaier E, Godin C, Saidak Z, François C, Chatelain D, Debuyscher V, Barbare JC, Chauffert B, Galmiche A. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2015; 356: 971-977 [PMID: 25444922 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.014]
- 70 Jennis M, Kung CP, Basu S, Budina-Kolomets A, Leu JI, Khaku S, Scott JP, Cai KQ, Campbell MR, Porter DK, Wang X, Bell DA, Li X, Garlick DS, Liu Q, Hollstein M, George DL, Murphy ME. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev* 2016; 30: 918-930 [PMID: 27034505 DOI: 10.1101/gad.275891.115]
- 71 Lachiaier E, Louandre C, Godin C, Saidak Z, Baert M, Diouf M, Chauffert B, Galmiche A. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors. *Anticancer Res* 2014; 34: 6417-6422 [PMID: 25368241]
- 72 Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, Skouta R, Lee ED, Hayano M, Thomas AG, Gleason CE, Tatonetti NP, Slusher BS, Stockwell BR. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *Elife* 2014; 3: e02523 [PMID: 24844246 DOI: 10.7554/eLife.02523]
- 73 Coriat R, Nicco C, Chéreau C, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Weill B, Chaussade S, Goldwasser F, Batteux F. Sorafenib-induced hepatocellular carcinoma cell death depends on reactive oxygen species production in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2284-2293 [PMID: 22902857 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0093]
- 74 Louandre C, Ezzoukhry Z, Godin C, Barbare JC, Mazière JC, Chauffert B, Galmiche A. Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib. *Int J Cancer* 2013; 133: 1732-1742 [PMID: 23505071 DOI: 10.1002/ijc.28159]
- 75 Chun JH, Kim HK, Kim E, Kim IH, Kim JH, Chang HJ, Choi IJ, Lim HS, Kim IJ, Kang HC, Park JH, Bae JM, Park JG. Increased expression of metallothionein is associated with irinotecan resistance in gastric cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 4703-4706 [PMID: 15256434 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1063]
- 76 Gumulec J, Raudenska M, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein - immunohistochemical cancer biomarker: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e85346 [PMID: 24416395 DOI: 10.1371/journal.pone.0085346]
- 77 Sun X, Niu X, Chen R, He W, Chen D, Kang R, Tang D. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis. *Hepatology* 2016; 64: 488-500 [PMID: 27015352 DOI: 10.1002/hep.28574]
- 78 Bai T, Wang S, Zhao Y, Zhu R, Wang W, Sun Y. Haloperidol, a sigma receptor 1 antagonist, promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 491: 919-925 [PMID: 28756230 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.136]
- 79 Wen X, Reynolds L, Mulik RS, Kim SY, Van Treuren T, Nguyen LH, Zhu H, Corbin IR. Hepatic Arterial Infusion of Low-Density Lipoprotein Docosahexaenoic Acid Nanoparticles Selectively Disrupts Redox Balance in Hepatoma Cells and Reduces Growth of Orthotopic Liver Tumors in Rats. *Gastroenterology* 2016; 150: 488-498 [PMID: 26484708 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.008]
- 80 Moss LR, Mulik RS, Van Treuren T, Kim SY, Corbin IR. Investigation into the distinct subcellular effects of docosahexaenoic acid loaded low-density lipoprotein nanoparticles in normal and malignant murine liver cells. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860: 2363-2376 [PMID: 27418237 DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.07.004]
- 81 Ou W, Mulik RS, Anwar A, McDonald JG, He X, Corbin IR. Low-density lipoprotein docosahexaenoic acid nanoparticles induce ferroptotic cell death in hepatocellular carcinoma. *Free Radic Biol Med* 2017; 112: 597-607 [PMID: 28893626 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.002]
- 82 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]
- 83 Lo M, Ling V, Wang YZ, Gout PW. The xc- cystine/glutamate antiporter: a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance. *Br J Cancer* 2008; 99: 464-472 [PMID: 18648370 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604485]
- 84 Daher B, Parks SK, Durivault J, Cormerais Y, Baidarjad H, Tambutte E, Pouyssegur J, Vučetić M. Genetic Ablation of the Cystine Transporter xCT in PDAC Cells Inhibits mTORC1, Growth, Survival, and Tumor Formation via Nutrient and Oxidative Stresses. *Cancer Res* 2019; 79: 3877-3890 [PMID: 31175120 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3855]
- 85 Zhu S, Zhang Q, Sun X, Zeh HJ 3rd, Lotze MT, Kang R, Tang D. HSPA5 Regulates Ferroptotic Cell Death in Cancer Cells. *Cancer Res* 2017; 77: 2064-2077 [PMID: 28130223 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1979]
- 86 Yamaguchi Y, Kasukabe T, Kumakura S. Piperlongumine rapidly induces the death of human pancreatic cancer cells mainly through the induction of ferroptosis. *Int J Oncol* 2018; 52: 1011-1022 [PMID: 29393418 DOI: 10.3892/ijo.2018.4259]
- 87 Kasukabe T, Honma Y, Okabe-Kado J, Higuchi Y, Kato N, Kumakura S. Combined treatment with cotylenin A and phenethyl isothiocyanate induces strong antitumor activity mainly through the induction of ferroptotic cell death in human pancreatic cancer cells. *Oncol Rep* 2016; 36: 968-976 [PMID: 27375275 DOI: 10.3892/or.2016.4867]
- 88 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909 [PMID: 16782930 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0245]
- 89 Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, Zhang Q, Lin D, Ge S, Bai M, Wang X, Zhang L, Li H, Yang Y, Ji Z, Wang H, Ying G, Ba Y. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 43 [PMID: 32106859 DOI: 10.1186/s12943-020-01168-8]
- 90 Wang SF, Chen MS, Chou YC, Ueng YF, Yin PH, Yeh TS, Lee HC. Mitochondrial dysfunction enhances cisplatin resistance in human gastric cancer cells via the ROS-activated GCN2-eIF2 α -ATF4-xCT pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 74132-74151 [PMID: 27708226 DOI: 10.18632/oncotarget.12356]
- 91 Brait M, Ling S, Nagpal JK, Chang X, Park HL, Lee J, Okamura J, Yamashita K, Sidransky D, Kim MS. Cysteine dioxygenase 1 is a tumor suppressor gene silenced by promoter methylation in multiple human cancers. *PLoS One* 2012; 7: e44951 [PMID: 23028699 DOI: 10.1371/journal.pone.0044951]
- 92 Yamashita K, Hosoda K, Nishizawa N, Katoh H, Watanabe M. Epigenetic biomarkers of promoter DNA methylation in the new era of cancer treatment. *Cancer Sci* 2018; 109: 3695-3706 [PMID: 30264476 DOI: 10.1111/cas.13812]
- 93 Hao S, Yu J, He W, Huang Q, Zhao Y, Liang B, Zhang S, Wen Z, Dong S, Rao J, Liao W, Shi M. Cysteine Dioxygenase 1 Mediates Erastin-Induced Ferroptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Neoplasia* 2017; 19: 1022-1032 [PMID: 29144989 DOI: 10.1016/

- j.neo.2017.10.005]
- 94 She K, Fang S, Du W, Fan X, He J, Pan H, Huang L, He P, Huang J. SCD1 is required for EGFR-targeting cancer therapy of lung cancer via re-activation of EGFR/PI3K/AKT signals. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 103 [PMID: 31019378 DOI: 10.1186/s12935-019-0809-y]
- 95 Tesfay L, Paul BT, Konstorium A, Deng Z, Cox AO, Lee J, Furdul CM, Hegde P, Torti FM, Torti SV. Stearoyl-CoA Desaturase 1 Protects Ovarian Cancer Cells from Ferroptotic Cell Death. *Cancer Res* 2019; 79: 5355-5366 [PMID: 31270077 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0369]
- 96 Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
- 97 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual review of pathology* 2011; 6: 479-507 [DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
- 98 Xie Y, Zhu S, Song X, Sun X, Fan Y, Liu J, Zhong M, Yuan H, Zhang L, Billiar TR, Lotze MT, Zeh HJ 3rd, Kang R, Kroemer G, Tang D. The Tumor Suppressor p53 Limits Ferroptosis by Blocking DPP4 Activity. *Cell Rep* 2017; 20: 1692-1704 [PMID: 28813679 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055]
- 99 Sugano K, Maeda K, Ohtani H, Nagahara H, Shibutani M, Hirakawa K. Expression of xCT as a predictor of disease recurrence in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 677-682 [PMID: 25667445]
- 100 Ma MZ, Chen G, Wang P, Lu WH, Zhu CF, Song M, Yang J, Wen S, Xu RH, Hu Y, Huang P. Xc- inhibitor sulfasalazine sensitizes colorectal cancer to cisplatin by a GSH-dependent mechanism. *Cancer Lett* 2015; 368: 88-96 [PMID: 26254540 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.031]
- 101 Zhang W, Trachootham D, Liu J, Chen G, Pelicano H, Garcia-Prieto C, Lu W, Burger JA, Croce CM, Plunkett W, Keating MJ, Huang P. Stromal control of cystine metabolism promotes cancer cell survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 276-286 [PMID: 22344033 DOI: 10.1038/ncb2432]
- 102 Doxsee DW, Gout PW, Kurita T, Lo M, Buckley AR, Wang Y, Xue H, Karp CM, Cutz JC, Cunha GR, Wang YZ. Sulfasalazine-induced cystine starvation: potential use for prostate cancer therapy. *Prostate* 2007; 67: 162-171 [PMID: 17075799 DOI: 10.1002/pros.20508]
- 103 Zhang X, Sui S, Wang L, Li H, Zhang L, Xu S, Zheng X. Inhibition of tumor propellant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin. *J Cell Physiol* 2020; 235: 3425-3437 [PMID: 31556117 DOI: 10.1002/jcp.29232]
- 104 Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, Goto T, Amanuma Y, Muto M. Recent Advances From Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1700-1715 [PMID: 26376349 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.054]
- 105 Zhang J, Wang N, Zhou Y, Wang K, Sun Y, Yan H, Han W, Wang X, Wei B, Ke Y, Xu X. Oridonin induces ferroptosis by inhibiting gamma-glutamyl cycle in TE1 cells. *Phytother Res* 2021; 35: 494-503 [PMID: 32869425 DOI: 10.1002/ptr.6829]
- 106 Lu Z, Zhang G, Zhang Y, Hua P, Fang M, Wu M, Liu T. Isoalantolactone induces apoptosis through reactive oxygen species-dependent upregulation of death receptor 5 in human esophageal cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 352: 46-58 [PMID: 29800641 DOI: 10.1016/j.taap.2018.05.026]
- 107 Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, Andersen JB, Jiang W, Savich GL, Tan TX, Auman JT, Hoskins JM, Misher AD, Moser CD, Yourstone SM, Kim JW, Cibulskis K, Getz G, Hunt HV, Thorgeirsson SS, Roberts LR, Ye D, Guan KL, Xiong Y, Qin LX, Chiang DY. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32: 3091-3100 [PMID: 22824796 DOI: 10.1038/onc.2012.315]
- 108 Amary MF, Bacs K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, Pollock R, O'Donnell P, Grigoriadis A, Diss T, Eskandarpour M, Presneau N, Hogendoorn PC, Futreal A, Tirabosco R, Flanagan AM. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol* 2011; 224: 334-343 [PMID: 21598255 DOI: 10.1002/path.2913]
- 109 Wang TX, Liang JY, Zhang C, Xiong Y, Guan KL, Yuan HX. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 sensitizes cells to ferroptosis. *Cell Death Dis* 2019; 10: 755 [PMID: 31591388 DOI: 10.1038/s41419-019-1984-4]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



特发性非肝硬化门脉高压症的肝脏病理及影像特征

谭明洁, 刘 晖, 丁惠国

谭明洁, 丁惠国, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心 北京市 100069

刘晖, 首都医科大学附属北京佑安医院病理科 北京市 100069

谭明洁, 硕士, 主要从事肝脏病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81970525.

