

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 2 月 8 日 第 31 卷 第 3 期 (Volume 31 Number 3)



3 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



文献综述

- 85 circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展
吴雨林, 楼晓军, 范依静
- 92 慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展
曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯
- 98 老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现况
林珏, 张敏, 鄧敏
- 105 影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素
王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺

基础研究

- 113 PPAR α 保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究
胡晓, 郭然, 张旭光

临床研究

- 121 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析
占路娟, 朱丽燕, 刘艺超

消 息

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

封面故事

王荣福, 医学和理学博士, 主任医师、二级教授, 博导. 1982年毕业于福建医科大学获医学学士学位, 1992年获法国巴黎五大医学博士学位, 1995年获法国图卢兹三大药理学博士. 以第一作者及通讯作者发表SCI及国内核心期刊论文500多篇, 其中SCI论文60篇. 先后主持国家自然科学基金7项, 国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家重大科研设备开发项目、国家十一五和十二五支撑项目子课题各1项. 获北京市住培优秀指导教师、国家优秀住培基地主任、北京大学优秀教学奖、北京大学优秀教材奖和中华医学会核医学分会卓越成就奖. 教育部“核技术应用”重点学科学术带头人, 北京大学核医学系主任, 北京核学会核医学与分子影像专业委员会主任委员, 北京市住院医师规范化培训核医学专业委员会主任委员.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 31 Number 3 February 8, 2023

REVIEW

- 85 Role of circRNAs in gastric cancer
Wu YL, Lou XJ, Fan YJ
- 92 Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis
Zeng XP, Zeng JH, Wang R, Wang W
- 98 Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease
Lin J, Zhang M, Zhi M
- 105 Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy
Wang K, Xu WT, Kou WJ, Qi XS

BASIC RESEARCH

- 113 Effects of PPAR α against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa
Hu X, Guo R, Zhang XG

CLINICAL RESEARCH

- 121 Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery
Zhan LJ, Zhu LY, Liu YC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 3 February 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, No. 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展

吴雨林, 楼晓军, 范依静

吴雨林, 范依静, 浙江中医药大学第四临床医学院 浙江省杭州市 310053

楼晓军, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

吴雨林, 硕士研究生在读, 主要从事早期胃癌的临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由吴雨林完成; 楼晓军审校; 范依静参与修改.

通讯作者: 楼晓军, 主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科. lou.xj.01@163.com

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2023-01-04

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-08

Role of circRNAs in gastric cancer

Yu-Lin Wu, Xiao-Jun Lou, Yi-Jing Fan

Yu-Lin Wu, Yi-Jing Fan, The Fourth Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Xiao-Jun Lou, Jiaying Hospital of T.C.M, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jun Lou, Chief Physician, Jiaying Hospital of T.C.M, No. 1501 Zhongshan East Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. lou.xj.01@163.com

Received: 2022-11-14

Revised: 2023-01-04

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-08

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a large class of non-coding RNAs with single-strand covalently closed loops, formed by reverse splicing, which widely exist in many cell lines and diverse species. Some circRNAs have highly evolutionarily conserved sequences, or tissue-specific

or cell-specific expression patterns, and many circRNAs are extremely stable. In the past decades, accumulating evidence has indicated that circRNAs participate in the mechanisms associated with the development of many kinds of tumors, exert important biological functions by acting as microRNA or protein 'sponges', transcriptional regulatory factors, and protein translation templates, and play key roles in the occurrence and development of gastric cancer. This review comprehensively summarizes the biogenesis, characteristics, and biological functions of circRNAs, and the molecular mechanisms underlying the role of circRNAs in the carcinogenesis and progression of gastric cancer.

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

Key Words: circRNA; MicroRNA sponge; RNA binding protein; Gastric cancer; biomarker

Citation: Wu YL, Lou XJ, Fan YJ. Role of circRNAs in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(3): 85-91

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/85.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.85>

摘要

环状RNA是通过反向剪接形成的一大类单链共价闭合的非编码RNA, 广泛存在于多个细胞系和不同物种中, 具有高度保守的序列, 在特定组织或发育阶段特异性表达, 并极其稳定. 新近证据表明, 环状RNA与各类肿瘤密切相关, 可作为微小RNA及蛋白质“海绵”、转录调节因子、蛋白质翻译模板等角色, 在胃癌发生发展机制中发挥着多种重要作用. 本文就环状RNA的生物发生、特性、生物学功能、介导胃癌发生发展的潜在作用等方面研究现状进行了综述.

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

关键词: 环状RNA; microRNA海绵; RNA结合蛋白; 胃癌; 诊断标志物

核心提要: circRNA作为分子调控机制可能是胃癌癌变的关键中介, 控制着许多涉及基因和信号分子的级联反应. 本文综述了circRNA参与胃癌的发生和进展及其对胃癌早期诊断和治疗的贡献.

文献来源: 吴雨林, 楼晓军, 范依静. circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 85-91

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/85.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.85>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)作为癌症相关死亡的第四大原因^[1], 是全球目前所重视的主要公共卫生问题之一. 环状RNA(circular RNA, circRNA)在最初并未受到较多关注, 在长达三十余年时间内被认为是细胞内mRNA剪接错误导致的无功能副产物^[2]. 随后, 由于分子生物学领域的不断进步和高通量测序等技术的广泛使用, circRNA的研究持续完善不断扩充, 许多数据支持circRNA在胃癌发生发展中的作用. 据报道, 多种circRNA在胃癌组织或细胞系中异常表达, 探索胃癌相关circRNA作为生物标志物或靶点的机制及潜能将为胃癌早期诊断、预后和有效治疗提供新的方向和可能性, 具有明确的临床意义.

1 circRNA概述

1.1 circRNA的发生和类别 CircRNA作为一种缺少5'端和3'端的共价闭环状结构的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 由一种称为反向剪接的非常规方式产生. 在反向剪接过程中, 下游的5'剪接供体部位与上游的3'剪接受体部位共价连接, 同时剪接体移除全部或部分内含子后其余序列再次连接, 形成单链共价闭环^[3]. 常规剪接点的突变或使用剪接体的通用抑制剂异银杏双黄酮, 均可一定程度上抑制反向剪接从而减少circRNA的产生^[4], 这表明circRNA的反向剪接利用了常规剪接体或线性剪接相同的剪接位点. 具体circRNA类别及形成方式见图1.

1.2 circRNA合成的可能机制 既往有报道阐述了circRNA的4种可能形成机制^[4,10]: (1)套索驱动环化: 一个外显子的3'端与另一外显子的5'端通过核糖体蛋白的连续组装形成套索结构, 导致外显子跳读并驱动环化形成circRNA; (2)反向重复序列驱动环化: 含有反向重复元件的两个内含子, 如Alu元件, 由互补的碱基配对, 使下游剪接位点与上游剪接位点紧密接近, 构成并排的双链, 推动环化反应从而形成circRNA; (3)RNA结合蛋白

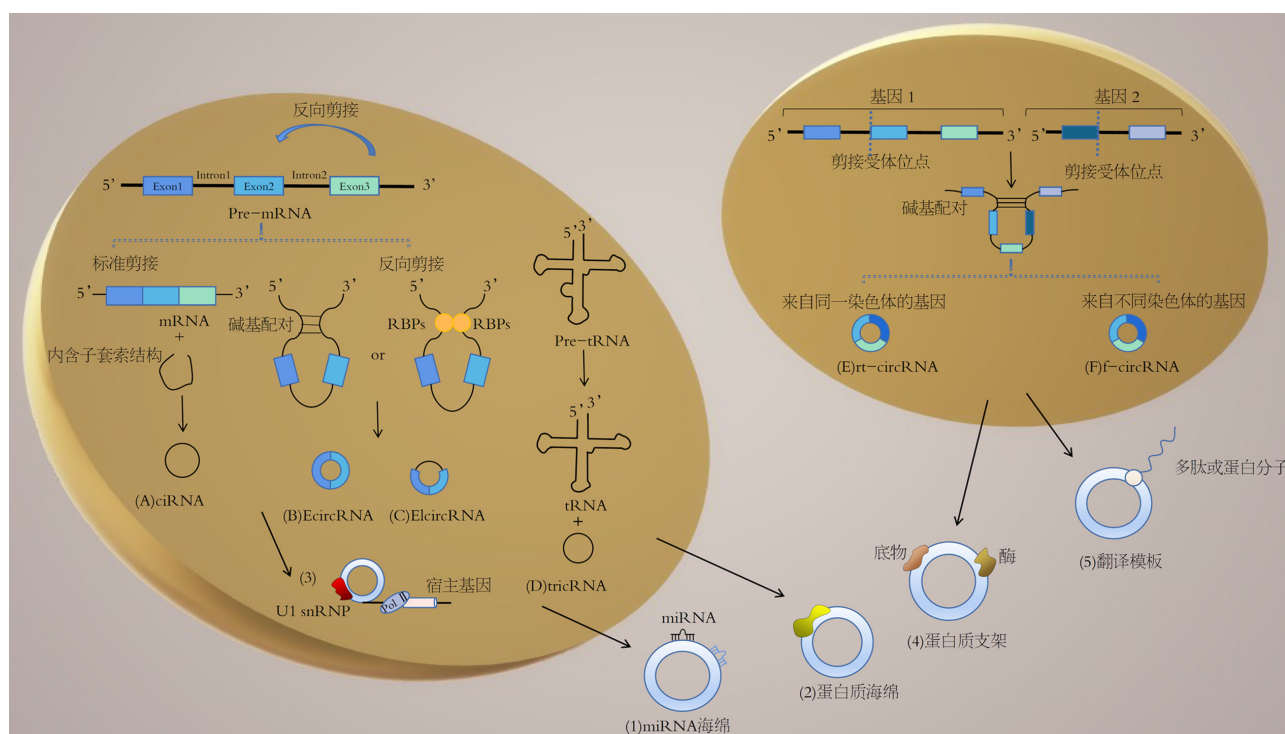
(RNA binding proteins, RBPs)驱动环化: 内含子中RBPs的保守结合序列通过结合外显子侧翼的内含子, 引起下游内含子与上游内含子的相互作用而促进环化, 原理基本同(2); (4)tRNA前体剪接途径: tRNA剪接内切酶复合体(tRNA splicing endonuclease complex, TSEN)识别bulge-helix-bulge(BHB)序列, 再切除tRNA前体的内含子, 连接末端形成tRNA和tRNA内含子circRNA. 然而目前circRNA生成的具体机制尚未明确, 相关证据并不充分, 仍需要持续且更深入的研究.

2 circRNA经典功能角色与胃癌发生发展机制的关系

circRNA以不同的角色发挥其功能(图1), 影响胃癌发生和进展. 在此, 我们讨论了circRNA主要的作用机制, 并通过特定的例子说明其与胃癌的关系.

2.1 circRNA作为microRNA(miRNA)分子“海绵”影响胃癌发生发展 miRNA作为另一类非编码RNA, 在翻译后水平上参与基因表达调控, 其失调与胃癌的发生有关^[11]. circRNA具有多个miRNA反应元件(microRNA response elements, MER)^[12], 可作为分子海绵以及内源竞争RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)与相应的miRNA吸附结合. 其于胃癌的致癌或抑癌功能极其可能通过与miRNA的竞争性结合, 促使miRNA降解, 或降低miRNA对mRNA的3'端非翻译区靶向结合的能力, 影响下游miRNA分子信号通路, 直接或间接调控胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移等肿瘤活动^[13,14].

既往一些研究已经证明了circRNA在胃癌中的miRNA海绵作用. CIRS-7/CDR1as是第一批被指出可作为miRNA海绵从而起到调控作用的circRNA. Pan等人^[15]随后研究发现并证实, CIRS-7/CDR1as的过表达可通过PTEN/PI3K/AKT信号通路拮抗miR-7诱导的抑癌作用, 并认为该circRNA的异常表达与细胞增殖、凋亡以及TNM分期和预后相关. 在Yang和Wang等人的研究^[16,17]中, circHIPK3和circSMAD4均于胃癌组织中过度表达, 分别通过miR-637/AKT1轴、miR-1276/WNT/ β -catenin轴促进胃癌细胞的生长和代谢. hsa_circ_0081143^[13]被报道在体内发挥海绵作用, 从而下调miR-646, 进一步与miR-646靶点细胞周期蛋白依赖性蛋白6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)相互作用, 因而可能在胃癌进展过程中发挥调节癌基因的作用. circCOL1A2通过阻隔miR-1286来调节泛素特异性蛋白酶10(ubiquitin-specific protease 10, USP10), 进而诱导复制激活因子C2刺激胃癌细胞的迁移和侵袭^[18]. 另外, circ_0063526被证明为miR-449a的分子海绵, 可通过调节miR-449a/SHMT2轴, 增强胃癌细胞对顺铂(cisplatin, CDDP)的耐药性^[19], 为胃癌治疗策略提供了一种新思路.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.85 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 circRNA的形成、分类及其相关角色功能。 (A)内含子circRNA: 当一个或多个内含子在不受脱支酶介导的线性化的情况下可保持环状形态, 从而产生内含子circRNA^[5]; (B)外显子circRNA: 在细胞核或线粒体中由单个或多个外显子组成^[6]; (C)外显子-内含子circRNA: 当外显子circRNA保留部分内含子序列的条件下便可形成^[7]; (D)tRNA内含子circRNA: 由tRNA前体剪接后形成^[8]; (E)Readthrough circRNA: 是转录终止失败而得到的产物, 包含来自相邻基因中的外显子^[9]; (F)融合circRNA: 发生于染色体易位过程中, 包含来自两个远距离基因中的外显子^[9]。 (1) miRNA海绵: 与相应的miRNA吸附结合影响下游信号通路; (2)蛋白质海绵: 与蛋白质结合影响其功能及活性; (3)调控基因表达: 通过与U1核内小核糖核蛋白结合, 调节RNA聚合酶 II 的活性, 在转录水平上调控基因的表达; (4)蛋白质支架: 作为支架来增强酶反应动力学; (5)翻译模板: 可编码特殊的多肽或蛋白并具备相关生物学功能。 Intron: 内含子; Exon: 外显子; mRNA: 信使核糖核酸; Pre-mRNA: 信使核糖核酸前体; RBPs: 核糖核酸结合蛋白; Pre-tRNA: 转运核糖核酸前体; ciRNA: 内含子环状核糖核酸; EcircRNA: 外显子环状核糖核酸; ElcircRNA: 外显子-内含子环状核糖核酸; tRNA: 转运核糖核酸; trcRNA: 转运核糖核酸内含子环状核糖核酸; rt-circRNA: Readthrough环状核糖核酸; f-circRNA: 融合环状核糖核酸; miRNA: 微小核糖核酸; U1 snRNP: U1核内小核糖核蛋白; Pol II: RNA聚合酶 II。

2.2 circRNA与蛋白质互相作用在胃癌细胞中的功能
一些circRNA以蛋白质“海绵”、调节因子或支架的身份, 通过调节下游信息通路, 影响肿瘤细胞的恶性行为^[4,20]。

Pereira团队^[21]分析了54个circRNA中存在的RBP位点, 其中, IGF2BP2和MOV10能够与这项研究中的所有circRNA结合; 此外, LIN28A和LIN28B在11个circRNA中均有结合位点, 并且在一项Meta分析中被报道与胃癌相关^[22]。另一项研究^[23]中, Y-box结合蛋白-1(Y-box binding protein 1, YBX1)也是一种可与circRNA互相作用的RBP, circFAT1能直接与其结合进而间接阻断胃癌细胞的发生发展。Yang等人^[24]表明circ-HuR在胃癌组织中表达下调, 这种异常表达对胃癌细胞的生长、侵袭和转移均有抑制作用。进一步分析机制发现, circ-HuR可与CCHC型锌指核酸结合蛋白(CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein, CNBP)相互作用, 抑制CNBP与人类抗原R(human antigen R, HuR)启动子的结合, 导致HuR下调, 起到抑制肿瘤进展的作用。此外, 有关于HuR,circTHBS1

还能与其互相作用提高由HuR介导的抑制素 β A(inhibin subunit beta A, INH β A)癌基因mRNA的稳定性, 激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)途径增强胃癌恶性程度^[25]。

与此同时, 可在细胞核中富集的circRNA有机会参与基因表达的调控, 通过与U1核内小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleic protein, snRNP)或参与转录的蛋白结合, 调节RNA聚合酶 II(RNA-pol II RNA polymerase II, Pol II)的活性, 在转录水平上调控基因的表达^[26]。Ding研究^[27]发现, 沉默NURF复合体亚基BPTF、RBBP4或SNF2L可诱导细胞凋亡, 抑制细胞迁移和侵袭, 并认为NURF复合体也促进了胃癌的进展; 定位于细胞核的circ_DONSON则可招募NURF复合体至SOX4启动子并启动其转录从而抑制胃癌的生长。

circRNA还可作为蛋白质支架来增强酶反应动力学, 例如, circ_CEA^[28]起到支架作用并增强抑癌基因p53和细胞周期蛋白依赖性蛋白1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)之间的相互作用, 由CDK1介导的p53于Ser315位

点的磷酸化因此而强化, 导致p53的活性被抑制, 使胃癌细胞免受应激诱导的凋亡, 于是circ_CEA靶向药物与化疗药物联合应用可能增加胃癌细胞的凋亡率, 缩小肿瘤体积, 减轻化疗药物的副作用。

2.3 circRNA作为翻译模板调节胃癌发生发展 最初, circRNA被预计是一类没有蛋白质编码能力的ncRNA^[29]。然而有研究表明, 包含起始密码子(AUG)、开放阅读框(open reading frame, ORF)、m6A内部核糖体进入位点(m6A internal ribosome entry site, MIREs)和内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)^[30]的circRNA可以通过滚环扩增(rolling circle amplification, RCA)驱动翻译^[31,32], 因此可编码特殊的多肽或蛋白并具备相关生物学功能, 例如, Qu等^[33]研究者研发了一种具有编码Spike蛋白受体结合域(RBD)的circRNA疫苗, 可以有效增强对抗新冠病毒的能力。

目前circRNA翻译功能在胃癌中的相关研究较少, 其中, circMAPK1被报道可编码新型抑癌蛋白MAPK1-109aa, 该蛋白通过竞争性结合MEK1并削弱MAPK1的磷酸化, 从而抑制MAPK1通路及其下游因子的激活, 削弱胃癌细胞增殖和侵袭的能力^[34]。在有关circGSPT1的研究中, Hu等人^[35]发现该circRNA可由IRES驱动编码一个功能性多肽, 称为GSPT1-238aa, 其在体外可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。他们还证实GSPT1-238aa能与Vimentin/Beclin1/14-3-3复合体结合, 通过PI3K/AKT/mTOR信号通路调节胃癌细胞的自噬, 并认为该蛋白极有潜力作为胃癌治疗的新靶点。

根据生物信息学算法, 应有数千个起到编码蛋白质作用的circRNA。然而, 到目前为止, 只有少数被证明具有翻译功能, 因而circRNA的翻译能力仍存在争议。有研究认为^[10], 这种翻译可能是无效的: 由于一个环状结构RNA的同一ORF的始末位置非常接近, 据此, 翻译过程的起始和终止将同时于同一位置发生, 该情况在目前已知条件下难以成立。总而言之, circRNA翻译功能这一假设应考虑其他证据来源来支持, 有待进一步的全面研究。

3 circRNA影响肿瘤生物学行为在胃癌发生发展中的作用

胃癌发生发展涉及多个方面, 例如癌细胞的生长、死亡和肿瘤微环境等, 都共同决定了其生物学行为。已有大量研究表明, circRNA在胃癌组织中高度特异性表达, 其表达水平与胃癌的恶性肿瘤生物学行为密切相关, 在影响胃癌发展方面发挥着重要作用。

3.1 调控细胞周期和调节细胞增殖、自噬、凋亡 研究发现许多在组织及细胞中异常表达的circRNA具有影响细胞周期或调节细胞增殖、死亡的能力。例如, circFOXO3通过与细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-

dependent kinase 2, CDK2)和p21结合形成三元复合物circFOXO3-p21-CDK2, 该三元复合物阻断细胞周期蛋白E(cyclinE)/CDK2复合物的形成, 同时消除p21对细胞周期蛋白A(cyclinA)/CDK2复合物的抑制, 使细胞周期在G1期停滞, 抑制细胞增殖^[36]。在胃癌中, Xie等人^[37]发现hsa_circ_0006470的过表达可显著诱导细胞周期阻滞而无法进入S期, 抑制胃癌细胞的增殖、迁移和活力以阻止胃癌的发生发展。另外, Wang^[38]认为circ_SKA3可能通过miR-520h/CDC42轴参与调节胃癌细胞增殖、细胞周期进程、集落形成、迁移、侵袭、凋亡。近期, Xu等学者^[39]还证明circST3GAL6通过调控FOXO2介导的转录抑制原癌基因MET, 而MET是经典自噬通路PI3K/Akt/mTOR的启动因素, circST3GAL6则可能诱导细胞凋亡和自噬抑制了胃癌细胞的恶性行为。

3.2 调节胃癌细胞铁死亡 铁死亡是近期发现的一种有别于细胞凋亡、坏死和自噬的新型细胞死亡类型, 它涉及铁依赖的过氧化脂质和活性氧的积累从而诱导细胞死亡, 并被认为是胃癌的一种抑癌机制^[40]。Jiang^[41]的研究认为, circ_0000190在抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的同时, 还通过miR-382-5P/ZnRF3轴促进Erastin和ras选择性致死化合物(ras selective lethal 3, RSL3)诱导的铁死亡进而阻滞胃癌的发展。而Li^[42]发现circ_0008035通过调控miR-599及其靶基因EIF4A1减少铁蓄积和削弱脂质过氧化, 从而抑制细胞铁死亡, 导致胃癌的侵袭和进展。

3.3 影响上皮间充质转化 上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)即原有上皮表型的细胞的黏附性逐渐丢失, 分化为易侵袭、易迁移的间充质表型细胞的过程, 是肿瘤发展的重要途径, 伴随着大多数肿瘤细胞的转移。在大多数EMT过程中, 上皮型钙黏蛋白(E-cad)含量减少, 而神经钙黏蛋白(N-cad)、Vimentin和EMT-TF因子等的表达水平逐渐增强^[43]。一项研究^[44]中的体内外实验表明, circPTPN22可能通过与miRNA的竞争性结合靶向调控并促进EMT过程, 从而影响胃癌细胞的转移。在另一项研究中, hsa_circ_0005230同样通过海绵作用影响miR-1299/RHOT1通路, 增强EMT途径并影响胃癌的生物学行为^[45]。

3.4 血管生成 在胃癌的发展过程中, 癌细胞可以产生多种促进血管生成的蛋白质, 其中, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是一种经典的肿瘤血管形成分子, 诱导血管内皮细胞增殖, 促进肿瘤血管形成, 是肿瘤侵袭和转移的关键步骤, 与胃癌患者预后密切相关^[46]。Lu等人^[47]在研究circ-RanGAP1过程中发现其作为miR-877-3p的海绵, 上调VEGF的表达, 从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭。另外, HuR是VEGF信号通路中的重要元件, 通过与VEGF信使RNA受体结

合并稳定其结构^[48], circSHKBP1则通过上调HuR促进VEGF的翻译^[49]. circ_0007099的表达在胃癌患者中下调, 其抗肿瘤功能可能通过介导miR-425-3p/GNG7轴抑制血管生成和葡萄糖代谢等胃癌细胞的恶性行为^[50]. Du等^[51]还发现EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)编码的circRNA, ebv-circLMP2A, 在调节EBV相关胃癌(EBV associated gastric carcinoma, EBVaGC)的肿瘤血管生成中是必需的, 并可能为EBVaGC提供有价值的治疗靶点.

3.5 糖酵解代谢和组织缺氧 糖酵解是机体相对缺氧时获得能量的主要途径, 是肿瘤生长和发展的主要能量来源, 同时癌细胞可在一定程度上增加缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达, 促进肿瘤组织处血管生成, 与肿瘤的侵袭、浸润和转移紧密关联^[52], 是癌症恶变的重要始动因素. 一些circRNA已经显示出重编程细胞糖酵解的能力, 胃癌相关circRNA的下调可能会抑制胃癌细胞的糖酵解和其进展. Zhou等人^[53]的研究提出, circ_0006089可能通过海绵化miR-3P增强胃癌细胞糖酵解能力并促进其生长、转移. circDNMT1是新近发现的一种用于肿瘤治疗的circRNA, Li等学者^[54]研究发现circDNMT1可能是胃癌进展过程中糖酵解的重要贡献者, 认为circDNMT1的过表达抵消了miR-576-3P对葡萄糖摄取、丙酮酸产生、HIF-1 α 表达的抑制作用以及对葡萄糖摄取与乳酸生成比的升高作用, 提供胃癌进展的肿瘤微环境.

4 circRNA作为早期胃癌血清标志物

一些circRNA可以稳定地存在于人体体液中, 且丰度较高, 拥有较高的稳定性和重复性, 可作为液体活检的生物标志物^[55].

Roy等人^[56]认为血清circRNA指标可以有效识别早期胃癌患者, 并根据胃癌术后患者血清标本中多种circRNA的表达减少这一结果, 认为它们具有肿瘤特异性, 并极有可能起源于体循环. Reis-das-Mercês^[57]发现5种circRNA(hsa_circ_0000211、hsa_circ_0000284、hsa_circ_0000524、hsa_circ_0001136和hsa_circ_0004771)在胃癌组织中的表达均显著上调, 其中, 有3种circRNA的qPCR表达谱在组织和血液两种类型的样本中相近, 也就是说, 这些circRNA作为侵袭性较小的胃癌血清学生物标志物具有巨大的临床应用潜力.

许多胃癌患者难以被早期诊断是由于其中相当一部分是由胃炎转化而来, 因此区分胃癌和胃炎也尤为重要. 为此, Ma等人^[44]收集了104例健康者、70例胃炎患者和120例胃癌患者的血液样本, 以检测circPTPN22表达水平的差异. 研究结果表明, 血清circPTPN22水平在这三种人群中呈阶梯式升高, 在诊断胃癌的敏感性(78%)、

特异性(84%)、总体准确率(80%)、阳性预测值(84%)和阴性预测值(76%)方面, circPTPN22均高于临床上常用的CEA和CA199.

5 结论和展望

在过去的十年中, circRNA已经成为一大类重要的非编码RNA, 其中许多circRNA通过不同的作用机制在胃癌的发生和发展中发挥关键作用, 这些分子作为胃癌诊断、预后的生物标记物以及治疗干预方面均具有明确的前景. 因此, 为了更好地指导、归纳和实验设计, 不同的研究团队已鉴定和记录了数以万计的circRNA, 特别是归纳了癌症特异性circRNA的综合数据库CSCD^[58]. 然而, 对于这样一个相对年轻的研究领域, 目前还没有circRNA显示出在该领域临床实践中的适用性, 仍有复杂的争议亟待解决以及严峻的挑战需要面对, 这对推动未来胃癌诊断、预后监测生物学标志物以及治疗靶点至关重要.

