

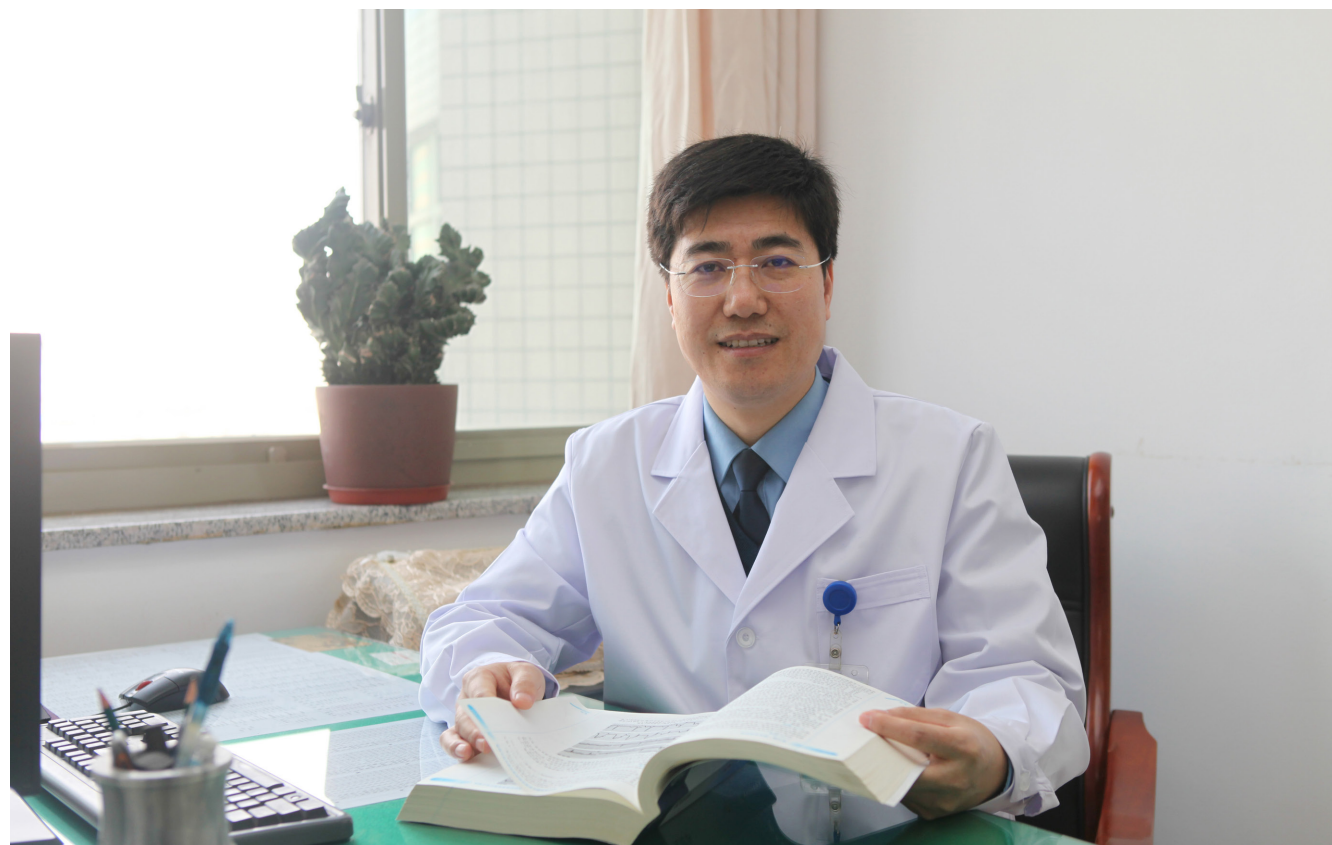
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 1 月 8 日 第 31 卷 第 1 期 (Volume 31 Number 1)



1 / 2023

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。



文献综述

- 1 腹腔内热灌注化疗在胃癌中的应用
周悦, 齐梅, 周宇轩, 方盛泉
- 8 警惕炎症性肠病合并少见病原体感染
方家恒, 李国熊
- 14 Hippo信号通路在结直肠癌中的作用及其机制研究进展
马伏艳, 周喜汉, 梁俏

临床研究

- 20 重症急性胰腺炎并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染不良预后的列线图模型
王烁, 孙晓良

临床实践

- 28 康复新液治疗胃溃疡的疗效观察及对VEGF、ERK12水平的影响
周文荣, 胡明杰, 王坚迪

病例报告

- 35 误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤1例
张冠群, 吴维, 王晓蕾, 冯砾锦, 赵玉洁

消 息

- 7 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
- 13 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 27 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 40 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

宁守斌, 医学博士, 主任医师, 现任空军特色医学中心消化内科主任. 一直致力于小肠良恶性疾病的创新性基础研究和临床应用研究. 累计发表国内外学术论文130余篇, 单篇最高影响因子10.864分; 先后主持各级科研项目5项, 包括国家重点研发项目、全军后勤科研项目等. 擅长消化系统疑难疾病诊治, 尤其在不明原因消化道出血等小肠疾病诊治方面积累了丰富的经验, 主持修订《中国小肠镜诊治Peutz-Jeghers综合征的专家共识意见(2022年)》和《小肠出血中西医结合诊治专家共识》. 现为中国医药教育协会消化内镜专业委员会主任委员、北京消化内镜学分会第七届委员会常务委员.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 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 2023-01-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 1 January 8, 2023

REVIEW

- 1 Application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in gastric cancer
Zhou Y, Qi M, Zhou YX, Fang SQ
- 8 Inflammatory bowel disease complicated with rare pathogen infection
Fang JH, Li GX
- 14 Advances in understanding of role and mechanism of Hippo signaling pathway in colorectal cancer
Ma FY, Zhou XH, Liang Q

CLINICAL RESEARCH

- 20 Columnar graphical model of poor prognosis of severe acute pancreatitis complicated by carbapenem resistant Enterobacteriaceae infection
Wang S, Sun XL

CLINICAL PRACTICE

- 28 Kangfuxin solution for treatment of gastric ulcer: Efficacy and impact on serum VEGF and ERK12 levels
Zhou WR, Hu MJ, Wang JD

CASE REPORT

- 35 Intestinal lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report
Zhang GQ, Wu W, Wang XL, Feng LJ, Zhao YJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 1 January 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shou-Bin Ning, MD, Chief Physician, Director of Gastroenterology Department of Air Force Medical Center, No. 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. ning-shoubin@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: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date January 8, 2023

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

© 2023 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.

腹腔内热灌注化疗在胃癌中的应用

周悦, 齐梅, 周宇轩, 方盛泉

周悦, 齐梅, 周宇轩, 方盛泉, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

周悦, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治消化道肿瘤临床及基础研究工作。

基金项目: 上海市自然科学基金, No. 20ZR145930; 上海申康中心临床培育项目, No. SHD12018X30; 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级重点基金, No. 2019YY201; 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级特别基金, No. 2021yygm06.

作者贡献分布: 本论文撰写由周悦完成; 齐梅、周宇轩共同协助完成文献检索; 方盛泉指导论文修改。

通讯作者: 方盛泉, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科. fsq20032003@163.com

收稿日期: 2022-10-17

修回日期: 2022-10-22

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-08

Application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in gastric cancer

Yue Zhou, Mei Qi, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang

Yue Zhou, Mei Qi, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese medicine, Shanghai 200437, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shanghai Science and Technology Commission, No. 20ZR145930 Cultivation Project of Clinical Research of Shanghai Shenkang Hospital Development Center, No. SHD12018X30; Key Program of Yueyang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2019YY201; Hospital-level Special Program of Yueyang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2021yygm06.

Corresponding author: Sheng-Quan Fang, Professor, Chief Physician, MD, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No.

110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. fsq20032003@163.com

Received: 2022-10-17

Revised: 2022-10-22

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy is a comprehensive therapy that combines intraperitoneal perfusion, hyperthermia, and chemotherapy. It has a good curative effect in peritoneal metastasis of gastric cancer. In recent years, with the continuous progress of technology and the deepening of research, the scope of application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy is more extensive. In this paper, we discuss intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy with regard to its application in gastric cancer, commonly used drugs, safety, and prospects.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Intraperitoneal metastasis; Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; Mechanism of action; Clinical application; NIPS; Chemotherapeutic drugs

Citation: Zhou Y, Qi M, Zhou YX, Fang SQ. Application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(1): 1-7

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/1.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.1>

摘要

胃癌是我国常见恶性肿瘤之一。腹腔热灌注化疗是一种结合腹腔灌注、热疗和化疗的综合疗法,在胃癌腹

膜(或腹腔内)转移中具有较好疗效. 近年来, 随着技术的不断进步及研究的不断深入, 腹腔热灌注化疗技术应用范围更加广泛. 本文就腹腔热灌注化疗技术及其在胃癌中的应用人群、常用药物、安全性进行论述并提出展望.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 腹腔转移; 腹腔热灌注化疗; 作用机制; 临床应用; NIPS; 化疗药物

核心提要: 腹腔热灌注化疗是一种结合腹腔灌注、热疗及化疗的综合疗法, 在胃癌腹膜(或腹腔内)转移中具有较好疗效. 本文就腹腔热灌注化疗技术及其在胃癌中的应用人群、常用药物、安全性进行论述并提出展望.

文献来源: 周悦, 齐梅, 周宇轩, 方盛泉. 腹腔内热灌注化疗在胃癌中的应用. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 1-7

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/1.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.1>

0 引言

胃癌是临床常见恶性肿瘤之一. 世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的最新全球癌症负担数据显示: 2020年, 胃癌仍是全球发病率前十的癌症. 我国胃癌新发病率占总癌症新发病率的10.5%, 病死率占12.4%, 皆位居第三^[1]. 且胃癌多为隐匿起病, 多数患者就诊时已发生不同程度的转移.

腹膜转移是导致胃癌患者生存期降低的首要因素. Thomassen等^[2]收集了5220例胃癌患者进行回顾性分析, 近半数患者出现腹腔内转移, 其中14%的患者存在腹膜转移, 超过所有发生转移的胃癌患者的三分之一, 其最低中位生存期仅4 mo左右. 此外还发现70%的胃癌术后患者出现了腹膜转移.

目前, 姑息性全身化疗仍是胃癌腹腔转移的标准治疗方法, 然而治疗效果并不理想. 腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)在胃癌伴腹腔转移的治疗中占据重要地位. Coccolini等^[3]的一项Meta分析结果显示腹腔内化疗虽未能增加5年生存率(overall survival, OS), 但增加了1年、2年和3年的OS. 同时能减少肿瘤腹腔淋巴结转移和肿瘤浆膜浸润患者的死亡率, 降低腹膜癌复发率和远处转移.

1 腹腔热灌注化疗溯源

1955年, Wessberger首次提出了腹腔化疗这一概念, 当时

仅将腹膜恶性肿瘤(peritoneal carcinomatosis, PC)作为一种局部疾病进行治疗^[4]. 1980年, Spratt等^[5]发表了首篇有关腹腔化疗与腹腔热疗相结合的研究, 他们将腹腔内注射甲氨蝶呤联合42 °C热疗来治疗一例腹膜假性黏液瘤患者, 结果发现该治疗方法下患者耐受性良好, 可重复运用, 且未发生任何不良事件, 这是首次HIPEC治疗. Sugarbaker等^[6]于1985年发表的文献首次证明了腹腔内化疗相较于全身化疗具有的优势在于腹膜转移的显著减少.

HIPEC技术分为开放式和闭合式两种. 开放式是将含有化疗药物的灌注液灌入腹腔, 均匀“清洗”腹腔及脏器, 以达到清除腹腔内游离肿瘤细胞及术后残存的微小癌灶的目的. 但此方式只能在术中进行, 不适用于无手术机会的患者. 对于手术人员, 因开放式HIPEC易产生气溶胶, 受到污染的概率也会增加^[7]. 闭合式HIPEC则依赖于腹腔置管. 近年来, HIPEC技术不断得到完善, 从直接灌注、内生场、恒温水浴箱、微波加热法到高精度持续热灌注^[8,9]. 置管方式也从传统的开腹置管进展至微创置管.

单穿刺法腹腔直接热灌注化疗^[10]可借助超声引导下完成腹腔穿刺置管, 便于观察到腹腔粘连情况. 将含有化疗药物的灌注液加热至43 °C滴注入腹腔留置以达到持续作用的目的. 此方法在简便性、易操作性上具有优势, 但难以精准控温.

为使腹腔内热灌注治疗做到精准控温、精确定位、精准清除, 我国分别于2016年及2019年发表相关专家共识, 对HIPEC技术操作进行规范化^[11,12], 对化疗方案、药物选择、剂量及灌注次数有一定的参考价值. 然而恒温水浴、微波加热、高精度持续热灌注技术多依赖精密医疗设备, 需使用多根引流管在腹腔和灌注袋或仪器间形成循环灌注, 借助化疗药物在体内的循环冲洗及热疗对肿瘤细胞的抑制作用, 达到控制和缓解疾病进展的目的. 治疗过程中患者需要实施全身麻醉^[9], 故常与外科手术结合使用. 对于患者来说, 操作创伤性较大, 且耗材费用较高.

2 作用机制

Williamson等^[13]在研究中发现, 腹腔中药物浓度最高峰值(以紫杉醇为例)是血浆浓度峰值的41-7607倍. 原因在于腹膜血管分布较少, 化疗药在腹腔内给药, 因血浆-腹膜屏障的存在, 实现高腹膜内化疗药浓度、低血药浓度. 这种正梯度可以增强化疗药的直接抗肿瘤作用, 有效杀伤腹腔原发或复发肿瘤病灶、腹腔内游离肿瘤细胞及术后残存的微小癌灶. 同时, 腹膜屏障可减缓腹腔内药物的代谢, 长时间保持药物高浓度以杀伤肿瘤细

胞,且全身毒副作用较轻。Speyer等^[14]对四名结肠癌肝转移的患者使用5-FU进行腹腔灌注化疗时,检测门静脉药物的平均峰值为60 μm ,高于其他血管中测得的浓度。不少学者认为,部分腹腔灌注化疗药物会被缓慢吸收进入肠系膜静脉,经由门静脉进入肝脏代谢,能对肿瘤发生肝脏转移的治疗发挥一定的作用。

当热疗温度维持在43 $^{\circ}\text{C}$ 时,对胃恶性肿瘤细胞具有抑制作用^[15],可与腹腔灌注化疗发挥协同作用^[16]。热疗可在组织水平引起肿瘤微血管栓塞致肿瘤组织缺血性坏死,同时扰乱肿瘤细胞内稳态和能量代谢,激活溶酶体,破坏细胞质和细胞核,直接将处于细胞周期S期和M期的肿瘤细胞杀死。高温还会在分子水平上破坏癌细胞细胞膜蛋白,干扰DNA、RNA和蛋白质的合成,促使肿瘤细胞合成热休克蛋白,刺激免疫系统产生特异性免疫反应^[16-18]。

腹腔热灌注化疗通过协同作用增加化疗的细胞毒性活性及化疗药物向肿瘤结节的渗透^[19]。从药代动力学来看,腹腔灌注化疗时,化疗药物的渗透深度非常小,至多仅1-2 mm,且不与治疗时间呈正相关^[20]。热疗则可以帮助化疗药物向肿瘤组织内渗透^[21]、增加肿瘤对化疗药物的敏感性^[22],进一步达到抑癌杀瘤的作用。

3 腹腔热灌注化疗在胃癌中的应用

3.1 胃癌伴有腹膜转移 胃癌腹膜转移的方式有二,其一是肿瘤突破浆膜层,直接侵袭至腹膜导致,其二则是经血行转移至腹膜。多数发现腹膜转移的胃癌患者已处于疾病终末期,但不少专家学者认为,部分胃癌腹膜转移患者也可能是局限性播散转移,并认为局限性腹膜转移是胃癌进一步扩散进展的中间步骤^[23,24]。

胃癌伴腹膜转移的患者中位生存期仅4-18 mo。研究认为,对于腹膜癌变指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)<6的患者,进一步行HIPEC治疗能更显著提高总OS及1年OS^[19],同时能增加患者的中位生存期(腹腔热灌注化疗组: 11.1 mo 对照组7.06 mo)。Parry等^[23]的一项有关HIPEC治疗胃癌腹膜转移的Meta分析则指出:对于局限性腹膜转移[PCI指数在6-12且胃癌手术切除完全(CCS = 0)]的患者,进行HIPEC治疗也能获得益处。而对于PCI指数7分及以上的胃癌腹膜转移患者,可通过行HIPEC治疗达到消除癌性腹水为目的,但对患者的OS没有太大改善^[25]。

3.2 胃癌伴腹腔内转移

3.2.1 淋巴转移: 腹腔热灌注化疗药物经腹膜缓慢吸收后,可以进入后腹膜淋巴系统,起到治疗作用。Ikeguchi等^[26]回顾分析了5年间行腹腔灌注化疗前后患者腹腔淋巴结的数量,发现超过10个淋巴结转移的胃癌患者,

行腹腔灌注化疗后,其存活率反而被对照组逆转(腹腔热灌注化疗组: 10%; 对照组: 29%)。而对于转移淋巴结数量 ≥ 1 且 ≤ 9 的胃癌患者,腹腔热灌注化疗效果更好(腹腔热灌注化疗组: 66%, 对照组: 44%)。这些结果揭示了腹腔热灌注化疗可改善无高负荷淋巴结转移胃癌患者的预后^[27]。

3.2.2 肝转移: 肝脏是胃癌血行转移最常见的靶器官。针对胃癌肝转移的治疗,临床将其分为可切除型(胃原发灶 $\leq \text{T4a}$ 期,肝转移灶1-3个且最大直径 ≤ 4 cm;或转移灶局限于肝脏的一叶内且不累及重要血管和胆管)、潜在可切除型(胃癌肝转移灶大小及数量超过可切除型的范围,但外科技术上仍可以切除)和不可切除型三类^[28]。日本指南建议,对于胃癌寡肝转移的转移灶可行手术切除治疗。Aurello等^[29]认为在手术前行全身化疗联合腹腔热灌注化疗能达到减瘤降期、消除腹腔微小转移灶的目的,为患者提供更好的术后OS。

对于不可切除的肝转移灶,腹腔化疗药物可经腹膜缓慢吸收进入门静脉系统,可对肝脏的转移癌灶起到治疗效果^[30]。研究表明,胃癌伴肝及腹膜转移患者行紫杉醇静脉化疗联合顺铂腹腔热灌注化疗后,其中位生存期与胃癌肝转移患者全身化疗后中位生存期相近,证明腹腔热灌注化疗对胃癌肝转移有一定治疗效果,且不良反应较小,患者适应性更高^[31]。黄锦宇等^[32]综合分析了1466名行腹腔化疗的胃癌术后患者,结果提示,腹腔热灌注化疗能降低胃癌患者术后72%的肝转移发生率,提高患者长期生存率。

3.3 局部浸润至浆膜层的胃癌患者 腹腔冲洗液细胞学阳性被认为是实行腹腔热灌注化疗的依据之一。研究提示,胃原发肿瘤侵犯浆膜层时,若肿瘤直径 < 2 cm,腹腔冲洗液细胞学检查可呈阴性;若肿瘤直径 > 5 cm,66%(101/153)的胃癌患者腹腔冲洗液细胞学检查呈阳性,其中位生存期仅6 mo左右^[33]。

Reutovich等^[34]对病理提示浸润至浆膜层且无腹膜及其他脏器转移的胃癌患者预防性行腹腔热灌注化疗,结果提示HIPEC能有效减少术后患者腹膜转移的发生率,同时提高3年的OS。钱可扬等^[35]的研究纳入了胃癌根治术后行腹腔化疗的患者48例及根治术后仅行静脉化疗的患者80例,分析真实世界中腹腔化疗治疗在预防进展期胃癌复发中的作用,得出了与Reutovich相似的结果:腹腔化疗组的3年复发率显著优于对照组(腹腔化疗组: 37.5%, 对照组: 72.5%),且中位无进展生存期(progression-free survival, FPS)一显著高于对照组(腹腔化疗组: 25.4, 对照组: 17.2)。Coccolini等^[36]的另一项研究还得出结论,针对未发生腹膜转移的胃癌患者,预防性腹腔化疗可增加2年及5年的OS。对于晚期胃癌(advanced gastric cancer,

AGC)患者, HIPEC治疗能预防腹膜转移的同时, 亦能降低患者的疾病复发率^[37].

新辅助腹腔-全身化疗方案(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)是目前热议的新辅助化疗方式. Yonemura等^[20]经研究发现NIPS能有效根除腹腔内游离肿瘤细胞, 为后续提供更好的手术机会, 并有效提高患者的OS. Tu等^[38]进行了一项Ⅱ期单臂临床试验, 研究纳入了49名腹腔冲洗液细胞学阳性的胃癌患者, 予以紫杉醇联合SOX方案的NIPS治疗, 1年生存率为81.6%. 中位PFS和OS分别为6.50 mo和16.9 mo, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为55.3%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为76.6%, 其中有9名患者接受了胃癌根治手术治疗. 段新星等^[39]对69例胃癌伴腹腔转移患者行NIPS治疗, NIPS组中位生存时间显著优于SOX组(9.14 mo vs 7.16 mo), 且经NIPS转化治疗后, 27患者完成了胃癌D2根治切除手术, 其中11例达到R0切除.

4 化疗药物及化疗方案

理想的腹腔热灌注化疗药物应具有全身活性、与热疗的协同作用及浓度相关的毒性. 此外, 还应具有高腹腔内浓度、低血药浓度的“正梯度”特性. 这种正梯度可以用腹膜腔内暴露与血浆暴露的曲线下面积比(area under curve, AUC)衡量. 图标中的药物是临床中胃癌腹腔热灌注化疗的常用药物(表1).

紫杉醇(paclitaxel, PTX)、多西紫杉醇(docetaxel, DTX)、吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)及阿霉素的AUC值较高, 可能是腹腔热灌注化疗的良好候选药物. 学者认为, PTX及DTX因其有高分子疏水性, 故有较高的AUC值^[40]. 在腹腔内化疗时, 较不易被体循环吸收, 更适合肿瘤负荷较大的腹腔热灌注化疗^[23].

Kobayashi等^[41]将人源胃癌细胞种植于小鼠腹膜内测试腹腔化疗药物对其敏感度, 结果得出对DTX、顺铂(cisplatin, CDDP)、卡铂、5-FU敏感性高, 且行腹腔热灌注化疗后小鼠存活率高. 丝裂霉素C(mitomycin C, MMC)也因其热协同效应及热稳定性被广泛应用于腹腔热灌注化疗^[23,40], 可与其他化疗药物联合使用. 其缺点在于影响伤口愈合, 可能导致吻合口裂开.

然而, MMC、卡铂、奥沙利铂、CDDP的AUC值并不高, 这意味着药物在腹腔化疗时容易被体循环吸收. 另有研究证明, 上述化疗药物在胃癌组织中的有效渗透深度为100-1000 μm, 卡铂及CDDP的渗透能力最强, 最多可至胃癌腹膜转移结节的1-2 mm. 因此, MMC及上述铂类药物更适用于肿瘤体积负荷较小的腹腔热灌注化疗^[42,43].

