

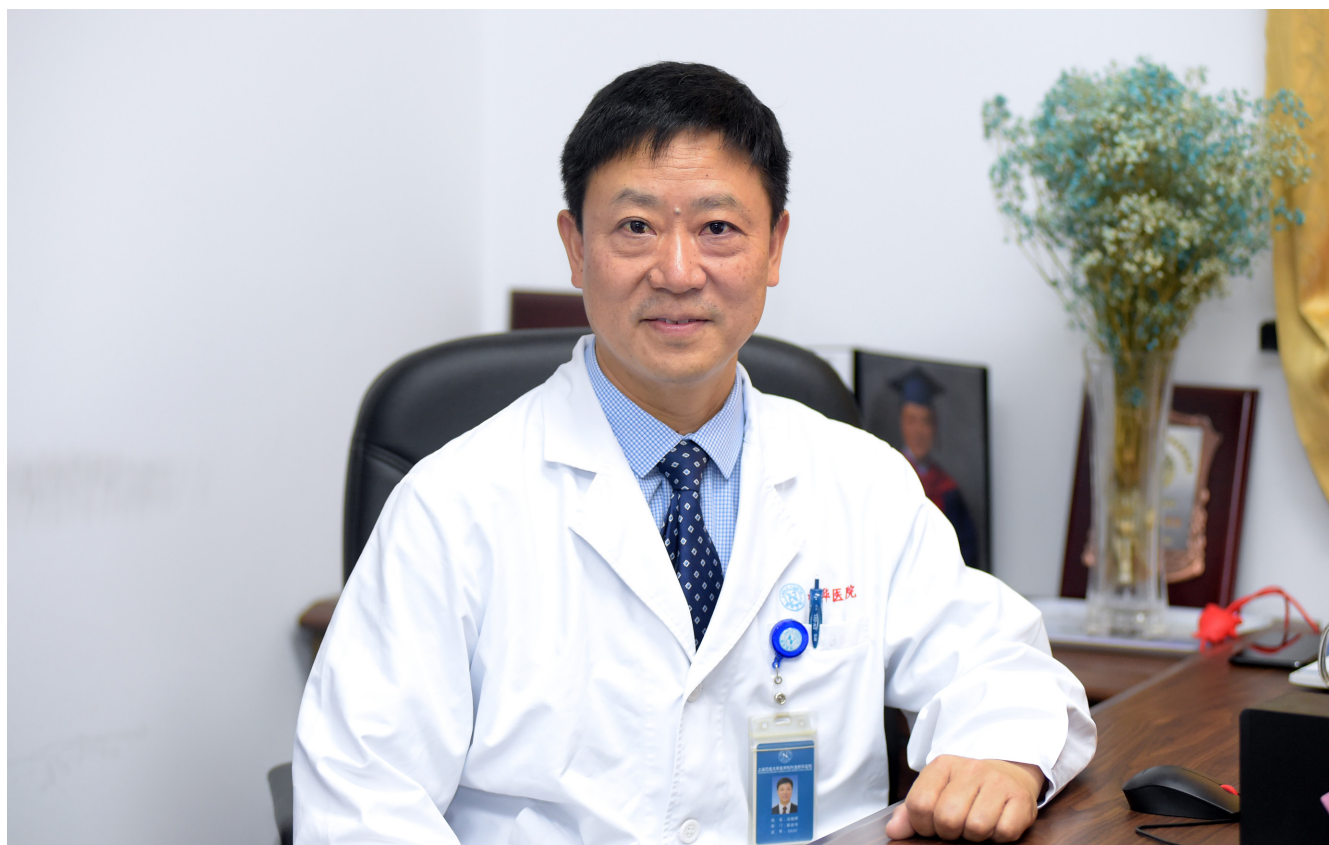
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 10 月 28 日 第 30 卷 第 20 期 (Volume 30 Number 20)



20 / 2022

ISSN 1009-3079



《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

- 871 基质硬度参与肿瘤血管新生调控新进展
李苗, 赵莹莹, 崔杰峰

临床研究

- 879 粪便乳铁蛋白动态分析对溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测价值
汤壁嘉, 竺久东, 严皓哲

文献综述

- 886 肠易激综合征与食物不耐受研究进展
张向荣, 张艳丽
- 892 便秘型肠易激综合征的中医研究进展
孟杨杨, 王恩康, 王殷姝, 冯雅, 杭露, 袁建业
- 897 结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗
张津玮, 黄孙桦, 秦建民

临床实践

- 914 胃泌素-17、菱形结构域蛋白1、幽门螺杆菌IgG抗体诊断胃癌的价值及与肿瘤浸润的关系
沈丽君, 刘旭朋, 施立煌, 方丽琴

消 息

- 878 《世界华人消化杂志》参考文献要求
896 《世界华人消化杂志》栏目设置
913 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

汤朝晖, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院, 擅长肝胆恶性肿瘤的外科治疗及综合性治疗, 率先在国内及上海地区开展单孔腹腔镜胆囊切除术、肝囊肿开窗、肿瘤活检及肝癌射频治疗。担任中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会副主任委员兼秘书长, 青年委员会主任委员等学术任职。主持国家自然科学基金及上海市科委及教委重点课题多项等。获教育部自然科学一等奖一项及军队科技进步奖一项。发表SCI论文及中文核心期刊论文80余篇。主要研究方向为肝内胆管癌特异性lncRNA分子机制及异常糖脂代谢的机制研究。

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 2022-10-28

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.



Contents

Volume 30 Number 20 October 28, 2022

EDITORIAL

- 871 Matrix stiffness in regulation of tumor angiogenesis
Li M, Zhao YY, Cui JF

CLINICAL RESEARCH

- 879 Value of dynamic analysis of fecal lactoferrin for prediction of response to biotherapy in patients with ulcerative colitis
Tang BJ, Zhu JD, Yan HZ

REVIEW

- 886 Progress in understanding of relationship between irritable bowel syndrome and food intolerance
Zhang XR, Zhang YL
- 892 Progress in traditional Chinese medicine study of constipation predominant irritable bowel syndrome
Meng YY, Wang EK, Wang YS, Feng Y, Hang L, Yuan JY
- 897 Clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for liver metastases from colorectal cancer
Zhang JW, Huang SH, Qin JM

CLINICAL PRACTICE

- 914 Value of gastrin-17, RHBDD1, and *Helicobacter pylori* IgG antibody in diagnosis of gastric cancer and their relationship with tumor infiltration
Shen LJ, Liu XP, Shi LH, Fang LQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 20 October 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Hui Tang, Chief Physician, Xinhua Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. tzh1236@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 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.

基质硬度参与肿瘤血管新生调控新进展

李 苗, 赵莹莹, 崔杰峰

李苗, 复旦大学附属中山医院肝肿瘤内科, 肝癌研究所 上海市 200032

赵莹莹, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

李苗, 主治医师, 研究方向为肝癌侵袭转移相关研究.

作者贡献分布: 论文撰写由李苗完成; 文献准备由李苗、赵莹莹完成; 论文审阅修改由崔杰峰完成.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81972910.

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

收稿日期: 2022-07-18

修回日期: 2022-09-29

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-10-28

Matrix stiffness in regulation of tumor angiogenesis

Miao Li, Ying-Ying Zhao, Jie-Feng Cui

Miao Li, Department of Hepatic Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Ying-Ying Zhao, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University & Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University & Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

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

Corresponding author: Jie-Feng Cui, Researcher, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University & Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, No. 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2022-07-18

Revised: 2022-09-29

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-10-28

Abstract

Angiogenesis is one of the most common malignant features of solid tumors such as liver cancer, pancreatic cancer, and gastrointestinal tumors, which is the basis of tumor growth, invasion, and metastasis. It is also an important target of anti-tumor therapy. Tumor angiogenesis is usually triggered by biochemical, hypoxic, and biomechanical factors in the microenvironment. The regulation of biochemical signals and hypoxic microenvironment in tumor angiogenesis have been widely documented, but the role of biomechanical signals in tumor angiogenesis has gradually begun to be uncovered in recent years. The vasculature system is naturally sensitive to mechanical stimuli. Recent studies have highlighted the important regulatory effects of biomechanical stimuli, such as matrix stiffness, fluid shear stress, and vascular lumen pressure, on the phenotype and functions of tumor blood vessels. In this paper, we summarize the new progress and internal mechanisms of matrix stiffness-mediated effects on tumor angiogenesis.

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

Key Words: Matrix stiffness; Tumor; Angiogenesis

Citation: Li M, Zhao YY, Cui JF. Matrix stiffness in regulation of tumor angiogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(20): 871-878

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/871.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.871>

摘要

持续血管新生是肝癌、胰腺癌、胃肠道肿瘤等实体瘤常见恶性特征之一, 是肿瘤生长、侵袭和转移的基础, 也是临床肿瘤干预治疗的重要靶点. 肿瘤血管新

生多由微环境中生化、缺氧和机械力学因素刺激启动, 其中生化信号及缺氧微环境刺激在肿瘤血管新生中的作用已被广泛报道, 而生物力学信号调控肿瘤血管新生研究近年才逐渐引起关注. 脉管系统具有天然的机械刺激敏感性, 近年研究发现生物力学刺激如基质硬度、流体剪切应力、脉管腔压力等对肿瘤血管表型及功能显示出重要的调控作用. 本文对基质硬度参与肿瘤血管新生调控的一些新进展及其内在机制进行了归纳和总结.

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

关键词: 基质硬度; 肿瘤; 血管新生

核心提要: 机械力学信号调控肿瘤异常血管新生近年逐渐被关注. 胞外基质硬度改变可引起肿瘤血管内皮细胞机械传感分子表达失调, 血管生成因子表达异常、失衡, 同时招募促血管形成基质细胞, 而导致异常肿瘤脉管系统的生成.

文献来源: 李苗, 赵莹莹, 崔杰峰. 基质硬度参与肿瘤血管新生调控新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 871-878

URL: <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v30/i20/871.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.871>

0 引言

血管新生是从已存在的血管中形成新血管的过程, 涉及多个步骤, 包括蛋白酶降解基底膜; 内皮细胞(endothelial cells, ECs)迁移到间质出芽; 迁移尖端ECs增殖; 管腔形成, 周细胞募集产生新的基底膜, 形成吻合口, 至新血管系统形成^[1]. 血管新生在多种生理和病理过程中都起着十分关键作用. 1971年Judah Folkman首先提出血管新生促实体瘤生长转移理论^[2], 该理论是肿瘤抗血管治疗策略形成的基础. 目前临床应用的许多肿瘤靶向药物如索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼、安罗替尼等, 均重点干预血管生成相关靶点, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等; 贝伐珠单抗(人源化单克隆抗VEGF-A抗体)用于晚期肿瘤治疗, 同样基于其可显著抑制重要促血管调节因子-VEGF. 尽管抗血管治疗在肿瘤治疗领域显示出良好前景, 但在肝癌、转移性结肠癌中, 索拉非尼、仑伐替尼等靶向药物单药治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为1%-30%^[3,4], 而贝伐珠单抗治疗通常在短暂临床获益后会再次出现疾病进展^[5,6]. 因此, 从新角度探索肿瘤血管新生机制对发现血管干预新靶

点、提高肿瘤抗血管治疗的疗效十分重要.

恶性肿瘤细胞具有强大诱导新生血管形成的能力^[7], 持续血管新生被认为是包括肝癌、结肠癌等实体肿瘤的常见恶性特征之一. 肿瘤血管结构呈迂曲、扩张及高渗透性等异常表型^[8], 上述肿瘤血管特点有利于输送更多氧气、营养物质给肿瘤细胞, 以促进肿瘤生长与进展, 同时富含血管的肿瘤组织中的内皮细胞也可释放生长因子及基质降解蛋白酶, 促进肿瘤细胞侵袭, 此外, 扩张的内皮表面也使肿瘤细胞更易进入循环系统以发生转移^[9,10]. 肿瘤血管新生多由微环境中生化、缺氧和机械力学因素刺激启动, 生化因素刺激主要来源于癌细胞及肿瘤相关基质细胞所释放的细胞因子、生长因子、胞外基质蛋白和微泡等^[11], 其中VEGF, 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF), 血管生长素(angiopoietins, Ang), 血小板衍生内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF), 白介素-8(interleukin, IL-8)等, 通过诱导内皮细胞增殖、存活、异常生长和出芽促进血管生成^[9], 是调节肿瘤血管新生最重要的途径. 缺氧则主要通过缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)刺激血管生成因子表达促进肿瘤血管新生^[12]. 力学因素刺激对肿瘤血管新生的影响近年才逐渐引起关注, 机械力学因素刺激主要源于流体剪切应力、脉管腔压力及基质硬度等. 除了血液流动导致的剪切及压力外, 血管亦处不同机械性能支撑结构的包围, 包括支持性壁细胞(周细胞和平滑肌细胞)和细胞外基质(基底膜和间质基质)^[13]. 同时, 实体瘤随疾病进展常伴基质(extracellular matrix, ECM)重塑及基质硬度增加^[14], 而组织硬度力学信号增加可明显改变细胞行为, 包括增殖、迁移和细胞-细胞粘附, 这些生物学行为也是血管生成的必要条件^[15]. 此外, 基质硬度力学信号的增加还可调节血管内皮细胞的功能, 在肿瘤进展和促肿瘤脉管系统异常中发挥作用. 最近研究也显示, 基质硬度增加可导致肿瘤对抗血管药物的耐药性, 如基质硬度增加导致肝细胞癌对索拉非尼敏感性降低^[16], 而结肠癌肝转移中, 肝转移瘤组织硬度增加会增强其对贝伐珠单抗治疗的耐药性^[17]. 可见基质硬度参与肿瘤血管生成调控. 本文围绕基质硬度参与肿瘤血管新生调控研究的一些新进展进行归纳和总结.

1 基质硬度增加影响肿瘤血管表型特征

受持续促血管信号的刺激, 肿瘤血管新生不断被激活, 新生血管呈现过度分支、异常凸起和盲端、ECs内衬不连续以及基底膜和周细胞覆盖缺陷等异常表型, 说明肿瘤血管存在明显的成熟受损和血管功能不良^[11]. 脉管系统具有天然机械刺激敏感性, 因此生物力学刺激如剪切

应力、脉动管腔压力及周围基质硬度等对肿瘤血管异常表型有重要影响^[18]。

肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌等实体瘤组织硬度通常比相应正常组织硬度更高^[19], 胶原沉积和交联增加是导致肿瘤基质硬度增加的主要原因^[20]。研究显示^[21,22], 在肿瘤组织质硬的高变形区域, 血管结构表型改变明显, 血管结构变薄, 形状细长, 血管分支形成小的、散布的管腔, 没有完整小管形成, 当抑制肌动蛋白和肌球蛋白致组织无法收缩变形时, 血管结构均匀生长, 变宽、弯曲且方向随机。Bordeleau等^[15]研究基质硬度对乳腺肿瘤血管生长和完整性的影响, 发现基质硬度增加能够上调内皮细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)活性, 促进血管新生, 且上述改变仅与基质的硬度有关, 而与其密度无关, 同时基质硬度增加还显著影响内皮细胞功能, 导致血管内皮细胞屏障功能受损, 血管内皮钙粘蛋白(VE-Cadherin)定位改变, 使血管通透性增加, 细胞-细胞连接松散, 肿瘤血管呈现畸形、渗透性更强和更迂曲形态改变。

血管芽内皮尖端细胞向外生长标志着血管新生的开始^[23], 胞外基质硬度力学信号可调节尖端细胞的形成从而调控新生血管的表型。Guo等^[24]发现, 肝癌组织硬化外层CD31表达明显高于周围软组织, 体外实验显示高硬度基底促进ECs球体发芽, 且上调尖端细胞相关基因的表达; 尖端细胞与ECs相比, 表现为细胞刚度增加、肌动蛋白细胞骨架组织增多和Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)核转位增强, 基质硬度通过调节粘着斑中黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和桩蛋白(paxillin, PXN)磷酸化, 促进Rac1从非活性状态转变为活性状态, 使YAP激活并转位细胞核, 导致ECs呈现出尖端细胞特性^[24]; 而p-Paxillin可使细胞间连接松散, 同样表现为尖端细胞的特性^[24]。血管芽内皮尖端细胞可分泌血小板衍生生长因子B(platelet-derived growth factor B, PDGF-B)募集周细胞到发芽血管中, 周细胞可分泌血管生成素1(angiopoietin 1, ANGPT 1), 与ECs上的血管生成素酪氨酸激酶蛋白受体2(TEK receptor tyrosine kinase 2, Tie2)结合, 抑制ECs增殖, 使ECs间的连接更加紧密从而稳定新形成的血管, 促进血管成熟^[11]; 肿瘤部位VEGFA增加触发内皮细胞表达ANGPT2, 与ANGPT1竞争内皮细胞上的Tie2, 破坏周细胞-内皮细胞相互作用, 导致周细胞从肿瘤血管基底膜上脱离, 诱导新血管生成并促进血管系统的不成熟表型, 表现为血管管腔不规则、渗透性增加、血管灌注不良, 导致新生血管功能失调^[11,23,25,26]。

2 基质硬度通过调控ECs内部信号影响肿瘤血管新生

2.1 基质硬度增加导致ECs机械传感分子表达失调 肿

瘤内皮细胞(tumor endothelial cells, TECs)常表达多种机械传感分子, 包括离子通道蛋白、G蛋白偶联受体及一些膜蛋白, 如血小板内皮细胞粘附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecular, PECAM-1), VE-Cadherin及整合素(integrin), 这些机械传感分子可感知来自ECM的力学刺激^[24,27,28], 使TECs对基质硬度力学信号异常敏感。肿瘤基质硬度增加可导致TECs机械传感分子表达失调, 进而引起肿瘤血管畸形^[29,30]。

机械敏感离子通道激活和钙离子内流是ECs对机械力刺激的最早反应之一^[31], 多种机械敏感离子通道蛋白参与机械力学因素对肿瘤血管新生的调控。基质硬度增加可导致机械敏感离子通道表达失调, 进而调控肿瘤血管新生。机械敏感离子通道蛋白Piezo1是一种ECs力学感应分子, 当细胞受到渗透压、流体剪切应力、基质刚度等机械力刺激时会发生细胞膜形变, 而激活Piezo1离子通道, 导致钙离子流入胞内, 将机械力学信号转化为生化信号^[32]。Piezo1在多种肿瘤组织中高表达, 如脑胶质瘤^[33]、肝癌^[34]、胃癌^[35]、前列腺癌^[36]等。研究发现^[33,34], 基质硬度增加可上调肝癌细胞和恶性胶质瘤细胞Piezo1表达。此外, 基质硬度增加可诱导肝癌细胞Piezo1高表达并促进钙离子内流, 进而抑制HIF-1 α 泛素化导致其下游的促血管生成因子VEGF等表达增加, 而促进肿瘤血管新生^[34]。还有研究发现, 流体剪切应力可触发血管内皮细胞Piezo1介导的Ca²⁺内流, 而激活MMP2和膜型基质金属蛋白酶1(membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP), 并协同促进血管出芽^[37]。机械敏感性离子通道瞬时受体电位香草素受体4型通道蛋白(transient receptor potential vanilloid receptor 4, TRPV4)是ECs中普遍表达的非选择性钙离子通道, 研究显示^[38], TRPV4可作为ECs中血管变形和剪切应力刺激的感应分子, ECs中TRPV4低表达可调节ECs力学感应而影响肿瘤血管生成与成熟, 在TRPV4敲除小鼠中, TRPV4的缺失导致血管密度增加、血管直径增加和周细胞覆盖率降低, 进而促进肿瘤生长; 体外TRPV4过表达或激活则通过调节Rho活性恢复ECs的力学感应, 促进异常血管的正常化。

G蛋白偶联受体1-磷酸鞘氨醇受体-1(sphingosine 1-phosphate receptor-1, S1PR1)是血源性脂质介质1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)的受体, 可参与血管系统的调节, 其表达也受机械力学信号影响。视网膜脉管系统研究发现, S1PR1在体内、外均可对层流剪切应力做出反应, 从生长的血管前端到血管网络的成熟区域, 内皮细胞S1PR1表达逐步增高, 在内皮细胞S1PR1表达缺失的情况下, 内皮细胞粘附连接不稳定, 屏障功能被破坏, 血流受到干扰, 导致血管过度发芽; 而S1PR1的

过表达会抑制尖端细胞形成和过度发芽, 提示内皮细胞S1PR1可被层流剪切应力激活进而保持血管的稳态^[28]。

ECM机械力信号还可通过调节ECs表面膜蛋白, 如integrin及其下游的磷酸化FAK、PXN、VE-cadherin等表达和活性, 参与ECs的增殖、存活、扩散和运动进而影响肿瘤血管新生^[39,40]。基质硬度增加能够调节ECs中integrin β 1表达和活性, 并影响粘着斑(focal adhesion, FA)的组装和周转^[41]。FAK是FA中的关键分子, 可动态感知和/或传递机械力, 是最先响应胞外机械力刺激而招募到FA的蛋白分子, FAK磷酸化是诱导细胞粘附和整合素结合反应所必需的^[42]。研究发现^[40], 当ECs受到细胞外机械力刺激或细胞粘附到ECM配体时, 衔接蛋白如Shc被募集到integrin, integrin激活丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和FAK, 导致Src活化并定位到细胞-细胞连接, 随后Src介导VE-cadherin磷酸化以及FA在ECs的外腔侧不断重塑, 促进血管生成。ECM还可通过integrin对ECs的迁移进行调控, ECs迁移对从已有脉管系统中萌发新血管至关重要, 这种趋向性运动严格依赖于ECs对ECM的粘附, 直接受ECM调节, 该调节作用由integrin、ECM/细胞因子甚至纤维胶原驱动^[43], ECs通过integrin粘附到ECM是Erk1/Erk2 MAPK信号通路的有效细胞因子激活所必需的, 且该通路的激活是ECs增殖和血管生成所必需的。此外, 胞外机械张力还可控制VE-cadherin复合物组装和拆卸, 硬基底表面生长的血管内皮细胞VE-cadherin磷酸化增加, 其 α -连环蛋白解离, 粘附连接破坏, 血管通透性增加^[15,41]。

2.2 基质硬度增加导致血管生成信号失衡 肿瘤血管新生取决于促血管生成因子和抑血管生成因子间的平衡, 目前许多刺激因子包括VEGF, FGF-2, PDGF, Ang, 内皮抑素等已明确参与血管新生调节^[44]。微环境中除了缺氧因素影响外, 硬度力学信号同样也显著调节肿瘤血管生成相关因子表达^[45]。

2.2.1 ECM储存和释放血管生成相关因子: ECM是生长因子和其他生物活性分子的储存库, 可储存和浓缩促血管生成因子, 并募集促血管生成细胞促进血管新生^[11,46-48], 纤溶酶、MMP和其他蛋白酶对ECM水解加工可使促血管生成因子如VEGFA、FGF、PDGFB和转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF β 1)等以生物活性形式释放, 调控肿瘤血管新生^[47,49]。肿瘤细胞也可表达血管生成调节因子, 从ECM中调动血管生成蛋白, 参与肿瘤血管新生过程^[8]。在已报道的促血管生成因子中, VEGF被认为是最重要促血管新生调节因子^[10], 在肝癌组织中, VEGF与VEGFR-2结合, 触发酪氨酸激酶信号级联反应, 增加促血管生成因子生成, 促进血管内皮细胞增殖和迁移, 并有利于血管分

化成熟^[50]。ECM中储存有大量VEGF, 在胰腺神经内分泌肿瘤中, 即使血管丰度较少的胰岛, VEGF在ECM中含量也很丰富^[51], 胰腺肿瘤细胞基质金属蛋白酶-9表达上调, 可将VEGF从ECM中释放出来, 使静止血管状态转变为活跃的血管生成状态^[52]。除了MMPs外, 蛋白酶(如纤溶酶)也可将ECM结合的VEGF释放为可溶形式^[53]。多种ECM成分包括纤维蛋白和I型胶原蛋白, 能够通过细胞因子的释放刺激ECs的迁移调控血管新生^[43], 这些基质蛋白的浓度梯度本身可独立于细胞因子的刺激驱动ECs的迁移^[54]。此外, 肿瘤ECM中部分基质蛋白具有直接促血管生成活性, 如骨膜素(periostin)、纤连蛋白(fibronectin, FN)、骨桥蛋白(osteopontin)、生腱蛋白C(tenascins C)等, 同时也有部分ECM蛋白发挥血管抑制作用, 如血小板反应蛋白1(thrombospondin 1, THBS1)、骨连接蛋白和核心蛋白聚糖^[11]。肿瘤组织ECM重塑过程中还产生IV型和XVIII型胶原蛋白, 上述蛋白生物活性片段与完整胶原纤维竞争性结合于ECs表面的integrin, 抑制肿瘤血管新生^[51]。

2.2.2 基质硬度可调控肿瘤细胞和血管内皮细胞血管生成因子的表达及活性: 除ECM中部分基质蛋白本身生化因素的影响外, 由基质蛋白沉积、交联增强所致的肿瘤基质硬度增加, 同样参与调控肿瘤细胞和血管内皮细胞血管生成因子的表达活性。Rivron等^[21,55]研究发现, 肿瘤组织基质硬度增高、组织收缩性增强, ECs感知这些微环境力学特性, 调节VEGF和VEGFR2表达直接影响肿瘤血管生成。硬化的ECM通过促进内皮细胞迁移和通过诱导GATA2和转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2, TFII-I)转录, 增加内皮细胞生长及VEGFR2受体表达来促进血管生成^[56,57]。还有研究发现^[50], 基质硬度力学信号既可通过激活integrin β 1/PI3K/Akt信号通路上调肝癌细胞VEGF表达, 又可激活integrin α V β 5/Akt/Sp1通路上调血管内皮细胞VEGFR2的表达, 促进肝癌血管生成^[58]。基质硬度增加还可通过激活肝癌细胞HepG2中Wnt- β /catenin信号通路促进血管生成相关基因HIF-1 α 、VEGF的表达, 从而促进血管新生^[59]。赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)可催化ECM中胶原蛋白和弹性蛋白的交联, 在调控基质硬度方面发挥重要作用^[60]。在肝癌^[61]、胃肠道肿瘤^[60]和胰腺肿瘤^[62]等肿瘤组织中LOX呈高表达, 其高表达可促进I型胶原的表达和交联导致ECM硬度增加, 进而激活多种信号通路, 促进肿瘤血管新生。在肝癌组织中, LOX高表达介导ECM硬度增加, 一方面通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)复合物以及PI3K和Akt过度磷酸化刺激肝癌细胞VEGF的表达; 另一方面, 在PDGFR β 的刺激下, 促进

Akt信号通路,上调VEGF表达,促进肿瘤血管新生^[60]. VEGF表达升高又可反过来促进基质硬度的增高,研究发现^[63], VEGF可通过上调尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase plasminogen activator, uPA)/uPAR介导蛋白水解诱导基质降解,致使ECM中胶原蛋白沉积并导致硬度增加, VEGF表达升高还可直接导致层粘连蛋白基质沉积,诱导细胞外基质局部硬化并产生刚度梯度. 基质硬度增加还伴随血管生成相关细胞因子定位增加和MMP产生增加,可以促进血管ECs的迁移,而增加血管新生进程^[54]. 此外,ECM机械力传递可通过细胞间粘附分子PECAM-1实现,研究发现组织收缩时,外围高变形区域PECAM-1⁺细胞区域VEGFR2表达水平增加,明显高于受组织收缩影响较小的中心区域,且高变形区域细胞VEGF表达量明显高于中心区域;当收缩受损时,细胞VEGFR-2/PECAM-1⁺表达下降,因此组织收缩性通过调节VEGF和VEGFR-2的空间差异表达,诱导ECs增殖局部差异促进血管结构的形成^[55].

也有研究显示基质硬度增加抑制肿瘤血管新生. Li等^[64]对神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)研究发现,血管长度与NB组织的硬度呈负相关,高基质硬度抑制YAP表达和核内聚集,通过Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)调节丝氨酸/精氨酸剪接因子1(serine/arginine splicing factor 1, SRSF1)的表达,抑制NB肿瘤细胞VEGF₁₆₅的表达和分泌,从而抑制肿瘤血管生成. VEGF与VEGFR2的结合可被多种共受体蛋白修饰,包括HSPG、NRP-1和integrin β 1,细胞-ECM相互作用可通过改变VEGF受体的迁移率和接近度以及VEGF内吞所需的其他细胞表面蛋白影响VEGF的结合与内化^[65,66]. SACK等研究了ECM刚度对VEGF结合、加工和信号传导能力的影响,发现ECM结合是VEGF内化所必需的,连接于FN的integrin β 1以硬度依赖的方式调节VEGF的摄取,软基质上生长的血管内皮细胞integrin β 1活化水平升高,VEGF基质结合增加,形成更多FN-integrin β 1-VEGF复合物,促进VEGF内吞作用和细胞内信号的增强^[67]. 还有研究显示^[45],高硬度基质会损害血管完整性并激活MMP,上述研究提示基质硬度改变对不同肿瘤类型的血管新生调控存在促进或抑制的相反作用,可能与肿瘤所处的不同病理微环境特征有关.

总之,肿瘤微环境中ECM一方面可充当促血管生成因子和抗血管生成因子的储存库,通过释放这些血管生成调控因子调控血管新生,另一方面,由ECM所致的硬度力学信号可调控肿瘤细胞和血管内皮细胞血管生成因子的表达及活性,导致肿瘤组织中血管生成信号失衡,对血管生成的调节呈现促血管新生和抑血管新生的双重作用. 但是,基质硬度对血管生成因子的调控是一个

复杂的过程,其作用还需更多的研究加以明确.

3 基质硬度增加影响基质细胞功能进而调节肿瘤血管新生

基质细胞在ECM内的迁移、增殖和分泌活动是维持器官组织正常功能所必需的,在肿瘤进展中具有重要作用^[26,68]. 基质细胞具有ECM重塑性^[26,68],ECM可释放多种细胞因子,如TGF β 1,调节基质细胞的功能,募集并诱导成纤维细胞分化为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、募集诱导巨噬细胞分化为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、诱导内皮细胞和上皮细胞(上皮-间质转化)及内皮细胞和周细胞的反应,间接促进血管生成^[21,46,55,69].

CAFs是肿瘤微环境中丰度较高的基质细胞群,是一种具有机械活性的基质细胞,CAFs可通过生长因子信号传导、基质重塑和收缩行为促进血管生成. CAFs可分泌释放多种血管生成因子,如VEGF,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、FGF和CXCL12等,当CAFs暴露于循环应变力或压缩力后,会增加包括VEGF-A和基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor, SDF-1)等生长因子的表达,从而导致血管生成增加^[70]. 此外,CAFs在TGF β 影响下可获得强大的基质蛋白生物合成和沉积能力,CAFs分泌LOX和羟化酶,可催化胶原蛋白与弹性蛋白和其他ECM分子的交联,通过控制肿瘤基质的生物力学特性,包括基质硬度、弹性和间质液压力,间接调节肿瘤中的血管形成和血流^[11].

ECs分泌单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)可促进单核细胞趋化迁移,研究发现基质硬度改变对ECs表面ICAM-1和VCAM-1表达存在明显的调节,8 kPa和40 kPa硬度基质促进内皮细胞ICAM-1和VCAM-1表达,而20kPa硬度基质抑制内皮细胞ICAM-1和VCAM-1表达,基质硬度调控内皮细胞ICAM-1和VCAM-1表达增加,可诱导单核细胞的趋化性迁移和粘附,粘附的单核细胞迁移到内膜,分化为巨噬细胞,介导血管壁的重塑^[71,72].

总之,基质细胞对肿瘤血管生成的调节是生物力学信号和生化信号互作的高度复杂的分子病理过程,在解析硬度力学信号调控血管生成机制时,应综合考虑这些因素.

