

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 5 月 28 日 第 31 卷 第 10 期 (Volume 31 Number 10)



10 / 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。



述评

- 389 Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状
池肇春

基础研究

- 397 circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究
姜丽琴, 郭赞

文献综述

- 404 生物标志物在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展
徐飞麒, 张哲, 胡昂, 黄东胜

临床实践

- 412 CTA诊断自发性孤立性肠系膜上动脉夹层分型及评估临床症状的价值
丁伟莉, 苏玲
- 418 结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞临床观察
羊瑛, 冯定祥, 王莹

病例报告

- 426 Gardner综合征1例报告
张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧

消 息

- 411 《世界华人消化杂志》参考文献要求
425 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

刘金华, 大连市友谊医院科研与学科发展部科研专员, 普外科副主任医师, 医学博士, 大连医科大学和锦州医科大学硕士研究生导师, 《世界华人消化杂志》编委. 从事普外科工作十余年, 熟练掌握常规疾病的诊断、治疗及目前一些医学前沿知识, 能够处理急诊、急救; 独立完成普外科一、二级手术和部分三级手术. 承担省、市、区、局医学课题6项, 有专利10项, 获得过市科技进步奖、省自然科学学术成果奖、国家创新创业大赛入围奖等, 发表SCI及中华系列文章多篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-05-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 10 May 28, 2023

EDITORIAL

- 389 Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status
Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 397 circCLK3 regulates colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p
Jiang LQ, Guo Y

REVIEW

- 404 Circulating biomarkers for diagnosis and management of hepatocellular carcinoma
Xu FQ, Zhang Z, Huang DS

CLINICAL PRACTICE

- 412 Value of CT angiography in diagnosis and classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection and evaluation of its clinical symptoms
Ding WL, Su L
- 418 Application of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block during radical colorectal cancer surgery under general anesthesia
Yang Y, Feng DX, Wang Y

CASE REPORT

- 426 Gardner syndrome: A case report
Zhang MX, Liu HN, Zheng JM, Shen AD, Xu YY, Su SH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 10 May 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jin-Hua Liu, Department of General Surgery, Affiliated Dalian Municipal Friendship Hospital of Dalian Medical University, No. 8 Sanba Square, Zhongshan District, Dalian 116001, Liaoning Province, China. 0408flower@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<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.

Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2023-04-18

修回日期: 2023-05-08

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-05-28

Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2023-04-18

Revised: 2023-05-08

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-05-28

Abstract

Hedgehog/GLI (Hh/GLI) is an important signaling pathway. It has been confirmed in various cancer studies that mutated or dysregulated Hh signals may be the behavioral phenotype of tumors, leading to the occurrence of various cancers. The abnormally activated Hh pathway endows tumor cells with a tendency to occur, proliferate, and migrate. In recent years, studies have found that the Hh signaling pathway induces gastric cancer (GC) invasion

and epithelial mesenchymal transition. This article reviews the research progress and current status of Hh/GLI related to GC. Unveiling the new veil of GC occurrence will open a new approach for targeted therapy of this malignancy.

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

Key Words: Hh/GLI; Signal pathway; Gastric cancer; Stem cells; Galactose lectin; *Helicobacter pylori*

Citation: Chi ZC. Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(10): 389-396

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.389>

摘要

刺猬/胶质母细胞瘤相关蛋白(相关癌基因同源物)(hedgehog/glioblastoma-interrelated-protein, Hh/GLI)是一个重要的信号通路. 现已在多种癌症研究中得到证实, 突变或失调的Hh信号可能为干扰肿瘤行为表型, 导致多种癌症的发生. 异常激活的Hh通路赋予肿瘤细胞发生、增殖和迁移的倾向. 近几年又研究发现Hh信号通路诱导胃癌(gastric cancer, GC)侵袭和上皮间质转化. 本文就Hh/GLI与GC相关的研究进展与现状作一评述. 揭开GC发生的新面纱, 将为Hh/GIL靶向治疗GC开辟了新途径.

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

关键词: Hh/GLI; 信号通路; 胃癌; 干细胞; 半乳糖凝集素; 幽门螺杆菌

核心提要: 刺猬信号通路诱发多种癌症发生, 通过半乳糖凝集素的激活诱导胃癌(gastric cancer, GC)侵袭和上皮

间质转化. 刺猬/胶质母细胞瘤相关蛋白信号通路及其靶基因控制着GC和GC干细胞的主要特征, 包括增殖、存活、转移、血管生成和自我更新, 使该信号通路成为一个有希望的GC治疗靶点. 检测音猬因子、胶质母细胞瘤相关蛋白和半胱氨酸的血管生成诱导因子61的表达可预测GC患者的预后.

文献来源: 池肇春. Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 389–396

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.389>

0 引言

刺猬(hedgehog, Hh)信号通路在早期胚胎发育和器官和组织的形成中起着至关重要的作用, 但它在成年组织中处于休眠状态. Hh基因家族参与各种脊椎动物的神经系统、器官、软骨和性腺的形成^[1]. 许多人类疾病, 包括先天畸形、阿尔茨海默病、糖尿病和恶性肿瘤与Hh蛋白活性异常有关^[2,3]. 除正常生物体外, 有明确证据表明, 该途径在某些人类肿瘤中会被激活, 并与恶性细胞的起始、侵袭、迁移、凋亡细胞死亡和上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关^[4].

Hh通路信号转导子主要由Hh配体、12个跨膜受体修补蛋白(Ptch protein)、G蛋白偶联平滑受体(smoothed receptor, Smo)、胶质母细胞瘤相关蛋白(glioblastoma-interrelated-protein, GLI)和其他靶基因组成. 在脊椎动物中发现了三种具有脂质修饰的可溶性Hh配体, 包括音猬因子(sonic hedgehog, SHh)、印度刺猬(Indian hedgehog, IHh)和沙漠刺猬(desert hedgehog, DHh). 它们在不同组织中具有不同的分布, 但它们都可以与Ptch结合. 其中研究最多的SHh主要分布在神经系统、皮肤和消化道; IHh主要位于骨骼和软骨; DHh主要存在于性腺中. 此外, Hh蛋白受体在脊椎动物中具有两种同源物: Ptch1和Ptch2, 其中间充质细胞中的Ptch1起主导作用. 含有三种类型的转录因子, 包括GLI1、GLI2和GLI3, 它们在转录和转录后水平发挥积极或消极作用. 另一方面, 只有全长GLI可以进入细胞核并触发Hh靶基因表达^[1](表1).

Hh/GLI途径首次在果蝇胚胎模式突变体的诱变筛选中发现^[5], 是一种关键的发育调控信号, 在各个门中高度保守. 在过去几年中, Hh/GLI信号因其在多种人类恶性肿瘤中广泛的超激活和致癌活性而引起了肿瘤生物学家和肿瘤学家的极大兴趣. 研究证实, Hh/GLI信号通路及其靶基因控制着癌症和癌症干细胞的主要特征, 包括增殖、存活、转移、血管生成和自我更新, 使该信号

通路成为一个有希望的治疗靶点^[6].

Hh/GLI途径是一个高度复杂的信号转导过程, 涉及位于不同细胞室中的多种调节因子和控制机制. 简言之, 在非稳态期间, 典型Hh/GLI信号传导通过受到通道跨膜Hh修补蛋白受体(Ptch)的抑制. Ptch可禁止通路激活剂平滑受体(smoothed, SMO)进入初级纤毛, SMO是一种G蛋白偶联受体样蛋白. 在这种抑制状态下, 融合的负通路调节因子抑制因子间质融合抑制剂(suppressor of fused, Sufu)将一线效应蛋白胶质母细胞瘤相关蛋白2和3(GLI2、GLI3)隔离在初级纤毛底部的细胞质中. Sufu-GLI蛋白复合物的形成允许GLI蛋白被蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)和酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)顺序磷酸化^[7]. 磷酸化后, GLI2和GLI3被泛素化, 并被位于初级纤毛底部的蛋白酶体部分降解^[5]. 虽然GLI2的部分降解效率相当低, 但已知GLI3的转录可抑制Hh靶基因表达.