5-FU是消化道肿瘤化疗一线治疗药物, 常与铂类联

表 1 常见化疗药物的腹膜腔内暴露与血浆暴露的AUC比值

化疗药物	AUC比值
紫杉醇	1000
多西紫杉醇	552
吉西他滨	500
5-FU	250
阿霉素	230
依托泊苷	65
培美曲塞	40.8
丝裂霉素C	23.5
卡铂	10
奥沙利铂	16
顺铂	7.8

AUC: 曲线下面积.

合使用. 5-FU虽有良好的AUC值, 然而研究表明, 5-FU需要经过肝脏活化后发挥抗肿瘤作用. 腹腔热灌注化疗则是主要通过肿瘤药物直接渗透作用达到对肿瘤的杀伤作用, 故5-FU不完全适用于腹腔热灌注化疗^[44,45]. 雷替曲塞(raltitrexed, RTX)是一种喹唑啉叶酸盐类似物, 和5-FU对肿瘤的作用机制相似, 在全身化疗中其疗效也与5-FU相当^[46-48]. 其优势在于不需要经肝脏活化代谢就可以发挥抗肿瘤作用, 更适用于腹腔热灌注化疗^[49]. 且动物试验发现: 室温下小鼠腹腔灌注RTX后, 腹腔内药物浓度是血药浓度的100倍; 随着温度的升高, RTX向肿瘤细胞的渗透作用明显提升; 而其毒副反应较为轻微^[50-54].

阿霉素虽具有较高的AUC值并对癌性腹水有效, 但其药物渗透能力较弱, 只能渗透肿瘤细胞4-6个细胞层. 有研究表明, 在高剂量腹腔热灌注化疗时, 阿霉素导致腹膜纤维化及肠梗阻的概率增高^[23].

对于以依托泊苷为主要药物的腹腔热灌注化疗相关文献较少. Desiderio等^[37]研究发现, 在对进展期胃癌患者行腹腔热灌注化疗时, 发现依托泊苷、铂类、MMC在对患者的5年OS上具有相似性. 这提示了依托泊苷在胃癌腹腔热灌注化疗上的可行性.

尽管临床已有多种药物用于治疗胃癌的腹腔热灌注化疗, 但对其最佳组合尚无共识. 腹腔热灌注化疗药物的选择、用药剂量、疗程等没有明确的标准. 目前的专家共识认为, 行腹腔灌注化疗既可选择单一给药, 也可联合序贯给药. 化疗药物的剂量目前暂未有统一的标准, 原则上以静脉用量为标准, 如联合静脉应用, 则剂量酌减.

5 不良反应及安全性

腹腔热灌注化疗的常见不良反应包括胃肠道功能障

碍、血液系统、肝肾功能受损等。

胃肠道功能障碍主要表现在腹腔热灌注化疗后出现呕吐、腹泻、食欲下降等症状。一项回顾性研究发现, 消化道系统症状在腹腔化疗后的3 mo内症状最为显著, 在结束治疗1年后逐渐恢复正常^[55]。血液系统的不良反应主要表现为骨髓抑制, 以白细胞、中性粒细胞、血小板的下降最为常见^[56,57]。多数研究^[44,58,59]提示, 以上不良反应多在可耐受范围内, 经临床对症治疗后可得到控制好转, 且其发生率与静脉化疗时相当, 具有安全性。

此外, 不少学者在研究中发现减瘤手术中或术后实行HIPEC治疗后会出腹腔粘连、肠梗阻、腹腔感染、甚至死亡的不良反应。Mazurek等^[19]认为从外科和麻醉学的角度来看, 长时间手术容易导致术后并发症出现肠梗阻、肠粘连、失血量增多和感染风险的增加, 亦是HIPEC导致患者死亡的主要不良反应诱因。

6 结语及展望

腹腔热灌注化疗在胃癌伴腹腔转移的治疗中占据重要地位。尽管我国制定了符合中国临床实践的腹腔化疗专家共识, 但并无高级别循证医学证据指导化疗药物及化疗方案的选择。雷替曲塞理论上是胃癌腹腔化疗药物的选择之一, 在动物实验中也得到了正向验证, 但缺乏临床大样本研究。NIPS为胃癌伴腹腔转移患者提供了新的治疗选择, 但目前仍需要多中心大样本的研究分析佐证。完善以雷替曲塞为胃癌腹腔灌注化疗药物的NIPS治疗模式, 值得我们临床工作者进一步探索研究。

7 参考文献

- 1 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 周彤, 张婧莹, 游伟程, 潘凯枫, 李文庆. 2020全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志 2021; 7: 1-14 [DOI: 10.12151/JMCM.2021.02-0]
- 2 Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134: 622-628 [PMID: 23832847 DOI: 10.1002/ijc.28373]
- 3 Cocolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, Catena F, Yonemura Y, Ansaloni L. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 12-26 [PMID: 24290371 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.019]
- 4 WEISBERGER AS, LEVINE B, STORAASLI JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1704-1707 [PMID: 13271133 DOI: 10.1001/jama.1955.02960350004002]
- 5 Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260 [PMID: 6766084]
- 6 Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery* 1985; 98: 414-422 [PMID: 3898450]
- 7 张涛, 曲直, 王贇, 廖成功, 刘理礼. 腹腔热灌注化疗的研究进展. 现代肿瘤医学 2022; 30: 930-935 [DOI: 10.3969/

- jissn.1672-4992.2022.05.037]
- 8 姬忠贺, 安松林, 李雁. 腹膜癌研究历程及腹膜肿瘤学科建设. 中国肿瘤临床 2021; 48: 870-875 [DOI: 10.12354/j.jissn.1000-8179.2021.20210355]
- 9 廖宏杰, 梁寒. 腹腔热灌注化疗在腹膜癌中的应用现状. 肿瘤防治研究 2021; 48: 327-332 [DOI: 10.3971/j.jissn.1000-8578.2021.20.1280]
- 10 李伟, 张玲, 朱峻峰. B超引导下单次穿刺在卵巢恶性肿瘤腹腔化疗中的应用. 实用妇产科杂志 2010; 26: 149-151 [DOI: 10.3969/j.jissn.1003-6946.2010.02.025]
- 11 梁寒. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)解读-胃癌腹膜转移的防治. 临床外科杂志 2017; 25: 20-23 [DOI: 10.3969/j.jissn.1005-6483.2017.01.004]
- 12 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会, 广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会. 中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版). 中华医学杂志 2020; 2: 89-96 [DOI: 10.3760/cma.jissn.0376-2491.2020.02.003]
- 13 Williamson SK, Johnson GA, Maulhardt HA, Moore KM, McMeekin DS, Schulz TK, Reed GA, Roby KF, Mackay CB, Smith HJ, Weir SJ, Wick JA, Markman M, diZerega GS, Baltezor MJ, Espinosa J, Decedue CJ. A phase I study of intraperitoneal nanoparticulate paclitaxel (Nanotax®) in patients with peritoneal malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 1075-1087 [PMID: 25898813 DOI: 10.1007/s00280-015-2737-4]
- 14 Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW Jr, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981; 41: 1916-1922 [PMID: 7214359]
- 15 Zhou NX, Jiang YY, Wen ZM, Zhu GM, Hou N. [Biologic effects of hyperthermia and radiation on gastric cancer cells (SGC-7901) in vitro. II. Ultrastructural changes of cells]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1987; 9: 176-178, 12 [PMID: 3447857]
- 16 Behrenbruch C, Hollande F, Thomson B, Michael M, Warrier SK, Lynch C, Heriot A. Treatment of peritoneal carcinomatosis with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2017; 87: 665-670 [PMID: 28664645 DOI: 10.1111/ans.14077]
- 17 González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 68-75 [PMID: 21160924 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.68]
- 18 Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer* 1977; 39: 2637-2646 [PMID: 872062 DOI: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2637::aid-cncr2820390650>3.0.co;2-s]
- 19 Mazurek M, Szlendak M, Forma A, Baj J, Maciejewski R, Roviello G, Marano L, Roviello F, Polom K, Sitarz R. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Gastric Cancer: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 [PMID: 35055500 DOI: 10.3390/ijerph19020681]
- 20 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97 [PMID: 21160926 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85]
- 21 Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41: 147-154 [PMID: 9443628 DOI: 10.1007/s002800050721]
- 22 Zunino B, Rubio-Patiño C, Villa E, Meynet O, Proics E, Cornille A, Pommier S, Mondragón L, Chiche J, Bereder JM, Carles M, Ricci JE. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90. *Oncogene* 2016; 35: 261-268 [PMID: 25867070 DOI: 10.1038/onc.2015.82]

- 23 Parray A, Gupta V, Chaudhari VA, Shrikhande SV, Bhandare MS. Role of intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Surgery in Practice and Science* 2021; 4 [DOI: 10.1016/j.sipas.2020.100025]
- 24 Macri A, Morabito F. The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19: 879-888 [PMID: 31544548 DOI: 10.1080/14737140.2019.1671189]
- 25 Yarema R, Mielko J, Fetsych T, Ohorchak M, Skorzewska M, Rawicz-Pruszyński K, Mashukov A, Maksimovsky V, Jastrzębski T, Polkowski W, Gyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, Kopetskiy V, Kolesnik O, Kondratskiy Y, Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Med* 2019; 8: 2877-2885 [PMID: 31033239 DOI: 10.1002/cam4.2204]
- 26 Ikeguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995; 161: 581-586 [PMID: 8519874]
- 27 Ikeguchi M, Saito H, Katano K, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between the long-term effects of intraperitoneal chemotherapy and the expression of p53 and p21 in patients with gastric carcinoma at stage IIIa and stage IIIb. *Int Surg* 1997; 82: 170-174 [PMID: 9331847]
- 28 Tiberio GA, Roviello F, Donini A, de Manzoni G; Italian Research Group for Gastric Cancer. Hepatic metastases from gastric cancer: A surgical perspective. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11489-11492 [PMID: 26556981 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11489]
- 29 Aurello P, Minervini A, Pace M, D'Angelo F, Nigri G, Antolino L, Valabrega S, Ramacciato G, Petruccianni N. The Role of Surgery in the Treatment of Metachronous Liver Metastasis from Gastric Cancer: A Systematic Review. *Anticancer Res* 2022; 42: 25-33 [PMID: 34969705 DOI: 10.21873/anticancer.15453]
- 30 Ben Aziz M, Di Napoli R. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. 2022 Aug 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 34033325]
- 31 郭晓冬, 王静霞, 谢国群, 马璐璐, 楚小鸽. 腹腔灌注顺铂联合紫杉醇、替吉奥多途径给药治疗胃癌腹膜转移的临床观察. *临床肿瘤学杂志* 2020; 25: 549-552 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.06.013]
- 32 黄锦宇, 徐惠绵. 腹腔灌注化疗对于胃癌治疗的系统综述和meta分析. 第9届全国胃癌学术会议暨第二届阳光长城肿瘤学学术会议论文集 2014; 164-165
- 33 Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-262 [PMID: 10527450 DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00162-2]
- 34 Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 2405-2411 [PMID: 31387756 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.030]
- 35 钱可扬, 郭勇, 陆庭勋, 孙俊杰, 高翔, 蔡东焱. 改良HIPEC对预防局部进展期胃癌复发的作用及安全性评价. *中国肿瘤临床* 2022; 49: 834-839 [DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211920]
- 36 Cocolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Ceresoli M, Montori G, Ansaloni L. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1261-1267 [PMID: 27134147 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.035]
- 37 Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1-14 [PMID: 28456089 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.030]
- 38 Tu L, Zhang W, Ni L, Xu Z, Yang K, Gou H, Zhu Q, Liu M, Yang Y, Hu J, Qiu M. Study of SOX combined with intraperitoneal high-dose paclitaxel in gastric cancer with synchronous peritoneal metastasis: A phase II single-arm clinical trial. *Cancer Med* 2022 [PMID: 36161282 DOI: 10.1002/cam4.5277]
- 39 段新星, 淦锦, 张开华, 余雄, 潘华. 新辅助腹腔内联合全身化疗对胃癌晚期腹膜转移的疗效探讨. *中国医学创新* 2019; 16: 21-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.25.006]
- 40 Harada K, Yamashita K, Iwatsuki M, Baba H, Ajani JA. Intraperitoneal therapy for gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15: 43-49 [PMID: 35184625 DOI: 10.1080/17512433.2022.2044790]
- 41 Kobayashi K, Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Ohta M, Okui K. Clinical effect of intraperitoneal hyperthermochemotherapy on the survival rate for advanced gastric cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990; 17: 1617-1621 [PMID: 2117895]
- 42 Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, Baldew GS, de Graaf PW, McVie JG. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989; 49: 3380-3384 [PMID: 2720692]
- 43 Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979; 39: 3209-3214 [PMID: 455305]
- 44 熊剑勇, 张小芳, 张莉涓, 唐人, 易波. 雷替曲塞用于进展期胃癌根治术中腹腔灌注化疗的安全性研究. *实用癌症杂志* 2019; 34: 432-434 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.03.023]
- 45 Teo MC, Ching Tan GH, Lim C, Chia CS, Tham CK, Soo KC. Colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: the experience of a tertiary Asian center. *Asian J Surg* 2015; 38: 65-73 [PMID: 25059814 DOI: 10.1016/j.asjsur.2014.05.001]
- 46 Lin EK, Hsieh MC, Chen CH, Lu YJ, Wu SY. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer with peritoneal metastasis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5522 [PMID: 28033247 DOI: 10.1097/MD.0000000000005522]
- 47 Simkens GA, Rovers KP, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 259-266 [PMID: 28721098 DOI: 10.2147/CMAR.S119569]
- 48 Royer B, Schmitt A, Nguyen T, Paillard MJ, Jary M, Demarchi M, Vernerey D, Henriques J, Jacquin M, Borg C, Kim S. Exposure-response analysis of Raltitrexed assessing liver toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 1327-1337 [PMID: 32789966 DOI: 10.1111/bcp.14519]
- 49 史冠军, 夏奥, 马瑞卿, 王冰, 庞少军, 许洪斌, 陈峰. 雷替曲塞用于腹膜假黏液瘤肿瘤细胞减灭术后腹腔热灌注化疗的短期疗效及安全性分析. *现代肿瘤医学* 2022; 30: 1797-1801 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.10.016]
- 50 Nguyen D, Emond C, Leclerc Y, Sherman I, Dube P. Pharmacokinetics studies and toxicity profile of raltitrexed used by intraperitoneal route in normothermia in a pig model. *Med Sci Monit* 2003; 9: BR37-BR42 [PMID: 12552235]
- 51 Bendavid Y, Leblond FA, Dubé P. A study of the effect of temperature on the pharmacokinetic profile of raltitrexed administered by intraperitoneal route in the rat. *Med Sci Monit* 2005; 11: BR1-BR5 [PMID: 15614183]
- 52 Evers DL, Chao CF, Zhang Z, Huang ES. 17-allylamino-17-(demethoxy)geldanamycin (17-AAG) is a potent and effective inhibitor of human cytomegalovirus replication in primary fibroblast cells. *Arch Virol* 2012; 157: 1971-1974 [PMID: 22711259 DOI: 10.1007/s00705-012-1379-7]

- 53 Qiu C, Li Y, Liang X, Qi Y, Chen Y, Meng X, Zheng H, Xu Y, Cai S, Cai G, Liu J. A study of peritoneal metastatic xenograft model of colorectal cancer in the treatment of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with Raltitrexed. *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 149-156 [PMID: 28535418 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.053]
- 54 Gong Q, Song C, Wang X, Wang R, Cai G, Liang X, Liu J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with recombinant mutant human TNF- α and raltitrexed in mice with colorectal-peritoneal carcinomatosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020; 245: 542-551 [PMID: 32041417 DOI: 10.1177/1535370220905047]
- 55 Balachandran R, Mogensen L.Z, Christensen P, Thaysen H.V, Iversen L.H.ASO Visual Abstract: Organ-specific Adverse Effects After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy—A Scoping Review. *Annals of Surgical Oncology* 2022; 29: 6086 [DOI:10.1245/s10434-022-11400-y]
- 56 Zhuang X, He Y, Ma W. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery. *Sci Rep* 2022; 12: 2583 [PMID: 35173230 DOI: 10.1038/s41598-022-06417-y]
- 57 Brenkman HJF, Pæva M, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Haj Mohammad N. Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31618869 DOI: 10.3390/jcm8101685]
- 58 李想, 王玉彬, 王贵军, 尹波, 李迪诺, 韩向东, 齐峰. 洛铂腹腔热灌注治疗进展期胃癌的有效性及安全性. *江苏医药* 2022; 48: 512-515 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2022.05.021]
- 59 Fan B, Bu Z, Zhang J, Zong X, Ji X, Fu T, Jia Z, Zhang Y, Wu X. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. *BMC Cancer* 2021; 21: 216 [PMID: 33653317 DOI: 10.1186/s12885-021-07925-2]

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 © 2023 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)。

警惕炎症性肠病合并少见病原体感染

方家恒, 李国熊

方家恒, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

方家恒, 主治医师, 研究方向为胃早癌、炎症性肠病诊治等。

作者贡献分布: 此综述由李国熊设计; 文献搜索、论文写作由方家恒完成; 论文修改由李国熊完成。

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路 126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. guoxiongli849@hotmail.com

收稿日期: 2022-08-21

修回日期: 2022-09-26

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-08

Inflammatory bowel disease complicated with rare pathogen infection

Jia-Heng Fang, Guo-Xiong Li

Jia-Heng Fang, Guo-Xiong Li, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 30015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, No. 126 Wenzhou Road, Hangzhou 30015, Zhejiang Province, China. guoxiongli849@hotmail.com

Received: 2022-08-21

Revised: 2022-09-26

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-08

Abstract

As an autoimmune disease, inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by a chronic disease course and recurrent episodes. The prognosis of patients with IBD complicated with infection is poor. At present, there are many reports on IBD complicated with infection by common pathogen such

as *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli* and hepatitis viruses both in China and other countries, but there are few reviews on IBD complicated with infection by rare pathogens. Based on this, this article reviews rare pathogen infection in IBD.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: IBD; Rare pathogen; Infection

Citation: Fang JH, Li GX. Inflammatory bowel disease complicated with rare pathogen infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(1): 8-13

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/8.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.8>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)作为一种自身免疫性疾病,具有病程长、易发作的特点。当患者发生IBD合并感染,其预后较差。目前国内外多见IBD合并艰难梭菌、结核杆菌、大肠杆菌、肝炎类病毒等常见病原体感染的相关文献报道,而对IBD合并少见病原体感染的综述鲜见。基于此,本文对IBD少见病原体感染作一综述。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: IBD; 少见病原体; 感染

核心提要: 炎症性肠病作为一种机制未明的免疫性疾病,当合并有感染时病情难以控制、预后较差。目前临床上对于常见病原菌感染有着较为统一的治疗方案,但仍存在一部分患者合并感染原因不明、治疗效果不佳,导致预后较差。本文就炎症性肠病合并少见病原体感染防治之研究近况作一综述,以期临床提供参考。

文献来源: 方家恒, 李国熊. 警惕炎症性肠病合并少见病原体感染. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 8-13

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/8.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.8>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是指累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病. 主要的临床表现为腹泻、腹痛、粘液血便发热等. 本病包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 其机制目前未明, 可能主要与肠道菌群失调以及肠黏膜免疫异常相关. 自进入21世纪, IBD从西方国家蔓延到新兴工业化国家, 世界各地IBD的发病率都在增长^[1]. 有调查显示^[2], 2017年相比1990年, IBD的标化发病率由55.69/10万升高至60.37/10万, 增长了8.42%; 2017年IBD的伤残调整寿命年数均较1990年明显升高, 增幅超过40%, 这意味着IBD的疾病负担也在大大增加. 由于IBD治疗中免疫抑制剂的广泛应用、造成机体免疫功能的下降, 患者自身因肠道吸收功能不佳致营养状况不佳, 使IBD患者机会性感染的风险明显升高^[3]. 合并感染的IBD患者易病情加重、住院时间延长、结肠手术率增加、生物制剂疗效降低, 因此对IBD患者是否感染致病菌需进行严密的监控及及时诊治^[4].

Lee等^[5]报道了一例有21年CD病史的70岁女性患者, 已行右半结肠切除术, 服用硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、泼尼松龙达10年, 因反复感染结核、脑膜炎球菌、新生隐球菌、肺炎克雷伯杆菌、吉罗微孢子虫、艰难梭菌等病原体, 最终因突发心跳骤停死亡. IBD合并的常见病原体除上述外还有: 大肠杆菌、幽门螺旋杆菌、肺炎球菌、肝炎病毒、巨细胞病毒等, 临床上筛查的普及率较高, 诊断治疗方案较为明确统一, 共识也已逐步形成^[6]. 然而, 临床上仍有部分合并感染的IBD患者在筛查病原体感染后未果, 使用激素、抗生素后疗效不佳, 原因未明. 因此, 我们需要警惕其它少见病原体的感染, 在必要时对患者进行相应的筛查, 以改善IBD患者的预后.

我们搜索了Pubmed数据库、中国知网数据库、中华医学会期刊文库、万方医学期刊数据库、维普中文期刊数据库近五年内关键词为“*Inflammatory bowel disease*”和“*Infection*”、“炎症性肠病感染”的相关文章, 对其逐篇通读筛选后, 选出与主题内容相关的文献并具体研究分析, 因衣原体、支原体、螺旋体、立克次体未见相关文献, 本文分IBD合并少见细菌感染、IBD合并少见病毒感染、IBD合并少见真菌感染、IBD合并少见寄生虫感染四部分, 进行阐述. IBD合并少见

病原体感染的预防和治疗建议总结见表1^[7-16].

1 IBD合并少见细菌感染

1.1 凝固酶阴性葡萄球菌 凝固酶阴性葡萄球菌(*coagulase-negative staphylococci, CNS*)的形态、排列和染色性与金黄色葡萄球菌相似, 无鞭毛、荚膜和芽胞, 不产生血浆凝固酶. *CNS*主要包括表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌等30余种. 目前我们仅搜索到Bulut等^[17]报道的, 系一CD患儿, 患者出现了治疗难治性腹泻, 并伴有*CNS*及其它多种细菌感染后, 最终导致死亡. McConeghy等^[18]认为, 对于血液样本经革兰氏染色考虑为葡萄球菌感染的患者, 应予头孢唑林/氯唑西林和糖肽抗生素进行经验性联合治疗, 然后在抗生素敏感性测试后进行抗生素降级治疗.

1.2 李斯特菌 对人类致病的李斯特菌(*Listeria monocytogenes, L.monocytogenes*)主要为单核球增多性*L.monocytogenes*. *L.monocytogenes*是一种兼性厌氧细菌、革兰氏阳性菌, 为李斯特菌病的病原体. 接受免疫抑制剂治疗的患者有更大的*L.monocytogenes*的系统性和中枢神经系统感染的风险, 主要导致严重的败血症和脑膜炎, 并伴有相当大的死亡率^[19].

Asaeda等^[20]报道了一例53岁诊断为中度UC男性患者, 在接受美沙拉嗪和糖皮质激素治疗中, 因不明原因发热和腹泻入院. 患者接受了静脉输注头孢类抗生素无效, 再行血培养显示革兰氏阳性杆菌呈阳性. 患者入院后出现了轻度意识障碍而做了腰椎穿刺, 诊断为*L.monocytogenes*中枢感染, 接受美罗培南和氨苄西林治疗后症状改善, 未出现任何神经后遗症. IBD患者的*L.monocytogenes*感染常于第三次使用、甚至更早使用免疫抑制剂时即可出现. 其主要的治疗药物包括: 氨苄西林、阿莫西林、青霉素、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑等. 为了预防*L.monocytogenes*, 患者需要注意避免食用生鸡蛋、未经高温消毒的牛奶、生牛奶奶酪、未充分煮熟的肉或生肉^[20].