6 参考文献

- 1 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]
- 2 Xu C, Zhang J. Mammalian circular RNAs result largely from splicing errors. *Cell Rep* 2021; 36: 109439 [PMID: 34320353 DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109439]
- 3 Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 675-691 [PMID: 31395983 DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7]
- 4 Ward Z, Pearson J, Schmeier S, Cameron V, Pilbrow A. Insights into circular RNAs: their biogenesis, detection, and emerging role in cardiovascular disease. *RNA Biol* 2021; 18: 2055-2072 [PMID: 33779499 DOI: 10.1080/15476286.2021.1891393]
- 5 Tang X, Ren H, Guo M, Qian J, Yang Y, Gu C. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer. *Comput Struct Biotechnol J* 2021; 19: 910-928 [PMID: 33598105 DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.018]
- 6 Wu W, Ji P, Zhao F. CircAtlas: an integrated resource of one million highly accurate circular RNAs from 1070 vertebrate transcriptomes. *Genome Biol* 2020; 21: 101 [PMID: 32345360 DOI: 10.1186/s13059-020-02018-y]
- 7 Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 188-206 [PMID: 34912049 DOI: 10.1038/s41571-021-00585-y]
- 8 Schmidt CA, Giusto JD, Bao A, Hopper AK, Matera AG. Molecular determinants of metazoan tricRNA biogenesis. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 6452-6465 [PMID: 31032518 DOI: 10.1093/nar/gkz311]
- 9 Vidal AF. Read-through circular RNAs reveal the plasticity of RNA processing mechanisms in human cells. *RNA Biol* 2020; 17: 1823-1826 [PMID: 32783578 DOI: 10.1080/15476286.2020.1805233]
- 10 Li R, Jiang J, Shi H, Qian H, Zhang X, Xu W. CircRNA: a rising star in gastric cancer. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 1661-1680 [PMID: 31659415 DOI: 10.1007/s00018-019-03345-5]
- 11 Zeng X, Xiao J, Bai X, Liu Y, Zhang M, Liu J, Lin Z, Zhang Z. Research progress on the circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA

- axis in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2022; 238: 154030 [PMID: 36116329 DOI: 10.1016/j.prp.2022.154030]
- 12 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
- 13 Xue M, Li G, Fang X, Wang L, Jin Y, Zhou Q. hsa_circ_0081143 promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-646/CDK6 pathway. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 25 [PMID: 30733646 DOI: 10.1186/s12935-019-0737-x]
- 14 Wang KW, Dong M. Role of circular RNAs in gastric cancer: Recent advances and prospects. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11: 459-469 [PMID: 31236197 DOI: 10.4251/wjgo.v11.i6.459]
- 15 Pan H, Li T, Jiang Y, Pan C, Ding Y, Huang Z, Yu H, Kong D. Overexpression of Circular RNA ciRS-7 Abrogates the Tumor Suppressive Effect of miR-7 on Gastric Cancer via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 440-446 [PMID: 28608528 DOI: 10.1002/jcb.26201]
- 16 Yang D, Hu Z, Zhang Y, Zhang X, Xu J, Fu H, Zhu Z, Feng D, Cai Q. CircHIPK3 Promotes the Tumorigenesis and Development of Gastric Cancer Through miR-637/AKT1 Pathway. *Front Oncol* 2021; 11: 637761 [PMID: 33680975 DOI: 10.3389/fonc.2021.637761]
- 17 Wang L, Li B, Yi X, Xiao X, Zheng Q, Ma L. Circ_SMAD4 promotes gastric carcinogenesis by activating wnt/ β -catenin pathway. *Cell Prolif* 2021; 54: e12981 [PMID: 33458917 DOI: 10.1111/cpr.12981]
- 18 Li H, Chai L, Ding Z, He H. CircCOL1A2 Sponges MiR-1286 to Promote Cell Invasion and Migration of Gastric Cancer by Elevating Expression of USP10 to Downregulate RFC2 Ubiquitination Level. *J Microbiol Biotechnol* 2022; 32: 938-948 [PMID: 35791074 DOI: 10.4014/jmb.2112.12044]
- 19 Yang G, Tan J, Guo J, Wu Z, Zhan Q. Exosome-mediated transfer of circ_0063526 enhances cisplatin resistance in gastric cancer cells via regulating miR-449a/SHMT2 axis. *Anticancer Drugs* 2022; 33: 1047-1057 [PMID: 36206102 DOI: 10.1097/cad.0000000000001386]
- 20 Barbagallo D, Caponnetto A, Brex D, Mirabella F, Barbagallo C, Lauretta G, Morrone A, Certo F, Broggi G, Caltabiano R, Barbagallo GM, Spina-Purrello V, Ragusa M, Di Pietro C, Hansen TB, Purrello M. CircSMARCA5 Regulates VEGFA mRNA Splicing and Angiogenesis in Glioblastoma Multiforme Through the Binding of SRSF1. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 194 [PMID: 30736462 DOI: 10.3390/cancers11020194]
- 21 Pereira AL, Magalhães L, Pantoja RP, Araújo G, Ribeiro-Dos-Santos Â, Vidal AF. The Biological Role of Sponge Circular RNAs in Gastric Cancer: Main Players or Coadjuvants? *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1982 [PMID: 32708088 DOI: 10.3390/cancers12071982]
- 22 Zhang J, Xu A, Miao C, Yang J, Gu M, Song N. Prognostic value of Lin28A and Lin28B in various human malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 79 [PMID: 30976203 DOI: 10.1186/s12935-019-0788-z]
- 23 Fang J, Hong H, Xue X, Zhu X, Jiang L, Qin M, Liang H, Gao L. A novel circular RNA, circFAT1(e2), inhibits gastric cancer progression by targeting miR-548g in the cytoplasm and interacting with YBX1 in the nucleus. *Cancer Lett* 2019; 442: 222-232 [PMID: 30419346 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.10.040]
- 24 Yang F, Hu A, Li D, Wang J, Guo Y, Liu Y, Li H, Chen Y, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circ-HuR suppresses HuR expression and gastric cancer progression by inhibiting CNBP transactivation. *Mol Cancer* 2019; 18: 158 [PMID: 31718709 DOI: 10.1186/s12943-019-1094-z]
- 25 Qiu S, Li B, Xia Y, Xuan Z, Li Z, Xie L, Gu C, Lv J, Lu C, Jiang T, Fang L, Xu P, Yang J, Li Y, Chen Z, Zhang L, Wang L, Zhang D, Xu H, Wang W, Xu Z. CircTHBS1 drives gastric cancer progression by increasing INHBA mRNA expression and stability in a ceRNA- and RBP-dependent manner. *Cell Death Dis* 2022; 13: 266 [PMID: 35338119 DOI: 10.1038/s41419-022-04720-0]
- 26 李钰, 王茂叶, 臧雪燕, 蒋鹏程, 许文荣, 张徐. circRNA在胃癌中的研究进展. *临床检验杂志* 2021; 39: 213-217 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.03.12]
- 27 Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, Li Z, Wei J, Liu M, Li G. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. *Mol Cancer* 2019; 18: 45 [PMID: 30922402 DOI: 10.1186/s12943-019-1006-2]
- 28 Yuan Y, Zhang X, Du K, Zhu X, Chang S, Chen Y, Xu Y, Sun J, Luo X, Deng S, Qin Y, Feng X, Wei Y, Fan X, Liu Z, Zheng B, Ashktorab H, Smoot D, Li S, Xie X, Jin Z, Peng Y. Circ_CEA promotes the interaction between the p53 and cyclin-dependent kinases 1 as a scaffold to inhibit the apoptosis of gastric cancer. *Cell Death Dis* 2022; 13: 827 [PMID: 36167685 DOI: 10.1038/s41419-022-05254-1]
- 29 Hansen TB. Signal and noise in circRNA translation. *Methods* 2021; 196: 68-73 [PMID: 33588029 DOI: 10.1016/j.ymeth.2021.02.007]
- 30 Zhao J, Li Y, Wang C, Zhang H, Zhang H, Jiang B, Guo X, Song X. IRESbase: A Comprehensive Database of Experimentally Validated Internal Ribosome Entry Sites. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2020; 18: 129-139 [PMID: 32512182 DOI: 10.1016/j.gpb.2020.03.001]
- 31 Lu Y, Li K, Gao Y, Liang W, Wang X, Chen L. CircRNAs in gastric cancer: current research and potential clinical implications. *FEBS Lett* 2021; 595: 2644-2654 [PMID: 34561854 DOI: 10.1002/1873-3468.14196]
- 32 Wang Y, Wu C, Du Y, Li Z, Li M, Hou P, Shen Z, Chu S, Zheng J, Bai J. Expanding uncapped translation and emerging function of circular RNA in carcinomas and noncarcinomas. *Mol Cancer* 2022; 21: 13 [PMID: 34996480 DOI: 10.1186/s12943-021-01484-7]
- 33 Qu L, Yi Z, Shen Y, Lin L, Chen F, Xu Y, Wu Z, Tang H, Zhang X, Tian F, Wang C, Xiao X, Dong X, Guo L, Lu S, Yang C, Tang C, Yang Y, Yu W, Wang J, Zhou Y, Huang Q, Yisimayi A, Liu S, Huang W, Cao Y, Wang Y, Zhou Z, Peng X, Wang J, Xie XS, Wei W. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell* 2022; 185: 1728-1744.e16 [PMID: 35460644 DOI: 10.1016/j.cell.2022.03.044]
- 34 Jiang T, Xia Y, Lv J, Li B, Li Y, Wang S, Xuan Z, Xie L, Qiu S, He Z, Wang L, Xu Z. A novel protein encoded by circMAPK1 inhibits progression of gastric cancer by suppressing activation of MAPK signaling. *Mol Cancer* 2021; 20: 66 [PMID: 33836754 DOI: 10.1186/s12943-021-01358-y]
- 35 Hu F, Peng Y, Chang S, Luo X, Yuan Y, Zhu X, Xu Y, Du K, Chen Y, Deng S, Yu F, Feng X, Fan X, Ashktorab H, Smoot D, Meltzer SJ, Li S, Wei Y, Zhang X, Jin Z. Vimentin binds to a novel tumor suppressor protein, GSPT1-238aa, encoded by circGSPT1 with a selective encoding priority to halt autophagy in gastric carcinoma. *Cancer Lett* 2022; 545: 215826 [PMID: 35839920 DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215826]
- 36 Bivik Stadler C, Arefin B, Ekman H, Thor S. PIP degranulation-stabilized Dacapo/p21(Cip1) and mutations in ago act in an anti-versus pro-proliferative manner, yet both trigger an increase in Cyclin E levels. *Development* 2019; 146: dev175927 [PMID: 31289041 DOI: 10.1242/dev.175927]
- 37 Xie J, Ning Y, Zhang L, Lin Y, Guo R, Wang S. Overexpression of hsa_circ_0006470 inhibits the malignant behavior of gastric cancer cells via regulation of miR-1234/TP53111 axis. *Eur J Histochem* 2022; 66: 3477 [PMID: 36190397 DOI: 10.4081/ejh.2022.3477]
- 38 Wang C, Jiang H, Peng J, Weng D, Zhang Y, Zhou Y, Zhang Q. Circular RNA circ_SKA3 enhances gastric cancer development by targeting miR-520h. *Histol Histopathol* 2022; 18521 [PMID: 36134741 DOI: 10.14670/hh-18-521]
- 39 Xu P, Zhang X, Cao J, Yang J, Chen Z, Wang W, Wang S, Zhang

- L, Xie L, Fang L, Xia Y, Xuan Z, Lv J, Xu H, Xu Z. The novel role of circular RNA ST3GAL6 on blocking gastric cancer malignant behaviours through autophagy regulated by the FOXp2/MET/mTOR axis. *Clin Transl Med* 2022; 12: e707 [PMID: 35061934 DOI: 10.1002/ctm2.707]
- 40 Ma M, Kong P, Huang Y, Wang J, Liu X, Hu Y, Chen X, Du C, Yang H. Activation of MAT2A-ACSL3 pathway protects cells from ferroptosis in gastric cancer. *Free Radic Biol Med* 2022; 181: 288-299 [PMID: 35182729 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.015]
- 41 Jiang M, Mo R, Liu C, Wu H. Circ_0000190 sponges miR-382-5p to suppress cell proliferation and motility and promote cell death by targeting ZNF3 in gastric cancer. *J Biochem* 2022 [PMID: 35037032 DOI: 10.1093/jb/mvac003]
- 42 Li C, Tian Y, Liang Y, Li Q. Circ_0008035 contributes to cell proliferation and inhibits apoptosis and ferroptosis in gastric cancer via miR-599/EIF4A1 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 84 [PMID: 32190008 DOI: 10.1186/s12935-020-01168-0]
- 43 Shang BQ, Li ML, Quan HY, Hou PF, Li ZW, Chu SF, Zheng JN, Bai J. Functional roles of circular RNAs during epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Cancer* 2019; 18: 138 [PMID: 31526370 DOI: 10.1186/s12943-019-1071-6]
- 44 Ma S, Kong S, Gu X, Xu Y, Tao M, Shen L, Shen X, Ju S. As a biomarker for gastric cancer, circPTPN22 regulates the progression of gastric cancer through the EMT pathway. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 44 [PMID: 33430866 DOI: 10.1186/s12935-020-01701-1]
- 45 Peng YY, Sun D, Xin Y. Hsa_circ_0005230 is up-regulated and promotes gastric cancer cell invasion and migration via regulating the miR-1299/RHOT1 axis. *Bioengineered* 2022; 13: 5046-5063 [PMID: 35170374 DOI: 10.1080/21655979.2022.2036514]
- 46 Mortara L, Benest AV, Derosa L, Chouaib S, Ribatti D. Editorial: The intricate innate immune-cancer cell relationship in the context of tumor angiogenesis, immunity and microbiota: The angiogenic switch in the tumor microenvironment as a key target for immunotherapies. *Front Immunol* 2022; 13: 1045074 [PMID: 36275734 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1045074]
- 47 Lu J, Wang YH, Yoon C, Huang XY, Xu Y, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Zheng CH, Li P, Huang CM. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 471: 38-48 [PMID: 31811909 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.038]
- 48 Yang LQ, Yu SP, Yang YT, Zhao YS, Wang FY, Chen Y, Li QH, Tian P, Zhu YY, Zhang JG, Lin GQ. Muscone derivative ZM-32 inhibits breast tumor angiogenesis by suppressing HuR-mediated VEGF and MMP9 expression. *Biomed Pharmacother* 2021; 136: 111265 [PMID: 33450490 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111265]
- 49 Xie M, Yu T, Jing X, Ma L, Fan Y, Yang F, Ma P, Jiang H, Wu X, Shu Y, Xu T. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation. *Mol Cancer* 2020; 19: 112 [PMID: 32600329 DOI: 10.1186/s12943-020-01208-3]
- 50 Zhang Z, Zhou Y, Zhou N, Yin J, Kuang X. Circ_0007099 upregulates GNG7 to function as a tumor inhibitor in gastric carcinoma by interacting with miR-425-3p. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 1626-1639 [PMID: 36092318 DOI: 10.21037/jgo-22-684]
- 51 Du Y, Zhang JY, Gong LP, Feng ZY, Wang D, Pan YH, Sun LP, Wen JY, Chen GF, Liang J, Chen JN, Shao CK. Hypoxia-induced ebv-circLMP2A promotes angiogenesis in EBV-associated gastric carcinoma through the KHSRP/VHL/HIF1 α /VEGFA pathway. *Cancer Lett* 2022; 526: 259-272 [PMID: 34863886 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.11.031]
- 52 Ng WL, Mohd Mohidin TB, Shukla K. Functional role of circular RNAs in cancer development and progression. *RNA Biol* 2018; 15: 995-1005 [PMID: 29954251 DOI: 10.1080/15476286.2018.1486659]
- 53 Zhou Y, Zhang Q, Liao B, Qiu X, Hu S, Xu Q. circ_0006089 promotes gastric cancer growth, metastasis, glycolysis, and angiogenesis by regulating miR-361-3p/TGFB1. *Cancer Sci* 2022; 113: 2044-2055 [PMID: 35347818 DOI: 10.1111/cas.15351]
- 54 Li H, Cao B, Zhao R, Li T, Xu X, Cui H, Deng H, Gao J, Wei B. circDNMT1 Promotes Malignant Progression of Gastric Cancer Through Targeting miR-576-3p/Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha Axis. *Front Oncol* 2022; 12: 817192 [PMID: 35712504 DOI: 10.3389/fonc.2022.817192]
- 55 鲁意迅, 陈凛. 环状RNA在胃癌中的研究进展. *中国普外基础与临床杂志* 2022; 29: 255-263
- 56 Roy S, Kanda M, Nomura S, Zhu Z, Toiyama Y, Taketomi A, Goldenring J, Baba H, Kadera Y, Goel A. Diagnostic efficacy of circular RNAs as noninvasive, liquid biopsy biomarkers for early detection of gastric cancer. *Mol Cancer* 2022; 21: 42 [PMID: 35139874 DOI: 10.1186/s12943-022-01527-7]
- 57 Reis-das-Mercês L, Vinasco-Sandoval T, Pompeu R, Ramos AC, Anaissi AKM, Demachki S, de Assumpção PP, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos Â, Magalhães L. CircRNAs as Potential Blood Biomarkers and Key Elements in Regulatory Networks in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 650 [PMID: 35054834 DOI: 10.3390/ijms23020650]
- 58 Feng J, Chen W, Dong X, Wang J, Mei X, Deng J, Yang S, Zhuo C, Huang X, Shao L, Zhang R, Guo J, Ma R, Liu J, Li F, Wu Y, Han L, He C. CSCD2: an integrated interactional database of cancer-specific circular RNAs. *Nucleic Acids Res* 2022; 50: D1179-D1183 [PMID: 34551437 DOI: 10.1093/nar/gkab830]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展

曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯

曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院消化内科 福建省福州市 350001

曾祥鹏, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病的诊治.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 82100687.

作者贡献分布: 此综述由曾祥鹏、曾静慧、王蓉、王雯设计; 由曾祥鹏、曾静慧、王蓉收集相关文献; 曾祥鹏、王雯进行文献的汇总和分析; 曾祥鹏、曾静慧进行论文的写作; 王雯负责综述最后的审阅投稿.

通讯作者: 王雯, 主任医师, 350001, 福建省福州市鼓楼区西二环北路156号, 联勤保障部队第九〇〇医院消化内科. wangwenfj@163.com

收稿日期: 2022-08-08

修回日期: 2022-08-23

接受日期: 2023-01-18

在线出版日期: 2023-02-08

Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis

Xiang-Peng Zeng, Jing-Hui Zeng, Rong Wang, Wen Wang

Xiang-Peng Zeng, Jing-Hui Zeng, Rong Wang, Wen Wang, Department of Gastroenterology, 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82100687.

Corresponding author: Wen Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, No. 156 North Road of West 2 Ring, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. wangwenfj@163.com

Received: 2022-08-08

Revised: 2022-08-23

Accepted: 2023-01-18

Published online: 2023-02-08

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is a persistent and progressive

pancreatic inflammatory disease. Malnutrition is a common clinical manifestation in CP patients, which is mainly caused by pancreatic exocrine insufficiency but may also be related to pancreatic endocrine insufficiency and changes of living habit. At present, there is still a lack of gold standard for the diagnosis of malnutrition in patients with CP. Clinicians should comprehensively evaluate such patients through anthropometric parameters, test parameters, imaging diagnosis, pancreatic exocrine function detection, etc., detect malnutrition early, and take timely intervention measures, including improving diet and living habits, enteral/parenteral nutrition, pancreatic enzyme replacement therapy, acid suppressant adjuvant therapy, regulating intestinal flora, and administration of Chinese medicine. And endoscopic and surgical treatment should be used when necessary.

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

Key Words: Chronic pancreatitis; Malnutrition; Pancreatic exocrine insufficiency; Pancreatin replacement therapy

Citation: Zeng XP, Zeng JH, Wang R, Wang W. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(3): 92-97

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/92.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.92>

摘要

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种持续、进展性的胰腺炎症性疾病,营养不良是CP患者较常见的临床表现,主要是由胰腺外分泌功能不全引起,也可能与胰腺内分泌功能不全、生活习惯改变有关。目前仍缺乏CP患者营养不良的诊断金标准,临床医生应通过人体测量参数、检验参数、影像学诊断、胰腺外分泌功能检测等方面进行综合评估,早期发现CP患者的营养不良,及时采取干预措施,包括改善饮食及生

活习惯、肠内/肠外营养、胰酶替代疗法、抑酸药辅助治疗、调节肠道菌群、中医中药等,必要时采用内镜和外科手术治疗。

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

关键词: 慢性胰腺炎; 营养不良; 胰腺外分泌功能不全; 胰酶替代治疗

核心提要: 营养不良是慢性胰腺炎患者的常见表现, 主要由胰腺外分泌功能不全引起, 缺乏诊断金标准, 临床治疗措施包括改善饮食及生活习惯、营养支持、胰酶替代疗法、抑酸、调节肠道菌群、中医中药、内镜和外科手术等。

文献来源: 曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯. 慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 92-97

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/92.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.92>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种持续、进展性的胰腺炎症性疾病, 常导致胰腺实质的破坏、炎症细胞浸润、胰腺纤维化和钙化, 引起胰腺外分泌和/或内分泌功能障碍, 其中营养不良是其较为常见的临床表现, 主要是由胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)引起^[1], 也可能与胰腺内分泌功能不全、慢性腹痛、饮酒、胃排空延迟和代谢活动增加等有关, 其临床表现多样, 除了可引起腹痛、腹胀、体重减轻等, 严重患者也可特征性地出现脂肪泻, 此时粪便呈泡沫状、有恶臭味且浮于水面上。营养不良如果不及及时治疗干预, 可导致循环中微量营养素、脂溶性维生素和脂蛋白水平较低, 增加营养不良相关并发症和心血管事件风险。现将CP患者营养不良的发病原因及营养不良的评估、诊治等方面综述如下。

1 CP患者营养不良的发病原因

CP患者营养不良常有几个原因相互重叠。因此结合疾病及病人因素, 我们可以将其分成两大类, 即胰腺本身功能障碍以及生活习惯改变的影响。

1.1 胰腺本身功能障碍 CP是一种炎症性疾病, 可导致胰腺实质发生不可逆的结构改变及损伤, 胰腺实质的损伤会减少腺泡细胞分泌的胰酶和胰管分泌的碳酸氢盐^[2], 最终导致胰腺外分泌和内分泌功能受损, 其中外分泌功能不足表现为胰酶分泌不足, 这可能与胰腺实质丢失或损伤, 胰酶合成能力下降; 餐后不同步性, 对酶生成刺激

减弱; 胰管阻塞, 酶分泌至十二指肠传递受损等有关。胰酶分泌不足影响营养物质的消化和吸收^[3], 通常脂肪的吸收不良比蛋白质、碳水化合物更严重, 严重者可出现脂肪泻(粪脂含量>7 g/24 h), 胰脂肪酶、辅脂酶分泌受损会导致脂肪吸收障碍, 进而导致脂溶性维生素如A、D、E和K的吸收减少。蛋白酶分泌受损可导致蛋白质吸收不良和维生素B12的吸收减少, 进而导致患者营养物质吸收不足。此外, 糖尿病与胰腺炎关系密切, 胰腺β细胞的损伤致胰岛素缺乏是CP致糖尿病发生发展的重要机制, 相关研究指出α细胞功能障碍可导致胰高糖素分泌的功能障碍^[4]。慢性炎症、肠促胰岛素轴失调、手术干预等不同因素都会影响CP患者的胰岛细胞功能^[4], 使胰腺内分泌功能受损后出现糖尿病, 此时血糖一般波动大, 这也将导致食欲障碍^[5]。反之, 糖尿病也可以致慢性胰腺炎发生继而出现或加重营养不良。

1.2 生活习惯改变的影响 CP的患者常有餐后腹痛、厌食、恶心和腹胀等临床症状^[6], 因此患者因担心进食后出现腹痛, 从而减少食物摄入的种类及数量等原因均可引起营养不良。饮酒是CP发生的重要危险因素, 同时不少患者也有吸烟习惯, 北美的NAPS2研究(一个关于胰腺炎的研究)发现, 确诊为CP的患者目前有47.3%的患者吸烟, 而71.4%的患者曾经有过吸烟的阶段^[7]。同样, 日本的一项研究发现, 他们的CP患者中有44.9%仍在吸烟, 74.6%的患者曾经有过吸烟的阶段^[8]。此外, 大量研究表明, 吸烟是CP的危险因素, 并会加速疾病的进展^[9-12]。吸烟对CP患者的生活质量有着明显的负面影响, 其中焦虑和抑郁尤其值得特别注意, 焦虑及抑郁等心理疾病同样也会使患者食欲下降^[13]。

2 CP患者营养不良的诊断

目前, 仍缺乏CP患者营养不良的诊断金标准, CP患者的营养状况评估应包括人体测量参数、检验参数、影像学诊断、胰腺外分泌功能检测等方面。

2.1 人体参数 体重和体重指数(body mass index, BMI)是临床上评估营养状态的常用指标, 有文献指出6 mo内体重下降的百分比是营养不良最重要的临床标志^[14]。体重和BMI因为没有考虑到患者的疾病前状态, 也没有考虑到肌肉质量的下降, 体重减轻也没有考虑到身体其他组成成分, 可能会受到体液变化影响。研究表明, 严重营养不良的患者可能仍然存在体重指数在正常范围内或以上的情况, 因此仅凭体重和体重指数来评估CP的营养状态是不足的^[15]。除了BMI外, 三头肌皮褶、中臂周长、握力的测定和生物电阻抗分析常用于不同临床情况下的营养评估, 然而这些参数是否可作为CP患者营养不良的评估参数尚无明确定论。

2.2 检验参数 白蛋白在现阶段常被用于评估患者的营养状况, 但是白蛋白是一种急性期蛋白, 在感染、烧伤、水过多、肝衰竭、癌症和肾病综合征中也观察到其浓度降低, 因此它不是营养不良的可靠标志^[16], 许多临床研究还提出其他检验指标作为评估CP患者营养状况的指标, 包括脂溶性维生素(A、D、E、K)^[17]、前蛋白^[18]、转铁蛋白^[19]、视黄醇结合蛋白^[20]以及在部分学者提出的C反应蛋白^[21]等, 然而, 除了白蛋白之外, 所有上述检验指标在临床实践中并不是常规检测, 因此其作为评估CP患者的营养状况筛查指标仍存在不足。

2.3 影像学参数 近年来影像技术在评估身体成分方面越来越重要, 包括双能X射线吸收法、计算机断层成像(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)等。其中的CT和MRI可以显示局部脂肪分布, 是进行区域脂肪组织定量评价的较好方法。相关研究认为, MRI人体脂肪组织测量技术并不比CT更优越。MRI对内脏脂肪面积测量误差较明显, 其原因为内脏脂肪既与肌肉又与肠管相邻, 加上肠蠕动的影响, 容易引起部分容积效应^[22], 同时, 由于MRI检查时间相较CT长。因此, 临床上更多选择CT进行评估。而在近期的一项研究中提出, CP患者营养不良可出现少肌症, 其对胰腺疾病的预后具有重要意义, 建议CT对患者肌肉萎缩进行评估^[23]。但由于其操作费用及是否可作为CP患者营养不良的筛查尚无充分的临床证据, 目前其临床应用仍在探索阶段。

2.4 胰腺外分泌功能检测 胰腺外分泌功能检测分为直接试验和间接试验。直接试验是检测胰腺外分泌功能的金标准, 其敏感度、特异度均超过90%, 但其成本高、属于侵入性检查, 临床应用较少。间接试验^[24,25]包括粪便脂肪检测、粪便弹性蛋白酶-1(fecal elastase, FE-1)测定、¹³C-混合三酰甘油(¹³C-mixed triacylglycerol, ¹³C-MTG)呼气试验等, 间接试验成本相对低廉, 易于操作, 但敏感度和特异度相对不足。目前, 临床上更多采取间接试验评估胰腺外分泌功能。