典型的Hh/GLI途径通过Hh配体与受体Ptch的结合被激活. 配体结合消除Ptch的抑制作用, 导致受体-配体复合物的内化及其在溶酶体中的降解. Hh配体结合受不同共受体的存在影响: 包括生长停滞特异性蛋白1(growth arrest-specific protein 1, GAS1)、细胞粘附分子相关/癌基因下调(cell adhesion molecule-related/down-regulated by oncogenes, CDO)和CDO的兄弟(brother of CDO, BOC)支持Hh与Ptch的结合, 而Hh相互作用蛋白(hedgehog interaction protein, HhIP)与Ptch竞争Hh配体^[6]. 现已证实, Ptch的移除可触发SMO进入初级纤毛和G蛋白偶联受体161(G-protein-coupled receptor 161, GPR161)离开初级纤毛. 有证据表明^[8], GPR161的去除足以防止胶质母细胞瘤相关蛋白抑制因子(glioblastoma-associated-protein repressor form, GLIR)的形成, 此很可能是由于PKA活性降低所致.

Hh/GLI信号通路在胃稳态中的作用已在最近的几项研究中确立. 刺猬家族成员 SHh的表达是形成黏膜层所必需的, SHh表达对成年小鼠胃组织修复和维持功能形态学以及调节胃腺分泌功能^[9]. 有证据表明^[10], 壁细胞产生和接受SHh是维持胃中胃酸和胃泌素分泌处于生理水平所必需的. 此外, 位于腺体中央区域的壁细胞建立的SHh浓度梯度支持颈部粘液细胞向产酶细胞的分化. 同时, 高浓度的分泌SHh配体限制了黏膜细胞的增殖. 由此可见SHh在细胞分化和胃组织稳态中发挥着至关重要的作用.

1 Hh信号通路与胃癌

1.1 癌症中激发Hh信号级联模式 肿瘤的特征体现在细胞生长失控、基因不稳定、自我修复能力强等方面. 目

表 1 Hh通路信号转导元件

基因	基因全名	功能
SHh, IHh, DHh	Hedgehog配体	Hh通路的正调节器
Ptch1	修补蛋白受体1	Hh通路的负调节因子
Smo	平滑受体	Hh通路的正调节因子
Sufu	抑制的融合蛋白	Hh通路的负调节因子
GLI1、GLI2、GLI3	胶质母细胞瘤相关癌基因1、2和3	Hh通路的正或负调节因子

SHh: 音猬因子; IHh: 印度刺猬; DHh: 沙漠刺猬; 上述三种为具有脂质修饰的可溶性Hh配体. Ptch: 为膜受体修补蛋白, 属一种抑癌基因, 当Ptch出现突变缺失时可导致肿瘤发生. Smo: G蛋白偶联平滑受体; Sufu: 融合抑制剂, 与GLI结合形成蛋白复合物; GLI1、GLI2、GLI3: 胶质母细胞瘤相关蛋白1、2、3, 调节Hh通路.

前, 1/3的癌症被认为与Hh信号通路的异常激活有关. 进一步的研究证明^[11,12], 突变或失调的Hh信号可能会干扰肿瘤行为表型, 导致胰腺癌症、胃癌(gastric cancer, GC)、卵巢癌症、乳腺癌、食管癌症和结直肠癌的发病、生长、转移和凋亡. 在多种癌症中有三种激活Hh信号级联的模式^[13].

1型-配体非依赖性致癌Hh途径(自主的): Hh途径激活的类型1分别由Smo基因或Ptch和Sufu基因中的激活或失活突变引起, Taylor等^[14]报告42例散发性基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)患者的10个皮肤癌相关基因突变, 包括Smo、Ptch和Sufu. 随后, Ptch在散发性髓母细胞瘤和其他癌症中的突变也被证实. 同时, 也有一些关于散发性BCC、髓母细胞瘤和其他肿瘤中肿瘤激活剂Smo和肿瘤抑制素Sufu突变的报道. 因此, 核心调控因子Ptch、Sufu和Smo基因突变为我们提供了一些关于人类恶性肿瘤临床诊断和治疗的新见解.

2型-配体依赖性致癌Hh途径(自分泌或并列分泌): 除了Hh基因突变外, 肿瘤细胞分泌的Hh配体也是驱动Hh途径的重要因素. Hh配体据称可以通过自分泌调节(包括细胞增殖)来控制癌症的恶性行为^[15], 这与最近一项研究的结果一致, 该研究证明Hh配子的存在是消化道肿瘤发生所必需的. 当然, 自分泌-并排模式在多种癌症中也很常见, 包括前列腺癌症、多发性骨髓瘤、胶质瘤、GC和结肠癌.

3型-配体依赖性致癌Hh途径(旁分泌或反向旁分泌): 肿瘤细胞释放的Hh配体也以另一种方式作用于基质细胞-旁分泌模式. 通过共培养肿瘤细胞和相邻的基质细胞, 研究表明, 肿瘤细胞产生的Hh配体可以被周围的基质细胞吸收, 这些基质细胞可以分泌一些促进肿瘤生长的旁分泌信号, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)和其他因子, 旁分泌模型发生在卵巢癌症、肝细胞癌、前列腺癌症、乳腺癌

和其他癌症^[16]. 在B细胞和浆细胞恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤中, 某些肿瘤细胞直接吸收肿瘤微环境中基质细胞分泌的Hh配体, 以维持形成和生存, 这一过程称反向旁分泌.

1.2 Hh信号在癌症干细胞中的作用 众所周知, 癌症干细胞是肿瘤起始细胞. 最近在多发性骨髓瘤、GC、大肠癌、胶质瘤和乳腺癌中发现了癌症干细胞生物学中Hh通路的异常活性, 而通路阻断可降低癌症干细胞(cancer stem cells, CSC)的增殖、EMT^[17]. 在癌症中, Hh-GLI信号驱动干细胞存活和扩增. 体内实验表明, Hh-GLI途径抑制剂环胺或Smo基因沉默可有效抑制癌症的复发和转移. 另一项研究关注三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中的基质细胞, 以了解是否可以利用抗肿瘤治疗来开发新的癌症治疗策略^[18]. 通过使用TNBC小鼠M6同种异体移植模型发现, 肿瘤细胞生成的Hh配体激活周围的癌相关成纤维细胞, 通过纤维母细胞生长因子5抗体(fibroblast growth factor 5 antibody, FGF5)激活和纤维胶原沉积促进CSC的可塑性和化疗耐药表型. 在小鼠模型和临床试验中, Smo抑制剂治疗提高了肿瘤对多西他赛的敏感性, 显著减少了转移并延长了生存期. 如前所述, 靶向CSC可能为通过Hh信号的调节逆转癌症抵抗提供新的见解^[1].