1.3 诺卡菌 诺卡菌(*Nocardia*)是生长缓慢的革兰氏阳性杆菌, 普遍存在于土壤、有机质和水中. 对人体致病的主要有3种: 星形诺卡菌(*N.asteroides*)、巴西诺卡菌(*N.brasiliensis*)和豚鼠诺卡菌(*N.caviae*), 其中*N.asteroides*在我国最常见, 致病力最强. 所致疾病为诺卡菌病, 常表现为肺部化脓性炎症与坏死, 严重者可经血流播散至全身.

Garner等^[21]报道了一例名57岁女性, 诊断为UC和关节炎, 在接受英夫利昔单抗和强的松治疗时, 因出现了严重的胸痛、呼吸急促和咳嗽就诊. 患者的血液培养提

表 1 IBD合并少见病原体感染的预防和治疗建议

病原体	治疗前筛查	疫苗	预防	诊断	治疗
<i>CNS</i> ^[7]	血/组织培养	-	-	血/组织培养	头孢唑林、氯唑西林、糖肽 抗生素
<i>L.monocytogenes</i> ^[8]	血/脑脊液培养	-	避免食用生鸡蛋、 未经高温消毒的牛 奶、生牛奶奶酪、 未充分烹熟的或生 肉	血/组织培养	氨苄西林、阿莫西林、青霉 素、甲氧苄啶、磺胺甲恶唑
<i>Nocardia</i> ^[9]	痰涂片进行革兰染色和 抗酸染色、分离培养、 生化鉴定	-	-	抗酸性分枝菌丝	复方新诺明、阿米卡星、利 奈唑胺
<i>CI</i>	血/组织培养	-	-	梭菌鉴定	甲硝唑
<i>K.oxytoca</i> ^[10]	痰涂片/血、组织培养	克雷伯杆菌相 关疫苗	-	大量带荚膜的革兰氏阴性杆菌	头孢类、糖苷类抗生素, 必 要时联用
VZV ^[11]	VZV IgG/IgM	VZV疫苗	暴露后: VZV-Ig	皮肤组织RT-PCR	阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔 洛韦
HPV ^[11]	醋白试验、组织学检 查、细胞病理学检查	HPV四价疫 苗、九价疫苗	避孕套使用	组织RT-PCR	物理治疗、药物治疗、免疫 疗法(干扰素、白介素等)
<i>Histoplasmosis</i> ^[12]	血/痰/组织培养	-	-	找到细胞内酵母型组织胞浆菌	两性霉素B、伊曲康唑、酮 康唑、伏立康唑
<i>Aspergillus</i> ^[13]	血/痰培养	-	-	发现菌丝	伊曲康唑、伏立康唑、卡泊 芬净、米卡芬净、两性霉素 首选硝唑类
<i>Amebiasis</i> ^[14]	粪便镜检	-	改善生活卫生习惯	发现包囊、滋养体	阿苯达唑、磺胺异恶唑、依 曲康唑及灭滴灵
<i>Microsporidium</i> ^[15]	粪便镜检、RT-PCR、 血清抗体	-	改善生活卫生习惯	发现孢子	灭滴灵、碘化钾宁
<i>Blastocystis</i> ^[16]	粪便镜检	-	改善生活卫生习惯	可见空泡型、颗粒型虫体	

CNS: 凝固酶阴性葡萄球菌; *L.monocytogenes*: 李斯特菌; *Nocardia*: 诺卡菌; *CI*: 无害梭菌; *K.oxytoca*: 催产克雷伯菌; *VZV*: 水痘-带状疱疹病毒; *HPV*: 人乳头状瘤病毒; *Histoplasmosis*: 荚膜组织胞浆菌; *Aspergillus*: 曲霉菌; *Amebiasis*: 阿米巴原虫; *Microsporidium*: 微孢子虫; *Blastocystis*: 芽囊原虫。

示诺卡菌感染, 接受甲氧苄啶磺胺甲恶唑(TMP-SMX)治疗, 期间出现了严重的低钠血症、呼吸衰竭, 患者最终需要终生维持TMP-SMX治疗。虽然有研究表明IBD患者感染诺卡菌的风险较低^[19], 但因其感染后引起的症状重、预后差, 当多种常见菌被排除仍不能明确诊断时应考虑鉴别是否有诺卡菌感染^[18]。

1.4 无害梭菌 无害梭菌(*Clostridium innocuum*, *CI*)是一种革兰氏阳性菌, 耐万古霉素。1961年, *CI*被首次报道^[22]与CD相关性腹泻患者的复发性腹泻有关。其感染可导致抗生素相关性腹泻、严重结肠炎和肠外感染^[23]。当IBD患者合并*CI*感染时, 临床缓解率可降低^[24]。

Le等^[24]对在院的90例IBD患者进行了检测及统计分析, 发现39%患者合并感染*CI*。他们研究发现*CI*感染的危险因素包括5-氨基水杨酸(5-ASA)和类固醇的使用。与对照组相比, *CI*组血便患者更多(77.3% vs 51.3%, $P=0.046$)。在治疗方面, 甲硝唑分别使克罗恩病和溃疡性结肠炎合并*CI*感染患者的症状改善60%和83.3%。因此, 他们认为, 在治疗活动性炎症的IBD患者、伴有或不伴有CD感染的难治性腹泻患者时, 应考虑鉴别是否合并*CI*感染。

1.5 催产克雷伯菌 催产克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*, *K.oxytoca*)是一种革兰氏阴性菌, 以前曾被描述为抗生素相关性出血性结肠炎的致病菌, 主要的治疗药物为青霉素衍生物。Micic等^[25]报道了一例24岁男性IBD患者联合感染了*K.oxytoca*和艰难梭菌, 患者出现了出血性腹泻、持续性腹痛、盗汗和体重减轻11 kg。给予万古霉素和甲硝唑治疗无效后, 改以粪便微生物群移植治疗后患者仍没有好转, 生物制剂及靶向治疗同样无效。最终这位患者接受了全结肠切除术。Micic等^[25]认为IBD患者在微生物群紊乱时可发生*K.oxytoca*感染, 医生在对IBD患者使用抗生素治疗时应充分关注其不良反应。由于*K.oxytoca*常与抗生素使用相关, 如尽早发现, 一般撤抗生素4 d后腹泻症状可改善。

2 IBD合并少见病毒感染

2.1 水痘-带状疱疹病毒 水痘-带状疱疹病毒(Varicella-zoster virus, *VZV*)有71个基因, 编码67个不同蛋白, 包括6种糖蛋白(gE、gB、gH、gI、gC和gL)。VZV可经呼吸道粘膜或结膜进入机体, 经2次病毒血症, 病毒大量复制,

扩散至全身, 特别是皮肤、粘膜组织, 可全身皮肤出现丘疹、水疱, 或因感染发展成脓疱疹。IBD患者由于免疫抑制剂的广泛同时使用, 临床表现往往更为严重, 发生带状疱疹后神经痛、中枢神经系统和眼部受累等并发症的风险增加^[26,27]。

韩国一项基于人群的研究发现^[28], IBD患者感染带状疱疹(*Herpes zoster*, HZ)的风险增加, 尤其是男性、年轻人、CD患者; 若仅使用皮质类固醇亦会显著增加罹患HZ的风险; 同时也发现IBD患者并发HZ的发病率在特定的年龄段, 即在50-59岁时, 急剧上升后保持不变。早前, Wasan等^[29]建议, 鉴于IBD患者发生HZ的风险更大, 应考虑对50岁以上的IBD患者进行免疫接种。VZV对成年人(特别是在怀孕期间)和免疫功能低下的患者可能具有生命威胁, 可能导致严重的并发症, 如中枢神经系统受累、肺炎、继发性细菌感染和死亡^[30]。Kopylov等^[31]认为, 所有IBD患者(除非有记录的接种史)都应在诊断时进行VZV IgG血清学检测, 对并发HZ的IBD患者, 即使发病已经超过72 h, 也必须予抗病毒治疗。播散性HZ患者应住院接受静脉注射阿昔洛韦治疗(每8小时10 mg/kg)。目前, 有两种带状疱疹疫苗: 第一种是减毒活疫苗, 在接受中剂量或高剂量免疫抑制治疗的患者中禁用, 第二种是一种新的重组糖蛋白E疫苗^[11]。

2.2 人乳头状瘤病毒 人乳头状瘤病毒(*human papilloma virus*, HPV)属于乳多空病毒科乳头瘤空泡病毒A属, 是球形DNA病毒, 能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。其典型表现主要有: 肉眼可见的典型皮损, 形态上为乳头瘤状、菜花状、颗粒状、鸡冠状等。

一项横断面研究显示^[32], IBD患者的HPV16/18宫颈感染率显著高于对照组(HPV 16/18感染率: 7.3% vs 0.3%; OR:29.035; 95%CI: 3.64-210.988; $P<0.001$)。类似的, Marebian等^[33]观察到, 用AZA与甲氨蝶呤联合皮质类固醇治疗到IBD患者宫颈癌的风险增加到30%-40%。HPV感染的主要治疗方法包括: 物理治疗、外用药物治疗、免疫治疗等。对于预防, 美国指南建议接种^[29], 国际上目前已有四价、九价HPV疫苗可供选择。

3 IBD合并少见真菌感染

3.1 荚膜组织胞浆菌 荚膜组织胞浆菌(*Histoplasmosis*)在流行地区土壤及空气中都可分离出, 动物如马、狗、猫和鼠等皆可感染。本病可由呼吸道、皮肤黏膜、胃肠道等传入。患者感染后的临床表现主要为咳嗽、胸痛、呼吸困难、声音嘶哑, 中度感染表现为发热、发绀、咯血等。

接受抗TNF- α 药物的IBD患者中极易发生组织胞浆

菌感染^[34]。患者的痰液、周围血液、骨髓、淋巴结穿刺及活检组织等标本中可找到细胞内酵母型组织胞浆菌。诊断后即有抗真菌治疗的指征。且应停用抗TNF- α 治疗至少3 mo; 如果必须维持抗TNF- α 治疗, 则抗真菌治疗应至少持续1年^[34]。

3.2 曲霉菌 曲霉菌(*Aspergillus*)属是普遍存在的环境真菌属, 其形态特征是在分生孢子的头部有一个顶囊, 其主要通过吸入土壤和腐烂的植被传播, 具有高度的血管侵袭倾向, 使其在免疫功能低下的患者中特别容易传播感染。Warris等^[35]首次报道了一名25岁的CD患者, 在接受第一剂英夫利昔单抗后5 d出现了烟曲霉肺炎。对于感染曲霉菌的IBD患者, 其诊治和预防与一般人群相同。

4 IBD合并少见寄生虫感染

4.1 阿米巴原虫 阿米巴原虫(*Amebiasis*)病是热带国家常见的寄生虫感染性疾病, 由溶组织内阿米巴引起。这种寄生虫主要通过口-粪途径传播, 最常见的肠道感染部位为盲肠。Cheng^[14]等在2020年报道了一例服用美沙拉秦的IBD患者, 服用美沙拉秦后仍觉持续性右腹痛, 复查的肠镜提示盲肠和回肠末端多处溃疡, 病理提示阿米巴结肠炎, 在服用甲硝唑及帕罗霉素后疼痛缓解, 1年后复查肠镜提示溃疡完全愈合。Wang^[36]等认为, 在IBD患者服用皮质类固醇之前, 应完全排除阿米巴病, 以避免出现暴发性肠阿米巴炎等严重并发症。预防阿米巴病的唯一方法是改善卫生习惯, 目前还没有相关疫苗^[37]。

4.2 微孢子虫 流行病学研究表明, 免疫系统受损的患者感染微孢子虫(*Microsporidium*)后是有症状的, 主要表现为腹泻和发烧^[38]。由于腹泻也是IBD的典型症状之一, 对于IBD患者是否合并感染微孢子虫较难区分。Zajackowska等^[15]采用显微镜、聚合酶链反应、测序等方法检测了90例IBD儿童及121例健康对照组儿童的粪便后发现, IBD组微孢子虫感染率显著升高($P = 0.002$), 且甲硝唑疗效不佳。目前临床上对微孢子虫病尚无比较满意的治疗方法, 阿苯哒唑、磺胺异恶唑、依曲康唑及灭滴灵等可试用。

4.3 芽囊原虫 有研究显示, 芽囊原虫(*Blastocystis*)的特定分离物可通过破坏肠道微生物群而发挥致病作用^[38]。其感染重者可有消化道症状, 如腹泻、腹胀、厌食、恶心、呕吐, 甚至出现发烧寒战等。Kamal等^[16]研究了125例IBD患者及125例正常对照组发现, IBD患者中的芽囊原虫阳性率明显高于对照组(20% vs 2.4%, $P = 0.0001$), 他们认为IBD患者出现严重的腹泻、发热症状时应及时筛查芽囊原虫是否感染。对于其治疗, 临床上的药物主要有灭滴灵、碘化喹宁。

5 结论

由于感染性疾病和自身免疫性疾病的治疗策略相互竞争, IBD在合并感染的相关预防治疗上面临了巨大的临床挑战。在加强免疫调节疗法的时代, 我们要做的是采取预防策略。在患者存在常见病原体无法解释的感染症状时, 我们应及早怀疑、识别并适当治疗IBD少见病原体感染相关并发症, 以尽量减少其对疾病结果和患者生活的影响。

6 参考文献

- 李博文, 刘宁宁, 王慧. 肠道微生物组在炎症性肠病发病机制和治疗中的作用研究进展. 上海交通大学学报 2020; 42: 364-368 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.03.015]
- 李路遥, 郑忠立, 甘信利, 郭幸沛, 誉豪, 管志远, 任学群, 曾宪涛. 1990年与2017年中国8种消化道疾病的疾病负担分析. 医学新知 2021; 31: 249-256 [DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202012009]
- 刘宇培, 董卫国. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的防治研究进展. 中国临床医生杂志 2022; 50: 904-907 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.08.008]
- Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 441-451 [PMID: 26104047 DOI: 10.1111/apt.13294]
- Lee WS, Azmi N, Ng RT, Ong SY, Ponnampalavanar SS, Mahadeva S, Hilmi I. Fatal infections in older patients with inflammatory bowel disease on anti-tumor necrosis factor therapy. *Intest Res* 2017; 15: 524-528 [PMID: 29142521 DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.524]
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22 [PMID: 31711158 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180]
- 刘新光, 崔玉娇, 吴昊, 王盛华, 李梅, 郭映辉. 儿童血培养检出菌的构成与凝固酶阴性葡萄球菌在血流感染中的致病性研究. 河北医药 2018; 40: 1099-1101 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.07.036]
- 蒋钟吉, 许智坤, 吴劲松, 霍梅, 徐勇, 刘雪燕. 深圳单核细胞增生李斯特菌感染10例临床分析. 中国抗生素杂志 2022; 47: 1202-1205 [DOI: 10.13461/j.cnki.cja.007293]
- 程琰, 高杰英, 顾江, 袁宏丽, 高鹏, 宋阳. 10例诺卡菌感染的病原学鉴定和临床特征. 中国微生态学杂志 2022; 34: 690-696 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202206012]
- 吴永云, 李晓梅, 赵正华, 刘丽, 张波. 肺炎克雷伯杆菌侵袭性感染典型病例1例并文献复习. 泰山医学院学报 2020; 41: 870-871 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2020.11.017]
- Craviotto V, Furfaro F, Loy L, Zilli A, Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Danese S, Allocca M. Viral infections in inflammatory bowel disease: Tips and tricks for correct management. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 4276-4297 [PMID: 34366605 DOI: 10.3748/wjg.v27.i27.4276]
- 辜依海, 周庆元, 侯轩, 徐英春, 陶俊奇, 杨冰, 伊洁, 徐纪茹. 两例荚膜组织胞浆菌肺炎患者诊治研究. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 2477-2479 [DOI: 10.11816/cn.ni.2014-140604]
- 李秀, 童翔, 范红. 曲霉菌感染在支气管扩张症中的作用及其诊断与治疗. 华西医学 2022; 37: 1-7 [DOI: 10.7507/1002-0179.202112064]
- Cheng CW, Feng CM, Chua CS. Cecal amebiasis mimicking inflammatory bowel disease. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520922379 [PMID: 32475192 DOI: 10.1177/0300060520922379]
- Zajączkowska Ż, Akutko K, Kváč M, Sak B, Szydłowicz M, Hendrich AB, Iwańczak B, Kicia M. Enterocytozoon Bieneusi Infects Children With Inflammatory Bowel Disease Undergoing Immunosuppressive Treatment. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 741751 [PMID: 34660646 DOI: 10.3389/fmed.2021.741751]
- Kamal AM, Abd Rabou RA, Sanadeki MM, Abdel-Ghany WM, Abdelrehim MG. Prevalence and Associated Risk Factors of Intestinal Parasitic Infections among Egyptian Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Jpn J Infect Dis* 2022; 75: 262-268 [PMID: 34588367 DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.438]
- Bulut K, Markova A, Canbay AE, Schmidt WE, Kahraman A. Whipple's disease - a rare and challenging complication in a patient with Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 598-601 [PMID: 35176806 DOI: 10.1055/a-1747-3666]
- McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for Staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1760-1765 [PMID: 23985343 DOI: 10.1093/cid/cit560]
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgessner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Viget N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 879-913 [PMID: 33730753 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab052]
- Asaeda K, Okuyama Y, Nakatsugawa Y, Doi T, Yamada S, Nishimura K, Fujii H, Tomatsuri N, Satoh H, Kimura H. [=A case of Listeria meningitis with active ulcerative colitis and a review of literature in the Japanese cases. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2021; 118: 148-153 [PMID: 33563854 DOI: 10.11405/nisshoshi.118.148]
- Garnier O, Ramirez-Berlioz A, Iardino A, Mocherla S, Bhairavarasu K. Disseminated Nocardiosis Associated with Treatment with Infliximab in a Patient with Ulcerative Colitis. *Am J Case Rep* 2017; 18: 1365-1369 [PMID: 29263313 DOI: 10.12659/AJCR.906391]
- SMITH LD, KING E. Clostridium innocuum, sp. n., a sporeforming anaerobe isolated from human infections. *J Bacteriol* 1962; 83: 938-939 [PMID: 13914326 DOI: 10.1128/JB.83.4.938-939.1962]
- Ackermann G, Tang YJ, Jang SS, Silva J, Rodloff AC, Cohen SH. Isolation of Clostridium innocuum from cases of recurrent diarrhea in patients with prior Clostridium difficile associated diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 103-106 [PMID: 11502376 DOI: 10.1016/S0732-8893(01)00259-0]
- Le PH, Chiu CT, Yeh PJ, Pan YB, Chiu CH. Clostridium innocuum infection in hospitalised patients with inflammatory bowel disease. *J Infect Dis* 2022; 84: 337-342 [PMID: 34963635 DOI: 10.1016/j.jinf.2021.12.031]
- Micic D, Hirsch A, Setia N, Rubin DT. Enteric infections complicating ulcerative colitis. *Intest Res* 2018; 16: 489-493 [PMID: 30090049 DOI: 10.5217/ir.2018.16.3.489]
- Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 731-740 [PMID: 19608099 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70134-6]
- Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R. The variegated neurological manifestations of varicella zoster virus infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 374 [PMID: 23884722 DOI: 10.1007/s11910-013-0374-z]
- Chang K, Lee HS, Kim YJ, Kim SO, Kim SH, Lee SH, Song EM, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK. Increased Risk of Herpes Zoster Infection in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1928-1936.e2 [PMID: 29857150 DOI: 10.1016/

- j.cgh.2018.05.024]
- 29 Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1231-1238 [PMID: 20104218 DOI: 10.1038/ajg.2009.733]
 - 30 Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368: 1365-1376 [PMID: 17046469 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69561-5]
 - 31 Kopylov U, Levin A, Mendelson E, Dovrat S, Book M, Eliakim R, Ben-Horin S. Prior varicella zoster virus exposure in IBD patients treated by anti-TNFs and other immunomodulators: implications for serological testing and vaccination guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 145-150 [PMID: 22612376 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05150.x]
 - 32 Li M, Yang QF, Cao Q, Tang J, Gao Y, Zhi M, Chao K, Su ML, Huang WM, Yi Y, Xia SY, Huang LJ, Zhao Y, Wang XH, Liu XY, Lin L, Hu PJ, Gao X. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 338-344 [PMID: 31687153 DOI: 10.1093/gastro/goy053]
 - 33 Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2524-2533 [PMID: 19532125 DOI: 10.1038/ajg.2009.322]
 - 34 Ardura MI, Toussi SS, Siegel JD, Lu Y, Bousvaros A, Crandall W. NASPGHAN Clinical Report: Surveillance, Diagnosis, and Prevention of Infectious Diseases in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 130-155 [PMID: 27027903 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001188]
 - 35 Warris A, Bjørneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099-1100 [PMID: 11291675]
 - 36 Wang H, Kanthan R. Multiple colonic and ileal perforations due to unsuspected intestinal amoebiasis-Case report and review. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 152608 [PMID: 31564573 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152608]
 - 37 Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA Jr. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1565-1573 [PMID: 12700377 DOI: 10.1056/NEJMra022710]
 - 38 Kicia M, Wesolowska M, Kopacz Z, Jakuszkó K, Sak B, Květonová D, Krajewska M, Kváč M. Prevalence and molecular characteristics of urinary and intestinal microsporidia infections in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 462.e5-462.e9 [PMID: 26827672 DOI: 10.1016/j.cmi.2016]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

Hippo信号通路在结直肠癌中的作用及其机制研究进展

马伏艳, 周喜汉, 梁俏

马伏艳, 梁俏, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

周喜汉, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

马伏艳, 主要从事结直肠癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 文献综述由马伏艳完成; 部分文献查阅由梁俏完成; 周喜汉负责选题、论文修改及审校.