作者贡献分布: 文献查阅、思路拟定及文章撰写由谭明洁完成; 文章审阅及修改由刘晖完成; 指导性意见提出及最终定稿由丁惠国完成.

通讯作者: 丁惠国, 教授, 主任医师, 100069, 北京市首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心. dinghuiguo@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2022-05-23

修回日期: 2022-06-17

接受日期: 2022-08-18

在线出版日期: 2022-08-28

Pathological and imaging features of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension

Ming-Jie Tan, Hui Liu, Hui-Guo Ding

Ming-Jie Tan, Hui-Guo Ding, Department of Gastrointestinal and Hepatology, Beijing You'An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hui Liu, Department of Pathology, Beijing You'An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81970525.

Corresponding author: Hui-Guo Ding, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal and Hepatology, Beijing You'An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China. dinghuiguo@ccmu.edu.cn

Received: 2022-05-23

Revised: 2022-06-17

Accepted: 2022-08-18

Published online: 2022-08-28

Abstract

Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH), a kind of portal sinus vascular disease with unknown etiology, is characterized by the presence of clinical signs and symptoms of portal hypertension (PH) in the absence of liver cirrhosis or known risk factors accountable for PH. It has an extremely high rate of initial misdiagnosis and underdiagnosis. Liver biopsy is the only way to make a definitive diagnosis. Non-invasive modalities, such as CT imaging, are becoming a hot topic of interest in recent years. This article summarizes the pathological and CT/MRI features of INCPH and the key points of differentiation from cirrhosis, to improve clinicians' understanding of INCPH and reduce the rate of initial misdiagnosis and missed diagnoses.

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

Key Words: Portal hypertension; Non-cirrhotic; Pathology; Electronic computed tomography; Magnetic resonance imaging

Citation: Tan MJ, Liu H, Ding HG. Pathological and imaging features of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(16): 729-734

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/729.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.729>

摘要

特发性非肝硬化门脉高压症(idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)是一种病因不明的肝门窦血管性疾病. 临床以门脉高压的症状和体征, 而无肝硬化为特征, 初次误诊漏诊率极高. 肝活检为明确诊断的唯一途径. 近年来, CT影像等非侵入性诊断INCPH成为关注的热点. 本文归纳了INCPH的病理、CT/MRI特征以及与肝硬化的鉴别要点, 旨在提高临

床医生对INCPH的认识, 减少初次诊断的误诊漏诊率。

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

关键词: 门静脉高压; 非肝硬化; 病理学; 电子计算机X射线断层扫描; 核磁共振成像

核心提要: 特发性非肝硬化门脉高压症(idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)临床容易误诊和漏诊, 肝活检病理诊断仍是INCPH的金标准。在临床实践中, 首先要根据相关指南掌握肝硬化的诊断要点, 而CT/MRI的影像特征在INCPH早期诊断及与肝硬化的鉴别中具有了较重要价值。

文献来源: 谭明洁, 刘晖, 丁惠国. 特发性非肝硬化门脉高压症的肝脏病理及影像特征. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 729-734

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/729.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.729>

0 引言

临床上大约90%的门脉高压症(portal hypertension, PH)由肝硬化引起^[1], 由于专业知识的匮乏和经验不足, 非肝硬化性门脉高压症(non-cirrhotic portal hypertension, NCPH)常被临床医生误诊或漏诊。特发性非肝硬化门脉高压症(idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)是在排除肝硬化和其他已知原因非肝硬化门脉高压症的情况下, 以门脉高压的症状与体征为临床特征的原因不明的肝门窦血管异常(porto-sinusoidal vascular disease, PSVD)。肝活检是INCPH诊断的唯一方法。近年, 增强电子计算机断层扫描影像(computed tomography imaging, CT)和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示了对INCPH较好的诊断价值^[2], 为INCPH的早期诊断和鉴别诊断提供了新的希望。为此, 本文概述了INCPH的病理、CT/MRI特征以及与肝硬化的鉴别要点, 旨在提高临床医生对INCPH的认识, 减少初次诊断的误诊漏诊率。

1 INCPH的流行病学及危险因素

INCPH在不同国家和地区的发病率差别较大, 在印度估计高达23%以上, 而西方国家估计3%-5%, 全球患病率仍不清楚^[3]。INCPH的病因和发病机制尚不明确, 目前认为可能归因于肝内微小门静脉的闭塞和损伤^[4], 导致在窦前水平对门脉血流的阻力增加^[5]。几种引起血管损伤的全身性疾病及毒物或药物的慢性暴露, 被认为是INCPH发病相关因素(图1)。在中国, 药物似乎是INCPH的一个重要发病因素^[6]。此外, INCPH诊断的最大挑战是与肝硬化的鉴别^[7]。有研究报道^[2], INCPH误诊为肝硬化的概率

高达72.1%, 诊断延迟远超肝硬化(中位延迟时间: 32 mo vs 4 mo)。由于INCPH与肝硬化门脉高压症的治疗与预后存在差异, 因此, 临床医生应重视INCPH的早期鉴别诊断。

2 INCPH的病理特征

2.1 肝脏大体特征 INCPH的宏观特征主要来源于肝移植及尸解标本^[3]。早期肝脏体积正常或增大, 表面光滑。随着病程进展还可观察到肝包膜不规则, 包膜下区域实质萎缩等改变。晚期肝脏明显萎缩, 体积减小, 表面凹凸不平, 可见小而相对均匀的浅黄褐色结节^[3]。横切面可见肝内门静脉主干血管壁增厚, 中小门静脉分支相互靠近或临近肝包膜。肝门附近的切面可能出现轻微的结节改变^[10]。此外, 陈旧性血栓常在较大的门静脉分支中被发现, 近期的新鲜血栓反而更少见^[11]。所有的大体特征几乎均可以通过CT/MRI影像检查获得。

2.2 组织病理特征 INCPH的组织学具有异质性, 在不同临床阶段, 同一疾病表现为多种病理的重叠与随机组合。因此, 高质量的肝活检标本对INCPH的诊断非常重要。肝活检标本必须满足: 足够长(≥ 20 mm)且排除肝硬化; 不能太碎(≥ 10 个汇管区); 由病理专家阅片^[8]。INCPH相对特异的三种组织学特征^[8]包括: 闭塞性门静脉病(obliterative portal venopathy, OPV)、结节性再生性增生(nodular regenerative hyperplasia, NRH)以及不完全间隔性肝硬化(incomplete septal cirrhosis, ISC)。需注意, INCPH与PSVD在自然病程上存在差异, 后者涵盖的范围更广^[12], 必须区分两者的定义要素(图2)。

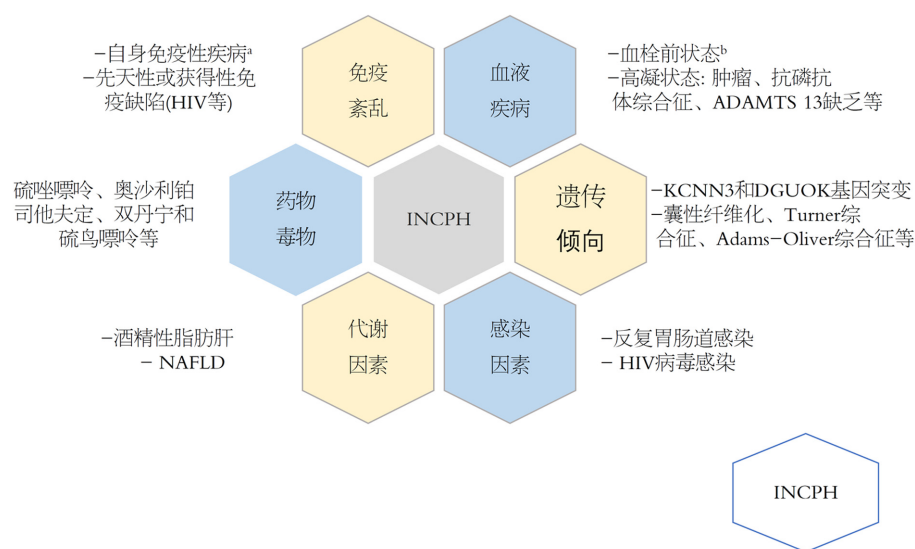
2.2.1 OPV: OPV是INCPH唯一强有力的独立组织学预测因子^[13], 被认为是INCPH/PSVD的标志性特征。其主要特点是门静脉纤维化、血管壁不规则增厚及管腔偏心性狭窄, 有时甚至完全闭塞或门静脉缺失^[8]。正常组织学变异的汇管区二联体结构可能会与门静脉缺失相混淆, 阅片时需仔细辨别。门静脉闭塞引起代偿性血管增生, 包括汇管区周围异常血管和肝动脉血流量代偿性增加及门体侧枝形成, 如食管胃静脉曲张等。Sato等^[14]研究了28例INCPH患者肝组织谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)的表达发现, 71.4%患者GS阳性, 提示门静脉旁侧枝分流形成。

2.2.2 NRH: NRH是由正常肝实质转化而成的小结节, 直径1 mm-3 mm, 可分布在整个肝脏或局限于单个肝段^[15]。与肝硬化相比, 因结节周围不受纤维化包绕, 因此边界不清。网状纤维染色可观察到结节由再生性增生和外周受压萎缩的单层肝细胞板组成, 未见纤维间隔^[16]。尽管NRH在INCPH中较少见, 但它与门脉高压的形成密不可分。

表 1 INCPH的非特异性组织学表现^[3,8,9,20,21]

命名	定义
汇管区	门静脉疝 与汇管区周围实质直接毗邻的异常门静脉
	汇管区高度血管化 汇管区内多个薄壁血管腔
	汇管区周围异常血管 位于汇管区外但紧邻汇管区的单个或多个不同口径的薄壁血管腔, 形成分流
肝小叶	肝窦扩张 肝窦宽度大于1个肝细胞板, 通常非区域分布
	窦周纤维化 胶原染色显示肝窦周围胶原沉积
	中央静脉异常 中央静脉扩张、中央静脉增厚或中央静脉多腔

INCPH: 特发性非肝硬化门脉高压症.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.729 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 特发性非肝硬化门脉高压症的发病相关因素^[8,9]. a: 系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎、干燥综合征、硬皮病、类风湿性关节炎等; b: 蛋白C或蛋白S缺乏、凝血因子II或凝血因子V基因突变. HIV: 人类免疫缺陷病毒; ADAMTS13: 温韦伯氏因子裂合酶-13; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

2.2.3 ISC: 特征是从汇管区发出的细薄纤维隔^[16], 在肝小叶内以盲端形式终止, 不与其他细隔发生桥接. 有时可见模糊的结节, 但未见肝硬化样再生结节形成^[8,17]. ISC可能是汇管区纤维化进展至终末期的表现.

除上述三个特征外, 其他的非特异性病理改变对于INCPH的诊断也有一定的价值, 主要包括汇管区异常、肝窦扩张及窦周纤维化等(表1).

