

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2023 年 1 月 28 日      第 31 卷      第 2 期      (Volume 31 Number 2)**



**2 / 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

- 41 肠上皮化生在Barrett's食管进展为食管腺癌中作用的研究进展  
李海素, 褚传莲
- 48 单细胞转录组测序技术在胃癌研究中的应用  
张鑫, 王艳春, 刘纯杰

### 临床研究

- 56 生物电阻抗法测定体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率与代谢相关脂肪性肝病的关系  
贺登花, 张勇湛, 徐亮, 裴佳佳, 张颖, 闫忠芳
- 66 可自行调节挂线在高位复杂性肛瘘中的临床应用  
沈军权, 徐焕军, 周海涛

### 临床实践

- 73 胆囊神经内分泌癌的影像表现与病理特征分析  
赵蕾, 杨青

### 病例报告

- 80 脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融治疗 II b期肝癌并门静脉高压症1例  
吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐涛, 张定国

## 消 息

- 72 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯  
79 《世界华人消化杂志》栏目设置  
84 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

孙学刚, 教授, 博士生导师, “全国高校黄大年式教师团队”南方医科大学中西医结合教师团队核心成员, 担任中华中医药学会中医基础理论分会副主任委员、肿瘤分会常委. 长期以肿瘤微环境及转移前微环境的病机与病证本质为研究重心, 倡导构建以肿瘤微环境病机为核心的辨证框架, 探讨中医经典方剂防治结直肠癌生长与转移的免疫调控机制. 获多项国家自然科学基金项目资助.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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 2 January 28, 2023

REVIEW

- 41 Intestinal metaplasia in progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma

*Li HS, Chu CL*

- 48 Application of single-cell transcriptome sequencing in gastric cancer

*Zhang X, Wang YC, Liu CJ*

CLINICAL RESEARCH

- 56 Relationship between metabolic associated fatty liver disease and body fat ratio, visceral fat area, and resting metabolic rate estimated by bioelectrical impedance analysis

*He DH, Zhang YZ, Xu L, Pei JJ, Zhang Y, Yan ZF*

- 66 Clinical application of self-adjustable seton in high complex anal fistula

*Shen JQ, Xu HJ, Zhou HT*

CLINICAL PRACTICE

- 73 Imaging manifestations and pathological features of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder

*Zhao L, Yang Q*

CASE REPORT

- 80 Treatment of stage IIb hepatocellular carcinoma with portal hypertension by sequential therapy of main splenic artery embolization and liver and spleen microwave ablation: A case report

*Wu YX, Chen XX, Liu YQ, Wang ZF, Xu T, Zhang DG*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 31 Number 2 January 28, 2023

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Gang Sun, Professor, Doctoral Supervisor, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, No. 1838 Guangzhoudadaobei, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. [sgx\\_smu@126.com](mailto:sgx_smu@126.com)

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** January 28, 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](mailto: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](mailto: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.

# 肠上皮化生在Barrett's食管进展为食管腺癌中作用的研究进展

李海素, 褚传莲

**李海素, 褚传莲**, 济南市中心医院, 济南市胃肠疾病转化重点实验室, 济南市消化疾病临床研究中心 山东省济南市 250013

李海素, 主治医师, 主要从事消化系统疾病研究.

**作者贡献分布:** 李海素完成论文写作; 褚传莲教授进行修改.

**通讯作者:** 褚传莲, 教授, 250013, 山东省济南市解放路105号, 济南市中心医院, 济南市胃肠疾病转化重点实验室, 济南市消化疾病临床研究中心. [chuchuanli@163.com](mailto:chuchuanli@163.com)

**收稿日期:** 2022-10-20

**修回日期:** 2022-12-01

**接受日期:** 2022-12-21

**在线出版日期:** 2023-01-28

## Intestinal metaplasia in progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma

Hai-Su Li, Chuan-Lian Chu

**Hai-Su Li, Chuan-Lian Chu**, Jinan Central Hospital, Jinan Key Translational Gastroenterology Laboratory, Jinan Digestive Diseases Clinical Research Center, Jinan 250013, Shandong Province, China

**Corresponding author:** Chuan-Lian Chu, Professor, Jinan Central Hospital, Jinan Key Translational Gastroenterology Laboratory, Jinan Digestive Diseases Clinical Research Center, No. 105 Jiefang Road, Jinan 250013, Shandong Province, China. [chuchuanli@163.com](mailto:chuchuanli@163.com)

**Received:** 2022-10-20

**Revised:** 2022-12-01

**Accepted:** 2022-12-21

**Published online:** 2023-01-28

## Abstract

The incidence of esophageal adenocarcinoma (EAC) has been increasing year by year. The prognosis of EAC is poor, and the 5-year survival rate is less than 20%. Barrett's esophagus (BE) is the only known precancerous lesion of

EAC. BE with intestinal metaplasia (IM) has a higher risk of progressing to EAC. Exploring the mechanism of IM and finding targeted therapeutic targets for BE has become an important measure for tumor prevention. Bile acid reflux is considered an important factor in the occurrence of IM and promotes the progression of BE to EAC. However, the molecular regulatory mechanism of bile reflux induced IM and carcinogenesis remains unclear. This article reviews the environment, significance, and cell origin theory of IM, toxic effects of bile reflux, and molecular changes of IM progression to tumor, aiming to improve clinicians' understanding of IM in BE and provide evidence for early intervention of BE and prevention and treatment of EAC.

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

**Key Words:** Barrett's esophagus; Intestinal metaplasia; Bile acid; Esophageal adenocarcinoma; Epigenetics

**Citation:** Li HS, Chu CL. Intestinal metaplasia in progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(2): 41-47

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/41.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.41>

## 摘要

食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的发病率有逐年增加的趋势, EAC预后差, 5年生存率不足20%。Barrett's食管(barrett's esophagus, BE)是目前唯一已知的EAC癌前病变, 伴肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)的BE有更高的风险进展为EAC, 探究IM的发生机制, 寻找BE的针对性治疗靶点, 成为预防肿瘤的重要措施。胆汁酸反流被认为是IM发生的重要因素, 并促进BE向EAC进展, 但胆汁反流诱导肠化、癌变的分子调节机制尚不清楚。本文就IM发生的环境、意义、

细胞起源学说,胆汁反流的毒性作用以及IM向肿瘤进展的分子改变进行综述,旨在提高临床医师对BE中IM的认识,为早期干预BE和防治EAC提供证据。

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

关键词: Barrett's食管; 肠上皮化生; 胆汁酸; 食管腺癌; 表观遗传学

**核心提要:** 胆汁酸长期反流造成食管黏膜化学性和免疫性损伤,形成Barrett's食管(barrett's esophagus, BE),伴有肠上皮化生时易进展为食管腺癌,其机制可能与尾型同源盒转录因子2、黏蛋白2等激活有关,测序技术亦发现基因组和表观遗传学改变,新的生物标记物将用于临床,成为预防和治疗BE的有用靶点。

**文献来源:** 李海素, 褚传莲. 肠上皮化生在Barrett's食管进展为食管腺癌中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(2): 41-47

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/41.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.41>

## 0 引言

食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)作为食管癌的重要病理类型,近年来发病率有逐年增加的趋势,尤其在欧美等发达国家,占食管癌的比例高达2/3,而在我国EAC约占5%<sup>[1-3]</sup>。EAC预后差,5年生存率不足20%,而Barrett's食管(barrett's esophagus, BE)是目前唯一已知的EAC癌前病变<sup>[4]</sup>,BE的癌变风险约为0.5%<sup>[5]</sup>。BE定义为内镜下食管鳞柱上皮交界线相对于胃食管结合部上移,并且组织学证实复层鳞状上皮被化生的柱状上皮所取代,化生的组织类型分胃底腺黏膜化生、贲门腺黏膜化生和肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)<sup>[6]</sup>,而伴有IM的BE进展为EAC风险是不伴有IM类型的3倍<sup>[5]</sup>。胃食管反流病(gastro-oesophageal reflux disease, GERD)是BE最主要的危险因素<sup>[7,8]</sup>,随着GERD全球发病率的显著增高<sup>[9,10]</sup>,BE发病率随之增高,也是欧美等国家EAC发病率迅速增加的原因<sup>[8]</sup>。在酸碱反流物的刺激下,食管上皮发生炎症-修复-炎症的不断循环,经历正常食管上皮-IM-低级别上皮内瘤变-高级别上皮内瘤变-EAC的发展过程。目前对BE的治疗主要根据异型增生的程度选择不同的方式,包括内镜下切除术、消融术、光动力疗法、外科手术等<sup>[11,12]</sup>,术后复发比较常见<sup>[13-16]</sup>,主要原因是未有效根除IM<sup>[17]</sup>,所以研究IM的发生机制,有利于寻找针对性的治疗靶点,达到根治BE的目的。

## 1 肠上皮化生

1.1 化生的定义 化生是一种分化成熟的组织被另一种

分化成熟的组织所取代的过程,是组织面对慢性、持续性损伤的一种适应性反应。高酸性胃内容物长期反流进入食管下段,食管的鳞状上皮被胃黏膜样的柱状上皮所取代,即发生了BE,因为正常的胃黏膜可以抵抗高酸的伤害,食管用这种适应性反应免受胃酸和胃蛋白酶的损害。如果损伤持续存在,化生可进展为异型增生,甚至恶性肿瘤<sup>[18]</sup>。

1.2 肠上皮化生的分类与意义 IM是指黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所代替的病理形态学改变,多发生于胃和食管远端,根据组织形态及分泌黏蛋白的不同分为I型、II型和III型<sup>[19]</sup>。I型,又称完全小肠型:由非分泌型的吸收细胞和分泌唾液黏蛋白的杯状细胞组成;II型,又称不完全小肠型,由少量吸收细胞,分泌中性和酸性唾液酸黏蛋白的柱状细胞和分泌唾液酸黏蛋白、硫酸黏蛋白的杯状细胞组成;III型,又称不完全大肠型,由分泌硫酸黏蛋白的柱状细胞和分泌唾液酸黏蛋白或硫酸黏蛋白的杯状细胞组成。其中,III型肠化通常被认为更容易进展为早期癌变<sup>[20]</sup>。一项前瞻性研究对III型IM患者进行密切随访,相对于进展期胃癌,提高了早期胃癌的诊断率<sup>[21]</sup>。另一项研究对79例IM患者进行跟踪随访9年,发现肠化生的改变存在双向性,明显的逆转或进展,得出肠化分型不能预测癌症风险的结论<sup>[19]</sup>。研究结果的不同,考虑与活检标本的抽样误差、黏蛋白检测对肠化分型鉴定的可靠性等多种因素有关,目前尚没有关于BE患者IM分型与EAC关系的研究报道,所以肠化生分型能否预测癌症风险尚需更多的研究证实。

1.3 BE的细胞起源 关于BE细胞起源及IM是如何发生的一直存在争论<sup>[22-24]</sup>,主要学说有:(1)食管上皮细胞的转分化,即在胃食管反流作用下,成熟的食管鳞状上皮基因重编码,获得未成熟祖细胞的分化潜能,表达出柱状上皮的表型<sup>[25,26]</sup>;(2)具有分化潜能的干/祖细胞通过基因重编码,改变原有的分化方向,产生特定的肠上皮柱状细胞,上皮干/祖细胞的来源有四种推测:a:食管鳞状上皮基底部的干/祖细胞<sup>[27]</sup>;b:食管黏膜下腺管或腺泡的干/祖细胞<sup>[28]</sup>;c:循环中骨髓来源的干/祖细胞<sup>[29]</sup>;d:食管鳞柱交界或贲门部的柱状干/祖细胞,包括残留胚胎干细胞<sup>[30,31]</sup>。从发病机制上来讲,无论哪一种来源的干/祖细胞,都需要获得或保持柱状表型,进而发生IM。从鳞状到柱状表型的转换或保持柱状表型可能需要下调鳞状细胞的转录因子如性别决定基因相关转录因子2(sex determining region Y-box 2, SOX2)、P63等,激活柱状细胞的转录因子如SOX9等,随后可能是肠道和黏蛋白相关转录因子如尾型同源盒转录因子1(caudal related homeobox transcription factor 1, CDX1)、CDX2、叉头转录因子A2(forkhead transcription factor A2, FOXA2)等的激

活<sup>[24]</sup>. 研究BE细胞起源将有助于开发针对BE患者的治疗干预措施, 以阻止或逆转化生或恶性进展. 以上BE细胞起源推测大都来自小鼠模型获得的实验结果, 但这些细胞群能否代表人类BE患者独特的细胞起源仍不清楚, 也不能完全解释患者的一些临床观察结果. 所以, 关于BE细胞起源的研究需要开辟新的思路, 将小鼠模型研究与临床观察相结合, 应用先进的实验技术, 进一步探究和分析.

## 2 胆汁酸在BE肠上皮化生发生中的作用

**2.1 反流液中胆汁酸成分** 胆汁酸在肝脏合成后, 大部分与甘氨酸或牛磺酸结合形成结合型胆汁酸进入胆囊中储存, 在食物的刺激下由胆道排入肠道, 在肠道细菌分泌的胆盐水解酶作用下, 水解形成次级胆汁酸, 约95%胆汁酸被肠壁重吸收, 经门静脉回流入肝, 被肝细胞再次利用, 该过程称作胆汁酸的肠肝循环. 而在GERD中胆汁反流的主要成分是十二指肠液, 没有经过胆盐水解酶的作用, 所以反流液中以结合型胆汁酸为主<sup>[32]</sup>. 一项以超高效液相色谱—三重四级杆质谱定量人胃液胆汁酸的研究证实了这一观点, 对胃液中23种胆汁酸进行检测, 结果与无胆汁反流组相比, 胆汁反流组13种结合胆汁酸定量显著增高<sup>[33]</sup>. 另一项研究, 应用改良的高效液相色谱法测定食道样品的胆汁酸含量, 正常、轻度食管炎、糜烂性食管炎、BE组胆汁酸峰值浓度中位值分别为(0、14、124、181)  $\mu\text{mol/L}$ , 胆汁酸成分以初级胆汁酸为主, 但在糜烂性食管炎及BE组次级胆汁酸, 如脱氧胆酸、牛黄脱氧胆酸显著增高<sup>[34]</sup>. 反流液中含有次级胆汁酸, 考虑为胆汁反流经过胃时, 胃内细菌作用的结果, 该推论尚需进一步的实验研究来证实.

**2.2 胆汁酸的毒性作用** 不同的pH值会影响胆汁酸的浓度, 高pH值下胆汁酸呈离子状态, 对黏膜无损伤; 低pH值下胆汁酸形成结晶; 所以pH3-6被称作危险区, 胆汁酸处于可溶解的非离子状态, 胆汁酸浓度高, 易对食管上皮超微结构造成损伤, 同时胆汁酸也能够增加H<sup>+</sup>的渗透性, 而次级胆汁酸可以在不依赖于酸的情况下对黏膜造成损伤<sup>[34,35]</sup>. 传统观念认为酸性胆盐对食管上皮以腐蚀性化学损伤为主, 主要破坏细胞间紧密连接, 造成细胞通透性增加而死亡, 从腔表面发展到组织深层, 一项体内外研究表明, 酸性胆盐通过诱导食管上皮细胞分泌白介素-8、白介素-1 $\beta$ 等趋化因子引起免疫损伤<sup>[36]</sup>. 酸性胆盐通过直接激活上皮内炎症信号转导通路, 破坏食管黏膜上皮屏障功能<sup>[37]</sup>. 弱酸性胆盐可引起BE上皮细胞氧化性DNA损伤, 从而促进肿瘤的发生<sup>[38]</sup>. 以上研究表明, 胆汁酸在BE的发生、发展中起到非常重要的破坏作用.

**2.3 胆汁酸诱导肠上皮化生相关转录因子** 胆汁酸可

诱导IM, 目前涉及IM的关键因子包括CDX2、黏蛋白2(mucin2, MUC2)等. CDX2是一种肠特异性的核转录因子, 能够维持肠上皮的正常增殖与分化, 一般只在肠上皮、胰腺导管和腺泡上皮中表达, 在食管和胃粘膜上皮中不表达. MUC2又称肠型黏液, 是一种分泌型黏蛋白, 主要分布在小肠腺上皮、涎腺上皮、乳腺上皮, 附着在肠道表面形成黏液层, 起到润滑及拮抗致病菌侵袭的作用. 临床研究表明, 与正常、反流性食管炎、食管腺癌患者相比, BE患者组中CDX2、MUC2表达显著增高, CDX2表达是IM的始动因素, MUC2表达是IM的晚发事件<sup>[39,40]</sup>. 有研究者用胃全切+食管十二指肠吻合术构建BE大鼠模型, 食管组织中CDX2、MUC2表达显著增高, 与其检测的临床BE患者标本结果一致<sup>[41]</sup>. 一项对BE患者来源的正常食管鳞状上皮细胞的体外实验表明, 酸和胆盐可通过核易位和NF- $\kappa$ B p50亚基的结合激活CDX2 mRNA的表达, 使CDX2、MUC2蛋白表达显著增高<sup>[42]</sup>. 我国一项回顾性研究分析了453例BE患者临床和病理资料, 发现伴杯状细胞比不伴杯状细胞的BE患者食管异型增生显著增高, 轻度较中度异型增生BE患者食管杯状细胞数显著增高, 从而得出结论, BE异型增生可能与杯状细胞的出现有关, 杯状细胞的减少或消失或许提示BE疾病的进展<sup>[43]</sup>. 在结直肠癌患者中, CDX2的表达缺失被认为是生存期预后不佳的生物学标志<sup>[44,45]</sup>; 在胃癌患者中, CDX2高表达者, 预后相对好, 而CDX2低表达或无表达的胃癌患者往往生存期较短<sup>[46,47]</sup>. 以上CDX2低表达考虑与异型细胞分化程度低, 不能维持肠上皮表型有关, EAC中CDX2表达减低可能与之存在相同的机制, 具体涉及的调节因子和信号转导通路尚需进一步的研究.

## 3 BE中肠上皮化生向肿瘤进展的分子改变

目前先进的诊断技术可以评估每个个体的遗传和表观遗传信息, 个体化医疗也将有望成为最有效的诊断和治疗方法之一<sup>[48]</sup>. 越来越多的分子生物学标记物被发现用来诊断消化道肿瘤<sup>[49]</sup>. 既往BE诊断依赖于内镜检查和组织病理学检测, 2022年ACG指南推荐, 对于有反流症状或危险因素的患者, 一种可吞咽的、非内镜胶囊海绵装置, 结合一种分子生物学标记物, 可以用来替代内镜诊断BE, 可能的分子生物学标记物包括IM相关蛋白三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)和BE黏膜相关甲基化DNA标记(methylated DNA markers, MDMs)<sup>[12]</sup>. 研究表明BE不是简单的组织肠化生, 而是发生了频繁的基因突变, BE和EAC共同的分子改变包括基因组改变、表观遗传学的改变, 多条信号通路参与BE的发生、发展<sup>[50]</sup>.

**3.1 基因组改变** 一项规模较大的研究对112个EAC患者进行全基因组测序和外显子组测序, 通过鉴定选择了

26个显著变化的突变基因, 然后筛选79个BE患者的109个活检组织进行检测, 包括不伴异型增生的BE(never-dysplastic barrett's esophagus, NDBE)66例和伴重度异型增生的BE(high grade dysplasia, HGD)43例, 结果显示TP53和SMAD4在BE和EAC之间的突变率存在显著差异, 且具有分期特异性, 对于TP53, 2.5%的NDBE发生突变, 70%的HGD和EAC发生突变, 对于SMAD4, 仅在13%的EAC中发现突变; 因此, 将TP53作为生物标记物, 有利于辨别HGD的BE患者, 从而进行内镜下治疗, 阻断其向EAC进展<sup>[51]</sup>. 值得注意的是, 在EAC患者中反复突变的基因, 即使在良性NDBE患者中也发生频繁的突变, 而极少数的NDBE患者才会发展成EAC, 基因突变在肿瘤发展过程中究竟如何起作用的, 需要更深入的研究<sup>[52]</sup>.

另一项研究对149个EAC患者进行测序, 发现26个基因突变与EAC有关, 其中突变最多的基因是TP53和周期蛋白依赖激酶抑制因子2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A), 分别有72%和12%的病例发生突变, 并发现在AA二核苷酸上发生A→C转位突变<sup>[53]</sup>. 基因突变的原因尚不清楚, 有假设认为与胆汁酸暴露和诱导氧化性DNA损伤有关<sup>[54-56]</sup>. 这些研究揭示了EAC和BE中普遍存在基因突变, 究竟哪些改变在BE→EAC发展中起潜在的驱动作用, 尚需要进一步研究, 以期发现BE治疗的早期靶点.

**3.2 表观遗传学改变** 表观遗传学改变是指非DNA序列变化介导的基因表达中稳定的、可遗传的改变, DNA甲基化是关键的表现遗传机制之一. 在许多不同的癌症类型中, 已经证明CpG岛的高甲基化会导致肿瘤抑癌基因的沉默, 而低甲基化则与癌基因表达的增加和基因组不稳定性相关<sup>[57]</sup>. 在EAC中, 多个研究表明CpG岛甲基化程度的显著变化<sup>[58,59]</sup>. 一项来自英国的回顾性队列研究, 通过甲基化、转录组和基因组测序以及临床数据的整合分析, 确定了与患者预后和潜在治疗反应相关的4个甲基化亚型, 其中亚型1的特征是DNA高甲基化, 突变负担高, 细胞周期、受体酪氨酸信号通路中基因多重突变, 在亚型1的17例BE患者中, 15例为重度异型增生或粘膜内癌; 亚型3有包括巨噬细胞、中性粒细胞、肿瘤相关纤维母细胞等免疫细胞的浸润, 癌基因MDM2的高扩增率, 与免疫治疗的耐药性和肿瘤的快速进展相关, 决定了该肿瘤类型生存期最短<sup>[60]</sup>. DNA甲基化的研究为BE诊断和治疗提供了新靶点, 更多的生物标记物将用于临床, 造福BE患者.

微小RNA(microRNA, miRNA)是一种小的非编码RNA, 参与基因转录后的表达调控<sup>[61]</sup>. 很多研究表明, miRNA在BE和EAC的发生发展中起重要作用<sup>[62-64]</sup>. 早期的一项研究, 通过miRNA测序分析, 鉴定出与BE癌变过

程相关的23个miRNA, 对BE患者随访至少5年, 结果证实, 与未进展到EAC的患者相比, 进展到EAC的BE样本中, miR-192、194、196a和196b的表达显著升高<sup>[65]</sup>. 另一项包括EAC在内的食管癌的近期研究表明, miR-196b是食管癌中上调最多的miRNA之一, miR-196b可以直接靶向作用于肿瘤抑制因子EPA7, 保留EPA2的活性, 而EPA2是上皮-间质转化和MAPK/ERK通路中的关键分子, 从而介导食管癌对放化疗的耐受性<sup>[66]</sup>. 以上发现证明miR-196b是食管癌治疗的一个强有力的候选分子靶点. 其他研究表明, miRNA21、miRNA375等在BE和EAC的发生发展过程中也发挥重要作用<sup>[67,68]</sup>.

关于BE患者是否进展为癌症的前瞻性研究很少, 一项来自西雅图的研究显示, BE非进展者的基因组通常只有小的局部缺失, 产生很少的遗传多样性, 在长时间的随访中保持相对稳定; 而BE进展者逐渐出现染色体不稳定性、基因组多样性、体细胞染色体改变的选择和灾难性的基因组加倍<sup>[69]</sup>. 基因改变和表观遗传学改变在BE向EAC进展中的具体作用机制尚不清楚, 需要进一步研究, 以期发现BE治疗的新靶点.

**3.3 相关信号通路** 研究表明, 多种信号通路参与BE→EAC的进展, 主要包括转化生长因子-β(TGF-β)通路<sup>[70,71]</sup>、Hedgehog(Hh)通路<sup>[72]</sup>、Notch信号通路<sup>[73]</sup>、Wnt信号通路<sup>[74]</sup>等. 较近的一项研究表明, 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶1/氧化还原因子-1(apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox effector factor-1, APE-1/REF-1)在EAC中高表达, 在酸性胆盐诱导的BE中一过性高表达, 通过过表达和基因敲除技术证明, APE-1/REF-1可通过激活EGFR-STAT3信号轴, 在酸性胆盐诱导的BE→EAC发展中起重要作用<sup>[75]</sup>. 最新的一项研究, 通过体内/外实验表明, 在BE小鼠模型中, Notch信号通路可激活NF-κB, 调节食管祖细胞分化; 在人类食道组织中, BE进展到EAC与杯状细胞密度降低和Notch表达水平升高有关, 阻断这一途径可能被临床用来预防BE患者向EAC进展<sup>[73]</sup>. 另有研究表明, 在EAC细胞中, 脱氧胆酸通过IL-6/STAT3通路上调KLF4和OCT4表达, 对食管干细胞起到恶性诱导作用<sup>[76]</sup>. 参与BE→EAC进展的信号通路繁多, 究竟哪条信号通路起主导作用, 能成为阻断BE进展的有效靶点, 需要更多的基础和临床研究.