4 展望

微环境中基质硬度增加不仅显著影响肿瘤血管出芽模式及血管密度,同时改变血管内皮细胞间连接及血管的通透性,表明生物力学因素在调控肿瘤血管新生及功能中发挥重要作用. 然而,目前力学信号调控肿瘤血管新

生的确切机制及相关干预研究依然面临很多困难, 包括体外如何模拟血管及硬度力学微环境, 如何构建理想硬度关联动物模型, 如何建立硬度力学信号、流体剪切力及管腔压力对肿瘤TECs协同作用体系, 以及关键力学感应分子的筛查及鉴定, 硬度力学信号的干预靶点等。虽然阻断硬度力学信号的药物, 如整合素抑制剂、Hippo/YAP通路抑制剂等临床试验已开展^[73], 但最终能否实现临床应用尚需进一步的数据支撑。令人倍感振奋的是, 一些新技术手段如微流控芯片、血管三维模拟、体内示踪技术、新型硬度基底细胞培养平台及不同硬度背景肿瘤动物模型的涌现, 必将逐步解决制约基质硬度调控肿瘤血管及其内在机制研究的瓶颈, 为未来基于硬度力学信号分子的诊疗应用带来希望。

5 参考文献

- Ramanathan R, Olex AL, Dozmorov M, Bear HD, Fernandez LJ, Takabe K. Angiopoietin pathway gene expression associated with poor breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162: 191-198 [PMID: 28062977 DOI: 10.1007/s10549-017-4102-2]
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186 [PMID: 4938153 DOI: 10.1056/nejm197111182852108]
- Grothey A, Blay JY, Pavlakos N, Yoshino T, Bruix J. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 101993 [PMID: 32199197 DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101993]
- Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M, Finn RS. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 912-920 [PMID: 30274981 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1254]
- Kerbel RS. Therapeutic implications of intrinsic or induced angiogenic growth factor redundancy in tumors revealed. *Cancer Cell* 2005; 8: 269-271 [PMID: 16226701 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.09.016]
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 592-603 [PMID: 18650835 DOI: 10.1038/nrc2442]
- Ayoub NM, Jaradat SK, Al-Shami KM, Alkhalifa AE. Targeting Angiogenesis in Breast Cancer: Current Evidence and Future Perspectives of Novel Anti-Angiogenic Approaches. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838133 [PMID: 35281942 DOI: 10.3389/fphar.2022.838133]
- Gupta MK, Qin RY. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1144-1155 [PMID: 12800214 DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1144]
- Ribatti D, Vacca A, Nico B, Sansonno D, Dammacco F. Angiogenesis and anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 437-444 [PMID: 16870349 DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.06.002]
- Pang R, Poon RT. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2006; 242: 151-167 [PMID: 16564617 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.01.008]
- De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 457-474 [PMID: 28706266 DOI: 10.1038/nrc.2017.51]
- Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677-684 [PMID: 12778166 DOI: 10.1038/nm0603-677]
- Gordon E, Schimmel L, Frye M. The Importance of Mechanical Forces for in vitro Endothelial Cell Biology. *Front Physiol* 2020; 11: 684 [PMID: 32625119 DOI: 10.3389/fphys.2020.00684]
- Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, Reinhart-King CA, Margulies SS, Dembo M, Boettiger D, Hammer DA, Weaver VM. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005; 8: 241-254 [PMID: 16169468 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.08.010]
- Bordeleau F, Mason BN, Lollis EM, Mazzola M, Zanotelli MR, Somasegar S, Califano JP, Montague C, LaValley DJ, Huynh J, Mencia-Trinchant N, Negrón Abril YL, Hassane DC, Bonassar LJ, Butcher JT, Weiss RS, Reinhart-King CA. Matrix stiffening promotes a tumor vasculature phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 492-497 [PMID: 28034921 DOI: 10.1073/pnas.1613855114]
- Nguyen TV, Sleiman M, Moriarty T, Herrick WG, Peyton SR. Sorafenib resistance and JNK signaling in carcinoma during extracellular matrix stiffening. *Biomaterials* 2014; 35: 5749-5759 [PMID: 24726537 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.058]
- Shen Y, Wang X, Lu J, Salfermoser M, Wirsik NM, Schleussner N, Imle A, Freire Valls A, Radhakrishnan P, Liang J, Wang G, Muley T, Schneider M, Ruiz de Almodovar C, Diz-Muñoz A, Schmidt T. Reduction of Liver Metastasis Stiffness Improves Response to Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 800-817.e7 [PMID: 32516590 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.05.005]
- Givens C, Tzima E. Endothelial Mechanosignaling: Does One Sensor Fit All? *Antioxid Redox Signal* 2016; 25: 373-388 [PMID: 27027326 DOI: 10.1089/ars.2015.6493]
- Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, Egeblad M, Erler JT, Fong SF, Csiszar K, Giaccia A, Weninger W, Yamauchi M, Gasser DL, Weaver VM. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139: 891-906 [PMID: 19931152 DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.027]
- Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 2012; 196: 395-406 [PMID: 22351925 DOI: 10.1083/jcb.201102147]
- Rivron NC, Vrij EJ, Rouwkema J, Le Gac S, van den Berg A, Truelsenmüller RK, van Blitterswijk CA. Tissue deformation spatially modulates VEGF signaling and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6886-6891 [PMID: 22511716 DOI: 10.1073/pnas.1201626109]
- Rouwkema J, de Boer J, Van Blitterswijk CA. Endothelial cells assemble into a 3-dimensional prevascular network in a bone tissue engineering construct. *Tissue Eng* 2006; 12: 2685-2693 [PMID: 16995802 DOI: 10.1089/ten.2006.12.2685]
- Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis* 2017; 20: 409-426 [PMID: 28660302 DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9]
- Guo Y, Mei F, Huang Y, Ma S, Wei Y, Zhang X, Xu M, He Y, Heng BC, Chen L, Deng X. Matrix stiffness modulates tip cell formation through the p-PXN-Rac1-YAP signaling axis. *Bioact Mater* 2022; 7: 364-376 [PMID: 34466738 DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.033]
- Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci* 2018; 25: 21 [PMID: 29519245 DOI: 10.1186/s12929-018-0423-7]
- Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, Fernandes AR. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30781344 DOI: 10.3390/ijms20040840]
- Arishe OO, Ebeigbe AB, Webb RC. Mechanotransduction and Uterine Blood Flow in Preeclampsia: The Role of Mechanosensing Piezo 1 Ion Channels. *Am J Hypertens* 2020; 33: 1-9 [PMID: 31545339 DOI: 10.1093/ajh/hpz158]
- Jung B, Obinata H, Galvani S, Mendelson K, Ding BS, Skoura A, Kinzel B, Brinkmann V, Rafii S, Evans T, Hla T. Flow-regulated endothelial S1P receptor-1 signaling sustains vascular

- development. *Dev Cell* 2012; 23: 600-610 [PMID: 22975328 DOI: 10.1016/j.devcel.2012.07.015]
- 29 Matthews BD, Thodeti CK, Tytell JD, Mammoto A, Overby DR, Ingber DE. Ultra-rapid activation of TRPV4 ion channels by mechanical forces applied to cell surface beta1 integrins. *Integr Biol (Camb)* 2010; 2: 435-442 [PMID: 20725677 DOI: 10.1039/c0ib00034e]
 - 30 Lee HS, Millward-Sadler SJ, Wright MO, Nuki G, Salter DM. Integrin and mechanosensitive ion channel-dependent tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and beta-catenin in human articular chondrocytes after mechanical stimulation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1501-1509 [PMID: 10934648 DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1501]
 - 31 Martinac B. Mechanosensitive ion channels: molecules of mechanotransduction. *J Cell Sci* 2004; 117: 2449-2460 [PMID: 15159450 DOI: 10.1242/jcs.01232]
 - 32 Dombroski JA, Hope JM, Sarna NS, King MR. Channeling the Force: Piezo1 Mechanotransduction in Cancer Metastasis. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34831037 DOI: 10.3390/cells10112815]
 - 33 Chen X, Wanggou S, Bodalia A, Zhu M, Dong W, Fan JJ, Yin WC, Min H-K, Hu M, Draghici D, Dou W, Li F, Coutinho FJ, Whetstone H, Kushida MM, Dirks PB, Song Y, Hui C-c, Sun Y, Wang L-Y, Li X, Huang X. A Feedforward Mechanism Mediated by Mechanosensitive Ion Channel PIEZO1 and Tissue Mechanics Promotes Glioma Aggression. *Neuron* 2018; 100: 799-815.e797 [DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.046]
 - 34 Li M, Zhang X, Wang M, Wang Y, Qian J, Xing X, Wang Z, You Y, Guo K, Chen J, Gao D, Zhao Y, Zhang L, Chen R, Cui J, Ren Z. Activation of Piezo1 contributes to matrix stiffness-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2022 [PMID: 36181398 DOI: 10.1002/cac2.12364]
 - 35 Zhang J, Zhou Y, Huang T, Wu F, Liu L, Kwan JSH, Cheng ASL, Yu J, To KF, Kang W. PIEZO1 functions as a potential oncogene by promoting cell proliferation and migration in gastric carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2018; 57: 1144-1155 [PMID: 29683214 DOI: 10.1002/mc.22831]
 - 36 Han Y, Liu C, Zhang D, Men H, Huo L, Geng Q, Wang S, Gao Y, Zhang W, Zhang Y, Jia Z. Mechanosensitive ion channel Piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the Akt/mTOR pathway and acceleration of cell cycle. *Int J Oncol* 2019; 55: 629-644 [PMID: 31322184 DOI: 10.3892/ijo.2019.4839]
 - 37 Kang H, Hong Z, Zhong M, Klomp J, Bayless KJ, Mehta D, Karginov AV, Hu G, Malik AB. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316: C92-C103 [PMID: 30427721 DOI: 10.1152/ajpcell.00346.2018]
 - 38 Adapala RK, Thoppil RJ, Ghosh K, Cappelli HC, Dudley AC, Paruchuri S, Keshamouni V, Klagsbrun M, Meszaros JG, Chilian WM, Ingber DE, Thodeti CK. Activation of mechanosensitive ion channel TRPV4 normalizes tumor vasculature and improves cancer therapy. *Oncogene* 2016; 35: 314-322 [PMID: 25867067 DOI: 10.1038/onc.2015.83]
 - 39 Zhang C, Zhou T, Chen Z, Yan M, Li B, Lv H, Wang C, Xiang S, Shi L, Zhu Y, Ai D. Coupling of Integrin $\alpha 5$ to Annexin A2 by Flow Drives Endothelial Activation. *Circ Res* 2020; 127: 1074-1090 [PMID: 32673515 DOI: 10.1161/circresaha.120.316857]
 - 40 Jalali S, del Pozo MA, Chen K, Miao H, Li Y, Schwartz MA, Shyy JY, Chien S. Integrin-mediated mechanotransduction requires its dynamic interaction with specific extracellular matrix (ECM) ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1042-1046 [PMID: 11158591 DOI: 10.1073/pnas.98.3.1042]
 - 41 Bastounis EE, Yeh YT, Theriot JA. Subendothelial stiffness alters endothelial cell traction force generation while exerting a minimal effect on the transcriptome. *Sci Rep* 2019; 9: 18209 [PMID: 31796790 DOI: 10.1038/s41598-019-54336-2]
 - 42 Lachowski D, Cortes E, Robinson B, Rice A, Rombouts K, Del Rio Hernández AE. FAK controls the mechanical activation of YAP, a transcriptional regulator required for durotaxis. *FASEB J* 2018; 32: 1099-1107 [PMID: 29070586 DOI: 10.1096/fj.201700721R]
 - 43 Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol* 2018; 81: 241-330 [PMID: 29310800 DOI: 10.1016/j.bs.apha.2017.08.002]
 - 44 Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 512-527 [PMID: 23313965 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.002]
 - 45 Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014; 15: 1243-1253 [PMID: 25381661 DOI: 10.15252/embr.201439246]
 - 46 Arroyo AG, Iruela-Arispe ML. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovasc Res* 2010; 86: 226-235 [PMID: 20154066 DOI: 10.1093/cvr/cvq049]
 - 47 Baluk P, Morikawa S, Haskell A, Mancuso M, McDonald DM. Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol* 2003; 163: 1801-1815 [PMID: 14578181 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63540-7]
 - 48 Shao R, Bao S, Bai X, Blanchette C, Anderson RM, Dang T, Gishizky ML, Marks JR, Wang XF. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3992-4003 [PMID: 15082792 DOI: 10.1128/mcb.24.9.3992-4003.2004]
 - 49 Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-410 [PMID: 12778130 DOI: 10.1038/nrc1093]
 - 50 Dong Y, Xie X, Wang Z, Hu C, Zheng Q, Wang Y, Chen R, Xue T, Chen J, Gao D, Wu W, Ren Z, Cui J. Increasing matrix stiffness upregulates vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin $\beta 1$. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444: 427-432 [PMID: 24472554 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.079]
 - 51 Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 786-801 [PMID: 25415508 DOI: 10.1038/nrm3904]
 - 52 Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 737-744 [PMID: 11025665 DOI: 10.1038/35036374]
 - 53 Ferrara N. Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 687-690 [PMID: 20185770 DOI: 10.1091/mbc.e09-07-0590]
 - 54 Senger DR, Perruzzi CA, Streit M, Koteliensky VE, de Fougères AR, Detmar M. The $\alpha 1(1)\beta 1$ and $\alpha 2(1)\beta 1$ integrins provide critical support for vascular endothelial growth factor signaling, endothelial cell migration, and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2002; 160: 195-204 [PMID: 11786413 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64363-5]
 - 55 Egeblad M, Rasch MG, Weaver VM. Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 697-706 [PMID: 20822891 DOI: 10.1016/j.ccb.2010.08.015]
 - 56 Liu J, Agarwal S. Mechanical signals activate vascular endothelial growth factor receptor-2 to upregulate endothelial cell proliferation during inflammation. *J Immunol* 2010; 185: 1215-1221 [PMID: 20548028 DOI: 10.4049/jimmunol.0903660]
 - 57 Jones RA, Kotsakis P, Johnson TS, Chau DY, Ali S, Melino G, Griffin M. Matrix changes induced by transglutaminase 2 lead to inhibition of angiogenesis and tumor growth. *Cell Death Differ* 2006; 13: 1442-1453 [PMID: 16294209 DOI: 10.1038/sj.cdd.4401816]
 - 58 Wang Y, Zhang X, Wang W, Xing X, Wu S, Dong Y, You Y, Chen R, Ren Z, Guo W, Cui J, Li W. Integrin $\alpha V\beta 5$ /Akt/Sp1 pathway participates in matrix stiffness-mediated effects on VEGFR2

- upregulation in vascular endothelial cells. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 2635-2648 [PMID: 32905444]
- 59 Xu X, Zhang Y, Wang X, Li S, Tang L. Substrate Stiffness Drives Epithelial to Mesenchymal Transition and Proliferation through the NEAT1-Wnt/ β -Catenin Pathway in Liver Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34769497 DOI: 10.3390/ijms222112066]
- 60 Farhat A, Ferns GA, Ashrafi K, Arjmand MH. Lysyl Oxidase Mechanisms to Mediate Gastrointestinal Cancer Progression. *Gastrointest Tumors* 2021; 8: 33-40 [PMID: 34568293 DOI: 10.1159/000511244]
- 61 Kagan HM. Lysyl oxidase: mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 910-919 [PMID: 7899140 DOI: 10.1016/s0344-0338(11)80995-7]
- 62 Shintani Y, Hollingsworth MA, Wheelock MJ, Johnson KR. Collagen I promotes metastasis in pancreatic cancer by activating c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 and up-regulating N-cadherin expression. *Cancer Res* 2006; 66: 11745-11753 [PMID: 17178870 DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-2322]
- 63 Kretschmer M, Rüdiger D, Zahler S. Mechanical Aspects of Angiogenesis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34638470 DOI: 10.3390/cancers13194987]
- 64 Li Y, Zhao L, Zhang H, Xie H. Extracellular matrix stiffness controls VEGF165 secretion and neuroblastoma angiogenesis via the YAP/RUNX2/SRSF1 axis. *Angiogenesis* 2022; 25: 13-14 [PMID: 34406547 DOI: 10.1007/s10456-021-09814-5]
- 65 Ballmer-Hofer K, Andersson AE, Ratcliffe LE, Berger P. Neuropilin-1 promotes VEGFR-2 trafficking through Rab11 vesicles thereby specifying signal output. *Blood* 2011; 118: 816-826 [PMID: 21586748 DOI: 10.1182/blood-2011-01-328773]
- 66 Antia M, Baneyx G, Kubow KE, Vogel V. Fibronectin in aging extracellular matrix fibrils is progressively unfolded by cells and elicits an enhanced rigidity response. *Faraday Discuss* 2008; 139: 229-49; discussion 309-25, 419-420 [PMID: 19048998 DOI: 10.1039/b718714a]
- 67 Sack KD, Teran M, Nugent MA. Extracellular Matrix Stiffness Controls VEGF Signaling and Processing in Endothelial Cells. *J Cell Physiol* 2016; 231: 2026-2039 [PMID: 26773314 DOI: 10.1002/jcp.25312]
- 68 Otranto M, Sarrazy V, Bonté F, Hinz B, Gabbiani G, Desmoulière A. The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 203-219 [PMID: 22568985 DOI: 10.4161/cam.20377]
- 69 Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 712-723 [PMID: 20865019 DOI: 10.1038/nri2852]
- 70 Miller B, Sewell-Loftin MK. Mechanoregulation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in Angiogenesis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 804934 [PMID: 35087885 DOI: 10.3389/fcvm.2021.804934]
- 71 Chen W, Tian B, Liang J, Yu S, Zhou Y, Li S. Matrix stiffness regulates the interactions between endothelial cells and monocytes. *Biomaterials* 2019; 221: 119362 [PMID: 31442696 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119362]
- 72 Scott HA, Quach B, Yang X, Ardekani S, Cabrera AP, Wilson R, Messaoudi-Powers I, Ghosh K. Matrix stiffness exerts biphasic control over monocyte-endothelial adhesion via Rho-mediated ICAM-1 clustering. *Integr Biol (Camb)* 2016; 8: 869-878 [PMID: 27444067 DOI: 10.1039/c6ib00084c]
- 73 Jiang Y, Zhang H, Wang J, Liu Y, Luo T, Hua H. Targeting extracellular matrix stiffness and mechanotransducers to improve cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 34 [PMID: 35331296 DOI: 10.1186/s13045-022-01252-0]

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号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

粪便乳铁蛋白动态分析对溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测价值

汤壁嘉, 竺久东, 严皓哲

汤壁嘉, 浙江海洋大学门诊部内科 浙江省舟山市 316021

竺久东, 浙江省舟山市普陀区人民医院呼吸内科 浙江省舟山市 316100

严皓哲, 浙江省舟山市普陀区人民医院消化内科 浙江省舟山市 316100

汤壁嘉, 主治医师. 主要研究方向为内科.

作者贡献分布: 汤壁嘉与严皓哲对此文所作贡献两均等; 此课题由汤壁嘉、竺久东和严皓哲设计; 研究过程由汤壁嘉、竺久东和严皓哲操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由严皓哲提供; 数据分析由竺久东、严皓哲完成; 论文写作由汤壁嘉及严皓哲完成.

通讯作者: 严皓哲, 主治医师, 316100, 浙江省舟山市普陀区东港街道文康街19号, 舟山市普陀区人民医院消化内科. 438326733@qq.com

收稿日期: 2022-07-14

修回日期: 2022-07-27

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-10-28

Value of dynamic analysis of fecal lactoferrin for prediction of response to biotherapy in patients with ulcerative colitis

Bi-Jia Tang, Jiu-Dong Zhu, Hao-Zhe Yan

Bi-Jia Tang, Department of Internal Medicine, Outpatient Department, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316021, Zhejiang Province, China

Jiu-Dong Zhu, Department of Respiratory Medicine, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Hao-Zhe Yan, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Putuo District, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hao-Zhe Yan, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Putuo District, No. 19 Wenkang Street, Donggang Street, Putuo District, Zhoushan

316100, Zhejiang Province, China. 438326733@qq.com

Received: 2022-07-14

Revised: 2022-07-27

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-10-28

Abstract

BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC) is a common intestinal inflammatory disease. Biological agents are an effective treatment for UC patients, but some patients are still unresponsive to biological therapy. Therefore, it is of great significance to explore the factors affecting the response to biological therapy.

AIM

To analyze the value of dynamic analysis of fecal lactoferrin (FL) in predicting the response to biotherapy in patients with UC.

METHODS

A total of 168 UC patients admitted to our hospital from July 2018 to September 2021 were selected as the research subjects. All patients were treated with adalimumab. After 12 wk of continuous treatment, they were divided into an effective group and an ineffective group according to the response to treatment. The rates of changes in general data, serum biomarkers, and fecal biomarkers were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the factors related to biotherapy responsiveness, and the area under the curve was calculated by ROC curve analysis.

RESULTS

There were 132 cases in the effective group and 36 in the ineffective group. After 2 wk of treatment, the rates of

changes of CRP, ESR, and PCT in the effective group were greater than those in the ineffective group. The change rates of FC, FL, M2-PK and MMP-9 were also higher than those of the ineffective group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that ESR, PCT, FC and FL were all predictive factors for the response to biotherapy in patients with UC (odds ratio = 0.943, 0.859, 0.964 and 0.875, respectively, $P < 0.05$ for all). The area under the curve (0.831) of FL was higher than those of ESR, CRP, PCT, FL, MMP-9 and M2-PK ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION

ESR, PCT, FC and FL can all predict the therapeutic response to biological therapy in UC patients, among which FL has the highest predictive value.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Lactoferrin; Dynamic analysis; Therapeutic reactivity

Citation: Tang BJ, Zhu JD, Yan HZ. Value of dynamic analysis of fecal lactoferrin for prediction of response to biotherapy in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(20): 879-885
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/879.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.879>

摘要

背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床常见肠道炎性疾病,生物制剂是治疗该类患者的有效方式,但部分患者仍对生物治疗无反应性,故探讨影响生物治疗反应性相关因素的探讨具有重要意义。

目的

探讨粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)动态分析对UC患者生物治疗反应性的预测价值。

方法

前瞻性选取2018-07/2021-09我院收治的168例UC患者作为研究对象,所有患者均接受阿达木单抗治疗,持续治疗12 wk后根据治疗反应性分为有效组和无效组。比较两组一般资料、血清生物标志物以及粪便生物标志物的变化率,应用多因素Logistic回归分析预测生物治疗反应性的相关因素并通过绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)分析曲线下面积。

结果

持续治疗12 wk后,有效组为132例,无效组为36例。治疗2 wk后,有效组、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、血细胞沉降率(errored second ratio, ESR)及降钙素原(procalcitonin, PCT)变化率高于无效组;粪便

钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)、FL、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, M2-PK)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)变化率高于无效组($P < 0.05$); Logistic回归分析结果显示ESR、PCT、FC以及FL变化率均为溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测因素, (OR值分别为0.943、0.859、0.964以及0.875, P 均 < 0.05); FL的曲线下面积(0.831)均高于ESR、CRP、PCT、FL、MMP-9以及M2-PK($P < 0.05$)。

结论

ESR、PCT、FC以及FL均可对接受生物治疗的UC患者的治疗反应性进行预测,其中FL的预测价值最高。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 乳铁蛋白; 动态分析; 治疗反应性

核心提要: 本研究通过研究粪便生物标志物粪便乳铁蛋白发现,该物质可对生物治疗反应性进行预测,在受试者工作曲线中去线下面积可达0.831。

文献来源: 汤壁嘉, 竺久东, 严皓哲. 粪便乳铁蛋白动态分析对溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测价值. *世界华人消化杂志* 2022; 30(20): 879-885

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/879.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.879>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)一种病因尚不十分明确的慢性非特异终身性肠道炎性疾病^[1]。大部分患者经氨基水杨酸制剂、糖皮质激素等常规治疗后均可处于缓解期,但仍有一部分患者仍治疗无反应。对于此类患者而言生物制剂的应用为其打开了治疗新局面^[2]。但一项来自澳大利亚的回顾性临床研究发现^[3]246例接受生物制剂治疗的患者只有16%实现了临床缓解,且约有1/3的患者治疗无反应。对于治疗无反应患者尽早的进行外科治疗可极大程度上减轻疾病对其的影响,否则错过最佳手术治疗则会增加死亡的几率。因此对生物治疗反应性的预测极为重要。内镜^[4]是检测治疗反应性的金标准,但部分患者对内镜检查持排斥态度,限制其在临床的广泛使用。血清生物标志物^[5]因其具备快速、便捷以及经济适用性高等优势成为监测生物治疗反应性的重要方式,但是外周血易受外界及自身多种因素干扰,敏感性及特异性均较差。近年来国外有研究^[6]认为粪便生物标志物有着很好的临床应用前景,相比较于血清标志物,粪便生物标志物受外界影响因素小,且具有肠道特异性,叶院宁^[7]的研究中发现将粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)用于炎性疾病的活动期预测中,通过绘

制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)发现其的曲线下面积可达0.92。粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)是一种和FC有着相似结构的常肠道炎性物质, 故笔者团队以接受生物治疗的UC患者为研究对象, 探讨其治疗反应性的预测价值, 结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 经伦理委员会审核批准后, 前瞻性选取2018-07/2021-09我院收治的168例UC患者作为研究对象, 纳入标准: (1)符合UC的诊断标准^[8]; (2)均处于活动期, Mayo评分为6-12分; (3)接受生物制剂治疗; (4)符合肠镜检查的适应征; (5)已签署知情同意书。排除标准: (1)伴有严重肝肾功能损害者; (2)近期内有生物制剂治疗史; (3)伴有免疫系统疾者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 所有患者均接受阿达木单抗注射液(注册证号S20160019 规格 40 mg/支)治疗, 首次皮下注射160 mg, 第二、三周80 mg, 第四周40 mg, 随后每周皮下注射20 mg, 持续治疗12 wk。

1.2.2 研究方案: 治疗12 wk后根据治疗效果分为有效组($n = 132$)和无效组($n = 36$), 比较两组患者一般资料。

1.2.3 治疗反应性的评价: 采用Mayo^[9]评分将治疗反应性分为缓解期、轻度活动、中度活动以及重度活动。Mayo评分总分12分, 0-2分为缓解期, 3-5分为轻度活动, 6-10分为中度活动, 11-12分为重度活动。若Mayo评分显示病情处于缓解期或者轻度活动则纳入有效组, 中度活动和重度活动则纳入无效组。

1.2.4 血清学指标: 分别于入院时以及治疗2 wk后, 抽取空腹静脉血, 血液经离心处理后取上方清液, 采用酶联免疫吸附法检测C反应蛋白(C reactive protein, CRP), 红细胞沉降率(erythrocytesedimentationrate, ESR)及降钙素原(procalcitonin, PCT)水平。

1.2.5 粪便生物标志物检测: 于入院第1天以及治疗2 wk后, 留取粪便5 g-10 g, 保存于-20 °C冰箱。将粪便标本解冻后, 取约100 mg粪便放入试管中并称其质重, 按照质量/容积(kg/L) = 1:100 FL; 1:50 FC; 1:100丙酮酸激酶(pyruvate kinase, M2-PK); 1:50基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)的比例加入相应萃取液, 混匀后取上清液0.5 mL-1.0 mL留存备用。严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作程序。

1.2.6 质量控制: 参与本研究的所有检验医师均于试验前进行统一培训, 所有研究对象的血清以及粪便生物标志物的检测均由同一医师采用同一机器进行。

统计学处理 采用SPSS 25.0版统计学软件分析, 计量资料等采用(mean±SD)表示, 组间比较采用两独立

样本 t 检验; 计数资料用 $[(n)\%]$ 表示, 采用 χ^2 检验; 采用多因素Logistic回归分析预测生物治疗反应性的相关因素, 采用De Long法秩和检验比较两种模型的曲线下面积, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗反应性结果 持续治疗12 wk后, 有效组为132例(缓解期90例, 轻度活动42例), 无效组为36例(中度活动28例, 重度活动8例)。

2.2 两组患者一般资料对比 两组性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义, 见表1。

2.3 两组血清生物标志物治疗前后变化率比较 治疗2 wk后, 有效组ESR、CRP以及PCT变化率高于无效组($P < 0.05$), 见表2。

2.4 两组粪便生物标志物治疗前后变化率比较 治疗2 wk后, 有效组FL、MMP-9、FC以及M2-PK变化率高于无效组($P < 0.05$), 见表3。

2.5 UC患者生物治疗反应性的预测因素分析 Logistic回归分析结果显示ESR、PCT、FC以及FL变化率均为UC患者生物治疗反应性的预测因素, OR值分别为0.943、0.859、0.964以及0.875, P 均 < 0.05 , 见表4。

2.6 血清生物标志物和粪便标志物对生物治疗反应性的预测效能 FL变化率对生物治疗反应性预测的曲线下面积(0.831)均高于ESR、CRP、PCT、FL、MMP-9以及M2-P($P < 0.05$), 见图1, 表5。

3 讨论

UC是由多种因素共同作用而导致的一种慢性肠道炎症性疾病^[10,11]。药物治疗是其首选治疗方式, 对于中重度活动期患者而言采用常规药物治疗难以达到令人满意的治疗效果^[12,13]。此时生物制剂在该类患者的治疗中担任重要角色, 但是有研究报道^[14], 即使临床实践中严格按照指南进行治疗, 治疗效果仍难以提高。同时崔龙^[15]的研究中发现, 患者因个体差异性对于生物制剂的治疗反应性存在众多差异, 延误后期治疗, 不仅增加患者罹患中毒性巨结肠的风险, 还对其生命安全造成威胁。故对治疗反应性的预测对患者至关重要。有研究表明^[16]粪便炎性标志物能反应UC患者的病情, 更适合在临床中广泛使用。但当前常用粪便生物标志物种类繁多, 故本研究旨在寻求对生物治疗反应性预测敏感度较高的生物标志物, 从而为临床的治疗提供更为有效的参考依据。

本研究中治疗两周后两组血清生物标志物以及粪便生物标志物变化率对比均具有统计学意义, 且有效组高于无效组, 说明上述两种标志物可对治疗反应性进行预测。由于UC是一种由肠道菌群参与并在异常免疫介

表 1 两组一般资料比较[n]%, (mean ± SD)

因素	有效组(n = 132)	无效组(n = 36)	t/χ^2	P
年龄(岁)	49.57 ± 4.22	49.23 ± 3.60	0.342	0.735
男(例)	68(51.52)	20(55.56)	0.092	0.760
BMI(kg/m ²)	23.42 ± 2.43	23.76 ± 2.19	0.570	0.573
高血压(例)	64(48.48)	16(44.44)	0.096	0.960
糖尿病(例)	54(40.91)	18(50.00)	0.477	0.489
吸烟(例)	56(42.42)	14(38.88)	0.073	0.787
饮酒(例)	78(59.09)	24(66.67)	0.340	0.559
病变范围(例)				
直肠型	44(33.33)	8(22.22)	0.806	0.369
左半结肠型	62(46.97)	12(33.33)		
广泛结肠型	26(19.70)	16(44.45)		

BMI: 身体质量指数.

表 2 两组血清生物标志物治疗前后变化率比较(mean ± SD)

因素	时间	有效组(n = 132)	无效组(n = 36)	t	P
CRP(mg/L)	治疗前	25.04 ± 7.19	24.37 ± 7.03	-0.500	0.617
	治疗2 wk后	10.17 ± 3.09	11.61 ± 3.76	1.895	0.060
	差值	14.87 ± 4.25	12.76 ± 4.71	-2.177	0.031
	变化率	59.21 ± 11.97	51.74 ± 10.86	-3.374	0.001
ESR(mm/h)	治疗前	29.36 ± 6.9	28.32 ± 8.02	-0.777	0.438
	治疗2 wk后	13.98 ± 4.26	15.37 ± 5.05	1.656	0.100
	差值	15.39 ± 5.07	12.95 ± 3.97	-2.551	0.012
	变化率	51.96 ± 10.89	45.78 ± 9.10	-3.088	0.002
PCT(μg/L)	治疗前	8.96 ± 2.35	8.87 ± 2.46	-0.199	0.842
	治疗2 wk后	6.76 ± 1.88	7.06 ± 1.96	0.856	0.393
	差值	2.20 ± 0.66	1.81 ± 0.50	-3.187	0.002
	变化率	24.77 ± 4.66	20.26 ± 3.79	-5.344	0.000

CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率.