2.4.1 粪便弹性蛋白酶-1: FE-1测定 是目前最常用的胰腺外分泌功能检测方法, FE-1由胰腺分泌, 在肠道中不被分解, 完全经粪便排出, 检验结果不受外源性胰酶制剂干扰^[26]。并且FE-1测定操作方便, 适用于PEI的筛查和确诊患者的长期随访, 建议每个新诊断为CP的患者在条件允许情况下, 都采用FE-1进行PEI的早期筛查, 使PEI患者在早期实施足够的胰酶补充, 有效预防营养不良^[27]。FE-1水平越低, 患者患有PEI并需胰酶替代治疗的概率越高。尽管相关研究认为, FE-1含量<200 μg/g时提示存在PEI^[28], 但PEI患者FE-1水平的准确截止值尚不能确定, 故临床医生应将FE-1水平与患者症状、体征和营养状

态等一起进行评估考虑。

2.4.2 其它间接测定试验: 3 d粪脂测定试验 是诊断、量化脂肪泻的金标准, 也是诊断PEI的重要标准^[26], 常采用Van de Kamer法进行测试, 但因CP患者较差的依从性和检测的复杂性, 其应用受限。该检测患者必须每天保持含有100 g脂肪的标准饮食连续5 d, 并收集过去3 d内产生的所有粪便。对大多数患者而言, 这个要求并不容易遵守, 因此其替代检测逐渐被应用。¹³C-MTG呼气试验就是一项替代脂肪吸收系数在临床用于诊断PEI的检测^[29]。通过口服摄取¹³C-MTG 250 mg后, 6 h内其的累积恢复量低于29%可作为¹³C-MTG诊断PEI的准确标记。与任何其他定量测试比较, 呼气测试的主要优点是提供了¹³C呼气曲线, 更直观地呈现出患者消化过程的动态变化。

3 CP患者营养不良的治疗

CP患者应采取全面综合治疗, 建议由营养师参与监督饮食管理, 包括戒烟、酒、适当运动和日光照射等, 少食多餐, 进食至少一餐正常的脂肪饮食, 并重点提高能量和蛋白质的摄入量, 应每年监测一次维生素状况, 按需补充, 确保足够的微量营养素, 同时强调对于常见并发症的预防及治疗, 如骨质疏松症以及肌肉减少症^[30]。当内科保守治疗方案仍无法改善患者营养状况及临床症状时, 可酌情予以手术治疗。随着医学模式从生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变, 心理因素及干预越来越受到重视, 对于CP这类慢性病患者而言, 长期腹痛、腹泻等症状容易引起焦虑、抑郁等情绪, 影响了患者的治疗依从性及食欲, 加重了营养不良^[31], 故目前提倡对CP患者实施心理评估及干预, 尤其是治疗依从性较低的患者。

3.1 肠内及肠外营养 营养支持是CP患者营养不良的基础治疗方法, 欧洲临床营养和代谢学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)于2020-01发布了《ESPEN急性慢性胰腺炎临床营养指南》^[32], 该指南针对急性胰腺炎与CP中关于营养支持的关键问题提出了共识意见, 涉及到营养风险评估、干预时机、途径及类型等。该指南推荐营养不良的CP患者如果口服营养支持无明显效果, 则应给予肠内营养(enteral nutrition, EN), 如果合并胃排空延迟、持续恶心或呕吐或胃出口综合征的患者中, 应通过鼻空肠途径给予EN。肠外营养(parenteral nutrition, PN)适用于胃出口梗阻、复杂瘘管疾病或EN不耐受者, 优先使用中央静脉通路实施PN。新指南推荐CP患者不应限制饮食, 鼓励坚持均衡饮食, 营养不良的CP病人应每天5-6顿小餐进食高蛋白、高能量的食物, 避免高纤维饮食, 并及时补充胰酶。除非脂肪泻无

法控制, 否则无需限制饮食中的脂肪. 此外, CP患者应摄入足够的钙、维生素D, 认识到骨质疏松症和骨折增加的风险, 应考虑采取预防措施.

3.2 胰酶替代治疗 胰酶替代治疗是CP患者PEI和营养不良治疗的基石. 通过补充外源性酶使消化正常化, 已被证明可以改善体重, 减少粪便脂肪分泌, 改善腹痛, 提高生活质量, 纠正营养不良^[33]. 我国目前常使用的胰酶制剂有胰酶肠溶胶囊(商品名: 得每通)、米曲菌胰酶片(商品名: 慷彼申)等, 对于胰酶制剂的用量, 各国指南^[6,34]仍未有统一标准, 但目前临床常推荐成人初始剂量为(25000-40000) IU脂肪酶/餐, 如疗效不佳, 可依个体增加剂量, 最大剂量可用至(75000-80000) IU脂肪酶/餐; 儿童可给予(500-4000) IU脂肪酶/g膳食脂肪; 婴幼儿推荐500-1000 IU脂肪酶/g膳食脂肪; 婴幼儿也可予(2000-4000) IU脂肪酶/母乳喂养或120 mL婴幼儿配方奶粉. 婴幼儿和儿童的推荐最大剂量不宜超过脂肪酶10000 IU/(kg·d). 胰酶制剂报道的不良反映相对较轻, 仅有个别严重报道如纤维化大肠病^[35]. 胰腺疾病患者的十二指肠pH值低于正常值, pH值较低可干扰肠溶型胰酶的释放, 降低有效性. 因此, 有部分学者建议在使用胰酶制剂是联用质子泵抑制剂、抗酸药、H₂受体拮抗剂等抑酸药^[6,36], 尤其是对于有脂肪泻症状的CP患者, 其可提供更有利于发挥高效率酶功能的十二指肠环境, 改善脂肪吸收.

3.3 肠道菌群调节 回顾国内外指南, 不论是《2020年美国胃肠病学会指南》^[37], 还是我国《2018年胰腺外分泌功能不全诊治规范》^[38], 针对CP患者的治疗更多的强调对症处理及生活管理. 但在相关研究中发现^[39], 肠道微生物群在CP治疗过程中的作用及其对代谢过程(包括营养不良)的影响也是一个重要问题. Jandhyala等研究^[40]发现从正常对照组到CP非糖尿病组再到CP糖尿病组, 血浆内毒素水平逐渐升高, 同时普氏杆菌(人类肠道中最重要的共生菌之一)和布鲁氏瘤胃球菌的丰度逐渐降低, 普氏杆菌丰度与血浆内毒素、血糖状态呈负相关, 故推测改变细菌菌群对于预防或延缓CP患者包括糖尿病在内的代谢并发症的发展, 从而预防营养不良可能很重要. 我国学者研究发现^[41], CP患者肠道微生物区系失调, 多样性和丰富度降低, 类群组成发生改变, CP组肠道微生物群落中的菌落和放线菌丰度均低于正常对照组, 而变形杆菌丰度高于正常对照组, CP组肠道菌群中大肠杆菌、志贺氏菌等属的丰度较高, 而镰刀菌属的丰度较低, 相关分析显示, 双歧杆菌和乳酸杆菌与FE-1呈正相关, 提示CP患者存在肠道微生物区系失调, 部分受胰腺外分泌功能的影响. 总之, CP患者的PEI和不同病因是否与肠道微生物区系失调有关仍存在争议, 但笔者建议临床治疗中注意CP患者肠道菌群监控.

3.4 中医中药 CP在中医古代文献没有明确的病名, 多属于“腹痛”、“胃脘痛”、“胁痛”、“泄泻”、“癥瘕积聚”等病症范畴, 多归因于饮食不节、不洁、长期嗜酒、情志不畅以及外邪侵扰等因素, 而致肝失疏泄, 脾失健运, 升降失司, 或致脾胃损伤, 脾气虚弱, 运化失职. 本病发病早期以湿热、气滞为主, 后期则多表现为脾虚、血瘀, 脾气亏虚, 脾失健运, 而脾主运化是脾在人体气化中起主导作用的重要体现, 所以在CP的中药治疗中健脾、运脾非常重要. 关于CP的中医辨证分型目前尚无统一的标准, 陈瑜等^[42]将CP归纳出7个证型: 寒实结滞型、热实结滞型、脾胃虚弱型、脾虚食积型、肝气郁滞型、肝胆湿热型、气滞血瘀型. 既往不少研究表明CP患者在胰酶、马来酸曲美布汀等常规西药治疗基础上, 联合应用中医中药能进一步提高疗效, 已有报道使用的中药古方有血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤合凉膈散、柴胡疏肝散、参苓白术散等, 近年来还有一些医家根据经验自拟了针对CP的中药方剂, 包括柴芍六君子汤、清胰左金汤、参苓半夏汤、加味丹葛止痛方等, 均有一定的辅助治疗效果^[43]. 近年来, 针灸、穴位注射等用于临床治疗CP也取得了显著的疗效, 常用穴位包括足三里、下巨虚、中脘、上脘、内关、梁门、阳陵泉、阴陵泉、地机、脾俞、胃俞、鸠尾、章门等.

3.5 内镜和外科手术 在最新《2019年国际共识指南: CP的手术治疗及干预时机》中指出^[44], 手术可用于治疗CP顽固性腹痛及邻近器官出现局部并发症, 指南中提出, 在CP疾病进程中, 早期手术治疗更能获益, 可达到最佳的长期缓解疼痛效果, 晚期胰腺炎疼痛的处理复杂, 许多非手术和外科治疗方法仍需进一步评估. CP患者的手术治疗包括内镜和外科手术两大类, 内镜手术包括体外冲击波碎石、内镜逆行胆胰管造影等, 其目的在于使胰管和/或胆管引流通畅, 缓解疾病进展, 适用于合并黄疸、胰管多发结石或狭窄等患者. 外科手术主要包括胰管引流和切除病变病灶(胰腺切除术)两种策略, 手术方式依据病灶部位不同分为胰头肿大的CP患者可采用胰头切除术+胰管引流术的联合术式, 如Frey、Beger和Berne手术, 主胰管扩张、胰头不肿大的CP患者可采用扩大的胰管空肠侧侧Roux-en-Y吻合术和Frey手术. 相关研究^[45]证实了手术治疗CP患者不仅在减轻疼痛方面, 而且在改善营养状况方面也有一定效果, 可能的机制包括缓解疼痛、减轻慢性炎症和解除胰管阻塞, 并因此改善胰腺外分泌功能. 然而, 国内外指南对手术治疗CP营养不良及疼痛方案的选择方面仍存在争议, 特别是如何选择恰当的内镜治疗和外科手术时机方面, 缺乏多中心研究成果进一步验证. 总之, 手术治疗可能使CP营养不良获益, 但营养不良并非CP外科治疗的指征, 通常在内科

保守治疗效果欠佳时考虑实施。

4 总结

营养不良是CP患者常见的临床表现, 主要是由PEI有关。目前, CP患者的营养不良的诊断尚未统一, 临床医生需要根据人体测量参数、检验参数、影像学诊断、胰腺外分泌功能检测等综合评估, 早期发现CP患者的营养不良, 及时采取干预措施, 包括改善饮食及生活习惯、胰酶替代疗法、抑酸药辅助治疗、调节肠道菌群等, 若内科保守治疗无效, 可进一步采取外科手术干预。

5 参考文献

- Khan M, Rutkowski W, Vujasinovic M, Löhr JM. Adherence to European Guidelines for Treatment and Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis Patients. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34205772 DOI: 10.3390/jcm10122737]
- Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, Martín-Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56 [PMID: 33036352 DOI: 10.3390/medicina56100523]
- Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7267-7275 [PMID: 24259957 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7267]
- Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Pottakkat B. Islet cell dysfunction in patients with chronic pancreatitis. *World J Diabetes* 2020; 11: 280-292 [PMID: 32843931 DOI: 10.4239/wjcd.v11.i7.280]
- Roberts KM, Golian P, Nahikian-Nelms M, Hinton A, Madril P, Basch K, Conwell D, Hart PA. Does the Healthy Eating Index and Mediterranean Diet Score Identify the Nutritional Adequacy of Dietary Patterns in Chronic Pancreatitis? *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2318-2326 [PMID: 30798461 DOI: 10.1007/s10620-019-05536-3]
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199 [PMID: 28344786 DOI: 10.1177/2050640616684695]
- Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, Brand RE, Banks PA, Lewis MD, Disario JA, Gardner TB, Gelrud A, Amann ST, Baillie J, Money ME, O'Connell M, Whitcomb DC, Sherman S; North American Pancreatitis Study Group. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 266-73; quiz e27 [PMID: 21029787 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015]
- Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Kanno A, Kimura K, Tsuji I, Kuriyama S; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology* 2014; 14: 490-496 [PMID: 25224249 DOI: 10.1016/j.pan.2014.08.008]
- Munigala S, Conwell DL, Gelrud A, Agarwal B. Heavy Smoking Is Associated With Lower Age at First Episode of Acute Pancreatitis and a Higher Risk of Recurrence. *Pancreas* 2015; 44: 876-881 [PMID: 25906444 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000364]
- Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witterman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 738-746 [PMID: 26772149 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040]
- Setiawan VW, Pandolfi SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas* 2016; 45: 819-825 [PMID: 27171516 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000657]
- Wilkens Knudsen A, Jensen JE, Nordgaard-Lassen I, Almdal T, Kondrup J, Becker U. Nutritional intake and status in persons with alcohol dependency: data from an outpatient treatment programme. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1483-1492 [PMID: 24442425 DOI: 10.1007/s00394-014-0651-x]
- Unger JR. Staring down the opioid epidemic. *J Fam Pract* 2017; 66: 8 [PMID: 28188310]
- Loh KW, Vriens MR, Gerritsen A, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R, Schippers C, Steenhagen E, Ong TA, Moy FM, Molenaar IQ. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med* 2012; 70: 365-369 [PMID: 23065984]
- Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 52-59 [PMID: 17617332 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.077]
- Jensen GL, Bistrian B, Roubenoff R, Heimbarger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 710-716 [PMID: 19892905 DOI: 10.1177/0148607109344724]
- Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, Sherman S, Gardner TB, Lewis MD, Guda NM, Muniraj T, Conwell D, Cote GA, Forsmark CE, Banks PA, Tang G, Stello K, Gelrud A, Brand RE, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract* 2019; 34: 387-399 [PMID: 30101991 DOI: 10.1002/ncp.10186]
- Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 211-216 [PMID: 12589191 DOI: 10.1097/00075197-200303000-00010]
- Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1258-1264 [PMID: 15281044 DOI: 10.1016/j.jada.2004.05.213]
- Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 305-310 [PMID: 22898630 DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006]
- Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006; 119: 166.e17-166.e28 [PMID: 16443421 DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.057]
- Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr* 2001; 131: 1589S-1595S [PMID: 11340123 DOI: 10.1093/jn/131.5.1589S]
- Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, Kondo N, Nakagawa N, Urabe K, Okano K, Awai K, Higaki T, Sueda T. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology* 2017; 17: 70-75 [PMID: 27743711 DOI: 10.1016/j.pan.2016.10.005]
- Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 241-247 [PMID: 26390420 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000364]

- 10.1097/MPA.0000000000000434]
- 25 Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1119-1130 [PMID: 28315028 DOI: 10.1007/s10620-017-4524-z]
 - 26 Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1220-1228.e4 [PMID: 29374614 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.027]
 - 27 Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18: 847-854 [PMID: 30344091 DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016]
 - 28 Lankisch PG. Secretion and absorption (methods and functions). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 325-335 [PMID: 19505662 DOI: 10.1016/j.bpg.2009.03.001]
 - 29 González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: (13)C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatology* 2017; 17: 580-585 [PMID: 28291656 DOI: 10.1016/j.pan.2017.03.002]
 - 30 Olesen SS, Büyüksulu A, Köhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2019; 19: 245-251 [PMID: 30665702 DOI: 10.1016/j.pan.2019.01.006]
 - 31 Singh P, Chakraborty B, Sarkhel S, Ray S, Patra PS, Das K. Indian Outpatients with Idiopathic Chronic Pancreatitis Have Catastrophic Healthcare Expenditure, Malnutrition, Anxiety/Depression and Work-Impairment. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 3612-3622 [PMID: 34581905 DOI: 10.1007/s10620-021-07255-0]
 - 32 Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, Löser C, Madl C, Meier R, Phillips M, Rasmussen HH, Van Hooft JE, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2020; 39: 612-631 [PMID: 32008871 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004]
 - 33 Arutla M, Sarkar S, Unnisa M, Sarkar P, Raj MA, Mrudula MR, G D, Pasham S, Jakkampudi A, Prasanna A, Reddy DN, Talukdar R. Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Risk factors in real world practice. *Pancreatology* 2021; 21: 34-41 [PMID: 33303371 DOI: 10.1016/j.pan.2020.11.027]
 - 34 Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, Vo R, Chen J, Ooi CY, Oliver M, Katz T, Turner R, Nikfarjam M, Rayner C, Horowitz M, Holtmann G, Talley N, Windsor J, Pirola R, Neale R. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology* 2016; 16: 164-180 [PMID: 26775768 DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.006]
 - 35 Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, Kalla M, Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 133-139 [PMID: 23561971 DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009]
 - 36 Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC; Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust* 2017; 207: 161-165 [PMID: 28814218 DOI: 10.5694/mja16.00851]
 - 37 Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 322-339 [PMID: 32022720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535]
 - 38 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018年, 广州). *中华消化杂志* 2018; 38: 739-746 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.11.003]
 - 39 Ciocan D, Rebours V, Voican CS, Wrzosek L, Puchois V, Cassard AM, Perlemuter G. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep* 2018; 8: 4822 [PMID: 29555983 DOI: 10.1038/s41598-018-23146-3]
 - 40 Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017; 7: 43640 [PMID: 28255158 DOI: 10.1038/srep43640]
 - 41 Zhou CH, Meng YT, Xu JJ, Fang X, Zhao JL, Zhou W, Zhao J, Han JC, Zhang L, Wang KX, Hu LH, Liao Z, Zou WB, Li ZS, Zou DW. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 16-24 [PMID: 31806503 DOI: 10.1016/j.pan.2019.11.013]
 - 42 陈瑜, 张晓芹, 刘芳, 张红. 慢性胰腺炎的辨证分型及中医药治疗进展. *中国医药指南* 2012; 10: 434-435 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2012.30.044]
 - 43 魏蓉娜, 崔莉红, 刘敬敬, 刘胜捷. 慢性胰腺炎药物治疗综述. *辽宁医学杂志* 2017; 31: 32-35
 - 44 Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, Erkan M, Fernandez-Del Castillo C, Isaji S, Izbicki J, Kleeff J, Laukkanen J, Sheel ARG, Shimosegawa T, Whitcomb DC, Windsor J, Miao Y, Neoptolemos J, Boermeester MA; Working group for the International (IAP - APA - JPS - EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 149-157 [PMID: 31870802 DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.005]
 - 45 Sato H, Ishida M, Motoi F, Sakata N, Aoki T, Kudoh K, Ohtsuka H, Mizuma M, Morikawa T, Hayashi H, Nakagawa K, Naitoh T, Egawa S, Unno M. Frey's procedure for chronic pancreatitis improves the nutritional status of these patients. *Surg Today* 2018; 48: 80-86 [PMID: 28634731 DOI: 10.1007/s00595-017-1557-z]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现况

林珏, 张敏, 鄧敏

林珏, 张敏, 鄧敏, 中山大学附属第六医院消化内科, 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 广东省广州市 510655

林珏, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病等消化系统疾病.

基金项目: 中山大学临床医学研究5010计划项目, No. 2014008.

作者贡献分布: 本综述写作由林珏与张敏完成; 文章选题及审校由鄧敏与张敏完成.

通讯作者: 鄧敏, 副教授, 主任医师, 510655, 广东省广州市天河区员村二横路26号, 中山大学附属第六医院消化内科. zhimin@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2022-11-18

修回日期: 2023-01-02

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-08

Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease

Jue Lin, Min Zhang, Min Zhi

Jue Lin, Min Zhang, Min Zhi, Department of Gastroenterology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China

Supported by: Clinical Medical Research 5010 Program of Sun Yat-sen University, No. 2014008.

Corresponding author: Min Zhi, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, No. 26 Erheng Road, Yuancun, Tianhe District, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China. zhimin@mail.sysu.edu.cn

Received: 2022-11-18

Revised: 2023-01-02

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic

non-specific intestinal inflammatory diseases whose etiology has not been elucidated. The prevalence of elderly-onset IBD is increasing; however, its disease phenotype, pathophysiology, and clinical characteristics are different from those of adult-onset IBD. In order to better manage elderly IBD patients, it is becoming increasingly important to accurately describe the unique characteristics of elderly-onset IBD. Therefore, this article, based on the domestic and foreign literature reports from 2017 to now, describes the characteristics of elderly-onset IBD with regard to pathogenesis, epidemiological characteristics, clinical features, and treatment.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Elderly-onset; Clinical characteristic

Citation: Lin J, Zhang M, Zhi M. Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(3): 98-104

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/98.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.98>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎症性疾病. 如今老年起病的IBD患病率和现有患者基数正在增加, 其疾病表型和病理生理学和临床特征与成人起病的IBD有所不同. 为更好的进行老年IBD患者的疾病管理, 准确地描述这一群体的独特特征、研究老年起病的IBD患者的疾病特点变得越来越重要. 因此, 本文将结合2017年至今国内外的文献报道, 从发病机制、流行病学特征、临床特征及治疗这几方面对老年起病的IBD人群的特点做一阐述.

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

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 老年起病; 临床特点

核心提要: 随着人口老龄化, 近年来老年起病的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患病率和患者基数正在增加, 为更好的进行老年IBD患者的疾病管理提供证据支持, 本文就临床特征等多个方面对老年起病IBD患者的特点做一阐述, 并与成人起病患者对比。

文献来源: 林珏, 张敏, 邹敏. 老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现状. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 98–104

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/98.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.98>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 随着全国乃至全世界的年龄结构改变, 老年人的比例越来越高. 老年IBD包括了老年起病的IBD患者及年轻时发病、病程迁延至老年者, 本文探讨的老年IBD主要是指前者. 在现有的研究中通常将“老年”的患者定义为60岁以上的人群. 有研究发现, 大约10%-20%的炎症性肠病是在老年时期发病, 且这一比例呈逐年递增趋势^[1].

随着年龄的增长, 老年人的身体将出现一些变化, 如胃肠道平滑肌萎缩, 肝肾代谢减慢, 胃肠蠕动减少, 免疫系统功能降低, 白细胞介素-2受体表达和亲和力下降等表现^[2], 药物代谢也会受到影响. 同时, 由于IBD的症状与其他老年疾病症状重叠较多, 因此老年IBD患者的诊断时间更长, 误诊率更高, 存在多种合并症及同时多药治疗的现状, 导致无法及时进行治疗和干预. 老年起病的IBD患者的临床表现、病程、治疗效果和可能的副作用, 尤其是对患者生活质量的影响程度, 与年轻患者不同^[3], 这些特点使得老年人IBD在诊断和治疗中有很多需要特殊关注之处.

值得注意的是, 患有炎症性肠病的老年患者在临床试验中的代表性严重不足, 多数试验将老年人群排除在外, 使得这一人群的特点仍然缺乏研究^[1]. 准确地描述这一群体的独特特征、研究老年IBD患者的疾病特点变得越来越重要. 因此, 本文将结合2017年至今国内外的文献报道, 从发病机制、流行病学特征、临床特征及治疗这几方面对老年起病的IBD人群的特点做一阐述.

1 老年IBD发病机制与流行病学特征

1.1 发病机制 目前老年IBD的发病机制是否与青少年

IBD相同尚不清楚. 一般认为, IBD是由在基因易感的个体发育过程中出现免疫系统失调或肠道微生物菌群失调而造成^[4]. 遗传学在老年IBD疾病发病机制中的作用较小^[5]. 目前的研究中尚未发现与老年IBD患者较高发病年龄相关的基因突变. 在此基础上, 随着年龄的增长, 衰老与生理功能下降有关, 这些病理生理变化包括细胞衰老、原始细胞功能障碍和慢性炎症^[6], 导致肝肾代谢减慢, 胃肠蠕动减少, 免疫系统功能降低等表现^[2]. 随着年龄的增长, 管腔粘膜免疫系统的免疫紊乱可能会导致暴露于新抗原时无法产生保护性免疫应答, 这些抗原来源于共生微生物、饮食产品和肠道感染的病原体^[7]. 与年轻人相比, 老年IBD患者的年龄相关性免疫衰退与系统性免疫缺陷有关^[8,9]. 与年龄增长的生理变化还导致肠道中微生物多样性减少、肠道菌群发生变化, 包括双歧杆菌等专性厌氧菌的多样性和丰度减少, 而与IBD有关的肠杆菌、链球菌和葡萄球菌等兼性厌氧菌增加^[5]. 这些病理生理变化可能为IBD的发生创造了条件, 也对老年IBD的预后有关. 以上发现均提示, 后天因素和环境因素可能在老年IBD的发病中起到更重要的作用, 值得在未来进一步研究并加以干预.

与此同时, 老年人的饮食结构发生变化, 胃肠动力和胃液pH值因粘膜萎缩而改变, 肠道通透性增加, 以及肠道微生物区系的变化可能影响宿主的炎症反应. 除了与年龄相关的免疫和微生物变化外, 随着年龄的增长, 长期吸烟还可能导致微血管血栓形成和缺血, 也可能导致老年患者IBD发病率的上升^[10]. 瑞典的一项前瞻性队列研究, 证明了坚持地中海饮食将降低晚发性CD(60岁以上起病的CD)的患病风险, 但在UC患者未能观察到这一关系^[11]. 来自欧洲的其他研究也支持这一观点, Andersen等人^[12]研究发现, 摄入谷类的纤维与CD的患病风险之间存在负相关, 虽然该研究未针对老年患者进行分析. 此外, 另一项韩国的前瞻性研究也指出, 吸烟史、贫血可能是老年亚洲人群患CD的危险因素^[13]. 尚未发现与老年IBD相关的基因突变^[14].