## 4 结论

胆汁酸长期反流造成食管黏膜化学性和免疫性损伤, 鳞状上皮逐渐被化生的柱状上皮所代替, 即发生了BE, 伴有IM时进展为EAC的几率增加, 然而, 胆汁酸是如何诱导食管IM发生的, 目前研究发现与CDX2、MUC2等多个转录因子的激活有关, 但具体调控机制尚不清楚, 需

要更多的研究进行探讨。随着全基因组测序技术的出现,越来越多的研究表明,在BE向EAC进展过程中发生了基因组和表观遗传学改变,包括DNA甲基化和mi RNA等的改变,随着研究的深入,越来越多的生物标记物将用于临床,成为预防和治疗BE的有用靶点。

## 5 参考文献

- Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 390-405 [PMID: 28780073 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.046]
- Nishi T, Makuuchi H, Ozawa S, Shimada H, Chino O. The Present Status and Future of Barrett's Esophageal Adenocarcinoma in Japan. *Digestion* 2019; 99: 185-190 [PMID: 30481763 DOI: 10.1159/000490508]
- 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]
- Schneider JL, Corley DA. A review of the epidemiology of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 29-39 [PMID: 25743454 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.11.008]
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-52; quiz e13 [PMID: 21376939 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031]
- 2020年中国胃食管反流病专家共识. 中华消化杂志 2020; 40: 649-663 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558]
- 马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺. Barrett食管危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30: 605-613 [DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.605]
- Mikolašević I, Bokun T, Filipec Kanizaj T. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma - where do we stand? *Croat Med J* 2018; 59: 97-99 [PMID: 29972731 DOI: 10.3325/cmj.2018.59.97]
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: 430-440 [PMID: 28232473 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589]
- Fock KM, Talley NJ, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, Pandolfino JE, Sharma P, Ang TL, Hongo M, Wu J, Chen M, Choi MG, Law NM, Sheu BS, Zhang J, Ho KY, Sollano J, Rani AA, Kositchaiwat C, Bhatia S. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402-1415 [PMID: 27261337 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715]
- Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 889-903 [PMID: 28109913 DOI: 10.1016/j.gie.2017.01.007]
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 559-587 [PMID: 35354777 DOI: 10.14309/ajg.000000000001680]
- Small AJ, Sutherland SE, Hightower JS, Guamer-Argente C, Furth EE, Kochman ML, Forde KA, Bewtra M, Falk GW, Ginsberg GG. Comparative risk of recurrence of dysplasia and carcinoma after endoluminal eradication therapy of high-grade dysplasia versus intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1158-66.e1-4 [PMID: 25650071 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.029]
- Guthikonda A, Cotton CC, Madanick RD, Spacek MB, Moist SE, Ferrell K, Dellon ES, Shaheen NJ. Clinical Outcomes Following Recurrence of Intestinal Metaplasia After Successful Treatment of Barrett's Esophagus With Radiofrequency Ablation. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 87-94 [PMID: 27725648 DOI: 10.1038/ajg.2016.451]
- Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, A Katzka D, K Wang K, G Iyer P. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1090-1106.e3 [PMID: 26902843 DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.009]
- Sawas T, Iyer PG, Alsawas M, Cotton CC, Leggett CL, Murad MH, Wang KK, Shaheen NJ, Katzka DA. Higher Rate of Barrett's Detection in the First Year After Successful Endoscopic Therapy: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 959-971 [PMID: 29899439 DOI: 10.1038/s41395-018-0090-z]
- Zhang Q, Agoston AT, Pham TH, Zhang W, Zhang X, Huo X, Peng S, Bajpai M, Das K, Odze RD, Specchler SJ, Souza RF. Acidic Bile Salts Induce Epithelial to Mesenchymal Transition via VEGF Signaling in Non-Neoplastic Barrett's Cells. *Gastroenterology* 2019; 156: 130-144.e10 [PMID: 30268789 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.046]
- Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 594-604 [PMID: 28860646 DOI: 10.1038/nrc.2017.68]
- El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001; 54: 679-683 [PMID: 11533073 DOI: 10.1136/jcp.54.9.679]
- Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31: 1097-1104 [PMID: 2083854 DOI: 10.1136/gut.31.10.1097]
- Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-1113 [PMID: 1955163 DOI: 10.1136/gut.32.10.1110]
- Xian W, Ho KY, Crum CP, McKeon F. Cellular origin of Barrett's esophagus: controversy and therapeutic implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 1424-1430 [PMID: 22537611 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.028]
- Que J, Garman KS, Souza RF, Specchler SJ. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2019; 157: 349-364.e1 [PMID: 31082367 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.072]
- Zhang W, Wang DH. Origins of Metaplasia in Barrett's Esophagus: Is this an Esophageal Stem or Progenitor Cell Disease? *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2005-2012 [PMID: 29675663 DOI: 10.1007/s10620-018-5069-5]
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872 [PMID: 18035408 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019]
- Jopling C, Boue S, Izpisua Belmonte JC. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 79-89 [PMID: 21252997 DOI: 10.1038/nrm3043]
- Stairs DB, Nakagawa H, Klein-Szanto A, Mitchell SD, Silberg DG, Tobias JW, Lynch JP, Rustgi AK. Cdx1 and c-Myc foster the initiation of transdifferentiation of the normal esophageal squamous epithelium toward Barrett's esophagus. *PLoS One* 2008; 3: e3534 [PMID: 18953412 DOI: 10.1371/journal.pone.0003534]
- Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115 [PMID: 3349294 DOI: 10.1002/bjs.1800750208]
- Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, Feagins LA, Lee E, Crook TW, Souza RF, Zou YS, Shay JW, Specchler SJ. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21: 43-50 [PMID: 18035408 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019]

- 18197938 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00744.x]
- 30 Quante M, Bhagat G, Abrams JA, Marache F, Good P, Lee MD, Lee Y, Friedman R, Asfaha S, Dubeykovskaya Z, Mahmood U, Figueiredo JL, Kitajewski J, Shawber C, Lightdale CJ, Rustgi AK, Wang TC. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell* 2012; 21: 36-51 [PMID: 22264787 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.004]
- 31 Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, Kumar PA, Wei TS, Dagher R, Vincent M, Lu X, Bellizzi AM, Ho KY, Crum CP, Xian W, McKeon F. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia. *Cell* 2011; 145: 1023-1035 [PMID: 21703447 DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.026]
- 32 Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Feussner H, Ireland AP, Stein HJ, Siewert RJ. Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1997; 122: 874-881 [PMID: 9369886 DOI: 10.1016/s0039-6060(97)90327-5]
- 33 葛坤, 王守丽, 达炜, 贾伟, 赵爱华. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱定量人胃液胆汁酸. *分析科学学报* 2021; 37: 726-734 [DOI: 10.13526/j.issn.1006-6144.2021.06.002]
- 34 Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44: 598-602 [PMID: 10205192 DOI: 10.1136/gut.44.5.598]
- 35 Kauer WK, Stein HJ. Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 39-45 [PMID: 11901931 DOI: 10.1016/s1052-3359(03)00064-4]
- 36 Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, Zhang X, Yu C, Hormi-Carver K, Genta RM, Spechler SJ. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137: 1776-1784 [PMID: 19660463 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.055]
- 37 陈东风, 杨洋. 胆汁反流对食管胃黏膜屏障的损伤机制. *中华消化杂志* 2016; 36: 363-365 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.06.002]
- 38 Huo X, Dunbar KB, Zhang X, Zhang Q, Spechler SJ, Souza RF. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G464-G478 [PMID: 31984785 DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019]
- 39 李姝, 王邦茂, 张洁, 方维丽. Cdx2和MUC2在反流性食管炎、Barrett食管和食管腺癌中的表达. *中华消化内科学杂志* 2006; 5: 355-357
- 40 蒋丽, 张桂英. CDX2、NF- $\kappa$ B和MUC2在Barrett食管中的表达及意义. *微创医学* 2018; 13: 17-19 [DOI: 10.11864/j.issn.1673.2018.01.05]
- 41 Shen C, Zhang H, Wang P, Feng J, Li J, Xu Y, Zhang A, Shao S, Yu X, Yan W, Xia Y, Hu J, Fang D. Deoxycholic acid (DCA) confers an intestinal phenotype on esophageal squamous epithelium via induction of the stemness-associated reprogramming factors OCT4 and SOX2. *Cell Cycle* 2016; 15: 1439-1449 [PMID: 27096226 DOI: 10.1080/15384101.2016.1175252]
- 42 Huo X, Zhang HY, Zhang XI, Lynch JP, Strauch ED, Wang JY, Melton SD, Genta RM, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Acid and bile salt-induced CDX2 expression differs in esophageal squamous cells from patients with and without Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139: 194-203.e1 [PMID: 20303354 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.035]
- 43 惠洋洋, 朱兰平, 李雯霞, 王赛宇, 杨波, 赵经文, 张玉洁, 陈鑫, 王邦茂. 杯状细胞在Barrett食管疾病进展中的作用. *中华消化杂志* 2019; 11: 731-732 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.11.002]
- 44 Konukiewitz B, Schmitt M, Silva M, Pohl J, Lang C, Steiger K, Halfter K, Engel J, Schlitter AM, Boxberg M, Pfarr N, Wilhelm D, Foersch S, Tschurtschenthaler M, Weichert W, Jesinghaus M. Loss of CDX2 in colorectal cancer is associated with histopathologic subtypes and microsatellite instability but is prognostically inferior to hematoxylin-eosin-based morphologic parameters from the WHO classification. *Br J Cancer* 2021; 125: 1632-1646 [PMID: 34616012 DOI: 10.1038/s41416-021-01553-0]
- 45 Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, Wilcox-Fogel N, Forgó E, Rajendran PS, Miranda SP, Hisamori S, Hutchison J, Kalisky T, Qian D, Wolmark N, Fisher GA, van de Rijn M, Clarke MF. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 211-222 [PMID: 26789870 DOI: 10.1056/NEJMoa1506597]
- 46 杨振, 王树清. CDX2和S100A3在胃腺癌中的表达. *微量元素与健康研究* 2020; 37: 9-10
- 47 Lopes N, Bergsland C, Bruun J, Bjørnslett M, Vieira AF, Mesquita P, Pinto R, Gomes R, Cavadas B, Bennett E, Pereira L, Lothe RA, Almeida R, David L. A panel of intestinal differentiation markers (CDX2, GPA33, and LI-cadherin) identifies gastric cancer patients with favourable prognosis. *Gastric Cancer* 2020; 23: 811-823 [PMID: 32215766 DOI: 10.1007/s10120-020-01064-6]
- 48 Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerg Top Life Sci* 2020; 4: 175-177 [PMID: 32856697 DOI: 10.1042/ETLS20190197]
- 49 Jonaitis P, Kiudelis V, Streleckiene G, Gedgaudas R, Skieceviciene J, Kupcinskas J. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Benign and Malignant Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2022; 40: 1-13 [PMID: 33647906 DOI: 10.1159/000515522]
- 50 Grady WM, Yu M. Molecular Evolution of Metaplasia to Adenocarcinoma in the Esophagus. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2059-2069 [PMID: 29766388 DOI: 10.1007/s10620-018-5090-8]
- 51 Weaver MJ, Ross-Innes CS, Shannon N, Lynch AG, Forshaw T, Barbera M, Murtaza M, Ong CJ, Lao-Sirieix P, Dunning MJ, Smith L, Smith ML, Anderson CL, Carvalho B, O'Donovan M, Underwood TJ, May AP, Grehan N, Hardwick R, Davies J, Oloumi A, Aparicio S, Caldas C, Eldridge MD, Edwards PAW, Rosenfeld N, Tavaré S, Fitzgerald RC; OCCAMS consortium. Ordering of mutations in preinvasive disease stages of esophageal carcinogenesis. *Nat Genet* 2014; 46: 837-843 [PMID: 24952744 DOI: 10.1038/ng.3013]
- 52 Killcoyne S, Fitzgerald RC. Evolution and progression of Barrett's oesophagus to oesophageal cancer. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 731-741 [PMID: 34545238 DOI: 10.1038/s41568-021-00400-x]
- 53 Dulak AM, Stojanov P, Peng S, Lawrence MS, Fox C, Stewart C, Bandla S, Imamura Y, Schumacher SE, Shefler E, McKenna A, Carter SL, Cibulskis K, Sivachenko A, Saksena G, Voet D, Ramos AH, Auclair D, Thompson K, Sougnez C, Onofrio RC, Guiducci C, Beroukhi R, Zhou Z, Lin L, Lin J, Reddy R, Chang A, Landrenau R, Pennathur A, Ogino S, Luketich JD, Golub TR, Gabriel SB, Lander ES, Beer DG, Godfrey TE, Getz G, Bass AJ. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet* 2013; 45: 478-486 [PMID: 23525077 DOI: 10.1038/ng.2591]
- 54 Bhardwaj V, Gokulan RC, Horvat A, Yermilitskaya L, Korolkova O, Washington KM, El-Rifai W, Dikalov SI, Zaika AI. Activation of NADPH oxidases leads to DNA damage in esophageal cells. *Sci Rep* 2017; 7: 9956 [PMID: 28855537 DOI: 10.1038/s41598-017-09620-4]
- 55 Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, Ramsey L, Dvorakova B, Bernstein H, Holubec H, Sampliner RE, Guy N, Condon A, Bernstein C, Green SB, Prasad A, Garewal HS. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut* 2007; 56: 763-771 [PMID: 17145738 DOI: 10.1136/gut.2006.103697]
- 56 Han D, Zhang C. The Oxidative Damage and Inflammation Mechanisms in GERD-Induced Barrett's Esophagus. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 885537 [PMID: 35721515 DOI: 10.3389/fcell.2022.885537]
- 57 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769 DOI:

- 10.1038/nrg816]
- 58 Krause L, Nones K, Löffler KA, Nancarrow D, Oey H, Tang YH, Wayte NJ, Patch AM, Patel K, Brosda S, Manning S, Lampe G, Clouston A, Thomas J, Stoye J, Hussey DJ, Watson DI, Lord RV, Phillips WA, Gotley D, Smithers BM, Whiteman DC, Hayward NK, Grimmond SM, Waddell N, Barbour AP. Identification of the CIMP-like subtype and aberrant methylation of members of the chromosomal segregation and spindle assembly pathways in esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2016; 37: 356-365 [PMID: 26905591 DOI: 10.1093/carcin/bgw018]
  - 59 Yu M, Maden SK, Stachler M, Kaz AM, Ayers J, Guo Y, Carter KT, Willbanks A, Heinzerling TJ, O'Leary RM, Xu X, Bass A, Chandar AK, Chak A, Elliott R, Willis JE, Markowitz SD, Grady WM. Subtypes of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma based on genome-wide methylation analysis. *Gut* 2019; 68: 389-399 [PMID: 29884612 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314544]
  - 60 Jammula S, Katz-Summercorn AC, Li X, Linossi C, Smyth E, Killcoyne S, Biasci D, Subash VV, Abbas S, Blasko A, Devonshire G, Grantham A, Wronowski F, O'Donovan M, Grehan N, Eldridge MD, Tavaré S; Oesophageal Cancer Clinical and Molecular Stratification (OCCAMS) consortium, Fitzgerald RC. Identification of Subtypes of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Based on DNA Methylation Profiles and Integration of Transcriptome and Genome Data. *Gastroenterology* 2020; 158: 1682-1697.e1 [PMID: 32032585 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.044]
  - 61 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5]
  - 62 Kailasam A, Mittal SK, Agrawal DK. Epigenetics in the Pathogenesis of Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Transl Sci* 2015; 8: 394-402 [PMID: 25388215 DOI: 10.1111/cts.12242]
  - 63 Slaby O, Srovnal J, Radova L, Gregar J, Juracek J, Luzna P, Svoboda M, Hajduch M, Ehrmann J. Dynamic changes in microRNA expression profiles reflect progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 521-527 [PMID: 25784377 DOI: 10.1093/carcin/bgv023]
  - 64 Lü L, Liu T, Gao J, Zeng H, Chen J, Gu X, Mei Z. Aberrant methylation of microRNA-193b in human Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Mol Med Rep* 2016; 14: 283-288 [PMID: 27176876 DOI: 10.3892/mmr.2016.5225]
  - 65 Revilla-Nuin B, Parrilla P, Lozano JJ, de Haro LF, Ortiz A, Martínez C, Munitiz V, de Angulo DR, Bermejo J, Molina J, Cayuela ML, Yélamos J. Predictive value of MicroRNAs in the progression of barrett esophagus to adenocarcinoma in a long-term follow-up study. *Ann Surg* 2013; 257: 886-893 [PMID: 23059500 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31826ddba6]
  - 66 Tan X, Ren S, Fu MZ, Ren S, Yang C, Wu X, Chen T, Latham PS, Meltzer SJ, Fu SW. microRNA-196b promotes esophageal squamous cell carcinogenesis and chemoradioresistance by inhibiting EPHA7, thereby restoring EPHA2 activity. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3594-3610 [PMID: 34354862]
  - 67 Tsitskarava AZ, Zaraiskiy MI, Vasilevskiy DI, Lapshin AS, Popova VF, Smirnov AA, Lyubchenko ME. ROLE OF MICRORNA IN PREDICTING OF ADENOCARCINOMA DEVELOPMENT IN BARRETT'S ESOPHAGUS. *Vestn Khir Im I I Grek* 2016; 175: 13-14 [PMID: 30457256]
  - 68 Clark RJ, Craig MP, Agrawal S, Kadakia M. microRNA involvement in the onset and progression of Barrett's esophagus: a systematic review. *Oncotarget* 2018; 9: 8179-8196 [PMID: 29487725 DOI: 10.18632/oncotarget.24145]
  - 69 Li X, Galipeau PC, Paulson TG, Sanchez CA, Arnaudo J, Liu K, Sather CL, Kostadinov RL, Odze RD, Kuhner MK, Maley CC, Self SG, Vaughan TL, Blount PL, Reid BJ. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 114-127 [PMID: 24253313 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0289]
  - 70 Lee SW, Lien HC, Lin CC, Wen MC, Chang CS. Low Expression of Transforming Growth Factor  $\beta$  in the Epithelium of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 189-194 [PMID: 29915628 DOI: 10.14740/gr1009w]
  - 71 von Rahden BH, Stein HJ, Feith M, Pühringer F, Theisen J, Siewert JR, Sarbia M. Overexpression of TGF-beta1 in esophageal (Barrett's) adenocarcinoma is associated with advanced stage of disease and poor prognosis. *Mol Carcinog* 2006; 45: 786-794 [PMID: 16921482 DOI: 10.1002/mc.20259]
  - 72 Wang DH, Tiwari A, Kim ME, Clemons NJ, Regmi NL, Hodges WA, Berman DM, Montgomery EA, Watkins DN, Zhang X, Zhang Q, Jie C, Spechler SJ, Souza RF. Hedgehog signaling regulates FOXA2 in esophageal embryogenesis and Barrett's metaplasia. *J Clin Invest* 2014; 124: 3767-3780 [PMID: 25083987 DOI: 10.1172/JCI66603]
  - 73 Kunze B, Wein F, Fang HY, Anand A, Baumeister T, Strangmann J, Gerland S, Ingermann J, Münch NS, Wiethaler M, Sahm V, Hidalgo-Sastre A, Lange S, Lightdale CJ, Bokhari A, Falk GW, Friedman RA, Ginsberg GG, Iyer PG, Jin Z, Nakagawa H, Shawber CJ, Nguyen T, Raab WJ, Dalerba P, Rustgi AK, Sepulveda AR, Wang KK, Schmid RM, Wang TC, Abrams JA, Quante M. Notch Signaling Mediates Differentiation in Barrett's Esophagus and Promotes Progression to Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2020; 159: 575-590 [PMID: 32325086 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.033]
  - 74 Götzl K, Chemnitz O, Maurer L, Dietrich A, Eichfeld U, Lyros O, Moulla Y, Niebisch S, Mehdorn M, Jansen-Winkel B, Vieth M, Hoffmeister A, Gockel I, Thieme R. In-depth characterization of the Wnt-signaling/ $\beta$ -catenin pathway in an in vitro model of Barrett's sequence. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 38 [PMID: 30841855 DOI: 10.1186/s12876-019-0957-5]
  - 75 Bhat AA, Lu H, Soutto M, Capobianco A, Rai P, Zaika A, El-Rifai W. Exposure of Barrett's and esophageal adenocarcinoma cells to bile acids activates EGFR-STAT3 signaling axis via induction of APE1. *Oncogene* 2018; 37: 6011-6024 [PMID: 29991802 DOI: 10.1038/s41388-018-0388-8]
  - 76 Chen M, Ye A, Wei J, Wang R, Poon K. Deoxycholic Acid Upregulates the Reprogramming Factors KLF4 and OCT4 Through the IL-6/STAT3 Pathway in Esophageal Adenocarcinoma Cells. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820945302 [PMID: 32869704 DOI: 10.1177/1533033820945302]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 单细胞转录组测序技术在胃癌研究中的应用

张鑫, 王艳春, 刘纯杰

张鑫, 王艳春, 刘纯杰, 军事医学研究院生物工程研究所 北京市 100071

张鑫, 解放军总医院医疗保障中心药剂科 北京市 100853

张鑫, 副主任药师, 主要从事幽门螺杆菌感染相关胃癌肿瘤微环境与免疫治疗研究。

基金项目: “艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治” 科技重大专项课题, No. 2018ZX10101003-005-005.

作者贡献分布: 本文综述由张鑫完成; 刘纯杰、王艳春审核。

通讯作者: 刘纯杰, 博士, 研究员, 100071, 北京市丰台区东大街20号, 军事科学院军事医学研究院生物工程研究所. liucj317@163.com

收稿日期: 2022-11-04

修回日期: 2022-11-30

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-28

## Application of single-cell transcriptome sequencing in gastric cancer

Xin Zhang, Yan-Chun Wang, Chun-Jie Liu

Xin Zhang, Yan-Chun Wang, Chun-Jie Liu, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Xin Zhang, Department of Pharmacy, Medical Supplies Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Supported by: National Science and Technology Major Project for Prevention and Treatment of Infectious Diseases, No. 2018ZX10101003-005-005.

Corresponding author: Chun-Jie Liu, PhD, Professor, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, No. 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj317@163.com

Received: 2022-11-04

Revised: 2022-11-30

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-28

## Abstract

Gastric cancer (GC) is the fifth most common cancer worldwide and the third leading cause of cancer death. With the development of single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq) technology, the research on GC has gradually developed from the histopathological level to the transcriptional level. In this paper, we discuss the principle of scRNA-seq technology and its application in GC research, including the transcriptional characteristics and origin of GC precancerous lesions, intratumor heterogeneity of primary tumors, tumor microenvironment, and metastatic dissemination.

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

**Key Words:** Gastric cancer; Single-cell transcriptome sequencing; Precancerous lesions; Tumor heterogeneity; Tumor microenvironment; Tumor metastasis

Citation: Zhang X, Wang YC, Liu CJ. Application of single-cell transcriptome sequencing in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(2): 48-55

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/48.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.48>

## 摘要

胃癌(gastric cancer, GC)发病率居全球常见癌症第五位, 死亡率居第三位。随着单细胞RNA测序(single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq)技术的发展, 人们对GC的研究已经开始逐渐从组织病理学水平发展到单细胞转录水平。本文对scRNA-seq技术原理及其在GC研究中的应用, 包括其在揭示GC癌前病变的转录特征与起源、原发性肿瘤的瘤内异质性、肿瘤微环境和转移性播散等方面的应用进行了综述。

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

Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胃癌; 单细胞转录组测序; 癌前病变; 肿瘤异质性; 肿瘤微环境; 肿瘤转移

**核心提要:** 单细胞转录组测序技术已成功应用于研究胃癌的癌前病变、肿瘤异质性、肿瘤微环境和转移性播散等方面, 我们对已发表的研究进行了全面的分析, 总结这一技术在胃癌研究中的优势, 以评估我们已经取得的进展和未来的方向。

**文献来源:** 张鑫, 王艳春, 刘纯杰. 单细胞转录组测序技术在胃癌研究中的应用. 世界华人消化杂志. 2023; 31(2): 48–55

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/48.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.48>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)发病率居全球癌症第五位, 死亡率居第三位<sup>[1]</sup>. GC的病例分型方法有很多, 最常用的是Laurén分型和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型. Laurén分型根据腺细胞的形态、分化和内聚性将GCs分为肠型、弥漫型和混合型<sup>[2]</sup>. 肠型GC发生前, 胃黏膜发生一系列变化, 称为Correa级联反应, 先后通过炎症、化生、异型增生, 最终进展为腺癌<sup>[3]</sup>. 弥漫性GC通常表现出低分化状态, 缺乏细胞间黏附, 呈现弥漫性侵袭性生长模式. WHO基于组织病理学特征将GC分为腺癌、壁细胞癌、乳头状癌、管状癌、黏液腺癌、印戒细胞癌和低黏附性癌等<sup>[4]</sup>. 尽管这些分类方法简单明了, 但过度依赖主观辨别, 并且忽视了复杂的背景因素, 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)和EB病毒(epstein-Barr virus, EBV)感染<sup>[5]</sup>. 虽然对胃癌研究进展迅速, 但在单细胞转录水平的研究还很有限.

单细胞RNA测序(single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq)是在单细胞水平对转录组进行扩增与测序, 通常对分离的单细胞直接裂解进行cDNA反转录和扩增, 而后对cDNA扩增产物进行建库测序. 该方法于2009年<sup>[6]</sup>首次用于哺乳动物细胞的测序与分析, 并在其后的十几年中取得了快速发展. 最初的研究该方法仅限于一次对少数细胞进行测序, 但随着高通量系统的开发, 包括纳米孔<sup>[7,8]</sup>、微滴<sup>[9,10]</sup>和微流体平台<sup>[11]</sup>的开发, 使得它可以对数千个细胞进行并行测序, 同时降低了成本. 独特分子标识符(unique molecular identifiers, UMI)的使用<sup>[12]</sup>, 极大地提高了scRNA-seq的数据质量和可重复性<sup>[13]</sup>. 目前, 10×Genomics微滴系统已成为高通量scRNA-seq最广泛使用的平台, 能够在单个实验中分析多达10000个细胞<sup>[10]</sup>, 已经广泛应用于癌症研究.

scRNA-seq需要将活细胞悬浮液作为输入材料, 在组织活细胞悬液制备过程中, 每种组织类型(如乳腺、胰腺、肝脏、胃)需要不同的分离方案. 全血、培养细胞及流式分选细胞均可用于scRNA-seq, 不需要进行解离, 但需要有足够的细胞数. 10×Genomics技术适用于直径小于40 μm-50 μm的活细胞, 如细胞直径超出此范围, 需采用其他方法进行测序, 例如Smart-seq2. 10×Genomics批量单细胞测序只有3'端约98 bp, 平均15 M-30 M数据量, 一般每个细胞检出约3000个基因, 并不能做到全长测<sup>[15]</sup>.

迄今为止, 利用scRNA-seq技术开展的胃癌研究可大致分为四个主要领域: (1)癌前病变的转录特征与来源; (2)原发性肿瘤的瘤内异质性(intratumor heterogeneity, ITH); (3)肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME); (4)转移性播散. 在这些研究中, scRNA-seq方法通常用于分析癌前病变的来源和转录特征, TME中的细胞类型和细胞状态, 以及肿瘤细胞的亚型等. 分析TME中的细胞状态可以揭示不同的基质细胞和免疫细胞类型是如何被重新编程的, 反映出可能促进或抑制肿瘤生长的不同生物学功能. 同样, scRNA-seq方法可以通过分析增殖、干细胞、缺氧、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、代谢和其他肿瘤标志的基因特征, 深入了解肿瘤细胞的表型多样性. scRNA-seq相对于批量RNA-seq的优势在于能够进行细胞类型特异性差异表达分析, 以确定TME中的细胞类型是否在治疗或进展等条件下表达不同的基因. 下面就scRNA-seq技术在GC研究中上述四个方面的应用研究进展进行综述.

## 1 癌前病变的转录特征与来源

认识癌前病变的特征与来源, 对于阐明肿瘤发病机制, 阻断肿瘤发生, 治愈疾病具有重要意义. 慢性*H. pylori*感染和自身免疫性胃炎患者均容易发生胃萎缩和化生, 能够显著增加患胃腺癌的风险<sup>[15,16]</sup>. 它们引起胃癌发生与一些对最终恶性转化至关重要的癌前事件密切相关: 壁细胞丢失(萎缩)、黏液颈部细胞增生、解痉肽表达化生(spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia, SPEM)和肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)<sup>[3,17]</sup>. SPEM的细胞和分子生物学特性受到了人们特别的关注, 它被认为是肠化生、异型增生和腺癌的潜在细胞来源<sup>[18,19]</sup>. 而慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)和IM是肠型GC的主要癌前病变<sup>[20]</sup>. 细胞类型的转换在从癌前病变到癌变的级联反应中起着关键作用. SPEM可由成熟的主细胞产生, 这些主细胞进行细胞重编程(也被称为“回生”), 涉及细胞结构降解、祖细胞相关基因激活和重新进入细胞周期<sup>[21]</sup>. 在慢性炎症过程中, 颈黏膜细胞也可能表现出可塑性, 并发生SPEM病变. CAG表现为壁细胞和产

生胃蛋白酶原主细胞的丧失, 而IM表现为肠道特异性细胞类型的出现, 包括杯状细胞和肠细胞<sup>[22-24]</sup>。

Bockerstett等<sup>[25]</sup>用小鼠模型, 应用scRNA-seq技术对SPEM转录特征和细胞来源进行了研究。他们建立了胃黏膜慢性炎症损伤和急性药物损伤小鼠模型。研究确定了主要的小鼠胃组织细胞谱系以及SPEM和增生性/肥大性粘液颈部细胞, 证实了健康胃组织中不存在SPEM细胞。同时研究还认为SPEM应该包括不表达成熟主细胞转录本(如Gif)的三叶形因子2(trefoil factor 2, *TF2*)<sup>+</sup>粘蛋白6(mucin 6, *MUC6*)<sup>+</sup>细胞, 且不论是药物, 还是慢性炎症介导的壁细胞缺失, 所诱导的SPEM转录程序几乎是相同的, 与病因无关; 但慢性炎症环境中的SPEM细胞还表达一些独特的与免疫调节相关的转录本。Bockerstett等<sup>[26]</sup>还建立了*H. pylori*感染的B6小鼠模型, 并进行了scRNA-seq分析。经转录组和免疫荧光分析表明, 胃动蛋白-3(gastrophilin 3, *GKN3*)在健康小鼠胃组织中表达缺失, 而在自身免疫性胃炎和*H. pylori*感染性胃组织中的SPEM细胞中有特异性表达。人胃组织样本的免疫荧光染色与小鼠结果一致, *GKN3*在健康人胃体中未检测到, 但在慢性萎缩性胃炎期间的胃体组织中能够诱导表达。在炎症过程中, 颈黏膜细胞和主细胞均能够转变为缺乏SPEM或肠道细胞相关转录本的黏液表型, 这表明这些细胞尚未形成SPEM, 处于“前SPEM”细胞类型, 拟时间轨迹分析确定这两种细胞类型可能参与了表达特异分子Gkn3的SPEM细胞形成。这一研究扩大了对炎症诱导的SPEM起源的理解。

还有研究者应用scRNA-seq技术对人胃组织进行癌前病变分析。Zhang等<sup>[27]</sup>的研究数据显示, 与正常胃组织相比, 在癌组织和慢性胃炎黏膜组织样本中很少检测到表达氢/钾离子交换ATP酶α肽(ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting subunit alpha, *ATP4A*)和氢/钾离子交换ATP酶β肽(ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting subunit beta, *ATP4B*)的壁细胞, 表明胃壁细胞缺失。拟时间轨迹轴和特定代表基因的拟时间表达动力学分析表明, 主细胞可以呈现一种转分化为黏膜颈部细胞, 然后转化为SPEM的细胞分化路径, 为胃主细胞向*MUC6*<sup>+</sup>*TF2*<sup>+</sup>特征的SPEM转变提供了分子证据。另有一项研究<sup>[28]</sup>对人胃癌前病变和早期胃癌的单细胞转录图谱进行了详细分析。研究综合对各类细胞在癌前和早癌中转录特征的分析表明: (1)腺体黏液细胞在化生过程中倾向于获得肠干细胞样表型; (2)Hes家族BHLH转录因子6可用于标记前杯状细胞簇, 帮助鉴定早期化生; (3)嗅觉受体家族51亚家族E成员1是早期恶性肿瘤中独特内分泌细胞的标记; (4)激肽释放酶10基因可以作为癌细胞特异性分子标记物, 能够在临床实践中准确识别早期GC。Kumar等<sup>[29]</sup>建构的包含20万个细胞的GC单