导下的慢性非特异性炎症性肠病, 故大量的中性粒细胞可通过受损的肠道屏障进入至肠腔, 导致血清中炎症标志物水平呈异常上升^[17,18], 且研究表明^[19]血清生物学标志水平同病情严重程度呈正相关. 通过观察肠黏膜组织与粪便中粪便标志物的关系, 发现机体白细胞注入血液并聚集于炎症反应区域后可随粪便排出^[20], 此结果显示粪便中可含有炎症标志物, 并且病情越严重肠道黏膜屏障损伤越严重, 进而使得大量的炎性分泌物通过肠道屏障进入至肠腔, 粪便中炎症水平越高. 另外通过绘制ROC曲线得知, FL的变化率对生物治疗反应性预测的曲线下面积(0.831)均高于ESR、CRP、PCT、FL、MMP-9以及M2-PK($P<0.05$), 说明FL对生物治疗反应性的预测价值最高. 研究表明^[21]粪便FL是一种从肠道炎症部位漏出的蛋白, 相比较于众多有炎症因子参与的疾病而言, 粪便中的炎症标记物更具有敏感性及特异性. 同时据报

道粪便^[22]FL和检测肠道炎症的“金标准”相关性良好, 因此相比较其他血清炎症因子或粪便标志物, 粪便FL对治疗反应性的预测价值更好.

本研究中Logistic回归分析结果显示ESR、PCT、FC以及FL变化率均为UC患者生物治疗反应性的预测因素, OR值分别为0.943、0.859、0.964以及0.875, P 均 <0.05 , 说明上述物质可以更好的对UC进行预测. 当机体在炎症等多种病理情况的影响下, ESR发生异常升高^[23], 刘丹等^[24]的研究中发现ESR与UC活动度和病情严重程度密切相关. 另外^[25]ESR异常升高多提示肠黏膜受损、肠道屏障功能降低; PCT是一种无激素活性的糖蛋白, 当机体处于感染时其水平也呈异常升高. 粪便FL和FC是近年来新发现的一种理化性质较为稳定的急性炎症标志物^[26], 可特异性地在中性粒细胞、单核巨噬细胞、肠道内皮细胞中表达, 故当采用生物制剂治疗该疾

表 3 两组粪便生物标志物治疗前后变化率比较(mean ± SD)

因素	时间	有效组(n = 132)	无效组(n = 36)	t	P
FC(μg/g)	治疗前	397.25 ± 103.47	387.75 ± 115.27	-0.477	0.634
	治疗2 wk后	107.05 ± 21.92	117.86 ± 20.08	0.934	0.352
	差值	290.2 ± 87.05	269.89 ± 84.57	-1.095	0.275
	变化率	72.09 ± 14.24	67.71 ± 13.71	-1.647	0.101
FL(μg/g)	治疗前	534.23 ± 110.13	527.24 ± 103.47	-0.341	0.733
	治疗2 wk后	267.89 ± 75.2	328.35 ± 82.03	4.193	<0.001
	差值	266.33 ± 76.33	198.89 ± 53.98	-4.968	<0.001
	变化率	49.82 ± 9.60	37.86 ± 8.14	-6.833	<0.001
MMP-9(ng/L)	治疗前	34.6 ± 8.15	33.18 ± 7.15	-0.945	0.346
	治疗2 wk后	16.35 ± 5.31	17.05 ± 5.32	0.700	0.485
	差值	18.25 ± 5.55	16.13 ± 4.01	-2.081	0.039
	变化率	52.78 ± 9.90	48.83 ± 10.19	-2.109	0.036
M2-PK(IU/mL)	治疗前	513.9 ± 119.39	497.46 ± 117.11	-0.735	0.463
	治疗2 wk后	234.34 ± 82.59	240.96 ± 76.94	0.629	0.530
	差值	279.57 ± 87.13	256.50 ± 80.91	-1.615	0.108
	变化率	54.38 ± 11.12	50.73 ± 9.90	-1.782	0.047

FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; M2-PK: 丙酮酸激酶。

表 4 生物治疗反应性的预测结果

变量	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
ESR变化率	-0.058	0.026	5.010	0.025	0.943	0.896	0.993
PCT变化率	-0.152	0.054	7.812	0.005	0.859	0.772	0.956
FC变化率	-0.037	0.018	4.380	0.036	0.964	0.931	0.998
FL变化率	-0.134	0.031	19.261	0.000	0.875	0.824	0.929
常量	13.432	2.707	24.616	0.000	681502.793		

FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率。

病后, 通过特异性的同细胞表面TNF受体相结合而发挥其抗炎作用, 进而使得炎症因子的表达水平下降, 因此上述物质水平可对治疗反应性进行预测。

4 结论

综上所述, 血清生物标志物和粪便生物标志物均可对溃疡性结肠炎生物治疗反应性进行预测, 其中FL变化率对生物治疗反应性预测的价值最高。但由于本研究纳入样本量小, 随访以及治疗时间短, 可能使研究结果出现偏倚, 另外本研究仅研究单个生物标志物的预测救治, 而未将不同指标的联合预测价值进行研究, 故在之后的研究中应扩大样本量延长治疗时间, 并对各指标联合的价值进行进一步研究。

文章亮点

实验背景

结肠黏膜和黏膜下层炎症为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的主要病理特点, 发生病变后中性粒细胞可通过受损的肠道屏障进入至肠腔, 致使粪便中存在大量的炎症标志物。粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)和粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是具有相同结构的肠道炎性物质, 可能会对生物治疗的反应性进行预测。

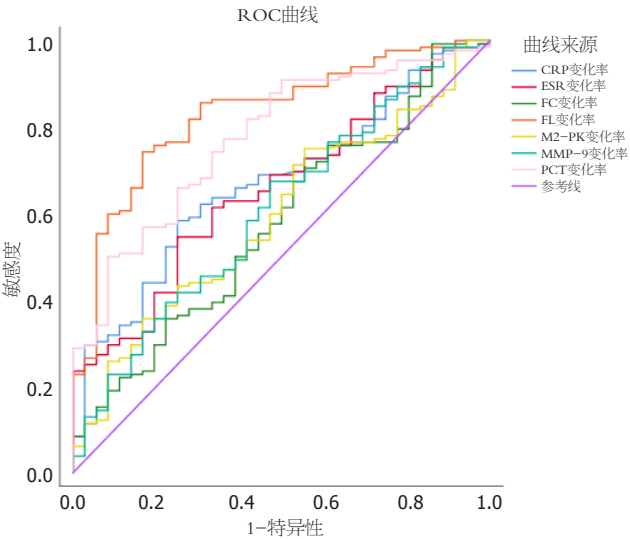
实验动机

运用FC、FL评估生物治疗反应性, 分析影响生物治疗的相关因素, 从而进行相应治疗, 达到提高生物治疗反应性的目的。

表 5 血清和粪便生物标志物曲线下面积对比

指标	曲线下面积	标准误	P	95%CI	
				下限	上限
CRP变化率	0.671	0.047	0.000	0.579	0.763
ESR变化率	0.658	0.048	0.001	0.564	0.751
PCT变化率	0.774	0.041	0.000	0.693	0.855
FC变化率	0.577	0.053	0.151	0.472	0.681
FL变化率	0.831	0.037	0.000	0.759	0.903
MMP-9变化率	0.608	0.052	0.040	0.505	0.710
M2-PK变化率	0.593	0.051	0.069	0.493	0.692
FL变化率 vs ESR变化率		Z = 2.962	0.003		
FL变化率 vs M2变化率		Z = 3.64	0.000		
FL变化率 vs MMP变化率		Z = 3.571	0.000		
FL变化率 vs PCT变化率		Z = 2.022	0.043		
FL变化率 vs CRP变化率		Z = 3.107	0.002		

FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; M2-PK: 丙酮酸激酶; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率。



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.879 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 血清生物标志物和粪便标志物对生物治疗反应性的预测效能. FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; M2-PK: 丙酮酸激酶; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率。

实验目标

本研究通过粪便生物标志物的检测, 寻找预测生物治疗反应性的敏感指标, 为临床提供治疗予以指导。

实验方法

本研究通过采用多因素Logistic回归分析筛选影响生物治疗反应性的相关因素, 继而绘制受试者工作曲线对相关因素的预测效能进行分析, 以曲线下面积表示。

实验结果

本研究结果发现红细胞沉降率(erythrocytesedimentation rate, ESR)及降钙素原(procalcitonin, PCT)、FC、FL均

可对UC治疗反应性进行预测, 其中以FL的预测价值最高。

实验结论

本研究达到了实验目标, 研究结果显示FC、FL可以对溃疡性结肠炎生物治疗的反应性进行预测, 其中FL预测的曲线下面积0.831最高。

展望前景

治疗反应性于患者具有重要的意义, 对于生物治疗反应性的预测不仅可降低经济负担, 还可避免病情加重, 减轻疾病的影响, 更有助于病情的稳定。但是本研究在诸

多的粪便生物标志物中选取FC、FL属本研究的不足, 在日后的研究应纳入更多的粪便生物标志物进行研究。

5 参考文献

- 1 丁栋, 李佳妮, 齐冉, 陆源, 杨勇. 溃疡性结肠炎的研究进展. *药学研究* 2017; 36: 404-408 [DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2017.07.010]
- 2 Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobo Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL; Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2018; 83: 144-167 [PMID: 29502901 DOI: 10.1016/j.rgm.2017.08.006]
- 3 Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, Lambrecht G, Louis E, Oldenburg B, Pariente B, Pierik M, van der Woude CJ, D'Haens G, Vermeire S, Gils A. Monitoring a Combination of Calprotectin and Infliximab Identifies Patients With Mucosal Healing of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 637-646.e11 [PMID: 31128336 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.029]
- 4 赵春山, 曹晓沧, 王邦茂. 生物制剂时代溃疡性结肠炎的手术治疗. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 1226-1230 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.12.018]
- 5 蔡云平, 陶钱红, 王家辉, 姚鸿迪, 方诗洁, 吕文. 血清C-反应蛋白、白蛋白及腹部超声弹性成像技术对活动期克罗恩病患者抗肿瘤坏死因子- α 单抗治疗疗效的预测价值. *实用医学杂志* 2021; 37: 2630-2635 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.20.012]
- 6 Galipeau HJ, Caminero A, Turpin W, Bermudez-Brito M, Santiago A, Libertucci J, Constante M, Raygoza Garay JA, Rueda G, Armstrong S, Clarizio A, Smith MI, Surette MG, Bercik P; CCC Genetics, Environmental, Microbial Project Research Consortium, Croitoru K, Verdu EF. Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 160: 1532-1545 [PMID: 33310084 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.004]
- 7 叶院宁, 余纳, 孙文荣, 张钰坪, 陆恒, 吴晓辰, 王少东, 汪芳裕. 粪便新喋呤及钙卫蛋白对炎症性肠病活动性的诊断价值. *医学研究生学报* 2016; 29: 159-164 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.02.009]
- 8 中华中医药学会. 溃疡性结肠炎诊疗指南. *中国中医药现代远程教育* 2011; 9: 126-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.10.091]
- 9 Giannaka M, Andrigiannakis A, Dimitriadis Z, Fandridis E, Kapreli E, Strimpakos N. Cross-cultural validation of the Oxford Elbow Score and Mayo Elbow Performance Score in Greek. *Musculoskelet Sci Pract* 2022; 57: 102499 [PMID: 34999382 DOI: 10.1016/j.msksp.2021.102499]
- 10 朱鹏, 覃刚, 吴莉莉. 炎症性肠病中微小RNA的功能及临床研究进展. *河北医药* 2022; 44: 603-607, 613 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.04.033]
- 11 Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 545-553 [PMID: 30994521 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001212]
- 12 Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, Paramsothy R, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Lin E, Borody TJ, Wilkins MR, Colombel JF, Mitchell HM, Kaakoush NO. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1440-1454.e2 [PMID: 30529583 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.001]
- 13 Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, McIver LJ, Sauk JS, Wilson RG, Stevens BW, Scott JM, Pierce K, Deik AA, Bullock K, Imhann F, Porter JA, Zhernakova A, Fu J, Weersma RK, Wijmenga C, Clish CB, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019; 4: 293-305 [PMID: 30531976 DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4]
- 14 Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 564-574 [PMID: 33148393 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564]
- 15 崔龙. 重视外科手术在我国溃疡性结肠炎治疗中的作用. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 319-322 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.04.006]
- 16 Zhou HY, Guo B, Lufumpa E, Li XM, Chen LH, Meng X, Li BZ. Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Immunol Invest* 2021; 50: 323-337 [PMID: 32009472 DOI: 10.1080/08820139.2020.1714650]
- 17 李息友, 邱晓敏, 曹杰. 炎症性肠病活动期患者肠黏膜白细胞介素-22结合蛋白及细胞因子表达研究. *右江医学* 2019; 47: 98-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2019.02.005]
- 18 林安娜. 部分炎症性肠病因子在溃疡性结肠炎患者中的表达及其对预后的影响. 广东: 南方医科大学, 2016 [DOI: 10.7666/d.Y3117040]
- 19 Zhang MH, Wang HG, Shi YT, Zhou JF, Yan W, Ma TH, Wu SN, Yang XZ. Efficacy of Serum Total Bilirubin in Predicting the Severity of Ulcerative Colitis: A Cross-Sectional Study. *Ann Clin Lab Sci* 2020; 50: 228-232 [PMID: 32366561]
- 20 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461 [PMID: 31945371 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006]
- 21 Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, Johans J, Leong RW, Hisamatsu T, Van Assche G, Danese S, Abreu MT, Sands BE, Sandborn WJ. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2244-2255.e9 [PMID: 31816446 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.059]
- 22 Milajerdi A, Sadeghi O, Siadat SD, Keshavarz SA, Sima A, Vahedi H, Adibi P, Esmailzadeh A. A randomized controlled trial investigating the effect of a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols on the intestinal microbiome and inflammation in patients with ulcerative colitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 201 [PMID: 32070388 DOI: 10.1186/s13063-020-4108-7]
- 23 孙建明, 孙晓琳. 粪便乳铁蛋白、M₂型丙酮酸激酶与溃疡性结肠炎的相关性研究. *中国医药指南* 2018; 16: 51 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2018.34.037]
- 24 刘丹, 周磊. 溃疡性结肠炎患者血小板、C反应蛋白、血沉的临床意义. *中国现代药物应用* 2015; 13-15 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.18.008]
- 25 Sorrentino D, Gray JM. Timely Monitoring of Inflammation by Fecal Lactoferrin Rapidly Predicts Therapeutic Response in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1237-1247 [PMID: 33501943 DOI: 10.1093/ibd/izaa348]
- 26 Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 694-709 [PMID: 31777929 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz195]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肠易激综合征与食物不耐受研究进展

张向荣, 张艳丽

张向荣, 北京中医药大学中日友好医院临床医学院 北京市 100029

张艳丽, 中日友好医院消化科 北京市 100029

张向荣, 2021级硕士研究生, 研究方向为功能性胃肠病。

作者贡献分布: 本综述由张向荣完成; 张艳丽审校。

基金项目: 国家重点临床专科建设项目, No. 2021-QTL-015。

通讯作者: 张艳丽, 副主任医师, 副教授, 100029, 北京市朝阳区樱花东街2号, 中日友好医院消化科。13521234067@163.com

收稿日期: 2022-06-20

修回日期: 2022-08-01

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-10-28

Progress in understanding of relationship between irritable bowel syndrome and food intolerance

Xiang-Rong Zhang, Yan-Li Zhang

Xiang-Rong Zhang, School of Clinical Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Yan-Li Zhang, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Supported by: National Key Clinical Specialties Construction Project, No. 2021-QTL-015.

Corresponding author: Yan-Li Zhang, Deputy Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, No. 2 Yinghua East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. 13521234067@163.com

Received: 2022-06-20

Revised: 2022-08-01

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-10-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder, and more and more studies have found that food intolerance is involved in the pathogenesis of IBS. About two-thirds of IBS patients experience clinical symptoms induced by food intolerance, including gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, bloating, diarrhea, or constipation. A small number of patients also experience circulatory, respiratory, neurological, and other systemic symptoms. The exact mechanism by which food intolerance is involved in IBS is not fully understood. Common types of food intolerance include lactose intolerance, gluten intolerance, FODMAP intolerance, and histamine intolerance, among which lactose intolerance and FODMAP intolerance are more common in IBS patients. In this paper, we review the types of food intolerance in IBS and the role of food intolerance in the pathogenesis and intervention of IBS.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Food intolerance; FODMAP; Lactose intolerance; Histamine; Gluten

Citation: Zhang XR, Zhang YL. Progress in understanding of relationship between irritable bowel syndrome and food intolerance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(20): 886-891

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/886.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.886>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病,越来越多的研究发现食物不耐受参与IBS的发病。大约有三分之二的IBS患者出现过食物不耐受诱发的临床症状,表现为腹痛、

腹胀、腹泻或便秘等胃肠道症状,少数患者还会出现循环、呼吸、神经等其他系统症状。目前食物不耐受参与IBS的确切机制尚不完全清楚。常见食物不耐受的类型有乳糖不耐受、麸质不耐受、可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides and monosaccharides and polyols, FODMAP)不耐受、组胺不耐受等,其中乳糖不耐受、FODMAP不耐受在IBS患者中更多见。本文对IBS中食物不耐受的类型、食物不耐受参与IBS发病机制及干预治疗进行综述。

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

关键词: 肠易激综合征; 食物不耐受; FODMAP; 乳糖不耐受; 组胺; 麸质

核心提要: 食物不耐受在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者中非常常见,临床可表现为乳糖、可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides and monosaccharides and polyols, FODMAP)、麸质等不耐受,可通过食物过敏反应、生物活性化学物质等机制参与IBS发病。针对性的饮食干预是目前主要的干预治疗方式。如低FODMAP饮食对IBS患者的疗效已被证实。

文献来源: 张向荣, 张艳丽. 肠易激综合征与食物不耐受研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 886-891

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/886.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.886>

0 引言

肠易激综合征是以反复出现腹痛、腹胀、腹泻、便秘等胃肠道症状为主要特征的一种常见的功能性胃肠道疾病。其发生机制尚不明确,与内脏高敏感、感染、肠道炎症、遗传易感性、肠道菌群以及食物不耐受等多种因素相关^[1]。根据美国国家过敏和传染病研究所(The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)2010年发布的权威定义,食物不耐受是指某些食物或食物成分能够引起非免疫学机制的可重复的不良反应^[2]。据统计,食物不耐受在世界范围内影响多达15%-20%的人口^[3]。近年来,食物不耐受在IBS发病中的作用受到越来越多学者的关注。大多数肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者认为他们的胃肠道症状与对某些食物的不耐受有关^[4]。一项调查研究发现,64%的IBS患者有过饮食诱发的胃肠道症状的发作^[5]。

1 常见的食物不耐受类型

1.1 FODMAP 可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides and monosaccharides and polyols, FODMAP)的缩写词,是一组不易被小肠吸收的短链碳水化合物。它们广泛存在于各种食物中,如水果、蔬菜、牛奶、小麦、黑麦等。这组饮食已经被证实能够触发功能性胃肠病患者的胃肠道症状,例如腹痛、腹胀、大便习惯改变等^[6]。低FODMAP饮食已被广泛研究,并证实其改善胃肠道症状的有效性,尤其是在IBS患者中^[7]。英国饮食协会已将低FODMAP饮食列入肠易激综合征的临床指南中^[8]。

1.2 麸质不耐受 麸质的摄入可能导致三种不同的临床疾病的发生:乳糜泻、麸质过敏和非乳糜泻性麸质敏感(non-celiac gluten sensitivity, NCGS)。其中乳糜泻是一种自身免疫性疾病,麸质过敏是免疫相关食物不良反应,这两种疾病有严格的诊断标准和相应的生物标志物,而非乳糜泻性麸质敏感没有明确的诊断标准和生物标志物。麸质不耐受的临床表现多为摄入麸质后几个小时到几天内出现的腹胀、腹痛、腹泻、恶心等胃肠道症状,一些患者还会出现头痛、疲倦、焦虑等肠外症状,在一项针对儿童的麸质敏感性研究试验中发现,麸质敏感的儿童肠内症状多见,而肠外症状较少出现^[9]。

1.3 乳糖不耐受 乳糖不耐受是一种由于乳糖酶缺乏而导致乳糖吸收不良的临床症状。据统计,全世界乳糖不耐受的实际发病率估计超过65%^[10],并且在各个国家和地区之间存在很大的差异^[11]。乳糖是哺乳动物乳汁中一种双糖,能被乳糖酶水解成能够被人体吸收的葡萄糖和半乳糖。对新生儿来说,在母乳喂养过程中消化乳糖的能力是必不可少的,之后乳糖酶的活性会逐渐下降。当乳糖酶活性低于50%时会表现出相应的不耐受症状,乳糖酶活性降低导致肠道对乳糖的吸收减少,从而可能导致腹痛、腹胀、腹泻、食欲不振等胃肠道症状的出现^[12]。

1.4 组胺不耐受 组胺是一种生物胺,它不仅存在于人体中,影响着各种组织和细胞的生理功能,也存在于很多食物中,如水果、蔬菜,以及发酵的食物、罐头、即食食品等。组胺不耐受是由于摄入或积累组胺在增加而产生的一系列不良反应,也可以定义为由于体内二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)活性降低使组胺在肠内代谢能力下降,导致其在血浆中积累并出现不良反应。组胺不耐受可导致非特异性胃肠道症状和肠外症状,这些症状可以单独出现,也可以合并出现。其中胃肠道症状是组胺不耐受最为常见的临床表现。如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,同时可以出现心动过速、血压下降、头晕等

循环系统症状, 慢性流鼻涕、打喷嚏发作等呼吸系统症状, 头痛、偏头痛等神经系统症状以及妇科症状^[13]。

2 IBS患者的食物不耐受

2.1 FODMAP与IBS 大约三分之二的IBS患者报告会由食物引起的腹泻、腹痛、腹胀、便秘等胃肠道症状^[5]。其中, FODMAP是引起IBS患者症状最常见的食物诱因^[14]。低FODMAP饮食已被列入IBS的临床指南用于改善症状, 很多临床试验评估了低FODMAP饮食在减轻IBS症状方面的功效^[15], 如Staudacher等^[16]首次完成了实施三个阶段(限制、重新引入和个性化)低FODMAP饮食后随访IBS患者的研究, 结果表明, 三分之二的患者在长期个性化低FODMAP饮食后症状有所改善, 其中28%的患者症状轻微, 不再符合IBS的标准, 证实了低FODMAP饮食能有效缓解IBS症状。多项临床研究将低FODMAP饮食与地中海饮食等其他饮食干预措施以及安慰剂等饮食干预进行随机对照, 结果表明低FODMAP饮食在改善IBS患者整体症状、降低IBS-SSS评分等方面均优于对照组^[17]。

2.2 麸质不耐受与IBS 有报道称, 一部分不患有乳糜泻的IBS患者在摄入含有麸质的食物时也会加重胃肠道症状^[18], 在排除乳糜泻和麸质过敏两种诊断后, 通常将食用含有麸质的食物后出现腹痛、腹泻、胀气等胃肠道症状的情况称为非乳糜泻性麸质敏感^[19]。很多IBS患者认为自己对麸质不耐受, 当他们食用含有麸质的食物后, 症状加重, 且随着含麸质的食物从饮食中撤出, 症状逐渐改善。有研究发现^[20]诊断为非乳糜泻性麸质敏感的患者与诊断IBS的患者有一定的重叠, 但是目前尚不清楚IBS与NCGS之间的关系。认为自己患有NCGS的患者通常在摄入小麦后出现胃肠道反应, 而小麦种除了蛋白成分还含有FODMAP成分的果聚糖等, 因此, 在目前没有特定生物标志物的情况下, 临床实践中可以考虑随机双盲安慰剂对照交叉试验来判断IBS患者是否存在NCGS, 目前这一方法还未被广泛使用。

2.3 乳糖不耐受与IBS 乳糖不耐受在IBS患者中也非常常见, 乳糖不耐受的症状与IBS症状相似, 两者的区别是乳糖不耐受仅在摄入含有乳糖的食物后才会出现症状, 大多数人在日常生活中摄入含有乳糖食物的频率很高, 因此, IBS与乳糖不耐受很难区分。且两者的发病存在一定的交叉, Catanzaro等人^[21]的一项临床研究显示, IBS患者乳糖不耐受的发生率为79.9%远高于对照组的25%。氢气呼气试验是最常用的一种诊断乳糖不耐受的方法, Cancarevic等^[22]建议诊断为IBS的患者进行氢气呼气试验以确定是否存在乳糖不耐受。

2.4 组胺不耐受与IBS 近十年来, 组胺不耐受作为食物不

耐受的一种类型逐渐被重视起来, 但是由于诊断方法等限制, 目前没有明确的组胺不耐受发病率的统计数据^[23]。组胺不耐受的发生与体内DAO的活性将低相关, 一项回顾性研究发现在14例确诊为组胺不耐受症状的患者中, 有71%的患者血浆中DAO的活性较健康志愿者显著降低^[24]。组胺不耐受的诊断首先需要排除与血液中组胺增加有关的其他疾病、食物过敏引起的IgE升高, 在此基础上出现≥两种组胺不耐受症状以及低组胺饮食之后症状缓解, 可以诊断为组胺不耐受^[25]。目前IBS患者中组胺不耐受的研究较少, 但是有研究表明, DAO的缺乏会乳糖不耐受患者氢气呼气实验的结果, 在肠道疾病中, DAO的缺乏程度与肠粘膜的损伤、肠道通透性改变、碳水化合物吸收不良等严重程度直接相关^[26]。因此推测, 组胺不耐受与IBS的发生也存在一定程度的相关性。

3 食物不耐受诱发IBS症状可能的机制

虽然食物不耐受诱发IBS患者症状机制尚不十分清楚, 但目前认为可能三种机制参与其中, 分别为食物超敏反应、生物活性化学物质和肠腔扩张^[1]。

3.1 食物超敏反应 食物过敏是一种由免疫介导的食物不良反应, 在临床中, 经常由海鲜、坚果、鱼类等食物诱发食物过敏^[27], 发生的机制是基于结合在肥大细胞表面的IgE抗体, 这种抗体遍布全身, 因此在发生食物过敏时, 可通过血液检查检测出相应的IgE抗体。然而, 摄入某些食物引起的肥大细胞的激活可能只发生在肠道, 无法通过过敏激发试验、特异性IgE检测的传统方式检测出来, 这种现象被称为食物超敏反应。Aguilera-Lizarraga等^[28]最近的一项研究表明, 感染性胃肠炎的小鼠肠道中肥大细胞可以对感染时给予的食物产生反应, 并且, 在血清中没有发现特异性IgE抗体, 也就是说目前用于检测特异性抗体的检测方法都将得到阴性的结果。除食物外, 研究表明肠道肥大细胞也可以被心理应激源激活, 也可以直接被凝集素(如来自生土豆和生红芸豆的凝集素)激活^[29]。一系列动物研究表明^[30], 肥大细胞能够介导食物超敏反应, 在IBS患者中起到增加内脏高敏感、改变肠道通透性、影响肠道菌群的组成等, 进而导致IBS患者腹泻、腹痛、便秘等胃肠道症状发生概率增加。

3.2 生物活性化学物质 具有生物活性的化学物质广泛存在于食物中, 例如, 各种蔬菜、水果、坚果、茶中的水杨酸盐; 奶酪、巧克力、葡萄酒等食物中的胺^[31]; 番茄、奶酪、高汤等食物中的谷氨酸等。含有生物活性的化学物质的食物被认为与全身各系统的疾病相关。目前尚无研究表明这些食物引起的反应是免疫介导的, 而是认为是食物直接刺激肠道神经成分和/或肥大细胞的结果^[29]。有研究表明^[3], 某些食物中的生物活性化学物

表 1 不同类型食物不耐受的临床表现、诊断及干预治疗

食物不耐受类型	临床表现	诊断	干预治疗
FODMAP不耐受	腹痛、腹胀、大便习惯改变等胃 肠道症状	低FODMAP饮食有效, 诊断IBS后即建议低 FODMAP饮食	低FODMAP饮食
麸质不耐受	腹胀、腹痛、恶心等胃肠道症状; 双盲安慰剂交叉对照试验(未被广泛使用)		短期无麸质饮食
乳糖不耐受	头痛、疲倦、焦虑等肠外症状 腹痛、腹胀、腹泻、食欲不振等	氢气呼气试验等	适当减少乳糖摄入、服用外源性 乳糖酶、益生菌、益生元等
组胺不耐受	胃肠道症状 恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状; 排除与血液组胺增加的疾病、食物过敏引起IgE 其他循环系统、呼吸系统及神经 系统症状	升高, 在此基础上出现≥两种组胺不耐受症状 以及低组胺饮食之后症状缓解	低组胺饮食; 补充外源性DAO、 补充DAO的辅助因子如维生素 C、维生素B6、铜等; 抗组胺药

FODMAP: 可发酵寡糖、二糖、单糖和多元醇; IgE: 免疫球蛋白E; DAO: 二胺氧化酶; IBS: 肠易激综合征。

质能改变肠道对营养物质的吸收, 并破坏肠道的上皮屏障, 损害肠道的内稳态, 这可能与IBS的发生相关。但是目前仍需要更多的研究阐明生物活性化学物质在IBS发生中的确切作用。

3.3 肠腔扩张 FODMAP是在小肠中被缓慢吸收或不被消化的短链碳水化合物的总称。由于它们分子量小, 在小肠腔中存在的短链碳水化合物吸收不良会产生渗透效应, 增加向肠腔中的水分运输^[31]。并且因为它们很容易被细菌发酵, 在向大肠输送的过程中导致产气^[32]。肠腔内水输送和气体增加的综合作用导致肠腔的扩张, 在IBS患者就会产生诸如腹痛、腹胀、便秘或腹泻等胃肠道不适症状。IBS患者内脏高敏感机制研究中也显示, 肠腔扩张在腹胀、腹痛、排便习惯改变等症状的发生中起重要作用^[33]。此外, 还有动物研究表明, FODMAP有促炎作用, 能加重结肠黏膜的炎症反应^[34], 加重IBS患者的内脏高敏感性^[35], 进而加重腹胀、腹痛、腹泻等症状。

4 IBS患者食物不耐受的干预治疗

4.1 低FODMAP饮食 低FODMAP饮食在世界范围内得到了广泛的研究, 目前低FODMAP饮食已被纳入临床指南用于改善IBS症状^[7]。低FODMAP饮食一般可以在根据罗马IV标准诊断IBS后开始实施, 分三个阶段进行, 第一阶段, 让患者减少饮食中高FODMAP含量的食物, 通常为2 wk-6 wk, 这个阶段的主要目的是改善症状, 且最好在经验丰富的营养师的指导下进行。第二阶段是回添阶段, 目的是确定每个人特殊的诱发食物, 所有的高FODMAP食物不可能诱发每个人的症状, 因此, 策略性回添食物来确定对不同亚组FODMAP的耐受水平。最后是维持阶段, 目的是让患者尽可能多的将高FODMAP食物重新引入到饮食中, 同时仍然保持良好的症状控制。耐受性良好的食物都应重新加入饮食中, 中度耐受的食物偶尔重新加入, 耐受性差的食物应该继续避免, 同时,

鼓励患者不时地重新摄入耐受性差的食物, 以便重新评估耐受性^[36]。含有FODMAP的食物通常是肠道益生菌的良好来源, 因此低FODMAP饮食潜在的不良影响是可能会改变肠道菌群的组成。短期研究表明, 低FODMAP饮食可能导致肠道菌群的总体丰度以及双歧杆菌和普氏杆菌的减少^[37]。其次, 有研究表明, 在低FODMAP饮食的第一阶段, 钙和纤维的摄入量减少^[38], 长期来看, 钙和纤维等营养元素的摄入量在重新引入含有FODMAP的食物后可以恢复到干预前的水平^[39], 这说明在适当的饮食指导下, 低FODMAP饮食对营养摄入的长期影响较小。

4.2 针对麸质不耐受的治疗 尽管麸质食物在IBS症状中的作用机制并不明确。但是对于认为麸质会诱发或加重胃肠道症状的IBS患者来说, 采用无麸质饮食是一种合理的干预措施。Dhoble等^[40]的一项随机、单盲对照试验发现报告有NCGS的IBS患者在无麸质饮食之后症状得到改善。然而, 无麸质饮食难以坚持, 且研究发现无麸质饮食减少了肠道中的乳酸杆菌和双歧杆菌, 甚至会减少钙、铁、叶酸等营养素的摄入^[7]。因此, 在无麸质饮食期间需注意相关营养元素的监测。并在无麸质饮食几周或几个月后重新在饮食中加入麸质, 重新评估对麸质的耐受性。