1.3 幽门螺杆菌、Hh与GC

1.3.1 幽门螺杆菌直接控制SHh的表达: 在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)介导的萎缩过程中, 与SHh表达缺失相关的壁细胞丢失表明*H. pylori*对Hh活性的间接调节作用. 然而, *H. pylori*可能会直接针对SHh表达实施调控策略. 有报告对原发性GC进行DNA甲基化的综合分析, 并鉴定出147个基因在肿瘤和匹配的肿瘤邻近胃组织中表现出显著改变的甲基化模式. 在这些基因中, 发现了同源盒A5基因(homologous box A5 gene, HOXA5)和Hh信号分子(WNT2、WNT5A、SMO、HHIP、GLI3、BMP6)^[19], 表明Hh信号蛋白的

丢失也是表观遗传过程的结果。然而, SHh和CDX2在肠化生中的相互表达不能通过甲基化来解释。CDX2是一种肠特异性的核转录因子, 是尾型同源框基因(caudal type homeobox gene, CDX)家族中的一员, 表达于胃上皮细胞, 能够调节胃上皮细胞的增殖和分化。在CDX2转基因小鼠模型中, SHh被显著下调, 这不是由SHh启动子超甲基化介导的。事实上, 观察到CDX2直接结合SHh启动子中的TATA盒(TATA box/Hogness box, 是构成真核生物启动子的元件之一), 导致SHh表达下调, 表明SHh和CDX2表达之间存在直接联系。这些观察结果在用CDX2表达质粒转染的培养人胃腺癌细胞(human gastric adenocarcinoma cells, AGS)、低分化GC细胞45(poorly differentiated gastric cancer cells, MKN45)和MKN74细胞中得到证实, 其中SHh表达明显降低^[20]。

在过度表达胰腺胃泌素以研究GC的胰岛素启动子-胃泌素(insulin promoter gastrin, InsGas)小鼠中, 与正常邻近腺体相比, 未感染小鼠的前化生病变中SHh、GLI1而非GLI3的表达显著降低, 但在猫霍乱杆菌诱导的胃化生中部分重新表达。研究表明^[21], 猫胃螺杆菌(*H.felis*)激活的核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和随后的白细胞介素(interleukin, IL)-8分泌可能参与了这一途径。这表明*H.felis*可以通过SHh表达细胞类型的缺失来调节SHh信号。在感染*H.felis*的转基因GLI1缺陷小鼠中发现了类似的效果, 这些小鼠对胃上皮化生的发展和炎症细胞的浸润有很大抵抗力^[21]。GLI1缺失阻断Th1和Th2细胞因子, 但不阻断Th17应答。作为GLI1的靶基因, 髓样分化因子schlafen-4(Slfn4)在微阵列分析中被鉴定, 其在野生型(wild type, WT)小鼠中被诱导, 但在GLI1缺陷小鼠中没有被诱导^[20]。此外, SHh已被证明在*H. pylori*感染期间积极调节细胞因子表达。比较WT和壁细胞特异性在SHh敲除(parietal cell-specific Shh knock-out, PC SHh KO)小鼠, 仅在感染*H. pylori*的野生型小鼠中观察到IL-12、IL-1 β 、IL-10、IFN γ 和巨噬细胞炎性蛋白2(macrophage inflammatory protein2, Mip2)表达的增加^[22]。

尽管先前假设SHh表达的缺失主要由壁细胞的缺失引起, 但进一步表明SHh表达下调与壁细胞功能障碍相关, 揭示了胃酸分泌的重要作用。*H. pylori*诱导的促炎细胞因子IL-1 β 通过IL-1受体信号抑制壁细胞中的胃酸生成、细胞内钙释放和SHh表达, 从而导致胃萎缩^[23]。这些数据强调了酸性环境在维持人胃中SHh表达和分泌方面的重要性。

当另一份报告表明SHh可以通过增加H⁺/K⁺-ATP酶基因表达增加胃壁细胞的酸分泌时, SHh和胃酸的干扰变得更加复杂。在表型上, 表达Hh抑制剂Hh相互作用蛋

白1的转基因小鼠分泌的胃酸较少, 导致低氯血症。在这些小鼠中, 生长抑素降低, 胃泌素基因表达增强, SHh mRNA下调。SHh基因表达可以通过细胞内钙的增加而激活, 然后激活钙特异性蛋白激酶Ca和 β 。因此, SHh可以作为一种配体, 将胃酸的改变转化为G细胞分泌胃泌素^[24]。

SHh在人类GC中的过度表达可以在*H. pylori*定殖的小鼠中以不依赖于酸的方式诱导^[25]。在这些小鼠中, 感染6 mo后, *H. pylori*诱导CD4⁺T细胞浸润, 并增加胃中IFN γ 和IL-1 β 的水平。巨噬细胞在胃炎的发展中至关重要, 在PC Shh KO小鼠中, 巨噬细胞未被招募到导致溃疡的位置^[26]。*H. pylori*增加的SHh如骨髓嵌合体实验所示主要发生在胃底徐汇膜的壁细胞中, 并可作为巨噬细胞的化学引诱剂。因此, 建立了含有表达SHh的壁细胞的小鼠胃底区的类器官培养系统, 以研究*H. pylori*介导的SHh信号。*H. pylori*激活NF- κ B, 以CagA依赖的方式诱导SHh表达。因此, NF- κ B的抑制阻断了SHh的上调。根据这些数据, 研究得出结论, SHh是初始免疫反应的调节器。CagA阳性的*H. pylori*菌株是在培养的胃上皮细胞系AGS、MKN-28、MKN-45和Kato III(人GC细胞)细胞中激活SHh表达。除SHh外, PTCH和GLI也上调。可见*H. pylori*以CagA依赖的方式诱导NF- κ B活性从而激活SHh表达^[27]。在功能上, 细胞培养实验中SHh的表达导致感染*H. pylori*后对细胞凋亡的抵抗力更高, 这可以用*H. pylori*感染后的过度增殖表型来解释。

1.3.2 Hh/GLI信号在*H. pylori*感染后骨髓间充质干细胞(BM-MSC)向炎症组织募集中的作用

SHh似乎不仅是巨噬细胞的潜在化学引诱剂, 在*H. pylori*慢性感染期间, BM-MSC被招募到慢性炎症部位, 以重新填充胃上皮并促进癌症进展。研究发现, IFN γ 诱导的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)增殖需要SHh分泌, 这是通过自分泌调节机制实现的。只有表达SHh的MSCs最终响应IFN γ 被招募到胃黏膜^[28]。

胃炎也会导致MSC增殖。使用胃泌素缺乏型小鼠模型, 表现出导致炎症、壁细胞萎缩和化生表型, 骨髓间充质干细胞表现出异常增殖和Hh/GLI信号的激活, 以响应慢性胃炎。实验表明, *H. pylori*介导的胃炎期间释放的循环信号(例如TGF β)诱导骨髓基质细胞内的Hh/GLI信号传导, 并使MSCs快速募集到发炎的胃^[29]。

Hedgehog信号在MSC募集中的意义在于当组织再生和/或癌症时*H. pylori*能够招募MSC, 使上皮细胞重新增殖, 然后分化为上皮内癌症细胞, 因此认为胃上皮性癌症可能起源于骨髓源性细胞。

2 半乳糖凝集素-Hh与GC

2.1 半乳糖凝集素-1通过GLI信号通路促进胃腺癌血

管生成 由LGALS1编码的半乳糖凝集素-1(galectins-1, GAL-1)促进癌症组织中的血管生成拟态(vasculogenic mimic, VM). 血管内皮生长因子受体-2拮抗剂单克隆抗体的出现有可能成为晚期GC患者的治疗方法, 尤其是对化疗无效的患者^[30]. 非内皮血管系统由高度侵袭性和转移性的肿瘤细胞组成, 包括内部基底膜和内衬中缺乏内皮细胞. VM在多种恶性肿瘤中被发现, 包括骨肉瘤、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、胶质瘤、卵巢癌、胰腺癌和胃腺癌^[31,32]. 据报道, 在GC的情况下, VM不仅提供肿瘤血液供应, 而且促进肿瘤转移和原发性GC组织的VM. 它也是GC患者胃切除术后预后不良的指标^[33].