细胞图谱发现了一种新型和罕见的细胞型(STF4)。该型细胞表达与内皮细胞(质膜囊泡相关蛋白)和成纤维细胞(G蛋白信号调节器5)相关的标记物, 可能正在经历内皮间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT), 这是内皮细胞获得间质或肌成纤维细胞表型的过程。EndoMT与TME可塑性、抗肿瘤治疗耐药以及转化生长因子-β和骨形成蛋白信号转导有关。KLF转录因子2(KLF transcription factor 2, *KLF2*)是一种可以调节浆细胞归巢的基因, 研究发现*KLF2*基因高表达的上皮细胞可能与弥漫型GC中的浆细胞募集有关。

综上所述, 胃上皮细胞中的主细胞、颈黏膜细胞、内皮细胞等均可能在外来刺激下发生转录特征改变进而发展成为癌细胞, 利用scRNA-seq技术鉴定和验证这些改变, 可能有助于发现GC的起源, 进而为临床上预防GC发生和进展提供一些有效的参考资料, 减少恶性GC的发生。

## 2 原发性胃腺癌转录异质性

肿瘤异质性与肿瘤的发生、发展和复发密切相关; 它是肿瘤生物学行为的一个基本特征, 不同的发病过程、自然进化和干预反应可能产生新的分子表型。分子表型可以揭示与临床特征、治疗反应、肿瘤耐药性和预后相关的广泛个体差异<sup>[30]</sup>。肿瘤驱动基因和靶向这些基因的药物发现为攻克肿瘤提供了可能性, 但是异质性的存在使得肿瘤治疗具有挑战性。因此, 准确理解肿瘤异质性, 制定合理的肿瘤治疗方案成为精准医学的重点。

scRNA-seq技术的发展为揭示单个细胞的转录特征提供了一种有效的手段, 并为探索肿瘤内异质性开辟了一种新方法<sup>[31]</sup>。肿瘤内异质性是指在第一次细胞恶性转化后, 每个子代都可能获得新的基因突变和分子表型, 因此肿瘤是不同克隆肿瘤细胞的混合物<sup>[30]</sup>。胃腺癌(gastric adenocarcinoma, GA)是一种异质性恶性疾病的原型, 具有多种亚型和临床表现<sup>[10]</sup>。单纯依赖组织病理学的诊断分类方法已经无法满足临床需求, 在分子水平上分析肿瘤行为对于分析GA异质性越来越重要。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)<sup>[32]</sup>基因分型提出了一种新的分子分类, 将GA分为四个亚型: EBV阳性型肿瘤、微卫星不稳定型肿瘤、基因组稳定型肿瘤和染色体不稳定型肿瘤。这项研究分析整合了大量数据, 系统地揭示了四种亚型的分子特征, 并首次揭示了EBV感染是GA分类的一个重要因素, 但模糊了不同细胞亚群的分子特征。

Zhang等<sup>[27]</sup>的研究揭示了肿瘤内部和肿瘤之间分化程度的高度多样性, 并确定了具有不同表达谱的五个GA细胞亚组。细胞分化程度与GA预后相关, 低分化

程度可预测GA预后不良. 五个GA细胞亚组中三个亚组表现出不同的分化程度, 这与Laurén分型的组织病理学特征非常吻合. 另外两个亚组显示出独特的转录特征: 一个是表达主细胞标记物(例如胃脂肪酶F和胃蛋白酶原C)和环指蛋白43的亚组, 与胃底腺型GA一致. 另一个亚组是EBV感染亚组, 它们特异性表达免疫相关标记基因淋巴细胞抗原-6(lymphocyte antigen 6, *Ly6*)家族成员(如*LY6K*)和主要组织相容性复合物II类(major histocompatibility complex- II, *MHC-II*)基因(*HLA-DPA1*和*HLA-DPBI*). Kim等<sup>[33]</sup>的研究也发现肠型和弥漫型癌细胞具有不同的化生细胞谱系: 肠型癌细胞沿着肠化生谱系分化, 而弥漫型癌细胞类似于新生途径; 研究还发现了一种独特的癌细胞群, 即上皮-肌成纤维细胞转变(epithelial-myofibroblast transition, EmyoT)型, 其特征是正常上皮细胞在癌变过程中转分化为肌成纤维细胞, 并与不良的临床预后相关. Sathe等<sup>[34]</sup>的研究结果显示肿瘤上皮细胞有拷贝数改变, 并定义了GC1和GC2两种上皮细胞, 分别代表肿瘤特异性上皮细胞和化生类细胞. GC1型细胞的EMT和Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源性信号通路明显上调. GC2型细胞显著增加了胃癌标记基因角蛋白7和角蛋白17、SRY-Box转录因子4和Hes家族BHLH转录因子1的表达, 这些基因与化发病机制有关<sup>[28]</sup>. 与正常细胞相比, GC1和GC2均具有包括Myc、DNA修复和Notch信号通路的上调.

Xiang等<sup>[35]</sup>也通过scRNA-seq探讨了GC细胞分化方面的异质性. 研究通过细胞分化轨迹分析确定了三个具有不同分化状态的亚群, 基于GC分化相关基因 (GC Differentiation-related Genes, GDRG)的分子分型, 成功地预测了患者的总生存率(overall survival, OS)、临床病理特征、免疫浸润状态和免疫检查点基因表达. 亚型I的OS最好, 亚型II的OS次之, 亚型III的OS最差. 亚型I含有更多记忆激活的CD4<sup>+</sup>T细胞、M0巨噬细胞和激活的NK细胞, 这些特征与更好的OS相关; 亚型II/III有更多的记忆静息CD4<sup>+</sup>T细胞、静息肥大细胞和幼稚B细胞, 这些细胞的较高浸润密度与较差的OS相关. 研究通过多变量Cox回归分析和方差分析生成八个GDRG相关的预测信号, 结合风险评分(risk scoring, RS)和临床病理特征预测3年和5年的OS, 并通过GDRG的RS特征与预后临床病理特征相结合, 构建了临床病理-基因组列线图, 该列线图具有很强的预测性能和较高的准确性. 这项研究强调了GC细胞分化对预测患者临床结果和潜在免疫治疗反应的意义.

scRNA-seq技术在研究肿瘤异质性方面具有独特的优势, 但还缺乏统一的可用于临床分型标准. 相信随着该技术的不断成熟和测序数据量的不断增加, 准确定义

肿瘤的异质性将进一步推进GC的精准治疗.

### 3 胃癌肿瘤微环境

TME是一种包含多种细胞类型的细胞环境, 如成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞. TME的细胞特征在肿瘤增殖和转移中起着重要作用. TME影响肿瘤细胞存活以及对免疫检查点阻断等治疗的反应, 它的主要组成部分是免疫细胞的多样化和失调的细胞状态<sup>[36]</sup>. 虽然阻断免疫检查点蛋白(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4)和程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)的抗体已被批准用于治疗多种癌症<sup>[37]</sup>, 但部分癌症患者从这些治疗中获益甚微. 导致这种抗体治疗研究的局限性的主要原因是无法描述单个细胞对检查点抑制剂的反应能力. 因此, 以scRNA-seq为基础的TME分析为肿瘤细胞在其起源组织内的生长、免疫浸润和细胞间相互作用提供了更为精确的细胞图像特征.

**3.1 免疫细胞** GC-TME中的免疫细胞主要包括T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)等. 耗竭的T细胞(exhausted T cells, TEx)和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)富集是GC免疫抑制的重要特征. Sathe等<sup>[34]</sup>的研究发现与正常组织相比, TEx表达多个免疫检查点[细胞程序性死亡蛋白1(programmed cell death 1, PDCD1)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)、CD96、甲型肝炎病毒细胞受体2(hepatitis A virus cellular receptor 2, HAVCR2)、淋巴细胞活化基因3、CTLA4、V-set免疫调节受体]蛋白, 这些检查点的表达水平是免疫抑制程度的一个指标. 研究还发现胃TME中Treg显著富集, 也提示了一种重要的免疫抑制模式. Li等<sup>[38]</sup>也发现Tregs细胞在胃肿瘤组织中显著富集, 免疫抑制相关基因的表达增加(例如卵蛋白、半乳糖凝集素1、双特异性磷酸酶4和白细胞介素2受体 $\alpha$ ); 还观察到一个特殊的耗竭CD8<sup>+</sup>T细胞簇, 他的特点是耗竭标记物*PDCD1*、*CTLA4*、*HAVCR2*、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte-activation gene 3, *LAG-3*)和*TIGIT*表达水平低, 这可能是胃癌患者免疫治疗获益有限的分子水平证据. Sun<sup>[39]</sup>发现白介素17(interleukin 17, IL-17)<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞可能通过细胞因子IL17、IL22和IL26促进肿瘤生长; 这类细胞可能起源于组织驻留记忆T细胞, 并分化为耗竭状态, 可能是T细胞溶解耗竭路径之外的替代耗竭路径.

Fu等<sup>[40]</sup>研究发现与正常样本相比, 干扰素调节因子8(interferon regulatory factor 8, IRF8)在耗竭的CD8<sup>+</sup>T细胞中下调. IRF8的下调与短期OS相关, 在免疫系统细胞中起负调节作用. GC患者外周血中分离的Treg的赖氨酸去甲基酶5D (lysine demethylase 5D, *KDM5D*)和肾上

腺素受体 $\beta 2$ (adrenoceptor beta 2, *ADRB2*)表达上调, 并且*KDM5D*和*ADRB2*的高表达与GC不良预后相关, 表明*KDM5D*和*ADRB2*可以作为循环血液中的非侵入性标记物来监测GC患者的预后. 转录因子免疫球蛋白 $\kappa$ J区的重组信号结合蛋白(recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region, RBPJ)在肿瘤浸润性Treg中过度表达, RBPJ可能主要通过调节DNA修复、转移和缺氧来抑制癌症进展. B细胞通过产生 $\gamma$ 干扰素、C-C趋化因子配体3(C-C motif chemokine ligand 3, CCL3)、IL-8等细胞因子发挥免疫调节功能. 研究还发现NK细胞、DC细胞和巨噬细胞在启动抗肿瘤T细胞免疫中起着关键作用, 是新型胃癌免疫治疗干预的重要靶点.

B细胞在TME中的作用也逐渐被认识, 他们的表型和功能可能与患者对免疫治疗的相应有关. Jia等<sup>[41]</sup>的TME研究发现GC组织包含大量的黏膜相关淋巴样组织(mucosal associated lymphoid tissue, MALT)-B细胞, 这些组织具有成熟的三级淋巴结构(mature tertiary lymphatic structures, mTLSs), 而外周血样本中几乎没有MALT-B细胞. MALT-B细胞是一类IgA<sup>+</sup>浆细胞, 呈现补体激活通路相关基因的高表达. 另外, 自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞也主要存在于伴有mTLSs的GC组织中. 与正常TLSs相比, mTLSs组织中可以富集更多类型的免疫细胞, 且mTLSs组织密度高于正常TLSs组织. 该研究为有TLS的GC-TME中免疫细胞和肿瘤细胞的特点提供了新的见解, 并强调了IgA介导的体液免疫在伴有TLS的GC患者中的潜在重要性.

通常认为巨噬细胞表型可以表现为M1或M2, 分别具有抗肿瘤和促肿瘤功能, 但GC-TME巨噬细胞在转录上是异质的, 并不符合二元M1/M2模式. Sathe等<sup>[34]</sup>的研究显示巨噬细胞的异质性与热休克蛋白家族基因、凝血酶敏感蛋白1、趋化因子(包括CCL20、CCL18、CCL3、基质金属蛋白酶基因、补体家族和细胞周期调节基因)的表达差异有关. Zhang等<sup>[28]</sup>的研究发现巨噬细胞可能是IL-1B和前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)的主要来源, 前者的基因型具有更大的GC风险<sup>[42]</sup>, 而PTGS2在通过激活NK- $\kappa$ B介导炎症过程中起着关键作用<sup>[43]</sup>, 表明炎症微环境中的巨噬细胞在促进胃肿瘤发生中起着关键作用. Li等<sup>[38]</sup>定义了一种可能由单核细胞衍生而来肿瘤相关巨噬细胞亚群, 这一亚群显示出高活性的血管生成、刺猬信号传导、上皮间充质转化、NF- $\kappa$ B通路和IL10信号传导, 表明它在癌症免疫和进展的重塑中具有重要作用.

上述GC-TME研究主要集中在对肿瘤组织和正常组织或外周血细胞所做的静态差异表达分析, Yin等<sup>[44]</sup>利用单细胞测序分析生成了多个所处疾病不同阶段TME

细胞的动态转录组图. 该研究包含三例非萎缩性胃炎(non-atrophic gastritis, NAG), 3例CAG, 6例IM和3例GC样本, 对除上皮细胞外的T细胞、B细胞、巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞、内皮细胞和周细胞进行了各阶段的差异基因分析. 在NAG-CAG-IM-GC变化过程中, 巨噬细胞参与趋化、抗原呈递和凋亡调节, 并在TME中重构, 参与氧化磷酸化和ATP生成, 以促进GC进展. 在正常、癌前期和癌症阶段, 部分CD8<sup>+</sup>T细胞被耗竭和处于免疫抑制状态, 而另一部分主导免疫反应的激活, 以抵抗肿瘤细胞. Treg和NKT细胞主要存在于肿瘤组织中. B细胞在炎症期积极参与免疫应答, 但在癌症阶段失去功能, 有诱导凋亡的倾向.

3.2 肿瘤相关成纤维细胞 除免疫细胞外, 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)也是TME的重要成分, 是肿瘤治疗的潜在靶点, 通过调节细胞外基质成分影响肿瘤的生长、迁移和侵袭. Li等<sup>[45]</sup>对GC中CAF亚群的分类、功能、激活阶段和空间分布进行了较全面的分析. 研究通过对8对GC和邻近黏膜样本进行单细胞RNA测序, 分析CAF亚群的特征和受CAF亚群调控的TME组分之间的动态变化. 研究结果显示CAF表现为肿瘤内异质性, 四个CAF子集中的两个CAF亚组, 即炎症性CAF(inflammatory CAFs, iCAF)和细胞外基质CAF(extracellular matrix CAFs, eCAF), 在GC-TME中与邻近的免疫细胞亚组相互作用. iCAF通过分泌IL-6和C-X-C基序趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL12)与T细胞相互作用, 而eCAF通过表达骨膜蛋白与M2巨噬细胞相关联. eCAF作为一种侵袭性CAF细胞亚类, 降低了胃癌患者的总生存时间. 这一研究表明, iCAF和eCAF不仅具有增强的侵袭活性, 还能动员周围免疫细胞构建有利于肿瘤的微环境. 因此, 抑制它们的激活是一种很有前途的治疗GC的策略. Kumar等<sup>[29]</sup>的研究发现以抑制素 $\beta$ A和成纤维细胞活化蛋白 $\alpha$ 基因共表达升高为标志的CAF亚群在肿瘤进展过程中数量不断增加, 可作为不良临床预后的预测因素.

3.3 化疗对GC-TME的影响 scRNA-seq除了常用于研究GC-TME的静态单细胞表达图谱和疾病变化过程的动态单细胞图谱外, 还可以用于研究化疗前后TME的变化. 化疗在进展期胃癌的一线治疗中普遍采用, 但不同患者对化疗的反应各不相同. 为了进一步研究标准化疗方案(氟嘧啶+铂制剂)对TME的影响, Kim等<sup>[46]</sup>对来自治疗前和治疗后成对的人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阳性和HER2阴性胃癌患者样本进行了全外显子组测序、全转录组测序和单细胞转录组测序, 定义了含铂类药物的化疗方案治疗后TME相关的特征. 化疗期间的TME重塑, 包括NK细胞招

募、肿瘤相关巨噬细胞减少、M1巨噬细胞极化和效应T细胞浸润增加。在化疗无应答者中可以观察到细胞程序性死亡-配体1的表达或调节降低或者缺失,且患者在治疗中出现Wnt信号通路增强、B细胞浸润增加、表达LAG-3的T细胞数量增多以及树突状细胞外流,而在早期的治疗取样中各组没有观察到显著的基因组变化。该研究提供了一份使用标准细胞毒性药物化疗方案引起的TME变化图谱,但缺乏功能验证,也没有解释为什么尽管基线TME和基因组组成相似,但一些患者未能良好地重构他们的TME,从而导致化疗无应答。

肿瘤微环境是一种非常复杂且动态的生态系统,是肿瘤赖以生存的“土壤”。随着免疫检查点抑制剂类药物的大量上市,肿瘤的治疗已经进入免疫治疗时代。但是由于缺乏准确的预测肿瘤免疫反应的标志物,临床患者获益不同,scRNA-seq技术作为研究TME的强大工具,势必在预测肿瘤免疫治疗反应的标志方面,为GC免疫疗法的精准治疗发挥重要作用。

#### 4 GC转移性播散

GC如果在早期获得诊断,可进行手术切除并能够获得良好的治疗效果,但很多患者通常在晚期才能得到确诊,且对治疗有明显的耐药性<sup>[47]</sup>。转移的常见部位是腹膜腔,形成腹膜转移癌(peritoneal carcinomatosis, PC);晚期GC患者对改善性治疗干预的需求很高<sup>[48,49]</sup>。腹腔转移的GC患者的临床症状严重,总生存期不足6 mo。在临床上,因为患者没有常规分层,治疗主要依靠经验,合理规范的治疗方法非常有限。

Wang等<sup>[50]</sup>对15例GA患者的PC进行了单细胞转录组分析,深入研究了恶性PC细胞的ITH,并确定了与患者生存率的显著相关性。该研究使用晚期GA患者收集的冷冻保存PC细胞进行scRNA-seq,结果发现17q拷贝数的增加几乎只限于胃黏膜细胞,并且与较差的存活率相关。根据肿瘤细胞谱系组成将PC样本分为两个主要亚型:胃优势型(主要是胃细胞系)和胃肠混合型(混合胃和结肠样细胞),PC的来源细胞分类与患者生存期密切相关:所有6例胃肠混合型患者均为长期存活者,而8例胃优势型患者中有6例为短期存活者。这些结果表明,PC肿瘤细胞的转录组学特征可以预测患者的生存率,且独立于组织病理学特征。胃肠混合型肿瘤在免疫学上更为活跃,例如防御素、IL-7信号传导,补体级联、IL6/JAK/STAT3信号和干扰素 $\alpha/\gamma$ 相关信号通路得到富集。胃肠混合型肿瘤有更好的临床结果可能部分原因是肿瘤具有更积极有效的免疫反应,包括较高水平的B细胞和M1极化<sup>[51,52]</sup>,较低水平的成纤维细胞和M2样巨噬细胞,以及较高的溶细胞活性。胃优势型肿瘤细胞中显著富集并与较短生

存期相关的信号通路包括细胞周期、DNA修复、PI3K/AKT/mTOR、mTORC1、Wnt、NF- $\kappa$ B和代谢重编程,这些主要是致癌的。研究还建立了一个独立于临床变量,并在多个大规模GA队列中推导和验证的12个基因的预后特征,它们对GA癌变和进展至关重要,并可用于患者分层。

晚期GC患者由于无法进行手术切除,不易获得胃组织进行研究分析,但针对外周血液或腹水等比较容易获得的体液组织进行scRNA-seq,可能会对患者疾病进展的动态检测和疗效分析有一定助益。

#### 5 结论

scRNA-seq是一项很有前途的新技术,可提供单个细胞的转录组分析,是一种探索胃癌及其肿瘤环境内在复杂性的强大工具。然而,作为一项新近发展起来的技术,scRNA-seq仍然存在一些局限性:(1)细胞完整性和细胞活力对随后的单细胞分析都是必要的,因此不能应用于保存或处理不佳的临床标本的分析;(2)考虑到细胞捕获技术和产量的限制,单细胞技术通常只对肿瘤组织或正常组织的部分采样进行分析,被测序的细胞在多大程度上代表了整个肿瘤微环境中的细胞还不清楚;(3)单细胞测序成本相对较高,限制了对大队列肿瘤样本开展研究。迄今为止,大多数单细胞研究仅包括少数患者,影响对肿瘤临床特征和结果的准确描述;(4)研究结果大多缺乏生物学验证,包括细胞生物学分析和动物模型的体内分析。

目前单细胞技术在胃癌中的研究多数用于基础研究,其潜在的临床应用,包括疾病的早期检测、准确诊断、风险分层、动态监测、疗效分析和预后评估尚未实现。因此,制定标准化的单细胞临床样品处理、降低分析成本、简化后续数据分析和结果的可视化方法,向临床医生和患者解释分析结果,为临床决策提供有价值的信息等,是单细胞技术趋于完善和走向临床应用需要解决的问题。此外,整合scRNA-seq与空间单细胞测序、单细胞蛋白质组学和单细胞表观基因组学也是未来的研究方向。

#### 6 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675 DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31]
- Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-

- 2980.2011.00550.x]
- 4 Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182-188 [PMID: 31433515 DOI: 10.1111/his.13975]
- 5 Liang Q, Yao X, Tang S, Zhang J, Yau TO, Li X, Tang CM, Kang W, Lung RW, Li JW, Chan TF, Xing R, Lu Y, Lo KW, Wong N, To KF, Yu C, Chan FK, Sung JJ, Yu J. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 2014; 147: 1350-62.e4 [PMID: 25173755 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.036]
- 6 Tang F, Barbacioru C, Wang Y, Nordman E, Lee C, Xu N, Wang X, Bodeau J, Tuch BB, Siddiqui A, Lao K, Surani MA. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nat Methods* 2009; 6: 377-382 [PMID: 19349980 DOI: 10.1038/nmeth.1315]
- 7 Fan HC, Fu GK, Fodor SP. Expression profiling. Combinatorial labeling of single cells for gene expression cytometry. *Science* 2015; 347: 1258367 [PMID: 25657253 DOI: 10.1126/science.1258367]
- 8 Gierahn TM, Wadsworth MH 2nd, Hughes TK, Bryson BD, Butler A, Satija R, Fortune S, Love JC, Shalek AK. Seq-Well: portable, low-cost RNA sequencing of single cells at high throughput. *Nat Methods* 2017; 14: 395-398 [PMID: 28192419 DOI: 10.1038/nmeth.4179]
- 9 Lan F, Demaree B, Ahmed N, Abate AR. Single-cell genome sequencing at ultra-high-throughput with microfluidic droplet barcoding. *Nat Biotechnol* 2017; 35: 640-646 [PMID: 28553940 DOI: 10.1038/nbt.3880]
- 10 Macosko EZ, Basu A, Satija R, Nemesh J, Shekhar K, Goldman M, Tirosh I, Bialas AR, Kamitaki N, Martersteck EM, Trombetta JJ, Weitz DA, Sanes JR, Shalek AK, Regev A, McCarroll SA. Highly Parallel Genome-wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets. *Cell* 2015; 161: 1202-1214 [PMID: 26000488 DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.002]
- 11 Wang J, Fan HC, Behr B, Quake SR. Genome-wide single-cell analysis of recombination activity and de novo mutation rates in human sperm. *Cell* 2012; 150: 402-412 [PMID: 22817899 DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.030]
- 12 Islam S, Zeisel A, Joost S, La Manno G, Zajac P, Kasper M, Lönnberg P, Linnarsson S. Quantitative single-cell RNA-seq with unique molecular identifiers. *Nat Methods* 2014; 11: 163-166 [PMID: 24363023 DOI: 10.1038/nmeth.2772]
- 13 Gawad C, Koh W, Quake SR. Dissecting the clonal origins of childhood acute lymphoblastic leukemia by single-cell genomics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 17947-17952 [PMID: 25425670 DOI: 10.1073/pnas.1420822111]
- 14 Lim B, Lin Y, Navin N. Advancing Cancer Research and Medicine with Single-Cell Genomics. *Cancer Cell* 2020; 37: 456-470 [PMID: 32289270 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.008]
- 15 Jeong S, Choi E, Petersen CP, Roland JT, Federico A, Ippolito R, D'Armiento FP, Nardone G, Nagano O, Saya H, Romano M, Goldenring JR. Distinct metaplastic and inflammatory phenotypes in autoimmune and adenocarcinoma-associated chronic atrophic gastritis. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 37-44 [PMID: 28405320 DOI: 10.1177/2050640616644142]
- 16 Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative Stress Resulting From Helicobacter pylori Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 316-322 [PMID: 28462373 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.002]
- 17 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
- 18 Lennerz JK, Kim SH, Oates EL, Huh WJ, Doherty JM, Tian X, Bredemeyer AJ, Goldenring JR, Lauwers GY, Shin YK, Mills JC. The transcription factor MIST1 is a novel human gastric chief cell marker whose expression is lost in metaplasia, dysplasia, and carcinoma. *Am J Pathol* 2010; 177: 1514-1533 [PMID: 20709804 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100328]
- 19 Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer* 2009; 12: 189-197 [PMID: 20047123 DOI: 10.1007/s10120-009-0527-6]
- 20 Tan P, Yeoh KG. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1153-1162.e3 [PMID: 26073375 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.059]
- 21 Willet SG, Lewis MA, Miao ZF, Liu D, Radyk MD, Cunningham RL, Burclaff J, Sibbel G, Lo HG, Blanc V, Davidson NO, Wang ZN, Mills JC. Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenesis. *EMBO J* 2018; 37 [PMID: 29467218 DOI: 10.15252/embj.201798311]
- 22 Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69 [PMID: 17200707 DOI: 10.1172/JCI30111]
- 23 Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Hakamata Y, Takeuchi T, Sugano K. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice. *Gut* 2004; 53: 1416-1423 [PMID: 15361487 DOI: 10.1136/gut.2003.032482]
- 24 Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]
- 25 Bockerstett KA, Lewis SA, Wolf KJ, Noto CN, Jackson NM, Ford EL, Ahn TH, DiPaolo RJ. Single-cell transcriptional analyses of spasmodic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach. *Gut* 2020; 69: 1027-1038 [PMID: 31481545 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318930]
- 26 Bockerstett KA, Lewis SA, Noto CN, Ford EL, Saenz JB, Jackson NM, Ahn TH, Mills JC, DiPaolo RJ. Single-Cell Transcriptional Analyses Identify Lineage-Specific Epithelial Responses to Inflammation and Metaplastic Development in the Gastric Corpus. *Gastroenterology* 2020; 159: 2116-2129.e4 [PMID: 32835664 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.027]
- 27 Zhang M, Hu S, Min M, Ni Y, Lu Z, Sun X, Wu J, Liu B, Ying X, Liu Y. Dissecting transcriptional heterogeneity in primary gastric adenocarcinoma by single cell RNA sequencing. *Gut* 2021; 70: 464-475 [PMID: 32532891 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320368]
- 28 Zhang P, Yang M, Zhang Y, Xiao S, Lai X, Tan A, Du S, Li S. Dissecting the Single-Cell Transcriptome Network Underlying Gastric Premalignant Lesions and Early Gastric Cancer. *Cell Rep* 2019; 27: 1934-1947.e5 [PMID: 31067475 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.052]
- 29 Kumar V, Ramnarayanan K, Sundar R, Padmanabhan N, Srivastava S, Koiwa M, Yasuda T, Koh V, Huang KK, Tay ST, Ho SWT, Tan ALK, Ishimoto T, Kim G, Shabbir A, Chen Q, Zhang B, Xu S, Lam KP, Lum HY, Teh M, Yong WP, So JBY, Tan P. Single-Cell Atlas of Lineage States, Tumor Microenvironment, and Subtype-Specific Expression Programs in Gastric Cancer. *Cancer Discov* 2022; 12: 670-691 [PMID: 34642171 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0683]
- 30 Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 81-94 [PMID: 29115304 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166]
- 31 Lovett M. The applications of single-cell genomics. *Hum Mol Genet* 2013; 22: R22-R26 [PMID: 23922233 DOI: 10.1093/hmg/ddt377]
- 32 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- 33 Kim J, Park C, Kim KH, Kim EH, Kim H, Woo JK, Seong JK, Nam KT, Lee YC, Cho SY. Single-cell analysis of gastric precancerous and cancer lesions reveals cell lineage diversity and