4.3 针对乳糖不耐受的治疗 IBS患者存在乳糖不耐受时, 过去以限制牛奶和其他乳制品的摄入为主, 但是由于乳制品是钙、蛋白质、矿物质、多不饱和脂肪酸等其他物质的重要来源, 这些物质发挥着各种生理功能, 并有助于预防某些疾病^[29]。目前不再建议乳糖不耐受患者采用无乳糖的饮食。实际上, 大多数乳糖不耐受患者可耐受少量乳糖摄入(如12-15 g/d)。目前认为增加乳糖不耐受患者的乳糖耐受量是一个有效的策略, 如服用外源性乳糖酶、益生菌、益生元等干预方式^[32]。Ford等^[33]研究口服补充标准剂量的β-半乳糖苷酶(一种外源性乳糖酶)是否影响乳糖吸收不良患者呼气试验中呼出氢气的

含量, 设计的临床试验结果显示, β -半乳糖苷酶降低大约40%受试者的呼出氢气的平均峰值水平和的累积值, 且胃肠道症状评分显著降低。使用益生菌、益生元也均被证实能够改善乳糖不耐受患者的胃肠道症状^[34,35]。

4.4 针对组胺不耐受的治疗 低组胺饮食是治疗组胺不耐受的主要方法, 低组胺饮食治疗有效也可以作为对组胺不耐受诊断的确认。Reese等^[41]提出了低组胺饮食的三阶段, 包括剔除高组胺食物阶段、重新引入部分含组胺的食物阶段和长期维持阶段。除此之外, 补充外源性DAO、补充DAO的辅助因子如维生素C、维生素B6、铜等以及使用抗组胺药可作为组胺不耐受的辅助治疗方法^[13]。

不同类型食物不耐受的临床表现、诊断及干预治疗见表1。

5 小结和展望

综上所述, 食物不耐受在IBS患者中非常常见, 临床可能表现为乳糖、FODMAP、麸质、组胺等不耐受, 并可能通过食物超敏反应、生物活性化学物质、肠腔扩张参与IBS发病。针对食物不耐受对IBS患者进行饮食干预可明显改善患者症状。如低FODMAP饮食对IBS患者的疗效已经在诸多临床试验中得到了证实, 但是仍然没有找到与诊断FODMAP不耐受以及判断低FODMAP饮食是否有效直接相关的生物标志物, 而麸质不耐受、组胺不耐受等食物不耐受类型也由于没有明确的诊断标准和生物标志物, 给临床中诊治带来困难。并且, 食物不耐受参与IBS发病的确切机制尚未完全清楚, 因此, 未来需要更多的临床和基础研究明确食物不耐受在IBS机制中的作用, 寻找相关的生物标志物以确立不同类型食物不耐受的诊断标准, 并进一步完善针对食物不耐受的有效治疗策略。

6 参考文献

- Portincasa P, Bonfrate L, de Bari O, Lembo A, Ballou S. Irritable bowel syndrome and diet. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5: 11-19 [PMID: 28110300 DOI: 10.1093/gastro/gow047]
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM; NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105-1118 [PMID: 21134568 DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.008]
- Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31336652 DOI: 10.3390/nu11071684]
- Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome:

- Expert Review. *Gastroenterology* 2022; 162: 1737-1745.e5 [PMID: 35337654 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.248]
- Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63: 108-115 [PMID: 11244249 DOI: 10.1159/000051878]
- Wang J, Yang P, Zhang L, Hou X. A Low-FODMAP Diet Improves the Global Symptoms and Bowel Habits of Adult IBS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr* 2021; 8: 683191 [PMID: 34490319 DOI: 10.3389/fnut.2021.683191]
- Xie CR, Tang B, Shi YZ, Peng WY, Ye K, Tao QF, Yu SG, Zheng H, Chen M. Low FODMAP Diet and Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 853011 [PMID: 35355730 DOI: 10.3389/fphar.2022.853011]
- McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, Pettitt C, Reeves LB, Seamark L, Williams M, Thompson J, Lomer MC; (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016; 29: 549-575 [PMID: 27272325 DOI: 10.1111/jhn.12385]
- Ruemmele FM. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain. *Ann Nutr Metab* 2018; 73 Suppl 4: 39-46 [PMID: 30783043 DOI: 10.1159/000493929]
- Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res* 2021; 89: 23-34 [PMID: 33887513 DOI: 10.1016/j.nutres.2021.02.003]
- Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 738-746 [PMID: 28690131 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1]
- Bischoff SC. [Food sensitivities of the digestive tract-Part 2: Food intolerances]. *Internist (Berl)* 2022; 63: 281-290 [PMID: 35138431 DOI: 10.1007/s00108-021-01257-w]
- Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34209583 DOI: 10.3390/nu13072228]
- Chey WD. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 366-371 [PMID: 26856749 DOI: 10.1038/ajg.2016.12]
- De Palma G, Bercik P. Long-term personalized low FODMAP diet in IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34: e14356 [PMID: 35293089 DOI: 10.1111/nmo.14356]
- Staudacher HM, Rossi M, Kaminski T, Dimidi E, Ralph FSE, Wilson B, Martin LD, Louis P, Lomer MCE, Irving PM, Whelan K. Long-term personalized low FODMAP diet improves symptoms and maintains luminal Bifidobacteria abundance in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34: e14241 [PMID: 34431172 DOI: 10.1111/nmo.14241]
- Singh P, Tuck C, Gibson PR, Chey WD. The Role of Food in the Treatment of Bowel Disorders: Focus on Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 947-957 [PMID: 35435179 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001767]
- Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, Caio G, De Giorgio R, Verdu EF. Dietary Triggers in Irritable Bowel Syndrome: Is There a Role for Gluten? *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 547-557 [PMID: 27426486 DOI: 10.5056/jnm16069]
- Soares RLS. IRRITABLE BOWEL SYNDROME, FOOD INTOLERANCE AND NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY. A NEW CLINICAL CHALLENGE. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 417-422 [PMID: 30785529 DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-88]
- Saadati S, Sadeghi A, Mohaghegh-Shalmani H, Rostami-Nejad M, Elli L, Asadzadeh-Aghdaei H, Rodrigo L, Zali MR. Effects of

- a gluten challenge in patients with irritable bowel syndrome: a randomized single-blind controlled clinical trial. *Sci Rep* 2022; 12: 4960 [PMID: 35322144 DOI: 10.1038/s41598-022-09055-6]
- 21 Catanzaro R, Sciuto M, Singh B, Pathak S, Marotta F. Irritable bowel syndrome and lactose intolerance: the importance of differential diagnosis. A monocentric study. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 2021; 67: 72-78 [PMID: 32623873 DOI: 10.23736/S2724-5985.20.02734-8]
 - 22 Cancarevic I, Rehman M, Iskander B, Lalani S, Malik BH. Is There a Correlation Between Irritable Bowel Syndrome and Lactose Intolerance? *Cureus* 2020; 12: e6710 [PMID: 32104635 DOI: 10.7759/cureus.6710]
 - 23 Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32824107 DOI: 10.3390/biom10081181]
 - 24 Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29: 105-111 [PMID: 26574488 DOI: 10.1177/0394632015617170]
 - 25 Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, Deeva TA, Kopylov AT, Malsagova KA, Kaysheva AL, Ivashkin VT. Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34579083 DOI: 10.3390/nu13093207]
 - 26 Schnedl WJ, Meier-Allard N, Michaelis S, Lackner S, Enko D, Mangge H, Holasek SJ. Serum Diamine Oxidase Values, Indicating Histamine Intolerance, Influence Lactose Tolerance Breath Test Results. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 35631167 DOI: 10.3390/nu14102026]
 - 27 Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 3-25 [PMID: 25316115 DOI: 10.1111/apt.12984]
 - 28 Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, Jain P, Decraecker L, Appeltans I, Cuende-Estevéz M, Fabre N, Van Beek K, Perna E, Balemans D, Stakenborg N, Theofanous S, Bosmans G, Mondelaers SU, Matteoli G, Ibiza Martínez S, Lopez-Lopez C, Jaramillo-Polanco J, Talavera K, Alpizar YA, Feyerabend TB, Rodewald HR, Farre R, Redegeld FA, Si J, Raes J, Breyneart C, Schrijvers R, Bosteels C, Lambrecht BN, Boyd SD, Hoh RA, Cabooter D, Nelis M, Augustijns P, Hendrix S, Strid J, Bisschops R, Reed DE, Vanner SJ, Denadai-Souza A, Wouters MM, Boeckxstaens GE. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature* 2021; 590: 151-156 [PMID: 33442055 DOI: 10.1038/s41586-020-03118-2]
 - 29 Spiller R. Impact of Diet on Symptoms of the Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33572262 DOI: 10.3390/nu13020575]
 - 30 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]
 - 31 Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, Spiller RC. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 110-119 [PMID: 24247211 DOI: 10.1038/ajg.2013.386]
 - 32 Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L, Gowland P, Spiller R. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 124-133.e2 [PMID: 27746233 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.062]
 - 33 Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2566-2578 [PMID: 28657875 DOI: 10.1056/NEJMra1607547]
 - 34 Singh V, Yeoh BS, Walker RE, Xiao X, Saha P, Golonka RM, Cai J, Bretin ACA, Cheng X, Liu Q, Flythe MD, Chassaing B, Shearer GC, Patterson AD, Gewirtz AT, Vijay-Kumar M. Microbiota fermentation-NLRP3 axis shapes the impact of dietary fibres on intestinal inflammation. *Gut* 2019; 68: 1801-1812 [PMID: 30670576 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316250]
 - 35 Chen BR, Du LJ, He HQ, Kim JJ, Zhao Y, Zhang YW, Luo L, Dai N. Fructo-oligosaccharide intensifies visceral hypersensitivity and intestinal inflammation in a stress-induced irritable bowel syndrome mouse model. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8321-8333 [PMID: 29307992 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8321]
 - 36 Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 Suppl 1: 8-10 [PMID: 28244669 DOI: 10.1111/jgh.13686]
 - 37 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100 [PMID: 25016597 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264]
 - 38 Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518 [PMID: 22739368 DOI: 10.3945/jn.112.159285]
 - 39 Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, Burton JP, Herbison P, Schultz K, Schultz M. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4632-4643 [PMID: 28740352 DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4632]
 - 40 Dhoble P, Abraham P, Desai D, Joshi A, Gupta T, Doctor S, Deshpande A, Basavanna R. Self-reported Wheat Sensitivity in Irritable Bowel Syndrome and Healthy Subjects: Prevalence of Celiac Markers and Response to Wheat-free Diet. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 596-601 [PMID: 34642280 DOI: 10.5056/jnm20086]
 - 41 Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Schäfer C, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017; 26: 72-79 [PMID: 28344921 DOI: 10.1007/s40629-017-0011-5]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



便秘型肠易激综合征的中医研究进展

孟杨杨, 王恩康, 王殷姝, 冯雅, 杭露, 袁建业

孟杨杨, 王恩康, 王殷姝, 冯雅, 杭露, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所 上海市 200032

孟杨杨, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海市 200437

孟杨杨, 研究生, 中医脾胃病研究.

作者贡献分布: 本综述由孟杨杨作为主要执笔者; 王恩康、王殷姝、冯雅和杭露协助查阅资料并参与部分撰写; 袁建业提供总体思路并审校文稿.

通讯作者: 袁建业, 研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所. yuanjianye@hotmail.com

收稿日期: 2022-08-08

修回日期: 2022-08-22

接受日期: 2022-09-20

在线出版日期: 2022-10-28

Progress in traditional Chinese medicine study of constipation predominant irritable bowel syndrome

Yang-Yang Meng, En-Kang Wang, Yin-Shu Wang, Ya Feng, Lu Hang, Jian-Ye Yuan

Yang-Yang Meng, En-Kang Wang, Yin-Shu Wang, Ya Feng, Lu Hang, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Yang-Yang Meng, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Jian-Ye Yuan, Professor, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

Received: 2022-08-08

Revised: 2022-08-22

Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-10-28

Abstract

The etiology and pathogenesis of constipation predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) have not been fully elucidated. The lack of satisfactory treatment and the rising incidence of IBS-C often affect the lives of patients in different degrees. This paper summarizes the understanding of the etiology, pathogenesis, and common effective treatment methods for IBS-C in recent years from the perspective of traditional Chinese medicine (TCM), with an aim to provide a reference for further study of the role of TCM in IBS-C treatment.

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

Key Words: Constipation predominant irritable bowel syndrome; Etiology and pathogenesis; Traditional Chinese medicine treatment

Citation: Meng YY, Wang EK, Wang YS, Feng Y, Hang L, Yuan JY. Progress in traditional Chinese medicine study of constipation predominant irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(20): 892-896

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/892.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.892>

摘要

便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)病因病机仍未被完全阐明, 缺乏令人满意的治疗手段, 临床发病率不断上升, 常常给患者的生活造成不同程度的影响. 本文总结了近年来中医(traditional Chinese medicine, TCM)对IBS-C的病因病机的认识和常用的有效的治疗方法, 为进一步研究TCM对IBS-C的作用提供一定的参考.

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

关键词: 便秘型肠易激综合征; 病因病机; 中医治疗

核心提要: 本文阐述了中医对便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)的病因病机的认识和中医治疗方法在IBS-C治疗中的重要价值.此外, 5-HT代谢异常等因素在IBS-C发病过程中的重要作用越来越被广泛重视, 或可将基于5-HT信号系统的诊疗方法与其他治疗方式相结合更加深入地研究IBS-C.

文献来源: 孟杨杨, 王恩康, 王殷妹, 冯雅, 杭露, 袁建业. 便秘型肠易激综合征的中医研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 892-896

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/892.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.892>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属于慢性肠功能紊乱性疾病的一种, 临床表现主要为反复发作的腹痛、腹胀或腹部不适, 并伴有排便频率、排便性状或排便习惯改变等, 同时无明显形态学和生化学异常改变^[1]. 根据患者的粪便性状, 可分为腹泻型、便秘型、混合型和不定型四种亚型. 我国普通人群的IBS的患病率为5%, 但仅有25%的患者到医院就诊, 女性IBS患病率略高于男性, 而且女性患者更倾向于罹患便秘型IBS(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)^[2]. IBS-C作为IBS的一个重要亚型, 严重降低了患者的生活质量, 影响了患者正常的学习和工作. 其病因病机至今尚未研究清楚, 目前主要认为与内脏超敏反应、胃肠动力紊乱、脑肠轴改变、肠通透性的异常、微生物群改变、胆汁酸代谢异常、免疫失调、遗传因素等都有一定的关系^[3,4]. 目前对于IBS-C的治疗主要集中在症状上, 而不是根治性治疗, 疗效有限. 西医对于IBS-C的治疗方法主要有非药物治疗和药物治疗两种, 其中非药物治疗主要包括饮食结构的改变、运动的加强、睡眠的改善、以及压力的合理释放等, 药物治疗主要是肠道平滑肌解痉剂、渗透型泻剂、促分泌剂、膳食纤维、益生菌、抗抑郁药等, 但治疗效果并非尽如人意^[2,5]. 中医对IBS-C有着独特的认识, 辨证论治更加贴合现代医学提倡的个体化治疗方案. 本文将简要介绍近几年文献报道中常见的中医针对IBS-C病因病机的认识 and 治疗方法.

1 IBS-C的病因病机

中医古籍中没有“肠易激综合征”这一病名, 根据相关的临床症状, 可以将IBS-C归于中医的“肠郁”、“便秘”、“腹痛”、“脾约”、“郁证”等疾病的范畴^[6,7]. 本病的病因无外乎外邪侵袭、饮食不节、情志失调、禀赋不足及久病脏腑虚弱等, 病位在大肠, 涉及

肝、脾(胃)、肾等脏腑, 与肺、心亦有一定的关系, 尤其与肝脾关系最为密切, 同时与气、血、津液的输布和运行相关^[6,8-10].

中医认为人体是以五脏为中心的有机整体, IBS-C的发生与五脏的气血阴阳密切相关. 《素问·玉机真脏论》言:“五脏相通, 移皆有次, 五脏有病, 则各传其所胜”告诉我们人体五脏功能相生互制的道理. 《素问·五脏别论》提到“魄门亦为五脏使, 水谷不得久藏”说明肛门的排泄功能与五脏整体功能相关. 《诸病源候论·大便病诸候》有云:“大便难者, 由五脏不调, 阴阳偏有虚实”进一步说明了便秘的发生由五脏功能失调引起. 脾胃居于中焦, 一升一降, 纳运相得, 升清降浊有序, 大肠方能得以运化; 肝主疏泄, 调畅气机, 气机调达则大便排泄有度; 肾为水脏, 主司二便, 肾精充沛则二便无恙; 肺乃华盖, 主通调水道, 若雾露之溉, 将津液布散全身, 大肠得津液濡养则排便正常; 心主血脉, 肠道气血正常运行则大便通畅. 五脏相通理论正是中医整体观念的体现, IBS-C病位虽在大肠, 但与五脏功能密切相关, 排便功能依赖于五脏相互配合^[9]. 肝脾两脏生理互补, 病理相及, 关系紧密, 共同调节人体的生理功能. 如唐宗海在《血证论·脏腑病机论》中所言:“木之性主于疏泄, 食气入胃, 全赖肝木之气以疏泄之, 而水谷乃化.” 既肝脾在生理上相互为用, 肝的疏泄功能正常发挥依赖于脾的濡养, 而脾的运化功能亦离不开肝气的疏泄. 《难经》曰:“肝病当传之于脾, 故先实其脾气.” 《伤寒杂病论》亦有:“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾.” 说明肝脾在病理上亦相互累及. 现代医家邓铁涛、蔡光先等亦总结了肝脾相关理论, 主要集中于: (1)气血生化; (2)气血运行; (3)水液代谢三个方面, 为阐释IBS-C的病因病机提供了一定的思路^[11]. IBS-C发病初期, 多为肝气郁结, 失于疏泄, 继而肝气乘脾或禀赋不足, 脾胃素虚, 出现脾失健运. 《金匱要略浅注补正》中有云:“肝主疏泄大便, 肝气既逆, 则不疏泄, 故大便难.” 《素灵微蕴》亦述:“饮食消腐, 其权在脾; 粪溺疏泄, 其权在肝.” 因此, 肝脾功能失司, 大便则难以维持正常. 肝郁脾虚日久, 肾阳受累, 最终导致IBS-C的病机转归由实转虚, 虚实夹杂, 病程迁延难愈, 形成水湿、湿热、痰瘀、食积等病理产物, 阻滞气机, 导致肠道功能紊乱, 肠腑传导失司则便秘难愈^[10,12].

现代研究认为中枢神经系统和肠道中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号通路的改变可能在IBS的病理生理学中起着核心作用. 5-HT是脑-肠轴中的重要神经递质, 通过与其受体结合, 发挥调节消化系统的感觉、运动和分泌功能^[13]. 研究发现5-HT的合成、释放及其相应受体的变化参与了IBS-C的病理生理过程^[14,15].

5-HT代谢异常所致的情志抑郁、肠道动力紊乱等也与IBS-C中医理论中的肝郁脾虚的症状表现不谋而合。

罗莎^[16]等人使用疏香灸治疗IBS-C患者,发现治疗后患者血清5-HT、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平均明显降低,说明疏香灸可能是通过抑制5-HT信号通路的传导发挥其治疗作用的。高鸿智^[17]、陈芳^[18]、谷诺诺^[19]和孙建梅^[20]等人分别使用不同的中药方治疗IBS-C大鼠,发现这些中药方可能是通过改善IBS-C大鼠体内5-HT、生长抑素(somatostatin, SS)、P物质(substance P, SP)、VIP以及5-HT₃受体等物质的含量,从而改善肠道敏感性和调节肠道运动、分泌等功能来发挥治疗作用的。

2 IBS-C的中医治疗

2.1 IBS-C的中医辨证口服中药治疗 2017年,中华中医药学会对IBS-C的不同证候分型进行了梳理、归纳和总结,将IBS-C明确分为以下5个证型:肝郁气滞证、胃肠积热证、阴虚肠燥证、脾肾阳虚证和肺脾气虚证。并将四磨汤《症因脉治》作为肝郁气滞证治疗的主方,将麻子仁丸《伤寒论》作为胃肠积热证治疗的主方,将增液汤《温病条辨》作为阴虚肠燥证治疗的主方,将济川煎《景岳全书》作为脾肾阳虚证治疗的主方,将黄芪汤《金匱翼》作为肺脾气虚证治疗的主方^[10]。临床实践中以这些治疗主方为基础,随症加减。由于临床上本病各个证型常常相互兼夹,所以对于此病的治疗,并不仅仅拘泥于上述证型对应的中医经典方。在临床实践中,有许多医家在此基础上继承创新制成有效的经验方来治疗本病。

2.1.1 中医经典方及化裁治疗:郑和平^[21]等人使用逍遥散联合四磨汤加减内服治疗IBS-C,发现可显著改善IBS-C症状,同时还能减轻不良情绪,提高患者生活质量,并能调节多种脑肠肽因子,改善脑-肠轴紊乱情况,有较好的临床疗效与安全性。简丽妹^[22]等人对以四磨汤为基础方治疗IBS-C的多个研究进行了Meta分析,结果表明四磨汤与其它药物联合使用有较好的治疗效果。朱明群^[23]、张骞^[24]等人在两个独立开展的研究中使用麻子仁丸加减治疗IBS-C,结果显示麻子仁丸组有效率分别为93.9%和92.5%;而对照组的有效率分别为84.8%和75.0%,两个研究都对麻子仁丸治疗IBS-C的疗效进行了肯定。黄礼^[25]等人研究了麻子仁增液汤治疗IBS-C的临床效果,发现可改善患者临床症状,调节机体肠道菌群,有效提高生命质量。黄义冬^[26]使用自拟黄芪汤治疗IBS-C,发现其具有辅助治疗作用,还有助于增强临床疗效,改善临床症状。

2.1.2 临床经验方治疗:黄娟^[27]自拟疏肝理气导滞汤(药

物组成:柴胡20 g,白芍15 g,合欢花15 g,香附10 g,木香5 g,郁金10 g,乌药10 g,大黄10 g,枳实10 g,甘草9 g)配合西药治疗IBS-C可有效提高临床疗效,明显减轻患者的临床症状,提高患者的生活质量。翟新影^[28]等人观察了自拟悦肠汤(柴胡、炒枳实、木香各12 g,白术、白芍各10 g,姜半夏9 g,玫瑰花、姜厚朴、陈皮、大黄、甘草各6g,兼脾气虚弱者,加黄芪、党参各10 g,兼阴液不足,加生地、麦冬、玄参各10 g)治疗的43例IBS-C患者,发现本方不仅能改善临床症状,提高生活质量,并具有降低复发率的优点。杨倩^[29]以“浊毒理论”为指导创制麻枳降浊方(药物组成:枳实6 g,火麻仁10 g,女贞子10 g,墨旱莲10 g)治疗IBS-C,每获良效。田耀洲^[30]用自拟方运脾柔肝方(药物组成:生白术30 g,白茯苓10 g,党参10 g,黄芪10 g,当归10 g,白芍10 g,决明子15 g,莱菔子15 g,枳实10 g,厚朴10 g,生甘草6 g)治疗IBS-C,发现运脾柔肝方更能改善患者的烦躁易怒、暖气呃逆等相关临床症状。熊娜^[31]等人在研究中观察了自拟方八味汤治疗IBS-C的临床疗效,将八味汤(药物组成:太子参15 g,麦冬10 g,生地20 g,熟地黄5 g,厚朴10 g,枳实10 g,火麻仁30 g,杏仁10 g)治疗组与西药对照组比较,发现八味汤治疗组总有效率为90.5%,明显高于对照组的76.6%。

2.2 IBS-C的中医外治法 中医对于IBS-C的治疗方法多种多样,除了上述在辨证基础上用中药治疗的方法外,还有针灸、穴位贴敷、耳穴贴压、穴位埋线、心理疗法等外治法。吕智豪^[32]等人运用循证医学的方法评价了中医外治法治疗IBS-C的临床疗效,发现中医外治法治疗IBS-C疗效可能优于常规西药,且安全性较高,不良反应少。薛宇晗等人^[33]分析了治疗IBS-C的针灸处方,发现高频穴位有天枢、足三里、上巨虚、大肠俞、中脘等,针灸治疗遵循以循经取穴为主、辨证取穴为辅的原则,且具有特定穴治疗这一特点。陈春华^[34]观察了朱璉针法配合疏香灸、中医五音疗法治疗IBS-C,发现可有效提高患者的临床治疗效果,改善临床症状,缓解负性情绪。刘宇聪^[35]等人探究了疏肝行气方脐敷治疗IBS-C,与乳果糖治疗组和四磨汤口服液治疗组进行对比,发现疏肝行气方脐敷治疗能够有效改善患者症状,同时能提高治疗效果并改善患者生活质量。徐欢^[36]等人运用穴位埋线配合耳穴贴压治疗IBS-C,穴位埋线的取穴为:大肠俞、天枢、上巨虚;耳穴贴压的取穴为:大肠、小肠、脾、交感和内分泌。与使用西药枸橼酸莫沙必利胶囊的疗法进行对比,结果显示穴位埋线配合耳穴贴压法可有效改善患者的便秘相关症状。刘菲^[37]使用耳穴贴压加穴位贴敷治疗IBS-C,即在对照组的基础上使用耳穴贴压加穴位贴敷,耳穴贴压取穴为:胃、大肠、小肠、直

肠、脾、肺、肾、交感、三焦; 穴位贴敷是应用枳实、厚朴、大黄、芒硝等药物制成敷贴, 并将其贴于天枢(双)、神阙两穴位处, 研究结果显示治疗组总有效率为90.5%, 而单纯口服马来酸曲美布汀的对照组的有效率只有76.2%。于姣^[38]等人运用中药灌肠(灌肠方组成: 白及、炒白芍各10 g, 木瓜、红藤、地榆炭、延胡索各12 g, 败酱草、生山药、槐米各15 g)来治疗IBS-C, 研究中对照组患者给予乳果糖口服液, 实验组在给予乳果糖口服液的基础上再给予中药灌肠, 结果发现给予中药灌肠组的治疗总有效率为91.4%, 与仅给予乳果糖口服液的对照组的有效率77.1%相比, 明显较高。

2.3 中西医结合治疗 中西医结合治疗往往能取得显著疗效。谢晓铿^[39]等人在研究中, 将西药与西药加增液汤的对IBS-C的治疗效果进行了比较, 结果发现西药加增液汤的总有效率为96.00%, 单用西药组的总有效率为76.00%, 西药联合增液汤治疗IBS-C中医证属阴津亏虚型的临床疗效较优, 且具有复发率低的优点。窦欣^[40]等人使用马来酸曲美布汀片联合耳穴贴压、六磨汤治疗IBS-C, 发现与单用马来酸曲美布汀片相比, 联合治疗可显著提高治疗效果, 并有效调节胃肠功能, 促进排便, 还具有良好的安全性。许桦尹^[41]等人在莫沙必利的基础上联合耳穴贴压治疗IBS-C, 发现与单用莫沙必利相比, 联合组不仅能纠正肠道菌群紊乱, 而且能调节脑肠肽的分泌, 加快肠道传输功能的恢复。王志强^[42]等人研究了补中益气汤联合乳果糖治疗IBS-C, 发现两者联合组和单用乳果糖的对照组的总有效率分别为97.78%(44/45)和82.22%(37/45), 说明两者联合治疗效果更好, 同时还发现了联合使用可较大幅度改善患者血液中生长抑素、5-羟色胺、P物质和神经肽水平。鞠中斌^[43]在用复方聚乙二醇电解质散的基础上加用气滞胃痛颗粒治疗IBS-C, 发现二者联合使用不仅能改善患者的腹痛、腹胀、排便次数和粪便性状, 还可以改善患者胃肠道功能, 止痛镇静。王雪娇^[44]等人分别使用双歧杆菌、大柴胡汤加减以及两者联合治疗IBS-C, 发现联合组的治疗效果优于单用双歧杆菌或大柴胡汤。

3 结论

综上所述, 中医学对于IBS-C病因病机的认识和治疗手段取得了一定的进步, 中医药治疗具有治疗效果良好、复发率低、无明显不良反应的特点。但研究中也存在一些问题, 如实验设计不够严谨、样本量不够大、评价指标不够规范等。相信随着研究方法的逐渐完善, 中医辨证施治的独特优势将会进一步得到展现。当然中西医结合治疗方法的多样性也为我们提供了更多的选择, 在今后的临床实践中, 我们医务工作者需要结合实际情

况, 以解决患者病痛为根本目的, 综合考虑制定出最适合每一位IBS-C患者的治疗方案。此外, 随着人们对“脑-肠轴”概念认识的进一步深入, 5-HT代谢异常等因素在IBS-C发病过程中的重要作用越来越被广泛重视, 但是相关的研究尚不完善, 仍需增强相关内容的研究, 或可将基于5-HT信号系统的诊疗方法与调节肠道菌群、心理治疗、改善生活方式等其他治疗方式相结合, 从而更加深入地研究IBS-C的病理机制和治疗手段。期待更多、更优的治疗IBS-C的方法和药物被研发出来。

4 参考文献

- 1 赵兴然, 芦永福. 罗马IV标准在便秘型肠易激综合征的制定及肠易激综合征的治疗研究进展. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 10879-10880 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.55.147]
- 2 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. 中华消化杂志 2020; 40: 803-818
- 3 Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, Aziz I, Farmer AD, Eugenicos MP, Moss-Morris R, Yiannakou Y, Ford AC. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021; 70: 1214-1240 [PMID: 33903147 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324598]
- 4 Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133-146 [PMID: 28404070 DOI: 10.1016/s2468-1253(16)30023-1]
- 5 Mousavi T, Nikfar S, Abdollahi M. An update on efficacy and safety considerations for the latest drugs used to treat irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020; 16: 583-604 [PMID: 32380874 DOI: 10.1080/17425255.2020.1767067]
- 6 张杨蓉, 陈一斌. 中医药治疗便秘型肠易激综合征研究进展. 中国医药导刊 2021; 23: 565-568
- 7 张旭, 胡妍, 肖婷, 韩树堂. 韩树堂治疗便秘型肠易激综合征经验. 亚太传统医药 2021; 17: 126-128
- 8 王延秋, 杜晓泉. 基于三焦理论探讨香苏饮加减治疗便秘型肠易激综合征. 亚太传统医药 2020; 16: 98-100
- 9 许静茹, 王雨鸽, 赵倩文, 王俞桦, 孙建慧, 刘阳, 刘启泉. 从五脏相通理论辨治便秘型肠易激综合征. 山东中医杂志 2022; 41: 613-615+625 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.06.006]
- 10 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017). 中医杂志 2017; 58: 1614-1620 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.18.024]
- 11 周铂凡, 梁嘉品, 罗湛滨, 陈兴元. 从“肝脾相关”理论论治便秘型肠易激综合征. 中国民间疗法 2022; 30: 20-22 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2022.0207]
- 12 彭志允, 陈利国. 从肝脾论治便秘型肠易激综合征. 四川中医 2007; 23-24
- 13 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
- 14 Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, Issa B, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology* 2013; 145: 749-57; quiz e13-4 [PMID: 23872499 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.014]
- 15 Fukudo S, Nakamura M, Hamatani T, Kazumori K, Miwa H. Efficacy and Safety of 5-HT₄ Receptor Agonist Miansapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 538-546.e8 [PMID: 32184185 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.019]
- 16 罗莎, 唐少波, 毛燕宁, 莫与琳, 方誉. 基于5-HT探讨疏香灸治疗肝