通讯作者: 周喜汉, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科. zhxh1966@sohu.com

收稿日期: 2022-09-09

修回日期: 2022-10-27

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-08

Advances in understanding of role and mechanism of Hippo signaling pathway in colorectal cancer

Fu-Yan Ma, Xi-Han Zhou, Qiao Liang

Fu-Yan Ma, Qiao Liang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xi-Han Zhou, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Xi-Han Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhxh1966@sohu.com

Received: 2022-09-09

Revised: 2022-10-27

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors, and most patients have a poor prognosis. Many studies have shown that the Hippo signaling pathway plays a key role in the occurrence and development of CRC by regulating CRC cell proliferation and apoptosis, tumor invasion and metastasis, autophagy, metabolic reprogramming, drug resistance, and other processes. This article reviews the latest progress in research of the expression of key molecules of the Hippo signaling pathway in CRC as well as the understanding of the mechanism by which this pathway regulates the occurrence and development of CRC.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Hippo signaling pathway; Yes-associated protein; Drug resistance; Prognostic markers

Citation: Ma FY, Zhou XH, Liang Q. Advances in understanding of role and mechanism of Hippo signaling pathway in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(1): 14-19

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/14.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.14>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,大多数患者预后差. 诸多研究已表明Hippo信号通路在CRC的发生、发展中起关键作用,调控CRC细胞增殖、凋亡、侵袭、转移、自噬、代谢重编程、耐药性等过程. 现就Hippo信号通路及关键分子在CRC中的表达以及调控CRC的发生发展机制的最新研究进展作一综述.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; Hippo信号通路; Yes相关蛋白; 耐药性; 预后标志物

核心提要: 本文就Hippo信号通路对结直肠癌细胞增殖、侵袭、转移、耐药性等的影响, 以及Hippo信号通路作为结直肠癌预后标志、治疗靶点等方面进行阐述, 为结直肠癌的诊治提供思路。

文献来源: 马伏艳, 周喜汉, 梁肖. Hippo信号通路在结直肠癌中的作用及其机制研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 14-19

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/14.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.14>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率表现出逐年上升趋势, 其致死率高, 预后差, 2020年数据显示, CRC占所有恶性肿瘤的10%, 仅次于乳腺癌、肺癌, 其死亡率在所有恶性肿瘤中排名第2位^[1,2]。结直肠癌的发生发展是一个复杂多级的过程, 从正常肠组织发展到腺瘤再发展为癌组织, 其归因于遗传改变的积累, 包括原癌基因的播散、肿瘤抑制基因的丢失或失活以及多条信号通路的异常激活或者抑制^[3,4]。其中Hippo信号通路与CRC的发生密切相关, 该通路调控失调, 会导致细胞分裂功能失去控制, 最终导致肿瘤的发生, 包括结直肠癌^[5-7]。已有研究表明CRC的增殖、侵袭、转移、复发和耐药等机制均与Hippo信号通路失调密切相关。本文就Hippo信号通路及关键分子在CRC中的表达以及调控CRC的发生发展机制的最新研究进展作一综述。

1 Hippo通路的概述与癌症

1.1 概述 Hippo信号通路研究始于1995年发现的果蝇Wts抑癌基因, 又称为Salvador/Warts/Hippo(SWH)通路。Hippo途径是进化上保守的信号级联反应, 对器官大小、肿瘤发生、肿瘤代谢、干细胞稳态和间充质转化等方面具有重要调节作用^[8]。Hippo信号通路由上游调节分子、核心分子、下游效应分子3部分组成, 多种细胞信号如细胞极性、细胞粘附、细胞-细胞接触、压力、机械和激素等, 都可以激活Hippo信号通路^[9,10]。其中核心分子包括Ste20样蛋白激酶1/2(mammalian sterile 20-like 1/2, MST1/2)、大肿瘤抑制因子1/2(large tumor suppressor 1/2, LATS1/2)、MOB激酶活化因子1A/B(mob kinase activator 1A/1B, MOB1A/1B)、萨尔瓦多蛋白同源物1(salvador homologue 1, SAVI)。各核心分子之间构成蛋白激酶级联反应转导通路。首先是MST1/2磷酸化,

随后与SAV1形成MST1/2-SAV1复合体, 增强LATS1/2、MOB1的磷酸化, 活化的LATS1/2和MOB1复合体进一步磷酸化下游的效应因子YAP/TAZ。磷酸化的YAP/TAZ保留在细胞质中或被降解, 未能进入细胞核中, 靶基因的转录受到抑制^[11,12]。然而, 一旦Hippo途径失活, 非磷酸化的YAP就会易位到细胞核中, 与转录因子TEADs相互作用, 驱动靶基因表达, 可导致细胞的无节制增殖和恶性转化^[13,14]。

1.2 Hippo通路与癌症的发生 许多研究表明, Hippo信号通路的核心组在多种人类癌症中表达异常, 包括CRC、胃癌、乳腺癌和肝癌等。该通路中相关分子可以促进结直肠癌细胞的增殖和存活, 在结直肠癌的发展中起着重要作用。有学者研究发现^[15]幽门螺杆菌可将致癌蛋白CagA转至胃上皮细胞并促进YAP的表达, 导致上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及胃癌的发生。T细胞淋巴瘤侵袭转移诱导基因-1(T-lymphoma invasion and metastasis gene 1, TIAM1)是YAP1-TEAD4复合物的靶标, 有证据表明^[16,17], YAP1可以促进转录因子TEAD4与TIAM1增强子区域的结合, 从而激活TIAM1表达, 增加RAC1活性并诱导侵袭性母细胞的形成, 另外TAZ有助于增强EMT, 导致乳腺癌的转移。同时, YAP水平升高也会引起肝细胞过度增殖, 最终导致肝癌的发生^[18]。故当Hippo信号失调时, YAP/TAZ可作为致癌蛋白从而促进癌症的发生。

2 Hippo信号通路在CRC发生发展中的调控作用

2.1 调控增殖 细胞的异常增殖是癌症发生的标志之一。致癌基因YAP在大多数结肠肿瘤中过表达并促进结肠癌细胞系的增殖。YAP1的激活可以促进CRC细胞的增殖, 而沉默YAP1的表达可以逆转CRC细胞的增殖^[19]。YAP和TAZ对结肠癌细胞的增殖具有协同作用。通过用siRNA转染后YAP和TAZ水平降低, 与对照组相比, 共转染YAP和TAZ siRNA组HCT116细胞的增殖率显著下降^[20]。RASAL2最初被确定为肿瘤抑制因子, 然而有研究发现^[21]RASAL2在CRC细胞系和临床标本中表达增加, 并将RASAL2确定为结直肠肿瘤发生中Hippo信号通路中新的调节因子。RASAL2和YAP1之间的相互作用导致YAP1去磷酸化和核易位, 从而阻止YAP1在细胞质中泛素化, 并作为转录共激活剂, 刺激CCND1促增殖基因的表达, 促进CRC进展。Tang等^[22]通过qPCR和荧光素酶报告测定表明, TEAD4作为Hippo信号通路下游转录因子, 通过直接结合和转录激活来调节YAP1, 促进结直肠癌细胞增殖。

2.2 调控侵袭、转移 肿瘤转移是癌症患者病情进展的主要原因, 给癌症治疗带来了大难题。Hippo信号通路亦

影响肿瘤的侵袭和转移. Ling等^[23]发现来源于HCT116 CRC细胞系的116-LM细胞具有高度侵袭能力, 这与该细胞中YAP及其mRNA水平上调有关. 此外, 该研究还发现YAP的表达与EMT基因表达相关, 而抑制YAP表达则降低了EMT基因的表达并抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭. 另有研究^[24]也指出YAP可以通过抑制E-钙粘蛋白表达和促进CRC中EMT相关转录因子Slug表达来调节EMT, 影响CRC细胞的迁移和侵袭. 另有研究也证实^[25], YAP通过调节EMT相关基因的表达促进CRC细胞的迁移, 这可能与Glut3/AMPK信号通路的激活有关.

多种非编码RNA通过直接或间接以河马途径依赖性的方式靶向YAP/TAZ来调节YAP/TAZ信号通路在结直肠癌侵袭转移中发挥作用. lncRNA RP11-757G1.5是一种在CRC组织中高度表达的新型lncRNA, 其通过外泌体miR-139-5p调节YAP1的表达并抑制其活性, 从而促进CRC的侵袭和肝、脾转移^[26]. YAP1通过诱导lncRNA MALAT1-miR-126-5p轴来促进转移相关分子(如VEGFA、SLUG和TWIST)的表达, 促进CRC的血管生成和EMT^[27]. 此外, circPPP1R12A已被阐明通过激活Hippo-YAP信号通路来增强肿瘤进展和转移性扩散, 作为结肠癌的癌基因和不良预后标志物^[28]. 总而言之, YAP在CRC的侵袭和转移中起着至关重要的作用, YAP可能是一个有吸引力的治疗靶点.

2.3 调控代谢重编程 代谢重编程是调控肿瘤发生发展的核心, 在各种癌症中观察到代谢途径的失调. YAP/TAZ通常还参与代谢调节, 例如促进糖酵解、脂肪生成和谷氨酰胺溶解, 这表明YAP/TAZ是为肿瘤细胞活动提供能量和必要合成材料的新兴节点. YAP/TAZ重新编程葡萄糖、核苷酸和氨基酸代谢, 以增加能量和营养的供应, 为癌细胞提供燃料^[29]. 研究表明^[30], 脂肪酸2-羟化酶(fatty acid 2-hydroxylase, FA2H)在结直肠癌的发展中调节特异性代谢重编程和致癌信号传导, 主要是通过AMPK/YAP途径起作用. 此外, MiR-103a-3p通过直接靶向Hippo通路的核心分子LATS2和SAV1来促进YAP1/TEAD介导的缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor-1A, HIF1A)表达, 调节CRC糖酵解以促进CRC的发展^[31]. 肿瘤细胞主要是通过糖酵解的代谢模式来提供所需能量. 如果肿瘤细胞的糖酵解途径得到有效抑制, 就可以抑制肿瘤细胞的生长. 然而, 目前仍然没有有效的靶向肿瘤细胞代谢的药物. 未来仍需要进一步努力继续研究CRC代谢的具体机制并找到有效的分子诊断和治疗靶点.

2.4 调控自噬 自噬是一种保守的分解代谢过程, 其中聚集的蛋白质或受损的细胞器被双膜自噬体隔离并在自溶体中降解, 其在生理条件下维持细胞稳态^[32]. 最近,

Hippo-YAP轴被广泛称为调节自噬的病理生理过程^[33]. YAP活性的降低与细胞的自噬和分化有关, 已有相关研究证明可通过调节YAP调控CRC自噬^[34]. YAP与TEAD相互作用形成复合物以上调细胞凋亡抑制蛋白Bcl-2的转录, 从而促进CRC进展^[35]. 另外, 姜黄素可以抑制YAP并激活自噬而发挥抗CRC作用^[36]. 毒脂昔G促进了YAP去磷酸化、核定位和下游靶基因表达, 阻断自噬体-溶酶体融合诱导高水平的自噬体积累, 抑制SW480细胞增殖和活力^[37].

2.5 介导耐药性 化疗耐药性仍然是癌症治疗中的一个主要挑战. Hippo信号通路的失活已被证明与癌症的化学抗性有关. 据报道^[38], YAP参与肿瘤治疗药物的敏感性, YAP可以增加结直肠癌对紫杉醇的耐药性. 在IV期CRC和野生型KRAS患者中, 灭活的YAP1结直肠癌患者在西妥昔单抗单药治疗后具有比活化的YAP1结直肠癌患者更好的疾病控制率和无进展生存期, 对数据的进一步分析显示, YAP1激活与CRC对西妥昔单抗治疗的耐药性密切相关^[39]. 此外, 已有研究表明microRNA通过抑制Hippo信号通路介导肿瘤耐药性. Que等人^[40]研究发现miR-874-3p通过靶向CRC细胞中的YAP和TAZ使Hippo信号通路失活, 从而促进CRC细胞对5-FU的化疗耐药性. 由此可知, YAP信号传导在结直肠癌的耐药性中发挥了关键作用.

2.6 Hippo通路与其他信号通路的串联与调节 随着肿瘤分子生物学的发展, 结直肠癌变中细胞通路的机制被广泛研究, 如Hippo通路和Wnt/ β -连环蛋白信号通路. WNT/ β -连环蛋白信号通路是正常肠道干细胞稳态的关键调节因子^[41]. Wnt信号通路异常激活在结直肠癌发生中发挥至关重要的作用, 大多数结直肠癌患者至少有一个Wnt信号通路基因发生突变^[42]. YAP/TAZ可以是Wnt信号通路的一个靶基因, 起负反馈作用, 限制Wnt信号通路的过度激活^[43]. Wnt5a通常被认为是一种典型的非规范Wnt配体, 也有数据分析WNT5A是TEAD靶基因, 其两者相互作用促进肿瘤的进展^[44]. YAP可以直接与细胞核中的 β -连环蛋白相互作用, 并形成转录的YAP/ β -连环蛋白/TCF4复合物, 促进CRC的发展^[45].

卷曲相关蛋白2(secreted frizzled related protein 2, SFRP2)水平在多种癌症中降低, SFRP2是一种直接与Wnt信号结合的拮抗剂, SFRP2的过表达促进了YAP1和 β -连环蛋白的表达, YAP1过表达促进细胞增殖, 而SFRP2过表达抑制细胞增殖并促进细胞凋亡^[46]. 肿瘤抑制因子APC作为 β -连环蛋白破坏复合物的支架蛋白, 是Wnt/ β -连环蛋白信号通路最著名的负调节因子, APC缺乏症通过白细胞介素-6信号传感器的中介增加YAP活性, 使CRC发生^[47]. 有证据表明类固醇衍生物促进了YAP与 β -

连环蛋白破坏复合物的结合, 抑制了Wnt/ β -连环蛋白信号传导, 并加速了CRC细胞中 β -连环蛋白的降解, 成为治疗CRC的潜在物质^[48]。这两种信号通路在CRC中发生错综复杂的作用, 进一步探究YAP在Wnt信号传导中的机制是在癌症治疗和预防中的新策略。

2.7 治疗靶点 YAP/TAZ的亚细胞定位是其转录调控和信号转导的关键决定因素, 为癌症治疗提供了有吸引力的靶点。YAP/TAZ由于河马信号通路紊乱, 经常被过度激活。已经证实, YAP/TAZ的活化或过表达与癌症患者的预后不良有关。能够破坏TAZ/YAP-TEAD之间相互作用的化合物被认为是抑制TAZ/YAP致癌作用的候选药物^[49]。有研究结果表明^[50], 二甲双胍降低了YAP1的总蛋白, 诱导了YAP1的磷酸化, 并阻断了YAP1进入细胞核, 以调节人结直肠癌细胞中程序性死亡配体1的表达, 二甲双胍可能成为通过Hippo信号通路治疗CRC的良好选择。与正常的结直肠组织相比, miR-195-5p在人类CRC组织中显著下调, miR-195-5p的上调通过靶向YAP1 mRNA 3'-UTR抑制结肠癌细胞的增殖, 迁移, 侵袭和EMT, 外泌体miR-195-5p可通过靶向YAP1起抗肿瘤作用^[51]。lncRNA kcna3在CRC组织中表达较低, 其低表达与患者TNM等级较高, 淋巴转移和远处转移发生率较高以及总生存期(overall survival, OS)较短密切相关, lncRNA kcna3通过下调YAP1表达在CRC进展中发挥肿瘤抑制作用^[52]。PTX耐药性与YAP表达水平呈正相关。

抑制YAP的表达可以诱导细胞凋亡, 降低结肠癌细胞对PTX的耐药性^[38,53]。辛伐他汀通过影响核易位和总YAP表达来抑制YAP生物活性, 增加了西妥昔单抗和吉非替尼对CRC细胞的细胞毒性^[54]。一些直接和间接抑制YAP/TAZ激活的抑制剂已被证明对有效的癌症治疗有显著贡献, 用于Hippo信号通路抑制的肿瘤治疗药物可能对合并症患者造成潜在损害, 因此, 在选择和剂量时应谨慎选择Hippo途径抑制剂^[55]。

2.8 诊断及预后标志物 在大多数肿瘤中, Hippo/YAP信号通路的异常激活是致癌进展和侵袭性的最重要机制之一, 是被公认为预后不良的预后因素^[56-58]。对YAP1的荟萃分析显示, YAP1的总体和核过表达水平都与包括CRC在内的几种癌症的不良OS和无病生存期密切相关。有学者对24个正常结直肠组织和81个CRC组织活检进行qRT-PCR和免疫组化, 发现与正常结直肠标本相比, CRC样品中的YAP1上调, YAP1表达与TNM分期、淋巴转移和远处转移有关, 高YAP1表达对CRC患者OS的预后预测具有消极作用^[27]。通过对168名CRC肿瘤组织样品中YAP蛋白的表达进行分析, 发现YAP的表达与结直肠肿瘤的淋巴结状态显著相关($P = 0.001$), YAP表达较高的患者往往具有更高的死亡风险^[20]。通过采用免疫

组化方法共研究了139例CRC组织中YAP、细胞周期蛋白D1的表达, 发现YAP在52.5%的CRC病例中过度表达, 并且主要表现在细胞核中, 且YAP的表达与淋巴结状态、肿瘤状态和细胞周期蛋白D1过表达显著相关, 重要的是, YAP表达与总生存期短有关^[59]。也有学者通过对I-III期CRC患者的数据研究了YAP1激活的预后影响, 活化的YAP1结直肠癌患者的生存期比灭活的YAP1结直肠癌患者差得多^[39]。Hippo信号通路核心激酶和效应分子具有成为CRC预后的分子标志物的潜力。

3 结论

综上, Hippo信号通路在结直肠癌的发生发展起重要作用。目前该通路已成为肿瘤学的一个有吸引力的新型治疗靶点, 可能成为CRC患者一个新的治疗选择。然而关于YAP和TAZ抑制剂的有效性及其安全性仍有待进一步明确, 未来仍需要大量研究实验和临床试验去验证。

4 参考文献

- 1 Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 2021; 14: 101174 [PMID: 34243011 DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101174]
- 2 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 3 Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2020; 158: 291-302 [PMID: 31622622 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.059]
- 4 Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology* 2018; 85: 72-84 [PMID: 29414818 DOI: 10.1159/000486721]
- 5 Maugeri-Sacca M, De Maria R. The Hippo pathway in normal development and cancer. *Pharmacol Ther* 2018; 186: 60-72 [PMID: 29305295 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.12.011]
- 6 Arora T, Kausar MA, Aboelnaga SM, Anwar S, Hussain MA, Sadaf S, Kaur S, Eisa AA, Shingatgeri VMM, Najm MZ, Aloliqi AA. miRNAs and the Hippo pathway in cancer: Exploring the therapeutic potential (Review). *Oncol Rep* 2022; 48 [PMID: 35699111 DOI: 10.3892/or.2022.8346]
- 7 Chen YA, Lu CY, Cheng TY, Pan SH, Chen HF, Chang NS. WW Domain-Containing Proteins YAP and TAZ in the Hippo Pathway as Key Regulators in Stemness Maintenance, Tissue Homeostasis, and Tumorigenesis. *Front Oncol* 2019; 9: 60 [PMID: 30805310 DOI: 10.3389/fonc.2019.00060]
- 8 Ma S, Meng Z, Chen R, Guan KL. The Hippo Pathway: Biology and Pathophysiology. *Annu Rev Biochem* 2019; 88: 577-604 [PMID: 30566373 DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111829]
- 9 Wang C, Yang F, Chen T, Dong Q, Zhao Z, Liu Y, Chen B, Liang H, Yang H, Gu Y. RHPG: a database of the Regulation of the Hippo Pathway in Cancer Genome. *Database (Oxford)* 2019; 2019 [PMID: 31848596 DOI: 10.1093/database/baz135]
- 10 Xie Z, Wang Y, Yang G, Han J, Zhu L, Li L, Zhang S. The role of the Hippo pathway in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis* 2021; 12: 79 [PMID: 33436549 DOI: 10.1038/s41419-021-03395-3]
- 11 Nakatani K, Maehama T, Nishio M, Goto H, Kato W, Omori H, Miyachi Y, Togashi H, Shimono Y, Suzuki A. Targeting the