GAL-1是一个由15个成员组成的凝集素家族, 与碳水化合物结合, 并包含一个或多个碳水化合物识别域. 最近的研究发现Galectin-1(GAL-1)在多种恶性肿瘤中高度表达, 并参与各种恶性功能, 包括肿瘤发生、发展、侵袭和转移、血管生成和免疫逃逸^[34].

GAL-1可以通过上调上皮间质转化EMT信号来促进GC中VM的形成, GAL-1也可能通过激活GC中的Hh信号通路通过GLI1促进VM形成^[35]. GAL-1通过上调GC中胶质瘤相关致癌基因1(GLI1)的Hh信号来诱导EMT^[36].

近研究显示GLI1在GC组织中过表达, GAL-1表达与GLI1相关, GLI1表达与VM相关, GAL-1促进GLI1在体外和体内的表达. 当高度恶性肿瘤细胞与细胞外基质相互作用形成血管系统时, VM发生, 该系统可以运输血液, 重塑肿瘤微循环, 并与宿主血管连接以获得肿瘤的血液供应. 近年来, 已经证明VM也存在于GC组织中, 它与侵袭和转移密切相关, 并且VM提示GC患者预后不良^[33]. 目前, 抗血管生成靶向药物治疗被广泛视为晚期GC的抢救性治疗^[37]. 已知Ras信号传导可诱导或增强SHh表达. 推测GAL-1/LGALS1(重组人半乳糖凝集素1)通过癌基因(Ras)/SHh激活Hh/GLI1信号通路所致.

总之, 研究的结果表明, GAL-1/LGALS1在GC中激活Hh/GLI1信号通路成分, 并且GLI1控制GC中VM的启动. 这些发现提供了GAL-1/Hh/GLI1途径在GC中VM中发挥作用的证据. 这为VM的潜在机制提供了新的见解, 并可能有助于确定GC的治疗靶点^[38].

2.2 半乳糖凝集素激活Hh信号通路诱导人GC细胞侵袭和上皮间转化 研究证实^[39], 与匹配的非癌组织相比, 人类癌症组织过度表达Gal-1. 此外, Gal-1的过度表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和晚期TNM分期显著相关. 此外, 观察到Gal-1、E-钙粘蛋白和波形蛋白在原发性肿瘤和相应转移淋巴结中的表达之间存在强烈的正相关. Gal-1在GC细胞中的过度表达可诱导EMT并促进体外侵袭.

相反, 在具有高转移潜能的GC细胞系中, 沉默Gal-1可以逆转这些事件. 此外, 研究证明了Gal-1与Hh通路标志物GLI-1之间的联系; GLI-1的敲除减弱了Gal-1的作用, 并且具有与Gal-1的直接沉默类似的作用. 基于这些结果, 提出了Gal-1通过调节GLI-1促进GC侵袭和EMT的模型^[40].

癌症相关的EMT是一个复杂的过程, 涉及几个相关的信号通路^[41]. Hh途径被认为是包括癌症在内的癌细胞EMT所必需的. 此外, Hh通路的异常激活和经历EMT的细胞的存在会对癌症患者的预后产生负面影响. 为了阐明Gal-1在癌症中促进EMT的机制, 我们证明了Hh通路在Gal-1诱导的EMT中作为一种活性信号通路发挥作用.

研究表明^[42]Gal-1在人GC的侵袭和转移中起重要作用. 具体地, 研究提供了第一个证据, 表明Gal-1以自分泌的方式在体外诱导GC细胞中的EMT, 并且还增强了GC细胞在体内的致瘤和转移能力. 从机制上讲, 结果表明Gal-1和Hh/GLI通路之间的相互作用可能在GC侵袭和EMT中起重要作用. 这些发现不仅提高了我们对Gal-1在GC转移中作用的分子机制的理解, 而且为Gal-1作为与GC转移相关的重要治疗靶点提供了新的见解.

3 检测SHh、GLI-1和Cyr61的表达预测GC患者的预后

随着研究的深入GC的研究已经进展到分子水平的检测, 但仍然缺乏用于诊断、疾病进展和预后的生物标志物. 近几年的研究表明, GC的发生和发展与许多信号转导调控机制有关, 如SHh信号通路和富含半胱氨酸的血管生成诱导因子61(cysteine rich angiogenesis inducing factor 61, Cyr61). 研究人员发现^[43]SHh信号通路在消化道肿瘤中被激活, 并在肿瘤进展中发挥重要作用. 如前所述SHh信号途径的激活可以促进GC细胞的增殖和肿瘤的发展^[44]. Xie等^[45]发现, 小脑的锌指可以通过SHh调节GC细胞的迁移和侵袭, Cyr61不仅增加肿瘤血管生成, 还参与细胞凋亡和衰老, 促进肿瘤细胞粘附、增殖和转移, 并在肿瘤发生和发展中发挥重要作用.

Quan等^[46]报道对400例GC根治性胃切除术患者的GC组织标本进行免疫组化分析. SHh、GLI1和Cyr61在GC组织中的阳性表达率分别为55.5%、56.5%和64.5%. GC组织中SHh、GLI1和Cyr61的表达与肿瘤大小、浸润深度和分化程度显著相关($P<0.05$). SHh蛋白的表达与GLI1蛋白的表达呈正相关($P<0.01$), GLI1蛋白的表达与Cyr61蛋白的表达呈正相关($P<0.01$). 单变量和多变量分析表明, SHh、GLI1和Cyr61的表达可以预测患者的预后($P<0.05$). 受试者操作特征曲线分析结合TNM分期可以更好地预测患者的3年总生存率($P<0.05$). 结论认为SHh、GLI1和Cyr61蛋白在癌症组织中显著表达, 是癌症

患者预后的危险因素。

GC在肿瘤发病率中居第5位,发病人数我国最高,约占全世界的1/2^[47]。尽管有许多有效的治疗方法,如手术、化疗和放射治疗,但GC患者的预后仍然很差^[48,49]。在我国,总体5年生存率低至40%。大多数GC在III或IV期时方被诊断,此时超过一半的患者有转移;因此,预后很不理想。由于许多GC患者在诊断时已经处于晚期,因而即使在手术和化疗后,仍有一些患者因转移和复发而死亡。因此,深入研究GC的发生和发展机制以及寻找预后生物标志物对于GC的诊断和治疗依然具有重要的现实意义。

如前所述GLI1与GC血管生成有关, GLI1促进基质金属蛋白酶14(matrix metalloproteinases 14, MMP14)和MMP2的表达,从而导致GC进展^[46]。

Koh等^[50]表明SHh信号传导介导GC细胞中程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达,这可能是SHh高表达GC患者预后不良的原因。当SHh基因沉默且SHh信号通路受到抑制时, SHh信号途径相关因子GLI1和波形蛋白的表达降低, E-钙黏蛋白增加,在动物实验中,肿瘤细胞迁移和侵袭性显著降低,肿瘤生长显著减慢^[51]。这些发现表明SHh基因与EMT密切相关,并且SHh导致EMT促进肿瘤进展。SHh/GLI1在GC中的表达显著增加, GLI1的表达与波形蛋白呈正相关,与E-钙黏蛋白呈负相关, E-cadherin表达下调。在加入GLI抑制剂GANT61(一种六氢嘧啶醛)阻断信号通路后获得了相反的结果,表明SHh/GLI1可以促进GC EMT,减少细胞间粘附,增强GC细胞迁移能力,并促进肿瘤细胞侵袭导致肿瘤扩散。在缺氧诱导的GC细胞中,缺氧微环境导致SHh/GLI1信号通路激活并促进EMT^[52]。在靶向GLI-1的siRNA处理抑制SHh/GLI1信号通路后, EMT被逆转,波形蛋白表达显著减少, E-钙黏蛋白表达显著增加。表明磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B((phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)抑制阻断了SHh诱导的EMT、MMP-9活性和淋巴管生成,减少了GC中的肿瘤侵袭和转移^[53]。这些发现证实, SHh信号通过激活PI3K/Akt途径促进GC转移,从而导致EMT和MMP-9激活。Liang等^[54]发现,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在人胃腺癌细胞-7901(SGC-7901)细胞中导致SHh和GLI1的表达增加。加入GLI抑制剂GANT61后, SHh的表达下调, TGF- α 1诱导的EMT被阻断。提示SHh/GLI1通路可能通过诱导上皮-间充质转化促进GC细胞的迁移和侵袭,导致GC患者预后不良。