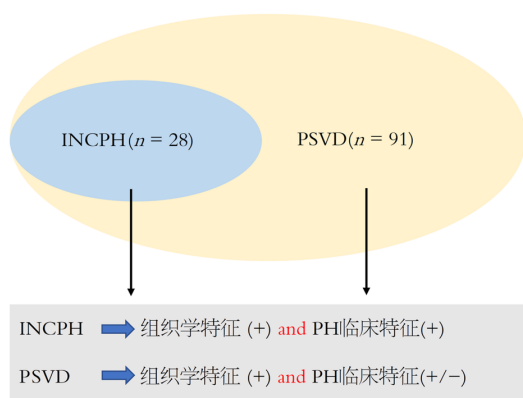
总之, INCPH组织学异质性较大^[18,19], 病理专家对INCPH的组织诊断标准也未达成一致共识, 最终诊断的确定仍需要结合临床和影像学改变.

3 INCPH的CT/MRI特征

近年来, 放射影像学研究成果在INCPH的诊断中显示了较好的应用前景.

3.1 门静脉系统异常 大约71%的INCPH患者出现肝内外门静脉异常^[22]. 与肝硬化的区别为: (1)门静脉通畅度:

INCPH比肝硬化患者门脉通畅度低. 表现为不同程度的肝内外门静脉血栓形成、血管钙化、肝内门静脉二、三级分支的突然变细或截断及中小口径的门静脉视野不显影. INCPH患者门静脉或其分支异常和肝外血栓形成的概率分别为58.0%和43.0%^[22], 而92.3%肝硬化患者肝内外门静脉系统均未发生闭塞^[2]; (2)门静脉管壁: INCPH比肝硬化患者的门脉壁厚, 管腔直径更小. Zhao等人^[23]比较了INCPH患者、肝硬化患者和健康人门静脉主干、矢状支和第3级分支的参数, 发现INCPH组和健康组的管腔直径均小于肝硬化组($P<0.05$). 而相较于其他两组, INCPH组的延迟期可见门静脉系统低增强区域, 血管壁更厚, 管壁更粗糙, 门静脉主干和矢状静脉厚径比(即壁厚与管腔直径的比值)更大($P<0.05$). 门静脉的异常改变可能与组织学中门脉壁增厚及纤维化有关. 因此, 对门静脉狭窄程度的定量或半定量界定, 即门静脉通畅度, 可作为INCPH严重程度的影像学分层标志.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i16.729 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 特发性非肝硬化门脉高压症与门窦血管病的定义要素。INCPH与PSVD临床过程对比研究^[12], 91例PSVD患者中仅28例(30.8%)符合INCPH诊断。鉴别要点: 在组织学特征(+)的前提下, INCPH的诊断必须伴有PH的临床特征, 而PSVD可伴或不伴PH临床特征。INCPH是一种特殊的PSVD。INCPH: 特发性非肝硬化门脉高压症; PSVD: 门窦血管病; PH: 门脉高压症。

3.2 肝脏实质异常

3.2.1 尾右比异常: 80%以上的INCPH患者有肝脏形态学改变^[22], 表现为尾状叶肥大和右叶萎缩。可能归因于肝内门静脉阻塞引起灌注不足, 导致同侧节段性肝萎缩, 尾状叶代偿性肥大或灌注相对保留。相反, 肝硬化患者更容易出现尾状叶肥大伴肝IV段的萎缩, 常用尾右比(caudate-to-right lobe ratio, C/RL), 即尾状叶与右叶的比率来描述。INCPH的尾右比明显高于肝硬化^[2]。全肝萎缩只在晚期病例中偶见, 可能代表该疾病更晚期的诊断^[24,25]。

3.2.2 肝脏局灶性结节性增生: 局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是INCPH较常见的表现。这是一种由于门静脉血流量减少, 动脉血流代偿性增加导致灌注紊乱的良性增生性病变^[9,26]。FNH通常单发, 典型外观为分叶状, 中央瘢痕是它的特征性表现。钆塞酸二钠增强MRI显示, 动脉期呈高强化, 门脉期未见门脉冲洗或“快进快出”现象, 肝胆期显示周围高强度伴中央低信号瘢痕^[26]。FNH在INCPH中发生率约14%, 但尚未在肝硬化患者中发现^[8,27]。

FNH与肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)同样都是高度血管化改变, 对于FNH在随访期间是否会发生HCC或恶性转化的结论仍不一致^[2], 还需要更大的队列进行评估。

3.2.3 肝脏实质增强模式: INCPH动脉期或门脉期的异质性实质增强比肝硬化更常见。由于门脉长期灌注不足, 肝外周动脉灌注代偿性增加, 在INCPH的动脉期或门脉期可观察到斑片状的高信号影, 为异质性实质增强的表现。肝实质增强程度受肝功能的显著影响^[28,29]。

钆塞酸二钠增强MRI检查显示, INCPH患者肝实质信号强度比肝硬化组高^[2]。

3.2.4 肝包膜光滑: INCPH病变主要集中在门静脉周围^[23], 因此在影像学上很少见到肝脏表面结节及肝包膜异常, 而大多数肝硬化患者都有较典型的弥漫性结节样改变^[2]。INCPH肝脏表面结节的生成可能是因为远端门静脉阻塞导致局灶性肝脏表面回缩。肝包膜结节样、不规则多出现在进展晚期, 此时与肝硬化较难辨别。可以推测, 门脉高压表现严重, 但未见肝脏表面结节可能是INCPH与肝硬化的鉴别特征。

此外, MRI显示肝IV段萎缩导致的胆囊窝增大, 即胆囊窝扩大征, 是肝硬化的一种早期特征, 其诊断肝硬化的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值分别为68%, 98%, 80%, 98%^[30], 在INCPH的影像特征中, 也可作为一个潜在的标志物。

3.3 胃静脉曲张与脾脏肿大 由于汇管区纤维化及中、小门静脉病变, INCPH的门脉高压程度明显重于肝硬化患者^[2], 表现为: (1)脾脏体积明显大于肝硬化, 且多为不规则的巨脾^[2,23]。脾脏肿大还可在CT或MRI上显示多个钙化Gamna-Gandy小体, 而肝脏边缘光滑^[31]; (2)食管胃底静脉曲张及出血的发生率更高。INCPH患者的死亡与静脉曲张再出血、肝性脑病及门静脉血栓形成显著相关, 几乎没有肝衰竭或肝癌的发生。经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)常用于内镜和药物治疗无效的食管胃底静脉曲张出血患者的二级预防, 但肝性脑病和血栓形成的风险增加, 尽管INCPH患者TIPS术后肝性脑病的发生率明显低于肝硬化。Bissonnette等^[32]一项研究发现, 作为有TIPS指征的INCPH患者, 基础疾病的严重程度、血清肌酐浓度和腹水与不良结局相关。因此, TIPS用于肾功能正常或无严重肝外疾病的INCPH患者。TIPS一级预防INCPH患者食管胃底静脉曲张出血仍无临床研究证据。

3.4 其他影像学检查 瞬时弹性成像肝脏硬度测定(transient elastography-liver stiffness measurement, TE-LSM)被证实INCPH的鉴别诊断中发挥良好效能。INCPH患者的肝脏硬度值正常或稍高^[7,9(6.2-11.6) kPa]^[33], 脾脏与肝脏硬度的比值远高于肝硬化^[34,35]。在有门脉高压症状的患者中, LSM<10 kPa高度提示INCPH, 需要肝活检以确定诊断。LSM>20 kPa时INCPH的可能性非常小^[33]。有趣的是, 当INCPH患者发生NRH时, LSM值较高接近肝硬化的阈值, 此时很难将二者区分^[7,36,37], 值得临床医生重视。

此外, INCPH患者的肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)明显低于肝硬化患者, 且与门脉高压的程度不成比例。有研究表明^[38], INCPH患者的

HVPG平均为(8.3±4.5) mmHg, 约60%INCPH患者的HVPG正常或轻度升高(≤10 mmHg). 这也是与肝硬化的重要鉴别特征之一。

4 总结

常见门脉高压症的表现, 而少见门脉高压症的病因, 这就是NCPH的临床特点. 迄今, 肝活检病理诊断仍是INCPH的金标准. 在临床实践中, 首先要根据相关指南, 掌握肝硬化的诊断要点, 而CT/MRI的影像特征在INCPH早期诊断及与肝硬化的鉴别中显示了较好价值. 未来, 通过多学科协作, 建立CT/MRI影像组学模型, 可能为提高INCPH的早期精准诊断带来新的希望.