- Hippo signalling pathway for cancer treatment. *J Biochem* 2017; 161: 237-244 [PMID: 28003431 DOI: 10.1093/jb/mvw074]
- 12 Gong R, Yu FX. Targeting the Hippo Pathway for Anti-cancer Therapies. *Curr Med Chem* 2015; 22: 4104-4117 [PMID: 26429069 DOI: 10.2174/0929867322666151002112256]
- 13 Totaro A, Castellan M, Battilana G, Zanconato F, Azzolin L, Giullitti S, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ link cell mechanics to Notch signalling to control epidermal stem cell fate. *Nat Commun* 2017; 8: 15206 [PMID: 28513598 DOI: 10.1038/ncomms15206]
- 14 Bejsovec A. Wingless/Wnt signaling in Drosophila: the pattern and the pathway. *Mol Reprod Dev* 2013; 80: 882-894 [PMID: 24038436 DOI: 10.1002/mrd.22228]
- 15 Li N, Feng Y, Hu Y, He C, Xie C, Ouyang Y, Artim SC, Huang D, Zhu Y, Luo Z, Ge Z, Lu N. Helicobacter pylori CagA promotes epithelial mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via triggering oncogenic YAP pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 280 [PMID: 30466467 DOI: 10.1186/s13046-018-0962-5]
- 16 Shen J, Huang Q, Jia W, Feng S, Liu L, Li X, Tao D, Xie D. YAP1 induces invadopodia formation by transcriptionally activating TIAM1 through enhancer in breast cancer. *Oncogene* 2022; 41: 3830-3845 [PMID: 35773411 DOI: 10.1038/s41388-022-02344-4]
- 17 Liu J, Ye L, Li Q, Wu X, Wang B, Ouyang Y, Yuan Z, Li J, Lin C. Synaptodin-2 suppresses metastasis of triple-negative breast cancer via inhibition of YAP/TAZ activity. *J Pathol* 2018; 244: 71-83 [PMID: 28991374 DOI: 10.1002/path.4995]
- 18 Nishina H. Physiological and pathological roles of the Hippo-YAP/TAZ signaling pathway in liver formation, homeostasis, and tumorigenesis. *Cancer Sci* 2022; 113: 1900-1908 [PMID: 35349740 DOI: 10.1111/cas.15352]
- 19 Zhou D, Zhang Y, Wu H, Barry E, Yin Y, Lawrence E, Dawson D, Willis JE, Markowitz SD, Camargo FD, Avruch J. Mst1 and Mst2 protein kinases restrain intestinal stem cell proliferation and colonic tumorigenesis by inhibition of Yes-associated protein (Yap) overabundance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: E1312-E1320 [PMID: 22042863 DOI: 10.1073/pnas.1110428108]
- 20 Wang L, Shi S, Guo Z, Zhang X, Han S, Yang A, Wen W, Zhu Q. Overexpression of YAP and TAZ is an independent predictor of prognosis in colorectal cancer and related to the proliferation and metastasis of colon cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e65539 [PMID: 23762387 DOI: 10.1371/journal.pone.0065539]
- 21 Pan Y, Tong JHM, Lung RWM, Kang W, Kwan JSH, Chak WP, Tin KY, Chung LY, Wu F, Ng SSM, Mak TWC, Yu J, Lo KW, Chan AWH, To KF. RASAL2 promotes tumor progression through LATS2/YAP1 axis of hippo signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 102 [PMID: 30037330 DOI: 10.1186/s12943-018-0853-6]
- 22 Tang JY, Yu CY, Bao YJ, Chen L, Chen J, Yang SL, Chen HY, Hong J, Fang JY. TEAD4 promotes colorectal tumorigenesis via transcriptionally targeting YAP1. *Cell Cycle* 2018; 17: 102-109 [PMID: 29157094 DOI: 10.1080/15384101.2017.1403687]
- 23 Ling HH, Kuo CC, Lin BX, Huang YH, Lin CW. Elevation of YAP promotes the epithelial-mesenchymal transition and tumor aggressiveness in colorectal cancer. *Exp Cell Res* 2017; 350: 218-225 [PMID: 27914787 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.11.024]
- 24 Cheng D, Jin L, Chen Y, Xi X, Guo Y. YAP promotes epithelial mesenchymal transition by upregulating Slug expression in human colorectal cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2020; 13: 701-710 [PMID: 32355518]
- 25 Jiang L, Zhang J, Xu Q, Wang B, Yao Y, Sun L, Wang X, Zhou D, Gao L, Song S, Zhu X. YAP promotes the proliferation and migration of colorectal cancer cells through the Glut3/AMPK signaling pathway. *Oncol Lett* 2021; 21: 312 [PMID: 33692844 DOI: 10.3892/ol.2021.12573]
- 26 Zhu X, Bu F, Tan T, Luo Q, Zhu J, Lin K, Huang J, Luo C, Zhu Z. Long noncoding RNA RP11-757G1.5 sponges miR-139-5p and upregulates YAP1 thereby promoting the proliferation and liver, spleen metastasis of colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 207 [PMID: 33023613 DOI: 10.1186/s13046-020-01717-5]
- 27 Sun Z, Ou C, Liu J, Chen C, Zhou Q, Yang S, Li G, Wang G, Song J, Li Z, Zhang Z, Yuan W, Li X. YAP1-induced MALAT1 promotes epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis by sponging miR-126-5p in colorectal cancer. *Oncogene* 2019; 38: 2627-2644 [PMID: 30531836 DOI: 10.1038/s41388-018-0628-y]
- 28 Zheng X, Chen L, Zhou Y, Wang Q, Zheng Z, Xu B, Wu C, Zhou Q, Hu W, Wu C, Jiang J. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 47 [PMID: 30925892 DOI: 10.1186/s12943-019-1010-6]
- 29 Zhang X, Zhao H, Li Y, Xia D, Yang L, Ma Y, Li H. The role of YAP/TAZ activity in cancer metabolic reprogramming. *Mol Cancer* 2018; 17: 134 [PMID: 30176928 DOI: 10.1186/s12943-018-0882-1]
- 30 Sun L, Yang X, Huang X, Yao Y, Wei X, Yang S, Zhou D, Zhang W, Long Z, Xu X, Zhu X, He S, Su X. 2-Hydroxylation of Fatty Acids Represses Colorectal Tumorigenesis and Metastasis via the YAP Transcriptional Axis. *Cancer Res* 2021; 81: 289-302 [PMID: 33203703 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1517]
- 31 Sun Z, Zhang Q, Yuan W, Li X, Chen C, Guo Y, Shao B, Dang Q, Zhou Q, Wang Q, Wang G, Liu J, Kan Q. MiR-103a-3p promotes tumour glycolysis in colorectal cancer via hippo/YAP1/HIF1A axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 250 [PMID: 33218358 DOI: 10.1186/s13046-020-01705-9]
- 32 Xia H, Green DR, Zou W. Autophagy in tumour immunity and therapy. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 281-297 [PMID: 33758415 DOI: 10.1038/s41568-021-00344-2]
- 33 Wang D, He J, Huang B, Liu S, Zhu H, Xu T. Emerging role of the Hippo pathway in autophagy. *Cell Death Dis* 2020; 11: 880 [PMID: 33082313 DOI: 10.1038/s41419-020-03069-6]
- 34 Liu Z, Zeng W, Wang S, Zhao X, Guo Y, Yu P, Yin X, Liu C, Huang T. A potential role for the Hippo pathway protein, YAP, in controlling proliferation, cell cycle progression, and autophagy in BCPAP and KI thyroid papillary carcinoma cells. *Am J Transl Res* 2017; 9: 3212-3223 [PMID: 28804541]
- 35 Jin L, Chen Y, Cheng D, He Z, Shi X, Du B, Xi X, Gao Y, Guo Y. YAP inhibits autophagy and promotes progression of colorectal cancer via upregulating Bcl-2 expression. *Cell Death Dis* 2021; 12: 457 [PMID: 33963173 DOI: 10.1038/s41419-021-03722-8]
- 36 Zhu J, Zhao B, Xiong P, Wang C, Zhang J, Tian X, Huang Y. Curcumin Induces Autophagy via Inhibition of Yes-Associated Protein (YAP) in Human Colon Cancer Cells. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7035-7042 [PMID: 30281585 DOI: 10.12659/MSM.910650]
- 37 Zhou L, Wang J, Liu J, Liang J, Wang Y, Cai Q, Huang Y. YAP activation attenuates toxicariocide G-induced lethal autophagy arrest in SW480 colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2021; 46 [PMID: 34458926 DOI: 10.3892/or.2021.8175]
- 38 Li W, Cao Y, Xu J, Wang Y, Li W, Wang Q, Hu Z, Hao Y, Hu L, Sun Y, Xu G, Ao G. YAP transcriptionally regulates COX-2 expression and GCCSsm-4 (G-4), a dual YAP/COX-2 inhibitor, overcomes drug resistance in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 144 [PMID: 29037225 DOI: 10.1186/s13046-017-0612-3]
- 39 Lee KW, Lee SS, Kim SB, Sohn BH, Lee HS, Jang HJ, Park YY, Kopetz S, Kim SS, Oh SC, Lee JS. Significant association of oncogene YAP1 with poor prognosis and cetuximab resistance in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 357-364 [PMID: 25388162 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1374]
- 40 Que K, Tong Y, Que G, Li L, Lin H, Huang S, Wang R, Tang L. Downregulation of miR-874-3p promotes chemotherapeutic resistance in colorectal cancer via inactivation of the Hippo signaling pathway. *Oncol Rep* 2017; 38: 3376-3386 [PMID: 29039607 DOI: 10.3892/or.2017.6041]

- 41 Wang S, Cheng L, Wu H, Li G. Mechanisms and prospects of circular RNAs and their interacting signaling pathways in colorectal cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 949656 [PMID: 35992800 DOI: 10.3389/fonc.2022.949656]
- 42 Zhao H, Ming T, Tang S, Ren S, Yang H, Liu M, Tao Q, Xu H. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer* 2022; 21: 144 [PMID: 35836256 DOI: 10.1186/s12943-022-01616-7]
- 43 Kang W, Cheng AS, Yu J, To KF. Emerging role of Hippo pathway in gastric and other gastrointestinal cancers. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1279-1288 [PMID: 26811664 DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1279]
- 44 Astudillo P. Analysis in silico of the functional interaction between WNT5A and YAP/TEAD signaling in cancer. *PeerJ* 2021; 9: e10869 [PMID: 33643710 DOI: 10.7717/peerj.10869]
- 45 Deng F, Peng L, Li Z, Tan G, Liang E, Chen S, Zhao X, Zhi F. YAP triggers the Wnt/ β -catenin signalling pathway and promotes enterocyte self-renewal, regeneration and tumorigenesis after DSS-induced injury. *Cell Death Dis* 2018; 9: 153 [PMID: 29396428 DOI: 10.1038/s41419-017-0244-8]
- 46 Bai Z, Wu Q, Zhang C, Chen J, Cao L. Effects of YAP1 and SFRP2 overexpression on the biological behavior of colorectal cancer cells and their molecular mechanisms. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1601-1612 [PMID: 34532114 DOI: 10.21037/jgo-21-418]
- 47 Taniguchi K, Moroishi T, de Jong PR, Krawczyk M, Grebbin BM, Luo H, Xu RH, Golob-Schwarzl N, Schweiger C, Wang K, Di Caro G, Feng Y, Fearon ER, Raz E, Kenner L, Farin HF, Guan KL, Haybaeck J, Datz C, Zhang K, Karin M. YAP-IL-6ST autoregulatory loop activated on APC loss controls colonic tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 1643-1648 [PMID: 28130546 DOI: 10.1073/pnas.1620901114]
- 48 Chen C, Zhu D, Zhang H, Han C, Xue G, Zhu T, Luo J, Kong L. YAP-dependent ubiquitination and degradation of β -catenin mediates inhibition of Wnt signalling induced by Physalin F in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2018; 9: 591 [PMID: 29789528 DOI: 10.1038/s41419-018-0645-3]
- 49 Santucci M, Vignudelli T, Ferrari S, Mor M, Scalvini L, Bolognesi ML, Uliassi E, Costi MP. The Hippo Pathway and YAP/TAZ-TEAD Protein-Protein Interaction as Targets for Regenerative Medicine and Cancer Treatment. *J Med Chem* 2015; 58: 4857-4873 [PMID: 25719868 DOI: 10.1021/jm501615v]
- 50 Zhang JJ, Zhang QS, Li ZQ, Zhou JW, Du J. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6965-6976 [PMID: 31814900]
- 51 Sun M, Song H, Wang S, Zhang C, Zheng L, Chen F, Shi D, Chen Y, Yang C, Xiang Z, Liu Q, Wei C, Xiong B. Integrated analysis identifies microRNA-195 as a suppressor of Hippo-YAP pathway in colorectal cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 79 [DOI: 10.1186/s13045-017-0445-8]
- 52 Zhong X, Lü M, Wan J, Zhou T, Qin B. Long noncoding RNA kcnk3 inhibits the progression of colorectal carcinoma through down-regulating YAP1 expression. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 382-389 [PMID: 30099342 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.118]
- 53 Pan W, Wang Q, Zhang Y, Zhang N, Qin J, Li W, Wang J, Wu F, Cao L, Xu G. Verteporfin can Reverse the Paclitaxel Resistance Induced by YAP Over-Expression in HCT-8/T Cells without Photoactivation through Inhibiting YAP Expression. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39: 481-490 [PMID: 27383277 DOI: 10.1159/000445640]
- 54 Liu BS, Xia HW, Zhou S, Liu Q, Tang QL, Bi NX, Zhou JT, Gong QY, Nie YZ, Bi F. Inhibition of YAP reverses primary resistance to EGFR inhibitors in colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2018; 40: 2171-2182 [PMID: 30106444 DOI: 10.3892/or.2018.6630]
- 55 Kakiuchi-Kiyota S, Schutten MM, Zhong Y, Crawford JJ, Dey A. Safety Considerations in the Development of Hippo Pathway Inhibitors in Cancers. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 156 [PMID: 31475147 DOI: 10.3389/fcell.2019.00156]
- 56 Song S, Honjo S, Jin J, Chang SS, Scott AW, Chen Q, Kalhor N, Correa AM, Hofstetter WL, Albarracín CT, Wu TT, Johnson RL, Hung MC, Ajani JA. The Hippo Coactivator YAP1 Mediates EGFR Overexpression and Confers Chemoresistance in Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2580-2590 [PMID: 25739674 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2191]
- 57 Elimova E, Wadhwa R, Shiozaki H, Sudo K, Estrella JS, Badgwell BD, Das P, Matamoros A Jr, Song S, Ajani JA. Molecular biomarkers in gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: e19-e29 [PMID: 26052595 DOI: 10.6004/jncn.2015.0064]
- 58 He C, Mao D, Hua G, Lv X, Chen X, Angeletti PC, Dong J, Remmenga SW, Rodabaugh KJ, Zhou J, Lambert PF, Yang P, Davis JS, Wang C. The Hippo/YAP pathway interacts with EGFR signaling and HPV oncoproteins to regulate cervical cancer progression. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1426-1449 [PMID: 26417066 DOI: 10.15252/emmm.201404976]
- 59 Wang Y, Xie C, Li Q, Xu K, Wang E. Clinical and prognostic significance of Yes-associated protein in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 2169-2174 [PMID: 23558963 DOI: 10.1007/s13277-013-0751-x]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



重症急性胰腺炎并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染不良预后的列线图模型

王 烁, 孙晓良

王烁, 义乌市中心医院重症医学科 浙江省义乌市 322000

孙晓良, 浙江大学医学院附属第一医院 浙江省杭州市 310003

王烁, 住院医师, 研究方向为脓毒性休克、吸入性肺炎、重型颅脑外伤的术后管理。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 201276878.

作者贡献分布: 王烁负责项目设计和主导具体实施; 孙晓良组织其他人员收集资料; 提供器材及项目数据汇总。

通讯作者: 王烁, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市南门外街519号, 义乌市中心医院. u91202421jusimi@163.com

收稿日期: 2022-09-01

修回日期: 2022-10-04

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-08

Columnar graphical model of poor prognosis of severe acute pancreatitis complicated by carbapenem resistant Enterobacteriaceae infection

Shuo Wang, Xiao-Liang Sun

Shuo Wang, Department of Critical Care Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xiao-Liang Sun, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Medical and Health Science and Technology Project, No. 201276878.

Corresponding author: Shuo Wang, Resident Doctor, Yiwu Central Hospital, No. 519 Nanmen Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. u91202421jusimi@163.com

Received: 2022-09-01

Revised: 2022-10-04

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-08

Abstract BACKGROUND

At present, there have been research reports on severe acute pancreatitis (SAP) complicated with carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) in China, but few studies have focused on factors affecting the prognosis of patients with SAP complicated with CRE. It is of important significance to identify adverse prognostic risk factors for SAP complicated with CRE to improve the prognosis.

AIM

To develop a line graph model of poor prognosis of CRE hospital infection with SAP.

METHODS

We retrospectively analyzed the clinical data of patients with SAP complicated by CRE hospital infection at our hospital from January 2016 to December 2020 and counted the distribution of pathogenic bacteria. The patients were divided into a poor prognosis group ($n = 42$) and a good prognosis group ($n = 158$) according to the prognosis to compare the difference in clinical data between the two groups. The factors responsible for poor prognosis of patients with SAP complicated by CRE infection were identified using logistic regression equation, and a columnar graphical model was then developed based on the influencing factors identified.

RESULTS

The source of specimens in 200 patients with SAP complicated by CRE was mainly abdominal drainage fluid (42.50%), and the pathogenic bacteria were mainly *Klebsiella pneumoniae* (45.00%) and *Escherichia coli* (27.50%).

Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, length of intensive care unit (ICU) stay, white blood cell count (WBC), homocysteine (Hcy), C-reactive protein (CRP), number of affected organs, invasive operations, and mechanical ventilation differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). APACHE II score, number of affected organs, mechanical ventilation, Hcy, and WBC were identified to be the influencing factors of poor prognosis in patients with SAP complicated by CRE hospital infection ($P < 0.05$). A line graph model of poor prognosis was developed based on the five influencing factors, and the initial C-index was 0.985.

CONCLUSION

The individualized column line graph model developed based on the factors influencing the poor prognosis of SAP complicated by CRE has good predictive value and is beneficial to the selection of clinical treatment plans.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; CRE; Hospital-acquired infection; Poor prognosis; Columnar graph

Citation: Wang S, Sun XL. Columnar graphical model of poor prognosis of severe acute pancreatitis complicated by carbapenem resistant Enterobacteriaceae infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(1): 20-27

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/20.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.20>

摘要

背景

目前国内关于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)已有研究报道,但鲜见SAP并发CRE患者预后影响因素研究,积极寻找SAP并发CRE患者预后不良危险因素对预后改善具有重要意义。

目的

探讨SAP并发CRE感染不良预后回归分析及列线图模型。

方法

回顾性分析2016-01/2020-12我院SAP并发CRE感染患者临床资料,统计病原菌分布情况,并根据预后分为不良预后组($n = 42$)和良好预后组($n = 158$),比较两组一般资料差异,采用Logistic回归方程分析SAP并发CRE感染患者不良预后影响因素,构建列线图模型,并验证。

结果

(1)200例SAP并发CRE感染患者标本来源以腹腔

引流液(42.50%)为主,病原菌分布以肺炎克雷伯菌(45.00%)、大肠埃希菌(27.50%)为主;(2)两组急性生理学及慢性健康状况评分系统II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、重症监护室(intensive care units, ICU)住院时间、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、器官障碍数目、侵入性操作、机械通气比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);(3)APACHE II评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC是SAP并发CRE感染患者不良预后的影响因素($P < 0.05$);(4)根据5个影响因素建立不良预后列线图模型,初始C-index为0.985。

结论

根据SAP并发CRE感染不良预后影响因素构建个体化列线图模型具有良好预测价值,有利于指导临床治疗方案的选择。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; CRE; 不良预后; 列线图

核心提要: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)重要并发症之一,经内科综合治疗虽能延缓病情进展,但其治疗效果及预后存在较大个体差异,明确SAP并发CRE预后影响因素对疾病转归意义重大。

文献来源: 王烁, 孙晓良. 重症急性胰腺炎并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染不良预后的列线图模型. *世界华人消化杂志* 2023; 31(1): 20-27

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/20.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.20>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)具有起病急、病情重、进展快等特点,其发病率占急性胰腺炎20%-40%,病死率达36%-50%^[1,2]。近期研究表明,医院感染是引起SAP死亡主要原因,感染病原菌以革兰阴性菌-肠杆菌科细菌为主^[3]。耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)是一类对碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌,随着其检出率升高,给临床救治带来极大挑战。内科综合治疗虽能减轻CRE感染,缓解SAP相关症状,但治疗期间易受多种因素影响,治疗效果及预后普遍较差^[4]。因此,本研究以预后为预设结局,通过Logistic回归方程分析建立模型,探索预后结果影响因素,并通过列线图将评分系统可视化,为SAP并发CRE感染患者预后改善提供科学依据,现将

结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2016-01/2020-12我院收治的SAP并发CRE感染患者临床资料。纳入标准: 符合SAP诊断标准^[5], 结合CT、MRI检查证实; 符合CRE感染标准^[6]: 仪器法药敏试验的耐药折点是亚胺培南 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, 厄他培南 $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, 或纸片扩散法的抑菌圈直径耐药折点是亚胺培南 $\leq 19 \text{ mm}$, 厄他培南 $\leq 18 \text{ mm}$; 住院时间超过48 h; 患者及家属知晓并签署同意书; 排除标准: 肝、肾异常; 合并其他类型感染; 入院前已合并感染; 采集标本含有胃肠减压液; 接受清创引流; 临床资料缺失, 且依从性低下。男104例, 女96例; 年龄20-70岁, 平均 (54.23 ± 5.51) 岁。本研究征得医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 病原菌检测: 采集腹腔引流液、血液及痰液标本, 接种至相应培养基, 参照《全国临床检验操作规程》行细菌培养, 应用VITEK 2 Compact全自动微生物分析仪鉴定病原菌。

1.2.2 资料收集方法: 于科室病例系统收集患者性别、年龄、重症监护室(intensive care units, ICU)入住时间、器官障碍数目、低氧血症、病因、抗菌药物使用史、侵入性操作、机械通气、手术时机、手术次数等。侵入性操作涉及血液滤过、导尿管、气管切开、外科手术、逆行性胆管造影。CT评分标准^[7]: 涉及胰腺炎反应程度、有无坏死及胰外并发症3个方面, 采用0-10分评分法, 分值越高病情越严重。急性生理学与慢性健康状况评分系统II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分标准^[8]: 涉及年龄、慢性健康状况、急性生理3个维度, 理论最高分71分, 分值越高病情越重。入院后采集次日清晨空腹静脉血, 离心15 min(2500 r/min), 取上清液, 采用酶联免疫吸附法测定血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy), 全自动血细胞分析仪测定白细胞计数(white blood cell count, WBC)。

1.2.3 治疗及预后评估方法: 所有患者均采取保守治疗, 涉及早期手术指征、去除加重因素、纠正水电解质失衡、营养支持、抑制胃酸及胰分泌、CRE抗生素治疗等, 连续治疗7 d-10 d。以出院时间为观察终点, 治愈和病情稳定后顺利出院者纳入良好预后组, 死亡及因严重器官衰竭而自动出院者纳入不良预后组。

统计学处理 应用SPSS 22.0软件包处理数据, 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, *t*检验, 计数资料以*n*(%)表示, χ^2 检验, 采用Logistic回归方程分析影响因素, 并将其确定的影响因素纳入R3.6.3软件, 采用rms程序包

制预测SAP并发CRE感染患者不良预后的列线图, 采用校准曲线及受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)判断预测模型效果。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 SAP并发CRE感染患者标本来源及病原菌分布 经纳入、排除标准筛选, 最终有200例SAP并发CRE感染患者进入结果分析, 其中85例(42.50%)为腹腔引流液, 68例(34.00%)为痰液, 47例(23.50%)为血液, 病原菌分布以肺炎克雷伯菌(45.00%)、大肠埃希菌(27.50%)为主。见表1。

2.2 SAP并发CRE感染患者不良预后单因素分析 两组APACHE II评分、ICU住院时间、WBC、Hcy、CRP、器官障碍数目、侵入性操作、机械通气、手术时机比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 SAP并发CRE感染患者不良预后多因素分析 以SAP并发CRE感染患者预后情况为因变量(良好 = 0, 不良 = 1), 表2中 $P < 0.05$ 指标作为自变量纳入Logistic回归方程, 校正性别、年龄等混杂因素后, APACHE II评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC是SAP并发CRE感染患者不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3和4。

2.4 SAP并发CRE感染患者不良预后的列线图预测模型 通过Logistic回归模型筛选的影响SAP并发CRE感染患者不良预后的5个独立危险因素(APACHE II评分、Hcy、WBC、器官障碍数目、机械通气)纳入可视化列线图模型, 采用R统计软件建立并输出SAP并发CRE感染患者不良预后个体化列线图预测, 该模型一致性指数较高。见图1。

2.5 可视化列线图预测模型检验 针对列线图预测模型进行内部验证, 采用C-index评价SAP并发CRE感染患者不良预后列线图模型的区分度, 一致性通过校正曲线评价, 列线图预测模型初始C-index为0.985, 校正曲线显示观察值与预测值具有良好一致性, 可较好预测CSP患者SAP并发CRE感染患者不良预后。见图2。

3 讨论

医院感染是SAP常见并发症, CRE则是感染重要病原菌, 若未积极处理, 可延长疾病周期, 诱发局部和全身并发症, 不良预后发生率更高^[9]。本研究发现, 200例SAP并发CRE感染患者标本来源以腹腔引流液为主, 病原菌分布以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为主, 与陈嵌等^[10]研究观点相符。同时发现200例患者预后不良发生率为21.00%, 了解SAP并发CRE感染危险因素, 对制定方案及预后改善意义重大。

本研究表明, 器官衰竭数目 ≥ 2 个是SAP并发CRE

表 1 SAP并发CRE感染患者病原菌分布n(%)

病原菌	株数	构成比
肺炎克雷伯菌	90	45.00
大肠埃希菌	55	27.50
阴沟肠杆菌	38	19.00
奇异变形菌	11	5.50
弗氏柠檬酸杆菌	3	1.50
产气肠杆菌	2	1.00
普通变形杆菌	1	0.50
合计	200	100.00

SAP: 重症胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌.

表 2 SAP并发CRE感染患者不良预后单因素分析

临床资料	不良预后组(n = 42)	良好预后组(n = 158)	t/ χ^2	P
性别(男/女)	22/20	82/76	0.003	0.956
年龄(岁)	55.16 ± 5.11	53.98 ± 6.42	1.101	0.272
APACHE II 评分(分)	19.42 ± 2.89	11.48 ± 1.55	23.990	< 0.001
ICU入住时间(d)	17.02 ± 3.34	10.08 ± 2.21	16.077	< 0.001
WBC($\times 10^9/L$)	16.20 ± 3.31	13.55 ± 3.18	4.760	< 0.001
Hcy($\mu mol/L$)	25.66 ± 3.48	17.71 ± 4.03	11.675	< 0.001
CRP(mg/L)	60.62 ± 6.43	41.18 ± 5.12	20.670	< 0.001
CT评分(分)	6.40 ± 1.22	6.33 ± 1.34	0.306	0.760
器官障碍数目(个)			36.726	< 0.001
< 2	12(28.57)	123(77.85)		
≥ 2	30(71.43)	35(22.15)		
低氧血症			23.536	< 0.001
有	27(64.28)	39(24.68)		
无	15(35.71)	119(75.32)		
病因			0.227	0.634
胆源性	23(54.76)	80(50.63)		
非胆源性	19(45.24)	78(49.37)		
抗菌药物使用史			0.333	0.564
有	26(61.90)	90(56.96)		
无	16(38.10)	68(43.04)		
侵入性操作			11.888	< 0.001
有	29(69.05)	62(39.24)		
无	13(30.95)	96(60.76)		
机械通气			23.501	< 0.001
有	30(71.43)	48(30.38)		
无	12(28.57)	110(69.62)		
手术时机			8.005	0.005
早期手术	22(52.38)	112(70.89)		
延期手术	20(47.62)	46(29.11)		
手术次数(次)			0.183	0.670
1	30(71.43)	118(74.68)		
2及以上	12(28.57)	40(25.32)		

SAP: 重症胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; ICU: 重症监护室; CRP: C-反应蛋白; ICU: 重症监护室; CT: 计算机断层扫描.