1.2 发病率与疾病诊断 在亚洲的老年人中, 炎症性肠病的流行病学数据相当缺乏^[15]. 我国的学者认为^[16], 老年性IBD发病增加的原因主要与人口老龄化及IBD发病率升高有关. 而来自西方世界的研究提示^[17], 老年IBD的患病率可能远比我们想象中的要高得多. 瑞典国家队列研究报告指出, 首次诊断为IBD的患者中, 年龄≥60岁约占23%; 在英国的人群研究中^[18], 年龄≥60岁UC和CD患者分别约占25%及20%, 且这一比例正在以一定的速度在递增. 老年IBD发病率^[18]为每年8/10万, 其中CD为2.3/10万, UC为4.4/10万; 而在美国的研究中, 这一数据分别为UC每年22.9/10万和CD每年12.8/10万^[19]. 在过去30年, 中

国香港的老年IBD发病率增加了近9倍, UC和CD的发病率分别为1.25/10万和0.46/10万^[20]。各个地区近年来老年IBD的发病率如表1所示。值得注意的是, 有研究表明^[17], 老年人IBD的发病率随着年龄的增加而降低: 65%的患者年龄为60岁-70岁, 25%的患者年龄为70岁-80岁, 10%的患者年龄超过80岁。在老年起病的IBD中, UC的发病率高于CD^[19,20], 且与老年性CD相比, 老年性UC的发病率上升更快^[20]。

韩国的一项研究提示^[13], 随着年龄的增长, CD患者男女比例逐渐接近, 60岁以上起病的CD患者男女比例基本相同。近期香港一项人群研究提示^[20], 在老年发病组中男性占优势(57.8%)。

与年轻人相比, 老年人IBD的初始诊断通常更困难, 从发病到确诊所需的时间也更长。平均而言, 与年轻人相比, 老年人的诊断延迟长达6年。延误诊断可能会在总体并发症和进展为狭窄和/或穿透性疾病方面对疾病结局产生负面影响, 并可能导致手术需求的增加^[21]。有些疾病(如缺血性结肠炎、运动障碍、药物副作用等), 在临床特征方面可能在一定程度上与IBD重叠, 导致上述误诊及延长确诊时间, 从而可能导致不适当的治疗或是延误治疗。

在鉴别诊断方面, 由于IBD的症状与其他老年疾病症状重叠较多, 因此老年IBD患者的误诊率更高。老年起病的IBD需与缺血性结肠炎、憩室疾病、节段性结肠炎、感染性结肠炎、NSAID诱导的肠炎、显微镜下结肠炎、恶性肿瘤、肠易激综合征等疾病鉴别^[17]。尤其是与憩室病相关的节段性结肠炎(segmental colitis associated with diverticulosis, SCAD), 其发病率随着年龄的增长而增加, 60岁以上人群发病率30%以上。SCAD可以在疾病行为、并发症和内窥镜表现等方面模仿IBD^[22]。

1.3 家族史 一项意大利队列研究结果提示, 晚发型CD患者(发病年龄 ≥ 60 岁)的IBD家族史较早发型CD患者(发病年龄 ≤ 17 岁)明显少见(4% vs 26%, $P < 0.0001$)^[27]。

2 临床表现

2.1 疾病部位与疾病行为 对于UC患者, 西方人更易患左侧结肠病变, 而亚洲人群更易患直肠炎^[5]。Mañosa等人^[28]及Afzali等人^[17]的研究, 通过比较老年起病和成人起病的IBD患者支持这一观点: 在UC患者中, 老年起病的患者病变部位为广泛结肠病变及直肠炎的比例较低(33%比39%; $P < 0.0001$), 而多为左半结肠病变。

对于CD患者, 在西方人群中, 老年起病CD组观察到的病变部位为结肠的患者明显更多, 回结肠疾病主要发生在年轻患者中^[17,18,27,28]。相比之下, 在香港的队列中, 有39%的老年CD患者的疾病部位是回结肠, 其次是分别有

30%在回肠和结肠^[20]。而在韩国一项回顾性研究中发现, 该研究中老年起病的CD患者在确诊时最常见的病变部位在回肠末端, 且随着确诊年龄的增加, 回肠受累的患者比例显著增加^[29], 作者认为其结论同其他研究得出的疾病部位不同这一差异可能是由于种族及各国总人口年龄分布的差异。

分别在美国、中国香港及韩国进行的队列研究报告均指出, 老年CD发病组肛周疾病发生率明显低于成年组^[19,20,29]。且Song等人^[29]研究发现, 随着确诊年龄的增加, 有活动和/或既往肛周病变的患者比例下降。然而在法国基于人群的大型队列研究有不同结论, 结果显示, 老年起病的CD患者肛周疾病的发生率为9%^[30], 与年轻起病的患者的发生率大致相同。

老年起病和成年起病IBD的表型和生理差异对其治疗和预后具有重要影响^[5]。多个国内外研究指出, 老年起病的CD患者的疾病行为比成年人较少有穿透性, 具有更稳定和更温和的病程^[19,20,27]。老年起病的CD患者疾病行为为B2狭窄型比成人起病的患者比例更高, 而分型为B3穿透型的比例较低^[17,18,27,28]。Ministro等人^[31]发现, 老年起病的CD患者, 疾病的进展较慢; 而在UC中未能发现这种现象。然而, 最近基于人群的研究^[26,32,33]表明老年起病的IBD也可能有一个侵袭性的病程, 与成人起病IBD没有什么不同^[34]。

2.2 肠外表现 肠外表现在老年IBD中稍少见。一项法国的回顾性研究表明, 在诊断时, 约有5%的老年IBD患者有肠外表现, 最常受累的器官是关节, 其次是皮肤。此外该研究还指出, 肠外表现在诊断时的出现独立地增加了对全身类固醇和免疫抑制剂的需求^[35]。另一项基于人群的研究结果显示老年IBD人群的肠外表现患病率为3%, 而成人5%($P < 0.05$)^[5]。也有研究得出不同结论, Everhov等人^[26]在瑞典的研究发现, 与年轻组相比, 肠外表现的发生情况相似。

2.3 并发症 老年起病的IBD患者出现感染等并发症的风险更高。美国一项回顾性队列研究比较了成人起病和老年起病的老年IBD患者在并发症方面的不同, 观察到与老年起病的老年IBD患者相比, 确诊为成人起病IBD的老年人与免疫抑制剂治疗相关的并发症(严重感染、恶性肿瘤和死亡的复合)的风险较低, 可以很好地耐受免疫抑制治疗, 并可能得到与年轻患者相似的疗效, 这可能与他们的病程较长且有治疗经验的原因有关, 老年起病的IBD患者则反之; 而在疾病相关并发症的风险(手术、住院、需要升级治疗的临床症状)方面, 老年起病和成人起病两个队列的结果是相似的^[36]。Mak等人^[20]发现, 与成人起病相比, 老年起病IBD患者患巨细胞病毒性结肠炎和带状疱疹感染的风险显著增加。而两者在肺结核和狼

表 1 报告老年IBD发病率的研究总结, 按地理区域分层

研究者	国家/地区	UC/(10万)	CD/(10万)	IBD/(10万)
Ananthakrishnan等 ^[18]	英国	4.4	2.3	8
Keyashian等 ^[19]	美国	22.9	12.8	—
Mak等 ^[20]	中国香港	1.25	0.46	—
Rönnblom等 ^[23]	瑞典	2.0	—	—
Jeuring等 ^[24]	荷兰	17.43	6.23	—
Kontola等 ^[25]	芬兰	25	9	—
Everhov等 ^[26]	瑞典	19	10	35

UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病; IBD: 炎症性肠病.

难梭菌感染的风险无统计学差异. 而在不同年龄队列的研究中发现, 年龄似乎也在增加IBD机会性感染风险方面发挥作用^[22].

老年起病的IBD患者发生静脉血栓的风险较高. 老年是静脉血栓的独立危险因素, 同时IBD本身的疾病特点和治疗方式也可能增加静脉血栓的发生风险^[37]. 一项西班牙的大样本、多中心的病例对照研究发现, 与成人起病的IBD患者相比, 老年起病的患者血栓事件的患病率高出五倍^[28]. 老年IBD患者合并静脉血栓将延长住院时间、增加医疗负担甚至是增加死亡率. 因此, 欧洲的IBD共识推荐对住院的IBD患者均予抗凝治疗^[3]. 此外, 临床医师还因建议患者戒烟、减重、多饮水、术后尽早活动.

2.4 住院率、预期寿命与死亡风险 在对住院成人进行的具有全国代表性的纵向研究中, Nguyen等人^[33]与Rozich等人^[34]观察到, 老年IBD患者每年的住院率更高, 住院死亡率更高, 需要更多的侵入性手术和输血, 并且医疗成本显著更高. 严重感染和心血管并发症是这些老年患者住院的主要原因. 高龄是需要住院的IBD患者预后较差的危险因素. 在韩国进行的另一项研究也支持这一观点, Song等人发现^[29], 老年起病的IBD患者住院率更高; 但作者同时提出, 住院率还应考虑患者对住院的态度和偏好, 如年轻患者更喜欢以门诊为基础的治疗而不是住院治疗.

一项针对65岁以上IBD患者的加拿大的研究提出^[39], 老年患者预期寿命和死亡率因IBD治疗方法的不同而异, 包括药物有效性、安全性、疾病严重性等的影响. 在决定老年IBD的治疗方法时, 应平衡预期寿命和死亡风险的影响与降低并发症发生率的重要性. 该文章同时指出^[39], 研究对象中服用美沙拉嗪的患者预期寿命最长, 服用类固醇的患者的预期寿命最短, 两者的平均寿命相差近10年. 而接受免疫调节剂单一治疗和生物制剂单一治疗的患者的预期寿命相似. 联合免疫抑制剂治疗可延长患者的预期寿命^[39].

一项基于人群的研究指出, 老年起病的UC和CD的主要死因是实体恶性肿瘤, IBD居第三位死因, 分别占死亡的6.3%和9.1%. 同时作者指出, 对疾病活动的最佳控制可能会降低某些与IBD相关的癌症的风险, 如结肠癌, 从而降低死亡率^[33].

3 老年IBD的治疗

3.1 药物治疗

3.1.1 传统药物: 现阶段的研究证据中表明, 老年起病的IBD治疗原则与年轻人类似^[4].

5-氨基水杨酸类药物是治疗轻到中度老年UC的首选药物. 保留灌肠或栓剂与口服联合疗法优于单独口服疗法, 但剂型的选择须考虑老年患者盆底和括约肌的生理功能^[22]. 目前研究表明与5-ASA化合物相关的副作用相对较少. 对于肾小球滤过率降低的老年患者, 应考虑常规监测肾功能.

在国外的研究中发现, 皮质类固醇在老年IBD患者与成年IBD患者中使用频率相近, 而免疫调节剂和生物制剂的使用频率较低^[26,34]. 老年IBD患者应尽可能减少皮质类固醇的暴露, 或保持小剂量的维持疗法^[5]. 长期或大剂量使用皮质类固醇有广泛的副作用, 在老年患者中会被放大^[22]. 往往会导致心衰加重、骨质疏松、精神疾病、电解质紊乱、白内障、青光眼或严重感染的发生, 加大血压、血糖的控制难度^[40], 甚至增加了老年IBD患者的癌症风险^[41]. 因此, 长期服用皮质类固醇的患者应在用药后至少进行一次骨密度检查, 并常规补充维生素D和钙剂^[22]; 注意监测血压血糖水平, 定期复查生化电解质及心脏功能相关指标, 并嘱患者关注心衰、骨质疏松、眼部疾病的相关症状.

而在目前关于传统免疫抑制剂对IBD患者的研究中, 有国内外多项研究发现^[15,28,32], 与其他疗法相比, 硫唑嘌呤的疗效较差、起效时间长、不良事件发生率高. 其中一项多中心的病例对照研究^[28], 老年起病组的不良事件发生率高于成人组(46%比32%, $P = 0.001$), 主要与骨

髓抑制(包括再生障碍性贫血)和肝毒性有关。硫唑嘌呤对老年IBD患者的潜在严重治疗相关恶性肿瘤和结肠切除术的风险更高^[5,28,32]。且传统免疫抑制剂加剧了年龄在增加IBD机会性感染风险方面的作用^[22]。

此外有学者认为, 甲氨蝶呤是治疗老年IBD的有效疗法, 似乎不会增加恶性肿瘤的风险。因此, 对于老年IBD患者应谨慎开始硫唑嘌呤的治疗, 仔细权衡利弊, 尤其应评估淋巴瘤和其他恶性肿瘤的发生风险^[32]。对于有恶性肿瘤个人病史或被认为有更高风险的老年IBD患者, 小剂量甲氨蝶呤可能是首选的药物^[22]。

3.1.2 新型生物制剂: 老年患者对抗TNF- α 制剂的起效时间长, 疗效欠满意, 严重不良事件和死亡发生率更高^[22,28,42-44]。其中有研究表明^[28], 导致老年起病的患者发生严重感染的可能性较高的原因, 可能是由于免疫衰老的作用。最近一项来自日本的多中心回顾性研究^[44]评价了抗TNF- α 制剂治疗生物制剂naïve的老年起病的IBD的疗效和安全性, 多因素分析显示, 老年发病是抗TNF治疗疗效不佳的显著影响因素。但早期过渡到抗TNF治疗有望对有糖皮质激素依赖或抵抗的老年起病的IBD患者产生长期疗效^[44]。近期一项评估生物制剂在老年IBD患者中安全性的研究表明, 与维得利珠单抗和乌司奴单抗相比, 输注/注射反应在抗TNF治疗中更为常见^[45]。

而与抗TNF治疗不同的是, 整合素 $\alpha 4\beta 7$ 抑制剂, 如维得利珠单抗, 与在老年IBD的治疗方面显示了较好的疗效及安全性^[46], 可作为IBD治疗的一线生物制剂或用于对TNF- α 拮抗剂治疗效果不佳的中至重度活动性IBD患者。最近的一项事后分析报告了维得利珠单抗治疗在 ≥ 55 岁的老年IBD患者中的疗效佳、安全性高, 在不良反应中未观察到与年龄相关的差异^[47]。有研究发现既往抗TNF治疗是疗效欠佳的独立预测因素, 在抗TNF治疗之前, 早期、一线引入维得利珠单抗可能会得到更有利的临床结果^[48]。在最新的研究中, 白细胞介素-12和白细胞介素-23的p40亚单位的单克隆抗体乌司奴单抗被认为与维得利珠单抗在老年IBD患者中同样安全有效^[49]。如果未来的试验可以进一步证实维得利珠单抗和乌司奴单抗等在老年人中的安全性和有效性, 整合素抑制剂可能成为这一患者组的首选治疗药物。

3.2 手术治疗 老年IBD患者外科手术的指征与年轻患者相同^[26], 包括肠穿孔、无法控制的出血、肠梗阻、瘘管形成、中毒性巨结肠和癌症。

在IBD中不同的疾病类型手术率有所不同。在老年IBD中对比, UC患者比CD患者有更高的手术率(调整后的风险比, 1.34; 95%CI: 1.16-1.55)。原因可能为以下几点: 一是由于UC手术的治愈性质, 手术可减少或避免UC患

者对免疫抑制治疗的需要^[33], 从而减少药物严重不良反应; 二是老年UC患者可减少因延迟手术而导致术后并发症增加的风险^[3]。

在手术相关风险方面, 国外一项大规模研究发现, 老年IBD患者术后并发症和术后死亡率高于成人组, 主要是由于老年患者较大的共病负担^[18]。

4 结论

综上, 老年起病的IBD发病机制尚不清晰, 后天和环境因素可能在老年IBD的发病中起到更重要的作用, 值得在未来进一步研究并加以干预。其发病率正在迅速增加, 尤其是亚洲国家, 并将在未来所有IBD患者中占据相当大的比例。老年IBD患者的确诊需要更长的时间, 且误诊率高。其疾病部位和疾病行为等与成人起病的患者有所不同, 其中老年患者独特的病理生理学和临床特征使其治疗难度大, 出现并发症的风险更高。目前国内外对于老年起病的IBD患者的治疗原则尚无明区别于成人IBD患者, 但对于老年患者更应严格把握适应症, 5-氨基水杨酸类药物和整合素 $\alpha 4\beta 7$ 抑制剂安全性较高, 可能更适于老年IBD的治疗。随着新的IBD疗法的引入, 重要的是停止无效的治疗并简化药物方案, 权衡治疗的利弊, 充分进行术前评估, 把握手术指征, 给予老年IBD个体化的治疗方案。然而, 关于老年起病的IBD的临床数据并不充足, 多数试验将老年人排除在外, 且相对于西方世界对老年IBD的研究, 亚洲地区的研究较少, 与此同时, 前人的研究多为描述性、观察性研究, 缺乏相关客观证据支持老年起病的IBD患者与成人起病患者的区别, 尤其是影像学方面。因此, 有必要进一步研究来确定这一群体中的临床特征, 从而更好地指导老年起病的IBD患者的临床管理。

5 参考文献

- Butter M, Weiler S, Biedermann L, Scharl M, Rogler G, Bischoff-Ferrari HA, Misselwitz B. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people. *Maturitas* 2018; 110: 71-78 [PMID: 29563038 DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.01.015]
- 钱家鸣, 杨红. 炎症性肠病特殊人群关注点研究现状. *中国实用内科杂志* 2018; 38: 177-179 [DOI: 10.19538/j.cnk2018030101]
- Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, Sebastian S, Rizzello F, Limdi J, Katsanos K, Schmidt C, Jeuring S, Colombo F, Gionchetti P. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 263-273 [PMID: 27797918 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw188]
- 闫欢欢, 党小红. 老年炎症性肠病研究进展. *中国老年学杂志* 2021; 41: 3148-3152 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.14.064]
- Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211023399 [PMID: 34276809 DOI: 10.1177/17562848211023399]
- Pignolo RJ, Nath KA. Introduction to Thematic Reviews on

- Aging and Geriatric Medicine. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 1102-1104 [PMID: 32498769 DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.018]
- 7 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-762 [PMID: 23395245 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9]
- 8 Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004; 5: 133-139 [PMID: 14749784 DOI: 10.1038/ni1033]
- 9 Cambier J. Immunosenescence: a problem of lymphopoiesis, homeostasis, microenvironment, and signaling. *Immunol Rev* 2005; 205: 5-6 [PMID: 15882340 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00276.x]
- 10 Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of Inflammatory Bowel Diseases in Special Populations: Obese, Old, or Obstetric. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1367-1380 [PMID: 31712084 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.009]
- 11 Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, Chan AT, Hart AR, Olén O, Wolk A. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020; 69: 1637-1644 [PMID: 31900290 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319505]
- 12 Andersen V, Chan S, Luben R, Khaw KT, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Grip O, Bergmann MM, Boeing H, Hultdin J, Karling P, Overvad K, Oldenburg B, Opstelten J, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Racine A, Key T, Masala G, Palli D, Tumino R, Trichopoulos A, Riboli E, Hart A. Fibre intake and the development of inflammatory bowel disease: A European prospective multi-centre cohort study (EPIC-IBD). *J Crohns Colitis* 2018; 12: 129-136 [PMID: 29373726 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx136]
- 13 Moon JM, Kang EA, Han K, Hong SW, Soh H, Park S, Lee J, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Trends and risk factors of elderly-onset Crohn's disease: A nationwide cohort study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 404-415 [PMID: 32063689 DOI: 10.3748/wjg.v26.i4.404]
- 14 Hong SJ, Galati J, Katz S. Crohn's Disease of the Elderly: Unique Biology and Therapeutic Efficacy and Safety. *Gastroenterol Clin North Am* 2022; 51: 425-440 [PMID: 35595423 DOI: 10.1016/j.gtc.2021.12.014]
- 15 Singh S, Underwood F E, Loftus E V, Dulai P S, Ghosh S, Sandborn W J, Ng S C, Kaplan G. S1769 - Worldwide Incidence of Older-Onset Inflammatory Bowel Diseases in the 21ST Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Gastroenterology* 2019; 156: S394-S395 [DOI: 10.1016/s0016-5085(19)37836-9]
- 16 胡品津. 老年性炎症性肠病的诊治. 中华炎症肠病杂志(中英文) 2019; 3: 120-123 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.02.004]
- 17 Afzali A, Katz S. Inflammatory Bowel Disease in the Baby to Baby Boomer: Pediatric and Elderly Onset of IBD. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 289-305 [PMID: 30006766 DOI: 10.1007/s11938-018-0188-9]
- 18 Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology* 2021; 160: 445-451 [PMID: 33011177 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.060]
- 19 Keyashian K, Dehghan M, Sceats L, Kin C, Limketkai BN, Park KT. Comparative Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Different Age Groups in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1983-1989 [PMID: 31095681 DOI: 10.1093/ibd/izz092]
- 20 Mak JWY, Lok Tung Ho C, Wong K, Cheng TY, Yip TCF, Leung WK, Li M, Lo FH, Ng KM, Sze SF, Leung CM, Tsang SWC, Shan EHS, Chan KH, Lam BCY, Hui AJ, Chow WH, Ng SC. Epidemiology and Natural History of Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: Results From a Territory-wide Hong Kong IBD Registry. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 401-408 [PMID: 32914171 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa181]
- 21 Arnott I, Rogler G, Halfvarson J. The Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly: Current Evidence and Future Perspectives. *Inflamm Intest Dis* 2018; 2: 189-199 [PMID: 30221146 DOI: 10.1159/000490053]
- 22 Dorreen A, Heisler C, Jones J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in the Older Patient. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1155-1166 [PMID: 29788361 DOI: 10.1093/ibd/izy023]
- 23 Rönnblom A, Samuelsson SM, Ekblom A. Ulcerative colitis in the county of Uppsala 1945-2007: incidence and clinical characteristics. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 532-536 [PMID: 21122556 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.03.003]
- 24 Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1425-1434 [PMID: 26933752 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000738]
- 25 Kontola K, Oksanen P, Huhtala H, Jussila A. Increasing incidence of inflammatory bowel disease with greatest change among the elderly: a nationwide study in Finland, 2000-2020. *J Crohns Colitis* 2022 [PMID: 36420953 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac177]
- 26 Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, Ekblom A, Neovius M, Ludvigsson JF, Askling J, Olén O. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. *Gastroenterology* 2018; 154: 518-528.e15 [PMID: 29102619 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.034]
- 27 Cantoro L, Lenti MV, Monterubbianesi R, Cicala M, Giannarelli D, Papi C, Kohn A, Di Sabatino A. Early-onset versus late-onset Crohn's disease: An Italian cohort study. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 52-58 [PMID: 32213053 DOI: 10.1177/2050640619860661]
- 28 Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, Calvo M, Tosca J, Fernández-Salazar L, Arjol C, Zabana Y, Bastida G, Hinojosa J, Márquez L, Barreiro-de-Acosta M, Calvet X, Monfort D, Gómez-García MR, Rodríguez E, Huguet JM, Rojas-Feria M, Hervías D, Atienza R, Busquets D, Zapata E, Dueñas C, Charro M, Martínez-Cerezo FJ, Plaza R, Vázquez JM, Gisbert JP, Cañete F, Cabré E, Domènech E; GETECCU. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 605-614 [PMID: 29369387 DOI: 10.1111/apt.14494]
- 29 Song EM, Kim N, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Ye BD. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 417-425 [PMID: 29457917 DOI: 10.1080/00365521.2018.1437927]
- 30 Danielou M, Sarter H, Pariente B, Fumery M, Ley D, Mamona C, Barthoulot M, Charpentier C, Siproudhis L, Savoye G, Gower-Rousseau C; EPIMAD Group. Natural History of Perianal Fistulising Lesions in Patients With Elderly-onset Crohn's Disease: A Population-based Study. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 501-507 [PMID: 31637413 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz173]
- 31 Ministro P, Dias CC, Portela F, Fernandes S, Bernardo S, Pires F, Lago P, Rosa I, Trindade E, Alves C, Correia L, Magro F. Age at Diagnosis Is Determinant for the Outcome of Inflammatory Bowel Disease: Is It a Myth? *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00309 [PMID: 33587489 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000309]
- 32 Alexakis C, Saxena S, Chhaya V, Cecil E, Curcin V, Pollok R. Do Thiopurines Reduce the Risk of Surgery in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease? A 20-Year National Population-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 672-680 [PMID: 28151735 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001031]
- 33 Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of Surgery and Mortality in Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 218-223 [PMID: 27997435 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000993]

- 34 Rozich JJ, Dulai PS, Fumery M, Sandborn WJ, Singh S. Progression of Elderly Onset Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2437-2447.e6 [PMID: 32142940 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.048]
- 35 Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, Bouguen G, Ley D, Turck D, Templier C, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C, Fumery M; Epimad Group. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 394-402 [PMID: 30085159 DOI: 10.1093/ibd/izy254]
- 36 Rozich JJ, Luo J, Dulai PS, Collins AE, Pham L, Boland BS, Sandborn WJ, Singh S. Disease- and Treatment-related Complications in Older Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Comparison of Adult-onset vs Elderly-onset Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1215-1223 [PMID: 33252124 DOI: 10.1093/ibd/izaa308]
- 37 刘爱玲, 吕红. 老年炎症性肠病的治疗策略. *中国实用内科杂志* 2018; 38: 190-195
- 38 Nguyen NH, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Infections and Cardiovascular Complications are Common Causes for Hospitalization in Older Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 916-923 [PMID: 29562273 DOI: 10.1093/ibd/izx089]
- 39 Kuenzig ME, Manuel DG, Donelle J, Benchimol EI. Real world evidence of the association between medication and life expectancy in elderly inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 5 [PMID: 34983400 DOI: 10.1186/s12876-021-02083-y]
- 40 LeBlanc JF, Wiseman D, Lakatos PL, Bessissow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4158-4171 [PMID: 31435170 DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4158]
- 41 Khan N, Vallarino C, Lissos T, Darr U, Luo M. Risk of Malignancy in a Nationwide Cohort of Elderly Inflammatory Bowel Disease Patients. *Drugs Aging* 2017; 34: 859-868 [PMID: 29170864 DOI: 10.1007/s40266-017-0498-y]
- 42 Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1736-1743.e4 [PMID: 30616024 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.032]
- 43 Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 441-451 [PMID: 26104047 DOI: 10.1111/apt.13294]
- 44 Amano T, Shinzaki S, Asakura A, Tashiro T, Tani M, Otake Y, Yoshihara T, Iwatani S, Yamada T, Sakakibara Y, Osugi N, Ishii S, Egawa S, Araki M, Arimoto Y, Nakahara M, Murayama Y, Kobayashi I, Kinoshita K, Ogawa H, Hiyama S, Shibukawa N, Komori M, Okuda Y, Kizu T, Yoshii S, Tsujii Y, Hayashi Y, Inoue T, Iijima H, Takehara T. Elderly onset age is associated with low efficacy of first anti-tumor necrosis factor treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep* 2022; 12: 5324 [PMID: 35351986 DOI: 10.1038/s41598-022-09455-8]
- 45 Hahn GD, Golovics PA, Wetwittayakhang P, Santa Maria DM, Britto U, Wild GE, Afif W, Bitton A, Bessissow T, Lakatos PL. Safety of Biological Therapies in Elderly Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35956040 DOI: 10.3390/jcm11154422]
- 46 Jin Q-W, Wang X-D. Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease. *World Chinese Journal of Digestology* 2021; 29: 248-255 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.248]
- 47 Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther* 2017; 34: 542-559 [PMID: 28070861 DOI: 10.1007/s12325-016-0467-6]
- 48 Cohen NA, Plevris N, Kopylov U, Grinman A, Ungar B, Yanai H, Leibovitch H, Isakov NF, Hirsch A, Ritter E, Ron Y, Shitrit AB, Goldin E, Dotan I, Horin SB, Lees CW, Maharshak N. Vedolizumab is effective and safe in elderly inflammatory bowel disease patients: a binational, multicenter, retrospective cohort study. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 1076-1085 [PMID: 32807038 DOI: 10.1177/2050640620951400]
- 49 Gebeyehu GG, Fiske J, Liu E, Limdi JK, Broglio G, Selinger C, Razsanskaite V, Smith PJ, Flanagan PK, Subramanian S. Ustekinumab and Vedolizumab Are Equally Safe and Effective in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci* 2022; 1-12 [PMID: 36436155 DOI: 10.1007/s10620-022-07770-8]

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.

影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素

王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺

王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

王珂, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110122

许文涛, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

王珂, 研究方向为消化疾病的诊断和治疗.

作者贡献分布: 本文由王珂查阅文献及撰写; 许文涛、寇文静校正文章书写格式; 祁兴顺审核.