- 郁气滞便秘型肠易激综合征的机制. 中医药学报 2020; 48: 48-51 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.200143]
- 17 高鸿智, 杨勇军, 刘仕鸿, 王登伟, 雷娜. 中药治疗便秘型肠易激综合征SD大鼠的实验研究. 湖南中医杂志 2021; 37: 161-165 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.04.058]
- 18 陈芳, 施琳琳, 王峻, 詹程, 刘敏, 陶丽媛, 陈冻仔. 理气通便合剂对便秘型肠易激综合征模型大鼠结肠、下丘脑组织5-HT、VIP的影响. 浙江中西医结合杂志 2021; 31: 107-110
- 19 谷诺诺, 赵润元, 王凯星, 赵丹阳, 杜朋丽, 白亚楠, 梁亚飞, 王辉, 杨倩. 通腑降浊方对IBS-C大鼠结肠组织5-HT及其受体的调控作用. 广州中医药大学学报 2018; 35: 301-306 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.02.020]
- 20 孙建梅, 顾立梅, 李慧, 华秋雯, 田耀洲. 运脾柔肝方对便秘型肠易激综合征大鼠5-HT、VIP及SP影响的实验研究. 南京中医药大学学报 2017; 33: 524-528 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0524]
- 21 郑和平, 张智彬, 魏先鹏, 唐学贵. 逍遥散合四磨汤加减对便秘型肠易激综合征肝郁气滞证脑-肠轴的影响. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 53-58 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20200831]
- 22 简丽妹, 周俊亮, 陈奕江, 黄允成. 四磨汤为基础治疗便秘型肠易激综合征的Meta分析. 中国医药导报 2018; 24: 87-91 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2018.06.029]
- 23 朱明群. 麻子仁丸加减治疗便秘型肠易激综合征疗效观察. 大家健康(学术版) 2016; 10: 38-39
- 24 张骞, 吴晓晶, 杨学信. 麻子仁丸加减治疗便秘型肠易激综合征40例观察. 实用中医药杂志 2012; 28: 996-997
- 25 黄礼, 韦伟, 刘英莲. 麻子仁增液汤对便秘型肠易激综合征患者的临床研究. 世界中医药 2021; 16: 289-293
- 26 黄义冬. 自拟黄芪汤辅助治疗便秘型肠易激综合征(肺脾气虚证)疗效. 实用中西医结合临床 2019; 19: 67-69 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2019.07.033]
- 27 黄娟. 疏肝理气导滞汤治疗便秘型肠易激综合征的临床观察. 中国中医药科技 2020; 27: 147-148
- 28 翟新影, 刘冬, 王文锐. 悦肠汤治疗便秘型肠易激综合征43例临床观察. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 156 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.20.072]
- 29 杜朋丽, 赵丹阳, 谷诺诺, 杨倩. 杨倩运用麻枳降浊方治疗便秘型肠易激综合征经验. 山东中医杂志 2018; 37: 132-134 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2018.02.014]
- 30 李慧, 田耀洲, 夏军权. “运脾柔肝方”治疗便秘型肠易激综合征63例临床研究. 江苏中医药 2017; 49: 30-32
- 31 熊娜, 王彬, 闫冬, 周晓渝, 金治安, 陈杰. 八味汤治疗便秘型肠易激综合征的疗效观察. 西南国防医药 2017; 27: 387-389
- 32 吕智豪, 梁裕琪, 李慧璇, 覃景春, 洗柏青, 郭昌, 刘华熙, 文彬, 胡丰良. 中医外治法治疗便秘型肠易激综合征的Meta分析及试验序贯分析. 天津中医药 2019; 36: 980-987
- 33 薛宇晗, 毕宇峰, 万鹏, 孙慧, 谢思睿, 纪昌春. 针灸治疗便秘型肠易激综合征的取穴规律研究. 实用临床医药杂志 2022; 26: 88-92+97
- 34 陈春华. 朱链针法配合疏香灸、中医五音疗法治疗便秘型肠易激综合征临床研究. 山东中医杂志 2022; 41: 298-302 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.03.010]
- 35 刘宇聪, 梁景露. 疏肝行气方脐敷治疗便秘型肠易激综合征的临床效果及对生活质量的影响. 中国医学创新 2022; 19: 64-68
- 36 徐欢, 丁德光. 穴位埋线配合耳穴贴压治疗便秘型肠易激综合征疗效观察. 湖北中医杂志 2018; 40: 35-36
- 37 刘菲. 耳穴贴压加穴位贴敷治疗便秘型肠易激综合征42例疗效观察和护理体会. 湖南中医杂志 2018; 34: 126-127 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.063]
- 38 于姣, 祁海燕, 张蕾. 中药灌肠对便秘型肠易激综合征患者的临床疗效及NLR的影响. 中国微生态学杂志 2018; 30: 807-809+817 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201807014]
- 39 谢晓铿, 梁谷, 农加建. 加用增液汤治疗肠易激综合征阴津亏虚型便秘疗效观察. 广西中医药 2013; 36: 22-23
- 40 窦欣, 杜梦斐, 潘婧. 马来酸曲美布汀片联合耳穴贴压、六磨汤治疗便秘型肠易激综合征的临床观察. 中国民间疗法 2020; 28: 72-74 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2020.1833]
- 41 许炉尹, 洪雅, 汪利君, 蒋聿璞, 徐婷婷. 耳穴贴压联合莫沙必利对便秘型肠易激综合征患者肠道菌群及脑肠肽的影响. 中国微生态学杂志 2021; 33: 708-711 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202106019]
- 42 王志强, 鹿猛. 补中益气汤联合乳果糖治疗便秘型肠易激综合征45例. 湖南中医杂志 2020; 36: 59-61 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.05.024]
- 43 鞠中斌. 气滞胃痛颗粒联合聚乙二醇电解质散治疗便秘型肠易激综合征疗效观察. 临床医药实践 2020; 29: 264-267 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2020.04.008]
- 44 王雪娇, 吴桐, 房莉, 张倩, 齐灵芝. 大柴胡汤与双歧杆菌治疗便秘型肠易激综合征. 长春中医药大学学报 2019; 35: 67-69 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2019.01.021]

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.

结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗

张津玮, 黄孙桦, 秦建民

张津玮, 黄孙桦, 秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

张津玮, 主治医师, 研究方向为消化系统恶性肿瘤复发转移机制与防治。

作者贡献分布: 本综述由张津玮、黄孙桦、秦建民完成; 秦建民审校。

通讯作者: 秦建民, 主任医师, 教授, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科。Jianminqin68@hotmail.com

收稿日期: 2022-08-15

修回日期: 2022-09-21

接受日期: 2022-10-19

在线出版日期: 2022-10-28

Clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for liver metastases from colorectal cancer

Jin-Wei Zhang, Sun-Hua Huang, Jian-Min Qin

Jin-Wei Zhang, Sun-Hua Huang, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin68@hotmail.com

Received: 2022-08-15

Revised: 2022-09-21

Accepted: 2022-10-19

Published online: 2022-10-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system in clinical practice. Due to the anatomical characteristics of the colorectum itself, colorectal cancer is prone to liver metastasis. Approximately 15%-25% of colorectal cancer cases are complicated with liver metastasis at diagnosis, 15%-25% are complicated with

liver metastasis after radical resection of colorectal cancer, and 80%-90% with liver metastasis cannot undergo radical resection initially. The 5-year survival rate is less than 5%, and liver metastasis is the main cause of death in patients with colorectal cancer. In recent years, with the clinical application of effective chemotherapy and molecular targeted drugs, as well as the rapid development of surgical techniques, an individualized safe, efficient, fast, treatment plan can be formulated according to patients' age, primary colorectal tumor location, degree of differentiation, Ras and B-Raf gene status, tumor size, number and distribution of metastases in the liver. By shrinking the tumor volume in the liver and increasing the residual liver volume, liver metastatic tumors can undergo surgical resection or disease-free status can be achieved in patients with liver metastasis. As a result, patients with colorectal liver metastases can achieve a 5-year survival rate of 30%-57%, which greatly improves the prognosis after operation. According to the postoperative adverse factors, individualized preventive measures are worked out to reduce the impact of adverse factors and improve the prognosis of patients with colorectal liver metastases. In this paper, we systematically discuss the clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for unresectable colorectal cancer liver metastases by reviewing the relevant domestic and foreign literature, so as to provide a theoretical reference for the selection of clinical treatment and program for patients with unresectable colorectal cancer liver metastases.

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

Key Words: Colorectal carcinoma; Liver metastasis; Conversion therapy; Clinical strategy; Surgery

Citation: Zhang JW, Huang SH, Qin JM. Clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for liver metastases from colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(20): 897-913
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/897.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.897>

摘要

结直肠癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一, 由于结直肠自身解剖特点, 结直肠癌极易发生肝转移, 15%-25%结直肠癌在确诊时合并肝转移, 15%-25%在结直肠肿瘤根治术后发生肝转移, 80%-90%肝转移肿瘤初始无法进行根治术, 5年生存率低于5%, 肝转移成为结直肠癌患者主要致死原因。近年来随着高效化疗和分子靶向药物在临床应用, 以及外科技术的飞跃发展, 依据患者年龄、原发结直肠肿瘤部位和分化程度、Ras和Braf基因状态、肝转移肿瘤大小、数目和分布等因素, 制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 通过缩小肝转移肿瘤体积、增加剩余肝脏体积等转化治疗, 使初始不可手术切除的肝转移肿瘤获得手术切除或患者达到无证据疾病状态, 5年生存率可达30%-57%, 极大提高了结直肠癌肝转移患者生存期。针对影响结直肠癌肝转移患者术后不利的预后因素, 制定个体化的预防措施, 降低不利因素的影响, 改善结直肠癌肝转移患者预后。本文结合国内外相关文献较为系统地论述初始不可切除的结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗, 为初始不可切除的结直肠癌肝转移患者临床治疗与方案的选择提供理论参考。

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

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 转化治疗; 临床策略; 外科

核心提要: 依据患者年龄、原发结直肠肿瘤部位和分化程度、Ras和Braf基因状态、肝转移肿瘤大小、数目和分布等因素, 制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 使初始不可手术切除的肝转移肿瘤获得手术切除, 提高结直肠癌肝转移患者生存期。制定个体化的预防措施, 降低术后不利因素的影响, 改善结直肠癌肝转移患者预后。

文献来源: 张津玮, 黄孙桦, 秦建民. 结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 897-913

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/897.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.897>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)全球发病率第3位、死亡率第2位^[1], 由于结直肠自身解剖特点, CRC极易发生肝转移, 15%-25% CRC在确诊时合并肝转移, 15%-25%在CRC根治术后发生肝转移, 80%-90%肝转移肿瘤由于肝转移肿瘤数目多、体积大、累及多个肝段、广泛肝外转移初始无法进行根治术, 5年生存率低于5%, 60%-71%死于肝转移, 成为CRC患者的主要致死原因, 仅10%-

20%结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)患者确诊时接受肝转移灶根治性切除, 通过转化治疗可使10%-30%初始不可切除CRLM患者转化为可切除^[2,3]。经过全身化疗后22.5%-51.9% CRLM患者符合肝脏肿瘤局部治疗条件, 达到无疾病状态(no evidence of disease, NED)^[4,5]。与单纯全身化疗相比, 化疗联合肝肿瘤局部治疗5年生存率由9%提高到32%^[6]。因此对于初始不可切除的CRLM患者, 转化治疗后再进行肝脏肿瘤局部治疗显著改善患者预后, CRLM不同于原发性肝癌, 有其自身的临床特点, 且随着化疗、分子靶向药物发展和外科技术进步, 肝转移肿瘤数目、大小及切缘已不再是判定能否肝切除的绝对因素, 肝切除标准已扩大到肝容量或肝功能储备适当的CRLM患者, 本文结合相关文献探讨CRLM转化治疗的临床策略与手术治疗。

1 临床特点

我国CRC男性多见, 男性CRC发病率在全身恶性肿瘤中第五位, 女性第四位, 男性和女性CRC死亡率均位于第五位, 直肠癌较结肠癌多见, 右半结肠癌比例呈上升趋势^[7,8]。仅20% CRLM适合手术切除, 外科切除术后5年生存率为14%-40%^[9-11]。可切除CRLM患者中位总生存(overall survival, OS)为50 mo, 1、3和5年OS分别为91%、63%和45%, 不可切除CRLM患者中位OS为12 mo, 1、3和5年OS分别为51%、8%和3%^[12]。右侧结肠癌患者中低分化腺癌或粘液癌、远端淋巴结累及、组织学静脉侵犯的比例明显高于左侧结肠癌患者, 右侧结肠癌CRLM转化率低于左侧结肠癌, 与左侧结肠癌相比, 右侧结肠癌CRLM肝切除术后肝复发的倾向更强^[13,14]。左侧原发结肠癌CRLM转化R0/R1肝切除率显著高于右侧原发结肠癌 (75.0% vs 30.0%, $P<0.05$), 原发结肠肿瘤部位影响CRLM转化肝切除^[15]。低分化原发结直肠癌肝转移患者的死亡风险是高分化、中分化患者的2.86倍, 肝转移瘤类型为H2、H3的CRLM患者死亡风险分别是肝转移瘤类型为H1者的1.86倍、2.14倍^[16]。未接受治疗的CRLM患者中位OS仅为6.9 mo, 不可切除的CRLM患者5年生存率<5%, 如果肝转移肿瘤完全切除或患者达到NED状态, 中位OS为35 mo, 5年生存率可达30%-57%^[17,18]。因此通过化疗、局部治疗等措施使初始不可切除CRLM转化为可切除治疗是提高CRLM患者长期生存的关键。

2 转化治疗

由于大多数CRLM发现时病期较晚, 存在^[2]: (1)不可能对所有肝转移肿瘤完整切除; (2)切除后估计残肝体积<30%; (3)肿瘤浸润全部肝静脉、双侧肝动脉或双侧门

静脉分支. 这些因素导致无法手术根治性切除, 需要通过化疗联合分子靶向药物、肝动脉灌注介入治疗、局部消融、门静脉栓塞/结扎、分期肝切除等措施进行转化治疗, 使初始不可切除但具有潜在可切除性的CRLM患者获得手术切除, 通过转化治疗可使10%-30%初始不可切除CRLM患者转化为可切除. CRLM转化治疗目的是通过转化治疗使CRLM患者获得最佳反应率, 提高可切除率和患者总生存率, 治疗方案的有效率与转移肿瘤的切除率呈正相关, 有效率越高, 切除率就越高^[19]. 转化治疗应选择有效性强、达到可切除速度快、安全性高、不良反应可耐受和患者生存获益大的方案. 因此转化治疗方案应遵循个体化原则, 依据患者年龄、肿瘤分期、免疫状况、基因检测结果, 以及患者经济情况等综合考虑, 选择高效率和安全性高的治疗方案, 将初始不可切除的CRLM转化为可切除, 是转化治疗的终极目标.

2.1 影响转化治疗因素 肝脏脂肪变性(hepatic steatosis, HS)改变了肝脏微环境成分, 降低肝实质血管生成活性, 减少肿瘤相关的成纤维细胞数量, 为转移癌细胞的生存和增殖提供一个不适宜的环境^[20,21]. 与非HS患者相比, 存在HS的CRLM患者接受转化治疗客观反应率(36.3% vs 23.8%)和肝切除术率高(30.2% vs 18.5%), 中位无进展生存期(8.9 mo vs 5.9 mo)和3年OS(59% vs 41%)均优于非HS患者, HS可作为CRLM患者转化效率的有效预测因素^[22]. 在初始不可切除的CRLM转化治疗中, 低肿瘤负荷评分(tumor burden score, TBS)的转化率是高TBS的3倍(57.3% vs 19.0%, $P<0.001$), 高TBS、一线治疗反应差(stable disease, SD、progressive disease, PD)、缺乏分子靶向药物治疗是转化治疗失败的3个独立危险因素^[23]. 肝转移肿瘤 ≥ 10 的CRLM患者转化率低于 <10 肿瘤(43.4% vs 57.3%, $P<0.01$), 临床N分期为1-2期、 ≥ 8 个一线化疗疗程、RECIST评估为疾病稳定(SD)或疾病进展(PD)是预测转化治疗失败的独立因素^[24]. 原发左侧结肠肿瘤、无肝外转移、H1或H2级、分子靶向药物治疗与转化肝切除率密切相关($P<0.01$), 具有这些特征是初始不可切除CRLM患者转化治疗的候选者^[25]. 肝转移肿瘤数量是影响转化疗效的主要危险因素, 肝转移肿瘤数量、最大直径、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平、K-Ras/N-Ras、BRAF V600E突变状态、靶向药物使用是决定转化治疗后患者能否获得NED状态的危险因素, 肝转移肿瘤最大直径 <6 cm和肿瘤数目 ≤ 4 个是转化治疗成功相关的独立因素^[26]. 肝脏肿瘤双叶分布、基线CEA水平升高、肿瘤侵犯门静脉、转移瘤数目 >8 个、非FOLFOXIRI方案以及未使用靶向治疗是初始不可切除的CRLM患者转化治疗失败

的高危因素. 转移瘤数目 >8 个、门静脉侵犯是转化失败的独立危险因素, 转移瘤数量和门静脉侵犯情况是影响转化治疗成败的关键性因素, 肿瘤负荷是决定转化治疗成败的决定性因素, 存在门静脉侵犯的患者转化失败的风险是没有门静脉侵犯者的2.727倍^[27]. 因此, 对于初始不可切除的CRLM患者, 依据影响转化治疗的因素客观评估, 制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 通过缩小肿瘤或增大剩余肝脏体积, 提高肝转移肿瘤切除率.

2.2 缩小肿瘤体积 CRLM初始不可切除的主要原因之一是转移肿瘤多发、分布于肝脏左右叶, 或肿瘤巨大侵犯邻近大血管, 无法根治性切除, 利用化疗、联合分子靶向药物、免疫治疗等进行杀灭肿瘤细胞治疗, 短期内使肿瘤大小、数目减少, 达到缩小肿瘤体积目的, 提高肿瘤手术切除率.

2.2.1 化疗: 全身静脉化疗时, 抗癌药物主要随血流在全身静脉内大量分布, 而进入肝动脉的药物较少, 有效浓度较低, 疗效欠佳, 肿瘤组织中的化疗药物有效浓度越高, 其对癌细胞的活性抑制作用更强, 有利于其杀伤癌细胞, 疗效更显著^[28]. 仅采用常规全身化疗, 不可切除CRLM患者中位生存期为30 mo(17 mo-24 mo), 转化为肝肿瘤切除率为13%-38%^[29,30]. 细胞毒性抗癌药物(5-FU、奥沙利铂和伊立替康)应用于初始不可切除CRLM患者, 转化率为10%-60%^[31]. FOLFOX和FOLFIRI方案可使50%-60%患者肿瘤缩小, FOLFOX可使不可切除CRLM患者获得7%-51%肝切除率, FOLFIRI可获得9%-35%肝切除率. FOLFOXIRI使60%-70%患者肿瘤缩小, 手术R0切除率提高至36%, 5年无病生存率可达30%-40%^[32,33]. 单用化疗药物治疗初始不可切除CRLM, 转化为肝肿瘤切除效率较低, 目前多与分子靶向药物、肝动脉灌注、消融等局部治疗联合, 起到协同增效作用.

2.2.2 化疗联合分子靶向药物: 对于初始不可切除的CRLM患者, 依据患者身体状况、原发肿瘤部位、Ras和Braf基因状态, 选择合适的化疗联合分子靶向药物治疗方案, 标准化疗方案联合抗EGFR或抗VEGFR单抗显著提高潜在可切除CRLM患者的手术切除率. 抗EGFR单抗治疗仅在Ras野生型的CRLM患者中显示出更高的疗效, Ras基因状态是抗EGFR单抗治疗CRLM患者临床获益的潜在预测指标^[34]. Karapetis等^[35]应用mFOLFOX6或FOLFIRI化疗联合西妥昔单抗治疗初始不可切除的CRLM, 与单用化疗相比, 肝肿瘤R0切除率从7.4%提高到25.7%, 客观缓解率提高(57.1% vs 29.4%), 3年总生存明显改善(41% vs 18%)($P<0.05$). 应用FOLFOX6或FOLFIRI联合西妥昔单抗治疗初始不可切除的CRLM患者, K-Ras野生型肿瘤患者的缓解率高于K-Ras突变

型患者((70% vs 41%), 肝肿瘤切除率由治疗前的32%提高至化疗后的60%^[11]。FOLFOX或FOLFIRI联合帕尼单抗治疗K-Ras野生型不可切除CRLM患者, 肝肿瘤转化切除率分别为45%、59%^[36]。K-Ras野生型/突变型初始不可切除CRLM患者接受mFOLFOX6 联合西妥昔单抗/贝伐珠单抗治疗, K-Ras野生型CRLM肝肿瘤转化切除率为77.3%, K-Ras突变型为58.3%, K-Ras野生型/突变型初始不可切除CRLM患者R0肝切除率均为50%, 中位OS分别为74.3 mo、31.6 mo。接受R0/R1肝切除术的K-Ras野生型和突变型CRLM患者的中位OS(78.7 mo vs 63 mo)、无复发生存(recurrence free survival, RFS)(11.3 mo vs 8.5 mo)均无显著性差异($P>0.05$), 左侧原发结直肠癌CRLM转化为R0/R1肝切除率显著高于右侧原发结直肠癌 (75% vs 30%, $P<0.05$), 原发结肠肿瘤部位是转化肝切除的预测因子^[15]。RAS/BRAF/PIK3CA突变与CRLM较差的生物学特性和侵袭性转移有关, Shen等^[37]应用mFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗治疗初始不可切除的RAS/BRAF/PIK3CA突变CRLM, 36.3%转化为肝切除或联合局部消融, 达到根治性治疗; 与单用mFOLFOXIRI化疗相比, mFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗治疗的客观反应率[(objective response rate, ORR), 77.4% vs 60.0%]较高, 中位肿瘤反应深度[(depth of tumor response, DpR), 45.6% vs 34.9%]好, 中位无进展生存期(progression free survival, PFS)延长(12.6 mo vs 9.1 mo), 中位OS延长(42.6 mo vs 35.3 mo), 获得较好的NED状态(40.7% vs 30.8%), 表明mFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗为初始不可切除的RAS/BRAF/PIK3CA突变CRLM患者提供一种高效转化治疗方案。Hu等^[38]应用mFOLFOXIRI联合西妥昔单抗治疗初始不可切除的RAS/BRAF野生型CRLM, 与单用mFOLFOXIRI化疗相比, 55.2%转化为肝切除, 优于单纯化疗(29.4%), ORR(95.5% vs 76.5%)和NED率高(70.1% vs 41.2%), R0切除率从20.6%增加到35.8%, 通过转化治疗获得NED的CRLM患者具有较长OS, 表明mFOLFOXIRI联合西妥昔单抗是一种转化治疗初始不可切除的RAS/BRAF野生型CRLM选择方案。Zheng等^[39]回顾性分析发现, 与单独化疗相比, K-Ras野生型左侧结直肠癌CRLM患者化疗(mFOLFOX6或FOLFIRI)联合西妥昔单抗显著提高ORR(68.9% vs 30.6%)、PFS(12.1 mo vs 6.1 mo)和OS(不可评估 vs 23.1 mo), 肝切除转化率为(33.5% vs 10.8%, $P<0.01$)。与单独化疗相比, Ras野生型右侧结直肠癌CRLM患者化疗(mFOLFOX6或FOLFIRI)联合西妥昔单抗治疗ORR(56.8% vs 29.3%)、PFS(9.3 mo vs 5.1 mo)和OS(25.3 mo vs 16.8 mo, $P<0.05$), 而肝切除转化率(20.5% vs 9.8%)无显著性差异($P>0.05$)。表明肿瘤部位

不同化疗联合西妥昔单抗对CRLM疗效存在差异, 左侧结直肠癌CRLM肝切除转化率高于右侧结直肠癌CRLM, 右侧结直肠癌CRLM患者能从化疗联合西妥昔单抗治疗中获益, 但疗效不如左侧结直肠癌CRLM患者。Morine等^[40]分析发现, 与其他治疗方案(FOLFOX、XEROX、FOLFILI等)相比, FOLFOXIRI联合分子靶向药物(贝伐珠单抗或西妥昔单抗)治疗初始不可切除CRLM的转化率高(72.2% vs 37.5%), 显著缩短手术前的转化用药时间(中位疗程5.8 mo vs 14 mo), 肿瘤坏死率更高(84.4% vs 61.1%), FOLFOXIRI治疗3年生存率优于其他方案(83.1% vs 44.4%)。FOLFOXIRI联合分子靶向药物治疗初始不可切除CRLM, 尤其肝转移肿瘤最大直径×数目(maximum diameter × number, MDN)之积小于70, 提供更高的转化手术切除率和预后获益。Ma等^[41]分析发现初始不可切除的CRLM, 应用全身治疗(XELOX或FOLFIRI, 联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗)4-6个周期, 肝转移肿瘤最大直径<6 cm和转移肿瘤数目≤4个成功转化手术切除率为50%, 而肿瘤最大直径≥6 cm, 转化率为18.2%, 转移肿瘤数目>4个, 转化率为15%, 提示肝转移肿瘤最大直径<6 cm和转移肿瘤数目≤4个是转化治疗成功相关的独立因素。术前化疗疗程越多、化疗线数越多, 肝切除术后并发症越多, 预后越差, 因此选择高效化疗联合分子靶向药物方案, 缩短疗程, 尽早获得手术机会, 是提高CRLM转化疗效的重要原则。

2.2.3 化疗、分子靶向药物联合免疫: 利用患者自身的免疫系统来对抗癌细胞, 通过调节特异性免疫反应抑制或杀死肿瘤细胞, 打破免疫耐受, 增强机体对肿瘤的免疫排斥反应, 延缓肿瘤进展。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在肿瘤部位重新激活T细胞或抑制特异性T细胞的活化, 从而抑制肿瘤生长^[42]。Shi等^[43]研究发现程序性死亡分子配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)在结肠癌组织中表达率为44.8%, 癌旁组织中为11.4%, PD-L1 表达与肿瘤分期相关, 下调结肠癌细胞HCT-116中PD-L1表达, 显著抑制结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭, 提示PD-L1能够促使CRC发生远处转移。PD-L1在CRC原发灶肿瘤细胞中的阳性率为9.4%, 低于肝脏转移肿瘤细胞(15.6%), 表明PD-L1阳性率更高的结肠癌转移灶存在更强的免疫抑制效应, 其免疫微环境更适宜肿瘤细胞的生长与繁殖, 从而促进肿瘤细胞的肝转移; Ras基因突变与PD-L1阳性表达率正相关, Ras基因突变患者PD-L1阳性表达率明显高于Ras基因野生型患者, 预后较野生型差^[44,45]。PD-L1表达与CRLM肝转移瘤中CD4、CD8细胞密度呈正相关, PD-L1在肝转移灶中的表达高于原发结直肠肿瘤, 提示原发结直肠肿瘤与

肝转移肿瘤之间微环境有内在差异, PD-L1在原发结直肠癌和肝转移肿瘤间表达差异与肿瘤分化密切相关^[46]。程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂派姆单抗(pembrolizumab)在错配修复缺陷型(defect mismatch repair gene, dMMR)、微卫星不稳定性高(high microsatellite instability, MSI-H)表型的转移性CRC患者反应良好, 表达dMMR/MSI-H的CRC反应率为12%-15%, 而转移性CRC不存在表达dMMR/MSI-H反应率仅为4%^[47,48]。帕博利珠单抗或纳武利尤单抗(nivolumab)用于dMMR/MSI-H转移性CRC患者, ORR在30%-40%之间, DFS为50%^[49]。II期CheckMate 142临床试验评估了nivolumab联合或不联合伊匹木单抗(ipilimumab)治疗dMMR或MSI-H转移CRC, 结果显示单独应用时ORR、DFS分别为31%、69%, ipilimumab联合nivolumab时, ORR、DFS分别为41%和78%, 表明nivolumab联合ipilimumab治疗dMMR/MSI-H转移性CRC患者具有协同增效作用^[50]。因此MSI-H或dMMR的晚期CRC预后较差, 且对5-Fu化疗药物为基础的治疗耐药, 晚期结直肠癌患者PD-L1表达率与dMMR/MSI-H正相关, dMMR/MSI-H结直肠癌高度上调多种免疫检查点(PD-L1、PD-1等)表达, 下调机体对肿瘤的免疫攻击, 抑制免疫激活的肿瘤微环境, 降低以手术为主综合治疗对肝脏转移肿瘤中PD-L1阳性表达CRLM患者疗效, 影响患者生存^[51-53]。Stein等^[54]应用mFOLFOX6、西妥昔单抗联合PD-L1抑制剂阿维拉单抗(avelumab)治疗RAS/BRAF野生型转移性CRC患者(93%为MSS), ORR为79.5%, DFS为92.3%, 79.5%患者早期肿瘤收缩(early tumor shrinkage, ETS), 表明化疗、分子靶向药物联合免疫治疗在MSS的转移性CRC患者具有较好的疗效。PD-L1抑制剂阿特佐利珠单抗(atezolizumab)联合卡培他滨和贝伐珠单抗对于微卫星稳定型(microsatellite stability, MSS)和错配修复基因健全型(proficient mismatch repair, pMMR)的CRLM患者ORR为5.8%, 临床治疗获益较小^[55]。PD-1抑制剂对MSI-H/dMMR的转移性结直肠癌有显著且持久的疗效, 但对MSS/pMMR的CRLM患者治疗作用有限, 目前关于化疗、分子靶向药物联合免疫治疗在初始不可切除CRLM转化治疗的临床研究较少, 尤其针对MSI/MMR不同状态的CRLM患者, 三者之间如何联合应用使转化治疗有效率最大化, 相信随着国内外多中心临床研究的深入开展, 化疗、分子靶向药物联合免疫在不可切除CRLM转化治疗中具有潜在巨大的临床应用前景。

2.2.4 化疗联合肝动脉灌注或栓塞化疗: 由于直径>3 mm肝转移肿瘤血供95%来自肝动脉, 优先由肝动脉网络灌注, 而非肿瘤肝实质血供75%来自门静脉, 主要

由门静脉灌注, 局部动脉内给药绕过了肝脏第一关效应, 使肝脏转移瘤暴露于高浓度化疗药物中, 肿瘤组织化疗药物浓度是静脉给药的100-400倍, 提高肿瘤局部药物浓度和疗效, 减少全身药物副作用^[56,57]。肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)主要是增加肿瘤组织中药物浓度, 显著提高肿瘤对药物反应率, 与全身静脉药物灌注相比, 氟尿嘧啶脱氧核苷(FUDR)经肝动脉灌注第一次通过时被肝脏摄取超过95%, 导致肿瘤暴露增加100-300倍, 吡喃阿霉素为20倍, 5-FU为5-10倍, 顺铂为4-7倍, 丝裂霉素为6-8倍, 奥沙利铂为5倍, 阿霉素为2倍^[58]。Ammori等^[59]分析发现HAIC联合全身化疗治疗不可切除CRLM患者, 25%接受手术或局部消融治疗, 中位OS和5年OS分别为59 mo、47%, 显著优于未成功转化者(16 mo、6%, $P<0.01$), 提示HAIC联合全身化疗是治疗不可切除CRLM一种有效方法。Qiang等^[60]应用HAIC联合全身化疗治疗单用化疗失败的不可切除CRLM, 与单用全身化疗相比, 15%转化后行治愈性肝肿瘤切除, 疾病控制率(disease control rate, DCR)高(70% vs 34.8%), 中位OS延长(19.8 mo vs 9.0 mo), 表明HAIC联合全身化疗克服化疗耐药性, 提高对肝脏局部肿瘤控制和肝转移肿瘤切除率。Lévi等^[30]应用伊立替康、奥沙利铂和5-FU肝动脉灌注, 同时联合西妥昔单抗治疗不可切除CRLM, ORR为40.6%, DCR为84.4%, 29.7%转化为肝切除, 术后应用西妥昔单抗联合FOLFOXIRI治疗8个周期, 中位OS为35.2 mo, 中位PFS为15.7 mo, 4年生存率为37.4%。对于静脉用药效果不佳时, 应用肝动脉灌注FUDR联合全身奥沙利铂/伊立替康静脉化疗, 或肝动脉灌注奥沙利铂联合全身静脉应用5-FU和西妥昔单抗治疗不可切除CRLM, 分别获得92%、90%反应率, 47%、42%患者转化为R0肝切除^[61]。不可切除的K-Ras野生型CRLM患者在接受1-3线化疗时进展, 三联药物HAIC(氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康)联合静脉应用西妥昔单抗治疗, 反应率为40.6%, DCR为84.4%, 33.3%患者转化为肝肿瘤切除; 二线应用此治疗方案肝切除转化率为46.4%, 三线及以上应用时转化率为16.7%。能够完成二线治疗方案的不可切除CRLM患者中位OS明显长于接受三或四线治疗患者(31.8 mo vs 15.7 mo)^[30]。经动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE)将化疗药物和栓塞剂直接注入肿瘤滋养动脉, 不仅有效提高化疗药物在肿瘤组织的局部浓度, 减少抗癌药物在血液中与血浆蛋白结合的机会, 显著降低其在外周血液中的药物浓度, 减少全身毒副作用, 而且经动脉注入的化疗药物能再次进入体循环, 对全身的临床或亚临床转移灶起到杀灭作用, 通过静脉回流再次流入肿瘤部

位起到第2次化疗作用^[62]. 碘油对微血管具有堵塞作用及肿瘤细胞特殊的吸收滞留作用, 使化疗药物在肿瘤组织内的浓度达到正常肝组织内的100倍, 提高药物的疗效^[63]. Larsen等^[64]应用FOLFOX静脉化疗, 奥沙利铂肝动脉灌注给药, 可降解淀粉微球作为栓塞剂栓塞滋养动脉, K-ras野生型给予西妥昔单抗治疗不可切除的CRLM, 有效率为82%, 58%转化为肝切除, 中位OS和PFS分别为38.7 mo和12.9 mo. Cao等^[65]应用瑞戈非尼联合伊立替康DEB(100 μ m–300 μ m)-TACE治疗常规化疗治疗失败的不可切除CRLM, 与瑞戈非尼相比, 瑞戈非尼联合DEB-TACE治疗CRLM患者ORR(35.3% vs 7.1%)、DCR(76.5% vs 47.6%)、CEA转阴率(66.7% vs 28.6%)、PFS(7.6 mo vs 4.1 mo)和OS(15.7 mo vs 9.2 mo)均显著提高($P<0.001$), 瑞戈非尼联合DEB-TACE具有持续栓塞和化疗的优势, 抑制肿瘤进展, 延长CRLM患者生存期, 可以作为不可切除的CRLM患者三线或以上治疗方法. Martin等^[66]应用行伊立替康+可降解淀粉微球+丝裂霉素C的肝动脉化疗栓塞治疗不可切除的CRLM患者, 结果发现血液CEA、CA19-9分别降低至54.2%和45.1%, 33.3%患者病灶转化为可切除, 3年生存率为20%. Liu等^[67]回顾性分析不可切除的CRLM治疗发现, 与单用全身化疗相比, 全身化疗加TACE中位PFS延长(6.7 mo vs 3.8 mo), DCR高(67% vs 51%)($P<0.05$), 但不能延长中位OS(18.4 mo vs 14.8 mo), 总反应率(20% vs 22%)、肝切除术转化率(18% vs 16%)、术后患者PFS(11.8 mo vs 10.8 mo)均无显著差异($P>0.05$), 表明对于不可切除的CRLM, 全身化疗联合TACE是一种安全的二线治疗选择, 但对患者肝切除转化率和OS无显著影响. 全身化疗联合HAIC/TACE治疗是肿瘤负荷较大不能切除CRLM一种有效的治疗方法, 尤其静脉化疗效果不佳时具有较高的反应率和肿瘤转化切除率, 提高患者长期生存和潜在治愈性.