表 3 赋值情况

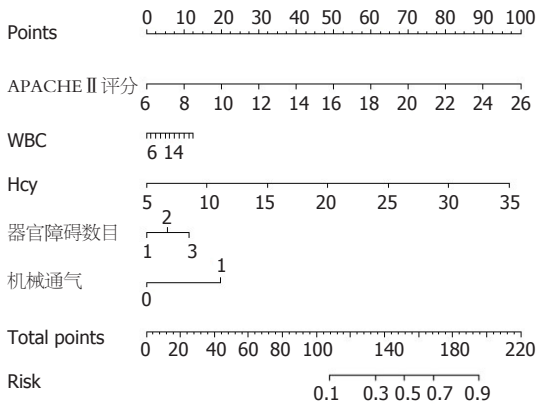
自变量	赋值
X1	APACHE II 评分
X2	Hcy
X3	WBC
X4	器官障碍数目
X5	机械通气

Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II.

表 4 SAP并发CRE感染患者不良预后多因素分析

自变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
APACHE II 评分	2.707	0.768	12.424	<0.001	14.985	8.245–27.235
Hcy	2.835	0.652	18.905	<0.001	17.029	7.621–38.051
WBC	2.389	0.513	21.678	<0.001	10.897	6.142–19.334
器官障碍数目	2.761	0.724	14.540	<0.001	15.810	10.125–24.688
机械通气	3.063	0.968	10.015	<0.001	21.400	8.117–56.421

SAP: 重症胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.20 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 SAP并发CRE感染患者不良预后的列线图预测模型. SAP: 重症急性胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II.

感染不良预后显著预测因子,与黄世玉^[11]研究结果相近.心、肺、肾衰竭是常见器官衰竭部位,多表现为顽固性低氧血症,可累及循环系统,引发休克,甚至死亡,特别是合并多个器官衰竭患者.另有学者发现,SAP发病7 d内出现难治性器官衰竭预示极高死亡风险,从侧面支持本研究结果^[12].APACHE II评分系统是一种基于12种生理指标及患者年龄、健康状况的多因素风险预测模型,以往研究表明,APACHE II评分升高与SAP高死亡率密切相关^[13,14].本研究数据显示,APACHE II评分升高是SAP并发CRE感染预后不良高

危因素,APACHE II评分越高说明胰腺组织坏死范围越大,CRE感染风险越高,病死率越高.但有学者指出,APACHE II评分多于疾病早期检测,缺乏动态性、连续性,认为难以与疾病预后相联系,仍需后续进一步验证^[15].同时发现,机械通气患者预后不良发生风险是无机械通气的21.4倍,机械通气虽具有治疗疾病作用,但其属于侵入性操作,病原菌易通过血行感染胰腺,增加感染及病死风险.然而本研究中并未发现侵入性操作与SAP并发CRE感染关联性,考虑原因与两者存在重叠效应有关.

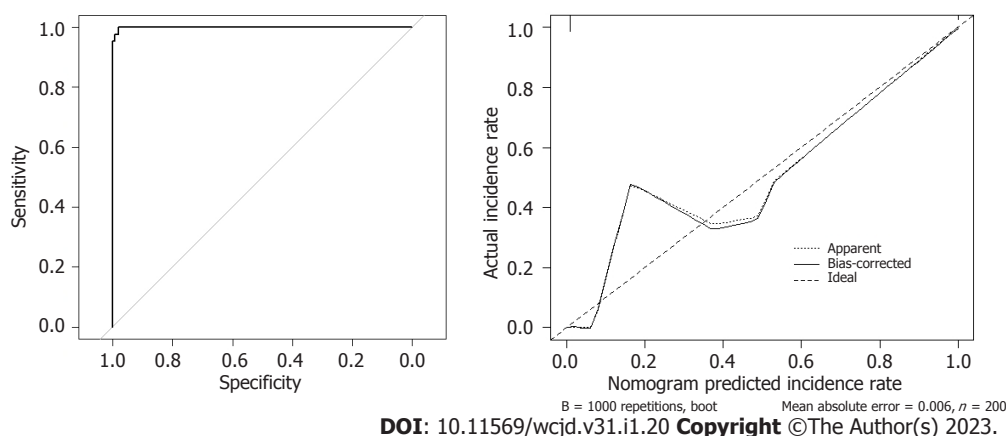


图 2 SAP并发CRE感染患者不良预后列线图模型的效应评价. SAP: 重症急性胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌.

WBC为经典炎症标志物, 其水平升高是急性胰腺炎发生并发症及死亡高危因素^[16,17]. 本研究亦显示, WBC水平升高是SAP并发CRE感染患者独立危险因素, SAP并发CRE感染患者存在明显胰腺组织损伤及炎症反应, 可刺激巨噬细胞, 生成过量WBC, 诱发炎症级联反应, 随着炎症反应持续加重, 诱发一系列并发症, 最终导致患者死亡^[18]. CRP在SAP鉴别诊断中价值虽已得到临床学者肯定^[19], 但其峰值晚, 且在一些非感染性疾病中也会升高, 特异性不强, 故认为其不能作为SAP并发CRE感染患者疾病诊断及预后评估的生物学标志物, 与本研究观点相符. 本研究还发现, Hcy是SAP并发CRE感染患者不良预后的高危因素($P < 0.05$), 高Hcy可促进炎症细胞因子合成释放, 加重机体炎症反应; 还可抑制促凝血-抗凝血平衡, 促进血栓形成, 导致病情恶化^[20].

单因素中显示, 预后不良组延期手术所占比例明显高于预后良好组, SAP发生后胰腺组织坏死, 必然发生感染, 入院24 h内应积极采取对症治疗, 如纠正休克、维持酸碱平衡等, 待病情稳定后再实施早期手术, 有利于促进预后改善. 随着SAP发病时间延长, 胰腺炎症及周围组织水肿程度愈发严重, 术后腹腔出血、渗液更多, 更易诱发CRE感染. 然而多因素分析中未见两者间相关性, 推测与样本量小有关.

本研究还创新性构建SAP并发CRE感染患者不良预后个体化列线图模型, 结果发现该模型一致性指数较高, 可见基于Logistic回归方程结果构建个体化列线图模型对SAP并发CRE感染预后具有良好预测价值. 但不能否认的是, 个体化列线图模型仍未达到理想评分标准, 且未涉及相关防治措施, 未来预测模型需纳入其他因素, 如生物标志物、蛋白质组学等, 同时文中仅提及耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌, 并未明确真菌, G⁺细菌、病毒感

染情况, 可能会对SAP并发CRE感染预后产生不良影响, 建议临床学者从上述方向进行更为深入研究证实, 以此提高SAP并发CRE感染不良预后预测效能, 为后续治疗提供有利参考.

4 结论

综上所述, SAP并发CRE感染不良预后高危因素涉及器官障碍数目、APACHE II评分、Hcy、WBC等, 根据上述高危因素构建个体化列线图模型具有良好预后预测价值, 为后续治疗方案调整提供参考.

文章亮点

实验背景

医院感染是引起重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)死亡主要原因. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)在重症急性胰腺炎感染的检出率升高, 给临床救治带来极大挑战. 内科综合治疗虽能减轻CRE感染, 缓解SAP相关症状, 但治疗期间易受多种因素影响, 治疗效果及预后普遍较差. 明确SAP并发CRE预后影响因素对疾病转归意义重大.

实验动机

探讨SAP并发CRE感染不良预后回归分析及列线图模型, 明确SAP并发CRE预后影响因素.

实验目标

本研究以预后为预设结局, 通过Logistic回归方程分析建立模型, 探索预后结果影响因素, 并通过列线图将评分系统可视化, 为SAP并发CRE感染患者预后改善提供科学依据.

实验方法

回顾性分析2016-01/2020-12我院SAP并发CRE感染患者临床资料, 统计病原菌分布情况, 并根据预后分为不良预后组($n = 42$)和良好预后组($n = 158$), 比较两组一般资料差异, 采用Logistic回归方程分析SAP并发CRE感染患者不良预后影响因素, 构建列线图模型, 并验证。

实验结果

(1)200例SAP并发CRE感染患者标本病原菌分布以肺炎克雷伯菌(45.00%)、大肠埃希菌(27.50%)为主; (2)不良预后组和良好预后组急性生理学及慢性健康状况评分系统II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、重症监护室(intensive care units, ICU)住院时间、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、器官障碍数目、侵入性操作、机械通气比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (3)Logistic回归方程分析确定SAP并发CRE感染患者不良预后的5个影响因素为APACHE II评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC($P < 0.05$); (4)根据5个影响因素建立不良预后列线图模型, 初始C-index为0.985。

实验结论

对于SAP并发CRE感染患者, 临床多关注APACHE II评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC等指标变化, 有利于指导临床治疗方案的选择。

展望前景

创新性构建SAP并发CRE感染患者不良预后个体化列线图模型, 该模型一致性指数较高, 设计合理, 数据详实, 列线图模型对SAP并发CRE感染预后具有良好预测价值, 对临床具有指导意义, 对临床选择合理的治疗方案, 降低SAP并发CRE感染具有借鉴意义。

5 参考文献

- 1 Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion* 2021; 102: 503-507 [PMID: 32422634 DOI: 10.1159/000506830]
- 2 侯伟, 李连谦, 武文龙, 肖博文. 未成熟粒细胞百分率在重症急性胰腺炎早期评估中的临床价值. *中国普通外科杂志* 2020; 29: 341-347 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.012]
- 3 周奋, 金雨虹, 王广芬, 丁毅, 郑梅霞, 杨俊杰, 周妃妃. 重症监护病房耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的危险因素分析. *中华全科医学* 2019; 17: 580-582, 648 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000740]
- 4 邢芳芳, 廖鸿俊, 邢颖, 周建红, 薛珊. 某院老年急性胰腺炎患者

- 5 医院感染特点及其危险因素分析. *中国消毒学杂志* 2020; 37: 771-773, 777 [DOI: 10.11726/j.issn.1001-7658.2020.10.015]
- 6 中国医疗保健国际交流促进会, 脓毒症预防与阻断联盟. 重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识. *中国急救医学* 2022; 42: 369-379 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.05.001]
- 7 中华预防医学会, 医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中国老年医学学会感染管理质量控制分会, 中华护理学会医院感染管理专业委员会, 国家医院感染管理专业质控中心. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引. *中华医院感染学杂志* 2019; 29: 1921-1926 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-191088]
- 8 何海航, 张亚欣, 陈琳, 张春艳. Balthazar CT分级联合中性粒细胞淋巴细胞比值在重症急性胰腺炎患者预后的预测作用. *现代消化及介入诊疗* 2021; 26: 1303-1307 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.10.023]
- 9 魏茂碧, 张治琴, 马洲, 吴小燕. 血清胱抑素C联合急性生理学及慢性健康状况评分II对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析. *临床内科杂志* 2021; 38: 619-622 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.013]
- 10 Wu D, Xiao J, Ding J, Jia Y, Guo Z, Liu H, Peng J. Predictors of Mortality and Drug Resistance Among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae-Infected Pancreatic Necrosis Patients. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 1665-1676 [PMID: 34215975 DOI: 10.1007/s40121-021-00489-5]
- 11 陈敬, 牛司强, 邱菊, 夏吉荣. 重症急性胰腺炎合并感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的危险因素分析. *国际检验医学杂志* 2021; 42: 627-630 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.026]
- 12 黄世玉. 重症急性胰腺炎并发腹腔感染预后影响因素分析. *中国医科大学* 2020 [DOI: 10.27652/d.cnki.gzyku.2020.000874]
- 13 Marstrand-Joergensen MR, Bertilsson S, Kalaitzakis E. Extrapaneatritic infections are common in acute pancreatitis and they are related to organ failure: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1293-1300 [PMID: 32675778 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001847]
- 14 李成, 王丽, 李建红, 彭丽清, 周瑞祥. 血清甘油三酯与IL-6及APACHE II评分对重症急性胰腺炎患者感染及预后的预测价值. *中华医院感染学杂志* 2020; 30: 3125-3129 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-193027]
- 15 Xu C, Wang J, Jin X, Yuan Y, Lu G. Establishment of a predictive model for outcomes in patients with severe acute pancreatitis by nucleated red blood cells combined with Charlson complication index and APACHE II score. *Turk J Gastroenterol* 2020; 31: 936-941 [PMID: 33626008 DOI: 10.5152/tjg.2020.19954]
- 16 潘鑫鑫, 任小丹, 何元群, 李春雁, 潘敏. 血钙联合APACHE II评分对急性胰腺炎重症倾向的预测研究. *重庆医学* 2020; 49: 1648-1652 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.023]
- 17 Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32560276 DOI: 10.3390/ijms21124300]
- 18 李德强, 朱硕, 牟金辉, 周武元. 影响急性胰腺炎患者预后转归的生物化学指标. *中华胰腺病杂志* 2020; 20: 298-300 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20191211-00111]
- 19 Huang L, Chen C, Yang L, Wan R, Hu G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio can specifically predict the severity of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis compared with white blood cell. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22839 [PMID: 30737845 DOI: 10.1002/jcla.22839]
- 20 高亚洲, 徐之超, 殷国志. CT评分联合CRP检测评估重症急性胰腺炎的预后价值分析. *中国CT和MRI杂志* 2022; 20: 122-124 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.01.039]
- 21 李会东, 邢柏. 同型半胱氨酸水平与急性胰腺炎患者病情严重



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

康复新液治疗胃溃疡的疗效观察及对VEGF、ERK12水平的影响

周文荣, 胡明杰, 王坚迪

周文荣, 胡明杰, 王坚迪, 慈溪市第三人民医院医疗健康集团总医院内科 浙江省宁波市 315324

周文荣, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合内科学.

作者贡献分布: 周文荣负责文章撰写及修改; 胡明杰负责数据整理; 王坚迪负责资料收集文献查找.

通讯作者: 周文荣, 主治医师, 315324, 浙江省宁波市慈溪市周西公路51-139号, 慈溪市第三人民医院医疗健康集团总医院内科. feiluwoeiqin@163.com

收稿日期: 2022-08-19

修回日期: 2022-09-24

接受日期: 2022-11-24

在线出版日期: 2023-01-08

Kangfuxin solution for treatment of gastric ulcer: Efficacy and impact on serum VEGF and ERK12 levels

Wen-Rong Zhou, Ming-Jie Hu, Jian-Di Wang

Wen-Rong Zhou, Ming-Jie Hu, Jian-Di Wang, Department of Internal Medicine, General Hospital of the Third People's Hospital of Cixi, Ningbo 315324, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wen-Rong Zhou, Attending Physician, Department of Internal Medicine, General Hospital of the Third People's Hospital of Cixi, No. 51-139 Zhouxi Road, Cixi City, Ningbo 315324, Zhejiang Province, China, feiluwoeiqin@163.com

Received: 2022-08-19

Revised: 2022-09-24

Accepted: 2022-11-24

Published online: 2023-01-08

Abstract

BACKGROUND

Kangfuxin solution can improve microcirculation and promote mucous membrane repair, and has a significant effect in ulcer disease. This study applied Kangfuxin solution

to the treatment of gastric ulcer and analyzed its effect on the repair of gastric ulcer.

AIM

To investigate the efficacy of Kangfuxin solution combined with conventional Western medicine in the treatment of gastric ulcer complicated by chronic obstructive pulmonary disease and its effect on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and extracellular regulated protein kinases 1/2 (ERK1/2).

METHODS

Prospectively, 48 patients with gastric ulcer treated at our hospital from January 2021 to August 2021 were selected as study subjects and randomly divided into either a control group or an observation group, with 24 cases in each group. Both groups received conventional treatments for gastric ulcer such as acid suppression, gastric mucosa protection, and antibiotics, and the observation group was additionally treated with Kangfuxin solution for 8 wk. The clinical effects, mucosal microvascular morphology, serum levels of ERK1/2 and VEGF, immune-responsive T lymphocyte subsets (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+), histological maturation of the regenerated mucosa, gastric fluid pH, and the incidence of adverse effects and recurrence rate were recorded.

RESULTS

The overall clinical efficiency of the observation group was 95.83%, which was higher than that of the control group (66.67%; $P < 0.05$). The proportion of regular microvascular network was higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of VEGF and ERK1/2 were higher in the observation group than in the control group after treatment ($P < 0.05$). The percentages of CD3+ T lymphocyte and CD4+ T lymphocyte, and CD4+/CD8+ ratio were higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The area of collagen fiber deposition, types

I / II collagen ratio, hydroxyproline content, and gastric fluid pH were higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$), and the 3-mo recurrence rate in the observation group was lower than that of the control group (4.17% vs 33.33%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Kangfuxin solution combined with conventional drugs for the treatment of gastric ulcer complicated by chronic obstructive pulmonary disease can significantly improve clinical efficacy, promote ulcer healing, and reduce the risk of recurrence, without significantly increasing adverse drug reactions.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kangfuxin solution; Gastric ulcer; Immune response

Citation: Zhou WR, Hu MJ, Wang JD. Kangfuxin solution for treatment of gastric ulcer: Efficacy and impact on serum VEGF and ERK12 levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(1): 28-34

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/28.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.28>

摘要

背景

康复新液是一种可通利血脉、养阴生肌的中成药物制剂,可改善微循环,促进组织黏膜修复,对溃疡病症具有显著疗效。基于这一药效,本研究将其应用于胃溃疡的治疗,进一步分析其对胃溃疡的修复作用。

目的

探讨康复新液联合常规西药治疗胃溃疡的疗效观察及对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、水平的影响。

方法

前瞻性选取2021-01/2021-08我院48例胃溃疡患者作为研究对象,随机分为两组,各24例。对照组采取常规治疗+安慰剂;于此基础上,观察组予以康复新液治疗,疗程8 wk。观察两组临床效果、治疗前后黏膜微血管形态、血清指标[ERK1/2、VEGF、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE₂)、免疫应答T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平、再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值,记录不良反应发生率及复发率。

结果

观察组临床总有效率95.83%高于对照组66.67%($P < 0.05$);观察组规则微血管网比例高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后VEGF、ERK1/2、PGE₂水平高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组($P < 0.05$);观察组胶原纤维沉积面积、I / II型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量及胃液pH值均高于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,观察组3 mo复发率4.17%低于对照组33.33%($P < 0.05$)。

结论

康复新液联合常规药物治疗胃溃疡,可显著提高临床疗效,促进溃疡愈合,降低复发风险,且不会明显增加药物不良反应。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 康复新液; 胃溃疡; 免疫应答

核心提要: 康复新液作为养阴生肌的中药制剂具有组织损伤修复作用,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE₂)是与胃黏膜修复密切相关的血管生成促进和细胞修复因子,本研究认为康复新液可通过对VEGF、ERK1/2、PGE₂的调节而产生胃黏膜修复作用。

文献来源: 周文荣, 胡明杰, 王坚迪. 康复新液治疗胃溃疡的疗效观察及对VEGF、ERK12水平的影响. *世界华人消化杂志* 2023; 31(1): 28-34

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/28.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.28>

0 引言

胃溃疡是常见的消化道疾病,发生率高达18%左右,相比十二指肠溃疡,胃溃疡具有一定的恶变风险^[1]。目前,现代医学主要采取对症常规治疗,如胃黏膜保护剂、抗酸分泌药物、非甾体类抗炎药等,虽可减轻临床症状,但疗效仍有提升空间^[2]。康复新液是由干燥蜚蠊虫体提取液纯化、精制而成的中成药物制剂,《神农本草经》有记载,蜚蠊主血淤^[3]。现代药理研究显示,康复新液可改善局部微循环,促进损伤组织修复,并具有降低胃液酸度、抗炎消肿、修复胃肠道黏膜、促进黏膜再生、缩短溃疡修复时间等多种功效,广泛用于治疗口腔溃疡、消化性溃疡、褥疮等病症,取得显著效果^[4]。鉴于此,本

研究初次将其应用于胃溃疡患者, 尝试从黏膜微血管形态、血管内皮生长因子、免疫应答等方面深入分析其作用效果. 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 样本量计算: 考虑到研究时间、经费结合纳入者主要临床特征、预期疗效等, 确定采用小样本量研究, 采用PEMS 3.2软件带入 α 、 β 等参数, 增加10%脱落率, 共纳入48例患者, 每组24例.

1.1.2 病例来源: 前瞻性选取2021-01/2021-08我院48例胃溃疡患者作为研究对象. 纳入标准: 符合《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[5]中关于胃溃疡诊断标准, 结合临床症状诊断为胃溃疡, 均有不同程度的上腹疼痛、腹胀、嗝气、反酸、打嗝等症状; C14呼气试验阳性, 均存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染; 积极参与本研究, 签署知情同意书. 排除标准: 合并严重心脑血管肝肾等重要障碍疾病者; 精神疾病者; 妊娠期或哺乳期者; 对本研究药物过敏者. 剔除和脱落标准: 中途转院或改变治疗方案者; 依从性差, 未按规定用药者; 自行退出本研究者; 发生严重不良事件, 不宜继续接受实验者.

1.1.3 分组方法及临床资料: 采取随机平行对照试验法, 将受试对象按就诊先后序号所对应随机号, 按1:1将其随机的分成观察组和对照组, 每组24例. 两组性别、年龄、病程、胃溃疡直径、合并症程、医疗费用支付方式等资料比较, 无显著差异, 具有可比性, 见表1.

1.2 方法 (1)对照组: 常规治疗+安慰剂, 口服奥美拉唑镁肠溶片(瑞典: AstraZeneca AB, 批准文号H20181233, 规格20 mg), 20 mg/次, 2次/d; 口服铝碳酸镁(拜耳医药保健有限公司, 国药准字H20013410, 规格0.5 g), 500 mg/次, 3次/d; 口服阿莫西林(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司, 国药准字H20003263), 1000 mg/次, 2次/d; 口服克拉霉素(江苏亚邦爱普森药业有限公司, 国药准字H20010655), 500 mg/次, 2次/d; 同时口服不含康复新液并在形态、规格、外观等方面与康复新液相同的安慰剂, 10 mL/次, 3次/d; 治疗2 wk后停用其他药物, 仅口服奥美拉唑镁肠溶片和安慰剂.

(2)观察组: 常规治疗基础上加用康复新液(湖南科伦制药有限公司, 国药准字Z43020995, 规格100 mL), 口服, 10 mL/次, 3次/d, 连续用药8 wk.