- intratumoral heterogeneity. *NPJ Precis Oncol* 2022; 6: 9 [PMID: 35087207 DOI: 10.1038/s41698-022-00251-1]
- 34 Sathe A, Grimes SM, Lau BT, Chen J, Suarez C, Huang RJ, Poultsides G, Ji HP. Single-Cell Genomic Characterization Reveals the Cellular Reprogramming of the Gastric Tumor Microenvironment. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 2640-2653 [PMID: 32060101 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3231]
  - 35 Xiang R, Rong Y, Ge Y, Song W, Ren J, Fu T. Cell differentiation trajectory predicts patient potential immunotherapy response and prognosis in gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 5928-5945 [PMID: 33612483 DOI: 10.18632/aging.202515]
  - 36 Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Ray JP, de Boer CG, Jenkins RW, Lieb DJ, Chen JH, Frederick DT, Barzily-Rokni M, Freeman SS, Reuben A, Hoover PJ, Villani AC, Ivanova E, Portell A, Lizotte PH, Aref AR, Eliane JP, Hammond MR, Vitzthum H, Blackmon SM, Li B, Gopalakrishnan V, Reddy SM, Cooper ZA, Paweletz CP, Barbie DA, Stemmer-Rachamimov A, Flaherty KT, Wargo JA, Boland GM, Sullivan RJ, Getz G, Hacohen N. Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell* 2019; 176: 404 [PMID: 30633907 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.034]
  - 37 Dougall WC, Kurtulus S, Smyth MJ, Anderson AC. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2017; 276: 112-120 [PMID: 28258695 DOI: 10.1111/immr.12518]
  - 38 Li Y, Hu X, Lin R, Zhou G, Zhao D, Zhang Y, Li W, Zhang Y, Ma P, Ren H, Liao X, Niu P, Wang T, Zhang X, Wang W, Gao R, Li Q, Church G, He J, Chen Y. Single-cell landscape reveals active cell subtypes and their interaction in the tumor microenvironment of gastric cancer. *Theranostics* 2022; 12: 3818-3833 [PMID: 35664061 DOI: 10.7150/thno.71833]
  - 39 Sun K, Xu R, Ma F, Yang N, Li Y, Sun X, Jin P, Kang W, Jia L, Xiong J, Hu H, Tian Y, Lan X. scRNA-seq of gastric tumor shows complex intercellular interaction with an alternative T cell exhaustion trajectory. *Nat Commun* 2022; 13: 4943 [PMID: 35999201 DOI: 10.1038/s41467-022-32627-z]
  - 40 Fu K, Hui B, Wang Q, Lu C, Shi W, Zhang Z, Rong D, Zhang B, Tian Z, Tang W, Cao H, Wang X, Chen Z. Single-cell RNA sequencing of immune cells in gastric cancer patients. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 2747-2763 [PMID: 32039830 DOI: 10.18632/aging.102774]
  - 41 Jia L, Wang T, Zhao Y, Zhang S, Ba T, Kuai X, Wang B, Zhang N, Zhao W, Yang Z, Qiao H. Single-cell profiling of infiltrating B cells and tertiary lymphoid structures in the TME of gastric adenocarcinomas. *Oncoimmunology* 2021; 10: 1969767 [PMID: 34513317 DOI: 10.1080/2162402X.2021.1969767]
  - 42 Kamangar F, Cheng C, Abnet CC, Rabkin CS. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk—a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1920-1928 [PMID: 17035400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0267]
  - 43 Cheng J, Fan XM. Role of cyclooxygenase-2 in gastric cancer development and progression. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7361-7368 [PMID: 24259966 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7361]
  - 44 Yin H, Guo R, Zhang H, Liu S, Gong Y, Yuan Y. A Dynamic Transcriptome Map of Different Tissue Microenvironment Cells Identified During Gastric Cancer Development Using Single-Cell RNA Sequencing. *Front Immunol* 2021; 12: 728169
  - 45 Li X, Sun Z, Peng G, Xiao Y, Guo J, Wu B, Li X, Zhou W, Li J, Li Z, Bai C, Zhao L, Han Q, Zhao RC, Wang X. Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer. *Theranostics* 2022; 12: 620-638 [PMID: 34976204 DOI: 10.7150/thno.60540]
  - 46 Kim R, An M, Lee H, Mehta A, Heo YJ, Kim KM, Lee SY, Moon J, Kim ST, Min BH, Kim TJ, Rha SY, Kang WK, Park WY, Klempner SJ, Lee J. Early Tumor-Immune Microenvironmental Remodeling and Response to First-Line Fluoropyrimidine and Platinum Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Discov* 2022; 12: 984-1001 [PMID: 34933901 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0888]
  - 47 Ikoma N, Das P, Hofstetter W, Ajani JA, Estrella JS, Chen HC, Wang X, Callender RA, Zhu C, Roland CL, Fournier KF, Cormier JN, Mansfield P, Badgwell BD. Preoperative chemoradiation therapy induces primary-tumor complete response more frequently than chemotherapy alone in gastric cancer: analyses of the National Cancer Database 2006-2014 using propensity score matching. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1004-1013 [PMID: 29730720 DOI: 10.1007/s10120-018-0832-z]
  - 48 Mizrak Kaya D, Nogueras-González GM, Harada K, Amlashi FG, Roy-Chowdhuri S, Estrella JS, Das P, Lee JH, Weston B, Bhutani MS, Matamoros A Jr, Thomas I, Lin Q, Badgwell BD, Ajani JA. Risk of peritoneal metastases in patients who had negative peritoneal staging and received therapy for localized gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2018; 117: 678-684 [PMID: 29205363 DOI: 10.1002/jso.24912]
  - 49 Shiozaki H, Elimova E, Slack RS, Chen HC, Staerkel GA, Sneige N, Shimodaira Y, Sagebiel T, Lee JH, Bhutani MS, Das P, Mansfield PF, Estrella JS, Badgwell BD, Ajani JA. Prognosis of gastric adenocarcinoma patients with various burdens of peritoneal metastases. *J Surg Oncol* 2016; 113: 29-35 [PMID: 26603684 DOI: 10.1002/jso.24087]
  - 50 Wang R, Dang M, Harada K, Han G, Wang F, Pool Pizzi M, Zhao M, Tatlonghari G, Zhang S, Hao D, Lu Y, Zhao S, Badgwell BD, Blum Murphy M, Shanbhag N, Estrella JS, Roy-Chowdhuri S, Abdelhakeem AAF, Wang Y, Peng G, Hanash S, Calin GA, Song X, Chu Y, Zhang J, Li M, Chen K, Lazar AJ, Futreal A, Song S, Ajani JA, Wang L. Single-cell dissection of intratumoral heterogeneity and lineage diversity in metastatic gastric adenocarcinoma. *Nat Med* 2021; 27: 141-151 [PMID: 33398161 DOI: 10.1038/s41591-020-1125-8]
  - 51 Najafi M, Hashemi Goradel N, Farhood B, Salehi E, Nashtaei MS, Khanlarkhani N, Khezri Z, Majidpoor J, Abouzaripour M, Habibi M, Kashani IR, Mortezaee K. Macrophage polarity in cancer: A review. *J Cell Biochem* 2019; 120: 2756-2765 [PMID: 30270458 DOI: 10.1002/jcb.27646]
  - 52 Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, Li H, Leem CJ, Gorjestani S, Woo G, Nguyen AV, Figueiredo CC, Foubert P, Schmid MC, Pink M, Winkler DG, Rausch M, Palombella VJ, Kutok J, McGovern K, Frazer KA, Wu X, Karin M, Sasik R, Cohen EE, Varner JA. PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature* 2016; 539: 437-442 [PMID: 27642729 DOI: 10.1038/nature19834]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 生物电阻抗法测定体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率与代谢相关脂肪性肝病的关系

贺登花, 张勇湛, 徐亮, 裴佳佳, 张颖, 闫忠芳

贺登花, 张勇湛, 裴佳佳, 张颖, 天津市第二人民医院营养科 天津市 300192

徐亮, 天津市第二人民医院肝病科 天津市 300192

闫忠芳, 天津市安定医院营养科 天津市 300222

贺登花, 主治医师, 主要研究方向为临床营养.

基金项目: 天津市卫生健康科技项目, No. RC-20038.

作者贡献分布: 此课题由贺登花、闫忠芳及张勇湛设计; 实施过程由贺登花、张勇湛、徐亮、裴佳佳及张颖完成; 病例入组由徐亮、贺登花及张勇湛完成; 数据收集由贺登花、裴佳佳、张颖及张勇湛完成; 数据分析及论文撰写由贺登花完成; 论文指导和定稿由闫忠芳、张勇湛及徐亮完成.

通讯作者: 闫忠芳, 主任医师, 300222, 天津市河西区柳林路13号, 天津市安定医院. yzffzy@126.com

收稿日期: 2022-10-28

修回日期: 2022-11-21

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-28

## Relationship between metabolic associated fatty liver disease and body fat ratio, visceral fat area, and resting metabolic rate estimated by bioelectrical impedance analysis

Deng-Hua He, Yong-Zhan Zhang, Liang Xu, Jia-Jia Pei, Ying Zhang, Zhong-Fang Yan

Deng-Hua He, Yong-Zhan Zhang, Jia-Jia Pei, Ying Zhang, Department of Clinical Nutrition, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Liang Xu, Department of Hepatology, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Zhong-Fang Yan, Department of Clinical Nutrition, Tianjin An Ding Hospital, Tianjin 300222, China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin Health, No. RC-20038.

Corresponding author: Zhong-Fang Yan, Chief Physician, Department of Clinical Nutrition, Tianjin An Ding Hospital, No. 13 Liulin Road, Hexi District, Tianjin 300222, China. yzffzy@126.com

Received: 2022-10-28

Revised: 2022-11-21

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-28

## Abstract BACKGROUND

It is very important to identify the risk of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) in early stage, and body components measured by bioelectrical impedance analysis (BIA) would be a new way to achieve the prediction safely and noninvasively.

## AIM

To measure the body composition by BIA, and explore the association of body fat ratio (BFR), visceral fat area (VFA), and resting metabolic rate (RMR) with MAFLD.

## METHODS

A total of 509 subjects were divided into either a MAFLD group or a non-MAFLD group. Indicators of anthropometric measurements, BIA, and laboratory tests were collected. Spearman correlation analysis, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and binary logistic regression analysis were used to explore the relationship of BFR, VFA, and RMR with MAFLD.

## RESULTS

The differences in BFR, VFA, and RMR between the MAFLD group and the non-MAFLD group were statistically significant both in male and female subjects ( $P < 0.05$ ),

and BFR, VFA, and RMR were significantly correlated with alanine aminotransferase, total bilirubin, triglyceride (TG), total cholesterol, fasting blood-glucose (FBG), and postprandial blood glucose ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) values of BFR, VFA, and RMR were 0.800 (95% confidence interval [CI]: 0.752-0.875), 0.894 (95%CI: 0.847-0.941), and 0.715 (95%CI: 0.639-0.790), respectively, and VFA was the best indicator with a cutoff value of 87.10  $\text{cm}^2$  (87.25  $\text{cm}^2$  in males and 117.05  $\text{cm}^2$  in females). The odds ratio values of BFR, VFA, and RMR were 1.357 (95%CI: 1.214-1.517), 1.079 (95%CI: 1.049-1.111), and 1.009 (95%CI: 1.005-1.014), respectively, after adjusting for gender, age, FBG, and TG.

## CONCLUSION

BFR, VFA, and RMR estimated by BIA method can be well applied in the risk prediction of MAFLD, with VFA being the best indicator.

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

**Key Words:** Body fat ratio; Visceral fat area; Resting metabolic ratio; Metabolic associated fatty liver disease; Bioelectrical impedance analysis

**Citation:** He DH, Zhang YZ, Xu L, Pei JJ, Zhang Y, Yan ZF. Relationship between metabolic associated fatty liver disease and body fat ratio, visceral fat area, and resting metabolic rate estimated by bioelectrical impedance analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(2): 56-65  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/56.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.56>

## 摘要

### 背景

早期识别代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的发病风险非常重要, 通过安全、无创的生物电阻抗法(bioelectrical impedance analysis, BIA)测定人体成分来预测MAFLD可能是一种新途径。

### 目的

通过BIA法测定人体组成成分, 探索体脂率(body fat ratio, BFR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)及静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)与MAFLD的关系。

### 方法

根据是否患有MAFLD将509例研究对象分为MAFLD组和非MAFLD组, 收集人体测量、人体成分分析及实验室检测相关指标, 利用Spearman相关分析、绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)及Logistic回归分析等方法探索BFR、VFA和RMR与MAFLD及其相关指标间的关系。

## 结果

男性和女性的BFR、VFA和RMR在MAFLD组与非MAFLD的组间分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且BFR、VFA和RMR与丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、餐后2小时血糖(postprandial blood glucose, PBG)等多个实验室检测指标显著相关( $P < 0.05$ ); BFR、VFA和RMR预测MAFLD的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)分别为0.800(95%CI: 0.752-0.875)、0.894(95%CI: 0.847-0.941)和0.715(95%CI: 0.639-0.790), 其中VFA为最优指标, 其界值为87.10  $\text{cm}^2$ , 男性和女性VFA预测MAFLD的AUC分别为0.943(95%CI: 0.910-0.976)和0.907(95%CI: 0.850-0.965), 其界值分别为87.25  $\text{cm}^2$ 和117.05  $\text{cm}^2$ ; 调整性别、年龄、FBG、TG和HDL-C后做Logistic回归分析, BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.357(95%CI: 1.214-1.517)、1.079(95%CI: 1.049-1.111)和1.009(95%CI: 1.005-1.014)。

## 结论

BIA法测定BFR、VFA和RMR可用于MAFLD的患病风险预测中, 其中VFA是BIA测定法中预测MAFLD的最优指标。

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

**关键词:** 体脂率; 内脏脂肪面积; 静息代谢率; 代谢相关脂肪性肝病; 生物电阻抗分析法

**核心提要:** 本研究表明, 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的发病风险随体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率的增加而增加, 三者可较好的预测MAFLD的发生, 其中, 内脏脂肪面积预测MAFLD的受试者工作特征曲线下面积为0.894, 界值为87.10  $\text{cm}^2$ , 为最优指标。

**文献来源:** 贺登花, 张勇湛, 徐亮, 裴佳佳, 张颖, 闫忠芳. 生物电阻抗法测定体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率与代谢相关脂肪性肝病的关系. *世界华人消化杂志* 2023; 31(2): 56-65

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/56.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.56>

## 0 引言

既往的研究表明, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经发展为最常见的慢性肝病在全球广泛流行. 在全球范围内, NAFLD的患病率为25.24%<sup>[1]</sup>, 中国NAFLD的患病率为6.3%-27.0%<sup>[2]</sup>. 2020年, 由22个国家30位专家组成的国际专家小组发

表国际专家共识重新定义该疾病为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)<sup>[3]</sup>, MAFLD更加突出了代谢异常在此类脂肪肝发生过程中的核心地位, 且不排除其它已知因素(如遗传因素、年龄、性别、饮食结构、少-中等量酒精摄入、肠道菌群等)在其发生发展过程中的作用<sup>[4]</sup>, 使得该疾病的预测更准确<sup>[5]</sup>. 脂肪堆积尤其是内脏脂肪堆积是MAFLD的主要危险因素<sup>[6]</sup>, 内脏脂肪堆积与葡萄糖、甘油三酯和丙氨酸氨基转移酶之前显著相关<sup>[7]</sup>, 并在肝脏脂肪变性和肝脏纤维化的过程中发挥重要作用<sup>[8-10]</sup>. 生物电阻抗分析法(bioelectrical impedance analysis, BIA)可通过无创的方法快速测量人体成分, 如体脂肪、体水分、骨骼肌等身体成分的含量, 并计算体脂率(body fat ratio, BFR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)及静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)等指标, 本研究即通过BIA测定MAFLD患者人体成分, 探索BFR、VFA及RMR与MAFLD的关系.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 回顾性分析2020-11/2021-04于天津市第二人民医院诊治并行人体成分分析检查的患者, 排除患有肝性脑病、严重感染、肾病综合征、恶性肿瘤、甲状腺功能异常、严重精神疾病及长期卧床等疾病的患者, 共纳入患者509例(男性339例, 女性170例), 按照是否诊断为MAFLD分为MAFLD组(男性319例, 女性154例, 合计473例)和非MAFLD组(男性20例, 女性16例, 合计36例). 本研究经天津市第二人民医院伦理委员会审批通过.

**1.2 方法** (1)人体测量: 晨起空腹测量患者身高、体重(SHENGYUAN超声波体重秤HGM-700), 并计算体质指数(body mass index, BMI),  $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ ; BIA法测定人体成分(InBody S10, 韩国), 患者晨起空腹, 测量前停止剧烈活动, 脱鞋袜并静躺5分钟后开始测量, 测量过程中保持安静、均匀呼吸, 测量结束后记录患者的腰围(waist circumference, WC)、上臂围(arm circumference, AC)、上臂肌围(arm muscle circumference, AMC)、骨骼肌含量(muscle weight, Mw)、蛋白质含量(protein weight, Pw)、体脂肪含量(fat weight, Fw)、BFR、VFA和RMR等指标; (2)实验室检测: 患者晨起空腹采血, 测定丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CRE)、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein

cholesterol, HDL-C)等生化指标; 测定空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后2小时血糖(postprandial blood glucose, PBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C)等糖代谢指标, 并计算稳态模型的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR),  $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ ; 收集总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、运铁蛋白(transferrin, TRF)及血红蛋白(hemoglobin, Hb)等蛋白质营养评价指标; 记录钾(kalium, K)、钠(natrium, Na)、钙(calcium, Ca)、磷(phosphorus, P)、镁(magnesium, Mg)、铁(ferrum, Fe)及维生素D[25 hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]等微量营养素水平指标.

**1.3 诊断标准** MAFLD的诊断采用2020年国际专家共识<sup>[3]</sup>, 即MAFLD的诊断基于肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝活检)、影像学及血液生物标志物证据(本研究以腹部超声检查结果为基础, 具备以下异常表现2项以上者可诊断为脂肪肝: (1)肝脏近场回声增强, 远场回声减弱; (2)肝脏实质回声致密, 强于肾脏实质; (3)肝内血管和胆道结构显示不清<sup>[11]</sup>). 同时满足以下三项条件之一: (1)超重/肥胖: 亚洲人群BMI $>23 \text{ kg/m}^2$ ; (2)2型糖尿病: 糖尿病典型症状(多饮、多尿、多食及体重下降)加上随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 或加上空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 或加上糖负荷后2小时血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ; (3)代谢功能障碍: (以下代谢风险因素至少存在两项): ①腰围: 男性WC $\geq 90 \text{ cm}$ , 女性WC $\geq 85 \text{ cm}$ ; ②血压: BP $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 或接受特异性药物治疗; ③血浆甘油三酯: TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ( $1.7 \text{ mmol/L}$ )或接受特异性药物治疗; ④血浆高密度脂蛋白-胆固醇: 男性HDL-C $<40 \text{ mg/dL}$ ( $1.0 \text{ mmol/L}$ )及女性HDL-C $<50 \text{ mg/dL}$ ( $1.3 \text{ mmol/L}$ ), 或接受特异性药物治疗; ⑤糖尿病前期: 空腹血糖为100-125 mg/dL( $5.6-6.9 \text{ mmol/L}$ )或餐后2 h血糖为140-199 mg/dL( $7.8-11.0 \text{ mmol/L}$ )或糖化血红蛋白为5.7%-6.4%(39-47 mmol/L); ⑥稳态模型评估-胰岛素抵抗指数: HOMA-IR $\geq 2.5$ ; ⑦血浆超敏C反应蛋白水平: CRP $>2 \text{ mg/L}$ .

**统计学处理** 连续变量用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 两组间比较采用 $t$ 检验; VFA与各实验室检测指标之间的相关性采用Spearman相关分析; 绘制以BFR、VFA和RMR指标预测MAFLD的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC), 以最大约登指数(约登指数 = 灵敏度+特异度-1)对应切点为界值; 应用二元Logistic回归分析探索BFR、VFA及RMR对MAFLD患病风险的影响. 数据分析均通过IBM SPSS Statistics 19.0完成, 以 $P < 0.05$ (双侧)作

为显著性标准。

## 2 结果

2.1 人体测量指标及实验室检测指标的组间比较 509例患者的平均年龄为(44.94±12.58)岁,不同性别患者的年龄分布在MAFLD组和非MAFLD组间的分布差异无统计学意义。对各人体测量指标进行组间分布差异的比较(*t*检验),除身高外,不同性别患者的体重、BMI、WC、AC、AMC、Mw、Pw、Fw、BFR、VFA、RMR在MAFLD组和非MAFLD组间的分布差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),MAFLD组各项指标均高于非MAFLD组。对实验室检测指标进行组间分布差异比较(*t*检验),不同性别患者的TG、FBG、FINS及HOMA-IR在MAFLD组和非MAFLD组间的分布差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但UA、LDL-C、PBG、TP仅在男性患者的组间分布差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且除HDL-C外,MAFLD组各项指标均高于非MAFLD组,详见表1。

2.2 BFR、VFA和RMR与各实验室检测指标之间的Spearman相关分析 分别对BFR、VFA和RMR与各实验室检测指标之间做Spearman相关分析,结果显示BFR与ALT、TBIL、CRE、ALB、Hb及Fe的水平呈负相关( $r_{sBFR}<0, P<0.05$ ),BFR与TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C、HOMA-IR及Ca的水平呈正相关( $r_{sBFR}>0, P<0.05$ );VFA与TBIL、CRE及Fe的水平呈负相关( $r_{sVFA}<0, P<0.05$ ),VFA与TC、TG、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C及HOMA-IR的水平呈正相关( $r_{sVFA}>0, P<0.05$ );RMR与TC、HDL-C、LDL-C及TRF的水平呈负相关( $r_{sRMR}<0, P<0.05$ ),RMR与ALT、TBIL、CRE、UA、TG、FINS、HOMA-IR、ALB、Hb及Fe的水平呈正相关( $r_{sRMR}>0, P<0.05$ )详见表2。

2.3 BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC及界值 分别以BFR、VFA和RMR作为预测MAFLD的指标做ROC曲线,结果表明BFR、VFA和RMR均有预测MAFLD的价值( $P<0.05$ ),三个指标对应的AUC分别为0.800(95%CI: 0.752-0.875)、0.894(95%CI: 0.847-0.941)和0.715(95%CI: 0.639-0.790),BFR预测MAFLD的界值为28.55%,VFA预测MAFLD的界值为87.10 cm<sup>2</sup>,RMR预测MAFLD的界值为1497.50 kcal/d,三个指标中VFA的灵敏度最高(0.850),RMR的特异度最高(0.861)。按照性别分组分别做BFR、VFA和RMR预测MAFLD的ROC曲线,三者同样具有预测MAFLD的价值( $P<0.05$ ),男性BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC分别为0.934(95%CI: 0.895-0.972)、0.943(95%CI: 0.910-0.976)和0.782(95%CI: 0.696-0.867),对应的界值分别为26.55%、87.25 cm<sup>2</sup>和1579.50 kcal/d,其中VFA的灵敏度(0.815)和特异度(0.968)

均最高;女性BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC分别为0.893(95%CI: 0.824-0.963)、0.907(95%CI: 0.850-0.965)和0.751(95%CI: 0.644-0.859),对应的界值分别为33.85%、117.05 cm<sup>2</sup>和1277.50 kcal/d,其中BFR的灵敏度最高(0.876),RMR的特异度最高(0.970),详见图1-3和表3。

2.4 BFR、VFA及RMR预测MAFLD患病风险的Logistic回归分析 以是否为MAFLD为因变量做二元Logistic回归分析,未调整影响因素时,MAFLD的患病风险随着BFR、VFA和RMR的增加而增加( $P<0.05$ ),BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.203(95%CI: 1.133-1.277)、1.063(95%CI: 1.043-1.082)和1.004(95%CI: 1.002-1.005);在调整了性别、年龄后(模型I),BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.378(95%CI: 1.261-1.505)、1.077(95%CI: 1.054-1.101)和1.008(95%CI: 1.004-1.011),调整性别、年龄、FBG、TG和HDL-C后(模型II),BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.357(95%CI: 1.214-1.517)、1.079(95%CI: 1.049-1.111)和1.009(95%CI: 1.005-1.014)。按照年龄分组后做二元Logistic回归分析,分别在未调整影响因素、仅调整年龄(模型I)及调整年龄、FBG、TG和HDL-C(模型II)时,仍然存在BFR、VFA和RMR增加则MAFLD的患病风险增加( $P<0.05$ )的结果,详见表4。

## 3 讨论

本研究入选的研究对象中男性平均年龄小于女性(男性约41岁,女性约53岁),但MAFLD诊断分组中不同性别研究对象的年龄差异没有统计学意义,进一步对年龄进行分析发现在MAFLD组中,男性平均年龄为(41.01±11.28)岁,女性平均年龄为(52.34±11.29)岁,差异有统计学意义( $P<0.001$ ),以上结果与以往研究结果一致<sup>[12]</sup>,在绝经后年龄(50-60)岁,女性比男性更易罹患MAFLD,这可能与激素水平有关,有研究表明雌激素可以预防MAFLD<sup>[13]</sup>,通过激素替代治疗可以降低绝经后女性MAFLD的患病风险<sup>[14]</sup>,而在绝经前女性受到脂肪储存过多带来的不利影响较少<sup>[13]</sup>。因此,对于有MAFLD相关代谢风险的男性患者更宜早期干预,对于绝经后的女性应警惕机体激素水平变化所带来的代谢功能改变,以降低MAFLD的患病风险。

MAFLD诊断分组的比较中,BMI、WC、AMC、Mw、Pw、Fw、BFR、VFA、RMR等人体测量指标的组间差异均有统计学意义,且MAFLD组高于非MAFLD组。以往的研究结果表明MAFLD患者的肌肉减少并不常见<sup>[15]</sup>,一项比利时的研究中NAFLD患者的肌肉含量同样高于非NAFLD患者<sup>[16]</sup>。本研究中MAFLD的平均BMI为28.11 kg/cm<sup>2</sup>,平均Fw为27.10 kg,平均Mw为29.04 kg,平均RMR为1514.85 kcal/d,低于巴西的研究结果<sup>[17]</sup>,可能