Cyr61在癌症中的表达与肿瘤大小和T分期有关。此外, SHh、GLI1和Cyr61与TNM分期无关, SHh、GLI1和Cyr61的表达与N期无关。Wei等^[55]报道了转移和CYR61

蛋白表达之间的关系。N分期与Cyr61蛋白质无关;然而,它与TNM分期有关,侵袭和转移的深度与CYR61蛋白的表达有关。SHh、GLI1和Cyr61的表达与肿瘤分化程度有关。高分化患者中SHh、GLI1和Cyr61的高表达可能与患者的肿瘤大小密切相关。

综上所述, SHh、GLI1和Cyr61蛋白表达具有正相关。SHh、GLI1和Cyr61蛋白水平较高的GC患者预后较差。因此认为SHh、GLI1和Cyr61蛋白是患者预后的独立危险因素。

4 结论

越来越多的证据表明,异常激活的Hh通路赋予肿瘤细胞发生、增殖和迁移的倾向,这为研究人员探索更好的恶性肿瘤治疗策略和药物靶点提供了新的线索。目前尚无Hh/GLI靶向治疗GC的药物开发。

此外, Hh通路和其他通路的串扰已得到验证^[56]。如果能够同时发现针对多种途径的诊断生物标志物,这将是给GC的早期诊治带来曙光。

*H. pylori*对SHh表达和功能的影响还存在一些争议。然而,仔细观察这些复杂的过程,很明显SHh的精确调节是胃生理学的重要组成部分。未来的研究有必要阐明胃Hh/GLI信号如何与*H. pylori*诱导的发病机制有关,因为Hh/GLI元件的药理靶向性是建立新的癌症治疗策略的诱人途径。

深入研究GC的分子发病机制,探讨早期诊断手段,寻求更多的治疗方法,一直是艰巨的任务。期待通过共同的不懈努力,在GC的发病机制和诊治上有新的突破。

5 参考文献

- 1 Song J, Ge Y, Sun X, Guan Q, Gong S, Wei M, Niu J, Zhao L. Noncoding RNAs related to the hedgehog pathway in cancer: clinical implications and future perspectives. *Mol Cancer* 2022; 21: 115 [PMID: 35581586 DOI: 10.1186/s12943-022-01591-z]
- 2 Li XL, Wang P, Xie Y. Protease nexin-1 protects against Alzheimer's disease by regulating the sonic hedgehog signaling pathway. *Int J Neurosci* 2021; 131: 1087-1096 [PMID: 32449865 DOI: 10.1080/00207454.2020.1773821]
- 3 Lin AC, Hung HC, Chen YW, Cheng KP, Li CH, Lin CH, Chang CJ, Wu HT, Ou HY. Elevated Hedgehog-Interacting Protein Levels in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31590446 DOI: 10.3390/jcm8101635]
- 4 Ahmad A, Maitah MY, Ginnebaugh KR, Li Y, Bao B, Gadgil SM, Sarkar FH. Inhibition of Hedgehog signaling sensitizes NSCLC cells to standard therapies through modulation of EMT-regulating miRNAs. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 77 [PMID: 24199791 DOI: 10.1186/1756-8722-6-77]
- 5 Wen X, Lai CK, Evangelista M, Hongo JA, de Sauvage FJ, Scales SJ. Kinetics of hedgehog-dependent full-length Gli3 accumulation in primary cilia and subsequent degradation. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 1910-1922 [PMID: 20154143 DOI: 10.1128/MCB.01089-09]
- 6 Wessler S, Krisch LM, Elmer DP, Aberger F. From inflammation to gastric cancer - the importance of Hedgehog/GLI signaling