5 参考文献

- 赵连晖, 贾继东. 特发性非肝硬化性门脉高压. 肝脏 2019; 24: 219-221 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.03.002]
- Kang JH, Kim DH, Kim SY, Kang HJ, Lee JB, Kim KW, Lee SS, Choi J, Lim YS. Porto-sinusoidal vascular disease with portal hypertension versus liver cirrhosis: differences in imaging features on CT and hepatobiliary contrast-enhanced MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 1891-1903 [PMID: 33095310 DOI: 10.1007/s00261-020-02831-w]
- Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011; 54: 1071-1081 [PMID: 21574171 DOI: 10.1002/hep.24422]
- Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol* 2014; 60: 421-441 [PMID: 23978714 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.013]
- Guido M, Sarcognato S, Sacchi D, Colloredo G. Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Virchows Arch* 2018; 473: 23-31 [PMID: 29644430 DOI: 10.1007/s00428-018-2355-8]
- Sun Y, Lan X, Shao C, Wang T, Yang Z. Clinical features of idiopathic portal hypertension in China: A retrospective study of 338 patients and literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1417-1423 [PMID: 30462857 DOI: 10.1111/jgh.14552]
- Nicoară-Farcău O, Rusu I, Ștefănescu H, Tanțău M, Badea RI, Procopet B. Diagnostic challenges in non-cirrhotic portal hypertension - porto sinusoidal vascular disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 3000-3011 [PMID: 32587444 DOI: 10.3748/wjg.v26.i22.3000]
- De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad SD, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F, Plessier A, Berzigotti A, Bioulac-Sage P, Primignani M, Semela D, Elkrief L, Bedossa P, Valla D, Garcia-Pagan JC, VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 399-411 [PMID: 30957754 DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30047-0]
- Kmeid M, Liu X, Ballentine S, Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterology Res* 2021; 14: 49-65 [PMID: 34007347 DOI: 10.14740/gr1376]
- Lee H, Rehman AU, Fiel MI. Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: An Appraisal. *J Pathol Transl Med* 2016; 50: 17-25 [PMID: 26563701 DOI: 10.4132/jptm.2015.09.23]
- Albuquerque A, Cardoso H, Lopes J, Cipriano A, Carneiro F, Macedo G. Familial occurrence of nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 150-151 [PMID: 23287953 DOI: 10.1038/ajg.2012.370]
- Wöran K, Semmler G, Jachs M, Simbrunner B, Bauer DJM, Binter T, Pomej K, Stättermayer AF, Schwabl P, Bucsics T, Paternostro R, Lampichler K, Pinter M, Trauner M, Mandorfer M, Stift J, Reiberger T, Scheiner B. Clinical Course of Porto-Sinusoidal Vascular Disease Is Distinct From Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e251-e266 [PMID: 33279774 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.039]
- Liang J, Shi C, Dupont WD, Salaria SN, Huh WJ, Correa H, Roland JT, Perri RE, Washington MK. Key histopathologic features in idiopathic noncirrhotic portal hypertension: an interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2021; 34: 592-602 [PMID: 32958831 DOI: 10.1038/s41379-020-00676-8]
- Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression. *Hepatol Res* 2015; 45: 1323-1330 [PMID: 25692330 DOI: 10.1111/hepr.12506]
- Sempoux C, Balabaud C, Paradis V, Bioulac-Sage P. Hepatocellular nodules in vascular liver diseases. *Virchows Arch* 2018; 473: 33-44 [PMID: 29804132 DOI: 10.1007/s00428-018-2373-6]
- 刘晖, 孔贺利, 宋晨朝, 李磊, 丁惠国. 非硬化性门脉高压性肝脏病变的病理特征. 北京医学 2019; 41: 884-887 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.10.005]
- Aggarwal S, Fiel MI, Schiano TD. Obliterative portal venopathy: a clinical and histopathological review. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2767-2776 [PMID: 23812828 DOI: 10.1007/s10620-013-2736-4]
- Elkrief L, Rautou PE. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: the tip of the obliterative portal venopathies iceberg? *Liver Int* 2016; 36: 325-327 [PMID: 26872111 DOI: 10.1111/liv.13048]
- Riggio O, Gioia S, Pentassuglio I, Nicoletti V, Valente M, d'Amati G. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives. *Hepat Med* 2016; 8: 81-88 [PMID: 27555800 DOI: 10.2147/hmer.S85544]
- Schouten JN, Verheij J, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 67 [PMID: 26025214 DOI: 10.1186/s13023-015-0288-8]
- Guido M, Alves VAF, Balabaud C, Bathal PS, Bioulac-Sage P, Colombari R, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell LD, Gill RM, Hytiroglou P, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Rautou PE, Theise ND, Thung S, Tsui WMS, Sempoux C, Snover D, van Leeuwen DJ; International Liver Pathology Study Group. Histology of portal vascular changes associated with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: nomenclature and definition. *Histopathology* 2019; 74: 219-226 [PMID: 30129657 DOI: 10.1111/his.13738]
- Glatard AS, Hillaire S, d'Assignies G, Cazals-Hatem D, Plessier A, Valla DC, Vilgrain V. Obliterative portal venopathy: findings at CT imaging. *Radiology* 2012; 263: 741-750 [PMID: 22474672 DOI: 10.1148/radiol.12111785]
- Zhao ZL, Wei Y, Wang TL, Peng LL, Li Y, Yu MA. Imaging and Pathological Features of Idiopathic Portal Hypertension and Differential Diagnosis from Liver Cirrhosis. *Sci Rep* 2020; 10: 2473 [PMID: 32051517 DOI: 10.1038/s41598-020-59286-8]
- Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, Francoz C, Denninger MH, Durand F, Bedossa P, Valla DC. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54: 455-461 [PMID: 21087805 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.038]
- Cuadrado Lavín A, Aresti Zárate S, Delgado Tapia A, Figols Ladrón De Guevara FJ, Salcines Caviedes JR. Hepatoportal sclerosis: a cause of portal hypertension to bear in mind. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 104 [PMID: 18279649 DOI: 10.1157/13116079]
- Yoneda N, Matsui O, Kitao A, Kozaka K, Kobayashi S, Sasaki M, Yoshida K, Inoue D, Minami T, Gabata T. Benign Hepatocellular Nodules: Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging Based on Molecular Background. *Radiographics* 2016; 36: 2010-2027 [PMID: 27740898 DOI: 10.1148/rg.2016160037]
- Zuo C, Chumbalkar V, Ellis PF, Bonville DJ, Lee H. Prevalence

- of histological features of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in general population: a retrospective study of incidental liver biopsies. *Hepatol Int* 2017; 11: 452-460 [PMID: 28597108 DOI: 10.1007/s12072-017-9801-6]
- 28 Verloh N, Haimerl M, Zeman F, Schlabeck M, Barreiros A, Loss M, Schreyer AG, Stroszczynski C, Fellner C, Wiggermann P. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2014; 24: 1013-1019 [PMID: 24531844 DOI: 10.1007/s00330-014-3108-y]
 - 29 Kim JY, Lee SS, Byun JH, Kim SY, Park SH, Shin YM, Lee MG. Biologic factors affecting HCC conspicuity in hepatobiliary phase imaging with liver-specific contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 322-331 [PMID: 23883212 DOI: 10.2214/ajr.12.9478]
 - 30 Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology* 1999; 211: 723-726 [PMID: 10352597 DOI: 10.1148/radiology.211.3.r99ma31723]
 - 31 Arora A, Sarin SK. Multimodality imaging of obliterative portal venopathy: what every radiologist should know. *Br J Radiol* 2015; 88: 20140653 [PMID: 25514699 DOI: 10.1259/bjr.20140653]
 - 32 Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, Nault JC, Carbonell N, Cervoni JP, Abdel Rehim M, Sibert A, Bouchard L, Perreault P, Trebicka J, Trottier-Tellier F, Rautou PE, Valla DC, Plessier A. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2016; 64: 224-231 [PMID: 26990687 DOI: 10.1002/hep.28547]
 - 33 Elkrif L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, Rubbia-Brandt L, Moga L, Durand F, Payancé A, Plessier A, Chaffaut C, Valla D, Malphettes M, Diaz A, Nault JC, Nahon P, Audureau E, Ratzu V, Castera L, Garcia Pagan JC, Ganne-Carrie N, Rautou PE; ANRS CO12 CirVir Group. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. *Hepatology* 2021; 74: 364-378 [PMID: 33345307 DOI: 10.1002/hep.31688]
 - 34 Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017; 67: 399-411 [PMID: 28223101 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.003]
 - 35 Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abalde JG, Bosch J, García-Pagán JC. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 855-860 [PMID: 22721839 DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.005]
 - 36 Laharie D, Vergniol J, Bioulac-Sage P, Diris B, Poli J, Foucher J, Couzigou P, Drouillard J, de Lédinghen V. Usefulness of noninvasive tests in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 487-493 [PMID: 19940782 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328334098f]
 - 37 Vuppalanchi R, Mathur K, Pyko M, Samala N, Chalasani N. Liver Stiffness Measurements in Patients with Noncirrhotic Portal Hypertension-The Devil Is in the Details. *Hepatology* 2018; 68: 2438-2440 [PMID: 30014586 DOI: 10.1002/hep.30167]
 - 38 Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Turon F, Hernandez-Gea V, Bosch J, Garcia-Pagán JC. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014; 59: 2276-2285 [PMID: 24155091 DOI: 10.1002/hep.26904]

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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

脂肪生成抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

杨 柳, 李锦忠, 李敏然

杨柳, 李锦忠, 李敏然, 暨南大学附属第一医院感染科 广东省广州市 510630

杨柳, 硕士研究生, 研究方向为肝脏疾病的基础和临床研究.

作者贡献分布: 文献搜集及论文撰写由杨柳完成; 李锦忠协助文献搜集; 李敏然对文章框架构思及写作进行指导修改.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82000556.

通讯作者: 李敏然, 副教授, 主任医师, 510630, 广州市天河区黄埔大道西 613号, 暨南大学附属第一医院感染科. muziran@126.com

收稿日期: 2022-07-14

修回日期: 2022-08-02

接受日期: 2022-08-18

在线出版日期: 2022-08-28

Progress in research of lipogenesis inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease

Liu Yang, Jin-Zhong Li, Min-Ran Li

Liu Yang, Jin-Zhong Li, Min-Ran Li, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82000556.

Corresponding author: Min-Ran Li, Associate Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Jinan University, No. 613 West Huangpu Avenue, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. muziran@126.com

Received: 2022-07-14

Revised: 2022-08-02

Accepted: 2022-08-18

Published online: 2022-08-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main

cause of chronic liver disease. At present, the main clinical treatment for NAFLD is diet adjustment, exercise, and weight loss, but the effect is poor, and there is still a lack of recognized drugs with significant efficacy in NAFLD. In recent years, with the in-depth study of the pathogenesis of NAFLD, it has been found that the core enzymes that inhibit intrahepatic *de novo* lipogenesis (DNL), including citrate/isocitrate carrier (CIC), ATP-citrate lyase (ACLY), acetyl-CoA carboxylase (ACC), fatty acid synthase (FASN), and stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1), can improve hepatic steatosis and provide a new method for the treatment of NAFLD. This article reviews the research progress of five different types of lipogenesis inhibitors for treatment of NAFLD.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; *De novo* lipogenesis; Lipogenesis inhibitors

Citation: Yang L, Li JZ, Li MR. Progress in research of lipogenesis inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(16):735-742

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/735.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.735>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝病的主要病因, 目前临床上治疗NAFLD的主要方法是饮食调整、运动及减重, 但效果欠佳, 仍缺乏公认的对NAFLD有明显疗效的药物. 近年来随着对NAFLD发病机制的深入研究, 发现抑制肝内从头脂肪生成(*de novo* lipogenesis, DNL)的核心酶, 包括柠檬酸/异柠檬酸载体(citrate/isocitrate carrier, CIC)、ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶(FASN)和硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA

desaturase 1, SCD1), 能够改善肝脏脂肪变性, 为治疗 NAFLD 提供了一种新的方法. 目前已有几种新型合成的脂肪生成抑制剂进入了临床研究阶段, 本文对上述五种不同类型的脂肪生成抑制剂治疗 NAFLD 的研究进展进行综述.

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 从头脂肪生成; 脂肪生成抑制剂

核心提要: 临床上治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的主要方法是饮食调整和运动减重, 但效果欠佳, 仍缺乏有效治疗 NAFLD 的药物. 近年来, 研究发现抑制肝内从头脂肪生成(de novo lipogenesis, DNL)的核心酶, 能够改善 NAFLD 患者的肝脏脂肪变性、炎症以及纤维化, 成为目前治疗 NAFLD 有吸引力的新靶点.

文献来源: 杨柳, 李锦忠, 李敏然. 脂肪生成抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(16): 735-742

URL: <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v30/i16/735.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i16.735>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为发病率最高的慢性肝病, 影响全球超过25%的人群^[1], 高达30%的NAFLD患者会发生非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)^[2], NASH可引起肝损伤并导致进行性肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 然而, NAFLD进展为NASH的发病机制相当复杂, 仍未明确. 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)尚未批准用于治疗NAFLD的药物^[3], 治疗选择仅限于饮食调整、运动及减重, 临床上对NAFLD可行的治疗靶点和治疗策略的需求仍未得到满足.