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 基本治愈: 胃镜下显示溃疡已形成瘢痕或完全消失, 无炎症反应; 显著改善: 溃疡形成瘢痕, 但仍有炎症反应; 有所改善: 溃疡黏膜面积较治疗前缩小50%以上; 无效: 未达上述标准^[6]. 总有效率 =

(基本治愈+显著改善+有所改善)/总例数 $\times 100.00\%$; (2)胃黏膜微血管形态: 治疗前后采用GIF-HQ290型放大内镜(日本Olympus公司)检查胃黏膜微血管形态, 详细记录粗大微血管网、不规则血管网、规则微血管网等情况; (3)血清指标: 治疗前后采取患者肘静脉血3 mL, 离心处理(3000 r/min, 离心10 min, 离心半径10 cm), 采用全自动生化分析系统(由贝克曼公司生产的CX9ALX, 此系统具有INTER LINK微处理机和备有先进软件设计, 并具备实时质控软件, 可提供多种质控数据分析), 利用酶联免疫吸附法测定细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, ELISA法检测前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE₂), 上述检测所用试剂盒均购自博士德生物工程有限公司, 并严格按说明操作; (4)免疫应答: 治疗前后采用流式细胞术检测外周血T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平, 详细记录检测结果; (5)再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值: 分别于治疗前后在胃镜指引下取相同部位溃疡周围黏膜组织, 评价再生黏膜组织学成熟度, 观察胶原纤维沉积面积, 分析I/II型胶原蛋白比值, 并将胃黏膜组织制成匀浆, 2次冻融破坏细胞膜, 4℃条件下以15000 r/min速度离心10 min, 取上清液, 严格按照试剂说明书采用酶联免疫吸附法检测羟脯氨酸含量; 同时采集胃液, 测定胃液pH值; (6)不良反应发生率及复发率: 观察两组不良反应发生情况, 并随访3 mo, 观察复发情况, 通常在餐后1 h内出现相应临床症状或复发征兆, 如胸骨、上腹或剑突后隐痛、胀痛、烧灼样痛等, 1-2 h左右症状可缓解, 并经内镜检查显示原病灶周围出现新发溃疡面或原病灶再发溃疡.

统计学处理 采用SPSS 23.0统计学软件包处理数据, 计量资料(mean $\pm$ SD)表示, *t*检验, 计数资料 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 即差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 观察组临床总有效率95.83%高于对照组66.67%, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.2 胃黏膜微血管形态改善情况 观察组规则微血管网比例高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表3.

2.3 血清VEGF、ERK1/2水平 两组治疗前VEGF、ERK1/2、PGE₂比较, 差异无统计学意义; 观察组治疗后VEGF、ERK1/2、PGE₂水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表4.

2.4 外周血T淋巴细胞亚群 两组治疗前CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于对照组, 差异

表 1 2组一般资料比较

项目	观察组(<i>n</i> = 24)	对照组(<i>n</i> = 24)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	14/10	11/13	0.751	0.386
年龄(岁)	20–75(45.69 ± 9.00)	19–71(44.01 ± 8.52)	0.664	0.510
病程(mo)	1–12(5.48 ± 2.11)	2–15(5.36 ± 1.50)	0.227	0.821
胃溃疡直径(cm)	0.5–2.3(1.32 ± 0.28)	0.3–2.2(1.29 ± 0.32)	0.346	0.731
合并症				
高血压	3(12.50)	5(20.83)	0.150	0.699
糖尿病	2(8.33)	1(4.17)	0.000	1.000
高脂血症	1(4.17)	2(8.33)	0.000	1.000
医疗费用支付方式				
自费	3(12.50)	5(20.83)		
医保	21(87.50)	19(79.17)		

表 2 两组临床疗效比较[*n*(%)]

组别	例数	基本治愈	显著改善	有所改善	无效	总有效
观察组	24	12(50.00)	6(25.00)	5(20.83)	1(4.17)	23(95.83)
对照组	24	5(20.83)	7(29.17)	4(16.67)	8(33.33)	16(66.67)
χ^2						4.923
<i>P</i>						0.027

表 3 两组胃黏膜微血管形态改善情况比较[*n*(%)]

组别	例数	粗大微血管网	不规则血管网	规则微血管网	未见血管网
观察组	24	1(4.17)	1(4.17)	18(75.00)	4(16.67)
对照组	24	2(8.33)	4(16.67)	11(45.83)	7(29.17)
χ^2		0.000	0.893	4.269	1.061
<i>P</i>		1.000	0.345	0.039	0.303

表 4 两组血清VEGF、ERK1/2水平比较(mean ± SD)

组别	例数	VEGF(ng/L)		ERK1/2(pg/mL)		PGE2(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	78.12 ± 20.87	160.84 ± 40.15 ^a	23.74 ± 3.15	33.27 ± 4.85 ^a	34.36 ± 8.10	58.74 ± 12.32 ^a
对照组	24	82.98 ± 30.12	129.29 ± 45.79 ^a	24.12 ± 3.29	29.14 ± 3.49 ^a	35.94 ± 7.16	44.47 ± 10.85 ^a
<i>t</i>		0.650	2.538	0.409	3.861	0.716	4.258
<i>P</i>		0.519	0.015	0.684	0.002	0.478	< 0.001

VEGF: 血管内皮生长因子; ERK1/2: 细胞外调节蛋白激酶1/2; PGE2: 前列腺素E2. ^a*P* < 0.05, 与治疗前比较。

有统计学意义(*P* < 0.05), 见表5。

2.5 再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值 观察组胶原纤维沉积面积、I/II型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量及胃液pH值均高于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 见表6。

2.6 不良反应发生率及复发率 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义, 观察组3 mo复发率4.17%低于对

照组33.33%, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 见表7。

3 讨论

铝碳酸镁是应用较为广泛的胃黏膜保护剂, 可通过提高胃黏膜防御功能而达到保护黏膜免受损伤等作用^[7,8]。奥美拉唑是一种典型抑酸剂, 适用于反流性食管炎和胃溃疡, 效果突出, 但长期使用具有一定危害^[9]。因此, 寻找一

表 5 两组外周血T淋巴细胞亚群比较(mean ± SD)

组别	例数	CD3+(%)		CD4+(%)		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	48.69 ± 5.74	68.25 ± 8.63 ^a	39.41 ± 4.25	53.25 ± 4.74 ^a	0.98 ± 0.25	1.47 ± 0.14 ^a
对照组	24	47.52 ± 6.16	62.53 ± 9.04 ^a	40.12 ± 5.84	46.32 ± 3.79 ^a	1.02 ± 0.27	1.25 ± 0.19 ^a
<i>t</i>		0.681	2.242	0.482	5.594	0.533	4.567
<i>P</i>		0.499	0.030	0.632	< 0.001	0.597	< 0.001

CD3+、CD4+、CD4+/CD8+：T淋巴细胞亚群。^a*P*<0.05，与治疗前比较。

表 6 两组再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值比较(mean ± SD)

组别	例数	胶原纤维沉积面积(mm ²)	I / II 型胶原蛋白比值	羟脯氨酸含量(mg/L)	胃液pH值
观察组	24	521.63 ± 141.30	0.42 ± 0.12	2.67 ± 0.78	4.98 ± 0.52
对照组	24	278.69 ± 89.26	0.27 ± 0.08	1.74 ± 0.55	2.86 ± 0.52
<i>t</i>		7.121	5.095	4.774	14.123
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 7 两组不良反应发生率及复发率比较[n(%)]

组别	例数	不良反应发生率				3 mo复发率
		腹痛、腹泻	恶心、呕吐	头痛、头晕	总发生率	
观察组	24	3(12.50)	2(8.33)	2(8.33)	7(29.17)	1(4.17)
对照组	24	2(8.33)	1(4.17)	2(8.33)	5(20.83)	8(33.33)
χ^2					0.444	4.923
<i>P</i>					0.505	0.027

种安全性有效、效果显著的治疗方案已成为临床研究热点。

康复新液是含有小分子肽类、多元醇及氨基酸等多种活性物质，口服可用于瘀血阻滞、胃、十二指肠溃疡、胃痛出血及肺结核、阴虚肺癆的辅助治疗，进入机体后有效促进血管新生、修复肉芽组织，加速胃蛋白酶分解，改善坏死组织微循环，抑制胃酸分泌，提升溃疡创面愈合质量，临床应用中取得显著效果^[10,11]。赵越等^[12]研究发现，在单磷酸阿糖腺苷治疗的同时加用康复新液可降低疱疹性口腔炎患儿炎性水平，增强免疫功能，缩短康复时间。学者项海东等^[13]报道，复发性口腔溃疡采取康复新液治疗，可显著疗效，促进溃疡愈合，降低复发风险。鉴于此，本研究在胃溃疡患者常规治疗的基础上加用康复新液，结果显示，观察组总有效率明显高于对照组(*P*<0.05)，表明康复新液适用于胃溃疡患者，对提高治疗效果具有重要作用。在此基础上为进一步证实康复新液联合常规治疗的效果，本研究从胃镜下黏膜微血管形态、再生黏膜组织学成熟度等方面进行探讨，有研究发现，胶原蛋白是生物结缔组织中的主要成分，正

常组织黏膜的 I / II 型胶原蛋白比值与溃疡修复效果密切相关^[14]。此外，胶原蛋白主要包含甘氨酸、羟脯氨酸及脯氨酸等物质，且几乎所有羟脯氨酸均分布于胶原蛋白，约占胶原蛋白的13.14%，被认为是胶原纤维沉积的重要定量指标^[15]。另外，黏膜微血管形态是反映胃溃疡重要指标，完整正常的胃黏膜通常有规则微血管网，通过观察微结构形态可准确评价黏膜情况^[16]。本研究显示，治疗8 wk后观察组胶原纤维沉积面积、I / II 型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量及规则微血管网比例均高于对照组(*P*<0.05)，由此可见，康复新液联合抑酸剂及胃黏膜保护剂等常规治疗可修复受损胃黏膜，改善微结构形态。考虑原因在于，奥美拉唑作为一种质子泵抑制剂，具有迅速且持久的抑酸作用，可根除或间接抑制 *H. pylori*，同时具有抗氧化效应，能在一定程度上减轻胃黏膜损伤；铝碳酸镁作为胃黏膜保护剂可有效保护胃黏膜，修复受损组织，促进溃疡愈合^[17]。此外，康复新液包含多种活性物质，可提高胃黏膜中前列腺素E2和氨基己糖表达，发挥胃酸分泌抑制、胃黏膜细胞保护等作用；同时可促进血管新生，改善局部微循环，增加黏膜血流量，

减轻局部炎性渗出, 促进肉芽组织生长及创面愈合具有重要作用^[18]。

VEGF是目前最强的一种血管生成促进因子, 在组织修复和血管再生方面引起了极大关注。研究认为, VEGF在胃溃疡和胃黏膜保护中起双重作用, 既可通过提高微血管通透性而稀释有害物质对胃黏膜产生保护作用, 又可刺激腺体及血管再生, 促进溃疡愈合^[19]。ERK1/2是丝裂原活化蛋白激酶家族成员, 参与细胞的分化、增殖、细胞之间功能同步等过程, 动物试验显示, 胃溃疡愈合期间ERK1/2活性呈增强趋势, 当该通路受阻时则溃疡愈合明显缓慢^[20]。PGE₂是一种前列腺素, 能提高胃黏液-碳酸氢盐屏障功能, 保持胃黏膜微血管完整性, 抑制细胞释放炎性因子, 减轻攻击因子对胃黏膜的损害, 对保护胃黏膜完整性, 促进胃溃疡愈合具有重要作用。本研究显示, 治疗后观察组VEGF、ERK1/2、PGE₂水平高于对照组($P<0.05$), 进一步证实, 康复新液联合常规治疗对胃溃疡愈合的促进作用。此外, T淋巴细胞亚群比例失衡可导致机体细胞免疫调节紊乱, 是诱发胃溃疡的重要因素^[21]。本研究显示, 观察组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于对照组($P<0.05$), 原因在于康复新液具有增强机体免疫功能, 这也可能是联合方案对胃溃疡疗效显著的重要机制之一^[22]。此外, 本研究显示, 两组不良反应发生率比较无显著差异, 且观察组3 mo复发率明显低于对照组($P<0.05$), 可见在常规治疗从基础上加用康复新液不仅不会明显增加不良反应, 还可降低胃溃疡复发风险。

4 结论

综上所述, 康复新液联合常规治疗在胃溃疡治疗中效果显著, 可能与机体免疫调节、刺激VEGF、ERK1/2活性有关, 且不会明显增加药物不良反应, 值得临床推广应用。

文章亮点

实验背景

胃溃疡具有一定的恶变风险, 现代医学主要采取对症常规治疗, 虽可减轻临床症状, 但疗效仍有提升空间。康复新液是中成药物制剂, 可改善局部微循环、促进损伤组织修复、修复胃肠道黏膜等多种功效。本研究将传统中药康复新液联合西医治疗胃溃疡, 以尝试探讨中西医结合是否能发挥协同作用, 提升胃溃疡的治疗疗效。

实验动机

本研究初次将其应用于胃溃疡患者, 尝试从黏膜微血管形态、血管内皮生长因子、免疫应答等方面深入分析

其作用效果。

实验目标

探讨康复新液联合常规西药治疗胃溃疡的疗效观察及对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)水平的影响。

实验方法

前瞻性选取2021-01/2021-08我院48例胃溃疡患者作为研究对象, 随机分为两组, 各24例。对照组采取常规治疗+安慰剂; 于此基础上, 观察组予以康复新液治疗, 疗程8 wk。观察两组临床效果、治疗前后黏膜微血管形态、血清指标[ERK1/2、VEGF、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE₂)]、免疫应答T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平、再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值, 记录不良反应发生率及复发率。

实验结果

应用康复新液联合西医治疗胃溃疡从临床和实验证明是有效的, 而且通过黏膜微血管形态、血管内皮生长因子、免疫应答探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实。

实验结论

在常规药物治疗胃溃疡基础上联合中成药康复新液, 具有药物协同作用, 可显著提高临床疗效, 促进溃疡愈合, 降低复发风险, 且不会明显增加药物不良反应。

展望前景

康复新液对溃疡病症具有显著疗效。其应用于胃溃疡的治疗, 可通过对VEGF、ERK1/2、PGE₂的调节而产生胃黏膜修复作用, 值得推广继承和研究。对临床具有指导意义, 对胃溃疡的临床治疗, 减轻西药消化道不良反应, 减少复发研究具有借鉴意义。

5 参考文献

- 冯正平, 梁杏花, 刘佛球. 2191例消化性溃疡的胃镜和流行病学分析. 重庆医学 2020; 49: 1114-1117 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.07.019]
- 常丽娜. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的临床疗效观察. 糖尿病天地 2021; 18: 48 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.02.039]
- 张蓉, 王玉静, 闫小宁, 李寅, 李彤, 张彩晴. 康复新液联合溶菌酶肠溶片治疗阿弗他溃疡的临床疗效观察及对血清炎症因子和SIgA表达的影响. 现代生物医学进展 2021; 21: 1942-1945, 1987 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.030]
- 董克臣, 张萌, 梁毅, 张梦静, 费新雄. 康复新液对头颈部肿瘤放疗后重度放射性口腔黏膜炎的治疗作用及对唾液腺的保护作用. 世界中西医结合杂志 2021; 16: 123-127 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.210127]
- 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡中西医结合

- 医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 112-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.02]
- 6 Xie C, Liu L, Zhu S, Wei M. Effectiveness and safety of Chinese medicine combined with omeprazole in the treatment of gastric ulcer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25744 [PMID: 33907169 DOI: 10.1097/MD.00000000000025744]
- 7 马俊. 奥美拉唑与兰索拉唑及泮托拉唑治疗胃炎胃溃疡的疗效比较. 医学美容美容 2021; 30: 99-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.06.032]
- 8 Bush J, van den Boom R, Franklin S. Comparison of aloe vera and omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome. *Equine Vet J* 2018; 50: 34-40 [PMID: 28555939 DOI: 10.1111/evj.12706]
- 9 刘香吉. 铋剂三联对胃溃疡患者血清炎症因子、H.pylori根治率及细胞免疫指标的影响. 河北医药 2021; 43: 3637-3639 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.23.030]
- 10 赵海军, 杜倩倩, 沈咏梅, 王雪铭, 母俊婷, 高冲, 李小龙, 韩庆茹. 康复新液对乳腺腺癌患者乳腺腺体组织脂筏结构蛋白1的影响. 中医杂志 2020; 61: 1803-1806 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.20.011]
- 11 宋小勇, 陈勇, 刘小兰, 潘明, 宋显贵. 康复新液对放射性口腔溃疡患者免疫功能和炎症因子水平的影响. 现代药物与临床 2021; 36: 1245-1249 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.029]
- 12 赵越, 高杰. 康复新液联合单磷酸阿糖腺苷治疗小儿疱疹性口腔炎的疗效和对T淋巴细胞百分比的影响. 中国妇幼保健 2021; 36: 3755-3758 [DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.16.031]
- 13 项海东, 王一龙, 刘从娜, 呼晓琳, 高琪. 康复新液联合利多卡因辅助氧疗治疗复发性口腔溃疡的临床研究. 河北医科大学学报 2020; 41: 574-578 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2020.05.019]
- 14 Benito-Martínez S, Pérez-Köhler B, Rodríguez M, Izco JM, Recalde JL, Pascual G. Wound Healing Modulation through the Local Application of Powder Collagen-Derived Treatments in an Excisional Cutaneous Murine Model. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 35625698 DOI: 10.3390/biomedicines10050960]
- 15 Shekhter AB, Fayzullin AL, Vukolova MN, Rudenko TG, Osipycha VD, Litvitsky PF. Medical Applications of Collagen and Collagen-Based Materials. *Curr Med Chem* 2019; 26: 506-516 [PMID: 29210638 DOI: 10.2174/0929867325666171205170339]
- 16 刘慧, 郝磊, 张治凤, 代拥军. 替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡患者效果及对胃黏膜形态、TGF- β 、Smad3、胃肠激素影响. 临床误诊误治 2020; 33: 38-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.05.009]
- 17 刘宏伟, 黄玉洁, 杨剑英, 彭国存, 宋少敏, 王丽云. 铝碳酸镁、兰索拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡的效果及安全性评价. 中国综合临床 2020; 36: 22-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2020.01.001]
- 18 王春莹, 焦婕英, 刘静静, 张永欢. 康复新液联合埃索美拉唑对胃溃疡患者血清TGF- β 1、ET-1、EGFR、ERK1/2水平的影响. 世界临床药物 2020; 41: 288-295 [DOI: 10.13683/j.wph.2020.04.010]
- 19 Abd Al Haleem EN, Ibrahim FAM, Zaytoon SAB, Arafa HMM. Possible protective effect of TNF- α inhibition and triad NO/cGMP/VEGF activation on gastric ulcer in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2021; 99: 864-874 [PMID: 33400612 DOI: 10.1139/cjpp-2020-0725]
- 20 刘晓慧, 刘永红, 张晓光. 雌激素结合康复新液对复发性口腔溃疡小鼠组织损伤的作用及相关机制. 临床和实验医学杂志 2021; 20: 1032-1035 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.10.007]
- 21 Bagheri N, Shirzad H, Elahi S, Azadegan-Dehkordi F, Rahmian G, Shafigh M, Rashidii R, Sarafnejad A, Rafieian-Kopaei M, Faridani R, Tahmasbi K, Kheiri S, Razavi A. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in Helicobacter pylori-infection. *Microb Pathog* 2017; 110: 165-175 [PMID: 28666843 DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.040.]
- 22 蔡泮, 郑建军, 刘开渊. 康复新液保留灌肠对慢性放射性肠炎患者免疫功能和营养水平的影响. 广西医科大学学报 2019; 36: 75-77 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2019.01.018]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤1例

张冠群, 吴 维, 王晓蕾, 冯砾锦, 赵玉洁

张冠群, 同济大学医学院 上海市 200072

吴维, 王晓蕾, 赵玉洁, 上海市第十人民医院消化内科 上海市 200072

冯砾锦, 上海市第十人民医院病理科, 上海市, 200072

张冠群, 在读本科生, 研究方向为炎症性肠病的临床诊断与治疗.

作者贡献分布: 张冠群收集病例资料、病例分析及撰写文章; 吴维收集病例资料、进行病例分析; 王晓蕾进行审阅审校; 冯砾锦提供病理阅片; 赵玉洁指导病例分析及审校.

通讯作者: 赵玉洁, 副主任医师, 200072, 上海市静安区延长中路301号, 上海市第十人民医院消化科. huawoniu@126.com

收稿日期: 2022-09-22

修回日期: 2022-10-31

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-08

Intestinal lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report

Guan-Qun Zhang, Wei Wu, Xiao-Lei Wang, Li-Jin Feng, Yu-Jie Zhao

Guan-Qun Zhang, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Wei Wu, Xiao-Lei Wang, Yu-Jie Zhao, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Li-Jin Feng, Department of Pathology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Yu-Jie Zhao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, No. 301 Middle Yanchang Road, Shanghai 200072, China. huawoniu@126.com

Received: 2022-09-22

Revised: 2022-10-31

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-08

Abstract

BACKGROUND

Primary intestinal lymphoma has a low incidence rate. It usually occurs at the end of the ileum and is thus difficult to distinguish from intestinal tuberculosis, Crohn's disease, and Behcet's disease. The common symptoms are abdominal pain and abdominal mass, but the clinical manifestations are not specific. The diagnosis mainly depends on pathological results. It is easy to cause misdiagnosis or missed diagnosis clinically.

CASE SUMMARY

A 43-year-old man was diagnosed as having Crohn's disease by endoscopy, abdominal computed tomography, and pathological examination at a local hospital due to abdominal pain and diarrhea for several months followed by melena for one week. He was successively treated with anti-infection therapy, acid suppression, nutritional support, and biological agents (Remicade), which finally resulted in a worse condition. After admission to our hospital, open exploration and partial resection of the small intestine were performed. According to the results of postoperative pathology and immunohistochemistry, the patient was diagnosed as having intestinal lymphoma.