2.2.5 化疗联合放疗: 对于化疗治疗低反应率的CRLM患者, 可以联合应用局部放射治疗, 控制肿瘤生长, 缩小肿瘤体积, 利用放射性核素钇-90(yttrium-90, ⁹⁰Y)制备⁹⁰Y玻璃或树脂微球, 经肝动脉注入肿瘤组织内进行选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT), 微球因无法通过肿瘤的毛细血管床而聚集在肿瘤组织, ⁹⁰Y发射纯 β 射线, 局部电离辐射剂量高达100–150 Gy, 使瘤细胞内DNA严重受损产生强大的杀瘤效应, 因射程短, 在肝组织中的射程仅2.5 mm, 半衰期短, 2 wk释放95%能量, 稳定性好, 无危害性衰变产物, 生物相容性好, 肿瘤区与非肿瘤区放射剂量比值高, 对正常肝组织损伤小^[68]. ⁹⁰Y树脂微球选择性的由肝动脉注射入肿瘤内的局部放疗, 化疗联合放射粒子直接植入

肿瘤内对不能手术切除的肝转移肿瘤具有一定的控制作用, 同时保证正常肝脏组织免受放射损伤, 实现10%–20%手术转化率^[69,70]. Baltatzis等^[71]应用⁹⁰Y树脂微球的选择性内部放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)联合全身化疗(FOLFOX/FOLFIRI)治疗初始不可切除CRLM患者, 利用转移肿瘤主要由新动脉微血管供血, 通过肝动脉向肝肿瘤区域提供靶向 β 射线杀灭肿瘤细胞, 13.6%转化为肝切除. 与FOLFOX相比, FOLFOX联合肝动脉⁹⁰Y微球SIRT治疗显著提高CRLM患者肝转移肿瘤切除率(28.9% vs 38.1%), 提示化疗联合⁹⁰Y微球SIRT能够协同增效, 提高CRLM肝肿瘤转化切除率^[70,72]. Dabrowiecki等^[73]研究发现⁹⁰Y微球治疗CRLM患者, 无基因突变、MELD评分低、肿瘤负荷低、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0是延长一线化疗失败后接受⁹⁰Y微球SIRT治疗患者OS的独立预测因素.

孜那提·努尔太等^[74]分析初始不可切除的CRLM患者化疗(FOLFIRI或FOLFOX6方案)、化疗联合靶向治疗(西妥昔单抗或贝伐单抗)、局部治疗(肝动脉灌注、射频消融或无水酒精)转化治疗4–6个周期, 化疗联合靶向治疗转化切除率高于单纯化疗和化疗联合局部治疗(42.9% vs 19%、22.4%, $P<0.05$), 单纯化疗与化疗联合局部治疗转化切除率(19% vs 22.4%)无显著性差异, 转化后切除肝转移肿瘤的CRLM患者与不可切除肝转移肿瘤患者中位OS(42 mo vs 15 mo)、3年OS(45.6% vs 14.7%)具有显著性差异($P<0.05$). 肝转移肿瘤切除显著提高初始不可切除CRLM患者生存时间, 肝转移肿瘤是否切除和转化治疗方式是影响CRLM患者OS的独立因素.

2.2.6 化疗联合中医药: CRLM中医辨证分型以湿热蕴结、脾肾亏虚、瘀毒内阻、肝肾两虚、气血两虚为主, 其中以湿热蕴结、脾肾亏虚为多, 治疗上当以补虚泻实, 补泻兼施, 脾肾同治为法. 中医药通过对肿瘤微环境的干预、改善CRC患者肝脏缺氧状态及肝纤维化环境来抑制结直肠癌肝转移的发生^[75]. 脾虚不仅致痰、瘀、毒产生, 也使痰、瘀、毒等病理产物堆积, 通过受损之络脉旁流, 造成结直肠癌转移, 脾虚与结直肠癌发生肝转移存在显著相关性, 因此对CRLM患者治疗以健脾扶正为主, 兼以化痰、化瘀、祛毒^[76,77]. 异功散具有益气健脾, 理气和胃之功效, 改善患者脾虚症状, 在一定程度上增强患者自身免疫功能, 稳定或延缓肿瘤进展, 改善症状^[78]. mFOLF0X6化疗联合异功散方案治疗初始不可切除CRLM, 使26.47%患者转化为肝转移肿瘤切除^[79]. 通过化疗、分子靶向药物联合中医药辨证施治治疗CRLM, 中医药不仅提高患者自身免疫功能, 而且通过减少化疗和分子靶向药物副反应, 增加患者治疗耐受性, 提高转

化治疗效率。

2.3 增加剩余肝脏体积 正常肝脏切除超过70%-75%而剩余肝体积不足为25%-30%, 病理性肝脏(病毒性肝炎、肝硬化等)肝切除超过60%-65%而剩余肝体积不足为35%-40%, 术后极易发生肝功能衰竭^[80]。剩余肝脏体积不足是影响CRLM根治性切除的主要原因之一, 通过门静脉栓塞或分期肝切除技术来增加或保留肝脏储备, 为手术切除、手术联合局部消融治疗提高CRLM长期生存创造条件。

2.3.1 门/和肝静脉栓塞术: 正常肝脏切除后剩余肝体积(future liver remnant, FLR)/标准肝体积(standard liver volume, SLV)>30%才能保证术后不发生肝功能衰竭, 而化疗相关肝损伤或代偿期肝硬化患者需要FLR/SLV>40%, 才能降低肝切除术后肝功能衰竭发生率^[81]。门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE)通过栓塞肿瘤侧门静脉能够诱导剩余肝脏组织增生20%-50%, Mueller等^[82]利用PVE诱导肝脏组织增生60%-82%, 对CRLM患者进行肝肿瘤切除, 术后5年生存率可达25%-50%。Knoefel等^[80]通过PVE或门静脉结扎使64%-73%剩余肝体积不足CRLM患者获得肝肿瘤切除。肝静脉(hepatic vein embolization, HVE)栓塞术联合门静脉联合栓塞术(HVE+PVE)通过阻塞肝静脉流出道, 增加栓塞侧肝组织淤血损伤, 减少栓塞区动脉血流量及非栓塞区向栓塞区供血交通支的形成, 进一步刺激促进FLR增生^[83]。Le Roy等^[84]应用HVE+PVE治疗CRLM, FLR平均增长率51.2%, PVE为31.9%, HVE+PVE动态增长率为19%, PVE为8%, 表明HVE+PVE促进预留肝脏增生, 增生速度优于PVE, HVE+PVE切除率为80.6%, PVE为75.6%。王晓颖等^[85]应用HVE+PVE治疗初始不可切除CRLM, 肝脏平均增长率32.8%, FLR/SLV从平均33.5%增至43.8%, 使FLR快速增生, 联合静脉系统治疗可以增加初始不可切除CRLM的转化切除率。

2.3.2 二期肝切除: 对于肝脏转移肿瘤切除术后剩余肝脏体积不足, 需要采取增加剩余无瘤肝脏组织体积后行二期肝切除(two-stage hepatectomy, TSH), 对于CRLM患者TSH仅为57%, 除PVE和联合HVE增加剩余肝体积方法外, 联合肝脏分割和门静脉结扎的分阶段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)治疗初始不可切除的CRLM可行性为92%, 行ALPPS治疗的CRLM患者中位OS为46 mo, 具有较好的疗效^[86,87]。HVE+PVE肝脏FLR增长绝对值、相对增长率分别为233 mL、63%, ALPPS分别为188 mL、56%二者无显著性差异($P>0.05$)。ALPPS肝脏动态绝对增长值、动态增长率为21 mL/d、7%/d, 优于HVE+PVE(8 mL/d、2%/d), 提示ALPPS后

FLR增生速度优于HVE+PVE, HVE+PVE后肝肿瘤切除率为80.6%、ALPPS为100%, 初始不可切除的CRLM经ALPPS治疗术后2年OS、DFS分别为62%、18%, 平均总体生存期及无瘤生存期分别为29 mo、9 mo^[88]。Olthof等^[89]根据CRLM患者3个预后不良高危因素: (1)转移瘤数目 ≥ 6 个; (2)残肝肿瘤 ≥ 2 个; (3)侵犯肝段 ≥ 6 个。研究结果发现 <2 个高危因素和 ≥ 2 个高危因素患者ALPPS术后2年总体生存率(72% vs 49%), 术后平均无瘤生存(12 mo vs 6 mo)具有显著性差异($P<0.05$); 而 ≥ 2 个高危因素行ALPPS治疗的患者和 ≥ 2 个高危因素仅接受化疗患者总体生存无显著性差异(24.0 mo vs 17.6 mo, $P>0.05$)。提示与仅行化疗和分子靶向药物治疗的CRLM患者相比, 对于合并预后不良因素(≥ 2 个高危因素)的CRLM患者行ALPPS治疗预后无明显改善, 因此对于合并 ≥ 2 个高危因素的CRLM患者需谨慎选择ALPPS。

3 转化后的手术治疗

随着手术技术的进步和转化治疗理念的推广, 肝脏转移肿瘤的大小、数目、部位、分布等已不再是影响评估CRLM是否适宜手术的单一决定因素, 如果肝转移肿瘤能够R0切除, 且能保留足够的功能性肝组织[肝脏残留容积 $\geq 40\%$ (同时性肝切除)或 $\geq 30\%$ (异时性肝切除)]的CRLM患者均可考虑手术, 5年OS可达38%-71%^[90,91]。手术是CRLM首选治疗方式, 术后患者中位生存期为35 mo, 5年生存率为30%-50%, 10年生存率为25%^[92]。

3.1 时机 CRLM患者转化治疗后3 mo需要接受多学科评估, 如果6 mo治疗后仍未能获得手术切除可能性, 则需要重新评估整体治疗策略, 因为患者接受8 mo转化治疗后, 极少有患者能够接受手术治疗^[11]。转化治疗期间应6 wk-8 wk评价一次疗效, 最佳术前治疗时间为3 mo-4 mo, 如果治疗3 mo-4 mo后评估治疗反应不明显, 则应考虑更换治疗方案; 如3-4 mo后评估为有效但依然不能手术切除, 可延长至6 mo-8 mo。较为适宜的手术时机为停止化疗后4 wk, 如果使用贝伐单抗, 需要至少停药5 wk, 如考虑停药时间过长, 可在等候手术期间采用不加贝伐单抗的方案化疗一个周期^[93]。经过一定周期的转化化疗后, 肝转移肿瘤一旦转化为可切除, 需要及时施行根治切除术, 转化后CRLM手术可切除判断^[94]: (1)CRC原发灶能够或已经根治性切除; (2)肝转移灶可完全R0切除, 且保留足够的功能性肝组织(肝脏残留体积 $\geq 30\%$); (3)病人全身状况允许, 没有不可切除或毁损的肝外转移病变, 或仅为肺部结节性病灶, 但不影响肝转移灶切除决策的病人。在转化治疗期间, 应密切监测治疗反应, 对疾病进展患者应及时更换治疗方案, 更换治疗方案后病情仍然进

展的患者, 需要在多学科协作治疗(multidisciplinary team, MDT)小组专家判断和指导下, 改变治疗目的和总体策略. 切忌过度转化治疗, 导致存在转移肿瘤发生耐药继续生长, 再次成为不可切除肿瘤, 错过根治性切除的最佳时机.

3.2 手术切除 化疗或联合分子靶向药物治疗初始不可切除CRLM患者中31%出现肝转移肿瘤消失(disappearing liver metastasis, DLM), 发生DLM的CRLM患者随访6 mo、6 mo-12 mo、12 mo-24 mo肝转移肿瘤出现再复发率分别为3.4%、16.8%、34.8%, 24 mo以后无肿瘤复发. 与单独化疗相比, 化疗联合分子靶向药物治疗的CRLM患者发生DLM低(58.3% vs 37.1%), 肿瘤<5 mm DLM发生率高于肿瘤>10 mm(76.7% vs 30.4%), 肿瘤5 mm-10 mm DLM发生率高于肿瘤>10 mm(70.0% vs 30.4%)($P<0.01$), 但肿瘤<5 mm与5 mm-10 mm肿瘤DLM发生率无显著性差异^[95]. 由于DLM未能达到完全病理性缓解, 超过80%不可见的肝转移肿瘤内仍有存活的癌细胞, 随访过程中患者局部复发率为38%-74%^[96]. 因此对于出现DLM的CRLM患者仍然需要手术切除肿瘤转移部位, 但DLM给手术切除带来很大难度, 与术前MRI检查相比, 术中超声能够新发现肝转移肿瘤为11%-19%^[97]. 尤其术中超声造影检查, 不仅能够发现新的病灶, 直径<1 cm额外转移灶检出率为10-25%, 消失转移灶检出率为10%-15%, 2.7%-49%患者检查后改变手术策略, 而且能够定性定位, 协助引导肝切除手术, 实时评价疗效^[98]. 术中腹腔镜超声(laparoscopic ultrasound, LUS)肿瘤检出率为78.82%, ICG荧光成像为74.71%, LUS联合ICG为100%, 55.32%改变手术方案^[99]. 术前影像学提示肝脏转移肿瘤消失, 术中仍未能探及“消失”病灶, 可对照之前的影像检查结果, 切除可疑区域肝脏组织, 否则应不予处理, 待局部出现复发后再行治疗^[93]. 术中LUS和ICG荧光影像技术的联合应用可避免遗漏肝转移病灶, 提高R0切除率, 降低术后转移瘤复发率, 改善CRLM患者预后.

保留肝实质手术方式(parenchymal sparing hepatectomy, PSH)的最大优势在于通过不规则楔形切除肿瘤, 能最大程度地保留肝体积, 使得肝内肿瘤复发后有更多的机会进行二次甚至多次肝切除, 显著延长复发CRLM患者的生存期. 与大范围肝切除(major hepatectomy, MH)相比, PSH手术时间短(177.5 min vs 220 min)、出血少(150 mL vs 300 mL), 术后并发症发生率降低(47.4% vs 64.8%)($P<0.05$), 而术后OS、肝内无复发生存时间无显著性差异^[100]. 肝转移肿瘤手术保持1 mm-4 mm、5 mm-9 mm、1 cm以上切缘对于CRLM患者预后无显著性差异^[18]. 肝内>4个转移肿瘤的CRLM患者, PSH和MH中位手术切缘均是1 mm, 术后发现阳性切缘率分

别为8.8%和9.4%, 肿瘤复发率分别为91.2%和87.5%, 仅有肝内肿瘤复发率分别为43.4%和50%, 均无显著性差异^[101]. 肝转移肿瘤术中切缘阳性、切缘1 mm-4 mm、5 mm-9 mm和切缘 ≥ 1 cm的CRLM患者术后5年OS分别为17.1%、62.3%、71.1%和63%, 复发率分别为51%、39%、41%和39%, 除切缘阳性外, 其余切缘复发率和OS无显著性差异^[102]. 因此对于CRLM患者采用PSH治疗方式手术保持切缘阴性, 安全性更高, 对多发、双侧肝脏CRLM患者明显提高复发患者再次切除的比例, 是CRLM手术治疗的首选模式. 与非解剖性肝切除相比, 解剖性肝切除在K-Ras野生型CRLM患者中DFS无显著差异, 但K-Ras突变患者接受解剖性肝切除中位DFS(33.8 mo vs 10.5 mo)和5年DFS(46.4% vs 14.4%)显著延长, 提示侵袭性较强的CRLM患者解剖性肝切除具有优势^[103,104]. 对于局限于左半或右半肝的较大肝转移肿瘤且无肝硬化者, 且剩余肝体积 $\geq 40\%$, 为了保证R0切除, 宜行规则的左或右半肝切除.

Kazaryan等^[105]分析腹腔镜肝切除治疗CRLM, 结果发现单次肝肿瘤切除、多次保留肝实质肿瘤切除、肝切除联合射频消融治疗术后肝脏肿瘤复发率分别为50%、59%、52%, 5年OS分别为31%、42%、43%, 5年RFS分别为25%、16%、18%, 以及术后并发症均无显著性差异($P>0.05$). 由于多次PSH术后重复肝切除率高, 患者获得良好的总生存率, 对于肝内多发性转移肿瘤, 应选择PSH, 而不是单次大范围切除含有较多正常肝组织的肿瘤切除. 开腹与腹腔镜肝切除在治疗CRLM患者并发症、术后5年RFS(25.6% vs 21.4%)无显著性差异^[106]. 达芬奇机器人手术系统能为术者提供三维高清立体术野图像, 操作时手眼协调性更佳, 相较于腹腔镜手术更适合在空间有限的部位进行精细解剖、切除和缝合等操作, 任昊桢等^[107]回顾性分析腹腔镜与机器人肝切除治疗CRLM患者, 与腹腔镜肝切除相比, 机器人肝切除手术时间(155.4 min $\pm$ 40.2 min vs 184.5 min $\pm$ 56.8 min)、术中出血量(205.5 mL $\pm$ 124.8 mL vs 352.8 mL $\pm$ 206.6 mL)、术中输血(1单位 vs 8单位)和中转开腹(1例 vs 9例)、术后住院时间(4.5 d $\pm$ 1.3 d vs 6.3 d $\pm$ 2.2 d)、肛门排气时间(22.4 h $\pm$ 8.5 h vs 30.8 h $\pm$ 10.1 h)、术后进食时间(1.1 d $\pm$ 0.9 d vs 1.8 d $\pm$ 1.2 d)均显著少于腹腔镜肝切除($P<0.05$), 术后24 h肝功能、并发症发生率无显著性差异($P>0.05$), 表明机器人肝切除手术时间较短, 中转开腹率较低, 利于术后恢复. Wang等^[108]研究发现右半结肠癌Ras突变率显著高于左半结肠癌, Ras突变对CRLM患者肝切除术后长期生存有不同的预后影响, 右半结肠癌的CRLM患者肝切除术后1、3、5年OS分别为91.9%、50.8%、46.5%, 1、3、5年DFS分别为58.1%、33.6%、

29.1%, 左半结肠癌CRLM患者术后1、3、5年OS分别为91.2%、53.7%、38.3%, 1、3、5年DFS分别为55.5%、29.1%、22.4%。因此CRLM肝肿瘤切除手术应依据原发结直肠肿瘤部位、Ras基因状态、肝转移肿瘤(大小、数目、分布)、肝脏功能、转化治疗方案与次数等制定个体化的手术方式。

3.3 肝移植 二十世纪以前由于术后免疫抑制剂和化疗药物疗效的原因, 对于无法手术切除的CRLM患者行肝移植(liver transplantation, LT)治疗, 术后1、3、5年OS分别为76%、32%和12%, 低的长期生存限制了LT治疗CRLM的临床应用^[109]。近年来随着高效抗免疫排斥、化疗药物, 尤其抗肿瘤复发免疫抑制剂的研制和治疗方案的改进, 不可切除CRLM行LT疗效有了极大提高, 术后1、3、5年OS分别为95%、68%和60%^[110]。CRLM患者选择LT标准采用OSLO评分(0-4)^[111]: (1)肿瘤最大直径>5.5 cm; (2)CEA>80 μg/L; (3)原发肿瘤切除与肝移植间隔时间少于2年; (4)根治术后化疗期间肿瘤进展。OSLO评分低于4分的患者行LT预后与在Milan标准范围内的肝细胞癌患者相似。Dueland等^[111,112]对于不可切除CRLM患者行LT治疗术后5年OS为56%, 而仅接受化疗者为19%, 提示LT远期疗效优于化疗; OSLO评分低危险CRLM患者(<3分)LT术后5年生存率为75%, 而高危险CRLM患者(≥3分)5年生存率为0, 提示高危险CRLM患者应慎行LT。肝转移肿瘤对化疗反应>10%, 且确诊至LT间隔>1年的CRLM患者LT术后1、3和5年总生存率分别为100%、100%和83%, 1、2和3年DFS分别为53%、44%和35%^[113]。通过严格筛选CRLM患者和规范的围手术期治疗, LT术后患者1、3和5年OS分别为94.5%、71.8%和65.8%, 1、3和5年DFS分别为46.8%、25.6%和25.6%, LT术后患者多发转移率明显降低, 肝脏复发率仅为3%, 70%复发于肺(其中60%可以R0切除), 术后复发患者4年OS仍高达73%, 表明LT对于严格筛选的不可切除CRLM患者能够提供长期生存获益^[113-115]。Hagness等^[110]研究发现CRLM患者LT前接受6 wk以上化疗, LT术后1、3、5年生存率分别为95%、68%、60%, 表明LT前合适的治疗及围手术期严格管理、制定合理的治疗方案能够提高术后患者长期生存。随着抗肿瘤复发与转移免疫抑制剂、高效低毒化疗药物、分子靶向药物研制和临床应用, LT有望成为不可切除CRLM治疗的主要方法之一, 但关于LT治疗CRLM患者指征、手术时机、术后免疫抑制剂、肿瘤复发与转移预防方案等问题仍需要进一步临床研究。

3.4 局部消融 通过转化治疗后肝转移肿瘤大小、数目满足局部消融治疗条件时, 应及时进行肿瘤消融治疗, 局部消融治疗指征: 转移肿瘤数目≤5个, 且最大

肿瘤直径<5 cm, 消融治疗效果与肿瘤大小、数目、位置、消融技术等因素密切相关, 结合我们临床实践, 应严格选择肿瘤最大直径<3 cm, 技术熟练人员操作, 影像能够清晰显示肿瘤轮廓进行消融治疗, 对于影像显示不清的肿瘤需要开腹或腹腔镜直视下引导, 减少肿瘤残留, 提高完全消融率^[116]。对于位于肝脏深处<2 cm转移肿瘤, 手术切除创伤大, 可以联合射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗, 虽然RFA联合肝切除术不是R0切除术, 但单纯肝切除术和RFA联合肝切除术后CRLM患者OS相似^[117]。微波消融治疗(microwave ablation, MWA)CRLM术后肿瘤局部复发率为7.9%, 复发与肿瘤的大小、病变紧邻血管、被膜下病变、肿瘤性质、消融技术等因素相关, 当肿瘤直径分别为<1 cm, 1 cm-3 cm及>3 cm时, 消融术后复发率分别为1%、9.3%和33%^[118]。消融术中、术后进行超声造影实时监测, 简便易行, 依据超声造影病灶血供情况, 对超声造影显示肿瘤消融不全时, 进行精确定位再次消融, 判断准确性为95.2%, 显著优于B超CDFI检查(64.5%), 超声造影实时监测能够显著降低肿瘤残留率, 提高消融效率^[119]。

腹腔镜直视下行RFA与经皮穿刺RFA比较, 并发症更少且程度更轻, 肿瘤灭活更彻底, 相对于经皮RFA或MWA治疗, 腹腔镜或开腹直视下操作对于特殊位置(如靠近膈顶、膈肌以及第一、第二肝门等)肿瘤能够达到更小的损伤和更好的疗效^[120]。MWA消融时间明显短于RFA(19 min vs 37 min), 局部复发率明显低于RFA(10% vs 20%)($P<0.05$), 多因素分析提示MWA、肿瘤大小是影响局部肿瘤复发的独立因素^[121]。Kennedy等^[122]回顾性分析腹腔镜RFA治疗CRLM, 术后中位OS为40.4 mo, 1、3、5年OS分别为93.5%、50.1%、28.8%, 9.2%患者出现局部肿瘤复发(其中肿瘤直径<3 cm肿瘤复发率为3.6%)。尤孙武等^[123]利用腹腔镜MWA治疗CRLM, 肿瘤完全消融率为98.6%, 肿瘤≤3 cm消融术后中位OS、DFS分别为33.1 mo、24.4 mo, 肿瘤>3 cm分别为29.7 mo、19.1 mo, 肝转移肿瘤单发分别为43.2 mo、31.5 mo, 多发分别为35.3 mo、15.2 mo, 1、3年OS分别为87.5%、41.6%, DFS分别为83.3%、20.8%, 肿瘤多发、肿瘤>3 cm是影响腹腔镜MWA总生存率的独立危险因素。CRLM肿瘤≤3个、肿瘤≤5 cm手术切除的DFS明显长于RFA(22 mo vs 14 mo), 而对于肿瘤≤3 cm者, 手术切除与RFA患者的DFS无显著性差异, 多因素分析显示较差的DFS与RFA、T4、淋巴结阳性及肝转移肿瘤>3 cm密切相关^[124]。手术联合MWA治疗CRLM肝转移灶数目明显高于单纯手术, 但两组患者肝内无肿瘤复发、术后DFS及OS均无显著性差异^[125]。对于多发肝转

移肿瘤患者, 尤其位于特殊位置的肝转移肿瘤, 如行肝切除因残余肝体积不足, 术后有肝功能衰竭的风险, 可以考虑手术切除联合局部消融治疗手段, 切除表浅病灶, 而位置深在肿瘤可行RFA、MWA等局部治疗达到NED状态, 延长患者生存^[126]. 与肝切除相比, 肝切除联合术中局部消融治疗术后5年生存率高(57% vs 61%), 通过联合术中消融治疗, 将不可切除CRLM患者转化为“可局部治疗”, 可以获得良好的预后^[127], 肝切除联合术中局部消融治疗对于肝脏双叶、多发肝转移肿瘤CRLM患者是一种非常有效的治疗方法, 使一些无法通过单纯肝切除达到R0切除的患者从不可切除转换为可切除, 延长患者生存期.

4 术后肝内肿瘤再复发处理与预防

CRLM肝切除术后5年OS为60%, 60%患者术后再次复发, 主要位于肝内, 重复肝切除是治疗复发CRLM有效措施^[128,129]. Nordlinger等^[130]报道复发再手术CRLM患者, 术后2、3、5年OS分别为73%、59%、22%, RFS为26%、19%、19%. 肝转移肿瘤复发后再次切除术后并发症发生率为20%, 死亡率为1.5%, 1、3、5年OS分别为91.2%、44.3%、29.4%, 再次手术切除是唯一可能治愈的治疗方式^[131]. CRLM肝切除术后复发再次切除的患者中位生存期达56.5 mo, 仅接受化疗的患者中位生存期为28.7 mo, 5年OS具有显著性差异(51% vs 19%)^[132,133]. 重复肝切除为CRLM患者术后再次肝内复发提供有效治疗手段, 依据患者具体情况, 积极采用不同的治疗方式增加肿瘤再切除的机会延长患者生存期.

CRLM术后患者临床危险评分(clinical risk score, CRS)>2的高危患者, 术后辅助化疗能够显著提高生存率, 而CRS≤2患者接受辅助化疗无明显受益^[134]. CRLM患者肝转移肿瘤R0切除术后辅助治疗采用两种治疗模式: (1)术后辅助化疗: 选择FOLFOX方案化疗12个周期或XELOX方案8个周期(6 mo); (2)围手术期化疗: 术前FOLFOX方案或联合分子靶向药物治疗化疗6个周期(3 mo), 术后FOLFOX方案辅助治疗6个周期(3 mo)^[135,136]. 对于肝转移肿瘤切除术后高危患者应给予短程的辅助治疗, 应用与转化治疗相同的有效方案, 总疗程为6 mo, 以杀灭残留微小转移灶, 降低术后肝内再复发率.