肝脏脂肪变性是由肝脏脂质代谢失衡引起的, 使脂质在肝脏内储存^[4], 触发肝脏炎症, 导致肝脏纤维化, 促进NAFLD进展. 长期以来, 肝脏从头脂肪生成(de novo lipogenesis, DNL)不被认为是肝脏脂肪变性的相关原因, 因为在健康人体中仅约5%的肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)来源于DNL, 其余大部分脂肪酸来源于膳食和外周脂解^[5]. 但近年来的研究证明, DNL是NAFLD发生的关键介质^[6,7], 在NAFLD患者中, 20%-25%的肝脏TG来源于DNL^[8], 另外, 由DNL衍生的脂质也可能促进脂肪酸代谢物的蓄积, 引起脂毒性肝细胞损伤和炎症通路上调^[9]. 因此, 抑制肝脏DNL成为治疗NAFLD的一个有吸引力的

治疗靶点. 目前, 针对DNL过程中核心酶的抑制剂正处于临床研发阶段, 包括柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体(citrate/isocitrate carrier, CIC)、ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)抑制剂(图1), 本文就脂肪生成抑制剂治疗NAFLD的研究进展作如下阐述.

1 柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体抑制剂

柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体(citrate/isocitrate carrier, CIC)又称柠檬酸盐转运蛋白(citrate transport protein, CTP)、溶质载体家族25成员1(SLC25A1), 在肝脏、脂肪组织中高表达, 位于线粒体内膜内. 当底物过量(相对于细胞能量需求)导致线粒体柠檬酸盐增加时, DNL启动, 柠檬酸盐通过CIC从线粒体输出到细胞质中, 成为脂肪生成的前体, 最终转化为脂肪酸. 研究发现通过抑制在NAFLD人群肝脏中表达增加的CIC, 降低细胞质柠檬酸盐, 可降低ACLY和ACC的底物可用性及变构激活来抑制DNL^[10].

第一代CIC抑制剂是苯三羧酸盐(benzenetricarboxylate, BTC), 结构上与柠檬酸盐相似, 亲和力高于任何底物, 以混合竞争和非竞争方式抑制CIC^[11]. 然而, BTC具有与其它柠檬酸盐结合蛋白的潜在结合性, 限制了它在治疗方面的研发. 第二代抑制剂柠檬酸盐转运蛋白抑制剂-1(citrate transport protein inhibitor-1, CTPI-1), 与柠檬酸盐无结构相似性, 可竞争性结合CIC柠檬酸盐结合位点, 亲和力略高于BTC, 但它是在酵母中发现, 与人的CIC结合欠佳, 需要高剂量才能在人体内发挥活性^[12]. 为了优化得到针对人类CIC的特异性抑制剂, Tan等^[13]研究出了柠檬酸盐转运蛋白抑制剂-2(citrate transport protein inhibitor-2, CTPI-2), 相对于CTPI-1, 结合亲和力提高了20倍, 可在较低浓度下抑制柠檬酸转运; 并使用CTPI-2治疗NAFLD/NASH小鼠模型, 发现能够逆转肝细胞脂肪变性, 阻止向脂肪性肝炎进展, 减少肝脏中炎性巨噬细胞浸润, 对治疗NAFLD可能产生有利影响. 遗憾的是上述研究未评价CTPI-2的安全性, CTPI-2尚未进入临床试验, 仍需要进一步研究验证其有效性和安全性.

2 ATP-柠檬酸裂解酶抑制剂

ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)是一种细胞质酶, 在脂肪组织、肝脏中高表达, 负责催化柠檬酸盐和辅酶A(coenzyme A, CoA)转化为乙酰CoA和草酰乙酸, 用于脂肪酸(fatty acid, FA)和胆固醇的从头合成^[14]. ACLY通过控制葡萄糖碳流向胞质的乙酰CoA及控制TG合成, 将细胞葡萄糖分解代谢与脂质生物合成联系起来. 研

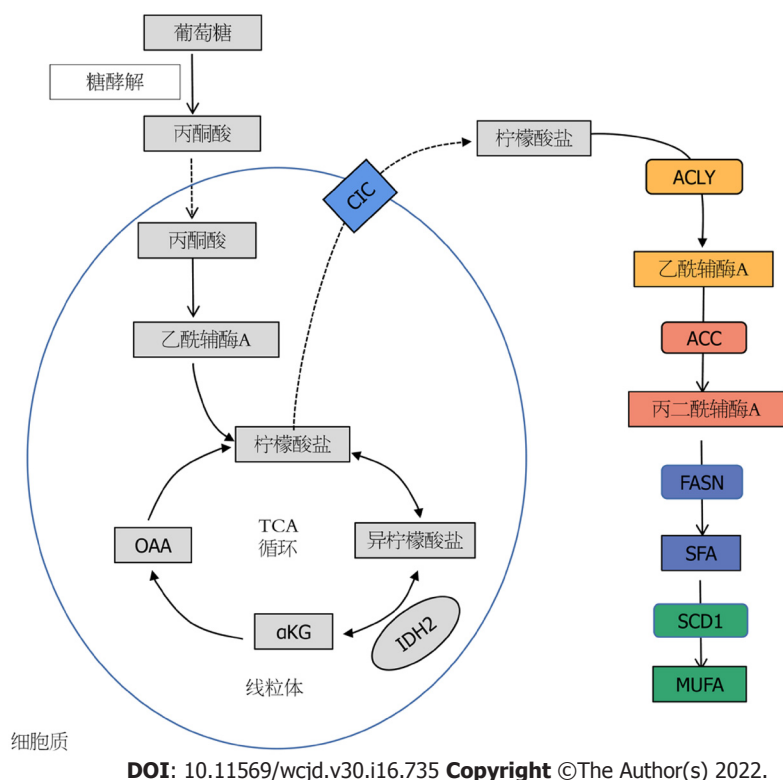


图 1 肝脏从头脂肪生成过程及其关键酶示意图. 葡萄糖经糖酵解产生的丙酮酸在线粒体中转化为乙酰辅酶A, 乙酰辅酶A进入TCA循环产生柠檬酸盐. 在碳水化合物过量的情况下, 柠檬酸盐通过CIC输出到细胞质中, 并通过ACLY分解成乙酰辅酶A和OAA. 乙酰辅酶A随后被ACC羧化, 生成丙二酰辅酶A, 之后, 利用7个丙二酰辅酶A和1个乙酰辅酶A为引物, 由FASN催化, 经过7次缩合、还原、脱水、再还原循环, 合成SFA, 然后由SCD1催化为MUFA. TCA: 三羧酸循环; IDH2: 异柠檬酸脱氢酶2; αKG: α-酮戊二酸; CIC: 柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体; ACLY: ATP-柠檬酸裂解酶; OAA: 草酰乙酸; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; FASN: 脂肪酸合成酶; SFA: 饱和脂肪; SCD1: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1; MUFA: 单不饱和脂肪酸.

研究发现NAFLD患者的ACLY mRNA量高于健康者, 刺激DNL^[15,16]. 虽然ACLY不是限速酶, 但由于其在脂肪酸、胆固醇和葡萄糖代谢方面的战略地位, 使ACLY被认为是治疗脂质代谢相关疾病的有效靶点^[17].

第一个被广泛研究的ACLY抑制剂是羟基柠檬酸(hydroxycitric acid, HCA), 结构与柠檬酸盐相似, 对ACLY的亲合力远大于柠檬酸盐, 能够有效竞争性抑制ACLY, 减少乙酰CoA的供应从而抑制DNL^[18,21], 并具有抗肥胖、抗氧化和抗炎的潜在作用^[19,20]. 除了抑制ACLY, 临床前研究发现HCA可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)介导的信号通路减轻鸡肝细胞脂肪变性、氧化应激和炎症^[22]; 还能通过激活核因子红细胞2相关因子2-抗氧化反应元件(NRF2-ARE)的抗氧化作用, 来调节脂肪生成和凋亡, 进一步改善NAFLD^[23]. HCA用于治疗肥胖患者显示安全性良好, 副作用和安慰剂组相比无差异^[24]. 目前HCA用于治疗NAFLD的临床研究较少, 其疗效及安全性仍需进一步研究. 首次合成的脂肪酸样ACLY抑制剂之一是化合物MEDICA16, 它与柠檬酸盐竞争性抑制ACLY, 早期研究显示MEDICA16能够抑制大鼠肝细胞中的脂肪酸和胆

固醇合成^[25]. 遗憾的是, MEDICA16特异性差, 也能与乙酰CoA和ATP竞争性抑制ACC^[26], 近年来对它的研究较少, 且未超出临床前研究.

随后研究发现了一种肝脏特异性ACLY抑制剂-苯甲酸, 又称ETC1002或ESP-55016, 它在肝脏中通过酰基CoA合成酶(仅在肝脏中高度表达)转化为具有活性的ETC-1002CoA, 能够抑制ACLY和增加AMPK的活性, 从而避免了抑制肌肉和脂肪组织中ACLY导致的肌无力和脂肪代谢障碍不良反应的发生^[27,28]. Sanjay等^[29]研究苯甲酸在长期高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导的NASH动物模型中的作用, 结果显示苯甲酸能够通过降低肝脏TG和总胆固醇、抑制体重增加、降低血糖、调节炎症和纤维化基因以及改善NAS评分来减轻HFD诱导的NASH. 可见苯甲酸可能是代谢综合征和NAFLD的一种潜在的治疗选择, 但目前对苯甲酸的研究未进入到临床阶段, 苯甲酸是否能有效逆转NAFLD和纤维化仍有待确定.

3 乙酰CoA羧化酶抑制剂

乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)存在于胞液中, 由生物素羧化酶(biotin carboxylase, BC)、生物素羧

基载体蛋白(biotin carboxyl carrier protein, BCCP)和羧基转移酶(carboxyl transferase, CT)3个结构域组成, 是DNL的第一个限速酶, 主要催化依赖ATP的乙酰CoA转化为丙二酰CoA(Malonyl-CoA, M-CoA)。ACC有两种亚型, ACC1主要存在于脂肪生成组织(肝脏和脂肪组织)的细胞质中, 催化产生的M-CoA是脂肪酸的合成单位; ACC2主要存在于氧化组织(骨骼肌、心脏)的线粒体中, 催化生成的M-CoA是肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT-1)的抑制剂。因为CPT-1是负责将长链脂肪酸酰基CoA运输到线粒体进行 β -氧化的关键酶, 所以ACC2能够抑制脂肪酸的 β -氧化^[30]。Savage等^[31]使用反义寡核苷酸抑制NAFLD大鼠模型ACC1、ACC2的表达, 抑制ACC1可减少脂肪生成, 抑制ACC2可增加线粒体脂肪酸氧化, 导致肝脏脂肪变性减少; 可见ACC1、ACC2在DNL和脂肪酸 β -氧化中的核心作用, 为治疗NAFLD/NASH提供了一种有吸引力的方法。