表 1 人体测量指标及实验室检测指标的组间比较(mean ± SD)

|                         | 合计(n = 509)      | 男性                            |                               |         | 女性                            |                              |         |
|-------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|------------------------------|---------|
|                         |                  | MAFLD(n = 319)                | 非MAFLD(n = 20)                | P       | MAFLD(n = 154)                | 非MAFLD(n = 16)               | P       |
| 年龄(岁)                   | 44.94 ± 12.58    | 41.01 ± 11.28                 | 42.50 ± 11.56                 | 0.582   | 52.34 ± 11.29                 | 55.00 ± 13.65                | 0.462   |
| 身高(cm)                  | 167.64 ± 9.21    | 172.26 ± 6.92                 | 174.18 ± 6.06                 | 0.187   | 158.10 ± 5.08                 | 159.19 ± 5.20                | 0.436   |
| 体重(kg)                  | 78.02 ± 15.04    | 84.40 ± 13.56 <sup>b</sup>    | 64.27 ± 6.57 <sup>b</sup>     | < 0.001 | 69.14 ± 10.38 <sup>b</sup>    | 53.34 ± 5.51 <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 27.60 ± 4.01     | 28.35 ± 3.62 <sup>b</sup>     | 20.7 ± 2.10 <sup>b</sup>      | < 0.001 | 27.62 ± 3.65 <sup>b</sup>     | 21.01 ± 1.55 <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| WC(cm)                  | 95.92 ± 12.90    | 99.02 ± 12.43 <sup>b</sup>    | 80.10 ± 5.89 <sup>b</sup>     | < 0.001 | 93.4 ± 11.30 <sup>b</sup>     | 77.15 ± 6.75 <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| AC(cm)                  | 33.28 ± 3.90     | 34.39 ± 2.91 <sup>b</sup>     | 28.72 ± 1.89 <sup>b</sup>     | < 0.001 | 32.27 ± 2.87 <sup>b</sup>     | 26.77 ± 1.96 <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| AMC(cm)                 | 26.55 ± 2.58     | 27.82 ± 1.95 <sup>b</sup>     | 24.46 ± 1.09 <sup>b</sup>     | < 0.001 | 24.64 ± 1.80 <sup>b</sup>     | 21.65 ± 1.59 <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| Mw(kg)                  | 28.69 ± 6.74     | 32.43 ± 5.24 <sup>b</sup>     | 27.90 ± 3.10 <sup>b</sup>     | < 0.001 | 22.01 ± 2.91 <sup>b</sup>     | 19.33 ± 2.20 <sup>b</sup>    | 0.001   |
| Pw(kg)                  | 10.18 ± 2.23     | 11.43 ± 1.71 <sup>b</sup>     | 9.90 ± 1.04 <sup>b</sup>      | < 0.001 | 7.95 ± 0.96 <sup>b</sup>      | 7.06 ± 0.74 <sup>b</sup>     | 0.001   |
| Fw(kg)                  | 26.24 ± 8.29     | 26.50 ± 7.94 <sup>b</sup>     | 13.55 ± 3.14 <sup>b</sup>     | < 0.001 | 28.34 ± 7.70 <sup>b</sup>     | 16.76 ± 3.55 <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| BFR(%)                  | 33.45 ± 7.62     | 30.95 ± 5.71 <sup>b</sup>     | 20.98 ± 3.67 <sup>b</sup>     | < 0.001 | 40.47 ± 6.14 <sup>b</sup>     | 31.24 ± 4.71 <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| VFA(cm <sup>2</sup> )   | 125.66 ± 46.24   | 120.01 ± 41.81 <sup>b</sup>   | 62.14 ± 14.96 <sup>b</sup>    | < 0.001 | 150.05 ± 44.98 <sup>b</sup>   | 84.70 ± 22.82 <sup>b</sup>   | < 0.001 |
| RMR(kcal/d)             | 1501.71 ± 357.17 | 1640.28 ± 376.83 <sup>a</sup> | 1464.95 ± 106.06 <sup>a</sup> | 0.039   | 1253.34 ± 107.67 <sup>b</sup> | 1160.06 ± 77.24 <sup>b</sup> | 0.001   |
| ALT(U/L)                | 101.63 ± 242.63  | 113.36 ± 267.70               | 126.79 ± 338.15               | 0.882   | 77.72 ± 177.31                | 68.84 ± 100.64               | 0.764   |
| AST(U/L)                | 64.39 ± 157.98   | 62.79 ± 163.75                | 80.04 ± 184.61                | 0.727   | 66.36 ± 150.48                | 62.63 ± 74.14                | 0.869   |
| TBIL(μmol/L)            | 21.50 ± 29.69    | 22.01 ± 28.95                 | 22.43 ± 16.72                 | 0.929   | 20.92 ± 33.55                 | 16.23 ± 12.15                | 0.262   |
| BUN(mmol/L)             | 5.56 ± 5.61      | 5.90 ± 6.45                   | 5.81 ± 4.39                   | 0.956   | 4.91 ± 3.76                   | 4.66 ± 1.98                  | 0.686   |
| CRE(μmol/L)             | 83.71 ± 133.82   | 98.54 ± 163.04                | 101.48 ± 132.34               | 0.933   | 53.13 ± 12.07                 | 54.59 ± 12.54                | 0.675   |
| UA(μmol/L)              | 340.46 ± 97.90   | 373.84 ± 93.54 <sup>b</sup>   | 298.73 ± 84.79 <sup>b</sup>   | 0.003   | 280.93 ± 72.87                | 267.93 ± 83.83               | 0.561   |
| TC(mmol/L)              | 5.00 ± 1.22      | 4.84 ± 1.12                   | 4.76 ± 1.10                   | 0.780   | 5.26 ± 1.18                   | 6.03 ± 2.32                  | 0.226   |
| TG(mmol/L)              | 1.47 ± 1.12      | 1.60 ± 1.28 <sup>a</sup>      | 0.91 ± 0.35 <sup>a</sup>      | 0.032   | 1.31 ± 0.72 <sup>b</sup>      | 0.90 ± 0.33 <sup>b</sup>     | < 0.001 |
| HDL-C(mmol/L)           | 1.48 ± 0.42      | 1.38 ± 0.33 <sup>a</sup>      | 1.61 ± 0.37 <sup>a</sup>      | 0.030   | 1.61 ± 0.41                   | 2.13 ± 1.10                  | 0.143   |
| LDL-C(mmol/L)           | 2.91 ± 0.93      | 2.86 ± 0.93                   | 2.54 ± 0.80                   | 0.137   | 3.03 ± 0.87                   | 3.32 ± 1.23                  | 0.322   |
| FBG(mmol/L)             | 6.26 ± 1.90      | 6.26 ± 1.97 <sup>b</sup>      | 5.32 ± 0.60 <sup>b</sup>      | < 0.001 | 6.48 ± 1.89 <sup>b</sup>      | 5.20 ± 0.56 <sup>b</sup>     | < 0.001 |
| PBG(mmol/L)             | 10.18 ± 4.77     | 10.07 ± 4.75 <sup>b</sup>     | 5.32 ± 0.70 <sup>b</sup>      | < 0.001 | 11.99 ± 4.76                  | 7.94 ± 4.21                  | 0.379   |
| FINS(μIU/ml)            | 20.32 ± 13.31    | 22.02 ± 13.21 <sup>b</sup>    | 7.41 ± 4.02 <sup>b</sup>      | 0.008   | 19.40 ± 13.22 <sup>b</sup>    | 6.19 ± 3.38 <sup>b</sup>     | < 0.001 |
| HbA1C(%)                | 6.26 ± 1.15      | 6.10 ± 1.03                   | 5.00 ± 1.21                   | 0.295   | 6.72 ± 1.31                   | 5.28 ± 1.02                  | 0.282   |
| HOMA-IR                 | 5.78 ± 4.39      | 6.27 ± 4.19 <sup>b</sup>      | 1.71 ± 0.87 <sup>b</sup>      | < 0.001 | 5.61 ± 4.86 <sup>b</sup>      | 1.36 ± 0.78 <sup>b</sup>     | < 0.001 |
| TP(g/L)                 | 74.00 ± 6.61     | 74.47 ± 6.06 <sup>a</sup>     | 66.48 ± 14.11 <sup>a</sup>    | 0.046   | 73.93 ± 5.97                  | 72.66 ± 7.72                 | 0.532   |
| ALB(g/L)                | 45.89 ± 5.88     | 46.92 ± 5.52                  | 44.33 ± 5.51                  | 0.096   | 44.27 ± 6.03                  | 42.39 ± 7.06                 | 0.318   |
| PA(mg/L)                | 159.44 ± 70.81   | 168.84 ± 77.91                | 174.85 ± 50.65                | 0.731   | 141.91 ± 61.52                | 155.02 ± 53.60               | 0.478   |
| TRF(g/L)                | 2.65 ± 1.96      | 2.48 ± 1.10                   | 2.26 ± 0.58                   | 0.362   | 2.57 ± 0.49                   | 5.02 ± 7.09                  | 0.329   |
| Hb(g/L)                 | 142.14 ± 21.74   | 149.17 ± 20.95                | 140.00 ± 22.98                | 0.168   | 130.42 ± 15.79                | 123.21 ± 22.47               | 0.265   |
| K(mmol/L)               | 3.95 ± 0.45      | 4.00 ± 0.45                   | 4.12 ± 0.50                   | 0.418   | 3.83 ± 0.40                   | 3.85 ± 0.51                  | 0.908   |
| Na(mmol/L)              | 138.03 ± 12.76   | 139.08 ± 2.14                 | 139.96 ± 1.47                 | 0.092   | 135.33 ± 22.56                | 140.09 ± 2.56                | 0.118   |
| Ca(mmol/L)              | 2.37 ± 0.17      | 2.35 ± 0.16                   | 2.39 ± 0.16                   | 0.421   | 2.40 ± 0.13                   | 2.44 ± 0.40                  | 0.786   |
| P(mmol/L)               | 1.17 ± 0.38      | 1.18 ± 0.47                   | 1.19 ± 0.50                   | 0.920   | 1.15 ± 0.15                   | 1.15 ± 0.11                  | 0.893   |
| Mg(mmol/L)              | 0.98 ± 0.13      | 0.98 ± 0.14                   | 0.97 ± 0.05                   | 0.778   | 0.97 ± 0.13                   | 0.98 ± 0.16                  | 0.873   |
| Fe(μmol/L)              | 24.04 ± 12.56    | 27.45 ± 12.51                 | 24.50 ± 12.76                 | 0.525   | 18.60 ± 10.19                 | 25.33 ± 16.03                | 0.253   |
| 25-(OH)D(μg/L)          | 34.45 ± 3.12     | 34.43 ± 3.91                  | 35.80 ± 0.99                  | 0.299   | 34.39 ± 2.20                  | 33.60 ± 2.12                 | 0.656   |

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01, 与非MAFLD组相比。MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病; BMI: 体质指数; WC: 腰围; AC: 上臂围; AMC: 上臂肌围; Mw: 骨骼肌含量; Pw: 蛋白质含量; Fw: 体脂肪含量; BFR: 体脂率; VFA: 内脏脂肪面积; RMR: 静息代谢率; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; CRE: 肌酐; UA: 尿酸; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; PBG: 餐后2 h血糖; HbA1C: 糖化血红蛋白; HOMA-IR: 稳态模型的胰岛素抵抗指数; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TRF: 运铁蛋白; Hb: 血红蛋白; K: 钾; Na: 钠; Ca: 钙; P: 磷; Mg: 镁; Fe: 铁; 25-(OH)D: 维生素D。

与人种、环境、饮食及文化等差异有关。另外, 本研究为24.2%, 女性的BFR为31.2%; 男性VFA为71.6 cm<sup>2</sup>, 女性VFA为71.3 cm<sup>2</sup><sup>[18]</sup>, WC及ALT、TC、TG、HDL-C、

表 2 BFR、VFA和RMR与各实验室检测指标之间的Spearman相关分析

|                      | rs-BFR | P       | rs-VFA | P       | rs-RMR | P       |
|----------------------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|
| ALT(U/L)             | -0.101 | 0.008   | -0.056 | 0.225   | 0.191  | < 0.001 |
| AST(U/L)             | -0.011 | 0.808   | -0.026 | 0.572   | -0.017 | 0.706   |
| TBIL( $\mu$ mol/L)   | -0.126 | 0.006   | -0.094 | 0.039   | 0.099  | 0.030   |
| BUN(mmol/L)          | -0.093 | 0.054   | -0.071 | 0.142   | 0.049  | 0.312   |
| CRE( $\mu$ mol/L)    | -0.368 | < 0.001 | -0.204 | < 0.001 | 0.486  | < 0.001 |
| UA( $\mu$ mol/L)     | -0.090 | 0.057   | 0.051  | 0.285   | 0.418  | < 0.001 |
| TC(mmol/L)           | 0.209  | < 0.001 | 0.139  | 0.004   | -0.224 | < 0.001 |
| TG(mmol/L)           | 0.126  | 0.008   | 0.230  | < 0.001 | 0.178  | < 0.001 |
| HDL-C(mmol/L)        | 0.157  | 0.001   | 0.042  | 0.390   | -0.283 | < 0.001 |
| LDL-C(mmol/L)        | 0.194  | < 0.001 | 0.145  | 0.003   | -0.135 | 0.006   |
| FBG(mmol/L)          | 0.239  | < 0.001 | 0.257  | < 0.001 | -0.066 | 0.171   |
| PBG(mmol/L)          | 0.144  | 0.274   | 0.215  | 0.099   | -0.032 | 0.809   |
| FINS( $\mu$ U/ml)    | 0.166  | 0.019   | 0.037  | < 0.001 | 0.390  | < 0.001 |
| HbA1C(%)             | 0.238  | 0.030   | 0.247  | 0.023   | -0.164 | 0.136   |
| HOMA-IR              | 0.195  | 0.006   | 0.405  | < 0.001 | 0.393  | < 0.001 |
| TP(g/L)              | 0.067  | 0.141   | 0.052  | 0.261   | 0.034  | 0.456   |
| ALB(g/L)             | -0.096 | 0.036   | -0.039 | 0.390   | 0.237  | < 0.001 |
| PA(mg/L)             | -0.033 | 0.662   | -0.018 | 0.814   | 0.073  | 0.332   |
| Hb(g/L)              | -0.252 | < 0.001 | -0.064 | 0.250   | 0.506  | < 0.001 |
| TFR(g/L)             | 0.036  | 0.664   | -0.084 | 0.311   | -0.234 | 0.004   |
| K(mmol/L)            | -0.083 | 0.249   | -0.024 | 0.734   | 0.153  | 0.032   |
| Na(mmol/L)           | 0.045  | 0.532   | -0.012 | 0.873   | -0.089 | 0.216   |
| Ca(mmol/L)           | 0.147  | 0.034   | 0.093  | 0.180   | -0.106 | 0.128   |
| P(mmol/L)            | 0.122  | 0.075   | 0.119  | 0.083   | -0.706 | 0.270   |
| Mg(mmol/L)           | 0.001  | 0.990   | -0.023 | 0.775   | -0.002 | 0.978   |
| Fe( $\mu$ mol/L)     | -0.303 | < 0.001 | -0.187 | 0.022   | 0.274  | 0.001   |
| 25-(OH)D( $\mu$ g/L) | -0.284 | 0.143   | -0.297 | 0.125   | 0.197  | 0.315   |

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; CRE: 肌酐; UA: 尿酸; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; PBG: 餐后2小时血糖; HbA1C: 糖化血红蛋白; HOMA-IR: 稳态模型的胰岛素抵抗指数; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TRF: 运铁蛋白; Hb: 血红蛋白; K: 钾; Na: 钠; Ca: 钙; P: 磷; Mg: 镁; Fe: 铁; 25-(OH)D: 维生素D; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率. 显著性标准:  $P < 0.05$ .

LDL-C、FBG等生化指标也高于一项中国广西的研究结果<sup>[6]</sup>, 此差异可能与样本选择有关, 本研究以医院就诊患者为研究对象, 所以研究对象的肝功能、血糖、血脂、胰岛素抵抗等情况可能相对更为严重. 除此之外, 本研究中MAFLD组和非MAFLD组在K、Ca、P、Mg、Fe等微量营养素的含量上没有差异, 但MAFLD组的Na含量低于非MAFLD组, 以上结果可能提示MAFLD患者处于营养过剩、营养不均衡的状态.

在代谢相关疾病的发生发展过程中, 脂肪发挥着非常重要的作用. 对于代谢综合征(metabolic syndrome, MS)人群, 内脏脂肪型(V型)MS的患者其TG、UA、ALT、AST、糖耐量异常及脂肪肝的发生显著高于皮下脂肪型(S型)MS患者<sup>[19]</sup>. 在MAFLD患者中, ALT随着骨骼肌-体脂肪比值增加而下降<sup>[20]</sup>, 体脂肪和内脏脂肪

与NAFLD相关<sup>[18, 21]</sup>. 提示对于MAFLD患者而言降低体脂率并保持骨骼肌含量有利于改善肝功能. 本研究的相关性分析显示, BFR与ALT及TBIL分别呈负相关( $r_{s-BFR} < 0$ ,  $P < 0.05$ ), BFR与TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C及HOMA-IR的水平呈正相关( $r_{s-BFR} > 0$ ,  $P < 0.05$ ); VFA与TBIL呈负相关( $r_{s-VFA} < 0$ ,  $P < 0.05$ )VFA与TC、TG、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C及HOMA-IR的水平呈正相关( $r_{s-VFA} > 0$ ,  $P < 0.05$ ), 且在VFA对MAFLD的Logistic分析结果显示, 无论是否调整相关因素, BFR和VFA的升高均可增加MAFLD的发病风险( $OR > 0$ ,  $P < 0.05$ ), 因此早期进行体脂肪尤其是内脏脂肪的管理和干预有助于改善肝功能并降低MAFLD等代谢相关疾病的发生风险.

了解不同患者的人体成分组成是开展MAFLD个

表 3 BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC及界值

|    | 指标  | AUC(95%CI)         | P       | 界值      | 灵敏度   | 特异度   |
|----|-----|--------------------|---------|---------|-------|-------|
| 合计 | BFR | 0.800(0.752–0.875) | < 0.001 | 28.55   | 0.771 | 0.694 |
|    | VFA | 0.894(0.847–0.941) | < 0.001 | 87.10   | 0.850 | 0.833 |
|    | RMR | 0.715(0.639–0.790) | < 0.001 | 1497.50 | 0.511 | 0.861 |
| 男性 | BFR | 0.934(0.895–0.972) | < 0.001 | 26.55   | 0.790 | 0.950 |
|    | VFA | 0.943(0.910–0.976) | < 0.001 | 87.25   | 0.815 | 0.968 |
|    | RMR | 0.782(0.696–0.867) | < 0.001 | 1579.50 | 0.602 | 0.900 |
| 女性 | BFR | 0.893(0.824–0.963) | < 0.001 | 33.85   | 0.876 | 0.812 |
|    | VFA | 0.907(0.850–0.965) | < 0.001 | 117.05  | 0.771 | 0.937 |
|    | RMR | 0.751(0.644–0.859) | 0.001   | 1277.50 | 0.399 | 0.970 |

VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; AUC: 受试者工作特征曲线下面积; 95%CI: 95%置信区间。

表 4 BFR、VFA和RMR预测MAFLD患病风险的Logistic回归分析

|    |     | 未调整                |         | 模型 I               |         | 模型 II              |         |
|----|-----|--------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|
|    |     | OR(95%CI)          | P       | OR(95%CI)          | P       | OR(95%CI)          | P       |
| 合计 | BFR | 1.203(1.133–1.277) | < 0.001 | 1.378(1.261–1.505) | < 0.001 | 1.357(1.214–1.517) | < 0.001 |
|    | VFA | 1.063(1.043–1.082) | < 0.001 | 1.077(1.054–1.101) | < 0.001 | 1.079(1.049–1.111) | < 0.001 |
|    | RMR | 1.004(1.002–1.005) | < 0.001 | 1.008(1.004–1.011) | < 0.001 | 1.009(1.005–1.014) | < 0.001 |
| 男性 | BFR | 1.453(1.279–1.651) | < 0.001 | 1.458(1.282–1.658) | < 0.001 | 1.427(1.209–1.685) | < 0.001 |
|    | VFA | 1.095(1.058–1.132) | < 0.001 | 1.100(1.062–1.140) | < 0.001 | 1.120(1.059–1.185) | < 0.001 |
|    | RMR | 1.006(1.003–1.010) | < 0.001 | 1.007(1.003–1.010) | < 0.001 | 1.010(1.004–1.015) | < 0.001 |
| 女性 | BFR | 1.281(1.143–1.435) | < 0.001 | 1.292(1.148–1.455) | < 0.001 | 1.292(1.106–1.510) | < 0.001 |
|    | VFA | 1.058(1.032–1.086) | < 0.001 | 1.058(1.032–1.086) | < 0.001 | 1.054(1.020–1.088) | < 0.001 |
|    | RMR | 1.010(1.004–1.017) | < 0.001 | 1.011(1.004–1.018) | < 0.001 | 1.010(1.001–1.020) | < 0.001 |

VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; OR: 比值比; 95%CI: 95%置信区间。模型 I: 调整性别和年龄; 模型 II: 调整年龄、性别、FBG、TG和HDL-C。FBG: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

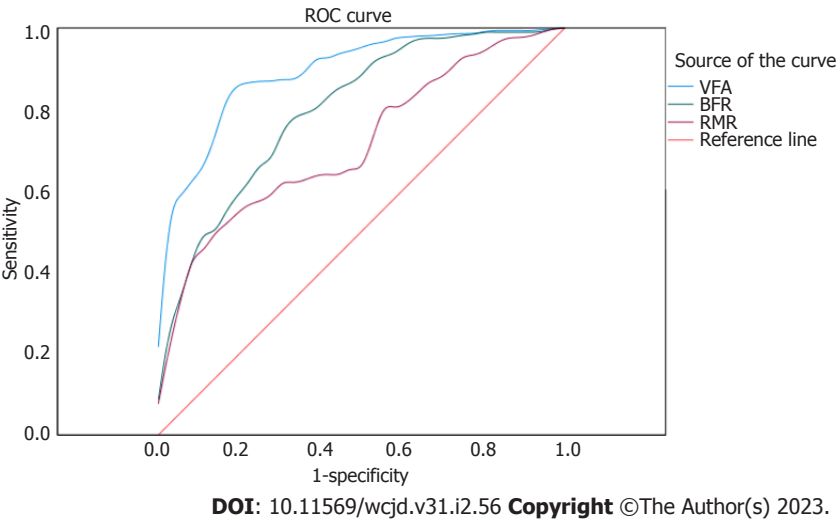


图 1 BFR、VFA及RMR预测MAFLD的ROC曲线。ROC: 受试者工作特征; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病。

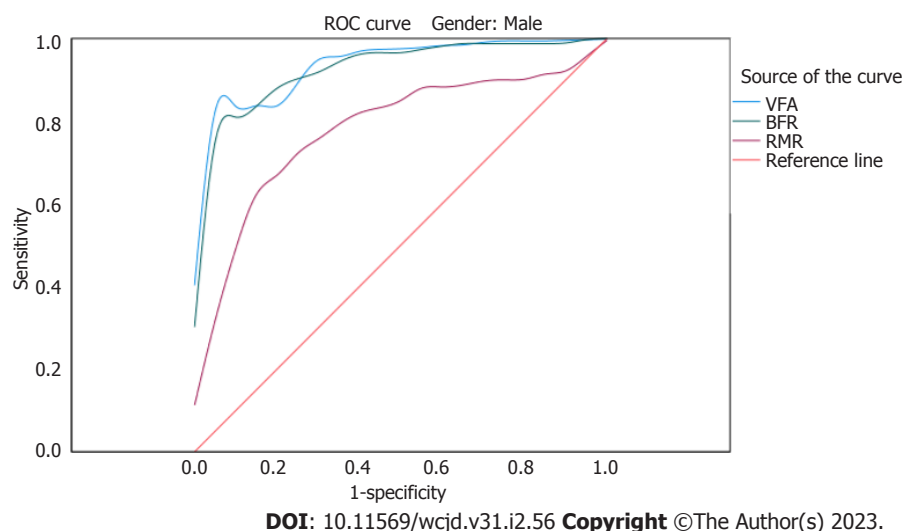


图 2 男性BFR、VFA及RMR预测MAFLD的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病.

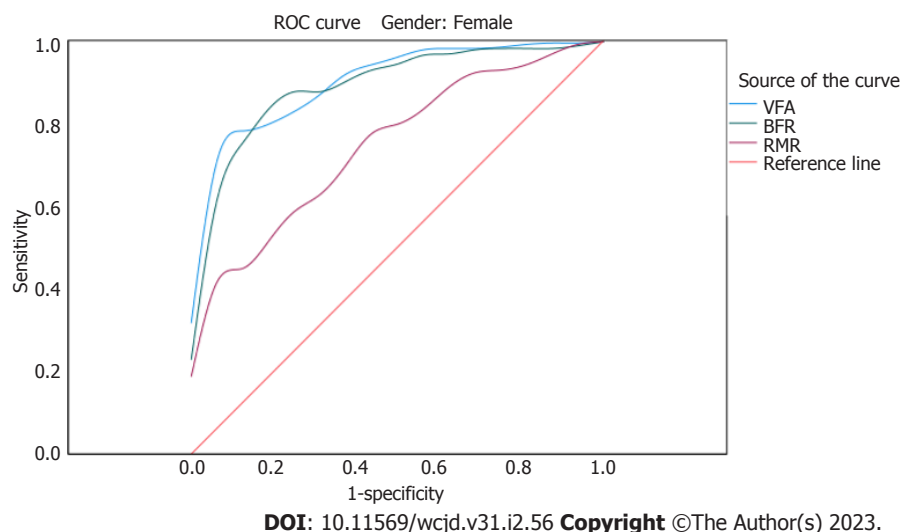


图 3 女性BFR、VFA及RMR预测MAFLD的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病.

体化防治及干预的前提, 目前测量人体成分的方法多种多样, 如人体测量法、计算机断层扫描法、核磁共振法、BIA法、双能X线吸收法、水下称重法、同位素稀释法、空气置换法等<sup>[22]</sup>, 其中BIA法测定结果精确、安全无创、操作方便, 在慢性疾病的监测中广泛应用. 多项研究表明BIA法测定的RMR比较接近间接测热法(indirect calorimetry, IC)所获得的静息代谢能量(resting energy expenditure, REE), 可以作为无法利用代谢车获取REE时的替代测量方法<sup>[17]</sup>, BIA法测量的肌肉含量(包括骨骼肌、四肢肌肉、躯干肌肉)和脂肪含量(包括总脂肪、皮下脂肪、内脏脂肪)与核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)测得的腰大肌表面积和脂肪含量之间分别具有强相关性, 提示BIA可以作为MRI测量

体成分的无辐射替代方法<sup>[23]</sup>, 且BIA法测量指标预测MAFLD的性能优于人体测量指标(如BMI)<sup>[24]</sup>. 本项研究中, 预测MAFLD的AUC: VFA>BFR>0.8>RMR>0.7, 可提示VFA和BFR在预测MAFLD的效果上要优于RMR, 最优的指标(VFA)预测MAFLD的AUC为0.894, 界值为87.10 cm<sup>2</sup>, 该结果高于中国台湾(70.5 cm<sup>2</sup>)的一项研究<sup>[18]</sup>. 在区分性别之后, VFA在男性和女性中预测MAFLD的AUC均>0.9, 提示BIA测量指标VFA可能是一种预测MAFLD的潜在指标. Logistic回归分析显示, 无论是否调整影响因素, 随着VFA的升高, MAFLD的患病风险增加, 即VFA是MAFLD的危险因素之一. 以往的研究也表明内脏脂肪是肝脂肪变性的独立预测因子(OR = 1.031, 95%CI: 1.013-1.048)<sup>[25,26]</sup>, 并与MAFLD的发生发展

密切相关<sup>[27-29]</sup>。

#### 4 结论

综上所述, BIA法测定BFR、VFA和RMR可用于MAFLD的患病风险预测中, 其中VFA是BIA测定法中预测MAFLD的最优指标, 这为无法实现核磁共振、双能X线吸收等测定的情况下提供了一种无创又相对精确的测量和预测方法。

#### 文章亮点

##### 实验背景

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的重新定义更突出了代谢异常在其发生发展过程中的核心地位, 人体成分的组成可反映机体各组代谢情况, 通过生物电阻抗法(bioelectrical impedance analysis, BIA)测定人体成分可为预测MAFLD的患病风险提供新思路。

##### 实验动机

脂肪堆积尤其是内脏脂肪堆积在MAFLD的发生发展过程中起着重要的作用, BIA可快速、无创获取体脂率(body fat ratio, BFR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)及静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)等人体成分相关数据, 分析其与MAFLD之间的关系有助于预测疾病的发生风险。

##### 实验目标

通过BIA测定人体组成成分, 探索BFR、VFA及RMR预测MAFLD的临床应用价值。

##### 实验方法

分别收集MAFLD组和非MAFLD组的人体测量、人体成分分析及实验室检测相关指标, 利用Spearman相关分析、绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及Logistic回归分析等方法探索BFR、VFA和RMR与MAFLD及其相关指标间的关系。

##### 实验结果

BFR、VFA和RMR预测MAFLD的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)分别为0.800(95%CI: 0.752-0.875)、0.894(95%CI: 0.847-0.941)和0.715(95%CI: 0.639-0.790), 其中VFA为最优指标, 其界值为87.10 cm<sup>2</sup>, 男性和女性VFA预测MAFLD的AUC分别为0.943(95%CI: 0.910-0.976)和0.907(95%CI: 0.850-0.965), 其界值分别为87.25 cm<sup>2</sup>和117.05 cm<sup>2</sup>。

#### 实验结论

BIA法测定BFR、VFA和RMR可用于MAFLD的患病风险预测中, 其中VFA是BIA测定法中预测MAFLD的最优指标, 可作为一种无创又相对精确的测量和预测方法。

#### 展望前景

BIA法测定人体成分快捷、无创且相对精确, 在MAFLD的预测中具有较好的应用价值, 今后也可广泛应用于其他代谢相关疾病中。

#### 5 参考文献

- 1 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Met-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
- 2 Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, Jia J, Tian Q, Aggarwal R, Muljono DH, Omata M, Ooka Y, Han KH, Lee HW, Jafri W, Butt AS, Chong CH, Lim SG, Pwu RF, Chen DS. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 167-228 [PMID: 31852635 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30342-5]
- 3 Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shih G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratzliff V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209 [PMID: 32278004 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039]
- 4 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介. *临床肝胆病杂志* 2020; 36: 1224-1227 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.007]
- 5 Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, Wu Y, Wang X, Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int* 2020; 40: 2082-2089 [PMID: 32478487 DOI: 10.1111/liv.14548]
- 6 Cai J, Lin C, Lai S, Liu Y, Liang M, Qin Y, Liang X, Tan A, Gao Y, Lu Z, Wu C, Huang S, Yang X, Zhang H, Kuang J, Mo Z. Waist-to-height ratio, an optimal anthropometric indicator for metabolic dysfunction associated fatty liver disease in the Western Chinese male population. *Lipids Health Dis* 2021; 20: 145 [PMID: 34706716 DOI: 10.1186/s12944-021-01568-9]
- 7 Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, Ishibashi E, Kitajima Y, Isoda H, Horie H, Tashiro T, Iwamoto E, Takahashi H, Kuwashiro T, Soejima S, Kawaguchi Y, Oda Y, Emura S, Iwakiri R, Ozaki I, Eguchi T, Ono N, Anzai K, Fujimoto K, Koizumi S. The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46 Suppl 1: 70-78 [PMID: 21042922 DOI: 10.1007/s00535-010-0340-3]
- 8 Margariti A, Kontogianni MD, Tileli N, Georgoulis M, Deutsch M, Zafeiropoulou R, Tiniakos D, Manios Y, Pectasides D, Papatheodoridis GV. Increased abdominal fat levels measured by bioelectrical impedance are associated with histological lesions of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 907-913 [PMID: 26011231 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000381]