5 预后

经转化治疗手术切除的CRLM, PET-CT检查肿瘤标准摄取值(standard uptake value, SUV)变化率<0.293%的患者术后3、5年RFS分别为37.5%、18.8%, SUV变化率≥0.293%的3、5年RFS分别为0%、0%; SUV变化率<0.293%的3、5年OS分别为100%、100%, SUV变化率≥0.293%的3、5年OS分别为46.3%、13.9%, 高SUV变

化率与较差的RFS独立相关. 肿瘤SUV变化率与肿瘤大小、病理反应有关, 肿瘤SUV变化率≥0.293%与术后较短的RFS相关^[137]. 无论化疗反应、加入分子靶向药物治疗和K-Ras基因状态如何, 高TBS(>14.3)与转化治疗反应、OS差显著相关, 低TBS患者3年OS优于高TBS患者(43.1% vs 20%, $P<0.05$), TBS、肿瘤分化、T分期是影响初始不可切除CRLM患者OS的3个独立相关因素^[23]. 原发肿瘤位于右半结肠、治疗反应(SD或PD)、缺乏分子靶向药物治疗是预测不良OS的独立因素, 而≥8个一线化疗疗程、应用分子靶向药物治疗有利于患者PFS^[24]. 原发肿瘤位于左半结肠、肝转移肿瘤数目≤4个、肿瘤最大直径≤5 cm、无肝外转移、对化疗和分子靶向药物治疗有反应是转化后肝切除术后预后较好的重要预测因子^[138]. 10% CRC患者存在BRAF V600E突变, CRLM患者BRAF突变率为9.62%, 肝切除术后DFS缩短, BRAF突变是肝切除术后CRLM患者预后不良的生物标志物, 与较差的OS密切相关^[139,140]. Hayashi等^[141]研究发现转化后切除的肝转移肿瘤中37%癌细胞存在膜CD44表达, CD44表达与Ki-67高增殖活性显著相关, 与肿瘤大小和数目无关, 提示CD44阳性的癌细胞即使在化疗后仍具有高度增殖能力, 与CD44阴性表达相比, 术后1年内肿瘤复发率高(76% vs 16%), CD44阳性表达与转化后肝切除术后较短的DFS和较差的OS显著相关, CD44可以作为转化治疗后肝切除CRLM患者术后早期肿瘤复发和死亡高风险的一个有用生物标志物. Ras基因突变是CRLM患者肝切除术后生存的危险因素, Ras基因突变率为30.6%, Ras基因野生型CRLM患者术后中位生存期(73 mo vs 30 mo)、无病生存期(13 mo vs 9 mo)、1、3、5年累积生存率(95.5%、66.9%、53.1% vs 89%、41.4%、36%)和无病生存率(53.3%、34.7%、29.4% vs 31.2%、20.9%、17.5%)均优于Ras基因突变型CRLM患者, 肝转移出现间隔≤12 mo、肝转移肿瘤>5 cm、Ras基因突变型是CRLM患者术后生存的独立危险因素, Ras基因突变型患者预后更差^[142]. 术前接受一线化疗转化治疗CRLM患者术后5年生存率为42%, 接受二线化疗、三线化疗和三线以上化疗患者分别为36%、26%和15%($P<0.01$), 表明术前化疗线数对肝转移肿瘤切除术后患者生存期有显著影响, 一线化疗转化成功预后最好. 术前接受1-6个疗程化疗患者术后5年生存率为44%, 7-12个疗程、13-18个疗程、19-24个疗程和>24个疗程化疗CRLM患者术后5年生存率分别为41%、37%、31%和22%($P<0.01$), 表明术前化疗疗程长短影响肝转移肿瘤切除术后患者生存^[143]. 原发肿瘤位于右半结肠、术前CA9-9≥50 u/mL、Ras基因突变型是单发CRLM患者肝转移肿瘤切除术后生

存的独立危险因素, 1、3、5、10年累积生存率分别为92.5%、58.6%、51%、38.8%, RFS分别为53.5%、36.4%、31.6%、28.9%; 原发肿瘤为N1-2分期、肝转移肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、Ras基因突变型是多发CRLM患者肝转移肿瘤切除术后生存的独立危险因素, 1、3、5、10年累及生存率分别为90.7%、53.2%、41.1%、29.9%, RFS分别为39.7%、22.4%、18.5%、15.4%, 单发肝转移CRLM患者预后优于多发肝转移CRLM患者($P<0.05$)^[144]。CEA水平、淋巴结转移、原发结肠肿瘤分化程度、原发结肠肿瘤部位(右半、左半)、术后化疗、K-Ras和Braf基因状态、肝转移肿瘤出现时间是影响CRLM患者术后OS的危险因素^[145,146]。肝转移肿瘤数量、大小、患者年龄、中性粒细胞-淋巴细胞比值、原发结直肠癌的侵袭深度和淋巴转移是影响CRLM患者术后预后的因素^[137]。因此针对影响CRLM患者术后不利的预后因素, 应积极制定个体化的预防措施, 降低不利因素的影响, 提高CRLM患者术后生存期, 改善CRLM患者预后。

6 总结

随着高效化疗药物、分子靶向药物、免疫抑制剂等的临床应用, 以及外科技术进步、手术器械的发展和临床实践的积累, 肝转移肿瘤的大小、数目、部位已经不是外科手术和肝移植治疗的绝对禁忌证, 但由于CRLM不同于原发性肝癌, 有其本身的临床特点, 受肿瘤大小、数目、部位、剩余功能肝体积等因素影响, 导致许多CRLM初始无法行手术切除或肝移植, 需要进行转化治疗。依据CRLM患者身体情况、原发性结直肠癌部位和分化程度、Ras和Braf基因状态、肝转移瘤大小、数目、分布和剩余肝体积情况, 通过MDT讨论制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 使初始不可手术切除的肝转移肿瘤获得手术切除或患者达到NED状态, 针对影响CRLM患者术后不利的预后因素, 制定个体化的预防措施, 才能提高CRLM患者长期生存期, 改善CRLM患者预后, 造福于广大CRLM患者。

7 参考文献

- Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 713-732 [PMID: 31455888 DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8]
- 中华医学会外科学分会胃肠外科学组; 中华医学会外科学分会结直肠外科学组; 中国抗癌协会大肠癌专业委员会; 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会; 中国医师协会肛肠医师分会肿瘤转移委员会; 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会; 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会; 中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会. 中国结直肠癌肝转移诊断和治疗指南(2018版). *中华消化外科杂志* 2018; 17: 527-539 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201207-

- 00762]
- Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018; 18: 78 [PMID: 29334918 DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x]
- Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1292-1301 [PMID: 21922338 DOI: 10.1245/s10434-011-2061-0]
- Lu ZH, Peng JH, Wang FL, Yuan YF, Jiang W, Li YH, Wu XJ, Chen G, Ding PR, Li LR, Kong LH, Lin JZ, Zhang RX, Wan DS, Pan ZZ. Bevacizumab with preoperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy alone for colorectal cancer liver metastases: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4767 [PMID: 27583930 DOI: 10.1097/MD.0000000000004767]
- Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3: 50-56 [PMID: 30697610 DOI: 10.1002/ags3.12227]
- 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征及防治策略的对比分析. *中华结直肠疾病电子杂志* 2017; 6: 447-453 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.06.002]
- 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]
- Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6113-6122 [PMID: 24876733 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6113]
- Gustavsson B. Simultaneous surgery for primary colorectal cancer and metastatic lesions? *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 269-276 [PMID: 22242554 DOI: 10.3109/00365521.2012.640824]
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47 [PMID: 19942479 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4]
- Villard C, Habib M, Nordenvall C, Nilsson PJ, Jorns C, Sparrelid E. Conversion therapy in patients with colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 2038-2045 [PMID: 33640172 DOI: 10.1016/j.ejso.2021.02.019]
- Wang JY, Chiang JM, Jeng LB, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC. Resection of liver metastases from colorectal cancer: are there any truly significant clinical prognosticators? *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 847-851 [PMID: 8756838 DOI: 10.1007/BF02053981]
- Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 57-64 [PMID: 20010352 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4]
- Okuno M, Hatano E, Toda R, Nishino H, Nakamura K, Ishii T, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Yazawa T, Zaima M, Kanazawa A, Terajima H, Kaihara S, Adachi Y, Inoue N, Furumoto K, Manaka D, Tokuka A, Furuyama H, Doi K, Hirose T, Horimatsu T, Hasegawa S, Matsumoto S, Sakai Y, Uemoto S. Conversion to complete resection with mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab based on K-RAS status for unresectable colorectal liver metastasis (BECK study): Long-term results of survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27: 496-509 [PMID: 32362018 DOI: 10.1002/jhbp.747]

- 16 石蕾, 陈霞, 罗旭娟, 付文广. 结直肠癌肝转移患者预后影响因素分析. 山东医药杂志 2016; 56: 71-73 [DOI: 10.3969/j.issn.1002.266X.2016.23.023]
- 17 Norén A, Sandström P, Gunnarsdóttir K, Ardnor B, Isaksson B, Lindell G, Rizell M. Identification of Inequalities in the Selection of Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases in Sweden. *Scand J Surg* 2018; 107: 294-301 [PMID: 29692213 DOI: 10.1177/1457496918766706]
- 18 Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou T, Wang J, Buettner S, Papalois AE, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018; 267: 1047-1055 [PMID: 29189379 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002552]
- 19 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319 [PMID: 15870084 DOI: 10.1093/annonc/mdi246]
- 20 Nakamura M, Suetsugu A, Hasegawa K, Matsumoto T, Aoki H, Kunisada T, Shimizu M, Saji S, Moriaki H, Hoffman RM. Choline-Deficient-Diet-Induced Fatty Liver Is a Metastasis-Resistant Microenvironment. *Anticancer Res* 2017; 37: 3429-3434 [PMID: 28668831 DOI: 10.21873/anticancer.11710]
- 21 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]
- 22 Jian M, Chang W, Ren L, Liu T, Chen Y, Wei Y, Lin Q, Xu J, Qin X. Predictive And Prognostic Value Of Hepatic Steatosis In Conversion Therapy For Colorectal Liver-limited Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 8315-8326 [PMID: 31571989 DOI: 10.2147/CMAR.S210185]
- 23 Peng J, Liu Y, Li W, Lin Y, Sun H, Pan Z, Wu X, Fan W, Lin J. Application of Tumor Burden Score for predicting conversion outcome in patients with initially unresectable colorectal liver metastases after first-line systemic therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211066206 [PMID: 34987612 DOI: 10.1177/17562848211066206]
- 24 Lin J, Sun H, Zhang W, Hong Z, Lu Z, Pan Z, Hou Z, Peng J. Conversion therapy with the intent to perform radical local treatment may not be suitable for patients with 10 or more liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Med* 2022 [PMID: 35466587 DOI: 10.1002/cam4.4775]
- 25 Sugiyama M, Uehara H, Shin Y, Shiokawa K, Fujimoto Y, Mano Y, Komoda M, Nakashima Y, Sugimachi K, Yamamoto M, Morita M, Toh Y. Indications for conversion hepatectomy for initially unresectable colorectal cancer with liver metastasis. *Surg Today* 2022; 52: 633-642 [PMID: 34762175 DOI: 10.1007/s00595-021-02403-5]
- 26 Han L, Xue J, Wu X, Liang G, Wu Y, Guo F, Gao S, Sun G. Multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastasis: results of a multicenter study. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 717-729 [PMID: 35249349 DOI: 10.21037/apm-22-87]
- 27 张炜力, 周驰, 邓宇翔, 侯振林, 张林杰, 林俊忠, 潘志忠, 卢震海, 彭健宏. 初始不可切除结直肠癌肝转移转化治疗结局影响因素分析. 中华胃肠外科杂志 2022; 25: 56-62 [DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210718-00287]
- 28 李毅斌, 曹漫明, 胡喜钢, 范子荣, 汪森明. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞及西妥昔单抗治疗结直肠癌肝转移的疗效评价. 介入放射学杂志 2016; 25: 129-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.00]
- 29 Masi G, Loupakakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filippini F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425 [PMID: 19247029 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486]
- 30 Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, Karaboué A, Guimbaud R, Carvalho C, Tumolo S, Innominato P, Ajavon Y, Truant S, Castaing D, De Baere T, Kunstlinger F, Bouchahda M, Afshar M, Rougier P, Adam R, Ducreux M; Association Internationale pour Recherche sur Temps Biologique et Chronothérapie (ARTBC International). Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016; 27: 267-274 [PMID: 26578731 DOI: 10.1093/annonc/mdv548]
- 31 Okuno M, Hatano E, Nishino H, Seo S, Taura K, Uemoto S. Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases?: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1003-1012 [PMID: 27624917 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.019]
- 32 李军, 卢列盛, 宋振顺. 结直肠癌肝转移的综合诊疗研究进展. 实用医学杂志 2016; 32: 3133-3136 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.19.006]
- 33 中国抗癌协会大肠癌专业委员会专家组. 结直肠癌肝转移转化治疗中靶向药物合理应用的专家指导意见. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1000-1004 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.010.02]
- 34 Wang L, Sun Y, Luo X, Han H, Yin H, Zhao B, Chen X, Yu Q, Qiu H, Yuan X. Prophylactical Low Dose Whole-Liver Irradiation Inhibited Colorectal Liver Metastasis by Regulating Hepatic Niche in Mice. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 8451-8462 [PMID: 32922035 DOI: 10.18632/oncotarget.9675]
- 35 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765 [PMID: 18946061 DOI: 10.1056/NEJMoa0804385]
- 36 Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, Manzano JL, Gómez A, Safont MJ, Gallego J, García-Paredes B, Pericay C, Dueñas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, González E, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017; 81: 191-202 [PMID: 28633089 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.024]
- 37 Shen C, Hu H, Cai Y, Ling J, Zhang J, Wu Z, Xie X, Huang M, Wang H, Kang L, Lan P, Wu X, Liu G, Wan Y, Zhou Z, Huang Y, Li F, Wang H, Ma T, Luo S, Cai Y, Shi L, Deng Y. mFOLFOXIRI with or without bevacizumab for conversion therapy of RAS/BRAF/PIK3CA mutant unresectable colorectal liver metastases: the FORBES non-randomized phase II trial. *Ann Transl Med* 2022; 10: 171 [PMID: 35280386 DOI: 10.21037/atm-21-6731]
- 38 Hu H, Wang K, Huang M, Kang L, Wang W, Wang H, Qiu M, Lin R, Zhang H, Lan P, Wu X, Liu G, Wan Y, Liu M, Zhou Z, Huang Y, Li F, Zhang J, Cai Y, Ma T, Zhou J, Wang H, Ling J, Cai Y, Wu Z, Luo S, Ling L, Deng Y. Modified FOLFOXIRI With or Without Cetuximab as Conversion Therapy in Patients with RAS/BRAF Wild-Type Unresectable Liver Metastases Colorectal Cancer: The FOCULM Multicenter Phase II Trial. *Oncologist* 2021; 26: e90-e98 [PMID: 33400355 DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0563]

- 39 Zheng P, Ren L, Feng Q, Zhu D, Chang W, He G, Ji M, Jian M, Lin Q, Yi T, Wei Y, Xu J. Patients with RAS wild-type right-sided unresectable liver-confined mCRC also benefit from cetuximab plus chemotherapy in first-line treatment. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 2337-2345 [PMID: 30555748]
- 40 Morine Y, Ikemoto T, Iwahashi S, Saito YU, Yamada S, Takasu C, Higashijima J, Imura S, Shimada M. Clinical Impact of FOLFOXIRI Aiming for Conversion Surgery in Unresectable Multiple Colorectal Liver Metastasis. *Anticancer Res* 2019; 39: 5089-5096 [PMID: 31519620 DOI: 10.21873/anticancer.13703]
- 41 Ma R, Li T. Conversion therapy combined with individualized surgical treatment strategy improves survival in patients with colorectal cancer liver metastases. *Int J Clin Exp Pathol* 2021; 14: 314-321 [PMID: 33786148]
- 42 Zhu J, Yin T, Xu Y, Lu XJ. Therapeutics for advanced hepatocellular carcinoma: Recent advances, current dilemma, and future directions. *J Cell Physiol* 2019; 234: 12122-12132 [PMID: 30644100 DOI: 10.1002/jcp.28048]
- 43 Shi SJ, Wang LJ, Wang GD, Guo ZY, Wei M, Meng YL, Yang AG, Wen WH. B7-H1 expression is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma and regulates the proliferation and invasion of HCT116 colorectal cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e76012 [PMID: 24124529 DOI: 10.1371/journal.pone.0076012]
- 44 熊振芳, 熊秋迎, 万红萍, 时军. PD-L1调节结直肠癌细胞生物学行为的作用研究. *江西医药杂志* 2018; 53: 931-934 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2018.9.009]
- 45 冯昌银, 郑巧灵, 黄建平, 吴龙, 连湘娥, 蒋逸婷, 杨映红. 结直肠癌肿瘤原发灶与肝脏转移灶中PD-L1表达的差异性. *临床与实验病理学杂志* 2018; 34: 1340-1344 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.12.010]
- 46 Wei XL, Luo X, Sheng H, Wang Y, Chen DL, Li JN, Wang FH, Xu RH. PD-L1 expression in liver metastasis: its clinical significance and discordance with primary tumor in colorectal cancer. *J Transl Med* 2020; 18: 475 [PMID: 33308232 DOI: 10.1186/s12967-020-02636-x]
- 47 Trullas A, Delgado J, Genazzani A, Mueller-Berghaus J, Migali C, Müller-Egert S, Zander H, Enzmann H, Pignatti F. The EMA assessment of pembrolizumab as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer. *ESMO Open* 2021; 6: 100145 [PMID: 33940347 DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100145]
- 48 Kamal Y, Schmit SL, Frost HR, Amos CI. The tumor microenvironment of colorectal cancer metastases: opportunities in cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 2020; 12: 1083-1100 [PMID: 32787587 DOI: 10.2217/imt-2020-0026]
- 49 Winer A, Ghatalia P, Bubes N, Anari F, Varshavsky A, Kasireddy V, Liu Y, El-Deiry WS. Dual Checkpoint Inhibition with Ipilimumab plus Nivolumab After Progression on Sequential PD-1/PDL-1 Inhibitors Pembrolizumab and Atezolizumab in a Patient with Lynch Syndrome, Metastatic Colon, and Localized Urothelial Cancer. *Oncologist* 2019; 24: 1416-1419 [PMID: 31444293 DOI: 10.1634/theoncologist.]
- 50 Ciombor KK, Bekaii-Saab T. A Comprehensive Review of Sequencing and Combination Strategies of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2018; 23: 25-34 [PMID: 29021377 DOI: 10.1634/]
- 51 Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer GA, Ylstra B, Heideman DA, de Haan AF, Punt CJ, Koopman M. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5322-5330 [PMID: 25139339 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332]
- 52 Valentini AM, Di Pinto F, Cariola F, Guerra V, Giannelli G, Caruso ML, Pirrelli M. PD-L1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget* 2018; 9: 8584-8596 [PMID: 29492219 DOI: 10.18632/oncotarget.24196]
- 53 Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Lubner BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015; 5: 43-51 [PMID: 25358689 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863]
- 54 Stein A, Binder M, Goekkurt E, Lorenzen S, Riera-Knorrenschild J, Depenbusch R. Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer (MCRC): Final Results of the Phase II AVETUX Trial (AIO-KRK-0216). *J Clin Oncol* 2020; 38:96-106 [DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.96]
- 55 Mettu NB, Ou FS, Zemla TJ, Halfdanarson TR, Lenz HJ, Breakstone RA, Boland PM, Crysler OV, Wu C, Nixon AB, Bolch E, Niedzwiecki D, Elsing A, Hurwitz HI, Fakih MG, Bekaii-Saab T. Assessment of Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2149040 [PMID: 35179586 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.49040]
- 56 Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2563-2567 [PMID: 16638866 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2225]
- 57 李毅斌, 曹漫明, 胡喜钢, 范子荣, 汪森明. 射频消融术联合肝动脉化疗栓塞及西妥昔单抗治疗结直肠癌肝转移的疗效评价. *介入放射学杂志* 2016; 25: 129-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.009]
- 58 Ammori JB, Kemeny NE. Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver. *Semin Oncol* 2010; 37: 139-148 [PMID: 20494706 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.03.003]
- 59 Ammori JB, Kemeny NE, Fong Y, Cercek A, Dematteo RP, Allen PJ, Kingham TP, Gonen M, Paty PB, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Conversion to complete resection and/or ablation using hepatic artery infusional chemotherapy in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer: a decade of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2901-2907 [PMID: 23771246 DOI: 10.1245/s10434-013-3009-3]
- 60 Qiang WG, Shi LR, Li XD, Wu QQ, Zhao JM, Chen LJ, Yang Y, Wu J, Ji M, Wu CP. Hepatic arterial infusion plus systemic chemotherapy as third-line or later treatment in colorectal liver metastases. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 870-875 [PMID: 26055340 DOI: 10.1007/s12094-015-1317-8]
- 61 de Baere T, Tselikas L, Boige V, Ducreux M, Malka D, Goéré D, Benahim E, Deschamps F. Intra-arterial therapies for colorectal cancer liver metastases (radioembolization excluded). *Bull Cancer* 2017; 104: 402-406 [PMID: 27993355 DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.10.025]
- 62 Morise Z, Sugioka A, Kato R, Fujita J, Hoshimoto S, Kato T. Transarterial chemoembolization with degradable starch microspheres, irinotecan, and mitomycin-C in patients with liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 249-258 [PMID: 16455458 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.08.004]
- 63 Eichler K, Zangos S, Mack MG, Hammerstingl R, Gruber-Rouh T, Gallus C, Vogl TJ. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int J Oncol* 2012; 41: 1213-

- 1220 [PMID: 22842404 DOI: 10.3892/ijo.2012.1572]
- 64 Larsen FO, Jensen BV, Nørgaard HH, Hermann HK, Larsen PN, Markussen A, Hogdall E, Nielsen D. Intrahepatic Oxaliplatin and Systemic 5-FU +/- Cetuximab in Chemo-Naïve Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Oncology* 2019; 96: 299-308 [PMID: 30999314 DOI: 10.1159/000499314]
- 65 Cao F, Zheng J, Luo J, Zhang Z, Shao G. Treatment efficacy and safety of regorafenib plus drug-eluting beads-transarterial chemoembolization versus regorafenib monotherapy in colorectal cancer liver metastasis patients who fail standard treatment regimens. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 2993-3002 [PMID: 34302208 DOI: 10.1007/s00432-021-03708-1]
- 66 Martin RC, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Bosnjakovic P, Padr R, Rocek M, Slauf F, Scupchenko A, Tatum C. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 80 [PMID: 19886993 DOI: 10.1186/1477-7819-7-80]
- 67 Liu Y, Chang W, Zhou B, Wei Y, Tang W, Liang F, Chen Y, Yan Z, Lv M, Ren L, Xu J. Conventional transarterial chemoembolization combined with systemic therapy versus systemic therapy alone as second-line treatment for unresectable colorectal liver metastases: randomized clinical trial. *Br J Surg* 2021; 108: 373-379 [PMID: 33611431 DOI: 10.1093/bjs/znaa155]
- 68 王斯妮, 贾中芝, 胡红杰, 赵添, 郑丽丽, 王维平. 钇-90微球的特性、放射栓塞的操作技术及安全防护: 钇-90微球放射栓塞系列回顾(一). 介入放射学杂志 2017; 26: 952-958 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.10.022]
- 69 Jeyarajah DR, Doyle MBM, Espat NJ, Hansen PD, Iannitti DA, Kim J, Thambi-Pillai T, Visser BC. Role of yttrium-90 selective internal radiation therapy in the treatment of liver-dominant metastatic colorectal cancer: an evidence-based expert consensus algorithm. *J Gastrointest Oncol* 2020; 11: 443-460 [PMID: 32399284 DOI: 10.21037/jgo.2020.01.09]
- 70 Garlipp B, Gibbs P, Van Hazel GA, Jeyarajah R, Martin RCG, Bruns CJ, Lang H, Manas DM, Ettorre GM, Pardo F, Donckier V, Benckert C, van Gulik TM, Goéré D, Schoen M, Pratschke J, Bechstein WO, de la Cuesta AM, Adeyemi S, Rieke J, Seidensticker M. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIRFLOX trial. *Br J Surg* 2019; 106: 1837-1846 [PMID: 31424576 DOI: 10.1002/bjs.11283]
- 71 Baltatzis M, Siriwardena AK. Liver Resection for Colorectal Hepatic Metastases after Systemic Chemotherapy and Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Microspheres: A Systematic Review. *Dig Surg* 2019; 36: 273-280 [PMID: 29886488 DOI: 10.1159/000490111]
- 72 Wang LM, Jani AR, Hill EJ, Sharma RA. Anatomical basis and histopathological changes resulting from selective internal radiotherapy for liver metastases. *J Clin Pathol* 2013; 66: 205-211 [PMID: 23162108 DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201231]
- 73 Dabrowiecki A, Sankhla T, Shinn K, Bercu ZL, Ermentrout M, Shaib W, Cardona K, Newsome J, Kokabi N. Impact of Genomic Mutation and Timing of Y90 Radioembolization in Colorectal Liver Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 1006-1014 [PMID: 32367230 DOI: 10.1007/s00270-020-02463-z]
- 74 孜那提·努尔太, 成芳, 孟涛. 179例结直肠癌肝转移初始不可切除的转化治疗疗效及预后分析. 临床肿瘤学杂志 2019; 24: 418-422
- 75 吴乐霞, 张华堂, 方灿途, 孟金成, 伍家鸣. 中医辨治结直肠癌肝转移的研究进展. 中医肿瘤学杂志 2021; 3: 1-5 [DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2021.03.001]
- 76 林怡, 陶丽. 结直肠癌转移的中医理论构想. 上海中医药杂志 2020; 54: 6-9 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.02.002]
- 77 乔大伟, 李玉芳, 张蕾, 肖云, 姜礼双, 毛海燕, 孔桂美, 卜平. 128例结直肠癌肝转移患者中医证及相关因素研究. 时珍国医国药杂志 2020; 31: 127-130 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.01.041]
- 78 石惠燕, 田义洲, 黄立萍, 张凌燕, 余达, 邵莉莉, 刘中良. 健脾安肠方治疗晚期结直肠癌疗效观察. 浙江中医杂志 2016; 51: 122-123
- 79 王赛赛, 姚圆圆, 卢雯雯, 陆森. 加味异功散在结直肠癌肝转移转化治疗中的应用研究. 浙江中医杂志 2019; 54: 583-584
- 80 Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, Fürst G, Topp SA. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg* 2013; 100: 388-394 [PMID: 23124776 DOI: 10.1002/bjs.8955]
- 81 Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274-286 [PMID: 17315288 DOI: 10.1002/bjs.5719]
- 82 Mueller L, Hillert C, Möller L, Krupski-Berdien G, Rogiers X, Broering DC. Major hepatectomy for colorectal metastases: is preoperative portal occlusion an oncological risk factor? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1908-1917 [PMID: 18459005 DOI: 10.1245/s10434-008-9925-y]
- 83 Schadde E, Guiu B, Deal R, Kalil J, Arslan B, Tasse J, Olthof PB, Heil J, Schnitzbauer AA, Jakate S, Breitenstein S, Schlöpfer M, Beck Schimmer B, Hertl M. Simultaneous hepatic and portal vein ligation induces rapid liver hypertrophy: A study in pigs. *Surgery* 2019; 165: 525-533 [PMID: 30482517 DOI: 10.1016/j.surg.2018.09.001]
- 84 Le Roy B, Gallon A, Cauchy F, Pereira B, Gagnière J, Lambert C, Yoh T, Boyer L, Pezet D, Buc E, Chabrot P. Combined biembolization induces higher hypertrophy than portal vein embolization before major liver resection. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 298-305 [PMID: 31481315 DOI: 10.1016/j.hpb.2019.08.005]
- 85 王晓颖, 瞿旭东, 许剑民, 韦 烨, 张雯, 高强, 胡捷, 蔡加彬, 周俭, 樊嘉. 肝静脉-门静脉联合栓塞术促进预留肝脏快速增生-结直肠癌肝转移转化切除新策略. 中国实用外科杂志 2022; 42: 672-679 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.06.16]
- 86 Sandström P, Røskok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267: 833-840 [PMID: 28902669 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511]
- 87 Hasselgren K, Røskok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Larsson AL, Rizell M, Björnsson B, Sandström P. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg* 2021; 273: 442-448 [PMID: 32049675 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003701]
- 88 Chebaro A, Buc E, Durin T, Chiche L, Brustia R, Didier A, Pruvot FR, Kitano Y, Muscarel F, Lecolle K, Sulpice L, Sonmez E, Bougard M, El Amrani M, Sommacale D, Maulat C, Ayav A, Adam R, Laurent C, Truant S. Liver Venous Deprivation or Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy?: A Retrospective Multicentric Study. *Ann Surg* 2021; 274: 874-880 [PMID: 34334642 DOI: 10.1097/SLA.0000000000005121]
- 89 Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R, Adam R, Linecker M, Clavien PA, Koopman M, Verhoef C, Punt CJ, van Gulik TM, de Santibanes

- E. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery* 2017; 161: 909-919 [PMID: 28038862 DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.032]
- 90 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- 91 Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 945-949 [PMID: 18438208 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318064e752]
- 92 许剑民, 樊嘉, 顾晋, 秦新裕, 王锡山, 张苏展, 张忠涛, 朱德祥, 任黎. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020版). 中国实用外科杂志 2021; 41: 1-11
- 93 蔡建强. 结直肠癌肝转移诊治进展. 中国临床医生杂志 2019; 47: 886-888 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.08.002]
- 94 樊嘉, 顾晋, 秦新裕, 王锡山, 许剑民, 张苏展, 张忠涛, 朱德祥, 任黎. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020). 中国临床医生杂志 2021; 28: 129-144 [DOI: 10.2025/j.issn.2095-8552.2020.08.002]
- 95 Song ZY, Yang D, Liu Y, Cheng Y. The Influence of Radiological "Disappearing Lesions" on the Efficacy and Prognosis of Patients with Colorectal Liver Metastases Undergoing Conversion Therapy. *Gastroenterol Res Pract* 2022; 2022: 2200598 [PMID: 35242182 DOI: 10.1155/2022/2200598]
- 96 Yoshita H, Hosokawa A, Ueda A, Ando T, Kajiura S, Kato H, Kawabe H, Tomizawa G, Horikawa N, Yabuhita K, Note M, Sugiyama T. Predictive value of optimal morphologic response to first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Digestion* 2014; 89: 43-48 [PMID: 24458112 DOI: 10.1159/000356218]
- 97 Langella S, Ardito F, Russolillo N, Panettieri E, Perotti S, Mele C, Giuliani F, Ferrero A. Intraoperative Ultrasound Staging for Colorectal Liver Metastases in the Era of Liver-Specific Magnetic Resonance Imaging: Is It Still Worthwhile? *J Oncol* 2019; 2019: 1369274 [PMID: 31662749 DOI: 10.1155/2019/1369274]
- 98 张中一, 严昆, 尹珊珊, 孙丽琦. 超声在结直肠癌肝转移手术中的应用. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 496-499 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20200421-00219]
- 99 赵英杰, 曹李, 董光龙, 王宏光. 吲哚菁绿荧光显像在结直肠癌肝转移手术中的应用. 腹腔镜外科杂志 2020; 25: 524-528 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2020.07.524]
- 100 刘铭, 王崑, 包全, 王宏伟, 金克敏, 闫晓峦, 邢宝才. 保留肝实质的治疗方式在结直肠癌肝转移手术切除中的应用分析. 中国肿瘤临床杂志 2017; 44: 1179-1183 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.23.922]
- 101 Matsumura M, Mise Y, Saiura A, Inoue Y, Ishizawa T, Ichida H, Matsuki R, Tanaka M, Takeda Y, Takahashi Y. Parenchymal-Sparing Hepatectomy Does Not Increase Intrahepatic Recurrence in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3718-3726 [PMID: 27207097 DOI: 10.1245/s10434-016-5278-0]
- 102 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-722, discussion 722-discussion 724 [PMID: 15849507 DOI: 10.1097/01.sla.0000160703.75808.7d]
- 103 Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Sasaki K, Ijzermans JNM, van Vugt JLA, Pawlik TM, Choti MA, Cameron JL, He J, Wolfgang CL, Weiss MJ. Anatomical Resections Improve Disease-free Survival in Patients With KRAS-mutated Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2017; 266: 641-649 [PMID: 28657938 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002367]
- 104 Lipsyc M, Yaeger R. Impact of somatic mutations on patterns of metastasis in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 645-649 [PMID: 26697197 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.045]
- 105 Kazaryan AM, Aghayan DL, Barkhatov LI, Fretland AA, Edwin B. Laparoscopic Multiple Parenchyma-sparing Concomitant Liver Resections for Colorectal Liver Metastases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2019; 29: 187-193 [PMID: 30520815 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000606]
- 106 Hallet J, Sa Cunha A, Cherqui D, Gayet B, Goéré D, Bachellier P, Laurent A, Fuks D, Navarro F, Pessaux P; French Colorectal Liver Metastases Working Group, Association Française de Chirurgie. Laparoscopic Compared to Open Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: a Multi-institutional Propensity-Matched Analysis of Short- and Long-Term Outcomes. *World J Surg* 2017; 41: 3189-3198 [PMID: 28717911 DOI: 10.1007/s00268-017-4119-z]
- 107 任昊桢, 汤宁, 王帅, 张玉衡, 施晓雷. 机器人肝切除与腹腔镜肝切除术治疗结直肠癌肝转移的对比研究. 肝胆胰外科杂志 2021; 33: 70-74 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2021.02.002]
- 108 Wang K, Xu D, Yan XL, Poston G, Xing BC. The impact of primary tumour location in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 771-777 [PMID: 29580735 DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.210]
- 109 Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Schizas D, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol* 2017; 116: 288-297 [PMID: 28513862 DOI: 10.1002/jso.24671]
- 110 Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, Boberg KM, Mathisen O, Gladhaug IP, Egge TS, Solberg S, Hausken J, Dueland S. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 257: 800-806 [PMID: 23360920 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182823957]
- 111 Dueland S, Foss A, Solheim JM, Hagness M, Line PD. Survival following liver transplantation for liver-only colorectal metastases compared with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 736-742 [PMID: 29532908 DOI: 10.1002/bjs.10769]
- 112 Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P, Foss A, Tveit KM. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg* 2015; 261: 956-960 [PMID: 24950280 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000786]
- 113 Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørneth BA, Hagness M, Line PD. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg* 2020; 271: 212-218 [PMID: 31188200 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003404]
- 114 Giannis D, Sideris G, Kakos CD, Katsaros I, Ziogas IA. The role of liver transplantation for colorectal liver metastases: A systematic review and pooled analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2020; 34: 100570 [PMID: 33002670 DOI: 10.1016/j.trre.2020.100570]
- 115 Line PD, Ruffolo LI, Toso C, Dueland S, Nadalin S, Hernandez-Alejandro R. Liver transplantation for colorectal liver metastases: What do we need to know? *Int J Surg* 2020; 82S: 87-92 [PMID: 32305529 DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.03.079]
- 116 秦建民, 顾新刚, 王之, 吴旻, 倪雷, 赵威, 盖吉钦, 陈腾. 原发性肝癌术后复发或转移性肝癌微创治疗的指征与临床处理. 肝胆外科杂志 2016; 24: 365-369
- 117 Mima K, Beppu T, Chikamoto A, Miyamoto Y, Nakagawa