3.1 ACC1、ACC2双重抑制剂 2003年, 国外某公司研究出了ACC抑制剂关键先导化合物CP-640186, 是一种非选择性、可逆性和ATP非竞争性的ACC1、ACC2双重抑制剂。在乙酰基转化为丙二酰基过程中, CP-640186能够占据生物素-羧基复合物作用于CT域的位置, 阻断羧化反应的发生从而起到抑制ACC活性的作用^[32]。CP-640186能降低大鼠肝脏、比目鱼肌、股四头肌和心肌M-CoA水平[半最大效应浓度EC₅₀分别为(55、6、15、8) mg/kg], 对ACC1、ACC2的半抑制浓度相似^[33], 但该公司对CP-640186的研究停留在临床前阶段。随后, 该公司进一步研发出了PF-05221304, 是一种强效、选择性、口服生物可利用的可逆性ACC1、ACC2双重抑制剂。由ACC1催化生成的脂肪酸对调节血小板功能和活化具有重要作用, 过度抑制DNL时, 可能导致巨核细胞分界膜形成受损, 从而导致血小板减少^[34], 而PF-05221304能够优先分布于肝脏, 使肝脏DNL抑制最大化, 同时对外周组织(包括骨髓)的DNL抑制最小化^[35], 从而降低抑制血小板生成的不良反应。临床前研究表明, PF-05221304能够直接改善多种NAFLD/NASH致病因素, 包括脂肪变性、炎症和纤维化^[36], 但可导致高甘油三酯血症发生^[37]。I期临床试验显示, 在健康受试者中耐受良好的PF-05221304剂量可使NASH患者的DNL正常化, 以剂量依赖性方式抑制肝脏DNL, 并且安全性良好, 在抑制肝脏DNL达到80%的剂量下, 未观察到血小板计数降低及血清TG异常升高^[38]。II期临床试验显示, PF-05221304单药治疗NAFLD患者, 当剂量 ≥ 10 mg/每天时, 肝脏脂肪呈剂量依赖性减少达到50%-65%, 同时还可降低糖化血红蛋白; 305例患者中有23例血清TG呈剂量依赖性升高, 但不良事件的总体发生率不随PF-05221304剂量增加而增加; 当PF-05221304和

二酰基甘油酰基转移酶2(diacylglycerol acyltransferase 2, DGAT2)抑制剂联合给药后, ACC抑制剂介导的血清TG类化合物升高效应减轻, 两者联合给药有可能解决ACC单独抑制的一些局限性^[39]。

另一公司研究出了与BC结构域结合, 阻断ACC二聚化, 从而抑制ACC酶活性的强效ACC1、ACC2非选择性抑制剂GS-0976(又称ND-630、NDI 010976、Firsocostat)。由于它被设计为对肝脏具有组织特异性的有机阴离子转运肽的底物, 从而具有肝脏特异性。临床前研究表明, GS-0976可减少肝脏DNL并增加氧化, 从而减少肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗^[40]。一项NASH患者的II期随机安慰剂对照试验中评价了GS-0976的安全性和疗效, 将126例肝脏脂肪变性高于8%且肝脏硬度至少为2.5 kPa的患者随机分配至GS-0976 20 mg($n = 49$)、GS-0976 5mg($n = 51$)及安慰剂组($n = 26$)治疗12 wk, 结果显示GS-0976 20mg组患者的DNL相对于基线中位水平下降了22%, 纤维化标志物组织金属蛋白酶抑制剂1(tissue metalloproteinase inhibitors 1, TIMP-1)显著降低; 三组中达到磁共振成像估计的质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging estimates of proton density fat fraction, MRI-PDFF)缓解(相对基线下降至30%)的患者比例分别为48%、23%和15%; 三组间磁共振弹性成像测量的硬度变化无差异; 安全性良好, 未观察到对血小板计数或出血风险的影响, 但在接受GS-0976 20 mg及5 mg治疗的患者观察到血清TG水平升高, 中位相对增幅分别为11%和13%。对于血清TG异常升高的原因, 可能是ACC抑制剂过度抑制DNL导致的, 因此监测血清TG水平可能对ACC抑制剂的研究至关重要^[41]。另两项临床研究同样表明GS-0976可抑制肝脏DNL, 以及能够改善MRI-PDFF、磁共振弹性成像和肝纤维化标志物^[42,43]。上述研究虽然存在治疗时间短、未包括肝硬化患者等局限性, 但研究结果在一程度上支持了未来研究GS-0976靶向抑制ACC治疗NASH患者的安全性和有效性。

3.2 选择性ACC1抑制剂 早期研究提出在NAFLD患者肝脏中是ACC1表达上调而非ACC2^[44], 单独抑制ACC1可能有改善肝脏脂肪变性和纤维化的潜力, 并避免ACC1、ACC2双重抑制剂过度抑制ACC活性诱导的不良反应, 如血浆TG升高。2018年Mizojiri等^[45]研究出一种新型人选择性ACC1抑制剂, 对ACC1的选择性是ACC2的17000倍以上, 体外抑制ACC1和ACC2的IC₅₀值分别为0.58 nM和>10000 nM。随后Tamura等^[46]进一步在临床前NASH模型研究该种选择性ACC1抑制剂(化合物-1)的疗效, 结果显示化合物-1抑制实验小鼠ACC1和ACC2的IC₅₀值分别为1.9 nM和>10000 nM, 呈剂量依赖性降低实验小鼠肝脏M-CoA含量, 30 mg/kg时疗效最大, 比对照组

低62%; 分别以3 mg/kg、10 mg/kg和30 mg/kg的化合物-1给药实验组小鼠, 每日1次, 连续8 wk, 与对照组相比, 肝脏总重量分别降低了9.1%、23.8%和57.1%, 此外, 化合物-1能显著降低炎症标志物(MCP-1、F4/80)及肝脏纤维化活性标志物(Coll1a1、Coll1a2、 α SMA、TGF- β 1)的基因表达水平; 研究结果表明化合物-1能够改善肝脂肪变性和肝纤维化, 且安全性良好, 未显著升高血浆TG浓度。该研究首次表明选择性ACC1抑制剂在临床前模型中具有足够的疗效, 从而为治疗NAFLD/NASH提供了一种可行的方法。

4 脂肪酸合成酶抑制剂

脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)位于细胞质中, 在肝脏、脂肪组织中高表达, 将乙酰辅酶A和丙二酰辅酶A转化为棕榈酸酯。棕榈酸酯在肝脏产生过量脂肪及生成某些脂毒性分子中起主要作用, 在实验模型中可直接引起肝损伤和NASH^[47]。NAFLD患者的FASN基因表达水平升高^[48], 临床前研究表明在FASN基因敲除小鼠模型中, DNL减少和M-CoA增加^[49]。初步临床试验显示, 在代谢综合征患者中, 抑制FASN可抑制DNL, 且不使循环TG升高^[50]; 针对ACC和FASN抑制剂对循环TG的不同影响, 可以用二者对肝脏M-CoA浓度的相反作用解释, M-CoA是合成多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)所必需的中间体, 抑制ACC可降低M-CoA水平, 可能影响PUFA的合成, 进而导致LXR/SREBP1c靶基因表达增加, 随后刺激VLDL分泌和血浆TG浓度升高^[51], 而抑制FASN则使M-CoA水平升高。因此, 抑制FASN成为一种有吸引力的治疗NAFLD的方法。

TVB-2640是第一个进入临床试验的FASN抑制剂, 具有高效(IC₅₀: 0.05 μ M)、选择性和可逆性特点, 通过靶向 β -酮酰基还原酶结构域抑制FASN。Syed-Abdul等^[50]研究中首次检测该药物对DNL通路作用, 12例代谢综合征受试者接受TVB-2640(剂量范围50 mg/d-150 mg/d)治疗10 d, DNL呈剂量依赖性降低, 降低程度高达90%, 但需要进一步的研究来确定长期使用的适当剂量和效果。随后, 一项随机、安慰剂对照2期临床研究评估TVB-2640的安全性并检测对NASH患者肝脏脂肪及肝脏代谢标志物的影响, 结果显示经TVB-2640口服治疗12 wk后肝脏脂肪含量显著呈剂量依赖性降低, 50 mg/d治疗时, 肝脏脂肪平均减少了28.1%; 61%的受试者达到了MRI-PDFF缓解, 纤维化血清生物标志物蛋白C3和TIMP-1显著降低; 且安全性良好, 不会导致TG升高。但该研究的局限性在于样本量相对较小和给药持续时间较短, 可能混淆对患者血浆中纤维化生物标志物的评估, 因此需要进一步的研究来直接评估TVB-2640对肝组织学的影响^[52]。

另一个靶向 β -酮酰基还原酶结构域的FASN抑制剂是FT-4101, 它是一种强效(IC₅₀: 23 nM)、选择性、口服生物可利用的小分子化合物。Beysen等^[53]在健康受试者中研究FT-4101单次口服给药对肝脏DNL抑制的剂量反应, 结果示FT-4101呈剂量依赖性抑制DNL, 最高剂9 mg下的抑制率为68%。随后进一步纳入了NAFLD受试者随机(2:1)接受3 mg FT-4101(n = 9)或安慰剂(n = 5)间歇性治疗12 wk(3 wk、6 wk、9 wk和12 wk暂停给药), 评价FT-4101对肝脏脂肪变性的安全性、耐受性和疗效, 结果显示能够改善肝脏脂肪变性并抑制了肝脏DNL, 22%的受试者达到相对MRI-PDFF降低 $\geq$ 30%, 安全性良好, 未发现皮肤干燥、脱发及TG升高。但该研究的局限性在于未纳入确诊NASH或肝纤维化受试者, 不能得出FT-4101对NASH缓解和纤维化改善有效性的结论, 需要进一步的研究来评价更高剂量和延长治疗时间的疗效和安全性。

5 SCD1抑制剂

硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是一种内质网结合的微粒体酶, 主要在脂肪组织和肝脏中表达, 是催化饱和脂肪酸向单不饱和脂肪酸转化的关键限速酶, 在DNL的最后阶段发挥关键作用^[54]。研究已证明^[55]SCD1是脂质代谢和体重控制的关键因素, SCD1过表达可使脂肪酸合成增加, 脂肪酸 β 氧化降低, 导致肝脏脂质蓄积, 可能与NAFLD的发生和进展有关^[56,57]。因此, 抑制SCD1可能成为治疗NAFLD的新方法。由于在SCD1缺陷的小鼠研究中报告了皮肤异常和眼裂狭窄不良反应, 因此, 强效全身分布的SCD1抑制剂可能导致基于机制的不良反应发生^[58], 为了提高SCD1抑制剂安全性, Iida等^[59]开发了一种强效肝脏选择性SCD1抑制剂, 即噻唑-4-乙酸类似物48, 它在肝脂肪变性动物模型中呈剂量依赖性降低肝脏TG, 并有足够的安全剂量范围(10-81-fold, AUC水平), 安全性良好, 治疗期间无显著的不良事件发生, 具有治疗NAFLD潜在价值。

3 β -花生四烯酸酰胺胆酸(Aramchol)是另一种肝脏靶向的SCD1部分抑制剂, 在体外模型中, Aramchol对SCD1活性的抑制率达到70%-83%。在动物模型中可部分抑制肝脏SCD1蛋白表达并降低肝脏TG和纤维化^[60]。一项NASH患者的II b期随机安慰剂对照试验研究了Aramchol的疗效和安全性^[61], 纳入的247例患者随机分为Aramchol 400 mg(n = 101)、600 mg(n = 98)、安慰剂组(n = 48), 结果显示Aramchol 600 mg和安慰剂组分别有16.7%和5%的受试者达到NASH缓解不伴纤维化恶化(OR = 4.74, 95%CI: 0.1-22.7), 分别有29.5%和17.5%达到纤维化改善 $\geq$ 1期不伴NASH恶化(OR = 1.88, 95%CI: 0.7-5.0); Aramchol 600 mg组的肝脏甘油三酯(通过MRS测量)