- in *Helicobacter pylori*-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Commun Signal* 2017; 15: 15 [PMID: 28427431 DOI: 10.1186/s12964-017-0171-4]
- 7 Tempé D, Casas M, Karaz S, Blanchet-Tournier MF, Concordet JP. Multisite protein kinase A and glycogen synthase kinase 3 β phosphorylation leads to Gli3 ubiquitination by SCF β TrCP. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 4316-4326 [PMID: 16705181 DOI: 10.1128/MCB.02183-05]
- 8 Chong YC, Mann RK, Zhao C, Kato M, Beachy PA. Bifurcating action of Smoothened in Hedgehog signaling is mediated by Dlg5. *Genes Dev* 2015; 29: 262-276 [PMID: 25644602 DOI: 10.1101/gad.252676.114]
- 9 Merchant JL. Hedgehog signalling in gut development, physiology and cancer. *J Physiol* 2012; 590: 421-432 [PMID: 22144577 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.220681]
- 10 Xiao C, Ogle SA, Schumacher MA, Orr-Asman MA, Miller ML, Lertkowitz N, Varro A, Hollande F, Zavros Y. Loss of parietal cell expression of Sonic hedgehog induces hypergastrinemia and hyperproliferation of surface mucous cells. *Gastroenterology* 2010; 138: 550-561, 561.e1-561.e8 [PMID: 19909751 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.002]
- 11 Giroux-Leprieux E, Costantini A, Ding VW, He B. Hedgehog Signaling in Lung Cancer: From Oncogenesis to Cancer Treatment Resistance. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30235830 DOI: 10.3390/ijms19092835]
- 12 Monkkonen T, Lewis MT. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast Cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868: 315-332 [PMID: 28624497 DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.003]
- 13 Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18: 8-20 [PMID: 29274272 DOI: 10.17305/bjbm.2018.2756]
- 14 Taylor MD, Liu L, Raffel C, Hui CC, Mainprize TG, Zhang X, Agatep R, Chiappa S, Gao L, Lowrance A, Hao A, Goldstein AM, Stavrou T, Scherer SW, Dura WT, Wainwright B, Squire JA, Rutka JT, Hogg D. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. *Nat Genet* 2002; 31: 306-310 [PMID: 12068298 DOI: 10.1038/ng916]
- 15 Ertao Z, Jianhui C, Chuangqi C, Changjiang Q, Sile C, Yulong H, Hui W, Shirong C. Autocrine Sonic hedgehog signaling promotes gastric cancer proliferation through induction of phospholipase C γ 1 and the ERK1/2 pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 63 [PMID: 27039174 DOI: 10.1186/s13046-016-0336-9]
- 16 Wei R, Lv M, Li F, Cheng T, Zhang Z, Jiang G, Zhou Y, Gao R, Wei X, Lou J, Wu X, Luo D, Ma X, Jiang J, Ma D, Xi L. Human CAFs promote lymphangiogenesis in ovarian cancer via the Hh-VEGF-C signaling axis. *Oncotarget* 2017; 8: 67315-67328 [PMID: 28978035 DOI: 10.18632/oncotarget.18621]
- 17 Kim BR, Na YJ, Kim JL, Jeong YA, Park SH, Jo MJ, Jeong S, Kang S, Oh SC, Lee DH. RUNX3 suppresses metastasis and stemness by inhibiting Hedgehog signaling in colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2020; 27: 676-694 [PMID: 31278361 DOI: 10.1038/s41418-019-0379-5]
- 18 Cazet AS, Hui MN, Elsworth BL, Wu SZ, Roden D, Chan CL, Skhinas JN, Collot R, Yang J, Harvey K, Johan MZ, Cooper C, Nair R, Herrmann D, McFarland A, Deng N, Ruiz-Borrego M, Rojo F, Trigo JM, Bezares S, Caballero R, Lim E, Timpson P, O'Toole S, Watkins DN, Cox TR, Samuel MS, Martin M, Swarbrick A. Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 2897 [PMID: 30042390 DOI: 10.1038/s41467-018-05220-6]
- 19 Loh M, Liem N, Vaithilingam A, Lim PL, Sapari NS, Elahi E, Mok ZY, Cheng CL, Yan B, Pang B, Salto-Tellez M, Yong WP, Iacopetta B, Soong R. DNA methylation subgroups and the CpG island methylator phenotype in gastric cancer: a comprehensive profiling approach. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 55 [PMID: 24674026 DOI: 10.1186/1471-230X-14-55]
- 20 Barros R, Marcos N, Reis CA, De Luca A, David L, Almeida R. CDX2 expression is induced by *Helicobacter pylori* in AGS cells. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 124-125 [PMID: 18991163 DOI: 10.1080/00365520802530846]
- 21 El-Zaatari M, Kao JY, Tessier A, Bai L, Hayes MM, Fontaine C, Eaton KA, Merchant JL. Gli1 deletion prevents *Helicobacter*-induced gastric metaplasia and expansion of myeloid cell subsets. *PLoS One* 2013; 8: e58935 [PMID: 23520544 DOI: 10.1371/journal.pone.0058935]
- 22 Marwaha S, Schumacher MA, Zavros Y, Eghbalian HR. Crosstalks between cytokines and Sonic Hedgehog in *Helicobacter pylori* infection: a mathematical model. *PLoS One* 2014; 9: e111338 [PMID: 25364910 DOI: 10.1371/journal.pone.0111338]
- 23 Waghray M, Zavros Y, Saqui-Salces M, El-Zaatari M, Alamelumangapuram CB, Todisco A, Eaton KA, Merchant JL. Interleukin-1 β promotes gastric atrophy through suppression of Sonic Hedgehog. *Gastroenterology* 2010; 138: 562-572, 572.e1-572.e2 [PMID: 19883649 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.043]
- 24 El-Zaatari M, Zavros Y, Tessier A, Waghray M, Lentz S, Gumucio D, Todisco A, Merchant JL. Intracellular calcium release and protein kinase C activation stimulate sonic hedgehog gene expression during gastric acid secretion. *Gastroenterology* 2010; 139: 2061-2071.e2 [PMID: 20816837 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.047]
- 25 Schumacher MA, Feng R, Aihara E, Engevik AC, Montrose MH, Ottemann KM, Zavros Y. *Helicobacter pylori*-induced Sonic Hedgehog expression is regulated by NF κ B pathway activation: the use of a novel in vitro model to study epithelial response to infection. *Helicobacter* 2015; 20: 19-28 [PMID: 25495001 DOI: 10.1111/hel.12152]
- 26 Xiao C, Feng R, Engevik AC, Martin JR, Tritschler JA, Schumacher M, Koncar R, Roland J, Nam KT, Goldenring JR, Zavros Y. Sonic Hedgehog contributes to gastric mucosal restitution after injury. *Lab Invest* 2013; 93: 96-111 [PMID: 23090636 DOI: 10.1038/labinvest.2012.148]
- 27 Kim JH, Choi YJ, Lee SH, Shin HS, Lee IO, Kim YJ, Kim H, Yang WI, Kim H, Lee YC. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2010; 23: 1523-1528 [PMID: 20428805 DOI: 10.3892/or.00000791]
- 28 Donnelly JM, Chawla A, Houghton J, Zavros Y. Sonic hedgehog mediates the proliferation and recruitment of transformed mesenchymal stem cells to the stomach. *PLoS One* 2013; 8: e75225 [PMID: 24069395 DOI: 10.1371/journal.pone.0075225]
- 29 Donnelly JM, Engevik AC, Engevik M, Schumacher MA, Xiao C, Yang L, Worrell RT, Zavros Y. Gastritis promotes an activated bone marrow-derived mesenchymal stem cell with a phenotype reminiscent of a cancer-promoting cell. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 569-582 [PMID: 24202649 DOI: 10.1007/s10620-013-2927-z]
- 30 Mawalla B, Yuan X, Luo X, Chalya PL. Treatment outcome of anti-angiogenesis through VEGF-pathway in the management of gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials. *BMC Res Notes* 2018; 11: 21 [PMID: 29329598 DOI: 10.1186/s13104-018-3137-8]
- 31 Yao N, Ren K, Gu XJ, Wu SJ, Shi X, Chang Q, Li YG, Gao ZX, Jin QM, Zhang J, Wang C, Zhou J. Identification of potential crucial genes associated with vasculogenic mimicry in human osteosarcoma based on gene expression profile. *Neoplasia* 2020; 67: 286-295 [PMID: 31884799 DOI: 10.4149/neo_2019_190414N329]
- 32 Kim HS, Won YJ, Shim JH, Kim HJ, Kim J, Hong HN, Kim BS. Morphological characteristics of vasculogenic mimicry and its