- 9 Jung CH, Rhee EJ, Kwon H, Chang Y, Ryu S, Lee WY. Visceral-to-Subcutaneous Abdominal Fat Ratio Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020; 35: 165-176 [PMID: 32207277 DOI: 10.3803/EnM.2020.35.1.165]
- 10 Hernández-Conde M, Llop E, Carrillo CF, Tormo B, Abad J, Rodríguez L, Perelló C, Gomez ML, Martínez-Porras JL, Puga NF, Trapero-Marugan M, Fraga E, Aracil CF, Panero JLC. Estimation of visceral fat is useful for the diagnosis of significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 6658-6668 [PMID: 33268953 DOI: 10.3748/wjg.v26.i42.6658]
- 11 Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, Fan J, Goh KL, Hamaguchi M, Hashimoto E, Kim SU, Lesmana LA, Lin YC, Liu CJ, Ni YH, Sollano J, Wong SK, Wong GL, Chan HL, Farrell G. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 70-85 [PMID: 28670712 DOI: 10.1111/jgh.13857]
- 12 Chen YL, Li H, Li S, Xu Z, Tian S, Wu J, Liang XY, Li X, Liu ZL, Xiao J, Wei JY, Ma CY, Wu KN, Ran L, Kong LQ. Prevalence of and risk factors for metabolic associated fatty liver disease in an urban population in China: a cross-sectional comparative study. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 212 [PMID: 33971822 DOI: 10.1186/s12876-021-01782-w]
- 13 Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, Abdelmalek MF, Suzuki A. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology* 2019; 70: 1457-1469 [PMID: 30924946 DOI: 10.1002/hep.30626]
- 14 McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Paterson K, Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 40-44 [PMID: 16817817 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x]
- 15 Nachit M, Lanthier N, Rodriguez J, Neyrinck AM, Cani PD, Bindels LB, Hiel S, Pachikian BD, Trefois P, Thissen JP, Delzenne NM. A dynamic association between myosteatosis and liver stiffness: Results from a prospective interventional study in obese patients. *JHEP Rep* 2021; 3: 100323 [PMID: 34355155 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100323]
- 16 Nachit M, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, Verrijken A, Driessen A, Horsmans Y, Francque S, Leclercq IA. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. *J Hepatol* 2021; 75: 292-301 [PMID: 33865909 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.02.037]
- 17 Oliveira A, Fernandes SA, Carteri RB, Tovo CV. EVALUATION OF REST ENERGY EXPENDITURE IN PATIENTS WITH NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *Arq Gastroenterol* 2021; 58: 157-163 [PMID: 34190778 DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-27]
- 18 Ko YH, Wong TC, Hsu YY, Kuo KL, Yang SH. The Correlation Between Body Fat, Visceral Fat, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2017; 15: 304-311 [PMID: 28481662 DOI: 10.1089/met.2017.0001]
- 19 Sogabe M, Okahisa T, Tsujigami K, Fukuno H, Hibino S, Yamanoi A. Visceral fat predominance is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Japanese women with metabolic syndrome. *Hepatol Res* 2014; 44: 515-522 [PMID: 23617326 DOI: 10.1111/hepr.12146]
- 20 Mizuno N, Seko Y, Kataoka S, Okuda K, Furuta M, Takemura M, Taketani H, Hara T, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Itoh Y. Increase in the skeletal muscle mass to body fat mass ratio predicts the decline in transaminase in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2019; 54: 160-170 [PMID: 29948305 DOI: 10.1007/s00535-018-1485-8]
- 21 Ciardullo S, Oltolini A, Cannistraci R, Muraca E, Perseghin G. Sex-related association of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis with body fat distribution in the general US population. *Am J Clin Nutr* 2022; 115: 1528-1534 [PMID: 35244676 DOI: 10.1093/ajcn/nqac059]
- 22 杨猛, 朱长真, 于健春, 康维明. 人体成分测量方法及其临床应用. *中华临床营养杂志* 2015; 23: 125-130 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1674-635X.2015.02.012]
- 23 Orkin S, Yodoshi T, Romantic E, Hitchcock K, Arce-Clachar AC, Bramlage K, Sun Q, Fei L, Xanthakos SA, Trout AT, Mouzaki M. Body composition measured by bioelectrical impedance analysis is a viable alternative to magnetic resonance imaging in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022; 46: 378-384 [PMID: 33811369 DOI: 10.1002/jpen.2113]
- 24 Lee LW, Yen JB, Lu HK, Liao YS. Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Anthropometric Indices and Bioelectrical Impedance Analysis in Children. *Child Obes* 2021; 17: 551-558 [PMID: 34265208 DOI: 10.1089/chi.2021.0054]
- 25 Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, Senda M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol* 2007; 42: 897-903 [PMID: 18008034 DOI: 10.1007/s00535-007-2107-z]
- 26 Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, Pereira RM, Caparbo VF, Ravacci GR, Damiani L, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol* 2017; 9: 401-408 [PMID: 28321276 DOI: 10.4254/wjh.v9.i7.401]
- 27 Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Kim CY. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 132-8.e4 [PMID: 26226099 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.024]
- 28 Radmard AR, Rahmanian MS, Abrishami A, Yoonessi A, Kooraki S, Dadgostar M, Hashemi Taheri AP, Gerami Seresht M, Poustchi H, Jafari E, Malekzadeh R, Merat S. Assessment of Abdominal Fat Distribution in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Magnetic Resonance Imaging: a Population-based Study. *Arch Iran Med* 2016; 19: 693-699 [PMID: 27743433]
- 29 Hanna DJ, Jamieson ST, Lee CS, Pluskota CA, Bressler NJ, Benotti PN, Khurana S, Rolston DDK, Still CD. "Bioelectrical impedance analysis in managing sarcopenic obesity in NAFLD". *Obes Sci Pract* 2021; 7: 629-645 [PMID: 34631140 DOI: 10.1002/osp4.509]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 可自行调节挂线在高位复杂性肛瘘中的临床应用

沈军权, 徐焕军, 周海涛

沈军权, 徐焕军, 周海涛, 余姚市人民医院肛肠外科 浙江省余姚市 315400

沈军权, 主治医师, 主要从事肛周常见疾病、结直肠肿瘤等相关疾病研究。

**基金项目:** 宁波市医学科技计划项目, No. 2019Y61; 余姚市科技计划项目, No. 2020YYB01.

**作者贡献分布:** 此课题由沈军权设计完成; 研究过程由沈军权与徐焕军操作完成; 数据分析由周海涛完成; 本论文写作由沈军权完成。

**通讯作者:** 沈军权, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东路800号, 余姚市人民医院肛肠外科. shenjunquan@163.com

收稿日期: 2022-10-14

修回日期: 2022-11-20

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-28

## Clinical application of self-adjustable seton in high complex anal fistula

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu, Hai-Tao Zhou

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu, Hai-Tao Zhou, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Ningbo Medical Science and Technology Plan Project, No. 2019Y61; Yuyao Science and Technology Plan Project, No. 2020YYB01.

**Corresponding author:** Jun-Quan Shen, Attending Physician, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, No. 800 Chengdong Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. shenjunquan@163.com

Received: 2022-10-14

Revised: 2022-11-20

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-28

## Abstract

### BACKGROUND

Cutting seton is still one of the main methods for the

treatment of high complex anal fistula at present. During the treatment, the thread should be tightened many times until it falls off. The traditional thread tightening method is not only complicated in operation and painful for patients, but also requires specialized equipment and doctors to operate, which is very inconvenient. The above problems can be solved by self-adjusting seton.

### AIM

To explore the clinical feasibility of self-adjustable seton in the treatment of high complex anal fistula.

### METHODS

Sixty-one patients with anal fistula who met the inclusion criteria at the Department of Anorectal Surgery of Yuyao People's Hospital from July 2019 to June 2022 were selected and randomly divided into an experimental group ( $n = 29$ ) with self-adjustable seton and a control group ( $n = 32$ ) with traditional cutting seton (tightening the seton by stages). There was no significant difference between the two groups in terms of age, gender, body mass index, educational level, or the nature of disease ( $P > 0.05$ ). The main pipe of the anal fistula was all treated with cutting and seton, but the postoperative tightening methods were different: A self-adjustable seton was used in the experimental group, while a traditional cutting seton in the control group. Tightening-falling off time, total tightening times, outpatient tightening times, the degree of tightening-related pain, wound healing time, and efficacy were compared between the two groups.

### RESULTS

One patient in the experimental group and two in the control group were intraoperatively treated with drainage and seton, which was removed after surgery. There was no significant difference between the experimental group and the control group in terms of the time of thread tightening off, total thread tightening times, wound healing time, or efficacy ( $P > 0.05$ ). Outpatient tightening times were less, and the average degree of tightening-related pain was lower

in the experimental group than in the control group ( $P < 0.001$ ).

## CONCLUSION

Self-adjustable seton can achieve the effect of traditional cutting seton in tightening-falling off time, wound healing time, and efficacy. However, it is more convenient than traditional seton tightening, and can be adjusted at home to reduce outpatient tightening times, with less cutting pain and lower medical costs. Therefore, it is a relatively suitable tightening method at present and can be popularized and applied in the medical service community and other grass-roots hospitals as a suitable technology in the future.

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

**Key Words:** Anal fistula; High complex anal fistula; Cutting seton; Self-adjustable seton; Tightening; Pain

**Citation:** Shen JQ, Xu HJ, Zhou HT. Clinical application of self-adjustable seton in high complex anal fistula. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(2): 66-72

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/66.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.66>

## 摘要

### 背景

切割挂线仍是目前治疗高位复杂性肛瘘的主要方法之一,在其治疗过程中需多次紧线直至脱落。传统的紧线方式不但操作过程复杂、患者痛苦,且需要专科器械及专科医师操作,非常不便。可自行调节挂线可解决上述问题。

### 目的

探讨可自行调节挂线在治疗高位复杂性肛瘘的临床可行性。

### 方法

选取余姚市人民医院肛肠外科2019-07/2022-06符合入组条件的61例肛瘘患者,随机分为可自行调节挂线的试验组(29例)和传统切割挂线(分次紧线)的对照组(32例)。两组患者年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、文化程度、疾病性质等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。在治疗方式上均对肛瘘主管进行切割挂线,但术后紧线方式不同:试验组行可自行调节挂线,对照组行传统的切割挂线。比较两组紧线脱落时间、总紧线次数、门诊紧线次数、紧线疼痛程度、创面愈合时间及疗效方面差异。

### 结果

试验组1例,对照组2例,在手术过程中实行了引流挂线,术后予以剔除。试验组与对照组在紧线脱落时间、总紧线次数、创面愈合时间、疗效等方面差异

无统计学意义;在门诊紧线次数试验组要少于对照组,在平均紧线疼痛程度试验组要低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。

## 结论

可自行调节挂线在紧线脱落时间、创面愈合时间及疗效可达到传统切割挂线的效果,但其操作的便捷性优于传统紧线,可以在家完成紧线调节,减少门诊紧线次数,且切割疼痛程度更轻,医疗费用更低,是目前比较适宜的紧线方式,今后可作为一种适宜技术在医共体内、其他基层医院推广及应用。

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

**关键词:** 肛瘘; 高位复杂性肛瘘; 切割挂线; 可自行调节挂线; 紧线; 疼痛

**核心提要:** 本研究发现可自行调节挂线在治疗高位复杂性肛瘘的过程中,紧线操作不但简便、疼痛程度轻、医疗费用低,而且可以达到传统切割挂线的治疗效果,值得临床推广。

**文献来源:** 沈军权, 徐焕军, 周海涛. 可自行调节挂线在高位复杂性肛瘘中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2023; 31(2): 66-72

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/66.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.66>

## 0 引言

高位肛瘘的瘘管穿过肛门外括约肌1/2以上或穿过肛提肌<sup>[1]</sup>,属于复杂性肛瘘<sup>[2]</sup>。高位复杂性肛瘘因其瘘管走行的复杂性与个体化差异,尚未形成统一的治疗标准,但切割挂线术仍是其治疗的重要外科手段之一<sup>[3]</sup>。切割挂线术原理是利用橡皮筋对所结扎的括约肌进行慢性切割,同时可对深部的坏死物质进行有效引流,并利用其对周围造成的异物炎性反应可防止括约肌回缩及分开,从而完成对瘘管的切开,避免肛门失禁<sup>[4]</sup>。理论上挂线造成的炎症反应需要几天或几周的时间,挂线脱落时间不能太快,否则增加术后失禁的风险。因此切割挂线时间较长,且需分次紧线。然而传统紧线方式存在操作过程繁琐、病人痛苦、紧线的张力程度存在一定的主观性、紧线过紧重调容易损伤挂线等问题。我科结合上述问题,对传统的紧线方式进行了改良,设计了可自行调节肛瘘挂线,进行了临床试验,取得了一定的效果。现报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 入选标准:** (1)年龄在18岁-75岁,且患者签署知情同意书; (2)患者术前经磁共振检查符合高位复杂性肛瘘<sup>[5]</sup>。

1.1.2 排除标准: (1)处于妊娠期或哺乳期; (2)复发性肛瘘; (3)合并有直肠肿瘤; (4)有严重的急慢性疾病不能耐受手术; (5)结核、艾滋、炎症性肠病等特异性感染导致的肛瘘; (6)急性发作期肛瘘; (7)无法自评者; (8)拒绝签署知情同意书者。

1.1.3 剔除标准: 违背研究方案或依从性差者。

1.1.4 一般资料: 选取余姚市人民医院肛肠外科2019-07/2022-06符合入组条件的61例肛瘘患者, 按随机数字表法分为可自行调节挂线的试验组(29例)和传统切割挂线的对照组(32例)。在手术过程中, 试验组1例、对照组2例, 根据术中病情实行了引流挂线, 术后予以剔除。试验组男性23例, 女性5例; 年龄18岁-75岁, 平均42.4岁 $\pm$ 13.1岁; 无合并症的肛瘘13例, 合并肛周脓肿的14例, 合并糖尿病的1例。对照组男25例, 女5例; 年龄19岁-75岁, 平均40.8岁 $\pm$ 14.6岁; 无合并症的肛瘘患者16例, 合并有肛周脓肿12例, 同时合并糖尿病及脓肿的2例。两组患者术前磁共振提示肛瘘主瘘管均为高位经括约肌肛瘘。患者年龄、性别、身体质量指数、文化程度、病情等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性(见表1)。本研究获得医院伦理委员会批准, 符合伦理学要求, 并且所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法 试验组及对照组治疗方法相同: 均对肛瘘主管采用切割挂线治疗, 首先一定要切开内外口之间的皮肤和肛管黏膜, 然后再穿过挂线。肛瘘合并有脓肿的, 在术后一周左右延期紧线; 无合并脓肿的, 术中紧线。挂线采用7号橡胶外科手套的橡皮筋。两组紧线方式不同。

对照组: 适当拉紧穿过的挂线, 使其产生的张力以患者能相应承受的疼痛范围为宜, 紧贴外括约肌远端用血管钳夹持, 在血管钳近端用2号丝线打结固定。后期门诊紧线重复以上操作, 具体见图1。

试验组: 当挂线引入主瘘管后, 将挂线无张力收紧, 用2号丝线打结固定。接着每隔0.5 cm打一个结, 打6个结。将挂线尾端穿过制备的3 cm长的硅胶管, 一边向括约肌近端推送硅胶管, 一边向远端拉紧挂线, 使其产生的张力以患者能相应承受的疼痛范围为宜, 在硅胶管远端用别针固定挂线(也可用锁扣固定)。后期门诊紧线, 只需松开别针或锁扣, 重复上面操作即可, 每次紧线1-2个刻度(线结), 使其保持适当的张力, 具体见图2。

### 1.3 术后观察指标

1.3.1 一般指标: 紧线后疼痛程度、门诊紧线次数、紧线脱落时间和创面愈合时间。紧线疼痛程度采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)<sup>[6]</sup>: 无痛: 0分; 轻度疼痛: 3分以下, 能忍受; 中度疼痛: 4分-6分, 疼痛明显, 仍可忍受, 可能需要止痛药物; 重度疼痛: 7分-10分, 患者疼痛感觉强烈、难忍, 无法入睡, 需止痛药物进行治疗。

1.3.2 临床疗效评价: 肛瘘术后3 mo内, 近期疗效评价<sup>[7]</sup>: (1)治愈: 手术创面愈合, 肛周肿痛、流脓、潮湿、瘙痒等临床症状消失; (2)显效: 手术创面愈合, 肛周肿痛、流脓症状消失, 但肛周潮湿及瘙痒等仍偶有发生; (3)有效: 手术创面未完全愈合, 但肛周肿痛、流脓、潮湿、瘙痒症状明显改善; (4)无效: 手术创面未愈合, 上述临床症状未改善。远期疗效评价: 随访3 mo-6 mo以上, 无手术原位复发视为痊愈。

**统计学处理** 采用SPSS 20.0软件分析, 两组间计数资料采用百分比(%)表示, 非等级资料组间率比较采用卡方检验; 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示(mean $\pm$ SD), 组间均数比较采用独立样本 $t$ 检验; 秩和检验采用Mann-Whitney  $U$ 检验; 比较各指标差异按 $\alpha = 0.05$ 标准,  $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较 与对照组相比, 在性别、年龄、文化程度及体重指数、疾病等方面差异无统计学意义。见表1。

2.2 两组患者的相关临床观察指标比较 与对照组相比, 在紧线次数、紧线脱落时间、创面愈合方面差异无统计学意义; 门诊紧线次数明显少于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表2。

2.3 两组患者紧线疼痛观察指标比较 与对照组相比, 在每人平均紧线次数差异无统计学意义( $P = 0.353$ ); 但每次紧线平均疼痛程度轻于对照组, 差异有统计学意义。见表3。

2.4 两组患者临床疗效比较 与对照组相比, 在肛瘘治疗总体有效率方面差异无统计学意义( $P = 0.587$ )。见表4。

## 3 讨论

高位复杂性肛瘘一直是临床医生面临的治疗难点。肛瘘的治疗术式主要分为括约肌切断术式及括约肌保留术式。近年来, 随着新材料、新技术的出现, 及患者对生活质量的提高, 临床医生对肛门功能的保护越来越重视, 各种“括约肌保留技术”的开展成为复杂性肛瘘治疗的新热点。从最早提出的经肛门直肌瓣推移术、纤维蛋白胶封堵术, 到近几年应用于复杂性肛瘘治疗的肛瘘栓栓塞术、括约肌间瘘管结扎术、肛瘘镜辅助治疗、瘘管激光闭合术等, 都是“括约肌保留技术”在临床的具体实践<sup>[8-11]</sup>。但到目前为止, “括约肌保留技术”的应用仍存在局限性, 挂线术仍是目前治疗高位及复杂性肛瘘的重要外科手段之一。

挂线治疗根据挂线的目的主要分为切割挂线及引流挂线。在高位复杂性肛瘘治疗中, 主要应用以橡皮筋

表 1 两组患者的基线资料比较

| 组别         | 例数 | 年龄<br>(岁, mean ± SD) | 性别    |        | 体重指数       |    | 文化程度 |       |    |          | 高位复杂性肛瘘(合并症) |       |     |            |
|------------|----|----------------------|-------|--------|------------|----|------|-------|----|----------|--------------|-------|-----|------------|
|            |    |                      | 男     | 女      | BMI        | 文盲 | 小学   | 初中    | 高中 | 大专<br>以上 | 无            | 脓肿    | 糖尿病 | 脓肿及<br>糖尿病 |
| 试验组        | 28 | 42.4 ± 13.1          | 23    | 5      | 25.8 ± 4.7 | 0  | 5    | 9     | 5  | 9        | 13           | 14    | 1   | 0          |
| 对照组        | 30 | 40.8 ± 14.6          | 25    | 5      | 25.8 ± 3.8 | 1  | 5    | 8     | 7  | 9        | 16           | 12    | 0   | 2          |
| $t/\chi^2$ |    | 0.436                | 0.014 | -0.018 |            |    |      | 4.013 |    |          |              | 3.399 |     |            |
| $P$        |    | 0.665                | 0.905 | 0.986  |            |    |      | 0.778 |    |          |              | 0.334 |     |            |

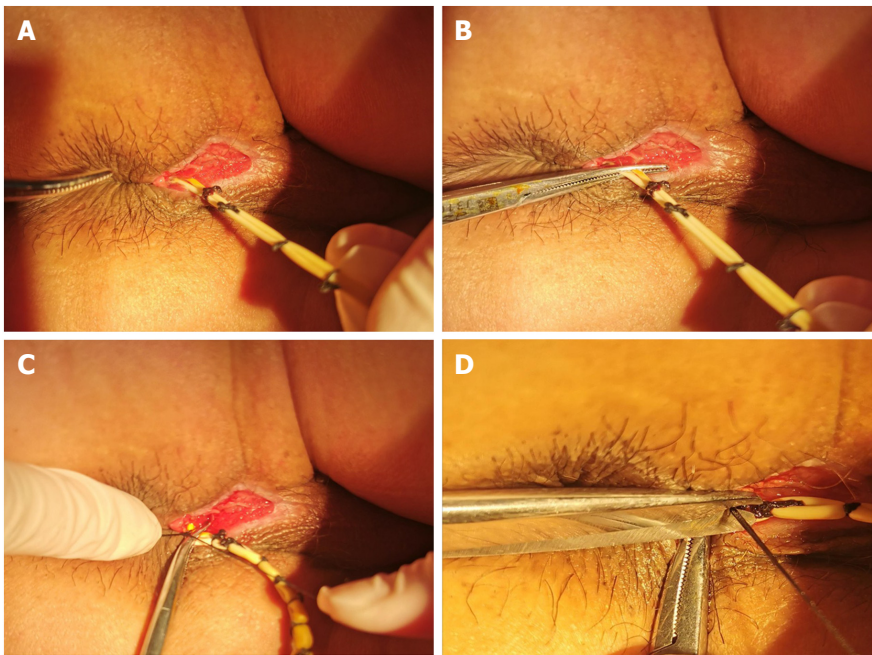
BMI: 身体质量指数.

表 2 两组患者的临床观察指标

| 组别  | 紧线次数(mean ± SD, $n$ ) | 紧线脱落时间(mean ± SD, d) | 门诊紧线次数(mean ± SD, $n$ ) | 创面愈合时间(mean ± SD, d) |
|-----|-----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| 试验组 | 3.1 ± 1.0             | 13.2 ± 3.7           | 1.5 ± 0.6               | 38.1 ± 6.2           |
| 对照组 | 3.3 ± 0.8             | 12.3 ± 4.0           | 2.9 ± 0.8               | 36.9 ± 5.8           |
| $t$ | -0.936                | 0.906                | -7.018                  | 0.766                |
| $P$ | 0.353                 | 0.369                | <0.001                  | 0.447                |

表 3 两组患者紧线疼痛观察指标

| 组别  | 病例数 | 累计紧线次数/人  | 疼痛总分/人(紧线期间累计) | 紧线疼痛分/次(mean ± SD, 分) |
|-----|-----|-----------|----------------|-----------------------|
| 试验组 | 28  | 3.1 ± 1.0 | 5.8 ± 2.5      | 1.9 ± 0.6             |
| 对照组 | 30  | 3.3 ± 0.8 | 14.5 ± 4.6     | 4.3 ± 0.5             |
| $t$ |     | -0.936    | -8.944         | -15.869               |
| $P$ |     | 0.353     | <0.001         | <0.001                |

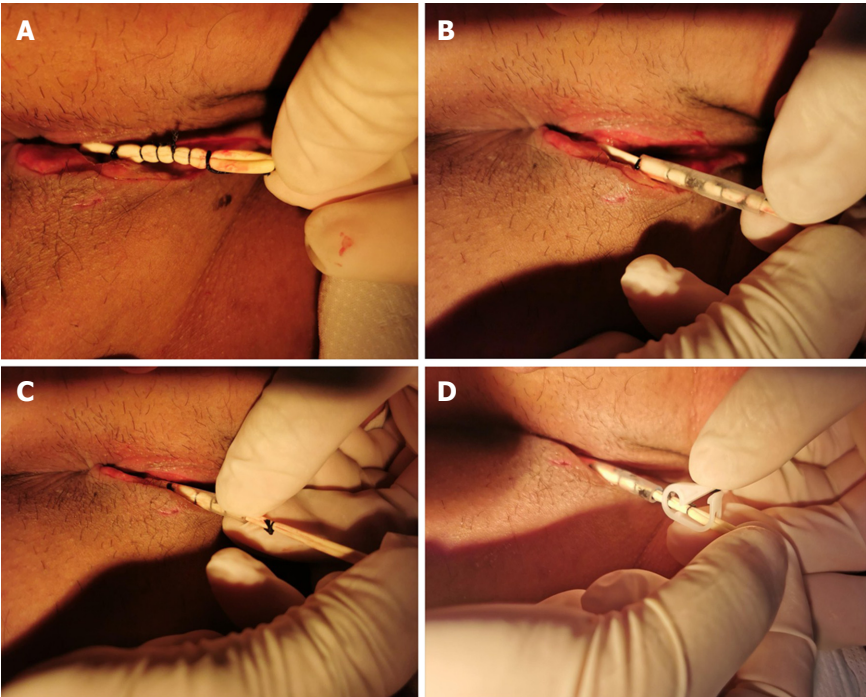


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.66 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 传统切割挂线操作示意图. A: 向外提拉橡皮筋; B: 血管钳在括约肌边缘夹持收紧的橡皮筋; C: 在血管钳的近端打结; D: 剪线.

表 4 两组临床疗效比较[n%]

| 组别       | 病例数 | 治愈 | 显效 | 有效     | 无效 | 总有效率  |
|----------|-----|----|----|--------|----|-------|
| 试验组      | 28  | 25 | 1  | 1      | 1  | 96.4% |
| 对照组      | 30  | 28 | 1  | 0      | 1  | 96.7% |
| <i>z</i> |     |    |    | -0.543 |    |       |
| <i>P</i> |     |    |    | 0.587  |    |       |



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.66 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 可调节挂线紧线示意图. A: 用2号丝线在挂线每隔0.5 cm打一个结, 打6个结; B: 尾端穿过制备的3 cm长的硅胶管; C: 向括约肌近端推送硅胶管, 同时向远端拉紧挂线; D: 在硅胶管远端用锁扣固定挂线(也可用别针固定).

切割挂线为主. 切割挂线原理就好比一根电线切割冰块. 当冰块被电线切开后, 切开部分会重新结冰逐渐融合在一起. 同样在括约肌组织中, 挂线会引起组织产生炎症反应, 造成括约肌与周围组织的粘连, 这样肌肉在逐渐被切开过程中, 不会造成断端肌肉回缩, 造成肛门失禁. 一般产生炎性粘连理论上需要1周至数周时间, 因此切割挂线病程长, 且后期需多次紧线. 每次紧线时需往外过度提拉橡皮筋, 患者会非常疼痛, 且需无菌血管钳固定打结, 增加医疗耗材支出. 同时越到后期, 紧线在括约肌组织中勒的越深, 打结越困难, 病人越痛苦; 特别是紧线时, 突然紧线脱落, 患者肛门的血液及粪液容易溅到医生身上, 造成污染及传染. 如紧线过紧, 离院后患者疼痛加剧, 无法自行调节放松, 需返院调节. 不但挂号就医困难, 而且医生需剪断线结重新调节, 存在剪断或损伤橡皮筋的可能, 导致手术失败. 基于此, 我们对传统挂线紧线方式进行了改良.