通讯作者: 祁兴顺, 博士, 博士后, 副主任医师, 110840, 中国辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2022-11-24

修回日期: 2023-01-04

接受日期: 2023-01-18

在线出版日期: 2023-02-08

Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy

Ke Wang, Wen-Tao Xu, Wen-Jing Kou, Xing-Shun Qi

Ke Wang, Wen-Tao Xu, Wen-Jing Kou, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Ke Wang, Postgraduate College, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning Province, China

Wen-Tao Xu, Postgraduate College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, MD, Vice Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2022-11-24

Revised: 2023-01-04

Accepted: 2023-01-18

Published online: 2023-02-08

Abstract

In recent years, the morbidity and mortality of colorectal cancer (CRC) have increased significantly in China, and it has become one of the major malignancies that threaten the health of residents. Colonoscopy is the gold standard for the diagnosis of CRC. High-quality colonoscopy can effectively reduce the mortality of CRC. Cecal intubation time (CIT) is one of the indicators to reflect the quality of colonoscopy. Studies have found that many factors can affect CIT. This paper reviews the literature to identify the factors that affect CIT, such as those related to doctors, patients, assistive technologies, and equipment, in order to improve the quality of colonoscopy performed by endoscopists.

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

Key Words: Cecal intubation time; Colonoscopy; Review

Citation: Wang K, Xu WT, Kou WJ, Qi XS. Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(3): 105-112

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/105.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.105>

摘要

近年来,我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率和死亡率明显上升,已成为威胁居民健康的主要癌症之一.结肠镜作为诊断CRC的金标准,高质量的结肠镜检查可以有效降低结直肠癌的死亡率.盲肠插管时间(cecal intubation time, CIT)是反映结肠镜检查质量的指标之一,研究已发现多种因素均可影响CIT.本文通过回顾文献介绍了医生、患者、辅助技术、设备等方面可能影响CIT的相关因素,以期提高内镜医师完成结肠镜检查的质量.

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

关键词: 盲肠插管时间; 结肠镜检查; 综述

核心提要: 盲肠插管时间(cecal intubation time, CIT)是反映结肠镜检查质量的指标之一, 较短的CIT往往意味着高质量的结肠镜检查. 本文从医生、患者、辅助技术、设备和其他因素五个方面对可能影响CIT的因素作一综述.

文献来源: 王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺. 影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 105-112

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/105.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.105>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率和死亡率均呈上升趋势. 盲肠插管时间(cecal intubation time, CIT)被定义为从结肠镜尖端插入肛门边缘到盲肠底部或盲肠末端的时间^[1]. CIT是反映结肠镜检查困难程度的指标之一^[2]. 延长的CIT意味着困难的结肠镜检查^[3], 往往会导致检查质量下降^[4,5], 不利于CRC的早诊. 本文从医生因素、患者因素、辅助技术、设备因素和其他因素五个方面论述了影响结肠镜检查中CIT的因素, 旨在加强内镜医师对CIT的了解, 并在检查中有意识地采取措施来缩短CIT.

1 医生因素

1.1 内镜医师的经验 内镜医师的经验(包括检查例数、工作年限等)是影响结肠镜检查CIT的重要因素, 目前大多数研究证实经验越丰富的医师行结肠镜检查时CIT越短. Bernstein等^[6]前瞻性分析了七名内镜医师结肠镜检查的CIT数据, 随着医师检查例数的增加, CIT相应缩短($P = 0.042$, $\beta = -0.0002$). Kawasato等^[7]分析了由18名内镜医师进行结肠镜检查的CIT数据, 其中5名为内镜专家(具有至少9年的内镜检查经验, $n = 251$), 13名为普通内镜医师(内镜检查经验不足9年, $n = 562$), 结果显示内镜专家检查时的CIT明显短于普通内镜医师($792 \text{ s} \pm 568.3 \text{ s}$ vs $1264 \text{ s} \pm 695.8 \text{ s}$, $P < 0.0001$). 此外, Zuber-Jerger等^[8]指出, 初级内镜医师(检查次数 < 500 次)和高级内镜医师(检查次数 > 1000 次)相比CIT有着显著差异($11.8 \text{ min} \pm 10.8 \text{ min}$ vs $7.2 \text{ min} \pm 14.1 \text{ min}$, $P < 0.001$). 随着检查例数和工作年限的增长, 内镜医师对结肠镜的操作也愈加熟练, 可以更加容易地通过结肠屈曲, 进而顺利插镜至盲肠. 同时有着丰富经验的医师在遇到困难的检查病例时更能保持冷静, 良好的心态也有利于顺利检查, 从而缩短

CIT. 此外, 经验丰富的内镜医师在操作时患者会感受到更轻微的不适和疼痛, 这有助于减轻患者的紧张情绪、增加患者配合的意愿, 从而有助于缩短CIT.

1.2 内镜医生接受的培训 在临床实践中, 对内镜医师进行适当的培训被普遍认为是提高结肠镜检查质量、缩短CIT的一种有效方法. 目前临床上常用的培训方法有上级医师指导、观看教学视频和参加讲座等. Patwardhan等^[9]在一项回顾性研究中分析了接受1年、2年和3年职业培训教育的眼镜医师结肠镜检查的数据, 随着内镜医师接受培训的时间的延长, 检查时的CIT显著缩短(13.29 min vs 8.79 min vs 5.14 min , $P < 0.001$). 然而, Spier等^[10]指出, 与接受了2年职业教育的内镜医师相比, 接受了3年职业教育的内镜医师的CIT反而延长(10 min vs 11 min , $P < 0.001$). 职业教育的时间过长可能会导致内镜医师投入到临床工作的注意力减少, 而且更有可能引起内镜医师的疲惫, 从而对内镜医师的技术进步产生不利影响. 综上, 有必要对内镜医师进行适当的培训, 但不应过度, 以利于缩短CIT.

2 患者因素

2.1 BMI 体重指数(body mass index, BMI)是国际上诊断超重和肥胖使用最广泛的指标^[11]. BMI和CIT之间存在着密切的关系. 既往多数研究认为BMI较高的患者在结肠镜检查中有着较短的CIT^[12-14]. 这可能是因为BMI较高的患者可能含有更多的腹部脂肪和内脏脂肪, 这为结肠在腹腔内的稳定性提供支撑, 使得结肠镜能够顺利通过^[2]. Krishnan等^[15]纳入了1430例接受结肠镜检查的患者, 评估了BMI与CIT之间的关系, 根据BMI数值将患者分为低体重组($n = 40$)、正常体重组($n = 121$)、超重组($n = 624$)、肥胖组($n = 522$)和严重肥胖组($n = 123$), 并分别记录CIT, 结果显示随着BMI的增加, 平均CIT呈线性下降. 最近Jaruvongvanich等^[16]的荟萃分析也表明BMI与CIT呈负相关. 然而, 也有其他研究提出了不同的观点. Kim等^[1]对韩国1229例接受结肠镜检查的患者分析, 发现BMI与CIT无显著相关($P = 0.95$). Jain等^[17]对926例门诊行结肠镜检查者进行回顾性分析, 发现男性受试者的BMI和CIT呈正相关. 这些争议可能与BMI高低的界定标准有差异以及受试者的性别比例不同有关. 目前认为过高或过低的BMI均会延长CIT^[18]. 未来仍需更多高质量的研究来深入分析BMI和CIT之间的关系.

2.2 性别 目前多数研究支持女性在结肠镜检查时有着较长的CIT. Hwang等^[19]的回顾性研究纳入了12561例接受结肠镜检查的患者, 根据性别分为两组(男性6148例、女性6413例), 分析两组的CIT数据结果显示, 女性患者的CIT明显长于男性患者($8.3 \text{ min} \pm 6.2 \text{ min}$ vs $6.2 \text{ min} \pm 6.1$

min, $P < 0.001$). 这可能与以下因素有关: (1)女性的内脏脂肪较少, 对腹腔内结肠稳定性的支撑作用较差; (2)女性骨盆较男性更深、更宽, 导致结肠镜更难通过乙状结肠; (3)女性的结肠较男性长; (4)女性较男性可能接受了更多的腹腔镜手术^[20].

2.3 肠道准备 肠道准备质量和CIT密切相关, 较高的肠道准备质量往往可以加快内镜医师的插镜, 从而缩短到达盲肠的时间. 尽管不同研究对CIT延长界值的定义存在差异, 但是目前大部分研究都证实了肠道准备不良会导致CIT延长. Kim等^[21]在一项前瞻性研究中纳入了由同一位内镜医师操作的909例行结肠镜检查的患者, 根据肠道准备质量分为良好组($n = 166$)、一般组($n = 565$)和较差组($n = 121$). 通过比较三组的CIT, 发现肠道准备不良(包括一般和较差)是导致CIT延长(≥ 10 min)的重要因素($OR = 2.80$, $95\%CI = 1.41-5.56$, $P = 0.003$). Bernstein等^[6]在一项纳入了693例接受门诊结肠镜检查的患者的前瞻性研究中发现, 肠道准备不良患者的CIT显著延长(≥ 20 min)($P = 0.0077$). 肠道准备质量越高意味着结肠内残余的大便和黏液越少, 视野更加开阔, 内镜医师更易寻找到进镜方向, 有利于结肠镜顺利通过, 从而缩短到达盲肠所需的时间. 总之, 患者行结肠镜检查前应达到最佳的肠道准备质量, 这有利于缩短CIT、减轻患者痛苦和提高结肠镜检查质量.

2.4 手术史 结肠镜检查患者的手术史, 尤其是腹部和盆腔的手术史, 普遍被认为和CIT延长有关. 在一项回顾性研究中, Kim等^[22]比较了482例有胃切除术史的患者和2892例无胃切除术史的患者结肠镜检查数据, 结果显示有胃切除术史患者的CIT明显延长($9.7 \text{ min} \pm 6.5 \text{ min}$ vs $8.7 \text{ min} \pm 6.4 \text{ min}$, $P = 0.002$). Hsu等^[23]在最近的一项前瞻性研究中指出, 脐疝手术史是CIT延长的重要因素($OR = 3.614$, $95\%CI = 1.623-8.049$, $P = 0.002$). 近来一项纳入了835例女性受试者的横断面研究发现, 既往的妇科手术史(如子宫切除术)也与CIT延长有关($P = 0.001$)^[24]. 上腹部手术可能导致结肠粘连、肠腔狭窄和结肠弯曲程度增大, 使得结肠镜通过横结肠和肝曲更加困难. 此外, 妇科手术可能会增加盆腔的自由空间, 导致肠管在盆腔的活动度增大, 结肠镜更难通过乙状结肠, 继而延长CIT. 对于存在腹腔镜手术史的患者, 在结肠镜检查中及时变换体位和准确的腹部压迫是缩短CIT和减轻患者痛苦的有效方法.

3 辅助技术

3.1 患者体位 左侧水平卧位是患者在接受结肠镜检查时的传统体位, 但是近年来有研究提出采取其他体位有着更短的CIT及更高的结肠镜检查质量. Zhao等^[25]分

析了175例采取仰卧位和172例采取左侧水平卧位患者的结肠镜检查数据, 结果显示仰卧位组的CIT明显短于左侧水平卧位组(275.0 s vs 316.0 s , $P < 0.001$). Uddin等^[26]在一项纳入了50例男性肥胖患者的研究中发现, 结肠镜检查采取俯卧位时CIT短于左侧水平卧位(424 s vs 550 s , $P = 0.03$), 他们推测肥胖者采取俯卧位会导致腹压重新分布, 从而防止结肠镜成襻. Vergis等^[27]发现结肠镜检查时患者采取右侧卧位的CIT要明显短于左侧卧位($P = 0.0078$). 患者取右侧卧位时乙状结肠随之拉伸, 结肠镜可能更易通过继而缩短了CIT. 然而, 最近Watanabe等^[28]的一项荟萃分析表明, 右侧卧位和左侧卧位在缩短CIT方面并没有明显差异. 临床实践中, 不同BMI的患者常在结肠镜检查中采取的体位亦不相同, 体位变换的次数也存在差异, 这可能是导致目前研究存在分歧的原因. 因此, 未来仍需通过排除BMI因素的干扰, 进一步探讨患者体位和CIT之间的关系.

3.2 镇静 结肠镜检查中应用镇静剂可以提高患者的耐受性、减轻患者的恐惧感, 而且还能增加患者复查的依从性. 与非镇静患者相比, 镇静患者更有可能顺利插管至盲肠或回肠末端^[23]. 目前大多数研究均证实镇静患者比非镇静患者有较高的盲肠插管率, 但有关镇静和CIT之间关系的研究较少. Radaelli等^[29]在一项回顾性研究中发现, 无论采用何种药物进行镇静(苯二氮卓或异丙酚), 镇静患者的盲肠插管率和CIT均显著短于非镇静患者($P < 0.05$). Zuber-Jerger等^[8]指出, 不管是深度镇静还是轻度镇静, 镇静患者的CIT均较非镇静患者缩短($P = 0.049$). 由于镇静患者的耐受性高, 且无心理紧张状态, 患者肠管常处于放松状态, 结肠镜更易通过结肠的屈曲部并减少成襻, 进而缩短CIT. 虽然镇静有助于缩短CIT, 但是镇静后需要密切关注患者存在镇静剂不耐受以及不良反应的发生情况^[30]. 综上, 根据患者身体情况合理应用镇静剂可有效缩短CIT, 提高结肠镜检查质量.

3.3 水交换技术 水交换技术(water exchange, WE)的特点是在插入时注入水以引导肠镜, 同时将注入的水回抽, 这可减少患者的不适并提高检查效率^[31]. 相比于水浸泡(water immersion, WI)或传统的空气注入技术, 采用WE行结肠镜检查有着较长的CIT. Chen等^[32]的一项荟萃分析表明, 与WI相比, WE会延长CIT($MD = 4.58$, $95\%CI = 4.01-5.15$, $P < 0.0001$), 但可提高腺瘤检出率并减轻疼痛. Fuccio等^[33]的一项网状荟萃分析也支持这一观点. Cadoni等^[34]在一项纳入了17项研究的荟萃分析发现, WE比空气注入的传统肠镜CIT更长. WE不仅需要注水冲洗, 而且需要将废水回抽, 这可能是导致CIT延长的原因之一. 此外, 在结肠镜检查中, 注水过程所需的时间要多于充气时间, 这也可能是造成WE时CIT延长的原因. 由于WE

可提高腺瘤检出率, 因此如何在使用WE的同时缩短CIT尤为重要。Wang等^[35]指出, 限于左半结肠的WE比全结肠WE有着更短的CIT。Tseng等^[36]发现, 采用双通道的WE检查比单通道的CIT显著更短($14.0 \text{ min} \pm 4.0 \text{ min}$ vs $17.4 \text{ min} \pm 6.7 \text{ min}$, $P < 0.001$)。综上, WE会延长CIT, 但可提高腺瘤检出率并减轻疼痛。因此, 合理采用WE作为结肠镜检查的辅助技术是十分必要的。

3.4 帽辅助技术 帽辅助(Cap)结肠镜是一种可以提高检查质量的简单实用的技术^[37]。既往研究证实Cap可有效缩短CIT($6.0 \text{ min} \pm 4.0 \text{ min}$ vs $7.2 \text{ min} \pm 4.8 \text{ min}$, $P < 0.001$)^[38]。Floer等^[39]在一项随机对照试验中发现, 与标准结肠镜检查相比, 使用Cap可缩短CIT(6 min vs 7 min , $P = 0.0001$)。Natalapati等^[40]的一项荟萃分析显示, 应用Cap使得平均CIT缩短了 0.88 min ($95\% \text{ CI} = 0.37-1.39$)。Tseng等^[41]还发现, Cap联合WE比单独应用WE能更有效地缩短CIT。结肠镜前端安装一枚透明帽可有效避免镜头和肠壁距离过近, 使得结肠镜检查过程保持视野良好, 有利于进镜, 从而缩短CIT。

透明帽也可在退镜过程中撑开肠管皱襞, 有利于内镜医师观察。Cap不但可以缩短CIT, 还能提高ADR^[42-44], 因此, 在进行结肠镜检查时, 合理使用Cap有利于提高结肠镜检查质量。

3.5 腹部压迫装置 腹部加压缩短CIT是可行的, 通过助手辅助按压来缩短CIT的方法已被普遍用于结肠镜检查中。然而, 传统的人工按压往往不够精确, 且可能造成助手的疲劳, 增加发生背部和上肢肌肉损伤的风险。因此, 越来越多的内镜医师倾向于应用腹部压迫装置来代替人工压迫。Nishizawa等^[45]在一项荟萃分析中证明了环绕式腹部加压装置可有效地缩短CIT($\text{WMD} = -1.31$, $P = 0.02$), 同时还可以降低患者改变体位的频率。Schulman等^[46]展示了一种新型的免于手动的腹部加压装置也可用于缩短CIT($P < 0.007$)。采用腹部压迫装置可以减少结肠的屈曲, 提高结肠在腹腔内的稳定性并有效减少肠镜成襻, 从而达到缩短CIT的作用。综上, 采用腹部压迫装置不但可以缩短CIT, 而且可以减少助手的劳动量, 值得在临床应用。

4 设备因素

4.1 结肠镜的工作长度 结肠镜长度也是影响CIT的因素之一。由于患者间的结肠长度存在较大差异, 因此常需要根据患者的情况采用不同长度的结肠镜。目前临床常用的中型结肠镜的工作长度为 133 cm , 长型结肠镜的工作长度为 168 cm ^[47]。多数研究认为使用中型结肠镜的CIT要短于长型结肠镜。Lee等^[48]指出中型结肠镜比长型结肠镜在缩短CIT方面更具有优势($4.14 \text{ min} \pm 0.13 \text{ min}$ vs 5.16

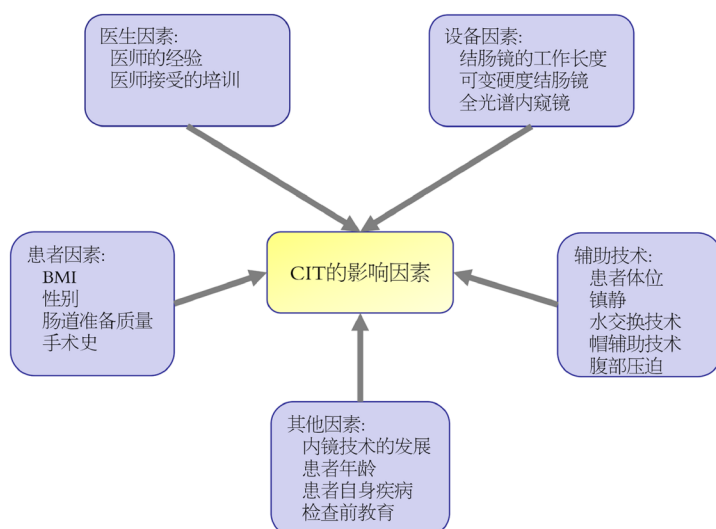
$\text{min} \pm 0.13 \text{ min}$, $P < 0.001$)。在一项随机、对照试验中, Kim等^[49]发现, 使用中型结肠镜检查的患者比使用长型结肠镜检查的患者有着更短的CIT($234.2 \text{ s} \pm 115.0 \text{ s}$ vs $280.7 \text{ s} \pm 135.0 \text{ s}$, $P < 0.001$)。中型结肠镜的工作长度相对较短, 应用比较灵活且更易操作, 因此内镜医师使用中型结肠镜时可减少肠镜成襻, 进而缩短CIT。然而, 中型结肠镜比长型结肠镜需要更多的训练时间^[50]。因此, 临床实践中应该综合考虑结肠镜长度和CIT的关系, 以便更好地做出选择。

4.2 可变硬度结肠镜 可变硬度结肠镜(variable stiffness colonoscope, VSC)具有一个硬度控制环, 内镜医师可以调整结肠镜插入时的相对硬度^[51]。除极少数研究外^[52,53], 目前大多数都认为使用VSC可以有效缩短结肠镜检查的CIT。Kaffes等^[54]前瞻性分析了接受标准结肠镜($n = 384$)和VSC($n = 413$)患者的CIT, 结果显示VSC组的CIT显著短于标准结肠镜组($\text{OR} = 5.0$, $95\% \text{ CI} = 4.7-5.3$, $P = 0.01$)。Sola-Vera等^[55]发现, 应用VSC不但可以缩短CIT($P = 0.035$), 而且还可以减少病人体位的改变($P = 0.01$)。使用VSC缩短CIT可能与以下原因有关: (1)VSC硬度可变, 故较普通结肠镜更易通过乙状结肠; (2)VSC可以通过增加自身硬度来减少在结肠镜检查时成襻的风险; (3)应用VSC调节结肠镜的相对硬度时, 结肠镜远端的硬度增加, 但近端硬度几乎不变, 因此有利于内镜医师操作。综上, VSC比传统结肠镜有更多的优点, 合理应用VSC可缩短CIT, 有利于实现高质量的结肠镜检查。

4.3 全光谱内窥镜 全光谱内窥镜(full spectrum endoscopy, FUSE)是一种在内镜尖端两侧均安装有电荷耦合透镜的新一代内窥镜系统, 可使内镜医师的观察视角扩大到 330° , 有利于发现更微小的病变^[56]。作为一种新兴技术, FUSE对CIT的影响仍存争议。Núñez-Rodríguez等^[57]分析了接受标准结肠镜和FUSE检查的患者数据, 结果显示应用FUSE可增加ADR, 但会延长CIT(6.2 min vs 4.2 min , $P < 0.001$)。Roepstorff等^[58]也发现, 与标准结肠镜相比, 使用FUSE会延长CIT($P = 0.040$)。然而, Facciorusso等^[59]在一项荟萃分析中发现使用FUSE和标准结肠镜的CIT无显著差异($\text{SMD}: 0.22 \text{ min}$, $95\% \text{ CI} = 1.18-1.62$, $P = 0.76$)。由于应用FUSE时内镜医师的观察角度扩大, 因此可能在进镜时过多地观察肠壁, 这导致了CIT延长。此外, FUSE是一种新型的结肠镜技术, 因此内镜医师的经验也可能会影响CIT。总之, FUSE作为一种近年来广受关注的新型结肠镜, 仍需要更全面的评估其对CIT的影响。

5 其他因素

除了上述因素外, 还有许多其他因素也可影响CIT, 如内镜技术的发展、患者年龄、患者自身疾病和检查前患



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.105 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 CIT的影响因素. CIT: 盲肠插管时间; BMI: 体重指数.

者教育等. Matyja^[60]等在一项大规模的回顾性研究中把结肠镜划分成了三个不同的时代(光学、电子和现代内窥镜)并分析了接受这三种结肠镜检查患者的数据;结果显示,随着内窥镜技术的不断发展,CIT也随之缩短($250 \text{ s} \pm 92.75 \text{ s}$ vs $224 \text{ s} \pm 103.07 \text{ s}$ vs $209 \text{ s} \pm 93.75 \text{ s}$, $P < 0.05$).

Jaruvongvanich^[16]等的荟萃分析表明,高龄(≥ 65 岁)患者在行结肠镜检查时有着较长的CIT. Akere等^[61]也认为高龄是导致CIT延长的因素. 这一结果可能与老年人检查时结肠镜更易成襻和老年人罹患憩室病的风险更大有关^[62].

Caglar^[63]等分析了59例肢端肥大症患者(其中病情得到控制组30例、未得到控制组29例)和73例非肢端肥大症患者的CIT数据,结果显示,不论肢端肥大症是否得到控制,患者的CIT均显著延长(5.33 min vs 7.00 min vs 3.10 min , $P < 0.001$). 这可能是肢端肥大症有较高的生长激素/胰岛素样生长因子-1水平,这进而减缓了结肠转运^[64],延长CIT.

Chiu等^[65]分析了接受217例接受肠道准备教育和193例未接受教育的患者数据,结果显示接受教育的患者CIT明显缩短($3.68 \text{ min} \pm 2.02 \text{ min}$ vs $4.52 \text{ min} \pm 3.25 \text{ min}$, $P < 0.01$). 接受肠道准备教育的患者往往有着更好的肠道清洁度,这可能是接受教育的患者CIT明显缩短的主要原因. 见图1.

6 总结

内镜医师需要清楚认识影响CIT的因素,尽力缩短CIT,以提高结肠镜检查质量. 从医生角度来说,努力丰富自身经验和接受适当的培训教育是缩短CIT的有效方法;

从患者角度来说,提高肠道准备质量和减重有助于缩短CIT;从辅助技术角度来说,变换体位、应用Cap、合理的镇静和采取腹部压迫技术均有助于缩短CIT;从设备角度来说,应用中等长度的结肠镜和VSC也是缩短CIT的方法之一.