- correlation with EphA2 expression in gastric adenocarcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 3414 [PMID: 30833656 DOI: 10.1038/s41598-019-40265-7]
- 33 You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Chen D, Tang D, Wang D. Prognostic significance of galectin-1 and vasculogenic mimicry in patients with gastric cancer. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 3237-3244 [PMID: 29881296 DOI: 10.2147/OTT.S165899]
 - 34 You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Chen D, Tang D, Wang D. Galectin-1 Promotes Metastasis in Gastric Cancer Through a Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1-Dependent Mechanism. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 11-30 [PMID: 30453284 DOI: 10.1159/000495157]
 - 35 You X, Liu Q, Wu J, Wang Y, Dai J, Chen D, Zhou Y, Lian Y. Galectin-1 Promotes Vasculogenic Mimicry in Gastric Cancer by Upregulating EMT Signaling. *J Cancer* 2019; 10: 6286-6297 [PMID: 31772662 DOI: 10.7150/jca.33765]
 - 36 Chong Y, Tang D, Gao J, Jiang X, Xu C, Xiong Q, Huang Y, Wang J, Zhou H, Shi Y, Wang D. Galectin-1 induces invasion and the epithelial-mesenchymal transition in human gastric cancer cells via non-canonical activation of the hedgehog signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 83611-83626 [PMID: 27835885 DOI: 10.18632/oncotarget.13201]
 - 37 Wöll E, Thaler J, Keil F, Gruenberger B, Hejna M, Eisterer W, Fridrik MA, Ulmer H, Trommet V, Huemer F, Weiss L, Greil R. Oxaliplatin/Irinotecan/Bevacizumab Followed by Docetaxel/Bevacizumab in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients - AGMT_GASTRIC-3. *Anticancer Res* 2017; 37: 5553-5558 [PMID: 28982869 DOI: 10.21873/anticancer.11987]
 - 38 You X, Wu J, Wang Y, Liu Q, Cheng Z, Zhao X, Liu G, Huang C, Dai J, Zhou Y, Chen D, Chong Y. Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric adenocarcinoma via the Hedgehog/GLI signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 21837-21853 [PMID: 33170154 DOI: 10.18632/aging.104000]
 - 39 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
 - 40 Tang D, Gao J, Wang S, Ye N, Chong Y, Huang Y, Wang J, Li B, Yin W, Wang D. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression. *Tumour Biol* 2016; 37: 1889-1899 [PMID: 26323258 DOI: 10.1007/s13277-015-3942-9]
 - 41 Peng Z, Wang CX, Fang EH, Wang GB, Tong Q. Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5403-5410 [PMID: 24833870 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5403]
 - 42 Astorgues-Xerri L, Riveiro ME, Tijeras-Raballand A, Serova M, Neuzillet C, Albert S, Raymond E, Faivre S. Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 307-319 [PMID: 23953240 DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.07.007]
 - 43 Zang M, Hou J, Huang Y, Wang J, Ding X, Zhang B, Wang Y, Xuan Y, Zhou Y. Crocetin suppresses angiogenesis and metastasis through inhibiting sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 576: 86-92 [PMID: 34482028 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.092]
 - 44 Doherty D, Manore SG, Wong GL, Lo HW. Hedgehog Signaling and Truncated GLI1 in Cancer. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32957513 DOI: 10.3390/cells9092114]
 - 45 Xie L, Song X, Lin H, Chen Z, Li Q, Guo T, Xu T, Su T, Xu M, Chang X, Wang LK, Liang B, Huang D. Aberrant activation of CYR61 enhancers in colorectal cancer development. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 213 [PMID: 31118064 DOI: 10.1186/s13046-019-1217-9]
 - 46 Quan X, Zhang Z, Qin Y, Gai X, Tian Q, Guo Y, Qian J, Yao J. Expression of Shh, Gli1, and Cyr61 in Gastric Cancer Predicts Overall Survival of Patients: A Retrospective Study. *Cancer Control* 2022; 29: 10732748221134398 [PMID: 36346167 DOI: 10.1177/10732748221134398]
 - 47 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
 - 48 Lin Y, Zheng Y, Wang HL, Wu J. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology* 2021; 161: 116-127.e8 [PMID: 33744306 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.023]
 - 49 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
 - 50 Koh V, Chakrabarti J, Torvund M, Steele N, Hawkins JA, Ito Y, Wang J, Helmrich MA, Merchant JL, Ahmed SA, Shabbir A, Yan So JB, Yong WP, Zavros Y. Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-Induced PD-L1 expression in gastric cancer organoids. *Cancer Lett* 2021; 518: 59-71 [PMID: 34126195 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.007]
 - 51 Zhang F, Ren CC, Liu L, Chen YN, Yang L, Zhang XA, Wang XM, Yu FJ. SHH gene silencing suppresses epithelial-mesenchymal transition, proliferation, invasion, and migration of cervical cancer cells by repressing the hedgehog signaling pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3829-3842 [PMID: 28941302 DOI: 10.1002/jcb.26414]
 - 52 Xu QH, Xiao Y, Li XQ, Fan L, Zhou CC, Cheng L, Jiang ZD, Wang GH. Resveratrol Counteracts Hypoxia-Induced Gastric Cancer Invasion and EMT through Hedgehog Pathway Suppression. *Anticancer Agents Med Chem* 2020; 20: 1105-1114 [PMID: 32238142 DOI: 10.2174/1871520620666200402080034]
 - 53 Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, Kim BH, Park JK, Kim HK, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9 pathway in gastric cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7061-7070 [PMID: 21975935 DOI: 10.1158/0008-5472]
 - 54 Liang M, Liu XC, Liu T, Li WJ, Xiang JG, Xiao D, Zhang YL, Zheng MH, Zhai C, Chen L, Bai YH. GLI-1 facilitates the EMT induced by TGF- β 1 in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 6809-6815 [PMID: 30402844 DOI: 10.26355/eurrev.201810.16148]
 - 55 Wei J, Yu G, Shao G, Sun A, Chen M, Yang W, Lin Q. CYR61 (CCN1) is a metastatic biomarker of gastric cardia adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 31067-31078 [PMID: 27105510 DOI: 10.18632/oncotarget.8845]
 - 56 Yang H, Zhu Q, Cheng J, Wu Y, Fan M, Zhang J, Wu H. Opposite regulation of Wnt/ β -catenin and Shh signaling pathways by Rack1 controls mammalian cerebellar development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 4661-4670 [PMID: 30765517 DOI: 10.1073/pnas.1813244116]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究

姜丽琴, 郭 赞

姜丽琴, 淳安县第二人民医院内科 浙江省杭州市 311719

郭赞, 杭州师范大学附属医院消化科 浙江省杭州市 310015

姜丽琴, 本科, 主治医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 姜丽琴和郭赞对文所作贡献均等; 此课题由姜丽琴和郭赞设计; 研究过程由姜丽琴和郭赞操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由姜丽琴和郭赞提供; 数据分析由姜丽琴和郭赞完成; 本论文写作由姜丽琴和郭赞完成.

通讯作者: 郭赞, 硕士, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院. g010124@126.com

收稿日期: 2023-04-11

修回日期: 2023-05-06

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-05-28

circCLK3 regulates colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p

Li-Qin Jiang, Yun Guo

Li-Qin Jiang, Second People's Hospital of Chun'an County, Hangzhou 311719, Zhejiang Province, China

Yun Guo, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yun Guo, Master, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. g010124@126.com

Received: 2023-04-11

Revised: 2023-05-06

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

Recent studies have investigated the role of circular RNAs (circRNAs) as significant regulatory factors in the progression of multiple cancers, containing colorectal cancer (CRC). Nevertheless, the biological functions of circCLK3 in CRC and the underlying mechanisms by which it regulates CRC progression remain unclear.

AIM

To clarify the mechanism of circCLK3 regulating colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion.

METHODS

CRC tissues and adjacent tissues were collected, and the expression of circCLK3 and miR-654-5p was detected by qRT-PCR. SW620 cells were cultured *in vitro* and divided into the following groups: si-circCLK3 group, pcDNA-circCLK3 group, miR-654-5p group, si-circCLK3 + anti-miR-654-5p group, and corresponding negative control groups (si-NC group, pcDNA group, miR-NC group, and si-circCLK3 + anti-miR-NC group). CCK8 assay, colony formation test, scratch test, and Transwell test were used to detect cell proliferation, migration, and invasion. The interaction between circCLK3 and miR-654-5p was confirmed by dual-luciferase reporter assay. The protein expression of MMP-2 and MMP-9 was detected by Western blot.

RESULTS

circCLK3 expression was increased ($P < 0.05$), while miR-654-5p expression was decreased ($P < 0.05$) in CRC tissues. Cell viability, scratch healing rate, the protein levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9, the number of cell clones formed, and the number of invasive

cells were decreased ($P < 0.05$) in the si-circCLK3 group. circCLK3 could negatively regulate the expression of miR-654-5p. Cell viability, scratch healing rate, the protein levels of MMP-2 and MMP-9, the number of cell clones formed and the number of invasive cells were decreased ($P < 0.05$) in the miR-654-5p group. Cell viability, scratch healing rate, the protein levels of MMP-2 and MMP-9, the number of cell clones formed, and the number of invasive cells were increased ($P < 0.05$) in the si-circCLK3 + anti-miR-654-5p group.

CONCLUSION

circCLK3 promotes CRC cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p.