通过本课题对可自行调节挂线与传统切割挂线对

比研究发现: 可自行调节挂线紧线平均疼痛程度较传统紧线轻 $[(1.9 \pm 0.6) \text{分} \text{ vs } (4.3 \pm 0.5) \text{分}, P < 0.001]$ . 分析原因可能是试验组紧线时硅胶管是逐渐推进的, 无需为打结导致过度牵拉橡皮筋; 同时可自行调节挂线上的线结是按一定刻度预先打好的, 每次紧线时有一定客观参照依据, 不像传统紧线, 具有一定的主观性. 同时研究发现, 紧线期间, 试验组门诊紧线次数要少于传统挂线, 差异有统计学意义 $[(1.5 \pm 0.6) \text{次} \text{ vs } (2.9 \pm 0.8) \text{次}, P < 0.001]$ . 原因是传统切割挂线紧线, 首先需要相应手术器械(血管钳、慕丝线), 其次有一定的操作技术及难度, 故患者每次紧线必须上门诊调节. 可自行调节挂线无需相应手术器械, 且操作简单(见图2), 经简单指导后, 患者就可在家中按期自行调节; 如紧线过紧导致剧烈疼痛, 还可自行调节放松, 因此减少了门诊紧线次数. 最后我们将可自行调节挂线与传统挂线在紧线脱落时间、紧线次数及创面愈合时间、治愈有效率进行对比, 发现差异无统计学意义; 且试验组治愈率(96.4%)与林宏城等<sup>[12]</sup>切割挂线

治疗复杂性高位肛瘘的治愈率96.2%接近, 说明可自行调节挂线不但可以取得像传统挂线一样的治疗效果, 还减轻了患者紧线的痛苦、节省了患者就诊费用、节约了门诊资源, 而且在疫情期间, 减少就医次数, 可在一定程度上减轻疫情传播, 值得临床推广。但同时仍需注意可自行调节挂线本质上仍是切割挂线, 对括约肌存在一定的损伤。随着微创化治疗理念的兴起, 保留括约肌术式正逐渐成为治疗复杂性肛瘘的主流术式<sup>[13]</sup>。特别是改良Parks松挂线+经肛括约肌间切开术(transanal opening of intersphincteric space, TROPIS)治疗高位经括约肌型肛瘘, 胡启炳等<sup>[14]</sup>报道有效率达97.1%, 较切开挂线术疼痛更轻、出血更少、对肛门功能影响更小。可调节自行挂线与其对比是否有优势还需临床进一步研究。其次可自行调节挂线还存在一些缺陷: 如增加了患者肛周异物感, 就坐时容易被硅胶管戳到创面产生疼痛, 需要日后进行改进; 挂线在硅胶管远端用别针(或回形针)固定, 容易被粪液腐蚀生锈, 产生感染, 建议改用塑料锁扣固定。

#### 4 结论

综上所述, 可自行调节挂线可依据刻度精细调节, 且操作简单, 在家可以根据疼痛的严重程度在保证有效治疗的条件下进行微调, 达到减轻疼痛的作用; 同时在紧线脱落时间、创面愈合时间及疗效可达到传统切割挂线的效果, 是目前比较适宜的紧线方式。但近来“改良Parks松挂线+TROPIS”的保留括约肌的术式治疗高位经括约肌型肛瘘, 取得了较好的疗效, 可自行调节挂线与其对比是否有优势还有待进一步探究。

#### 文章亮点

##### 实验背景

切割挂线是高位复杂性肛瘘治疗的重要外科手段之一, 其治疗过程中需多次紧线以保证持续切割。传统的紧线过程存在操作复杂、患者痛苦、无法自主微调等缺点, 目前国内外缺乏对紧线操作的改良研究。

##### 实验动机

可自行调节挂线具有操作简便、紧线张力可自主微调、患者疼痛感受相对较轻等优点, 但是否具有传统紧线的临床效果尚未阐明。

##### 实验目标

通过与传统的切割挂线比较, 探讨可自行调节挂线在治疗高位复杂性肛瘘的疗效及优势, 为肛瘘的紧线方式提供新方向。

#### 实验方法

本研究通过前瞻性单中心随机单盲对照临床研究, 分析可自行调节挂线与传统的切割挂线治疗高位复杂性肛瘘, 在紧线脱落时间、总紧线次数、门诊紧线次数、紧线后平均疼痛程度、创面愈合时间、近期与远期疗效方面进行比较。

#### 实验结果

研究显示可自行调节挂线在肛瘘治疗中, 门诊紧线次数、平均紧线疼痛程度要低于对照组; 在紧线脱落时间、总紧线次数、创面愈合时间、疗效等方面与传统切割挂线差异无统计学意义。

#### 实验结论

可自行调节挂线不但具有传统切割挂线相似的治疗效果, 而且具有紧线操作简便、精准, 可减少门诊紧线次数, 减轻紧线过程中患者疼痛感的作用, 值得临床推广。

#### 展望前景

本研究属于单中心研究, 且样本量相对较小, 将来可进一步扩大样本量, 并开展多中心临床研究; 同时可自行调节挂线本质上仍是切割挂线, 缺少与保留括约肌术式的对比研究, 需进一步完善, 以便更加全面的评价其应用价值。最后可自行调节挂线还存在一些缺陷: 如增加了患者肛周异物感, 就坐时容易被硅胶管戳到创面产生疼痛, 需要日后在材料及外形上进一步改良。

#### 5 参考文献

- 曹文广, 肖成. 高位肛瘘分次紧线术20例临床研究. 武警后勤学院学报(医学版) 2013; 4: 304-305 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3720.2013.04.020]
- 中国医师协会肛肠医师分会临床指南工作委员会. 肛瘘诊治中国专家共识(2020版). 中华胃肠外科杂志 2020; 12: 1123-1130 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200925-00537]
- 曾宪东, 张勇. 肛瘘的外科治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 12: 1164-1166 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.12.002]
- 朱争艳. 主管切开挂线支管对口引流术对高位复杂肛瘘的疗效. 中国现代普通外科进展 2020; 5: 388-390 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.05.013]
- 汪挺, 兰平. 2006中国结直肠肛门外科学术会议纪要. 中华胃肠外科杂志 2007; 1: 89-90
- 凌艳霞, 孙留生. 改进的切除缝合术治疗肛瘘效果观察. 现代医药卫生 2017; 17: 2663-2665 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.17.030]
- Park DI, Kim HJ, Park JH, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Ryu SH, Sung IK. Factors affecting abdominal pain during colonoscopy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 695-699 [PMID: 17625440 DOI: 10.1097/01.meg.0000219097.32811.24]
- Champagne BJ, O'Connor LM, Ferguson M, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long-term follow-up. Dis Colon Rectum 2006; 49: 1817-1821 [PMID: 17082891 DOI: 10.1007/

- s10350-006-0755-3]
- 9 Rojanasakul A. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctol* 2009; 13: 237-240 [PMID: 19636496 DOI: 10.1007/s10151-009-0522-2]
- 10 Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol* 2011; 15: 417-422 [PMID: 22002535 DOI: 10.1007/s10151-011-0769-2]
- 11 Giamundo P, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Closure of fistula-in-ano with laser-FiLaC™: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis* 2014; 16: 110-115 [PMID: 24119103 DOI: 10.1111/codi.12440]
- 12 林宏城, 任东林. 挂线疗法治疗难治性肛瘘52例临床分析. *结直肠肛门外科* 2011; 1: 42-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0491.2011.01.017]
- 13 冷冬玲, 张如洁, 孙娟玲, 王燕, 陈光华. 5种治疗复杂性肛瘘的保留括约肌手术方式研究进展. *结直肠肛门外科* 2022; 2: 187-190 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2022.02.022]
- 14 胡启炳, 刘文, 谢丹丹, 庞黎明. TROPIS联合改良Parks虚挂线术治疗高位复杂性肛瘘的临床疗效观察. *结直肠肛门外科* 2021; 1: 49-52 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2021.01.009]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 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)。

## 胆囊神经内分泌癌的影像表现与病理特征分析

赵蕾, 杨青

**赵蕾, 杨青**, 昆明医科大学第二附属医院核医学科 云南省昆明市 650101

赵蕾, 在读硕士, 主要从事核素显像与治疗.

**作者贡献分布:** 此课题由杨青与赵蕾设计; 研究过程由杨青指导; 病例选择、临床资料整理及数据分析由杨青和赵蕾共同完成; 论文写作由赵蕾完成; 杨青审核.

**通讯作者:** 杨青, 主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道474号, 昆明医科大学第二附属医院核医学科. 825086650@qq.com

**收稿日期:** 2022-09-22

**修回日期:** 2022-10-26

**接受日期:** 2022-12-21

**在线出版日期:** 2023-01-28

### Imaging manifestations and pathological features of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder

Lei Zhao, Qing Yang

**Lei Zhao, Qing Yang**, Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

**Corresponding author:** Qing Yang, Chief Physician, Ph.D., Master Supervisor, Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 474 Yunnan Myanmar Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 825086650@qq.com

**Received:** 2022-09-22

**Revised:** 2022-10-26

**Accepted:** 2022-12-21

**Published online:** 2023-01-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder is a rare

clinical condition that is mostly described as case reports in the domestic and foreign literature, and its clinical features and imaging manifestations are rarely summarized.

#### AIM

To explore the imaging and pathological manifestations of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder to improve the understanding of the disease.

#### METHODS

A retrospective analysis was performed on the clinical data as well as imaging and pathological manifestations of eight cases of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder.

#### RESULTS

The patients ranged in age from 35 to 66 years, with a mean age of 55.5 years. There were seven females and one male. The maximum diameter of the tumor was about 0.7 cm-11.6 cm. Computed tomography examination showed soft tissue density in five cases and slightly low density lesion in one. Mild to moderate uneven enhancement was observed, with thickening and enhancement of the gallbladder wall in three cases. Magnetic resonance imaging examination was performed in all eight cases, which revealed slightly long/long T1 and equal/long T2 signals, uneven continuous enhancement, and obvious enhancement in the arterial phase in two cases. There were porta hepatitis and duodenal metastases with abdominal and retroperitoneal lymph node metastases in five cases, liver involvement in two, hilar bile duct compression in four, common bile duct invasion in two, and complication with pancreatic metastasis in one. Immunohistochemical staining showed that all the eight cases were positive for chromogranin and synaptophysin, five positive for cytokeratins and CD56, and four positive for neuron-specific enolase. Six patients had a Ki-67 index > 20% (> 70% in 4 cases), one had a Ki-67 index of 9%, and one had a Ki-67 index of 12%.

## CONCLUSION

The imaging manifestations of gallbladder neuroendocrine carcinoma are irregular soft tissue masses in the base of the gallbladder, accompanied by diffuse thickening of the gallbladder wall and complete mucosal layer. The malignancy of the tumor is high, and metastasis along the lymphatic vessels and blood channels can occur in the early stage. Although the imaging manifestations and pathological features are valuable for early diagnosis and differential diagnosis, the final diagnosis still relies on pathological examination.

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

**Key Words:** Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Pathological diagnosis

**Citation:** Zhao L, Yang Q. Imaging manifestations and pathological features of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(2): 73-79

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/73.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.73>

## 摘要

### 背景

胆囊神经内分泌癌在临床实践中较为罕见, 国内外文献中大多为病例报道, 其临床特点及影像学表现方面的研究总结较少。

### 目的

探讨胆囊神经内分泌癌的影像学及病理表现特点, 提高对该病的认识。

### 方法

回顾性分析经术后病理证实的8例胆囊神经内分泌癌的临床资料、影像与病理表现。

### 结果

年龄35岁-66岁, 平均55.5岁, 女性7例, 男性1例, 肿瘤最大径约0.7 cm-11.6 cm。6例行电子计算机断层扫描检查, 5例病灶呈软组织密度, 1例呈稍低密度灶; 增强呈轻-中度不均匀强化, 3例可见胆囊壁增厚并强化。8例均行磁共振成像检查, 呈稍长/长T1、等/长T2信号, 增强扫描呈不均匀持续性强化, 2例动脉期明显强化。5例有肝门部、十二指肠合并腹腔、腹膜后淋巴结转移; 2例累及肝脏; 4例有肝门区胆管受压; 2例有胆总管受侵; 1例合并胰腺转移。免疫组织化学染色显示8例嗜铬蛋白A(chromogranin, CgA)、突触素(synaptophysin, Syn)均为阳性, 5例细胞角蛋白(cytokeratins, CK)、神经细胞黏附分子(CD56)阳性, 4例神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,

NSE)阳性, 6例Ki-67在(20%)以上, 其中4例Ki-67在(70%)以上, 1例Ki-67(9%), 1例Ki-67(12%)。

## 结论

胆囊神经内分泌癌影像学表现为胆囊底部部的不规则软组织肿块, 伴胆囊壁弥漫性增厚和完整的黏膜层, 肿瘤恶性程度高, 早期即可出现沿线淋巴管、血道转移, 对于早期诊断和鉴别诊断有一定价值, 确诊仍依靠病理学检查。

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

**关键词:** 胆囊神经内分泌癌; 计算机断层摄影术; 磁共振成像; 病理诊断

**核心提要:** 胆囊神经内分泌癌在临床工作中比较罕见, 临床表现无特异性, 肿瘤恶性程度高, 早期即可出现沿线淋巴管、血道转移, 影像学检查对于早期诊断和鉴别诊断有一定价值, 确诊有赖于病理及免疫组织化学检查。

**文献来源:** 赵蕾, 杨青. 胆囊神经内分泌癌的影像表现与病理特征分析. *世界华人消化杂志* 2023; 31(2): 73-79

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/73.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.73>

## 0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)是一组罕见的异质性肿瘤, 起源于弥散性神经内分泌细胞和肽能神经元, 也称嗜银细胞瘤或类癌<sup>[1]</sup>。其中神经内分泌癌(neuroendocrine carcinomas, NEC)可发生于消化道、肺、子宫颈、膀胱、前列腺、胰腺等多个部位, 最常见于胃肠道和呼吸道<sup>[2]</sup>。胆囊NEC更为罕见, 仅占全部胆囊肿瘤的2.1%<sup>[3]</sup>, 该肿瘤具有分化程度低、高侵袭性、易复发、预后差的特点, 影像学缺乏特异性表现, 确诊主要依靠病理学检查, 目前国内外文献关于胆囊NEC的报道较少, 且多为个案分析。本文回顾性分析8例经病理确诊的胆囊NEC, 通过讨论其影像学表现与病理结果, 结合文献报道, 旨在提高对该病的认识。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集我院2017-01/2022-06期间经病理证实为胆囊NEC的8例患者的临床与影像学资料(所有患者均已签署临床实践研究知情同意书, 该课题已通过伦理委员会审查)。患者年龄35到66岁, 平均55.5岁, 女性7例, 男性1例。5例患者表现为上腹部持续性疼痛, 其中4例伴肩背部放射痛, 1例伴恶心、呕吐, 3例因体检发现胆囊占位入院。3例患者既往有胆囊结石、胆囊炎病史(8例患者的

临床资料已用表格形式列出,见表1)。8例患者均行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫+增强,其中6例行电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫+增强。

**1.2 方法** CT检查: CT扫描采用Phillips 256层螺旋CT机,管电压120 kV,管电流250 mA,层厚2 mm-3 mm,螺距1.5,增强扫描采用碘海醇注射液(100 mL)作为造影剂,由高压注射器经肘静脉注入,流速3.0 mL/s。行三期扫描,动脉期30 s、静脉期60 s、平衡期180 s。

MR检查: 采用Siemens Sonata 1.5T超导磁共振仪,扫描体位: 仰卧位,头先进,扫描参数: 层厚5 mm,层间距1 mm。采用体部多通道相控阵列线圈,行自旋回波T1WI、T2WI序列常规轴位、冠状位、矢状位及T2WI抑脂序列扫描,增强扫描使用钆对比剂钆喷酸葡胺(0.1 mmol/kg)15 mL-20 mL经肘静脉注射,注射速率为2 mL/s,注射后立即扫描。

**1.3 图像分析** 患者图像由3名高年资放射科医师共同阅片,通过观察病灶的形态、大小、部位、数量、有无坏死、出血、钙化、有无分隔,病灶的密度、信号及强化特点、转移浸润情况、是否侵犯血管及邻近器官等进行综合评估,给出诊断意见。

**1.4 病理学检查** 所有病例均通过手术或活检取得病理组织,行常规HE染色和免疫组织化学染色,由2名病理科医师共同阅片给出诊断意见。肿瘤病理类型按照文献报道<sup>[4]</sup>的分类标准分为: 胆囊小细胞神经内分泌癌(small-cell neuroendocrine carcinomas, SCNEC)、大细胞胆囊神经内分泌癌(large-cell neuroendocrine carcinomas, LCNEC)及混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinomas, MANEC)。参考2019年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对消化系统神经内分泌肿瘤的分类标准,根据肿瘤核分裂数和Ki-67指数分为3级,见表2<sup>[5]</sup>。

**统计学处理** 该论文数据部分未涉及统计学处理。

## 2 结果

**2.1 影像学表现** 肿瘤4例病灶位于胆囊底部,2例位于胆囊颈部,2例累及整个胆囊,最大径约(0.7-11.6) cm,平均(4.0±0.45) cm。6例病灶呈不规则形,2例呈类圆形,病灶边界均不清。6例行CT检查,5例病灶呈软组织密度(图1A、图2A),1例呈稍低密度灶(图3A); 4例内部可见小片状囊性低密度影,2例内部可见结石灶; 增强呈轻-中度不均匀强化,3例可见胆囊壁增厚并强化(图2B、图3B),平衡期强化程度稍减退; 4例肿瘤见腹腔淋巴结肿大并轻度强化。8例均行MRI检查,呈稍长/长T1、等/长T2信号,扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)

呈高信号,相对应位置的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)呈低信号表现。增强扫描呈中度不均匀持续性强化(图2D),2例动脉期明显强化(图1D)。8例肿瘤中5例有肝门部、十二指肠合并腹腔、腹膜后淋巴结转移(图3D); 2例累及部分肝左内叶及右前叶(图3B); 4例有肝门区胆管受压狭窄,并肝内胆管轻度扩张; 2例有胆总管受侵致以上肝内外胆管扩张; 1例合并胰腺转移(图2C)。

**2.2 病理结果** 8例病灶均行手术切除,病理标本进行HE染色,肉眼见不规则息肉状灰褐色或灰白色质韧病灶,5例为质硬肿块,其中2例可见切面白色结节,3例为质韧肿块,色灰红或灰黄,肿瘤内部有出血、坏死区,8例均有胆囊壁不同程度增厚,黏膜上层完整。免疫组织化学染色显示: 6例CgA、Syn均为阳性(+),5例CK、CD56阳性(+),4例NSE阳性,6例Ki-67在(20%)以上,其中4例Ki-67在(70%)以上,1例Ki-67(9%),1例Ki-67(12%)。术后病理证实5例为SCNEC,3例为MANEC,6例分级为G3,2例为G2。

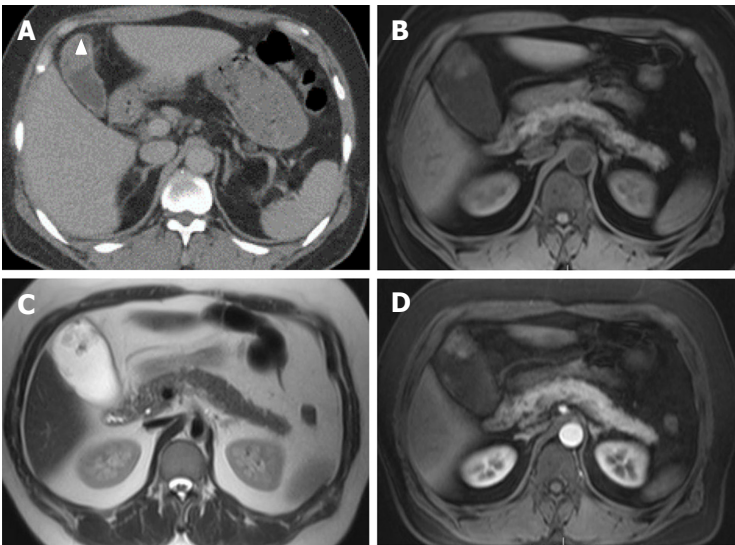
## 3 讨论

**3.1 病因及流行病学** 胆囊NEC好发于中老年女性患者,中位年龄在60岁左右,男女比例约为1:4<sup>[6]</sup>。目前关于胆囊NEC的具体病因尚不清楚,有研究发现<sup>[7]</sup>可能与胆囊上皮的胃肠道化生有关,例如胆囊慢性炎症或者胆结石的刺激导致胆囊黏膜发生病理生理改变,向肠上皮或胃上皮化生,进而生成神经内分泌细胞。此外,有部分研究认为胆囊部位的未分化干细胞和胆囊腺癌细胞可以转化位神经内分泌细胞<sup>[8]</sup>。本组8例为原发胆囊NEC,确诊前均无胆囊腺癌病史,患者中3例有胆囊炎和胆结石病史,与文献报道基本相符。

**3.2 临床及病理** 胆囊NEC患者可有右上腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热、黄疸等类似于胆囊炎的表现,但是大部分胆囊NEC患者缺乏典型的临床表现,常在体检时才发现胆囊占位。少数患者具有特异的类癌综合征表现,如痉挛性腹痛、面色潮红、水肿、喘息、腹泻、右心瓣膜病等,这些副肿瘤综合征表现所占的比率不足1%<sup>[9]</sup>。本组8例患者均无明显副肿瘤综合征相关症状。胆囊NEC诊断的金标准是组织病理学检查,在电镜下胆囊SCNEC表现为小圆形或椭圆形细胞,呈片状排列,这些细胞缺乏细胞质,细胞核深染,其内还含有细胞质神经分泌颗粒<sup>[10]</sup>。胆囊MANEC在镜下可以看到神经内分泌细胞与分由柱状、杯状和潘氏细胞形成的具有管状结构的腺癌细胞交错排列,每种成分至少各占肿瘤的30%<sup>[11]</sup>。MANEC被归入MiNEN,但非所有的MiNEN都是高级别恶性肿瘤,它们中的一个或多个组成部分可能属于分化良好的NEN类别<sup>[8]</sup>。免疫组化检查是明确NEC诊

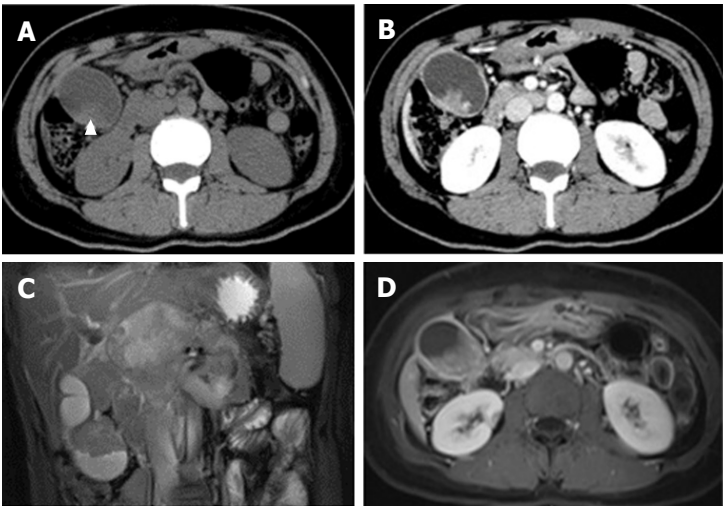
表 1 8例胆囊神经内分泌癌患者的临床特征

| 患者编号 | 性别 | 年龄(岁) | 分期 |   |   |      | 临床症状      | 发病部位 |
|------|----|-------|----|---|---|------|-----------|------|
|      |    |       | T  | N | M | TNM  |           |      |
| 1    | 男  | 49    | 1  | 0 | 0 | I    | 无明显症状     | 胆囊底部 |
| 2    | 女  | 51    | 2  | 0 | 0 | IIa  | 无明显症状     | 胆囊底部 |
| 3    | 女  | 66    | 4  | 2 | 1 | IVb  | 腹痛伴肩背部放射痛 | 整个胆囊 |
| 4    | 女  | 62    | 3  | 1 | 1 | IVb  | 无明显症状     | 胆囊底部 |
| 5    | 女  | 65    | 2  | 1 | 1 | IVb  | 腹痛伴肩背部放射痛 | 胆囊颈  |
| 6    | 女  | 35    | 1  | 0 | 0 | I    | 腹痛伴肩背部放射痛 | 胆囊颈  |
| 7    | 女  | 51    | 2  | 1 | 0 | IIIb | 腹痛伴恶心、呕吐  | 胆囊底部 |
| 8    | 女  | 65    | 3  | 2 | 1 | IVb  | 腹痛伴肩背部放射痛 | 整个胆囊 |



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 女, 51岁, 胆囊混合性腺神经内分泌癌. A: 腹部计算机体层摄影: 胆囊底部多发片状软组织密度影(三角); B-D: 磁共振平扫+增强图.



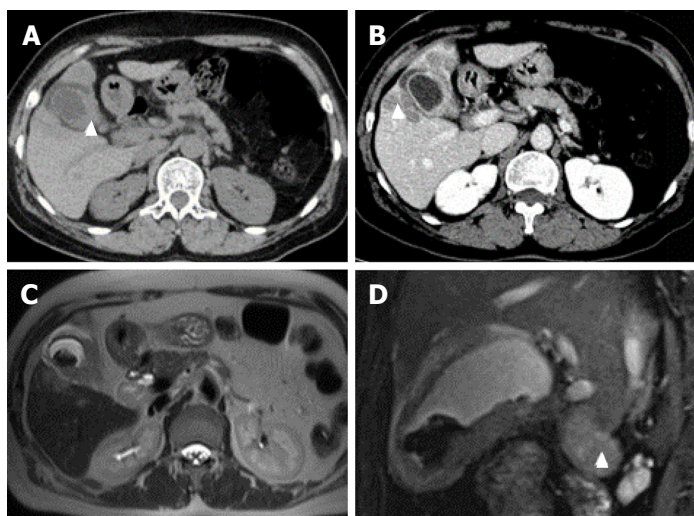
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 女, 65岁, 胆囊小细胞神经内分泌癌. A, B: 腹部计算机体层摄影, 胆囊壁增厚, 内可见软组织密度影, 增强呈渐进性强化; C, D: 磁共振平扫+增强, 胆囊腔内见不规则长/等T2信号肿块影, 向外累及肝左外叶、胰腺体部, 增强后边缘及实性部分明显强化.

表 2 2019年世界卫生组织胃肠胰神经内分泌肿瘤分级标准

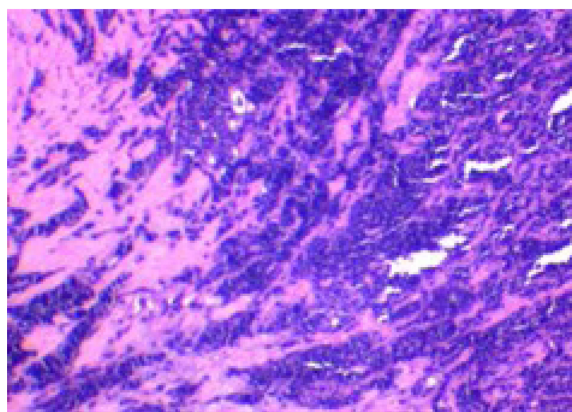
| 分级     | 分化程度 | 核分裂数(个/2 mm <sup>2</sup> ) | Ki-67指数(%) |
|--------|------|----------------------------|------------|
| NET G1 | 良好   | <2                         | <3         |
| NET G2 | 良好   | 2-20                       | 3-20       |
| NET G3 | 良好   | >20                        | >20        |
| SCNEC  | 差    | >20                        | >20        |
| LCNEC  | 差    | >20                        | >20        |
| MiNEN  | 不一   | 不一                         | 不一         |

MiNEN: 混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤, 包括胆囊混合性腺神经内分泌癌。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 女, 62岁, 胆囊小细胞神经内分泌癌. A, B: 腹部计算机体层摄影, 胆囊窝区及肝实质见多发低密度结节影(三角), 增强边缘强化明显; C, D: 磁共振平扫+增强, 胆囊形态失常, 底部部不规则增厚并可见肿块, 增强后不均匀强化, 门腔间隙见一肿大淋巴结, 增强后明显强化(三角).



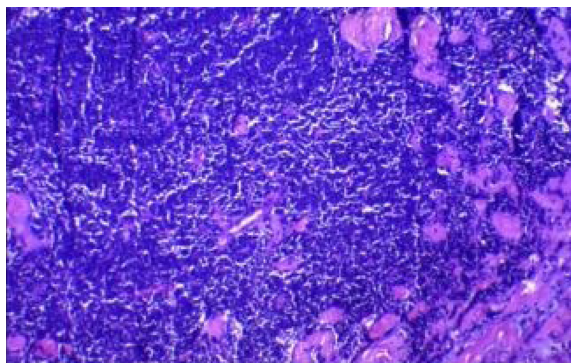
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 胆囊混合性腺神经内分泌癌病理图(HE × 40).

断和分级的关键指标, CgA、Syn、NSE、EMA、CK和Ki-67是诊断NEC的金标准, 前两项在NEC中的阳性率很高, 用于确定肿瘤是否具有神经内分泌细胞分化, Ki67用于明确病理分级<sup>[12]</sup>, Ki-67指数越高提示肿瘤恶性程度越高, 预后越差. 本组8例CgA、Syn均为阳性, 4例Ki-67

在(70%)以上, 分级均为G3, 与研究报道大体一致.

3.3 影像学表现 胆囊NEC在CT上多表现为胆囊内不规则软组织肿块, 肿瘤常位于胆囊底部并引起胆囊壁弥漫性增厚并强化, 胆囊黏膜层破坏不常见<sup>[13]</sup>, 增强后肿瘤轻度强化, 内部可见低密度的液化坏死区, 较少出现



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 胆囊小细胞神经内分泌癌病理图(HE × 100).