7 参考文献

- Kim HY. Cecal intubation time in screening colonoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25927 [PMID: 34106660 DOI: 10.1097/MD.00000000000025927]
- Chung GE, Lim SH, Yang SY, Song JH, Kang HY, Kang SJ, Kim YS, Yim JY, Park MJ. Factors that determine prolonged cecal intubation time during colonoscopy: impact of visceral adipose tissue. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1261-1267 [PMID: 25144912 DOI: 10.3109/00365521.2014.950695]
- Alvi H, Rasheed T, Shaikh MA, Ali FS, Zuberi BF, Samejo AA. Impact of bowel preparation on caecal intubation time during colonoscopy. *Pak J Med Sci* 2019; 35: 1516-1519 [PMID: 31777485 DOI: 10.12669/pjms.35.6.1031]
- Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2533-2541 [PMID: 17167136 DOI: 10.1056/NEJMoa055498]
- von Renteln D, Robertson DJ, Bensen S, Pohl H. Prolonged cecal insertion time is associated with decreased adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 574-580 [PMID: 27590962 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.021]
- Bernstein C, Thorn M, Monsees K, Spell R, O'Connor JB. A prospective study of factors that determine cecal intubation time at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 72-75 [PMID: 15672059 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02461-7]
- Kawasato R, Hashimoto S, Shirasawa T, Goto A, Okamoto T, Nishikawa J, Sakaida I. Correlation between obesity and metabolic syndrome-related factors and cecal intubation time during colonoscopy. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 1-7 [PMID: 28115863 DOI: 10.2147/CEG.S120544]
- Zuber-Jerger I, Endlicher E, Gelbmann CM. Factors affecting cecal and ileal intubation time in colonoscopy. *Med Klin (Munich)* 2008; 103: 477-481 [PMID: 18604482 DOI: 10.1007/s00063-008-

- 1071-6]
- 9 Patwardhan VR, Feuerstein JD, Sengupta N, Lewandowski JJ, Tsao R, Kothari D, Anastopoulos HT, Doyle RB, Leffler DA, Sheth SG. Fellowship Colonoscopy Training and Preparedness for Independent Gastroenterology Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 45-51 [PMID: 26125461 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000376]
- 10 Spier BJ, Benson M, Pfau PR, Nelligan G, Lucey MR, Gaumnitz EA. Colonoscopy training in gastroenterology fellowships: determining competence. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 319-324 [PMID: 19647242 DOI: 10.1016/j.gie.2009.05.012]
- 11 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会. 中国居民肥胖防治专家共识. *中华流行病学杂志* 2022; 43: 609-626
- 12 Anderson JC, Messina CR, Cohn W, Gottfried E, Ingber S, Bernstein G, Coman E, Polito J. Factors predictive of difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 558-562 [PMID: 11677470 DOI: 10.1067/mge.2001.118950]
- 13 Chung YW, Han DS, Yoo KS, Park CK. Patient factors predictive of pain and difficulty during sedation-free colonoscopy: a prospective study in Korea. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 872-876 [PMID: 17652041 DOI: 10.1016/j.dld.2007.04.019]
- 14 Takahashi Y, Tanaka H, Kinjo M, Sakumoto K. Prospective evaluation of factors predicting difficulty and pain during sedation-free colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1295-1300 [PMID: 15793639 DOI: 10.1007/s10350-004-0940-1]
- 15 Krishnan P, Sofi AA, Dempsey R, Alaradi O, Nawras A. Body mass index predicts cecal insertion time: the higher, the better. *Dig Endosc* 2012; 24: 439-442 [PMID: 23078436 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01296.x]
- 16 Jaruvongvanich V, Sempokuya T, Laoveeravat P, Ungprasert P. Risk factors associated with longer cecal intubation time: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 359-365 [PMID: 29520457 DOI: 10.1007/s00384-018-3014-x]
- 17 Jain D, Goyal A, Uribe J. Obesity and Cecal Intubation Time. *Clin Endosc* 2016; 49: 187-190 [PMID: 26867549 DOI: 10.5946/ce.2015.079]
- 18 Moon SY, Kim BC, Sohn DK, Han KS, Kim B, Hong CW, Park BJ, Ryu KH, Nam JH. Predictors for difficult cecal insertion in colonoscopy: The impact of obesity indices. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2346-2354 [PMID: 28428714 DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2346]
- 19 Hwang YJ, Shin DW, Kim N, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH. Sex difference in bowel preparation quality and colonoscopy time. *Korean J Intern Med* 2021; 36: 322-331 [PMID: 32564572 DOI: 10.3904/kjim.2019.040]
- 20 Hsieh YH, Kuo CS, Tseng KC, Lin HJ. Factors that predict cecal insertion time during sedated colonoscopy: the role of waist circumference. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 215-217 [PMID: 18289354 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04818.x]
- 21 Kim WH, Cho YJ, Park JY, Min PK, Kang JK, Park IS. Factors affecting insertion time and patient discomfort during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 600-605 [PMID: 11060182 DOI: 10.1067/mge.2000.109802]
- 22 Kim S, Choi J, Kim TH, Kong SH, Suh YS, Im JP, Lee HJ, Kim SG, Jeong SY, Kim JS, Yang HK. Effect of Previous Gastrectomy on the Performance of Postoperative Colonoscopy. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 167-176 [PMID: 27752394 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.3.167]
- 23 Hsu CM, Lin WP, Su MY, Chiu CT, Ho YP, Chen PC. Factors that influence cecal intubation rate during colonoscopy in deeply sedated patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 76-80 [PMID: 21649720 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06795.x]
- 24 Nam JH, Lee JH, Kim JH, Kang HW, Jang DK, Lim YJ, Koh MS, Park HS, Park EC, Lee JK, Lee JH. Factors for cecal intubation time during colonoscopy in women: Impact of surgical history. *Saudi J Gastroenterol* 2019; 25: 377-383 [PMID: 31044751 DOI: 10.4103/sjg.SJG_9_19]
- 25 Zhao S, Yang X, Meng Q, Wang S, Fang J, Qian W, Xia T, Pan P, Wang Z, Gu L, Chang X, Zou D, Li Z, Bai Y. Impact of the supine position versus left horizontal position on colonoscopy insertion: a 2-center, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1193-1201.e1 [PMID: 30660634 DOI: 10.1016/j.gie.2019.01.009]
- 26 Uddin FS, Iqbal R, Harford WV, Dunbar KB, Cryer BL, Spechler SJ, Feagins LA. Prone positioning of obese patients for colonoscopy results in shortened cecal intubation times: a randomized trial. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 782-787 [PMID: 23143737 DOI: 10.1007/s10620-012-2468-x]
- 27 Vergis N, McGrath AK, Stoddart CH, Hoare JM. Right Or Left in COLonoscopy (ROLCOL)? A Randomized Controlled Trial of Right- versus Left-Sided Starting Position in Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1576-1581 [PMID: 26416195 DOI: 10.1038/ajg.2015.298]
- 28 Watanabe J. Comparison of left versus right lateral starting position on colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 893 [PMID: 34815660 DOI: 10.20524/aog.2021.0678]
- 29 Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G; Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO). Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1122-1130 [PMID: 18445096 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01778.x]
- 30 Chen S, Wang J, Xu X, Huang Y, Xue S, Wu A, Jin X, Wang Q, Lyu J, Wang S, Li Y, Yu Y, Ai D, Luo A, Min S, Li L, Zou X, Liu J, Lv P, Chai X, Sun X, Zhao Z, Zhang J. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial. *Am J Transl Res* 2020; 12: 4594-4603 [PMID: 32913533]
- 31 Hsieh YH, Leung FW. An overview of deep learning algorithms and water exchange in colonoscopy in improving adenoma detection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 1153-1160 [PMID: 31755802 DOI: 10.1080/17474124.2019.1694903]
- 32 Chen Z, Li Z, Yu X, Wang G. Is water exchange superior to water immersion for colonoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2018; 24: 259-267 [PMID: 29873319 DOI: 10.4103/sjg.SJG_52_18]
- 33 Fuccio L, Frazzoni L, Hassan C, La Marca M, Paci V, Smania V, De Bortoli N, Bazzoli F, Repici A, Rex D, Cadoni S. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 589-597.e11 [PMID: 29981753 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.028]
- 34 Cadoni S, Hassan C, Frazzoni L, Ishaq S, Leung FW. Impact of water exchange colonoscopy on endoscopy room efficiency: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 159-167.e13 [PMID: 30048649 DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.020]
- 35 Wang X, Luo H, Xiang Y, Leung FW, Wang L, Zhang L, Liu Z, Wu K, Fan D, Pan Y, Guo X. Left-colon water exchange preserves the benefits of whole colon water exchange at reduced cecal intubation time conferring significant advantage in diagnostic colonoscopy - a prospective, randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 916-923 [PMID: 25639787 DOI: 10.3109/00365521.2015.1010569]
- 36 Tseng CW, Koo M, Hsieh YH. Cecal intubation time between the use of one-channel and two-channel water exchange colonoscopy: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1562-1569 [PMID: 32203986 DOI: 10.1111/jgh.15043]
- 37 Rastogi A. Cap-assisted colonoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 479-489 [PMID: 23931855 DOI: 10.1016/

- j.gtc.2013.05.008]
- 38 Lee YT, Lai LH, Hui AJ, Wong VW, Ching JY, Wong GL, Wu JC, Chan HL, Leung WK, Lau JY, Sung JJ, Chan FK. Efficacy of cap-assisted colonoscopy in comparison with regular colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 41-46 [PMID: 19098847 DOI: 10.1038/ajg.2008.56]
 - 39 Floer M, Tschakowski L, Schepke M, Kempinski R, Neubauer K, Poniewierka E, Kunsch S, Ameis D, Heinzow HS, Auer A, Schmidt HH, Ellenrieder V, Meister T. Standard versus Endocuff versus cap-assisted colonoscopy for adenoma detection: A randomised controlled clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2021; 9: 443-450 [PMID: 33349200 DOI: 10.1177/2050640620982952]
 - 40 Nutalapati V, Kanakadandi V, Desai M, Olyae M, Rastogi A. Cap-assisted colonoscopy: a meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *Endosc Int Open* 2018; 6: E1214-E1223 [PMID: 30302379 DOI: 10.1055/a-0650-4258]
 - 41 Tseng CW, Koo M, Hsieh YH. Cecal intubation time between cap-assisted water exchange and water exchange colonoscopy: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1296-1302 [PMID: 28857895 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000954]
 - 42 Anderson JC. Cap-Assisted Chromo-Colonoscopy: Are 2 Techniques Better Than None? *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 365-366 [PMID: 32142483 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000543]
 - 43 Rex DK, Kessler WR, Sagi SV, Rogers NA, Fischer M, Bohm ME, Wo JM, Dewitt JM, McHenry L, Lahr RE, Searight MP, MacPhail M, Sullivan AW, McWhinney CD, Vemulapalli KC. Impact of a ring-fitted cap on insertion time and adenoma detection: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 115-120 [PMID: 31299257 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.042]
 - 44 李英超, 陈鸿鑫, 许文涛, 李成坤, 祁兴顺. 影响结肠镜检查出率相关因素的研究进展. *世界华人消化杂志* 2022; 30: 450-457 [DOI: 10.11569/wjcd.v30.i10.450]
 - 45 Nishizawa T, Suzuki H, Higuchi H, Ebinuma H, Toyoshima O. Effects of Encircled Abdominal Compression Device in Colonoscopy: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019; 9 [PMID: 31861574 DOI: 10.3390/jcm9010011]
 - 46 Schulman AR, Ryou M, Chan WW. A Novel Hands-Free Abdominal Compression Device for Colonoscopy Significantly Decreases Cecal Intubation Time: A Prospective Single-Blinded Pilot Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 564-570 [PMID: 28375709 DOI: 10.1089/lap.2016.0649]
 - 47 Barthel J, Hinojosa T, Shah N. Colonoscope length and procedure efficiency. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 30-32 [PMID: 7560830 DOI: 10.1097/00004836-199507000-00008]
 - 48 Lee HL, Eun CS, Lee OY, Jeon YC, Han DS, Sohn JH, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Moon W, Kim SY. Significance of colonoscope length in cecal insertion time. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 503-508 [PMID: 19152904 DOI: 10.1016/j.gie.2008.06.006]
 - 49 Kim KM, Lee SH, Lee DJ, Kim KN, Seo SW, Lee HS, Lee DR. A randomized controlled trial of comparison on time and rate of cecal and terminal ileal intubation according to adult-colonoscopy length: intermediate versus long. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 98-105 [PMID: 24431912 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.1.98]
 - 50 Kim YG, Kim KJ, Yang DH, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Intermediate-length colonoscope needs more training duration than long-length colonoscope. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1007-1013 [PMID: 24957569 DOI: 10.3109/00365521.2013.856465]
 - 51 Xie Q, Chen B, Liu L, Gan H. Does the variable-stiffness colonoscope makes colonoscopy easier? A meta-analysis of the efficacy of the variable stiffness colonoscope compared with the standard adult colonoscope. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 151 [PMID: 23095461 DOI: 10.1186/1471-230X-12-151]
 - 52 Rex DK. Effect of variable stiffness colonoscopes on cecal intubation times for routine colonoscopy by an experienced examiner in sedated patients. *Endoscopy* 2001; 33: 60-64 [PMID: 11204989 DOI: 10.1055/s-2001-11179]
 - 53 Othman MO, Bradley AG, Choudhary A, Hoffman RM, Roy PK. Variable stiffness colonoscope versus regular adult colonoscope: meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2009; 41: 17-24 [PMID: 19160154 DOI: 10.1055/s-0028-1103488]
 - 54 Kaffes AJ, Mishra A, Ding SL, Hope R, Williams SJ, Gillespie PE, Bourke MJ. A prospective trial of variable stiffness pediatric vs. standard instrument colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 685-689 [PMID: 14595301 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02017-0]
 - 55 Sola-Vera J, Uceda F, Brotons A, Sáez J, Girona E, Pérez E, Picó MD, Grau C, Vázquez N. Factors related to the effectiveness of variable stiffness colonoscope: results of a multivariate analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 15-21 [PMID: 24689711 DOI: 10.4321/s1130-01082014000100003]
 - 56 Kudo T, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Takeuchi Y, Shimatani M, Kawakami K, Tamai N, Mori Y, Maeda Y, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Imai K, Ito S, Hamada K, Fukata N, Inoue T, Tajiri H, Yoshimura K, Ishikawa H, Kudo SE. New-generation full-spectrum endoscopy versus standard forward-viewing colonoscopy: a multicenter, randomized, tandem colonoscopy trial (J-FUSE Study). *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 854-864 [PMID: 29908178 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.011]
 - 57 Núñez-Rodríguez H, Díez-Redondo P, Pérez-Miranda M, Gonzalez Sagrado M, Conde R, De la Serna C. Role of Full-spectrum Endoscopy in Colorectal Cancer Screening: Randomized Trial. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 191-196 [PMID: 29283904 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000975]
 - 58 Roepstorff S, Hadi SA, Rasmussen M. Full spectrum endoscopy (FUSE) versus standard forward-viewing endoscope (SFV) in a high-risk population. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1298-1303 [PMID: 28799428 DOI: 10.1080/00365521.2017.1363278]
 - 59 Facciorusso A, Del Prete V, Buccino V, Valle ND, Nacchiero MC, Muscatiello N. Full-spectrum versus standard colonoscopy for improving polyp detection rate: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 340-346 [PMID: 28675478 DOI: 10.1111/jgh.13859]
 - 60 Matyja M, Pasternak A, Szura M, Pędziwiatr M, Major P, Rembiasz K. Cecal intubation rates in different eras of endoscopic technological development. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2018; 13: 67-73 [PMID: 29643961 DOI: 10.5114/wiitm.2018.74341]
 - 61 Akere A, Otegbayo JA. Complete colonoscopy: impact of patients' demographics and anthropometry on caecal intubation time. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000076 [PMID: 27110381 DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000076]
 - 62 Ristikankare M, Hartikainen J, Heikkinen M, Janatuinen E, Julkunen R. The effects of gender and age on the colonoscopic examination. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 69-75 [PMID: 11154176 DOI: 10.1097/00004836-200101000-00016]
 - 63 Caglar E, Hatipoglu E, Atasoy D, Niyazoglu M, Çağlar AS, Tuncer M, Dobrucali A, Kadioglu P. Longer cecum insertion time and more inadequate colonic preparation in patients with acromegaly: is a different colonoscopy preparation needed? *Acta Endocrinol (Buchar)* 2017; 13: 60-64 [PMID: 31149149 DOI: 10.4183/aeb.2017.60]
 - 64 Park HJ, Chae MH, Kim HS, Kim JW, Kim MY, Baik SK, Kwon SO, Kim HM, Lee KJ. Colon Transit Time May Predict Inadequate Bowel Preparation in Patients With Chronic Constipation. *Intest Res* 2015; 13: 339-345 [PMID: 26576140 DOI:

10.5217/ir.2015.13.4.339]

65 Chiu YT, Kuo CY, Lee FJ, Chang CY. Dedicated staff for patient education improves bowel preparation quality and reduces

the cecal intubation time of colonoscopy: A single institution retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e29437 [PMID: 35866774 DOI: 10.1097/MD.00000000000029437]

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)。

PPAR α 保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究

胡晓, 郭然, 张旭光

胡晓, 河北医科大学病理生理学教研室 河北省石家庄市 050017

Hebei Province, China. huhuxiao521@126.com

郭然, 河北医科大学第二医院普外三科 河北省石家庄市 050004

Received: 2022-11-04

Revised: 2022-11-27

张旭光, 日本信州大学医学部代谢调控学研究室 日本长野县松本市 390-0803

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-08

胡晓, 博士, 副教授, 主要从事消化系统疾病的基础研究.

基金项目: 河北省自然科学基金青年基金资助项目, No. H2020206330.

作者贡献分布: 此研究课题由胡晓与郭然设计; 研究过程由胡晓和张旭光完成; 研究所用试剂及分析工具由胡晓和张旭光提供; 数据分析由郭然完成; 本论文写作由胡晓完成.

通讯作者: 胡晓, 副教授, 050017, 河北省石家庄市长安区中山东路361号, 河北医科大学基础医学院病理生理学教研室. huhuxiao521@126.com

收稿日期: 2022-11-04

修回日期: 2022-11-27

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-08

Effects of PPAR α against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa

Xiao Hu, Ran Guo, Xu-Guang Zhang

Xiao Hu, Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Ran Guo, The Third General Surgery Department, The Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, Hebei Province, China

Xu-Guang Zhang, Department of Metabolic Regulation, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-0803, Nagano, Japan

Supported by: Science Foundation for Young Scholars of Hebei Province, No. H2020206330.

Corresponding author: Xiao Hu, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017,

Abstract

BACKGROUND

Ethanol as an exogenous invasive factor, when persistently contacting with the gastric mucosa, can result in the generation of large amounts of reactive oxygen species in the gastric mucosa and cause oxidative stress damage. PPAR α has an important regulatory effect on oxidative stress and plays a preventive role in multiple related disease models.

AIM

To investigate whether PPAR α has an effect against ethanol-induced chronic gastric mucosal injury.

METHODS

Mice were randomly divided into three groups: Wild-type mice given an ethanol diet (WT-EtOH), PPAR α -knockout mice given an ethanol diet (KO-EtOH), and PPAR α -knockout mice given an ethanol diet plus vitamin E (KO-EtOH+VE). After feeding 16 wk, gastric histopathological changes were observed. The contents of reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione (GSSG), and malondialdehyde (MDA) in serum and gastric tissue, the expression of 4-hydroxynonenal (4-HNE) in gastric tissue, and the activity and mRNA relative expression levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in gastric tissue, were detected.

RESULTS

Loss of PPAR α aggravated ethanol-induced gastric

mucosal pathological injury in mice, significantly decreased GSH and GSH/GSSG ratio in serum and gastric tissue, increased the content of MDA and the positive expression of 4-HNE, and significantly reduced the activity of SOD and CAT and the relative expression level of SOD mRNA in gastric tissues. Treatment with vitamin E improved gastric mucosal histopathological changes, and the activity and relative expression level of CAT mRNA.

CONCLUSION

Deficiency of PPAR α worsens ethanol-induced oxidative stress injury in the gastric mucosa of mice.

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

Key Words: PPAR α ; Ethanol; Oxidative stress; Gastric mucosal injury

Citation: Hu X, Guo R, Zhang XG. Effects of PPAR α against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(3): 113-120
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/113.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.113>

摘要

背景

乙醇作为外源性侵袭因素,若持续与胃黏膜接触可引起胃内大量活性氧物质产生进而造成氧化应激损伤。而过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)对氧化应激具有重要调控效应,在多种相关疾病模型中发挥防治作用。

目的

探究PPAR α 对乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤是否具有保护作用。

方法

将小鼠随机分为野生型单纯乙醇饮食(wild-type with ethanol diet, WT-EtOH)组、PPAR α 敲除型单纯乙醇饮食(PPAR α -knockout with ethanol diet, KO-EtOH)组、PPAR α 敲除型乙醇饮食联合维生素E(PPAR α -knockout with ethanol diet combined vitamin E, KO-EtOH+VE)组。喂养16 wk后,观察小鼠胃组织病理学改变,检测血清和胃组织中还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)、氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,胃组织中4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)的表达,胃组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性和mRNA相对表达水平。

结果

PPAR α 的缺失加重了乙醇诱导的小鼠胃黏膜病理学损伤,引起血中和胃组织中GSH和GSH/GSSG比值的显著降低,血清和胃组织中MDA的含量及4-HNE的阳性表达上升,并导致胃组织中SOD和CAT的活性以及SOD的mRNA相对表达水平显著降低。应用维生素E后改善了组织病理改变以及CAT的活性和mRNA相对表达水平。

结论

PPAR α 缺失引起乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤加重。

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

关键词: PPAR α ; 乙醇; 氧化应激; 胃黏膜损伤

核心提要: 本研究发现乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤小鼠模型中,缺失过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)能引起更严重的胃黏膜损伤,胃内氧化应激水平明显增强,超氧化物歧化酶的含量和活性显著降低。PPAR α 对乙醇所致小鼠胃黏膜损伤具有一定的保护作用,其机制可能是抑制脂质过氧化,提高胃内抗氧化酶的效应。

文献来源: 胡晓, 郭然, 张旭光. PPAR α 保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(3): 113-120

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/113.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.113>

0 引言

饮酒行为在当今社会是普遍现象,但流行病学研究结果指出,长期饮酒会导致胃黏膜慢性损伤,引起胃溃疡等胃部疾病。在已知的发病机制中,长期摄入酒精可破坏胃黏膜的防御能力,诱导胃内活性氧产生增多,引起胃黏膜的氧化应激损伤^[1,2]。目前,治疗酒精性胃黏膜损伤的药物主要是胃酸抑制剂,但长期应用会引起药物性肝损伤、肠道菌群失调等不良反应^[3,4]。因此,探寻对胃黏膜发挥保护作用的生物活性物质具有重要的意义。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)是核内受体转录因子超家族成员之一,其活化后可以调控多种核内靶基因的表达,具有促进脂肪细胞分化、调控脂质代谢、抑制炎症和氧化应激反应等生物学效应^[5-7]。PPAR α 在胃黏膜内也有广泛表达,但其在胃黏膜损伤相关疾病中发挥何种效应至今还未见报道。本研究采用sv129品系的野生

型和PPAR α 基因敲除小鼠, 长期投喂含4%乙醇的Lieber-DeCarli液体饲料, 并选择其中一组联合应用维生素E投喂PPAR α 敲除小鼠作为抗氧化效应对照, 检测小鼠胃黏膜的表型变化, 探究PPAR α 缺失是否会引起更严重的胃黏膜损伤, 应用抗氧化剂能否减轻损伤的程度, 以期阐明PPAR α 对乙醇诱导的胃黏膜损伤是否具有保护作用, 其作用机制是否与改善胃内氧化应激水平有关。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物分组、造模: 6 wk龄野生型小鼠($n = 6$)和课题组前期使用的PPAR α 敲除型小鼠($n = 14$)均维持在Sv129品系^[5], PPAR α 敲除型小鼠整体缺乏PPAR α 蛋白的表达, 但生长过程中未见其他器官的功能和形态异常, 并且成熟后具有生育功能。小鼠随机分为3组, 分别为野生型单纯乙醇饮食(wild-type with ethanol diet, WT-EtOH)组、PPAR α 敲除型单纯乙醇饮食(PPAR α -knockout with ethanol diet, KO-EtOH)组、PPAR α 敲除型乙醇饮食联合维生素E(PPAR α -knockout with ethanol diet combined vitamin E, KO-EtOH+VE)组。WT-EtOH组和KO-EtOH组给予含4%乙醇的Lieber-DeCarli液体饲料; KO-EtOH+VE组则给予额外添加了维生素E(40 mg/kg)^[8]的含4%乙醇Lieber-DeCarli液体饲料。对于小鼠的饲养和实验方式遵循美国国立卫生研究院颁布的《实验动物护理和使用指南》, 经日本信州大学医学部动物实验指导方针研究委员会批准。小鼠自由摄食, 饲养期间各组小鼠无其他疾病和死亡情况。饲养16 wk后, 麻醉并处死小鼠, 打开腹腔, 摘除胃脏。

1.1.2 材料与试剂: Lieber-DeCarli液体饲料购自于日本东方酵母工业株式会社; 维生素E购自于日本Alfresa株式会社; 还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)含量检测试剂盒和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)含量检测试剂盒购自于日本和光纯药工业株式会社; 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性检测试剂盒、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性检测试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)比色法定量检测试剂盒购自于美国OxisResearch公司; 总RNA提取试剂盒、cDNA第一链合成试剂盒和RT-PCR(SYBR Green)Pre-Mix试剂购自于日本Takara(宝)生物株式会社; 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)抗体购自于英国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 胃组织病理学检测: 将小鼠胃组织转移至5%多聚甲醛溶液固定24 h后, 流水冲洗, 使用梯度乙醇脱水。二甲苯透明处理后浸蜡包埋, 制作石蜡切片。采用常规HE染色, 经过二甲苯脱蜡、下降梯度乙醇水化、苏木素和

伊红染色、上升梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 最后使用中性胶封片, 制成病理切片。在光学显微镜下观察小鼠的胃组织形态学病理变化。

1.2.2 生化法检测血清中GSH、GSSG、MDA的含量: 采用腹主动脉取血法, 收集小鼠血液样本1.5 mL/只, 在4 °C、3000 r/min离心15 min, 取上清液。按照制造商的试剂盒说明严格操作, 使用生化试剂盒测定血清中GSH、GSSG和MDA的含量。GSH、GSSG和MDA在血清中的含量表示为 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.3 生化法检测胃组织中MDA、GSH、GSSG的含量和SOD、CAT的活性: 取小鼠胃组织称重, 按质量(g): 体积(mL) = 1:9加入预冷生理盐水, 机械匀浆后, 3500 r/min离心15 min, 吸取上清液制备成组织匀浆。根据制造商的试剂盒说明严格操作, 测定胃组织匀浆中MDA、GSH、GSSG的含量以及SOD、CAT的活性水平。GSH和GSSG在胃组织中的含量表示为 $\mu\text{mol/g}$, MDA在胃组织中的含量表示为 nmol/g , SOD和CAT在胃组织中的水平表示为U/g。

1.2.4 免疫组化法检测胃组织中4-HNE的水平: 采用免疫组织化学染色法分析胃组织中4-HNE的表达。制成的石蜡切片脱蜡水化, 使用柠檬酸盐缓冲液进行抗原修复, 在过氧化氢中室温孵育15 min, 胎牛血清中37 °C封闭20 min。加入鼠源4-HNE抗体, 4 °C孵育过夜。经PBS洗涤3次, 加入生物素化的山羊抗鼠二抗, 37 °C孵育1 h。经PBS洗涤3次, 加入HRP标记的链霉卵白素工作液, 37 °C孵育20 min。经PBS洗涤3次, DAB显色, 在光学显微镜下观察结果。

1.2.5 实时荧光定量PCR检测胃组织内氧化应激相关基因的表达: 取小鼠胃组织在液氮条件下研磨成组织匀浆。采用TRIzol法提取组织匀浆内总RNA, 并测定RNA浓度和纯度。按照逆转录试剂盒的说明书严格操作, 进行逆转录PCR反应合成cDNA。实时荧光定量PCR反应严格按照SYBR Green PCR试剂说明书配置反应体系, 充分混匀放入实时荧光定量PCR仪, 扩增条件为: 95 °C变性15秒, 60 °C退火/延伸30秒, 延伸阶段采取荧光值, 于40个循环后进行熔解曲线分析。采用软件自动计算实时荧光定量PCR相对定量表达的Ct值和阈值, GAPDH作为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析各个检测基因的相对表达量。引物序列如表1所示。

统计学处理 各项实验结果以mean $\pm$ SE表示。所得数据使用SPSS 13.0统计软件进行分析, 采用具有Bonferroni校正或Student's t test检验的one-way ANOVA进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PPAR α 缺失加重乙醇饮食组小鼠胃黏膜的损伤程

表 1 PCR引物列表

引物名称	序列(F: 上游引物; R: 下游引物)
<i>Cu · Zn-Sod</i>	F 5'-AAGCGGTGAACCAGTTGTGTT-3'
	R 5'-AGCCTTGTGTATTGTCCCATACT-3'
<i>Mn-Sod</i>	F 5'-TCCCAGACCTGCCTTACGACTAT-3'
	R 5'-GGTGGCGTTGAGATTGTTCA-3'
<i>Catalase</i>	F 5'-CGACCAGGGCATCAAAAATT-3'
	R 5'-AACGTCCAGGACGGGTAATTG-3'

Cu · Zn-Sod: 铜锌超氧化物歧化酶; *Mn-Sod*: 锰超氧化物歧化酶; *Catalase*: 过氧化氢酶。

度 胃组织形态学改变如图1所示, WT-EtOH组小鼠胃黏膜结构较清晰, 腺体排列稍欠规则整齐, 上皮细胞有轻微破损、脱落, 固有层和黏膜肌层偶尔可见炎性细胞浸润; 而KO-EtOH组小鼠的胃黏膜和腺体结构明显损伤, 固有层和黏膜肌层内可见出血、变性坏死, 并有大量炎性细胞浸润和纤维组织增生, 黏膜下层明显水肿; KO-EtOH+VE组小鼠的胃黏膜情况有所改善, 结构尚清晰, 腺体排列尚规整但间隙稍有增宽, 可见轻度炎性细胞浸润, 较为接近WT-EtOH组。