- S, Kuroki H, Okabe H, Hayashi H, Sakamoto Y, Watanabe M, Kikuchi K, Baba H. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable colorectal liver metastases after effective chemotherapy is a safe procedure with a low incidence of local recurrence. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 847-855 [PMID: 22940848 DOI: 10.1007/s10147-012-0471-z]
- 118 Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015; 102: 85-91 [PMID: 25296639 DOI: 10.1002/bjs.9649]
 - 119 秦建民, 顾新刚, 张敏, 吴昉, 夏寅娟, 王康, 殷佩浩, 李琦, 陈腾. 肝脏实时超声造影在肝癌微波消融治疗中的应用. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 27-30
 - 120 Chun YS, Vauthey JN. Local Therapy for Colorectal Liver Metastases: Establishing Today's Level of Evidence and Defining Tomorrow's Roadmap. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 [PMID: 28376150 DOI: 10.1093/jnci/djx018]
 - 121 Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 1157-1162 [PMID: 29929785 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.05.012]
 - 122 Kennedy TJ, Cassera MA, Khajanchee YS, Diwan TS, Hammill CW, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience. *J Surg Oncol* 2013; 107: 324-328 [PMID: 22996143 DOI: 10.1002/jso.23268]
 - 123 尤孙武, 林祥, 王奕, 徐智峰, 胡逸人. 腹腔镜微波消融术治疗结直肠癌肝转移的疗效分析. *中华肝胆外科杂志* 2017; 23: 758-761 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.10078118118.2017.11.010]
 - 124 Wang LJ, Zhang ZY, Yan XL, Yang W, Yan K, Xing BC. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 207 [PMID: 30322402 DOI: 10.1186/s12957-018-1494-3]
 - 125 Tanaka K, Shimada H, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery* 2006; 139: 263-273 [PMID: 16455336 DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.036]
 - 126 金克敏, 邢宝才. 结直肠癌肝转移根治性局部治疗手段的比较与选择. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 193-197 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.04.001]
 - 127 Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Baba H, Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017; 104: 570-579 [PMID: 28112813 DOI: 10.1002/bjs.10447]
 - 128 Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25; discussion 825-7 [PMID: 15166961 DOI: 10.1097/01.sla.0000128305.90650.71]
 - 129 Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goéré D, Bachellier P, Azoulay D, Ayav A, Grégoire E, Navarro F, Pessaux P; French Colorectal Liver Metastases Working Group, Association Française de Chirurgie (AFC). Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2016; 103: 1366-1376 [PMID: 27306949 DOI: 10.1002/bjs.10191]
 - 130 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaecck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016 [PMID: 18358928 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9]
 - 131 包满都拉, 苏昊, 罗寿, 徐正, 明光, 梁建伟, 刘正, 刘骞, 周志祥, 王锡山, 周海涛. 结直肠癌肝转移手术和新辅助化疗策略. *肝癌电子杂志* 2020; 7: 45-50
 - 132 Matsuoka H, Morise Z, Tanaka C, Hayashi T, Ikeda Y, Maeda K, Masumori K, Koide Y, Katsuno H, Tanahashi Y, Nakajima S, Hanai T, Kato Y, Sugioka A, Uyama I. Repeat hepatectomy with systemic chemotherapy might improve survival of recurrent liver metastasis from colorectal cancer-a retrospective observational study. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 33 [PMID: 30770753 DOI: 10.1186/s12957-019-1575-y]
 - 133 Takamoto T, Hashimoto T, Miyata A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Repeat Hepatectomy After Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 380-387 [PMID: 30830515 DOI: 10.1007/s11605-019-04154-8]
 - 134 Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jäger D, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer* 2014; 14: 174 [PMID: 24612620 DOI: 10.1186/1471-2407-14-174]
 - 135 Araujo RL, Gönen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3070-3078 [PMID: 25586244 DOI: 10.1245/s10434-014-4354-6]
 - 136 Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, DeMatteo R, Fong Y, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4312-4321 [PMID: 23897009 DOI: 10.1245/s10434-013-3162-8]
 - 137 Watanabe A, Harimoto N, Araki K, Yoshizumi T, Arima K, Yamashita Y, Baba H, Tetsuya H, Kuwano H, Shirabe K. A new strategy based on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for managing liver metastasis from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2018; 118: 1088-1095 [PMID: 30261101 DOI: 10.1002/jso.25250]
 - 138 Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Watanabe M, Ishiko T, Baba H. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S405-S413 [PMID: 24570379 DOI: 10.1245/s10434-014-3577-x]
 - 139 Cancer Genome Atlas Network.. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330-337 [PMID: 22810696 DOI: 10.1038/nature11252]
 - 140 程盛, 赵益, 王永琛, 黄平. BRAF基因突变对肝切除后的结直肠癌肝转移患者预后影响的meta分析. *上海交通大学学报(医学版)* 2021; 41: 786-792 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.06.014]
 - 141 Hayashi H, Miyamoto Y, Higashi T, Hiyoshi Y, Yamao T, Uemura N, Matsumura K, Imai K, Yamashita YI, Baba H. CD44 expression enhances chemoresistance and implies occult micrometastases after conversion hepatectomy for initially unresectable colorectal liver metastases. *Am J Transl Res* 2020; 12: 5955-5966 [PMID: 33042471]

- 142 刘佳明, 刘伟, 徐达, 王立军, 王崑, 邢宝才. RAS基因突变对结直肠癌肝转移患者肝切除术后预后的影响. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 1-5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.01.001]
- 143 朱德祥, 任黎, 许剑民. 不可切除结直肠癌肝转移的转化性治疗策略. 中国实用外科杂志 2013; 33: 631-634
- 144 徐达, 闫晓雷, 刘佳明, 李娟, 邢宝才. 单发与多发结直肠癌肝转移患者肝切除术后预后分析. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 503-507 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-202000421-00215]
- 145 Petrelli F, Coinu A, Zaniboni A, Pietrantonio F, Barni S. Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials* 2016; 11: 56-62 [PMID: 26282898 DOI: 10.2174/1574887110666151006093403]
- 146 Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K, Truini M, Veronese S, De Carlis L, Ferrari G, Nichelatti M, Sartore-Bianchi A, Siena S. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: e153-e163 [PMID: 28216246 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.01.004]

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)。

胃泌素-17、菱形结构域蛋白1、幽门螺杆菌IgG抗体诊断胃癌的价值及与肿瘤浸润的关系

沈丽君, 刘旭朋, 施立煌, 方丽琴

沈丽君, 施立煌, 方丽琴, 杭州市第九人民医院检验科 浙江省杭州市 311225

刘旭朋, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科 浙江省杭州市 310020

沈丽君, 本科学历, 主管检验师, 研究方向为生化免疫临床检验.

作者贡献分布: 沈丽君负责文章立意设计、撰写; 刘旭朋负责文章资料收集; 施立煌负责文章润色; 方丽琴负责统计分析.

通讯作者: 沈丽君, 本科, 主管检验师, 311225, 浙江省杭州市萧山区建设一路东方一号4幢, 杭州市第九人民医院检验科. ruofu382461@163.com

收稿日期: 2022-06-10

修回日期: 2022-07-28

接受日期: 2022-10-20

在线出版日期: 2022-10-28

Value of gastrin-17, RHBDD1, and *Helicobacter pylori* IgG antibody in diagnosis of gastric cancer and their relationship with tumor infiltration

Li-Jun Shen, Xu-Peng Liu, Li-Huang Shi, Li-Qin Fang

Li-Jun Shen, Li-Huang Shi, Li-Qin Fang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Ninth People's Hospital, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China

Xu-Peng Liu, Department of Laboratory Medicine, Run Run Shaw Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Jun Shen, Bachelor Degree, Chief Technician, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Ninth People's Hospital, No. 1 Dongfang, Building 4, Jianshe 1st Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China. ruofu382461@163.com

Received: 2022-06-10

Revised: 2022-07-28

Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-10-28

Abstract BACKGROUND

The occurrence of gastric cancer is a multi-step process involving many factors. Gastrin-17 (G-17), rhomboid domain-containing protein 1 (RHBDD1), and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection play an important role in the development of gastric cancer and may be used as markers for gastric cancer screening and disease assessment.

AIM

To assess the value of serum G-17, RHBDD1, and *H. pylori* IgG antibody (*H. pylori*-IgG) in the screening of gastric cancer and precancerous lesions and to analyze their relationship with the depth of tumor infiltration.

METHODS

Eighty-five gastric cancer patients treated at our hospital from January 2021 to January 2022 were selected as a study group, and 85 patients with gastric precancerous lesions in the same period were selected as a control group according to the 1:1 matched case-control principle. The general data, serum G-17 and RHBDD1 levels, and *H. pylori*-IgG positive rate were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the value of serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive rate in diagnosing gastric cancer. Serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive rate were compared in gastric cancer patients with different tumor infiltration depth, and their correlation with and impact on tumor infiltration depth were analyzed using Spearman's correlation coefficient.

RESULTS

Serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive

rate in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the three indexes combined in the diagnosis of gastric cancer was 0.915. Serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive rate increased with the increase in the depth of tumor infiltration in gastric cancer patients ($P < 0.05$), and they were positively correlated with the depth of tumor infiltration ($P < 0.05$). These three indexes and infiltration depth showed a positive interaction in a sub-phase multiplicative model ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Combined detection of serum G-17 and RHBDD1 and *H. pylori*-IgG antibody can help to improve the screening of gastric cancer and precancerous lesions, and these indexes are involved in and positively correlated with gastric cancer tumor infiltration.

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

Key Words: Gastric cancer; Precancerous lesions; Gastrin-17; Rhombic structural domain protein 1; *Helicobacter pylori*; *H. pylori* IgG antibody

Citation: Shen LJ, Liu XP, Shi LH, Fang LQ. Value of gastrin-17, RHBDD1, and *Helicobacter pylori* IgG antibody in diagnosis of gastric cancer and their relationship with tumor infiltration. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(20): 914-920

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/914.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.914>

摘要

背景

胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程, 涉及多方面因素, 胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌形成过程中具有重要作用, 或许能作为胃癌筛查及病情评估的标志物。

目的

探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体(*H. pylori*-IgG)阳性率对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系。

方法

选取2021-01/2022-01我院85例胃癌患者作为研究组, 根据1:1匹配病例对照原则选取同期85例胃癌前病变患者作为对照组, 比较两组一般资料、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值, 并比较不同肿瘤浸润深度胃癌患者血

清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率, 采用Spearman相关系数模型分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度的相关性, 并分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响。

结果

研究组血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率均高于对照组($P < 0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性联合诊断胃癌的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.915; 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加呈逐渐升高趋势($P < 0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度呈正相关($P < 0.05$); 血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈次相乘模型的正向交互作用($P < 0.05$)。

结论

血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检测有助于提高胃癌与癌前病变的筛查价值, 且参与胃癌肿瘤浸润, 与肿瘤浸润深度呈正相关。

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

关键词: 胃癌; 癌前病变; 胃泌素-17; 菱形结构域蛋白1; 幽门螺杆菌抗体

核心提要: 胃癌是死亡率极高的恶性肿瘤, 大多数确诊时已是进展期, 预后很差, 加强防治非常有必要。胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程, 正确处理胃癌前病变有助于降低国内胃癌患病率。胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌形成过程中具有重要作用, 或许能作为胃癌筛查及病情评估的标志物。本研究重点探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体(*H. pylori*-IgG)联合检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系。

文献来源: 沈丽君, 刘旭朋, 施立煌, 方丽琴. 胃泌素-17、菱形结构域蛋白1、幽门螺杆菌IgG抗体诊断胃癌的价值及与肿瘤浸润的关系. *世界华人消化杂志* 2022; 30(20): 914-920

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/914.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i20.914>

0 引言

胃癌是死亡率极高的恶性肿瘤, 其患病率高居我国各种

恶性肿瘤第二位,虽然近年国内胃癌发病率已趋于平稳,但总发病数还将随人口老龄化的加剧而增加^[1]。资料显示,我国胃癌发病人数和死亡人数约占全球总数的50%,大多数确诊时已是进展期,预后很差,加强防治非常有必要^[2]。胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程,即慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌,此过程期间发生的病变被称为癌前病变。国内专家共识指出,正确处理胃癌前病变有助于降低国内胃癌患病率^[3]。国内外大量研究证实,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌的发生、进展过程中发挥促进作用,*H. pylori*免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体(*H. pylori*-IgG)检测有助于胃癌早期筛查^[4,5]。胃泌素-17(gastrin 17, G-17)能反映胃部萎缩情况,能鉴别诊断慢性萎缩性胃炎与早期胃癌^[6]。此外,菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)是一种新型跨膜结构域的丝氨酸蛋白酶,研究表明RHBDD1在乳腺癌、肝癌中的高表达能促进肿瘤进展^[7,8]。但其在胃癌中的研究较少。基于此,本研究重点探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系。

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过,选取2021-01/2022-01我院85例胃癌患者作为研究组,其中男49例,女36例;年龄42-78岁,平均(60.26±7.82)岁;病理类型:腺癌70例,腺鳞癌9例,鳞癌6例。根据1:1匹配病例对照原则选取同期85例胃癌前病变患者作为对照组,其中男53例,女32例;年龄39-75岁,平均(58.64±7.58)岁;病理类型:慢性萎缩性胃炎41例,肠上皮化生25例,异型增生19例。

纳入标准: (1)研究组均参照《胃癌诊疗规范(2018年版)》^[9]诊断为胃癌,对照组均为胃癌前病变^[10],均经病理诊断确诊; (2)入组前未接受相关治疗; (3)无神经系统疾病,能正常沟通交流; (4)患者已签署同意书。

排除标准: (1)血液系统疾病患者; (2)伴其他恶性肿瘤者; (3)自身免疫性疾病患者; (4)有胃部手术史者; (5)严重心脑血管功能障碍者。

1.2 方法 入院当天采集所有研究对象空腹8 h后静脉血5 mL,以3500 r/min转速(半径8 cm)离心处理5 min,取血清,采用酶联免疫吸附法(试剂盒厂家: 郑州安图生物工程股份有限公司)检测血清G-17、RHBDD1水平。采用*H. pylori*-IgG检测试剂盒(厂家: 上海双赢生物科技有限公司)测定血清*H. pylori*-IgG滴度,血清(*H. pylori*-IgG)阳性评定标准: (*H. pylori*-IgG)滴度≥10 U/mL。

1.3 观察指标 (1)两组一般资料(性别、年龄、体重指数、合并症)、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-

IgG阳性率; (2)不同肿瘤浸润深度胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率。

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件,计数资料以例数描述,采用 χ^2 检验,等级资料以 u 表示,采用Ridit检验。计量资料以平均数±标准差(mean±SD)描述,多组间比较采用单因素方差分析,两两组间比较采用SNK- q 检验,两组间比较采用 t 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值。采用Spearman相关系数模型分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度的相关性。通过交互作用分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响, $\gamma=1$ 表示无交互作用, <1 表示呈负向交互作用, >1 表示呈正向交互作用,OR大于两单独因素OR值的乘积时为超相乘模型,小于两单独因素OR值的乘积时为次相乘模型,等于两单独因素OR值的乘积-1时为相加模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料、血清指标比较 研究组血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率均较对照组高($P<0.05$)。见表1。

2.2 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值 绘制血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性诊断胃癌的ROC曲线,结果显示各指标单独诊断曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.728、0.816、0.612,联合诊断的AUC最大,为0.915。见表2、图1。

2.3 不同肿瘤浸润深度胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率比较 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加而逐渐升高($P<0.05$)。见表3。

2.4 胃癌血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与肿瘤浸润深度的相关性 相关性分析发现,胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与肿瘤浸润深度呈正相关($P<0.05$)。见表4。

2.5 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响 以胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平平均值为界,分为低表达($<$ 平均值)和高表达($\geq$ 平均值),通过交互作用分析显示,血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈正向交互作用($\gamma=1.966$ 、 1.682 、 1.936 , $P<0.05$),且均为次相乘模型。见表5。

表 1 两组一般资料、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率比较[$(\text{mean} \pm \text{SD})/n(\%)$]

项目	研究组($n = 85$)	对照组($n = 85$)	t/χ^2	P
性别			0.392	0.531
男	49(57.65)	53(62.35)		
女	36(42.35)	32(37.65)		
年龄(岁)	60.26 ± 7.82	58.64 ± 7.58	1.369	0.173
体重指数(kg/m^2)	22.67 ± 1.89	22.84 ± 2.03	0.565	0.573
合并症				
糖尿病	7(8.24)	5(5.88)	0.359	0.549
高血压	12(14.12)	8(9.41)	0.907	0.341
高脂血症	5(5.88)	9(10.59)	1.245	0.264
G-17(pmol/L)	21.96 ± 5.87	14.73 ± 3.52	9.739	< 0.001
RHBDD1(ng/mL)	2.31 ± 0.75	1.16 ± 0.38	12.610	< 0.001
<i>H. pylori</i> -IgG阳性率	66(77.65)	38(44.71)	19.417	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体。

表 2 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值

指标	AUC	95%CI	Cut-off值	P
G-17	0.728	0.654–0.793	22.34 pmol/L	< 0.001
RHBDD1	0.816	0.749–0.871	2.11 ng/mL	< 0.001
<i>H. pylori</i> -IgG阳性	0.612	0.534–0.685	阳性	< 0.001
联合预测	0.915	0.862–0.952	–	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体; AUC: 曲线下面积。

表 3 不同肿瘤浸润深度胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率比较[$(\text{mean} \pm \text{SD})/n(\%)$]

肿瘤浸润深度	n	G-17(pmol/L)	RHBDD1(ng/mL)	<i>H. pylori</i> -IgG阳性率
T1	19	17.52 ± 4.86	1.64 ± 0.45	11(57.89)
T2	30	19.95 ± 5.27	1.95 ± 0.53	21(70.00)
T3	21	23.86 ± 6.31	2.61 ± 0.60	19(90.48)
T4	15	28.94 ± 7.18	3.46 ± 0.82	15(100.00)
F/χ^2		12.793	32.456	11.591
P		< 0.001	< 0.001	0.009

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体。

表 4 胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与肿瘤浸润深度的相关性

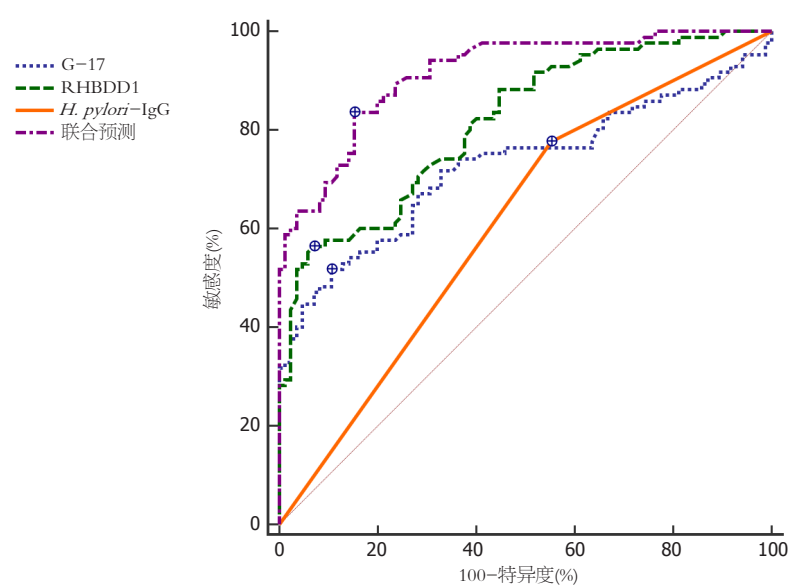
指标		G-17	RHBDD1	<i>H. pylori</i> -IgG阳性
肿瘤浸润深度	r	0.659	0.854	0.623
	P	< 0.001	< 0.001	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体。

表 5 血清G-17、RHBDD1水平、H. pylori-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响

项目	表达情况		T1-T2(n = 49)	T3-T4(n = 36)	OR(95%CI)	P	β值		γ
	G-17	RHBDD1					β _e	β _{eg}	
G-17与RHBDD1	低表达	低表达	28	4	1.000				
	低表达	高表达	9	7	5.444(1.290-22.976)	0.033	1.695		
	高表达	低表达	8	9	7.876(1.912-32.444)	0.009	2.064		
	高表达	高表达	4	16	28.000(6.149-127.501)	<0.001		3.332	1.966
G-17与H. pylori-IgG	G-17	H. pylori-IgG							
	低表达	阴性	30	6	1.000				
	低表达	阳性	8	8	5.001(1.343-18.620)	0.033	1.610		
	高表达	阴性	7	10	7.143(1.938-26.322)	0.009	1.966		
RHBDD1与H. pylori-IgG	RHBDD1	H. pylori-IgG							
	低表达	阴性	29	5	1.000				
	低表达	阳性	8	7	5.075(1.265-20.358)	0.037	1.624		
	高表达	阴性	8	8	5.799(1.482-22.694)	0.022	1.758		
	高表达	阳性	4	16	23.199(5.444-98.860)	<0.001		3.144	1.936

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; H. pylori-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.914 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 血清G-17、RHBDD1水平、H. pylori-IgG阳性率诊断胃癌的ROC曲线. G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; H. pylori-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体.

3 讨论

本研究结果显示, 胃癌患者血清G-17水平明显高于胃癌前病变患者, 与国内相关研究^[11]结果一致, 进一步说明G-17与胃癌的发生有关. G-17是一种主要由胃窦G细胞合成释放的胃肠激素, 其水平变化可反映胃窦黏膜功能状态, 黏膜萎缩以胃窦为主时血清G-17水平明显降低, 但当萎缩以胃体为主或胃部细胞发生恶变时血清G-17水平升高^[12]. Li等^[13]研究显示, 在胃癌发生发展过程中, 血清G-17水平逐渐升高, 其机制为通过Wnt/β-catenin信

号通路诱导胃癌细胞上皮间质转化. 本研究通过ROC曲线分析发现, 血清G-17诊断胃癌的AUC为0.728, 是诊断胃癌的敏感性指标, 可作为诊断胃癌的标志物. 但胃癌的形成机制复杂, 单独一种标志物难以做出可靠鉴别诊断, 常需采用多指标联合的方法.

报道显示, H. pylori是胃内常见细菌之一, H. pylori感染能增强胃黏膜细胞活跃增生, 提高DNA突变风险, 且H. pylori代谢产物能加重胃黏膜损伤, 促进胃体萎缩, 从而促进胃癌发生发展^[14]. 本研究结果显示, 胃癌患者H.

pylori-IgG阳性率明显高于胃癌前病变患者, 进一步说明 *H. pylori* 感染与胃癌发生有关. 本研究ROC曲线分析发现 *H. pylori*-IgG阳性诊断胃癌的AUC为0.612, 说明单独应用 *H. pylori*-IgG检测并不能可靠鉴别诊断胃癌前病变与胃癌. 但也有报道指出, *H. pylori* 抗体阳性诊断早期胃癌的AUC为0.707, 具有良好诊断价值^[15]. 与本研究结果存在一定差异, 这可能与检测抗体种类不同有关, 仍需进一步深入探讨. 但新近研究显示^[16], *H. pylori*-IgG阳性单独诊断胃癌的AUC为0.65, 诊断价值偏低. 支持本研究结果结论.

此外, 国内相关研究显示, 在胃炎→早期胃癌→进展期胃癌过程中, 血清RHBDD1水平呈上升趋势^[17]. 本研究也发现, 与胃癌前病变患者比较, 胃癌患者血清RHBDD1水平明显升高, 与上述研究结果基本一致, 说明血清RHBDD1水平变化与胃癌的发生有关. 作为近期新发现的参与细胞生长的蛋白, RHBDD1被证实能通过表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路促进肾细胞癌的增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化^[18], 通过调节p-Akt等水平促进乳腺癌发生发展^[19], 且能通过激活EGFR和调节BIK介导的细胞凋亡促进非小细胞肺癌的增殖^[20]. 而EGFR过表达被证实与胃癌的发生发展密切相关^[21]. 推测RHBDD1过表达可通过促进EGFR表达增加参与胃癌的发生发展, 但仍需要进一步验证. 本研究结果显示, 血清RHBDD1在胃癌诊断方面同样具有良好诊断效能, 且血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性联合诊断胃癌的AUC为0.915, 具有较高诊断效能, 提示各指标联合可为临床鉴别诊断癌前病变与胃癌提供可靠参考依据, 有助于胃癌的早期检出.

本研究进一步分析了血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性与胃癌肿瘤浸润深度的相关性, 结果显示血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度呈正相关, 且血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈次相乘模型的正向交互作用. 说明在胃癌肿瘤浸润过程中, 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性相互影响, 共同促进肿瘤浸润加重, 早期检测各指标不仅能鉴别诊断癌前病变与胃癌, 在反映胃癌肿瘤浸润深度方面也具有一定价值.

4 结论

综上所述, 血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检查在胃癌与癌前病变的筛查方面具有可靠诊断价值, 且能在一定程度上反映胃癌肿瘤浸润情况. 但本研究仍存在

一定不足, 如未探究不同病理类型之间、不同癌前期病变类型之间血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG阳性的差异, 未来工作中仍需进一步深入探讨.

文章亮点

实验背景

胃癌是死亡率极高的恶性肿瘤, 其患病率高居我国各种恶性肿瘤第二位, 近年来总发病数还将随人口老龄化的加剧而增加. 大多数确诊时已是进展期, 预后很差, 加强癌前病变诊断与防治非常有必要. 血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)、幽门螺杆菌免疫球蛋白G(*Helicobacter pylori* immunoglobulin G, *H. pylori*-IgG)等是诊断胃癌的敏感性指标, 可作为诊断胃癌的标志物. 但单独一种标志物难以做出可靠鉴别诊断, 常需采用多指标联合的方法.

实验动机

本研究重点探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系.

实验目标

血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG等是诊断胃癌的敏感性指标, 可作为诊断胃癌的标志物. 但胃癌的形成机制复杂, 单独一种标志物难以做出可靠鉴别诊断, 本研究采用多指标联合检测的方法. 提高胃癌与癌前病变的筛查价值.

实验方法

选取2021-01/2022-01我院85例胃癌患者作为研究组, 根据1:1匹配病例对照原则选取同期85例胃癌前病变患者作为对照组, 比较两组一般资料、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值, 采用Spearman相关系数模型分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度的相关性.

实验结果

研究组血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率均高于对照组($P < 0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性联合诊断胃癌的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.915; 血清G-17、RHBDD1水平、*H.*

pylori-IgG阳性率随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加呈逐渐升高趋势($P<0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度呈正相关($P<0.05$); 血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈次相乘模型的正向交互作用($P<0.05$).

实验结论

血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检查在胃癌与癌前病变的筛查方面具有可靠诊断价值; 在胃癌肿瘤浸润过程中, 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性相互影响, 共同促进肿瘤浸润加重, 早期检测各指标不仅能鉴别诊断癌前病变与胃癌, 在反映胃癌肿瘤浸润深度方面也具有一定价值.

展望前景

胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程, 但大多数确诊时已是进展期, 预后很差, 加强防治非常有必要. 血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG各指标联合可为临床鉴别诊断癌前病变与胃癌提供可靠参考依据, 有助于胃癌的早期检出. 值得推广继承和研究, 对临床具有指导意义, 对正确处理胃癌前病变, 降低国内胃癌患病率具有借鉴意义.

5 参考文献

- 1 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 陈万青. 中国胃癌发病趋势及预测. 中国肿瘤 2019; 28: 321-326 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A001]
- 2 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 雷林, 彭绩, 陈万青. 2000-2019年中国胃癌流行病学趋势分析. 中华消化外科杂志 2021; 20: 102-109 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201130-00746]
- 3 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海); 国家消化道早癌防治中心联盟; 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组; 中华医学会健康管理学分会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会; 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年). 中华消化杂志 2020; 40: 731-741 [DOI: 10.3760/cma.j.cn11367-20200915-00554]
- 4 于斌, 朱蔚远, 彭文斌, 范月娥. 胃癌患者Hp感染与TNM分期及肿瘤恶性程度的关系分析. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 19-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.04]
- 5 Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-436 [PMID: 31995688 DOI: 10.1056/NEJMoa1909666]
- 6 Lin Z, Bian H, Chen C, Chen W, Li Q. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1042-1048 [PMID: 34295555 DOI: 10.21037/jgo-21-254]
- 7 宗雪, 居红格. RHBDD1与乳腺癌的研究进展. 包头医学院学报 2021; 37: 127-132 [DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2021.02.035]
- 8 Cai J, Chen Z, Zhang Y, Wang J, Zhang Z, Wu J, Mao J, Zuo X. CircRHBDD1 augments metabolic rewiring and restricts immunotherapy efficacy via m⁶A modification in hepatocellular carcinoma. *Mol Ther Oncolytics* 2022; 24: 755-771 [PMID: 35317519 DOI: 10.1016/j.omto.2022.02.021]
- 9 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版). 中华消化病与影像杂志(电子版) 2019; 9: 118-144 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.03.008]
- 10 Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 365-388 [PMID: 30841008 DOI: 10.1055/a-0859-1883]
- 11 赵玉环. 幽门螺杆菌、胃蛋白酶原和血清胃泌素-17水平在鉴别老年胃癌和胃癌癌前病变中的意义. 医学理论与实践 2021; 34: 850-851 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.05.061]
- 12 卢曹念, 吴健, 余强, 邓彬, 丁岩冰. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值. 世界华人消化杂志 2021; 29: 204-209 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.204]
- 13 Li Y, Zhao Y, Li Y, Zhang X, Li C, Long N, Chen X, Bao L, Zhou J, Xie Y. Gastrin-17 induces gastric cancer cell epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Physiol Biochem* 2021; 77: 93-104 [PMID: 33625675 DOI: 10.1007/s13105-020-00780-y]
- 14 朱钜铭, 周芳, 温东辉. 血清胃功能三项联合Hp检测在胃癌筛查中的临床研究. 现代诊断与治疗 2021; 32: 121-122
- 15 刘冰, 周芳, 杨帆. 血清G-17联合Hp抗体检测对老年早期胃癌患者的诊断价值. 国际检验医学杂志 2020; 41: 2288-2290 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.028]
- 16 盛倩, 章国东, 温敏雅. 血清G-17、PG I、PG II、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系. 世界华人消化杂志 2022; 30: 235-241 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.235]
- 17 史济华, 徐雪, 崔海梦. 血清菱形结构域蛋白1、胃蛋白酶原和癌胚抗原对胃癌的早期诊断价值. 基础医学与临床 2019; 39: 1316-1319 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2019.09.019]
- 18 Li M, Cai L, Wang X, Yu Y, Jian W, Bao G, Gao Z, Guo J, Zhang J, Li C, Zhang C. RHBDD1 promotes proliferation, migration, invasion and EMT in renal cell carcinoma via the EGFR/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep* 2021; 24 [PMID: 34581421 DOI: 10.3892/mmr.2021.12466]
- 19 Zhang X, Zhao Y, Wang C, Ju H, Liu W, Zhang X, Miao S, Wang L, Sun Q, Song W. Rhomboid domain-containing protein 1 promotes breast cancer progression by regulating the p-Akt and CDK2 levels. *Cell Commun Signal* 2018; 16: 65 [PMID: 30286765 DOI: 10.1186/s12964-018-0267-5]
- 20 Xu ZY, Li X, Yao RH, Yang LM, Peng H, Ren WJ, Lu H, Wang P. Rhomboid domain containing 1 promotes the growth of non-small cell lung cancer through the activation of EGFR and regulation of the BIK-mediated apoptosis. *Neoplasma* 2022; 69: 311-320 [PMID: 34962825 DOI: 10.4149/neo_2021_210804N1107]
- 21 张宏娜, 程艳丽, 郭红伟, 王亚丽. p70S6K、EGFR、PI3Kp110 β 在胃癌组织中的表达及临床意义. 中国研究型医院 2021; 8: 36-40 [DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2021.04.009]

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