CONCLUSION

Small intestinal lymphoma and Crohn's disease are similar in clinical manifestation as well as laboratory, endoscopic, and imaging findings. Sometimes it is difficult to distinguish small intestinal lymphoma from Crohn's disease and make an accurate diagnosis. The histopathological characteristics of surgical specimens can be clearly diagnosed. This paper analyzes the causes of misdiagnosis of this case, in order to improve clinicians' understanding and diagnosis of the two diseases and reduce misdiagnosis or missed diagnosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Intestinal lymphoma; Misdiagnosis

Citation: Zhang GQ, Wu W, Wang XL, Feng LJ, Zhao YJ. Intestinal lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(1): 35-40

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/35.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.35>

摘要

背景

原发性小肠淋巴瘤发病率较低, 多发于回肠末端, 与克罗恩病、肠结核、肠白塞病不易鉴别。临床以腹痛、腹部肿块多见, 但症状缺乏特异性。诊断主要依靠病理。

病例简介

该患者因腹痛、腹泻数月伴黑便就诊, 于当地医院多次行内镜、电子计算机断层扫描及病理检查诊断为克罗恩病, 并先后予以抗炎、抑酸、营养支持, 以及生物制剂(英夫利西单抗)治疗, 但病情逐渐进展。入院后开腹探查, 行小肠部分切除术, 根据术后病理及免疫组化结果诊断为小肠淋巴瘤。

结论

小肠淋巴瘤和克罗恩病的临床表现、实验室检查、内镜及影像学表现相似, 有时临床诊断困难, 手术切除标本的组织病理可明确诊断。本文对此病例误诊的原因进行分析, 旨在提高临床医生对两种疾病的认识和诊断水平, 减少类似的误诊或漏诊。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 克罗恩病; 肠淋巴瘤; 误诊

核心提要: 原发性小肠T细胞淋巴瘤与克罗恩病的临床症状、辅助检查结果相似, 临床鉴别诊断较困难, 病理学有助于明确鉴别。本文对一例误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤病例进行分析, 以期提高临床医生的认知和鉴别诊断能力。

文献来源: 张冠群, 吴维, 王晓蕾, 冯砾锦, 赵玉洁. 误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤1例. *世界华人消化杂志* 2023; 31(1): 35-40

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/35.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i1.35>

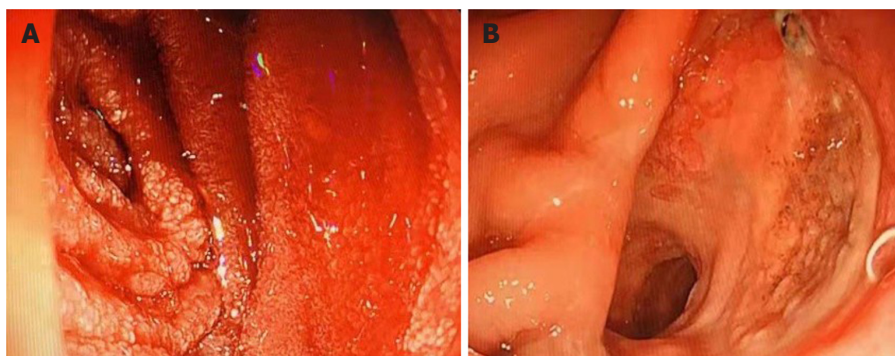
0 引言

原发性胃肠道淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma, PGIL)占非霍奇金淋巴瘤的10%-15%, 是常见的结外淋

巴瘤, 大多数发生于胃, 20%-30%发生于小肠。病理上弥漫性大B细胞淋巴瘤多见, 好发于胃部; T细胞淋巴瘤较少, 多累及肠道^[1], 发病率随消化道位置降低而增加^[2]。现将我院1例误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤报道如下。

1 病例简介

患者, 男, 43岁, 因“腹泻8月余伴腹痛, 黑便1周”于2021-08-20入我院。患者2020-12出现腹泻, 3-4次/日, 稀水样, 无黏液脓血, 自行服用中药治疗。2021-02无明显诱因出现左上腹痛伴腹胀, 进食后加重, 解不成形便2-3次/日, 当地医院胃镜示: 十二指肠降部多发大小不一、不规则溃疡, 上覆厚白苔, 病理提示: (十二指肠降部)急性慢性炎症, 大部分上皮缺失, 局灶见肉芽组织形成, 间质内稍多嗜酸性粒细胞浸润(约45个/HPF)。给予抑酸护胃等治疗症状无缓解, 遂于2021-03-02行小肠电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: (第二组)近段空肠局部肠壁增厚, 周围淋巴结增大, 考虑恶性肿瘤可能, 远端肠壁考虑炎症病变, 十二指肠淤滞综合征。进一步行小肠镜检查: 进镜至第三组小肠, 见上段空肠节段性不规则及环周深浅不一的溃疡, 有一瘰道。病理提示: 小肠黏膜急性慢性炎症, 见炎性渗出、坏死组织及肉芽组织, 血管周围微脓肿, 考虑炎症性肠病。临床考虑克罗恩病, 给予美沙拉嗪口服结合抗炎抑酸治疗。同月患者至当地上级医院诊治, 复查胃镜(2021-03-18)示十二指肠水平部溃疡(克罗恩病?), 病理: (十二指肠水平部)黏膜慢性活动性炎性溃疡形成, 肉芽组织增生, 间质内见嗜酸性粒细胞浸润, 可见血管炎, 炎症性肠病、白塞病待排。上级医院排除结核后分别于03-19、04-02、04-30、05-28给予英夫利西单抗(类克)300 mg治疗, 症状略好转。2021-05患者再次出现左上腹持续隐痛伴明显乏力, 左上腹可触及包块, 2021-06-21当地复查腹部CT示: 左腹部局部肠壁增厚并肠腔扩张, 胰头占位, 腹腔及腹膜后淋巴结肿大, 十二指肠水平段肠腔狭窄。2021-06-23复查小肠镜见: 十二指肠狭窄扩张, 考虑内瘘可能。病理: 十二指肠水平部溃疡面组织一块, 未见肠上皮。次日患者腹痛加重, 消化道造影提示十二指肠穿孔, 右下主支气管显影, 考虑呛咳, 食管气管瘘待排。遂于2021-07-05行胃空肠短路吻合术, 术后再次类克治疗。患者营养差, 当地医院在置入空肠营养管过程中发现大量消化道出血, 当时胃镜(图1)示: 食管黏膜光滑, 胃内有少量暗红色血迹潴留, 吸尽液体后观察胃体胃底黏膜光滑。胃窦、小肠吻合口见巨大溃疡, 大小约3 cm×2.5 cm, 上覆白苔, 可见吻合钉, 入吻合口约10 cm小肠见另一吻合钉, 旁有不规则溃疡, 所见小肠黏膜粗糙呈白色颗粒或鱼鳞状改变, 有大量暗红色血液,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.35 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 2021-07当地医院胃镜. A: 小肠肠腔大量血液, 黏膜呈白色颗粒或鱼鳞状改变; B: 胃-小肠吻合口巨大溃疡.

但未发现明显的出血灶. 将空肠管越过吻合口约20 cm处小肠.

此后患者每日解5-8次黑色稀水样便, 血红蛋白下降至55 g/L, 为进一步诊治拟“克罗恩病”入院. 当日平车推入病房, 入院时神志清楚, 精神萎软, 重度营养不良, 体型极度消瘦. 患者否认高血压病、糖尿病、冠心病等慢性病史, 否认传染病史, 余个人史及家族史无特殊.

体格检查: 体温36.5 °C, 脉搏108次/min, 呼吸22次/min, 血压106/60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa). 空肠营养管置入中, 见胃肠减压器中有暗黑色液体, 腹部可见陈旧性手术瘢痕, 蛙状腹, 腹部触诊不满意, 全腹无明显压痛、反跳痛, 左上腹似扪及一包块, 大小约4 cm, 可活动, 质地中, 余无明显阳性体征.

实验室检查(2021-08-20): 白细胞计数 $4.59 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比81.7%, 淋巴细胞11.8%, 红细胞计数 $1.59 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白50 g/L, 红细胞比积15.3%, 血小板计数 $163 \times 10^9/L$, C反应蛋白103.60 mg/L, 白蛋白18 g/L, 引流液隐血试验(++++) , 粪转铁蛋白阳性. 肿瘤标志物CEA1.39 ng/mL, CA50 111.20 U/mL, CA125 124.00 U/mL, CA199 114.10 U/mL. 粪培养、粪便寄生虫阴性, 巨细胞病毒抗体、EB病毒抗体阴性, 抗核抗体阴性, 结核感染T细胞检测阴性, 余无明显异常.

小肠磁共振成像(2021-08-26)(图2): 左中、上腹空肠占位, 腹腔脂肪间隙、后腹膜多发肿大淋巴结, 部分融合成团, 首先考虑小肠来源恶性肿瘤性病变.

正电子发射计算机断层显像(2021-08-27)(图3): 左侧中腹部空肠肠壁不规则增厚伴肠腔扩张, 糖代谢增高, 考虑恶性肿瘤可能; 腹腔内、腹膜后及左侧髂血管走行区多发淋巴结转移, 左侧肠系膜区及左半结肠旁腹膜种植转移; 腹、盆腔大量积液. 胃空肠短路术后吻合口区糖代谢增高, 左侧前中上腹部小肠局部肠壁增厚、肠腔扩张, 糖代谢增高, 结合患者病史考虑炎性病变.

诊断及治疗: 患者入院后予以抑酸、止血、积极

输血、配置三升袋加强营养、抗炎以及对症支持治疗, 但因患者存在内科药物不可控制的不明原因消化道出血、且出血量大, 结合患者的放射学表现、核医学表现, 诊断尚不能完全明确, 考虑到患者血红蛋白进行性下降, 持续性出血不能缓解可能会危及生命, 经与我院腹部疑难外科讨论后, 与家属充分沟通, 决定行剖腹探查术寻找出血部位并明确诊断. 患者于2021-08-30全麻下行“开腹探查术+小肠部分切除术”, 术中见空肠起始部原穿孔处出血并形成脓腔, 予以清除并充分引流.

2 最终诊断

腹部疑难外科开腹探查, 术后病理结果(2021-08-31)(图4)示: 肠壁结节有小圆细胞增生, 病理示肠壁结节T细胞淋巴瘤, 肿瘤累及肠壁全层至浆膜层, 标本两侧均见少量肿瘤细胞浸润, 远端腺上皮中度不典型增生, 瘤细胞中等大小, 免疫组化显示CD2、CD3、CD4、CD7、CD56均(+), CD8(-), EBER(-). 最终病理诊断: 外周T细胞淋巴瘤(非特指型), 本例Ki67较高, 约80%. 故明确小肠T淋巴瘤诊断.

3 治疗

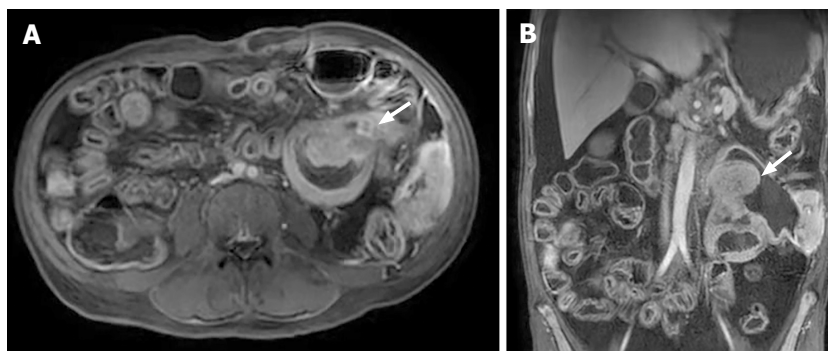
患者术后在重症监护室进一步监护及治疗, 邀血液内科会诊后认为该患者符合化疗指征, 建议患者接受化疗.

4 结果和随访

患者术后一般情况差, 并发肝功能严重损害, 家属拒绝接受化疗, 要求自动出院.

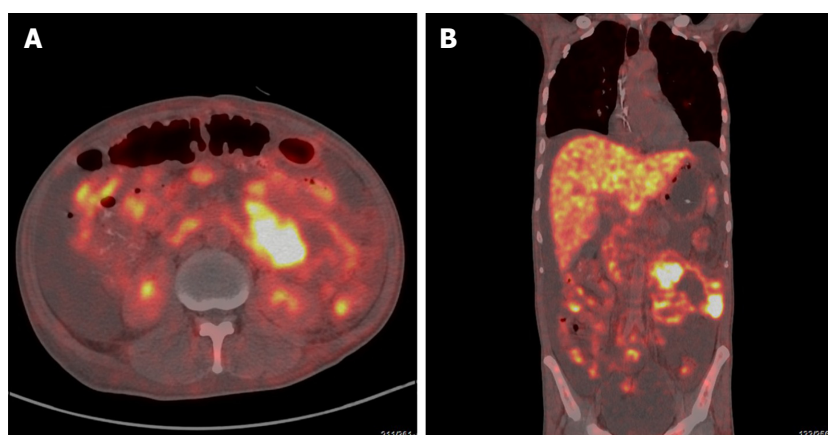
5 讨论

原发性肠淋巴瘤(primary intestinal lymphoma, PIL)发病率较低, 好发于中老年人群, 男性多于女性, 临床表现缺乏特异性, 多发于回肠末端, 主要在黏膜固有层或黏膜下层沿小肠长轴生长, 可向腔内外侵犯造成肠壁增厚, 形成局部肿块^[3], 故以腹痛、腹部肿块多见, 可伴发热、消



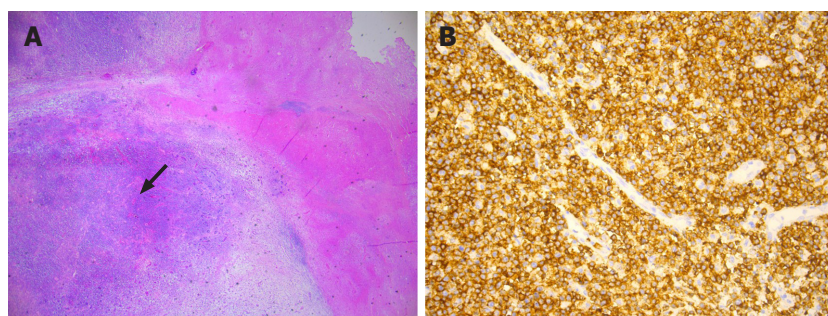
DOI: 10.11569/wjcd.v31.i1.35 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 患者术前MRI影像: 左中、上腹空肠肠壁增厚, 肠腔瘤样扩张(白色箭头所指), 肠壁明显均匀强化. A: 横断面; B: 冠状面. MRI: 磁共振成像.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i1.35 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 患者术前PET-CT影像: 左中腹部空肠肠壁不规则增厚, 糖代谢增高, 腹腔内多发淋巴结转移左半结肠旁腹膜种植转移. A: 横断面; B: 冠状面. PET-CT: 正电子发射计算机断层显像.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i1.35 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 患者术后病理: A: 肠道巨大溃疡, 溃疡表面以大片凝固性坏死为主, 深部形态较一致的中等大小的异型淋巴细胞增生及弥漫性浸润(黑色箭头所指), 肿瘤内小血管丰富, 部分充血(HE染色 $\times 12.5$); B: 免疫组化染色示CD20(+).

瘦、贫血等全身表现^[4].

PIL临床表现缺乏特异性, 其诊断主要依赖病理. 患者多因腹痛、腹泻、便血、发热等原因就诊, 易造成误诊或漏诊. 主要原因包括: (1)PIL起病可表现为腹痛、腹泻、腹胀等, 伴上腹部和脐周不适, 内镜表现缺乏特异性, 可见胃十二指肠部多发急性慢性糜烂、溃疡性改变,

表现为溃疡基底不平、覆有污秽苔、边缘不整齐等, 也可有肠壁隆起性病变, 形成局部肿块或进展至肠腔狭窄, 上述临床表现及内镜下征象亦可见于克罗恩病(Crohn's disease, CD), 因此仅凭临床表现及内镜检查难以明确诊断; (2)PIL早期起病行CT检查均可有肠壁水肿增厚、肠腔多发狭窄征象, 超声内镜可能表现肠壁增厚、肠壁正

常结构消失、弥漫性低回声, 故影像学检查提供的信息相对有限; (3)PIL与CD的实验室检查均可表现为血沉及血清C-反应蛋白浓度均明显升高, 但相比较而言没有统计学差异, 实验室检查提供的信息有限^[5]。

尽管PIL与CD的临床表现及病理特征有一定相似之处, 但结合本例患者的临床症状、内镜、影像学等各方面表现分析, 仍有支持PIL诊断的相关线索: (1)一般CD患者发病年龄明显低于PIL^[3], 以15岁-30岁最常见, 本例患者为中年男性, 且无口腔溃疡、肛周病变、腹腔脓肿等较为支持CD的并发症^[6], CD的诊断需要进行严格排除, 不能轻易确立诊断; (2)本例患者曾多次行腹部CT检查, 均见腹部局部肠壁增厚、肠腔扩张及腹膜后淋巴结增大, 这种情况不能仅考虑CD倾向; (3)本例患者病情在短短的8 mo中反复发作, 早期给予抑酸、营养支持等治疗, 当地医院诊断为CD后多次接受抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)单克隆抗体英夫利西单抗(infliximab, IFX)治疗, 但病情持续进展, 且出现了多处瘘管、消化道大出血等并发症, 这时也应思考治疗无效的原因并重新审视先前的诊断。

本例患者为原发性肠T细胞淋巴瘤(primary intestinal T-cell lymphoma, PITL), 与CD的鉴别可从临床表现、内镜及影像学特征以及病理方面开展。在临床表现方面, PITL的临床症状多呈急性进展, 保守治疗难以控制, 往往发展成急性肠穿孔而需要外科手术处理^[7], CD相对特异的表现是肛周病变及肠外并发症, 如肛瘘、肛周脓肿等。在内镜和影像学表现上, PITL可表现为巨大不规则溃疡浸润、结肠外肿块、环状强化、肠腔扩张或息肉样病变等, 也可出现腹膜后淋巴结融合增大等征象^[7,8], 而CD以纵行溃疡、鹅卵石样、铺路石改变多见, 可合并梳齿征、肠壁分层靶征和节段性病变。在组织学特点上, PITL以隆起性病灶多见, 病理检查形态不一、背景复杂, 可见异型淋巴细胞浸润, 形态类似非干酪性肉芽肿, 常引起广泛坏死致淋巴细胞浸润征象不典型^[9,10]; 而CD以溃疡性病灶多见, 可见肠壁各层和局部淋巴结非干酪性肉芽肿及肠壁各层炎症, 伴黏膜下层淋巴细胞聚集^[9]。

病理学诊断是CD与PIL鉴别的金标准。患者2021-03的小肠CT怀疑存在小肠恶性肿瘤可能, 曾进一步行小肠镜并活检, 当时病理提示“炎症性肠病”, 致使当地医院给出“CD”的诊断。这种情况在临床上也不少见, 一方面与肠道T细胞淋巴瘤病变多位于黏膜下淋巴组织相关, 病变较少累及黏膜以及取材较小或表浅均会增加确诊难度; 另一方面则与病理医生的读片水平亦有一定关系。这表明对于临床上存在疑点的患者, 我们需要尽量多点、多次取材, 特别怀疑淋巴瘤的患者一定要深挖取

材, 必要时通过手术获取可用于诊断的合格组织, 避免因肿瘤早期未侵犯黏膜层而导致漏诊^[11]; 免疫组织化学谱检测也有助于对其进行鉴别, 并协助判断疾病预后。

IFX是一种人/鼠嵌合型的抗TNF抑制剂(anti-tumor necrosis factor inhibitor, TNFi), 临床上广泛应用于中至重度CD患者的诱导和维持治疗, 具有起效迅速、疗效显著的优势, 但也存在潜在的安全性问题: 患者发生感染、恶性肿瘤(如淋巴瘤)的风险增高^[12], 其具体机制尚未完全阐明。

本例患者曾使用5次IFX治疗, 但症状迅速进展, 最终在外科手术探查后, 手术病理得出淋巴瘤的诊断。在这一病例中, IFX的使用是否影响了患者的疾病进程或预后? 是IFX加速了原有恶性肿瘤的进展从而使其浮出水面, 还是IFX引起了新发恶性肿瘤, 抑或和疾病发展无任何关系。相关文献报道在CD患者治疗过程中合并新发PIL的病例并不鲜见, 尤其是使用免疫抑制剂及生物制剂的患者^[12-15]。同时, 患者病程早期即同时罹患CD与PIL的可能性亦不能排除。此类患者的病因仍需要更多的临床案例与更长时间的随访来推断与验证。这也警示我们在开展生物制剂治疗前, 需仔细排查相关的风险因素, 包括肿瘤、结核、各种感染等, 对于难以确定的高危患者务必在治疗过程中严密监测, 防止新发恶性肿瘤的出现或潜在恶性肿瘤的进展, 最终导致治疗失败或病情恶化。

6 结论

综上, 鉴于PIL与CD鉴别诊断较困难, 我们认为对因肠道非特异性症状伴全身表现就诊的患者进行CD诊断前, 应充分结合实验室检查、内镜检查、影像学表现进行初步判断, 根据病理检查结果确立诊断。对于病理检查难以确诊、或病理与临床不能完全吻合的情况, 也不应盲从一次病理检查结果, 必要时可以多次重复活检, 加做免疫组化。对于诊断后治疗效果不好的患者, 一定要及时分析原因, 甚至推翻先前诊断, 在治疗过程中, 需要严密监测肿瘤的发生发展。临床上我们要提高对本病的认识及警惕性, 掌握与CD的鉴别点, 减少误诊、漏诊。

7 参考文献

- Ding W, Zhao S, Wang J, Yang Q, Sun H, Yan J, Gao L, Yao W, Zhang W, Liu W. Gastrointestinal Lymphoma in Southwest China: Subtype Distribution of 1,010 Cases Using the WHO (2008) Classification in a Single Institution. *Acta Haematol* 2016; 135: 21-28 [PMID: 26303279 DOI: 10.1159/000437130]
- Li B, Shi YK, He XH, Zou SM, Zhou SY, Dong M, Yang JL, Liu P, Xue LY. Primary non-Hodgkin lymphomas in the small and large intestine: clinicopathological characteristics and management of 40 patients. *Int J Hematol* 2008; 87: 375-381 [PMID: 18409078 DOI: 10.1007/s12185-008-0068-5]
- 童锦禄, 冉志华. 炎症性肠病诊断和鉴别诊断中的难点以及中国

- 面临的问题. 中国实用内科杂志 2015; 35: 731-734 [DOI: 10.7504/nk2015080201]
- 4 Ding D, Pei W, Chen W, Zuo Y, Ren S. Analysis of clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of 46 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 259-264 [PMID: 24649343 DOI: 10.3892/mco.2013.224]
 - 5 于海生. 临床表现、内镜及组织病理在克罗恩病、肠结核和原发性结肠淋巴瘤鉴别诊断中的价值. 南方医科大学 2011
 - 6 朱庆强, 王中秋, 陈文新, 吴晶涛, 王守安. 小肠克罗恩病、肠结核和原发性小肠淋巴瘤的临床、内镜及CT特征的鉴别分析. 中华普通外科杂志 2013; 4: 249-252 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.04.001]
 - 7 吕春亮, 杨丽, 林辉, 王光宪, 唐雪峰, 郭红. 肠道非B细胞淋巴瘤与克罗恩病的鉴别诊断. 第三军医大学学报 2019; 41: 618-623 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812069]
 - 8 林玉妹. 探索克罗恩病与原发性肠淋巴瘤鉴别诊断模型. 福建医科大学 2020
 - 9 吴琪芳. 克罗恩病与原发性肠道淋巴瘤、肠结核临床病理特征的研究. 安徽医科大学 2012
 - 10 张晓燕, 张波, 蔡胜, 姜玉新, 李文波, 杨筱, 赵瑞娜. 小肠淋巴瘤的超声及大体病理特征分析. 中国医学科学院学报 2013; 35: 318-321 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2013.03.014]
 - 11 杨竞, 温静, 闫斌, 卢忠生, 杨云生. 原发性小肠淋巴瘤临床表现、内镜特点与病理分型. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 443-445 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.05.017]
 - 12 Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1324-1335.e2 [PMID: 32059920 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.009]
 - 13 Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686 [PMID: 29114832 DOI: 10.1001/jama.2017.16071]
 - 14 Llanos-Chea A, Shapiro JM, Winter RW, Jerger L, Menz T, Gibson M, Friedmann AM, Treaba D, Papamichael K, Cheifetz AS, Friedman S, Hamilton MJ, Winter HS. Lymphoma in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Monotherapy: A Case Series. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 252-258 [PMID: 33595782 DOI: 10.1007/s10620-021-06884-9]
 - 15 Scott FI, Vajravelu RK, Bewtra M, Mamtani R, Lee D, Goldberg DS, Lewis JD. The benefit-to-risk balance of combining infliximab with azathioprine varies with age: a markov model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 302-309.e11 [PMID: 25117775 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.058]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