2.2 PPAR α 缺失影响乙醇饮食组小鼠血清和胃组织内GSH和GSSG的水平 小鼠的血清和胃组织中GSH及GSSG的含量变化如图2所示, KO-EtOH组在血清(图2A)和胃组织(图2B)中的GSH含量和GSH/GSSG比值均显著低于WT-EtOH组($P<0.01$; $P<0.05$); 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组的血清GSH含量显著上升($P<0.05$), 血清GSH/GSSG比值也有上升趋势($P=0.053$)。

2.3 PPAR α 缺失引起乙醇饮食组小鼠血清和胃组织内MDA的含量增多 小鼠血清和胃组织中的MDA含量变化如图3所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组血清和胃组织中的MDA含量均显著增多($P<0.01$; $P<0.05$); 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组的血清和胃组织中MDA含量均得到显著降低的改善($P<0.05$)。

2.4 PPAR α 缺失导致乙醇饮食组小鼠胃黏膜4-HNE的阳性表达上升 如图4所示, 相较于WT-EtOH组, KO-EtOH组小鼠胃黏膜内可见大片的褐色着色区域, 提示在胃组织内4-HNE阳性表达的细胞明显增多; 而KO-EtOH+VE组内未见明显的阳性着色区域。

2.5 PPAR α 缺失引起乙醇饮食组小鼠胃组织内SOD和CAT的活性降低 小鼠胃组织内的SOD和CAT的活性表达变化如图5所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组胃组织中SOD的活性显著降低($P<0.01$), CAT活性亦有降低趋势($P=0.055$); 而相较KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组小鼠胃组织中CAT的活性显著提高($P<0.05$)。

2.6 PPAR α 缺失改变乙醇饮食组小鼠胃内抗氧化酶类

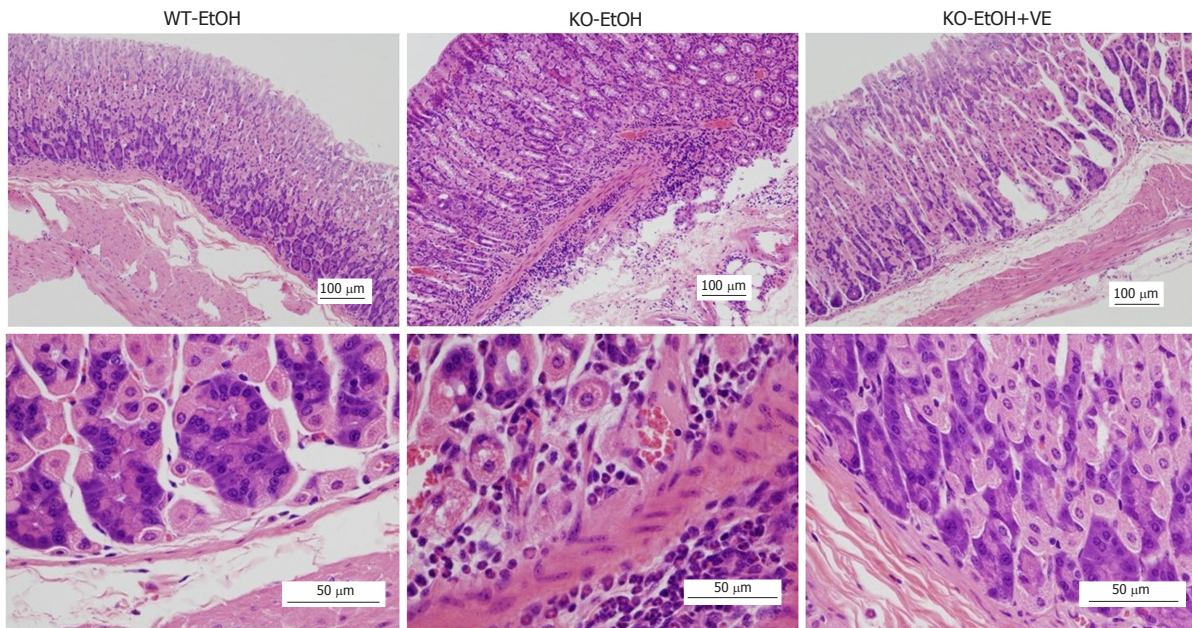
的mRNA相对表达水平 实时荧光定量PCR结果如图6所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组小鼠胃组织内编码Cu, Zn-SOD的mRNA相对表达水平明显下降($P<0.01$), 但是编码Mn-SOD的mRNA相对表达水平无显著改变; 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组小鼠胃内编码CAT的mRNA相对表达水平明显上调($P<0.05$)。

3 讨论

本项研究结果显示了在长期摄入乙醇的情况下, PPAR α 的缺失会造成更为严重的胃黏膜损伤, 而应用抗氧化剂维生素E可缓解病理损伤程度。这些结果提示PPAR α 缺失引起更为严重的乙醇诱导性胃黏膜损伤, 其发生机制可能和胃内氧化应激反应加剧有关。上述结果表明PPAR α 对于乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤具有一定的保护作用。

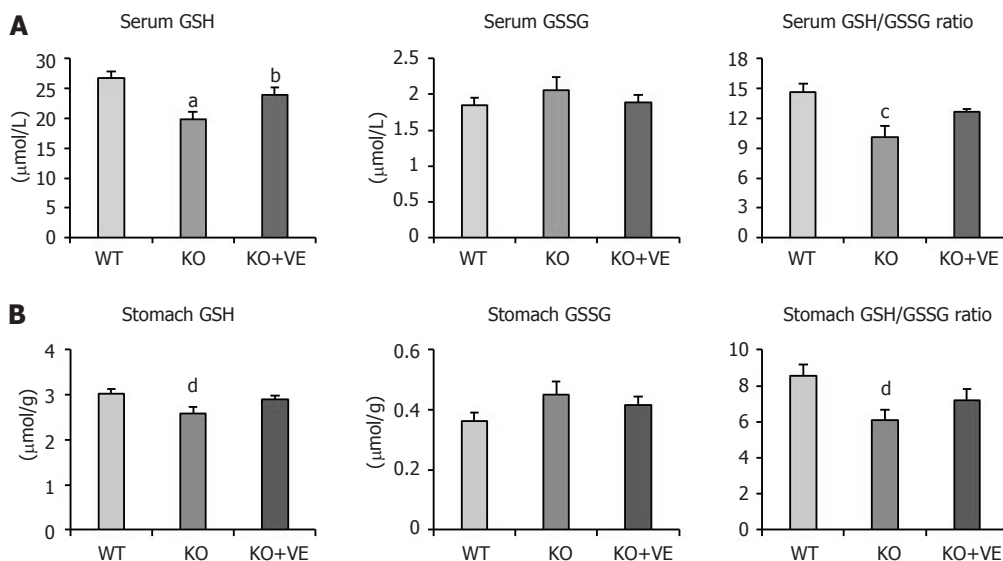
血中谷胱甘肽氧化还原对, GSH和GSSG, 是机体内非常重要的氧化还原对。GSH在酶的催化作用下能够清除过氧化氢或其他氧自由基, 同时生成GSSG; 在还原酶的作用下, GSSG又能还原为GSH。GSH与GSSG的比值(GSH/GSSG)是机体氧化还原状态的主要动态指标^[9]。有研究指出, 低水平的氧化应激反应即可诱导GSH升高, 从而使比值上升; 但细胞毒性物质若持续存在, GSH/GSSG的比值下降, 则表明细胞内氧化还原状态失衡并向氧化方向偏移, 进而造成氧化应激损伤^[10,11]。在本实验中, PPAR α 的缺失使KO-EtOH组小鼠血清中GSH水平显著下降, GSSG水平升高, 两者比值相较于WT-EtOH组明显下降, 而经过维生素E处理后GSH含量和GSH/GSSG比值稍有改善。这些结果表明在长期摄入乙醇的情况下, 缺少PPAR α 会引起小鼠机体的氧化还原状态向氧化反应进一步偏移, 加剧氧化应激反应。PPAR α 可能通过改变机体的氧化还原状态, 使其避免向氧化方向发展, 从而起到抗氧化的保护作用。

乙醇作为外源性侵袭因素, 与胃黏膜的接触时间过长可以削弱黏膜屏障功能, 并在代谢过程中通过脱氢和



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 小鼠胃组织病理学改变 WT-EtOH组小鼠胃黏膜结构较清晰,固有层和黏膜肌层偶尔可见炎性细胞浸润;KO-EtOH组小鼠的腺体结构紊乱,固有层和黏膜肌层可见大量炎性细胞浸润和纤维组织增生,黏膜下层明显水肿;KO-EtOH+VE组小鼠的胃腺体排列尚规整但间隙稍有增宽,固有层和黏膜肌层可见轻度炎性细胞浸润,较为接近WT-EtOH组。WT-EtOH:乙醇饮食喂养的野生型小鼠组;KO-EtOH:乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠;KO-EtOH+VE:乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 小鼠血清和胃组织的GSH、GSSG的含量变化 A: 各组小鼠血清中的GSH、GSSG的含量变化及两者的比值。^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$,乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^c $P < 0.05$,乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; B: 各组小鼠胃组织中的GSH、GSSG的含量变化及两者的比值。^d $P < 0.05$,乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组。GSH: 还原性谷胱甘肽; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组。

氧化反应、吸引中性粒细胞浸润等方式引起胃内氧自由基生成增加^[1,12,13]。氧自由基引起黏膜细胞脂质过氧化程度越剧烈,胃组织中的MDA、4-HNE等脂质过氧化物含量越多^[14,15]。近年来研究发现,PPAR α 及其配体对脂质过氧化和氧自由基的清除具有重要调控作用,在

多种相关疾病模型中均有防治作用。在肾组织中,激活PPAR α 能够下调脂质过氧化水平,减轻足细胞损伤,从而起到改善糖尿病肾病的作用^[16]。Ibarra-Lara等^[17]发现激活PPAR α 后能够增加大鼠心肌缺血模型SOD和CAT的活性,减轻了再灌注过程中的氧化应激损伤。SOD和CAT

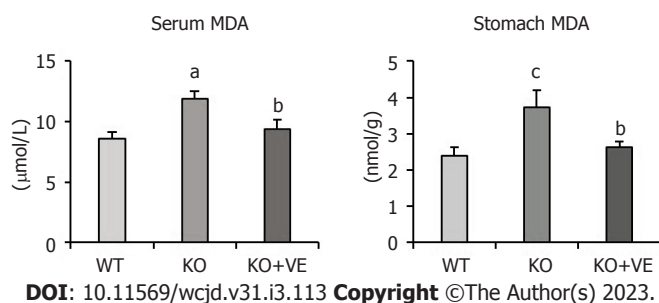


图 3 小鼠血清和胃组织MDA的含量变化. ^a $P < 0.01$, ^c $P < 0.05$, 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^b $P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组. MDA: 丙二醛; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

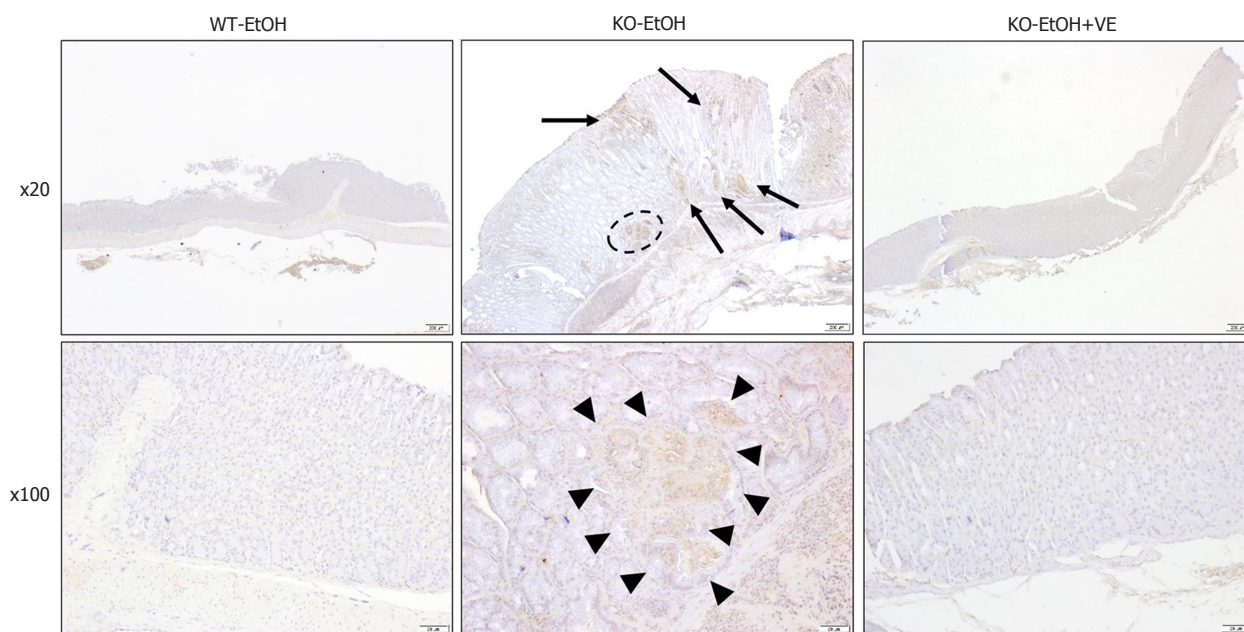


图 4 小鼠胃组织4-HNE的表达情况. KO-EtOH组的胃组织内可见大量4-HNE阳性细胞(左侧箭头和虚线所示区域, 右侧三角箭头所示区域). 4-HNE: 4-羟基壬烯醛; WT-EtOH: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO-EtOH: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠; KO-EtOH+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

是体内重要的氧自由基清除酶类, 其活力高低可以反映机体清除氧自由基的能力^[18]. 本实验中, 对比WT-EtOH组, KO-EtOH组小鼠胃组织中抗氧化酶类SOD和CAT的活性降低, 同时MDA的含量和4-HNE的阳性表达水平均明显升高, 说明在PPAR α 缺失的情况下, 小鼠胃内氧自由基的清除水平下降, 加剧了乙醇诱导的脂质过氧化损伤. 而在PPAR α 敲除组中, 小鼠经维生素E处理后胃内脂质过氧化产物的形成明显减少, 也进一步证实缺少PPAR α 可引起小鼠胃内氧自由基生成增多, 表明PPAR α 在胃组织中具有促进氧自由基清除, 减轻脂质过氧化损伤的作用. 值得注意的是, KO-EtOH组小鼠胃组织内Cu, Zn-SOD的mRNA相对表达水平出现显著下调, 应用维生素E后也未能明显提升其表达量, 而Mn-SOD的表达水平并未出现显著差异; CAT的mRNA相对表达水平在KO-

EtOH组仅呈现上调的趋势, 但应用维生素E后显著增加了CAT的活性. 在酒精性肝损伤的研究中发现, PPAR α 缺陷小鼠肝内SOD的表达明显下降, 并且肝内Cu, Zn-SOD的表达和PPAR α 的表达水平呈正相关^[19]; 而在心功能不全模型小鼠的研究中发现, PPAR α 缺陷可引起心肌的Mn-SOD表达和活性显著降低, 引起心肌收缩功能紊乱^[20]; 也有研究证实, 长期摄入乙醇后大鼠胃内的CAT主要发挥氧化代谢作用, 当大鼠胃黏膜处于低pH值环境时, CAT的表达和活化情况主要与乙醇脱氢形成乙醛的过程有关^[21]. 本实验中, KO-EtOH组对比其他组别在SOD和CAT的活性和mRNA表达结果呈现不同的变化趋势, 这说明在乙醇诱导的小鼠慢性胃黏膜损伤过程中, PPAR α 的缺乏可能更倾向于导致胃内Cu, Zn-SOD的表达与活化受到抑制.

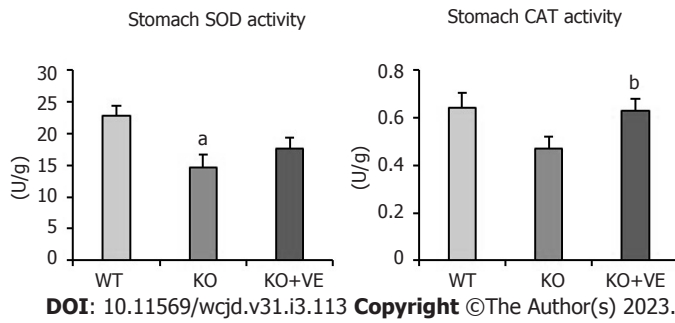


图 5 小鼠胃组织的SOD、CAT的活性变化. 各组小鼠胃组织中的抗氧化酶SOD及CAT的活性变化. ^a $P < 0.01$, 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^b $P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组. SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

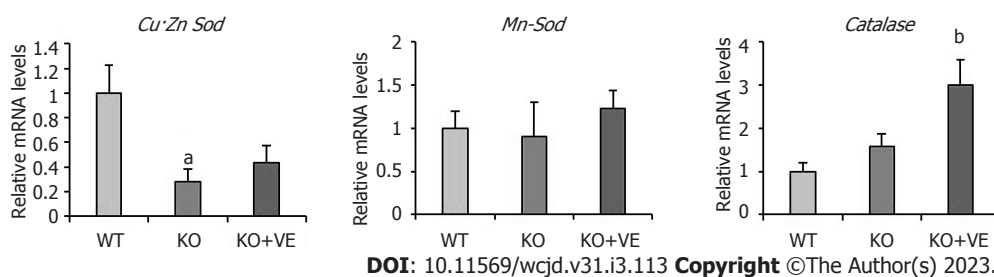


图 6 小鼠胃组织内抗氧化酶类的mRNA相对表达水平变化. 各组小鼠胃组织内的编码Cu/Zn-SOD、Mn-SOD和CAT的mRNA相对表达情况. ^a $P < 0.01$, 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^b $P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组. Cu/Zn SOD: 铜锌超氧化物歧化酶; Mn-SOD: 锰超氧化物歧化酶; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

4 结论

综上所述, PPAR α 的缺失引起小鼠体内氧化还原状态失衡, 加剧胃内脂质过氧化反应, 抗氧化酶SOD和CAT的活性及SOD的表达受到抑制, 从而加重了乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤. 从酒精性胃黏膜损伤的发病机制出发, 探寻具有抑制氧化应激水平的生物活性物质可起到保护胃黏膜作用的同时, 还可以减少临床不良反应. PPAR α 作为重要的生物活性转录因子, 已有研究证实其激动剂可以作为酒精性肝病的有效治疗策略^[22]. 本实验证实了长期摄入乙醇的情况下, PPAR α 对于胃黏膜氧化应激损伤具有一定的保护作用, 未来将进一步研究PPAR α 激动剂是否具有改善酒精性胃黏膜损伤的药理效应, 为临床治疗提供新的理论依据和作用靶点.

文章亮点

实验背景

长期饮酒使乙醇持续与胃黏膜接触, 引起胃内活性氧物质生成增多, 黏膜屏障功能持续受损, 进而造成慢性胃黏膜氧化应激损伤. 目前酒精性胃黏膜损伤多以抑酸治

疗为主, 但长期应用后会产生不同程度的不良反应, 且停药后复发率较高.

实验动机

探究对于胃黏膜具有保护作用的新型治疗药物, 为酒精性胃黏膜损伤的防治提供新的思路和靶点.

实验目标

探究过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)在乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤过程中的作用及分子机制, 验证PPAR α 在胃黏膜内具有抗氧化效应.

实验方法

使用野生型和PPAR α 敲除型小鼠, 通过乙醇诱导慢性胃黏膜损伤病理模型, 辅以维生素E作为抗氧化对照. 通过HE染色法观察小鼠胃黏膜组织病理学改变, 通过生化法检测小鼠血清和胃组织中的还原型谷胱甘肽、氧化型谷胱甘肽和丙二醛的含量以及胃组织中的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性, 通过免疫组化法检测小鼠胃组织中4-羟基

壬烯醛的表达水平, 通过实时荧光定量PCR法检测小鼠胃组织中SOD和CAT的mRNA相对表达水平。

实验结果

缺少PPAR α 加剧了乙醇诱导的小鼠胃黏膜病理损伤, 引起小鼠机体内氧化还原状态失衡并向着氧化方向发展。缺少PPAR α 激化了胃黏膜内脂质过氧化反应, 并降低了胃内抗氧化酶SOD的活性和mRNA表达水平。

实验结论

缺少PPAR α 可导致乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤进一步加重, 提示PPAR α 可通过抑制脂质过氧化和提高抗氧化酶的表达及活性, 对乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤起到一定的保护作用。

展望前景

本研究验证了PPAR α 作为生物活性转录因子, 在胃黏膜内具有抗氧化的生物学效应, 为防治慢性酒精性胃黏膜损伤提供了新思路和新策略。在未来的临床治疗手段研究中, 将通过使用外源性激动剂, 解析PPAR α 激活后对酒精性胃黏膜损伤是否具有疗效, 明确外源性PPAR α 激动类药物在酒精性胃黏膜损伤的防治中可能具有的重要临床意义和开发价值。

5 参考文献

- 1 孙伟龙, 王思平, 陈昊, 王芙蓉, 张鹏, 杨金伟, 李玉民. 富氢水对乙醇诱导急性胃损伤的保护作用及其机制. 中华消化外科杂志 2018; 17: 89-97 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.01.020]
- 2 张雷, 符萌, 张伟, 冯婷玉, 薛长湖, 王静凤. 海藻提取物对小鼠酒精性胃溃疡的保护作用. 中国海洋药物 2021; 40: 28-34 [DOI: 10.13400/j.cnki.cjmd.2021.02.005]
- 3 Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM. H2 Blockers. 2022 Feb 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 30252250]
- 4 刘政和, 李利安. 质子泵抑制剂相关不良反应的研究进展. 胃肠病学 2019; 24: 4 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.04.014]
- 5 Okiyama W, Tanaka N, Nakajima T, Tanaka E, Kiyosawa K, Gonzalez FJ, Aoyama T. Polyene phosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPAR α -null mice through attenuation of increases in oxidative stress. J Hepatol 2009; 50: 1236-1246 [PMID: 19398233 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.025]
- 6 Mirza AZ, Althagafi IL, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. Eur J Med Chem 2019; 166: 502-513 [PMID: 30739829 DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.067]
- 7 杨亚维, 袁杰. PPAR α 抗氧化应激作用的研究进展. 东南大学学报(医学版) 2016; 35: 147-150 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2016.01.034]
- 8 Dallner G, Bentinger M, Hussain S, Sinha I, Yang J, Schwank-Xu C,

- Zheng X, Swiezewska E, Brismar K, Valladolid-Acebes I, Tekle M. Dehydro-Tocotrienol- β Counteracts Oxidative-Stress-Induced Diabetes Complications in db/db Mice. Antioxidants (Basel) 2021; 10 [PMID: 34356303 DOI: 10.3390/antiox10071070]
- 9 王婷, 郑云云, 查建生, 童莉. 还原型和氧化型谷胱甘肽在化妆品领域的应用比较研究. 中国化妆品 2021; 9: 92-97
- 10 高苏祥, 杨娟, 谢梅林, 薛洁. 过量扑热息痛减少小鼠肝中GSH的机制探讨. 毒理学杂志 2013; 27: 213-215 [DOI: 10.16421/j.cnki.1002-3127.2013.03.024]
- 11 Sun L, Wang H, Yu S, Zhang L, Jiang J, Zhou Q. Herceptin induces ferroptosis and mitochondrial dysfunction in H9c2 cells. Int J Mol Med 2022; 49 [PMID: 34935058 DOI: 10.3892/ijmm.2021.5072]
- 12 Lebda MA, El-Far AH, Noreldin AE, Elewa YHA, Al Jaouni SK, Mousa SA. Protective Effects of Miswak (Salvadora persica) against Experimentally Induced Gastric Ulcers in Rats. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 6703296 [PMID: 30116487 DOI: 10.1155/2018/6703296]
- 13 Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 2014; 94: 329-354 [PMID: 24692350 DOI: 10.1152/physrev.00040.2012]
- 14 王婷, 林佳. 二甲基砒对乙醇诱导的小鼠胃溃疡作用的评价. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1118-1124 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i18.1118]
- 15 陈娟, 冉丕鑫. 4-羟基壬烯醛在疾病发生机制方面的研究进展. 国际呼吸杂志 2006; 26: 4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2006.11.006]
- 16 Zhou Y, Lin S, Zhang L, Li Y. Resveratrol prevents renal lipotoxicity in high-fat diet-treated mouse model through regulating PPAR- α pathway. Mol Cell Biochem 2016; 411: 143-150 [PMID: 26423427 DOI: 10.1007/s11010-015-2576-y]
- 17 Ibarra-Lara L, Hong E, Soria-Castro E, Torres-Narváez JC, Pérez-Severiano F, Del Valle-Mondragón L, Cervantes-Pérez LG, Ramírez-Ortega M, Pastelín-Hernández GS, Sánchez-Mendoza A. Clofibrate PPAR α activation reduces oxidative stress and improves ultrastructure and ventricular hemodynamics in no-flow myocardial ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 2012; 60: 323-334 [PMID: 22691880 DOI: 10.1097/FJC.0b013e31826216ed]
- 18 He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cell Physiol Biochem 2017; 44: 532-553 [PMID: 29145191 DOI: 10.1159/000485089]
- 19 Nan YM, Wang RQ, Fu N. Peroxisome proliferator-activated receptor α , a potential therapeutic target for alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20: 8055-8060 [PMID: 25009377 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8055]
- 20 Guellich A, Damy T, Conti M, Claes V, Samuel JL, Pineau T, Lecarpentier Y, Coirault C. Tempol prevents cardiac oxidative damage and left ventricular dysfunction in the PPAR- α KO mouse. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013; 304: H1505-H1512 [PMID: 23542920 DOI: 10.1152/ajpheart.00669]
- 21 Li NS, Luo XJ, Zhang YS, He L, Liu YZ, Peng J. Phloroglucinol protects gastric mucosa against ethanol-induced injury through regulating myeloperoxidase and catalase activities. Fundam Clin Pharmacol 2011; 25: 462-468 [PMID: 20880383 DOI: 10.1111/j.1472-8206]
- 22 张丹, 马岚青. 过氧化物酶体增殖激活受体 α 在肝脏疾病中的作用及机制. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2351-2354 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.049]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析

占路娟, 朱丽燕, 刘艺超

占路娟, 朱丽燕, 刘艺超, 浙江省医疗健康集团衢州医院消化内科 浙江省衢州市 324004

占路娟, 本科, 主治医师, 研究方向为常见消化道疾病研究.

作者贡献分布: 占路娟主要负责该研究的方案设计、主要的实验操作以及论文的撰写; 朱丽燕负责数据分析; 刘艺超负责研究的部分操作.