与安慰剂组相比降低, 但无明显差异; Aramchol安全且耐受性良好, 因AE提前终止的发生率<5%。虽然该研究种aramchol 600 mg组的肝脏脂肪减少未达到显著性水平, 但其安全性以及肝脏组织学变化为SCD1抑制剂作为治疗NAFLD/NASH提供了依据, 还需要进一步在III期临床实验中进行相关评价。

6 总结与展望

目前通过治疗性生活方式改变来减重仍是NAFLD/NASH的一线治疗方法, 尚无FDA批准的药物用于治疗该患者人群。近年来, 通过探索DNL在NAFLD/NASH疾病发生、发展过程中的作用机制, 开发出了数种用于治疗NAFLD/NASH的DNL抑制剂, 并取得了一定的进展。虽然CIC和ACLY抑制剂大部分停留在临床前研究阶段, 但ACC抑制剂GS-0976、FASN抑制剂TVB-2640和SCD1抑制剂Aramchol的II期临床试验结果显示的疗效令人鼓舞。然而, 抑制DNL可能导致循环TG的增加、血小板减少以及皮肤和眼睛等不良反应发生, 因此, 提高疗效的同时保证安全性对DNL抑制剂的研究亦至关重要。DNL抑制剂的疗效和安全性是否足以用作单药治疗或与其他疗法联合使用以增强疗效或减轻不良反应, 以阻止NAFLD/NASH进展为肝硬化, 仍需进一步临床研究。

7 参考文献

- 1 Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 22-27 [PMID: 30335697 DOI: 10.1097/TP.000000000]
- 2 Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27213358 DOI: 10.3390/ijms17050774]
- 3 Esler WP, Bence KK. Metabolic Targets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 247-267 [PMID: 31004828 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.007]
- 4 Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* 2011; 332: 1519-1523 [PMID: 21700865 DOI: 10.1126/science.1204265]
- 5 Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 829-838 [PMID: 18317565 DOI: 10.1172/JCI34275]
- 6 Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-97.e10 [PMID: 25935633 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043]
- 7 Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 726-735 [PMID: 24316260 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049]
- 8 Tong J, Han CJ, Zhang JZ, He WZ, Zhao GJ, Cheng X, Zhang L, Deng KQ, Liu Y, Fan HF, Tian S, Cai J, Huang Z, She ZG,

- Zhang P, Li H. Hepatic Interferon Regulatory Factor 6 Alleviates Liver Steatosis and Metabolic Disorder by Transcriptionally Suppressing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Mice. *Hepatology* 2019; 69: 2471-2488 [PMID: 30748020 DOI: 10.1002/hep.30559]
- 9 Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinkunnil T, Chen ZP, O'Neill HM, Ford RJ, Palanivel R, O'Brien M, Hardie DG, Macaulay SL, Schertzer JD, Dyck JR, van Denderen BJ, Kemp BE, Steinberg GR. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med* 2013; 19: 1649-1654 [PMID: 24185692 DOI: 10.1038/nm.3372]
- 10 Wei X, Schultz K, Bazilevsky GA, Vogt A, Marmorstein R. Molecular basis for acetyl-CoA production by ATP-citrate lyase. *Nat Struct Mol Biol* 2020; 27: 33-41 [PMID: 31873304 DOI: 10.1038/s41594-019-0351-6]
- 11 Aluvila S, Sun J, Harrison DH, Walters DE, Kaplan RS. Inhibitors of the mitochondrial citrate transport protein: validation of the role of substrate binding residues and discovery of the first purely competitive inhibitor. *Mol Pharmacol* 2010; 77: 26-34 [PMID: 19843634 DOI: 10.1124/mol.109.058750]
- 12 Fernandez HR, Gadre SM, Tan M, Graham GT, Mosaoa R, Ongkeko MS, Kim KA, Riggins RB, Parasido E, Petrini I, Pacini S, Cheema A, Varghese R, Ransom HW, Zhang Y, Albanese C, Üren A, Paige M, Giaccone G, Avantiaggiati ML. The mitochondrial citrate carrier, SLC25A1, drives stemness and therapy resistance in non-small cell lung cancer. *Cell Death Differ* 2018; 25: 1239-1258 [PMID: 29651165 DOI: 10.1038/s41418-018-0101-z]
- 13 Tan M, Mosaoa R, Graham GT, Kasprzyk-Pawelec A, Gadre S, Parasido E, Catalina-Rodriguez O, Foley P, Giaccone G, Cheema A, Kallakury B, Albanese C, Yi C, Avantiaggiati ML. Inhibition of the mitochondrial citrate carrier, Slc25a1, reverts steatosis, glucose intolerance, and inflammation in preclinical models of NAFLD/NASH. *Cell Death Differ* 2020; 27: 2143-2157 [PMID: 31959914 DOI: 10.1038/s41418-020-0491-6]
- 14 Lemus HN, Mendivil CO. Adenosine triphosphate citrate lyase: Emerging target in the treatment of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 384-389 [PMID: 26073398 DOI: 10.1016/j.jacl.2015.01.002]
- 15 Ahrens M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Kolarova J, Bens S, Itzel T, Teufel A, Herrmann A, Brosch M, Hinrichsen H, Erhart W, Egberts J, Sipos B, Schreiber S, Häslar R, Stickel F, Becker T, Krawczak M, Röcken C, Siebert R, Schafmayer C, Hampe J. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab* 2013; 18: 296-302 [PMID: 23931760 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.07.004]
- 16 Siculella L, Giannotti L, Testini M, Gnani GV, Damiano F. In Steatotic Cells, ATP-Citrate Lyase mRNA Is Efficiently Translated through a Cap-Independent Mechanism, Contributing to the Stimulation of De Novo Lipogenesis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32054087 DOI: 10.3390/ijms21041206]
- 17 Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends Mol Med* 2017; 23: 1047-1063 [PMID: 28993031 DOI: 10.1016/j.molmed.2017.09.001]
- 18 Ishihara K, Oyaizu S, Onuki K, Lim K, Fushiki T. Chronic (-)-hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice. *J Nutr* 2000; 130: 2990-2995 [PMID: 11110858 DOI: 10.1093/jn/130.12.2990]
- 19 Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia. *Fitoaterapia* 2015; 102: 134-148 [PMID: 25732350 DOI: 10.1016/j.fitote.2015.02.012]
- 20 Han J, Li L, Wang D, Ma H. (-)-Hydroxycitric acid reduced fat deposition via regulating lipid metabolism-related gene expression in broiler chickens. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 37

- [PMID: 26912252 DOI: 10.1186/s12944-016-0208-5]
- 21 Li L, Peng M, Ge C, Yu L, Ma H. (-)-Hydroxycitric Acid Reduced Lipid Droplets Accumulation Via Decreasing Acetyl-CoA Supply and Accelerating Energy Metabolism in Cultured Primary Chicken Hepatocytes. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 812-831 [PMID: 28954258 DOI: 10.1159/000481564]
 - 22 Li L, Chu X, Yao Y, Cao J, Li Q, Ma H. (-)-Hydroxycitric Acid Alleviates Oleic Acid-Induced Steatosis, Oxidative Stress, and Inflammation in Primary Chicken Hepatocytes by Regulating AMP-Activated Protein Kinase-Mediated Reactive Oxygen Species Levels. *J Agric Food Chem* 2020; 68: 11229-11241 [PMID: 32940033 DOI: 10.1021/acs.jafc.0c04648]
 - 23 Han JH, Park MH, Myung CS. Garcinia cambogia Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Oxidative Stress-Mediated Steatosis and Apoptosis through NRF2-ARE Activation. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 [PMID: 34439474 DOI: 10.3390/antiox10081226]
 - 24 Márquez F, Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Evaluation of the safety and efficacy of hydroxycitric acid or Garcinia cambogia extracts in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012; 52: 585-594 [PMID: 22530711 DOI: 10.1080/10408398.2010.500551]
 - 25 Rose-Kahn G, Bar-Tana J. Inhibition of lipid synthesis by beta beta'-tetramethyl-substituted, C14-C22, alpha, omega-dicarboxylic acids in cultured rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1985; 260: 8411-8415 [PMID: 4008497]
 - 26 Atkinson LL, Kelly SE, Russell JC, Bar-Tana J, Lopaschuk GD. MEDICA 16 inhibits hepatic acetyl-CoA carboxylase and reduces plasma triacylglycerol levels in insulin-resistant JCR: LA-cp rats. *Diabetes* 2002; 51: 1548-1555 [PMID: 11978655 DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1548]
 - 27 Zigelbaum NK, Yandrapalli S, Nabors C, Frishman WH. Bempedoic Acid (ETC-1002): ATP Citrate Lyase Inhibitor: Review of a First-in-Class Medication with Potential Benefit in Statin-Refractory Cases. *Cardiol Rev* 2019; 27: 49-56 [PMID: 29939848 DOI: 10.1097/CRD.0000000000000218]
 - 28 Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, Birch CM, Smith BK, Filippov S, Groot PHE, Steinberg GR, Lalwani ND. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457 [PMID: 27892461 DOI: 10.1038/ncomms13457]
 - 29 Sanjay KV, Vishwakarma S, Zope BR, Mane VS, Mohire S, Dhakshinamoorthy S. ATP citrate lyase inhibitor Bempedoic Acid alleviate long term HFD induced NASH through improvement in glycemic control, reduction of hepatic triglycerides & total cholesterol, modulation of inflammatory & fibrotic genes and improvement in NAS score. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100051 [PMID: 34909677 DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100051]
 - 30 Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ. The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1444-1449 [PMID: 10677481 DOI: 10.1073/pnas.97.4.1444]
 - 31 Savage DB, Choi CS, Samuel VT, Liu ZX, Zhang D, Wang A, Zhang XM, Cline GW, Yu XX, Geisler JG, Bhanot S, Monia BP, Shulman GI. Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J Clin Invest* 2006; 116: 817-824 [PMID: 16485039 DOI: 10.1172/JCI27300]
 - 32 Shen Y, Volrath SL, Weatherly SC, Elich TD, Tong L. A mechanism for the potent inhibition of eukaryotic acetyl-coenzyme A carboxylase by soraphen A, a macrocyclic polyketide natural product. *Mol Cell* 2004; 16: 881-891 [PMID: 15610732 DOI: 10.1016/j.molcel.2004.11.034]
 - 33 Harwood HJ Jr, Petras SF, Shelly LD, Zaccaro LM, Perry DA, Makowski MR, Hargrove DM, Martin KA, Tracey WR, Chapman JG, Magee WP, Dalvie DK, Soliman VF, Martin WH, Mularski CJ, Eisenbeis SA. Isozyme-nonselective N-substituted bipiperidylcarboxamide acetyl-CoA carboxylase inhibitors reduce tissue malonyl-CoA concentrations, inhibit fatty acid synthesis, and increase fatty acid oxidation in cultured cells and in experimental animals. *J Biol Chem* 2003; 278: 37099-37111 [PMID: 12842871 DOI: 10.1074/jbc.M304481200]
 - 34 Kelly KL, Reagan WJ, Sonnenberg GE, Clasquin M, Hales K, Asano S, Amor PA, Carvajal-Gonzalez S, Shirai N, Matthews MD, Li KW, Hellerstein MK, Vera NB, Ross TT, Cappon G, Bergman A, Buckeridge C, Sun Z, Qejvanaj EZ, Schmahai T, Beebe D, Pfefferkorn JA, Esler WP. De novo lipogenesis is essential for platelet production in humans. *Nat Metab* 2020; 2: 1163-1178 [PMID: 32929234 DOI: 10.1038/s42255-020-00272-9]
 - 35 Ross T, Kelly K, Rinaldi A, Lech M, Esler W. PS-132-The acetyl-CoA carboxylase inhibitor PF-05221304 exerts direct effects on hepatic inflammation and fibrosis independent of benefits on steatosis. *Journal of Hepatology* 2019; 70: 86 [DOI: 10.1016/S0618-8278(19)30150-1]
 - 36 Ross TT, Crowley C, Kelly KL, Rinaldi A, Beebe DA, Lech MP, Martinez RV, Carvajal-Gonzalez S, Boucher M, Hirenallur-Shanthappa D, Morin J, Opsahl AC, Vargas SR, Bence KK, Pfefferkorn JA, Esler WP. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Improves Multiple Dimensions of NASH Pathogenesis in Model Systems. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 10: 829-851 [PMID: 32526482 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.06.001]
 - 37 Goedeke L, Bates J, Vatner DF, Perry RJ, Wang T, Ramirez R, Li L, Ellis MW, Zhang D, Wong KE, Beysen C, Cline GW, Ray AS, Shulman GI. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Reverses NAFLD and Hepatic Insulin Resistance but Promotes Hypertriglyceridemia in Rodents. *Hepatology* 2018; 68: 2197-2211 [PMID: 29790582 DOI: 10.1002/hep.30097]
 - 38 Bergman A, Carvajal-Gonzalez S, Tarabar S, Saxena AR, Esler WP, Amin NB. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a Liver-Targeting Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor (PF-05221304): A Three-Part Randomized Phase 1 Study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020; 9: 514-526 [PMID: 32065514 DOI: 10.1002/cpdd.782]
 - 39 Calle RA, Amin NB, Carvajal-Gonzalez S, Ross TT, Bergman A, Aggarwal S, Crowley C, Rinaldi A, Mancuso J, Aggarwal N, Somayaji V, Inglot M, Tuthill TA, Kou K, Boucher M, Tesz G, Dullea R, Bence KK, Kim AM, Pfefferkorn JA, Esler WP. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials. *Nat Med* 2021; 27: 1836-1848 [PMID: 34635855 DOI: 10.1038/s41591-021-01489-1]
 - 40 Stiede K, Miao W, Blanchette HS, Beysen C, Harriman G, Harwood HJ Jr, Kelley H, Kapeller R, Schmalbach T, Westlin WF. Acetyl-coenzyme A carboxylase inhibition reduces de novo lipogenesis in overweight male subjects: A randomized, double-blind, crossover study. *Hepatology* 2017; 66: 324-334 [PMID: 28470676 DOI: 10.1002/hep.29246]
 - 41 Loomba R, Kayali Z, Nouredin M, Ruane P, Lawitz EJ, Bennett M, Wang L, Harting E, Tarrant JM, McColgan BJ, Chung C, Ray AS, Subramanian GM, Myers RP, Middleton MS, Lai M, Charlton M, Harrison SA. GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1463-1473.e6 [PMID: 30059671 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.027]
 - 42 Lawitz EJ, Coste A, Poordad F, Alkhoury N, Loo N, McColgan BJ, Tarrant JM, Nguyen T, Han L, Chung C, Ray AS, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Middleton MS, Sirlin C, Loomba R, Nyangau E, Fitch M, Li K, Hellerstein M. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor GS-0976 for 12 Weeks Reduces Hepatic De Novo Lipogenesis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic

- Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1983-1991.e3 [PMID: 29705265 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.042]
- 43 Harrison S, Nouredin M, Herring R, Ruane P, Lawitz E. Preliminary efficacy and safety of acetyl-CoA carboxylase inhibitor GS-0976 in patients with compensated cirrhosis due to NASH. *Gastroenterology* 2018; 154: 1166 [DOI: 10.1016/S0168-8278(18)31425-9]
- 44 Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, Fujino T, Yada M, Yada R, Harada N, Takayanagi R, Nakamuta M. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2007; 20: 351-358 [PMID: 17671740]
- 45 Mizojiri R, Asano M, Tomita D, Banno H, Nii N, Sasaki M, Sumi H, Satoh Y, Yamamoto Y, Moriya T, Satomi Y, Maezaki H. Discovery of Novel Selective Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) 1 Inhibitors. *J Med Chem* 2018; 61: 1098-1117 [PMID: 29232514 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01547]
- 46 Tamura YO, Sugama J, Iwasaki S, Sasaki M, Yasuno H, Aoyama K, Watanabe M, Erion DM, Yashiro H. Selective Acetyl-CoA Carboxylase 1 Inhibitor Improves Hepatic Steatosis and Hepatic Fibrosis in a Preclinical Nonalcoholic Steatohepatitis Model. *J Pharmacol Exp Ther* 2021; 379: 280-289 [PMID: 34535562 DOI: 10.1124/jpet.121.000786]
- 47 Ogawa Y, Imajo K, Honda Y, Kessoku T, Tomeno W, Kato S, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Saigusa Y, Hyogo H, Sumida Y, Itoh Y, Eguchi K, Yamanaka T, Wada K, Nakajima A. Palmitate-induced lipotoxicity is crucial for the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in cooperation with gut-derived endotoxin. *Sci Rep* 2018; 8: 11365 [PMID: 30054551 DOI: 10.1038/s41598-018-29735-6]
- 48 Dom C, Riener MO, Kirovski G, Saugspier M, Steib K, Weiss TS, Gäbele E, Kristiansen G, Hartmann A, Hellerbrand C. Expression of fatty acid synthase in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 505-514 [PMID: 20606731]
- 49 Wu M, Singh SB, Wang J, Chung CC, Salituro G, Karanam BV, Lee SH, Powles M, Ellsworth KP, Lassman ME, Miller C, Myers RW, Tota MR, Zhang BB, Li C. Antidiabetic and antisteatotic effects of the selective fatty acid synthase (FAS) inhibitor platensimycin in mouse models of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5378-5383 [PMID: 21389266 DOI: 10.1073/pnas.1002588108]
- 50 Syed-Abdul MM, Parks EJ, Gaballah AH, Bingham K, Hammoud GM, Kembler G, Buckley D, McCulloch W, Manrique-Acevedo C. Fatty Acid Synthase Inhibitor TVB-2640 Reduces Hepatic de Novo Lipogenesis in Males With Metabolic Abnormalities. *Hepatology* 2020; 72: 103-118 [PMID: 31630414 DOI: 10.1002/hep.31000]
- 51 Kim CW, Addy C, Kusunoki J, Anderson NN, Deja S, Fu X, Burgess SC, Li C, Ruddy M, Chakravarthy M, Previs S, Milstein S, Fitzgerald K, Kelley DE, Horton JD. Acetyl CoA Carboxylase Inhibition Reduces Hepatic Steatosis but Elevates Plasma Triglycerides in Mice and Humans: A Bedside to Bench Investigation. *Cell Metab* 2017; 26: 394-406.e6 [PMID: 28768177 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.07.009]
- 52 Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, Rahimi RS, Harrison SA, Ajmera V, Wayne JD, O'Farrell M, McCulloch W, Grimmer K, Rinella M, Wai-Sun Wong V, Ratzu V, Gores GJ, Neuschwander-Tetri BA, Kembler G. TVB-2640 (FASN Inhibitor) for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: FASCINATE-1, a Randomized, Placebo-Controlled Phase 2a Trial. *Gastroenterology* 2021; 161: 1475-1486 [PMID: 34310978 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.025]
- 53 Beyens C, Schroeder P, Wu E, Brevard J, Ribadeneira M, Lu W, Dole K, O'Reilly T, Morrow L, Hompesch M, Hellerstein MK, Li K, Johansson L, Kelly PF. Inhibition of fatty acid synthase with FT-4101 safely reduces hepatic de novo lipogenesis and steatosis in obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease: Results from two early-phase randomized trials. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 700-710 [PMID: 33289350 DOI: 10.1111/dom.14272]
- 54 García-Serrano S, Moreno-Santos I, Garrido-Sánchez L, Gutierrez-Repiso C, García-Almeida JM, García-Arnés J, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, García-Escobar E, Rojo-Martínez G, Tinahones F, Soriguer F, Macías-González M, García-Fuentes E. Stearoyl-CoA desaturase-1 is associated with insulin resistance in morbidly obese subjects. *Mol Med* 2011; 17: 273-280 [PMID: 21060977 DOI: 10.2119/molmed.2010.00078]
- 55 Flowers MT, Ntambi JM. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 248-256 [PMID: 18460915 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282f9b54d]
- 56 Cao B, Liu C, Zhang Q, Dong Y. Maternal High-Fat Diet Leads to Non-alcoholic Fatty Liver Disease Through Upregulating Hepatic SCD1 Expression in Neonate Rats. *Front Nutr* 2020; 7: 581723 [PMID: 33282902 DOI: 10.3389/fnut.2020.581723]
- 57 Miyazaki M, Flowers MT, Sampath H, Chu K, Ozelberger C, Liu X, Ntambi JM. Hepatic stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency protects mice from carbohydrate-induced adiposity and hepatic steatosis. *Cell Metab* 2007; 6: 484-496 [PMID: 18054317 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.10.014]
- 58 Zhang Z, Dales NA, Winther MD. Opportunities and challenges in developing stearoyl-coenzyme A desaturase-1 inhibitors as novel therapeutics for human disease. *J Med Chem* 2014; 57: 5039-5056 [PMID: 24295027 DOI: 10.1021/jm401516c]
- 59 Iida T, Ubukata M, Mitani I, Nakagawa Y, Maeda K, Imai H, Ogoshi Y, Hotta T, Sakata S, Sano R, Morinaga H, Negoro T, Oshida S, Tanaka M, Inaba T. Discovery of potent liver-selective stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) inhibitors, thiazole-4-acetic acid derivatives, for the treatment of diabetes, hepatic steatosis, and obesity. *Eur J Med Chem* 2018; 158: 832-852 [PMID: 30248655 DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.003]
- 60 Iruarrizaga-Lejarreta M, Varela-Rey M, Fernández-Ramos D, Martínez-Arranz I, Delgado TC, Simon J, Juan VG, de la Cruz-Villar L, Azkargorta M, Lavin JL, Mayo R, Van Liempd SM, Aurrekoetxea I, Buqué X, Cave DD, Peña A, Rodríguez-Cuesta J, Aransay AM, Elortza F, Falcón-Pérez JM, Aspichueta P, Hayardeny L, Nouredin M, Sanyal AJ, Alonso C, Anguita J, Martínez-Chantar ML, Lu SC, Mato JM. Role of Aramchol in steatohepatitis and fibrosis in mice. *Hepatol Commun* 2017; 1: 911-927 [PMID: 29159325 DOI: 10.1002/hep4.1107]
- 61 Ratzu V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, Arrese M, Fracanzani AL, Ben Bashat D, Lackner K, Gorfine T, Kadosh S, Oren R, Halperin M, Hayardeny L, Loomba R, Friedman S; ARREST investigator study group, Sanyal AJ. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med* 2021; 27: 1825-1835 [PMID: 34621052 DOI: 10.1038/s41591-021-01495-3]

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