钙化或脂肪成分. 本组6例行CT扫描的患者中, 多数表现为胆囊底部单发或多发的不规则软组织密度或稍低密度肿块, 无明显边界, 2例出现胆囊壁明显增厚并强化, 5例内部可见小片状囊性坏死灶, 未见钙化灶. MRI上肿瘤常表现为等/稍长T1信号, 不均匀稍长T2信号, DWI弥散受限, 增强扫描动脉期肿瘤明显强化是NEC的特征性表现<sup>[11]</sup>. 本组8例胆囊 NEC中, 只有2例行增强扫描出现动脉期肿瘤明显强化, 余下6例主要表现为中度不均匀持续性强化. NEC具有沿淋巴管转移的特点, 而胆囊周围有丰富的淋巴组织, 肿瘤细胞可以通过胆总管淋巴播散到沿线淋巴结、肝门附近淋巴结、胰腺周围淋巴结等, 向腹腔内、腹膜后的淋巴结转移. 本组8例患者有5例出现十二指肠淋巴结、腹腔、腹膜后淋巴结转移. 因胆囊解剖学位置上紧邻肝脏, 因此肝脏是胆囊肿瘤最易直接蔓延的部位. 胆囊周围分布有重要的血管组织, 胆囊NET具有高度侵袭性, 容易侵犯肝动脉、门静脉, 导致了肿瘤在病程早期就容易发生远处播散转移. 本组2例累及部分肝左内叶及右前叶, 1例转移到胰腺, 未发现其他部位的远处转移. 由于胆囊组织结构小且周围管道较多, 肿瘤易引起肝总管、胆囊管的梗阻及梗阻以上部位的扩张, 并沿胆囊颈、胆囊管侵犯, 部分肿瘤进展较快可累及整个胆囊. 本组4例有肝门区胆管受压狭窄, 并肝内胆管轻度扩张; 2例有胆总管受侵致以上肝内外胆管扩张, 2例病灶占据整个胆囊. 提示肿瘤胆囊NEC分化程度低, 恶性程度高, 进展快, 早期易出现淋巴管和血道转移, 预后不良.

**3.4 鉴别诊断** 胆囊NEC的鉴别诊断: (1)胆囊腺癌: 胆囊腺癌是胆囊恶性肿瘤中最常见的类型, 影像学可表现为胆囊内的实性肿块或从胆囊壁突入胆囊腔的乳头状结节, 伴有胆囊壁局限性或者不规则增厚, 黏膜中断紊乱. 镜下可见瘤细胞内丰富的黏液成分, CEA、CK7、P53等免疫组织化学染色为阳性, 而胆囊NEC为阴性表达; (2)胆囊肉瘤样癌, 肿瘤相对较大, 内部常见片状低信号出

血灶, 影像学诊断价值有限, 确诊依靠病理及免疫组化, 镜下可见上皮样恶性细胞与肉瘤样恶性细胞之间有过渡现象, 免疫组织化学显示其肉瘤样成分表达上皮性标志物角蛋白、波形蛋白等<sup>[14]</sup>; (3)胆囊腺肌增生症: 在影像学上表现为胆囊壁的弥漫性增厚和伸入其内的多个小壁内憩室(Rokitansky-Aschoff窦), 可与胆囊NEC相互鉴别; (4)胆囊息肉: 为良性病变, 表现为附于胆囊黏膜的带蒂突起, 局限于胆囊腔内, 形态规则, 增强后均匀轻度强化.

## 4 结论

综上所述, 胆囊神经内分泌癌的影像多表现为胆囊胆囊底部部的不规则软组织肿块, 伴胆囊壁弥漫性增厚和完整的黏膜层, 肿瘤恶性程度高, 早期即可浸润邻近肝实质, 引起肝管狭窄扩张, 并出现沿线淋巴管、血道转移. 胆囊神经内分泌癌的影像学表现有一定特异性, 但诊断的金标准仍为病理学及免疫组织化学检查, 当镜下观察到明显的神经内分泌细胞, 且CgA、Syn、Ki-67等指标为阳性表达时, 应高度怀疑本病.

## 文章亮点

### 实验背景

该论文以短篇论著的形式报道了在临床实践中较为罕见的胆囊神经内分泌癌, 选题新颖.

### 实验动机

该课题旨在研究其影像学表现及临床病理特征, 以期对临床医师诊断疾病提供参考.

### 实验目标

随着医疗技术的发展, 胆囊神经内分泌癌在临床工作中的检出率也越来越高, 本文详细列出该病的影像与病理表现, 以期总结该病的特征.

## 实验方法

回顾性研究8例胆囊神经内分泌瘤患者的影像学资料和病理类型, 并参考国内外相应文献总结其特征影像学表现和病理表现。

## 实验结果

影像检查提示8例患者中淋巴结转移者5例(62.5%), 2例累及肝脏(25%), 4例有肝门区胆管受压(50%), 2例有胆总管受侵(25%), 1例合并胰腺转移(12.5%)。免疫组织化学染色显示8例CgA、Syn均为阳性(100%), 5例CK、CD56阳性(62.5%), 4例NSE、CD34阳性(50%), 6例Ki-67在(20%)以上, 其中4例Ki-67在(70%)以上, 1例Ki-67(9%), 1例Ki-67(12%)。

## 实验结论

计算机体层摄影和磁共振成像对于无明显临床症状的胆囊神经内分泌瘤患者的早期诊断、鉴别诊断及分期具有重要意义, 组织病理学检查是诊断胆囊神经内分泌瘤的金标准。

## 展望前景

目前胆囊神经内分泌瘤的诊断方法仍在更新完善中, 多参数成像、融合显像以及分子影像学等新型影像学技术的发展, 将提高诊断的准确率, 对后续治疗方案的选择和疗效评估也具有重要价值。

## 5 参考文献

- 1 陈永进, 黑旭飞, 马博, 陈俊宏, 龙霄吟, 周昊, 刘凯. 胆囊神经内分泌瘤的研究进展. 中国普通外科杂志 2022; 31: 252-258 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014]
- 2 杜洋, 范培芝, 钟振东, 朱岱阳, 刘剑鸣, 易为民, 彭创, 孙增鹏, 刘苏来. 三例胆囊神经内分泌瘤的病理特点及诊疗体会. 肝胆胰外科杂志 2022; 32: 26-31 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2020.01.006]

- 3 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 4 金帅, 强泽远, 严操, 余海波. 胆囊神经内分泌瘤17例单中心临床分析. 中华肝胆外科杂志 2021; 27: 829-832 [DOI: 10.37155/2661-4766-0402-21]
- 5 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020•广州). 中华消化杂志 2021; 41: 76-87 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210104-00007]
- 6 Chen C, Wang L, Liu X, Zhang G, Zhao Y, Geng Z. Gallbladder neuroendocrine carcinoma: report of 10 cases and comparison of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8218-8226 [PMID: 26339390 DOI: 10.32388/m9bbif]
- 7 Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182-188 [PMID: 31433515 DOI: 10.1111/his.13975]
- 8 刘飞, 杨玉龙, 刘波. 胆囊神经内分泌肿瘤的临床特点和诊疗进展. 肝胆胰外科杂志 2018; 30: 522-524 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2018.06.023]
- 9 郝志强, 李文心, 李强, 何忠野, 尚海, 傅熙博, 华向东. 胆囊神经内分泌瘤3例诊治分析并文献复习. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 400-402 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.040]
- 10 Sonoda Y, Yamaguchi K, Nagai E, Nakamuta M, Ito T, Eguchi T, Chijiwa K, Tanaka M. Small cell carcinoma of the cystic duct: a case report. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 631-634 [PMID: 12850675 DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00198-1]
- 11 黄泽弟, 王东烨, 罗晏吉, 何佳秀, 刘雪, 沈君. 胆囊神经内分泌肿瘤的CT与MRI影像学表现. 中山大学学报(医学版) 2019; 40: 629-635 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ.(med.sci).2019.0089]
- 12 张东欣, 栗光明, 张立军, 许英晨. 胆囊混合性腺神经内分泌瘤1例报告. 中国实用外科杂志 2021; 41: 837-838 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208]
- 13 Bae JS, Kim SH, Yoo J, Kim H, Han JK. Differential and prognostic MRI features of gallbladder neuroendocrine tumors and adenocarcinomas. *Eur Radiol* 2020; 30: 2890-2901 [PMID: 32025835 DOI: 10.1007/s00330-019-06588-9]
- 14 裴新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家盼. 胆囊肉瘤样癌临床分析12例. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2063-2069 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i13.2063]

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》栏目设置

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

# 脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融治疗 II b 期肝癌并门静脉高压症 1 例

吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐涛, 张定国

吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐涛, 深圳市人民医院介入放射科  
广东省深圳市 518020

张定国, 深圳市人民医院消化内科 广东省深圳市 518020

吴宇旋, 主任医师, 研究方向为肝癌及脾功能亢进的血管介入及消融治疗.

基金项目: 深圳市科技计划项目, No. 200903004.

作者贡献分布: 本论文写作由吴宇旋、陈现现完成; 刘育齐参与介入手术; 张定国实施内镜诊疗; 王忠富、徐涛随诊患者, 整理资料.

通讯作者: 吴宇旋, 主任医师, 518020, 广东省深圳市罗湖区东门北路 1017 号, 深圳市人民医院介入放射科. hahasheng@126.com

收稿日期: 2022-11-07

修回日期: 2022-11-17

接受日期: 2022-12-21

在线出版日期: 2023-01-28

## Treatment of stage II b hepatocellular carcinoma with portal hypertension by sequential therapy of main splenic artery embolization and liver and spleen microwave ablation: A case report

Yu-Xuan Wu, Xian-Xian Chen, Yu-Qi Liu, Zhong-Fu Wang, Tao Xu, Ding-Guo Zhang

Yu-Xuan Wu, Xian-Xian Chen, Yu-Qi Liu, Zhong-Fu Wang, Tao Xu, Department of Interventional Radiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Ding-Guo Zhang, Department of Gastroenterology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Science and Technology Plan Project, No. 200903004.

Corresponding author: Yu-Xuan Wu, Attending Doctor, Department of Interventional Radiology, Shenzhen People's Hospital,

No. 1017 Dongmenbei Road, Luohu District, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China. hahasheng@126.com

Received: 2022-11-07

Revised: 2022-11-17

Accepted: 2022-12-21

Published online: 2023-01-28

## Abstract BACKGROUND

Treatment of hepatocellular carcinoma complicated with gastrointestinal bleeding due to portal hypertension is difficult clinically.

## CASE SUMMARY

We report a patient with China liver cancer staging (CNLC) stage II b hepatocellular carcinoma (HCC) complicated with portal hypertension and gastrointestinal hemorrhage who was treated by main splenic artery embolization followed by microwave ablation of liver cancer and the spleen. The reexamination results suggested that the therapeutic effect was satisfactory.

## CONCLUSION

Main splenic artery embolization followed by microwave ablation of liver cancer and the spleen may be a viable option for the treatment of stage II b liver cancer with portal hypertension.

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

**Key Words:** Portal hypertension; Hepatocellular carcinoma; Microwave ablation; Splenic arterial steal syndrome; Main splenic artery embolization

**Citation:** Wu YX, Chen XX, Liu YQ, Wang ZF, Xu T, Zhang DG. Treatment of stage IIb hepatocellular carcinoma with portal

hypertension by sequential therapy of main splenic artery embolization and liver and spleen microwave ablation: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(2): 80-84  
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/80.htm>  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.80>

## 摘要

### 背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者如果合并门静脉高压症导致的消化道出血, 临床治疗非常棘手, 患者一般难以获得满意治疗效果。

### 病例简介

本例患者因肝癌及消化道出血入院, 我们应用脾动脉主干栓塞序贯肝癌微波消融及脾脏微波消融治疗门脉高压及肝癌, 取得了理想的效果。

### 结论

脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融可能是治疗 II b 期肝癌并门静脉高压症的可行方案, 值得进一步的尝试及探索。

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

关键词: 门静脉高压症; 肝细胞癌; 微波消融; 脾动脉盗血综合征; 脾动脉主干栓塞

**核心提要:** 脾动脉主干栓塞联合脾脏消融术不仅可以纠正脾亢, 亦可一定程度降低门脉压力, 降低消化道出血风险, 且能纠正脾动脉盗血从而改善肝功能, 对于合并门脉高压、消化道出血的肝癌病人提供了更多治疗的机会, 值得临床进一步研究应用。

**文献来源:** 吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐涛, 张定国. 脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融治疗 II b 期肝癌并门静脉高压症 1 例. *世界华人消化杂志* 2023; 31(2): 80-84

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/80.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i2.80>

## 0 引言

国内肝癌的发病率及死亡率居高不下<sup>[1]</sup>, 其中绝大部分患者由肝硬化演变而来. 食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal and gastric varices bleeding, EGVB)是肝硬化门静脉高压常见的急、危并发症, 病死率高<sup>[2]</sup>. 此类肝癌患者往往因肝功能差、凝血功能差及一般状况差等原因难以耐受外科手术, 甚至也难以耐受介入治疗, 亦无法充分及安全地进行靶向等系统治疗, 结果多数患者仅能接受姑息或支持治疗, 未能取得满意疗效. 因此, 在治疗肝癌同时, 如何控制好门脉高压及消化道出血等干扰

因素, 是临床需解决的重点, 也是临床治疗的难点。

## 1 病例简介

患者男性, 43 岁, 2019-08 因黑便在广东省兴宁市人民医院住院行内镜下套扎治疗, 患者既往乙肝病史多年, 已接受抗病毒治疗, 住院期间行电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示肝硬化并巨块型肝癌及多发子灶、脾大、腹腔积液, 遂行 TACE 治疗. 2019-10 患者到广州某三甲医院行 TACE 术后出现呕血, 行内镜套扎及组织胶注射后出血停止. 2020-01 患者再次出现消化道出血, 在广东省惠州市某三甲医院行组织胶注射后出血停止. 2020-02 患者又出现消化道出血到我院消化科治疗, 胃镜提示胃底见固化曲张静脉, 食管全程见 4 条曲张静脉, 迂曲向腔突起, 上有红色征, 2020-02/03/04 共 3 次在我院消化科行内镜下治疗及护肝、补充白蛋白、输血、利尿及口服普萘洛尔降低门脉压力等治疗, 期间患者曾出现肝性脑病, 血氨最高 134.5  $\mu\text{mol/L}$ . 2020-05 患者从消化内科转我科进一步治疗. 查体: 轻度贫血貌, 腹稍膨隆, 脾肋下 6 cm 可及, 质中, 双下肢无水肿. 2020-05 我院 CT 提示: 右肝肿瘤介入治疗后改变, 部分病灶轻度强化, 考虑肿瘤存活, 肝硬化、脾大, 腹腔少量积液. 测量脾动脉直径 7.0 mm、肝总动脉直径 3.3 mm, 脾肝总动脉直径比值为 2.1, 存在脾动脉盗血综合征(splenic arterial steal syndrome, SASS), 将影像数据导入 Minics medical 20.0 三维重建软件, 测得脾脏体积 915  $\text{cm}^3$ . 实验室检查: 血小板(platelets, PLT)  $41 \times 10^9/\text{L}$ , 白细胞(white blood cells, WBC)  $1.67 \times 10^9/\text{L}$ , 血清白蛋白(albumin, ALB) 32 g/L, 总胆红素(total bilirubin, T-bil) 37  $\mu\text{mol/L}$ , 凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 16.4 s (对照 12.5 s), 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 11.5 IU/mL, 肝功能 Child-Pugh 评分为 9 分 (B 级).

## 2 最终诊断

HCC (II b 期), 乙肝后肝硬化失代偿期伴食管胃底静脉曲张破裂出血, 门静脉高压症, 脾功能亢进(脾亢), SASS, 腹腔积液, 低蛋白血症.

## 3 治疗

2020-05-13 行脾动脉主干栓塞加肝动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)术, 腹腔动脉造影见脾动脉增粗, 肝动脉细小, 肝脏肿瘤介入治疗后改变, 仍可见少许肿瘤染色(图 1); 先行脾动脉主干栓塞术: 在脾动脉主干释放 1 枚波科 0.018 系统的 10 mm  $\times$  300 mm 的 Interlock 可控弹簧圈及 4 枚 COOK 0.018 系统 10/4 mm  $\times$  142 mm 塔形弹簧圈, 以部分阻断脾动脉主干血流. 然后行 TAE 术: 在右肝肿瘤供血动脉注射碘化油约 5 mL. 术后患者无明显



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 腹腔动脉造影提示脾动脉增粗, 肝动脉纤细, 存在脾动脉盗血综合征。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 CT 下脾消融术中, 脾门高密度为脾动脉主干内弹簧圈, 脾实质可见微波消融针。CT: 电子计算机断层扫描。

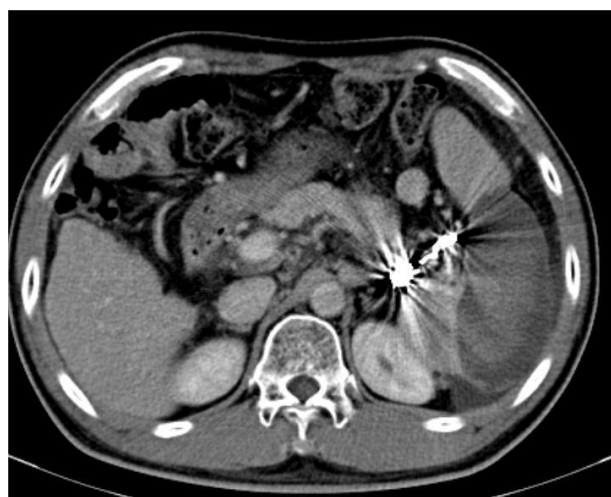
显发热及腹痛, 2020-05-17 顺利出院。2020-06-11 行 CT 引导下脾微波消融术: 使用 2 根 15G 水冷微波消融针(南京维京九洲)在 CT 引导下穿刺脾脏并以 85 W-90 W 功率进行微波消融, 共消融 4 个位点, 累计消融时间约 55 min(图 2)。术后患者有低热及轻微脾区隐痛, 对症治疗后恢复。2020-09-20 复查 CT, 见脾脏大片坏死区(图 3), 测得脾脏体积 508 cm<sup>3</sup>, 脾毁损比例约 44.5%。2020-09-22 行右肝肿瘤微波消融术: 使用 1 根 15G 水冷微波消融针(南京维京九洲)在 CT 引导下穿刺肿瘤后以 60 W-75 W 功率进行消融治疗, 先对整个肿瘤进行消融, 然后重点消融 CT 怀疑存活的部分, 共消融 4 个位点, 累计消融时间约 40 min(图 4)。2021-05-11 复查 CT 提示肝脏未见存活肿瘤, 测量脾动脉直径 2.5 mm、肝总动脉直径 5.1 mm, 脾肝总动脉直径比值为 0.49, 2021-05-12 腹腔动脉造影见肝动脉增粗, 脾动脉变细, SASS 已经纠正(图 5)。2022-03-08 CT 提示右肝新发小子灶, PLT 81 × 10<sup>9</sup>/L, WBC 2.81 × 10<sup>9</sup>/L, ALB 34.9 g/L, T-bil 24 μmol/L, PT 15.2 s(对照 13 s), AFP 5.81 IU/mL, 血氨正常, 肝功能 Child-Pugh 评分为 6 分(A 级)。胃镜提示胃底见固化曲张静脉, 食管见节段曲张静脉, 并见多发疤痕, 未见红色征。2022-03 中旬行 TACE 加右肝复发肿瘤微波消融治疗。

#### 4 结果和随访 治疗效果和术后随访

2022-07 患者复查肝内未见存活肿瘤, 患者自脾动脉主干栓塞术后未出现消化道出血。

#### 5 讨论

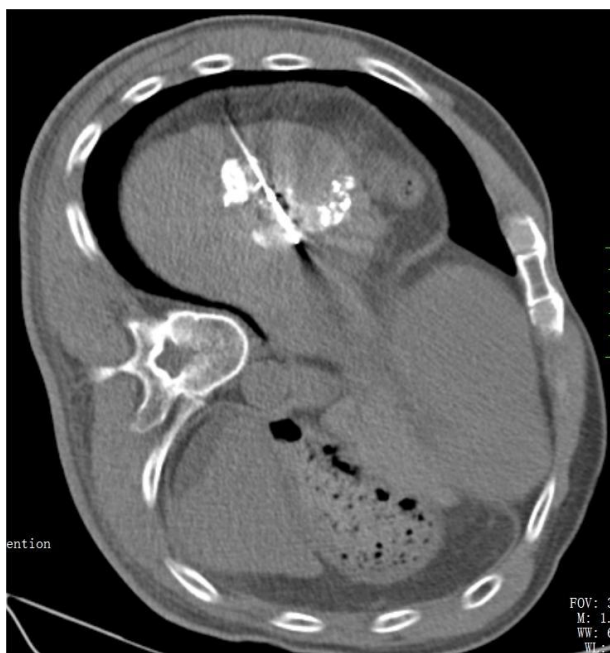
按照《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》<sup>[3]</sup>及《门静脉高压合并肝癌的临床诊疗专家共识》意见<sup>[4]</sup>, HCC(II b 期)临床上以肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 Copyright ©The Author(s) 2023.

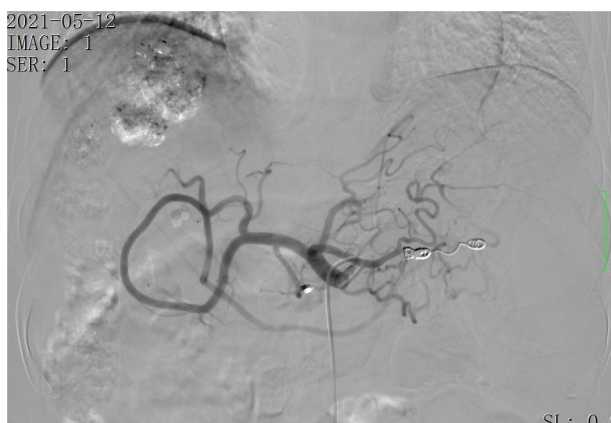
图 3 脾消融术后, 脾脏可见大片状无强化坏死区。

chemoembolization, TACE)、手术及系统抗肿瘤治疗为主, 本案例肿瘤多发, 而且合并肝硬化失代偿及门静脉高压症、反复消化道出血, 肝功能评分高达 9 分, 不但失去了外科手术切除机会, 也难以耐受系统治疗, 患者曾在外院接受 TACE 治疗, 但术后反复消化道出血, 导致后续针对肿瘤的治疗难以继续, 部分类似的患者最后只能采取最佳支持治疗而难以获得满意疗效。本患者经多次内镜治疗后仍反复消化道出血, 按照《中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南》<sup>[5]</sup>及《肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识》<sup>[6]</sup>意见, 有行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗指征。近年来国内多名学者报道对肝癌合并门脉高压患者采取 TIPS 联合 TACE 的方式进行治疗并取得相对满意的效果<sup>[7,8]</sup>。本患者因存在肝内多发肿瘤, 肝脏明显萎缩,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 CT下肝癌微波消融术中, 肝肿瘤内可见微波消融针。CT: 电子计算机断层扫描。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 腹主动脉造影, 见肝动脉增粗, 脾动脉变细, 脾动脉盗血综合征已经纠正。

且合并肝性脑病, 行TIPS治疗存在一定顾虑, 故未接受TIPS治疗。

我科2008年开始尝试脾消融治疗脾亢, 并提出联合脾动脉主干栓塞限流可加强脾消融效果的观点<sup>[9]</sup>, 在多年临床实践中我们观察到脾动脉主干栓塞限流加脾消融的术式对于降低门脉压力也有良好的效果, 故对此患者我们尝试先采取脾动脉主干释放弹簧圈部分阻断脾动脉血流。一直以来业内对脾动脉栓塞降低门脉压力的效果存在疑惑, 其实早在2001年周国锋等<sup>[10]</sup>就通过穿刺门脉直接测压的方法证实部分脾动脉栓塞术(partial splenic artery embolization, PSE)栓塞60%-80%的脾体积

可降低11.2%的门脉压力。后来石栓柱、李茂美、王军等学者<sup>[11-13]</sup>均证实脾动脉栓塞可部分降低门脉压力。根据我们十几年来行脾动脉主干栓塞的体会: 本术式开始对脾静脉及门静脉血流的降低作用并不太充足, 但是脾动脉限流后脾动脉会逐渐变细, 后期甚至出现脾动脉远端闭塞, 提示随着时间推移, 脾动脉血流会逐渐减少, 推测脾静脉和门脉的压力随着时间推移也是逐渐下降的趋势, 但仍需更多证据去证实这个推测。脾动脉限流后肝动脉会逐渐增粗, 肝脏富氧血供逐渐增多, 这可能是术后患者肝功能逐渐好转的主要原因, 故我们和刘全达等<sup>[14]</sup>学者一样认为SASS需要及时给予纠正。我们甚至观察到部分案例行脾动脉主干栓塞限流加脾消融后出现肝脏再生的现象<sup>[15]</sup>, 本案例由于肝脏肿瘤多发正常肝体积难以准确测量, 故未细致测量肝体积变化。脾动脉限流虽然对纠正SASS及降低门脉压力有较好的作用, 但是纠正脾亢的效果常不够满意, 故我们常会联合脾消融进一步毁损脾实质从而达到进一步纠正脾亢的效果, 此患者术后PLT、WBC均明显上升, 提示脾亢得到部分纠正, 但是未达到正常值, 可能与患者术前肝硬化太重有关。

## 6 结论

本案例通过脾动脉主干栓塞术降低门脉压力, 从而提高后续进行肝癌介入栓塞治疗的安全性, 因患者肝功能较差且存在脾功能亢进, 我们采取TAE治疗, 避免化疗药对肝功能的进一步损伤。因TAE非根治性方案, 我们在TAE后追加肝癌微波消融治疗, 为肿瘤的完全灭活争取更加大的机会。此患者有重度肝硬化背景, 在密切随诊期间发现肿瘤复发, 我们及时采取介入栓塞加微波消融完全灭活复发肿瘤, 这是患者可以实现长期生存的重要原因。目前患者存活3年余且影像学未见明显存活肿瘤, 提示本方案治疗合并门静脉高压症的IIb期肝癌疗效满意, 值得进一步的尝试及探索。本疗法操作技术相对简单, 价格低廉, 如被更多案例验证效果满意, 或可在更多基层医院推广应用。

## 7 参考文献

- Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, Wang SM, Sun KX, Chen R, Li L, Wei WQ, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center* 2022; 2: 1-9 [DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002]
- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974 [PMID: 35120736 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022]
- 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 临床肝胆病杂志 2022; 38: 306-321 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2022.01.001]
- 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 门静脉高压合并肝癌的临床诊疗专家共识(2022版). 中华外科杂志 2022; 60:

- 310-320 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220105-00009]
- 5 中国医师协会介入医师分会. 中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南(2019年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2694-2699
- 6 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版). 中国实用外科杂志 2019; 39: 1241-1247 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.12.01]
- 7 杨拴元, 周密旺. TACE联合TIPS治疗肝癌并发门静脉高压的疗效及对肝功能的影响. 检验医学与临床 2020; 17: 2182-2185 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.021]
- 8 曹莉明, 张勇学, 梁志会, 李亮, 崔进国, 张亮. 多次TACE联合TIPS治疗肝癌合并肝硬化上消化道出血的临床效果. 临床误诊误治 2022; 35: 39-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.02.010]
- 9 吴宇旋, 张彦舫, 郑雪芬, 张媛华, 孔健, 沈新颖, 窦永充. 经皮射频消融治疗脾功能亢进症. 介入放射学杂志 2009; 18: 370-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2009.05.013]
- 10 周国锋, 郑传胜. 部分性脾动脉栓塞对门脉高压患者门脉血流动力学的影响. 实用放射学杂志 2001; 17: 754-756 [DOI: 1002-1671(2001)10-0754-03]
- 11 石栓柱. 肝硬化脾栓塞术后栓塞体积对门静脉血流动力学的影响. 世界最新医学信息文摘 2017; 17: 37
- 12 李茂美, 程永德, 朱西琪. 两种不同脾栓方法后门脉压力变化对照研究. 介入放射学杂志 2014; 23: 861-864 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.10.006]
- 13 王军, 施东华, 华静, 沈加林. 部分脾动脉栓塞术对脾静脉及门静脉压力的影响. 介入放射学杂志 2017; 26: 1022-1024
- 14 刘全达, 宋扬, 周宁新. 脾动脉盗血综合征: 一个被忽视的肝病治疗靶点. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 241-244
- 15 吴宇旋, 肖伟伟, 刘育齐, 郭坚溪, 陈晓珊, 张定国. 脾动脉主干栓塞联合脾微波消融治疗脾动脉盗血综合征. 肝胆胰外科杂志 2022; 34: 241-243 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.04.010]

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》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 修回稿件件

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、补充或删除时, 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, 须经得《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.

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto:j.l.wang@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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<sub>r</sub>* (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/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、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^{\circ}\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。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<sup>[8]</sup>。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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