通讯作者: 占路娟, 本科, 主治医师, 324004, 浙江省衢州市柯城区巨化文昌路62号, 浙江省医疗健康集团衢州医院消化内科. kanhaotaozhanx@163.com

收稿日期: 2022-09-09

修回日期: 2022-11-28

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-08

Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery

Lu-Juan Zhan, Li-Yan Zhu, Yi-Chao Liu

Lu-Juan Zhan, Li-Yan Zhu, Yi-Chao Liu, Department of Gastroenterology, Quzhou Hospital of Zhejiang Medical and Health Group, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Lu-Juan Zhan, Undergraduate, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Quzhou Hospital of Zhejiang Medical and Health Group, No. 62 Juhua Wenchang Road, Kecheng District, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China. kanhaotaozhanx@163.com

Received: 2022-09-09

Revised: 2022-11-28

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-08

Abstract BACKGROUND

Ventilator-associated pneumonia is a common complication in mechanically ventilated patients. Elderly patients with gastric cancer have decreased physical skills and become susceptible to ventilator-associated pneumonia, causing adverse effects, and understanding of the composition of pathogenic bacteria, inflammation level, and risk factors for such patients can provide a basis for disease prevention, diagnosis, and treatment. It is conjectured that Gram-negative bacteria are the main pathogens of postoperative ventilator-associated pneumonia in elderly gastric cancer patients, and they are associated with procalcitonin (PCT), interleukin-8 (IL-8), and high mobility group box 1 protein (HMGB1) as the influencing factors of infection.

AIM

To explore the etiological characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients after surgery for gastric cancer.

METHODS

Fifty-two patients with ventilator-associated pneumonia after gastric cancer surgery at our hospital from August 2017 to August 2021 were selected as a study group, and 78 patients without ventilator-associated pneumonia after surgery in the same period were selected as a control group. The distribution characteristics of pathogenic bacteria and serum inflammatory indexes (PCT, IL-8, and HMGB1) in the study group, control group, and patients with different types of infections in the study group were analyzed. The risk factors associated with ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery were

identified by Logistic regression analysis.

RESULTS

The percentages of patients who were older than 70 years, underwent mechanical ventilation for more than 5 d, used more than two types of antibiotics, and had a serum albumin level ≤ 30 g/L, basic lung disease, and smoking history, as well as serum PCT, IL-8, and HMGB1 levels were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age > 70 years, mechanical ventilation time > 5 d, serum albumin level ≤ 30 g/L, underlying lung disease, PCT level > 1.0 $\mu\text{g/L}$, IL-8 level > 15.5 ng/L, and HMGB1 level > 60.0 pg/mL were risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients after gastric cancer surgery ($P < 0.05$). A total of 82 strains of pathogenic bacteria were isolated from 52 patients in the study group. The main strains were Gram-negative bacteria (54 strains, 65.85%). Serum PCT, IL-8, and HMGB1 levels in patients infected with Gram-negative bacteria in the study group were significantly higher than those of patients infected with Gram-positive bacteria and patients with fungal infections, and in patients infected with Gram-positive bacteria than in those with fungal infections ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The pathogens of ventilator-associated pneumonia in elderly patients after gastric cancer surgery are mainly Gram-negative bacteria. Serum PCT, IL-8, and HMGB1 levels can be significantly increased after infection, and their levels are related to the type of pathogens and are important risk factors for ventilator-associated pneumonia.

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

Key Words: Old age; Gastric cancer; Ventilator-associated pneumonia; Etiological characteristics; Inflammation; Risk factors

Citation: Zhan LJ, Zhu LY, Liu YC. Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(3): 121-128

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/121.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.121>

摘要

背景

呼吸机相关性肺炎为机械通气患者常见并发症, 老年胃癌患者身体技能下降, 成为呼吸机相关性肺炎易感人群, 造成不利影响, 掌握患者病原菌构成、炎症水平及发生因素可为疾病诊治、预防提供依据。猜想革兰阴性菌为老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎主要病原菌, 且与降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、高迁移率族蛋白B1(high

mobility group box 1 protein, HMGB1)相关, 为感染影响因素。

目的

探究老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素。

方法

选取2017-08/2021-08我院老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎患者52例为研究组, 同期术后未发生呼吸机相关性肺炎患者78例为对照组。统计研究组病原菌分布特点、研究组、对照组及研究组不同感染类型患者血清炎症指标[PCT、IL-8、HMGB1]水平, 分析老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素。

结果

研究组年龄 > 70 岁、机械通气时间 > 5 d、抗生素应用 > 2 种、血清白蛋白水平 ≤ 30 g/L、有基础肺病、吸烟史人数比例及血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于对照组($P < 0.05$); Logistic回归显示, 年龄 > 70 岁、机械通气时间 > 5 d、血清白蛋白水平 ≤ 30 g/L、有基础肺病、PCT水平 > 1.0 $\mu\text{g/L}$ 、IL-8水平 > 15.5 ng/L、HMGB1水平 > 60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的危险因素($P < 0.05$); 研究组52例患者共分离出病原菌82株, 主要菌种为革兰阴性菌, 共54株, 占65.85%; 研究组革兰阴性菌感染患者血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于革兰阳性菌、真菌感染患者, 革兰阳性菌感染患者上述血清各指标水平高于真菌感染患者($P < 0.05$)。

结论

老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎病原菌主要为革兰阴性菌, 感染后血清PCT、IL-8、HMGB1水平可显著增高, 且其水平与病原菌类型有关, 属呼吸机相关性肺炎发生的重要危险因素。

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

关键词: 老年; 胃癌; 呼吸机相关性肺炎; 病原学特点; 炎症; 危险因素

核心提要: 革兰阴性菌为老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎主要病原菌, 感染后血清降钙素原、白细胞介素-8、高迁移率族蛋白B1水平可显著增高, 且其水平与病原菌类型有关, 与年龄、机械通气时间、血清白蛋白水平、基础肺病共为呼吸机相关性肺炎发生的重要危险因素, 对指导临床早期预测预防具有重要价值。

文献来源: 占路娟, 朱丽燕, 刘艺超. 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析. 世界华人消化杂志

2023; 31(3): 121–128

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/121.htm>DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.121>

0 引言

呼吸机相关性肺炎为机械通气患者常见并发症, 由于老年人基础疾病较多, 机体免疫功能低下, 为呼吸机相关性肺炎易感人群, 且病情较重, 预后差^[1,2]. 早期发现呼吸机相关性肺炎以采取针对性治疗为改善患者预后的关键. 以往临床监测该病主要通过白细胞计数、体温等, 但准确性欠佳. 国内外研究报道, 呼吸机相关性肺炎发病早期可产生炎症反应, 这为疾病诊疗提供了线索^[3,4]. 降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)均为炎症介质, 在感染与炎症过程中呈异常表达^[5,6]. 同时, 呼吸机相关性肺炎病原菌特征较特殊, 病原菌构成变化快, 熟悉掌握患者病原菌构成可为疾病诊治提供依据. 本研究尝试分析老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素, 旨在为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎诊治提供数据支持.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-08/2021-08我院老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎患者52例为研究组, 同期术后未发生呼吸机相关性肺炎患者78例为对照组. 纳入标准: 两组均经病理学检查确诊为胃癌, 年龄 ≥ 60 岁, 行胃癌根治术, 术后机械通气时间 > 48 h, 临床资料及细菌学资料完整; 研究组符合《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》^[7]中呼吸机相关性肺炎有关诊断标准. 排除标准: 机械通气前出现感染或处在潜伏期感染者; 有细菌定植但未见炎性表现者; 合并肝、肾、心等脏器功能严重障碍; 合并免疫系统疾病、恶性肿瘤; 无法耐受机械通气而停止治疗者. 医院医学伦理委员会经审核同意本研究, 患者均知晓本研究, 签订知情同意书.

1.2 方法 (1)血清检测方法: 在研究组患者确诊24 h内及对照组同时间点采集清晨空腹静脉血5 mL, 离心处理5 min(4000 r/min), 取血清, -80 °C冰箱中冻存备检; 以电化学发光免疫分析法测定PCT水平, 酶联免疫吸附法测定血清IL-8、HMGB1水平, 检测试剂盒均购于上海江莱生物科技有限公司, 操作严格按试剂盒说明书由医院专门检测人员执行; (2)病原菌测定方法: 经气管插管以1次性无菌吸痰管采集支气管分泌物, 置入无菌管中, 送检, 放入培养基培养, 以法国生物梅里埃公司提供的VITEK-2

型全自动细菌鉴定仪进行病原菌鉴定.

1.3 观察指标 (1)研究组、对照组一般资料, 如性别、体质量指数(body mass index, BMI)、年龄、机械通气时间、抗生素应用情况、血清白蛋白水平、基础肺病、吸烟史、糖尿病、高血压、冠心病、气胸、血气胸发生情况等; (2)研究组、对照组血清炎症指标(PCT、IL-8、HMGB1)水平; (3)老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素; (4)研究组病原菌分布特点; (5)研究组不同感染类型(革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌)患者血清炎症指标(PCT、IL-8、HMGB1)水平.

统计学处理 应用SPSS 22.0软件处理研究数据, 计量资料行Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组间比较行单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用LSD-*t*检验, 两组间比较采用独立样本*t*检验; 计数资料以例数或构成比表示, 组间比较行 χ^2 检验; 危险因素分析应用Logistic回归分析模型; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 研究组、对照组一般资料 两组性别、BMI、合并糖尿病、高血压、冠心病比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 研究组年龄 > 70 岁、机械通气时间 > 5 d、抗生素应用 > 2 种、血清白蛋白水平 ≤ 30 g/L、有基础肺病、吸烟史人数比例高于对照组($P < 0.05$), 见表1.

2.2 研究组、对照组血清炎症指标水平 研究组血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于对照组($P < 0.05$), 见表2.

2.3 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素 以是否发生呼吸机相关性肺炎为因变量, 研究组、对照组比较 $P < 0.05$ 变量为自变量, 纳入多因素Logistic回归模型, 结果显示, 年龄 > 70 岁、机械通气时间 > 5 d、血清白蛋白水平 ≤ 30 g/L、有基础肺病、PCT水平 > 1.0 $\mu\text{g/L}$ 、IL-8水平 > 15.5 ng/L、HMGB1水平 > 60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素($P < 0.05$), 见表3.

2.4 研究组病原菌分布特征 研究组52例患者共分离出病原菌82株, 主要菌种为革兰阴性菌, 共54株, 占65.85%. 见表4、图1.

2.5 研究组不同感染类型患者血清炎症指标水平 依据病原菌感染类型将研究组52患者分为革兰阴性菌感染患者34例, 革兰阳性菌感染患者12例, 真菌感染患者6例. 经检验可知, 革兰阴性菌感染患者血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于革兰阳性菌、真菌感染患者, 革兰阳性菌感染患者上述血清各指标水平高于真菌感染患者.

表 1 研究组、对照组一般资料比较

项目	研究组(<i>n</i> = 52)	对照组(<i>n</i> = 78)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i>
性别(男/女, 例)	32/20	46/32	0.086	0.770
BMI(kg/m ²)	23.19 ± 2.37	23.38 ± 2.14	0.475	0.636
年龄				
>70岁	28	25	6.137	0.013
60–70岁	24	53		
机械通气时间				
>5 d	31	30	5.606	0.018
≤5 d	21	48		
抗生素应用情况				
>2种	42	50	4.190	0.041
≤2种	10	28		
血清白蛋白				
≤30 g/L	33	31	7.022	0.008
>30 g/L	19	47		
基础肺病				
有	20	16	5.020	0.025
无	32	62		
吸烟史				
有	25	24	3.980	0.046
无	27	54		
糖尿病				
有	13	16	0.363	0.547
无	39	62		
高血压				
有	30	41	0.331	0.565
无	22	37		
冠心病				
有	11	15	0.072	0.788
无	41	63		
气胸、血气胸发生情况				
有	3	1	0.871	0.351
无	49	77		

BMI: 体质量指数.

表 2 研究组、对照组血清炎症指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	PCT(μg/L)	IL-8(ng/L)	HMGB1(pg/mL)
研究组	52	1.63 ± 0.27	23.25 ± 5.89	82.67 ± 18.14
对照组	78	0.65 ± 0.12	10.63 ± 3.42	44.26 ± 12.95
<i>t</i>		28.189	15.435	14.086
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

PCT: 降钙素原; IL-8: 白细胞介素-8; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

(*P* < 0.05), 见表5.

3 讨论

呼吸机相关性肺炎病情进展较迅速, 可在短时间引起全

身炎症反应与呼吸衰竭等, 增加疾病治疗难度, 延长住院时间, 威胁患者生命安全^[8]. 由于老年人群脏器功能衰退, 对感染反应性差, 白细胞计数等常规指标反应缓慢, 无法及时准确反映感染情况.

表 3 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素分析

变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄 > 70岁	1.468	0.382	14.762	< 0.05	4.339	1.876–10.037
机械通气时间 > 5 d	1.760	0.419	17.654	< 0.05	5.815	3.147–10.746
血清白蛋白水平 ≤ 30 g/L	1.281	0.407	9.900	< 0.05	3.599	1.784–7.260
有基础肺病	1.738	0.504	11.885	< 0.05	5.683	2.892–11.168
PCT水平 > 1.0 $\mu\text{g/L}$	0.922	0.341	7.306	< 0.05	2.514	1.049–6.023
IL-8水平 > 15.5 ng/L	1.324	0.498	7.063	< 0.05	3.757	1.976–7.142
HMGB1水平 > 60.0 pg/mL	1.070	0.426	6.308	< 0.05	2.915	1.263–6.729

PCT: 降钙素原; IL-8: 白细胞介素-8; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1. 自变量赋值: 年龄(60岁–70岁为1, > 70岁为2)、机械通气时间(≤ 5 d为1, > 5 d为2)、抗生素应用情况(≤ 2 种为1, > 2种为2)、血清白蛋白水平(> 30 g/L为1, ≤ 30 g/L为2)、基础肺病(无为1, 有为2)、吸烟史(无为1, 有为2)、PCT水平(≤ 1.0 $\mu\text{g/L}$ 为1, > 1.0 $\mu\text{g/L}$ 为2)、IL-8水平(≤ 15.5 ng/L为1, > 15.5 ng/L为2)、HMGB1水平(≤ 60.0 pg/mL为1, > 60.0 pg/mL为2)。

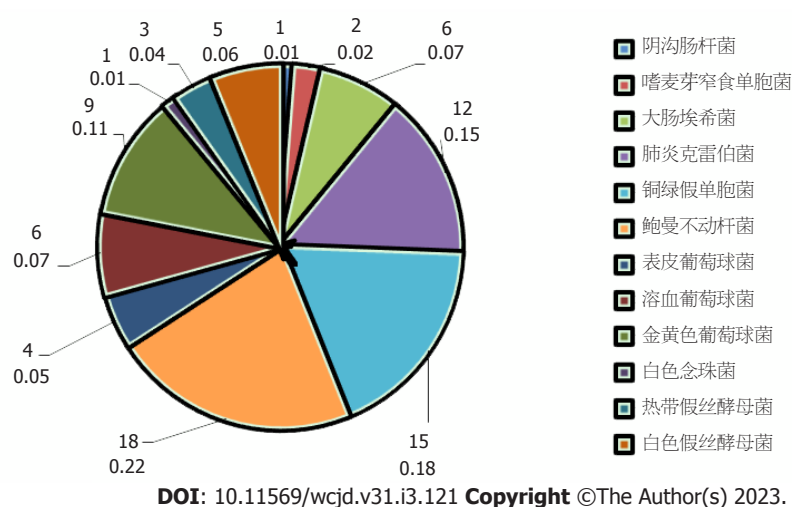


图 1 病原菌分布特征.

临床发现,呼吸机相关性肺炎发病早期肺部病灶可释放大量炎症介质并侵入外周血,此现象甚至较临床症状出现早,可将炎症介质作为疾病监测的重要参考指标^[9,10].本研究数据发现,研究组血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于对照组.也说明血清PCT、IL-8、HMGB1可能参与了呼吸机相关性肺炎发生、进展过程. PCT为降钙素前体,在产生感染后,细菌内毒素可刺激肾脏、肝脏等全身多脏器分泌PCT,导致其血清水平增高^[11,12]. 李林等^[13]研究报道, PCT在老年呼吸机相关性肺炎患者体内可显著增高,且可用于评估临床疗效. IL-8为经典促炎介质,可促进中性粒细胞脱粒、趋化及释放溶酶体颗粒,在炎症反应进展过程中扮演着重要角色,在细菌感染时其呈异常高表达^[14,15]. 张琦等^[16]学者指出,非小细胞肺癌患者术后肺部感染患者IL-8水平明显提高,且表达与气道定植菌量有关. HMGB1属蛋白类物质,在细胞坏死或者受损时,释放至胞外HMGB1可促使单核巨噬细胞粘附性提高,分泌更多细胞因子及促炎介质,

发挥致炎作用,可为感染监测提供依据^[17].

本研究进一步经Logistic回归分析显示, PCT水平 > 1.0 $\mu\text{g/L}$ 、IL-8水平 > 15.5 ng/L、HMGB1水平 > 60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的重要危险因素.也进一步提示血清PCT、IL-8、HMGB1高表达可增加呼吸机相关性肺炎发病风险,可作为疾病监测的重要指标.另由本研究数据显示,年龄 > 70岁、机械通气时间 > 5 d、血清白蛋白水平 ≤ 30 g/L、有基础肺病也为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的危险因素,这与李伟等^[18]研究报道相符. 随年龄增加,患者机体各脏器功能逐渐衰退,免疫功能减弱,易受到外界病原菌侵袭,引起感染;机械通气可破坏上呼吸道正常防御功能,为细菌繁殖提供条件,随时间延长此负面效应会逐渐累积;血清白蛋白水平降低可造成机体电解质紊乱、组织灌注不足、免疫力降低等,增加感染风险;有基础肺病患者肺部基础条件差,呼吸肌弱,也更易产生感染.这也提示临床应尽可能缩短机械通气时间,纠正低蛋白血

表 4 研究组病原菌分布特征

病原菌	株数(株)	构成比(%)
革兰阴性菌	54	65.85
阴沟肠杆菌	1	1.22
嗜麦芽窄食单胞菌	2	2.44
大肠埃希菌	6	7.32
肺炎克雷伯菌	12	14.63
铜绿假单胞菌	15	18.29
鲍曼不动杆菌	18	21.95
革兰阳性菌	19	23.17
表皮葡萄球菌	4	4.88
溶血葡萄球菌	6	7.32
金黄色葡萄球菌	9	10.98
真菌	9	10.97
白色念珠菌	1	1.22
热带假丝酵母菌	3	3.66
白色假丝酵母菌	5	6.10
合计	82	100.00

表 5 研究组不同感染类型患者血清炎症指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	PCT(μg/L)	IL-8(ng/L)	HMGB1(pg/mL)
革兰阴性菌感染患者	34	1.82 ± 0.31 ^{ab}	25.81 ± 6.43 ^{ab}	90.69 ± 20.37 ^{ab}
革兰阳性菌感染患者	12	1.40 ± 0.26 ^b	20.49 ± 5.17 ^b	75.83 ± 17.06 ^b
真菌感染患者	6	1.01 ± 0.23	14.26 ± 4.59	50.90 ± 14.92
F		24.437	11.101	11.979
P		0.001	0.001	< 0.001

与革兰阳性菌感染患者相比, ^a*P* < 0.05; 与真菌感染患者相比, ^b*P* < 0.05. PCT: 降钙素原; IL-8: 白细胞介素-8; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

症、肺部基础疾病, 减轻机体炎症, 尤其对高龄患者应加强干预, 以防止呼吸机相关性肺炎发生.

本研究经病原菌鉴定发现, 呼吸机相关性肺炎患者主要致病菌种为革兰阴性菌, 这与冯阳等^[19]研究一致. 同时, 相关研究报道, 不同病原菌类型对机体炎症反应的影响程度也存在一定差异^[20]. 王艳等^[21]研究证实, 革兰阴性菌感染患者血清PCT等炎症指标水平高于革兰阳性菌感染者. 本研究数据发现, 研究组革兰阴性菌感染患者血清PCT、IL-8、HMGB1水平最高, 革兰阳性菌感染患者次之, 而真菌感染患者最低. 也提示血清PCT、IL-8、HMGB1水平与患者感染病原菌类型有关. 革兰阴性菌与阳性菌均可释放多种细胞因子, 导致血清炎症因子水平提高, 差别在于革兰阴性菌的重要成分内毒素可在无细胞因子条件下促使炎症因子分泌, 促炎作用更强; 此外, 真菌感染一般属继发感染, 对炎症反应影响相对

较小.

4 结论

综上, 老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎致病菌主要为革兰阴性菌, 感染后血清PCT、IL-8、HMGB1水平呈异常高表达, 且其水平与病原菌类型密切相关, 属呼吸机相关性肺炎发病的重要危险因素. 但本研也存在一定不足, 如细菌培养仅做了1次, 可能存在假阳性, 且受病例限制纳入因素较少, 有待完善方案, 进一步验证.

文章亮点

实验背景

老年人群患肺癌的比例相对较高, 器官和免疫功能下降是主要原因, 同时由于免疫力不足也会导致多种术后的感染性疾病频发. 呼吸机相关性肺炎属于术后常见的感

染性疾病。

实验动机

呼吸机相关性肺炎影响患者的术后恢复, 严重者甚至威胁患者生命, 导致死亡。因此, 能够在患病初期及早地通过相关指标发现呼吸机相关性肺炎, 及时采取应对治疗, 能够大大降低患者的术后并发症风险, 有助于病情的好转。

实验目标

通过探究老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素, 了解该疾病的特点和早期指征, 更有效地采取紧要措施保障患者的生命安全。

实验方法

病原菌测定方法测定呼吸机相关性肺炎患者的感染微生物种类, 血清学检测患者血清中的降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)水平, 统计学分析发病的高危因素。

实验结果

致病的主要菌种为革兰阴性菌, 占65.85%; 与对照组相比, 研究组血清PCT、IL-8、HMGB1水平更高; 年龄>70岁、机械通气时间>5 d、血清白蛋白水平≤30 g/L、有基础肺病、PCT水平>1.0 μg/L、IL-8水平>15.5 ng/L、HMGB1水平>60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素。

实验结论

在重点关注老年肺癌患者术后发生呼吸机相关性肺炎的高危因素, 及时发现血清PCT、IL-8、HMGB1水平的变化, 以革兰阴性菌为主要感染源, 及早采取有针对性的治疗手段, 有助于提高老年患者的术后生存质量。

展望前景

本研究为术后的老年肺癌患者感染呼吸机相关性肺炎的防治提供了积极的指导, 但是本研究接下来仍有进一步的工作要做。比如: 增加细菌培养的次数, 降低假阳性的概率, 随着入院患者数的增多, 增加研究病例等。

5 参考文献

- 1 Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2020; 87: 633-639 [PMID: 33004324 DOI: 10.3949/ccjm.87a.19117]
- 2 Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated

- pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46: 888-906 [PMID: 32157357 DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0.]
- 3 张浩, 朱婉玲, 贾金广. ICU呼吸机相关性肺炎患者血清及肺泡灌洗液中IL-32、PCT的表达及其临床价值. *中国实用医刊* 2019; 24: 47-50 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.24.014]
- 4 De Winter FHR, 's Jongers B, Bielen K, Mancuso D, Timbermont L, Lammens C, Van Averbek V, Boddaert J, Ali O, Kluytmans J, Ruzin A, Malhotra-Kumar S, Jorens PG, Goossens H, Kumar-Singh S. Mechanical Ventilation Impairs IL-17 Cytokine Family Expression in Ventilator-Associated Pneumonia. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31614857 DOI: 10.3390/ijms20205072]
- 5 林逸轩. VAP危险因素前馈控制对老年重症肺炎机械通气效果及炎症反应的影响研究. *数理医药学杂志* 2022; 4: 624-626 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2022.04.050]
- 6 曾云, 李文娟. RDW、sTREM-1、HMGB1水平对老年肺炎病人病情严重程度及预后的预测价值. *实用老年医学* 2019; 9: 866-870 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2019.09.009]
- 7 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013). *中华内科杂志* 2013; 6: 524-543 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.06.024]
- 8 Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyremanteng K, Mehta S, English SW, Muscedere J, Cook DJ, Torres A, Ranzani OT, Fox-Robichaud AE, Alhazzani W, Munshi L, Guyatt GH, Rochwerg B. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1170-1179 [PMID: 32306086 DOI: 10.1007/s00134-020-06036-z]
- 9 吴思仿, 林传煊, 吴峰. PCT、CRP及IL-17对呼吸机相关性肺炎的早期诊断价值. *医学临床研究* 2019; 3: 616-618 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.03.076]
- 10 Shokri M, Ghasemian R, Bayani M, Maleh PA, Kamrani M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Ebrahimpour S. Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score ≥ 6. *Rom J Intern Med* 2018; 56: 9-14 [PMID: 28991776 DOI: 10.1515/rjim-2017-0038]
- 11 田洪梅, 张川, 乐涛, 程金川, 李晓玉, 任韩雯婧, 杨文霞. VAP血清PCT、IL-6、sTREM-1水平与CPIS评分的相关性研究. *西南国防医药* 2020; 8: 712-715 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2020.08.004]
- 12 Corbacho Re MF, Rocchetti NS, Settecase CJ, Bagilet DH. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia. *Med Clin (Barc)* 2019; 152: 216-221 [PMID: 30154009 DOI: 10.1016/j.medcli.2018.06.019]
- 13 吴亮, 虞意华, 李莉, 徐玲芸, 阮茜茜, 林昌标, 赵佳萍. 乙酰半胱氨酸雾化吸入联合支气管镜治疗老年重症呼吸机相关性肺炎的临床效果. *中华烧伤杂志* 2020; 4: 267-272 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200229-00107]
- 14 周瑜, 代艳梅, 王一平, 虎琼华. 老年重症肺炎患者细胞炎症因子、凝血功能情况及预后的影响因素分析. *临床肺科杂志* 2020; 1: 70-73 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.01.017]
- 15 李娟, 王开金, 刘翊. 血清IL-8、hs-CRP、NLR与老年吸入性肺炎患者病情严重程度和预后的关系. *河北医药* 2020; 8: 1125-1129, 1134 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.08.001]
- 16 张琦, 刘淑贤, 王立国, 郎艳艳. 非小细胞肺癌患者术后肺部感染与致病性气道定植菌的关系. *解放军医药杂志* 2020; 9: 13-17 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.09.004]
- 17 Lu H, Zeng N, Chen Q, Wu Y, Cai S, Li G, Li F, Kong J. Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *J Int Med Res* 2019; 47: 1232-1240 [PMID: 30732500 DOI: 10.1177/0300060518819381]
- 18 李伟, 李莉. 重症医学科呼吸机相关性肺炎的影响因素及病原学特点分析. *实用心脑血管病杂志* 2019; 1: 78-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.017]
- 19 万晓红, 黄青青, 万林骏, 苏美仙. 外科重症监护室呼吸机相关性肺炎的高危因素及病原学特点. *中国感染控制杂志* 2008; 2: 106-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2008.02.009]

- 20 李哲, 莫锦荷, 翁玉玲, 陈加家, 刘树佳, 陆青竹, 刘倩文. PCT联合IL-6检测对高龄呼吸机相关性肺炎患者G-、G+感染和预后的临床研究. 河北医药 2019; 6: 891-894 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.06.023]
- 21 王艳, 牛丽丽, 王海芳, 赵建荣, 武海燕. 血清降钙素原、白介素-6及肿瘤坏死因子- α 对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者不同病原菌感染的辅助判断价值. 中国临床医生杂志 2018; 3: 267-271 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.03.006]

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 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文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, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