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

Key Words: Colorectal cancer; circCLK3; miR-654-5p; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Jiang LQ, Guo Y. circCLK3 regulates colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(10): 397-403
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/397.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.397>

摘要

背景

最近的研究已经表明了环状RNA(circular RNA, circRNA)在包括结直肠癌在内的多种癌症进展中的重要调节因子的作用。然而, circCLK3的生物学功能及其调控结直肠癌进展的潜在机制尚不清楚。

目的

探究circCLK3对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响和潜在的分子机制。

方法

收集本院47例结直肠癌组织及癌旁组织, qRT-PCR法检测circCLK3、miR-654-5p的表达; 体外培养SW620细胞并分为: si-circCLK3组、pcDNA-circCLK3组、miR-654-5p组、si-circCLK3+anti-miR-654-5p组及相应的对照组(si-NC组、pcDNA组、miR-NC组、si-circCLK3+anti-miR-NC组); 采用CCK8、克隆形成实验、划痕实验与Transwell实验分析细胞增殖、迁移及侵袭; 采用双荧光素酶报告分析circCLK3与miR-654-5p的靶向关系; 采用Western blot检测基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9蛋白表达。

结果

circCLK3在结直肠癌组织中高表达($P < 0.05$), 而miR-654-5p低表达($P < 0.05$); si-circCLK3可以降低细胞活

力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数($P < 0.05$); circCLK3可负向调控miR-654-5p的表达; miR-654-5p抑制细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数($P < 0.05$); 另外, si-circCLK3+anti-miR-654-5p可以促进细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数($P < 0.05$)。

结论

circCLK3靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭。

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

关键词: 结直肠癌; circCLK3; miR-654-5p; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 我们的研究展示了circCLK3在结直肠癌组织和细胞SW620中显著高表达。功能分析表明了circCLK3下调可以抑制结直肠癌细胞SW620的增殖, 迁移, 和侵袭通过靶向miR-654-5p。

文献来源: 姜丽琴, 郭赞. circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(10): 397-403

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/397.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.397>

0 引言

结直肠癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 特别是远处肿瘤扩散患者的生存率较低^[1,2], 因而探究影响其发展的分子机制对于结直肠癌的治疗有重要意义。环状RNA(circular RNA, circRNA)有微小RNA(microRNA, miRNA)的反应元件并可竞争结合miRNA从而影响蛋白表达。研究显示^[3,4], 很多circRNA在结直肠癌组织中异常表达, 并参与调控了癌细胞的恶性表型。circCLK3被发现于舌鳞癌组织中高表达, 且其敲低可降低癌细胞的增殖和转移^[5]。但circCLK3在结直肠癌中表达及其可能作用机制尚未可知。StarBase预测显示circCLK3与miR-654-5p能够通过结合位点结合。研究表明^[6], miR-654-5p在结直肠癌细胞中低表达, 且其过表达可降低癌细胞的增殖和转移。但circCLK3是否可通过竞争性结合miR-654-5p而参与结直肠癌的发展尚不清楚。因此, 我们探究circCLK3是否靶向miR-654-5p而调控结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭。

1 材料和方法

1.1 材料 从本院招募47例结直肠癌患者, 患者年龄在19

岁-70岁之间, 男性28例, 女性19例, 已发生远处肿瘤转移的患者是24例。收集癌组织及癌旁组织并保存于-80℃。本研究获得了病人或其亲属的知情同意, 且符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。本研究经我院伦理委员会批准, 审查文件号: 2023002。

人结直肠癌细胞SW620购自美国ATCC; DMEM培养基、胎牛血清与胰蛋白酶购自美国Thermo Fisher; Lipofectamine2000、Trizol试剂、反转录、荧光定量PCR试剂盒购自美国Invitrogen; 质粒与寡核苷酸由上海吉玛合成; CCK8试剂盒与双荧光素酶检测试剂盒购自上海碧云天; Transwell小室、Matrigel基质胶购自美国BD; 兔抗人基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、GAPDH与二抗购自美国Abcam。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染: SW620细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM并置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱。根据Lipofectamine2000说明书将si-circCLK3、pcDNA-circCLK3、miR-654-5p mimics、anti-miR-654-5p及相应的对照(si-NC、pcDNA、miR-NC、anti-miR-NC)转染入细胞。

1.2.2 qRT-PCR: 总RNA用Trizol试剂提取, 然后反转录合成cDNA。以cDNA为模板进行qRT-PCR。采用2^{-ΔΔCt}法计算相对表达量并以GAPDH或U6为内参。

1.2.3 CCK8: 细胞接种于96孔板培养48 h, 然后与CCK8溶液孵育。酶标仪检测在450 nm处的光密度(OD)值。

1.2.4 克隆形成实验: 细胞接种于6孔板培养14 d。细胞菌落用甲醇固定和结晶紫染色, 然后在显微镜下统计克隆形成数。

1.2.5 划痕实验: 细胞接种于6孔板, 待细胞长满时用20 μL枪头画出一条笔直的道痕, 然后清洗后于显微镜下拍照(0 h)。将培养板放入培养箱内继续培养24 h, 然后用ImageJ软件分析划痕愈合率。

1.2.6 Transwell: 细胞接种于预包被Matrigel基质胶的上室, 下室加入完全培养基。48 h后, 细胞经多聚甲醛固定和结晶紫染色, 在显微镜下统计侵袭细胞数。

1.2.7 双荧光素酶报告实验: 由美国Promega公司构建完成含有circCLK3与miR-654-5p结合位点的野生型载体WT-circCLK3以及含有其突变位点的突变型载体MUT-circCLK3。SW620细胞共转染miR-NC/miR-654-5p mimics和WT-circCLK3/MUT-circCLK3, 于48 h后检测相对荧光素酶活性。

1.2.8 Western blot: 总蛋白用RIPA裂解液提取, 经SDS-PAGE电泳, 然后转移至PVDF膜上。膜用脱脂牛奶封闭, 然后与anti-MMP-2(1:1000)、anti-MMP-9(1:1000)与anti-GAPDH(1:2000)孵育。经二抗(1:3000)孵育后, 用ECL显

示蛋白条带并用Quantity One软件进行灰度分析。

统计学处理 数据用SPSS 21.0软件分析, 以(mean±SD)表示。独立样本t检验及单因素方差分析进行组间比较, 以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 circCLK3和miR-654-5p的表达 分析显示circCLK3在结直肠癌组织中高表达(P<0.001), 而miR-654-5p低表达(P<0.001), 见图1。

2.2 circCLK3敲低影响SW620细胞增殖 结果显示, si-circCLK3可以抑制细胞活力和克隆形成数(P<0.001), 见图2。

2.3 circCLK3敲低影响SW620细胞迁移、侵袭 si-circCLK3可以抑制划痕愈合率(P<0.001)、MMP-2和MMP-9水平(P<0.001)、侵袭细胞数(P=0.002), 见图3。

2.4 circCLK3靶向miR-654-5p 软件分析结果显示circCLK3可以与miR-654-5p互补结合。双荧光素酶分析结果显示miR-654-5p可以抑制WT-circCLK3的荧光素酶活性降低(P<0.001)而不影响MUT-circCLK3的荧光素酶活性。此外, pcDNA-circCLK3可以抑制miR-654-5p的表达(P<0.001), 而si-circCLK3可以促进miR-654-5p的表达(P<0.001), 见图4。

2.5 过表达miR-654-5p影响SW620细胞增殖、迁移和侵袭 miR-654-5p可以抑制细胞活力(P=0.002)、划痕愈合率(P=0.001)、MMP-2和MMP-9水平(P<0.001)、克隆形成数(P=0.002)和侵袭细胞数(P=0.007), 见图5。

2.6 抑制miR-654-5p逆转了circCLK3敲低对SW620细胞进程的影响 si-circCLK3+anti-miR-654-5p可以促进细胞活力(P=0.001)、划痕愈合率(P=0.001)、MMP-2和MMP-9水平(P<0.001)、克隆形成数(P=0.001)、侵袭细胞数(P=0.002), 见图6。

2.7 circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭 circCLK3在结直肠癌细胞中上调表达, miR-654-5p下调表达, miR-654-5p抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, circCLK3通过海绵miR-654-5p降低miR-654-5p的水平促进结直肠癌的增殖、迁移和侵袭, 作用示意图见图7。

3 讨论

先前的研究已经表明circRNA是由3'端与5'端以共价键结合形成的一类闭合环状RNA分子, 并具有结构稳定性与组织特异性等特点。目前研究已证实circRNA参与了结直肠癌细胞增殖和转移的调控^[7,8]。另外, 大量的circRNA可作为结肠癌靶向治疗的相关靶点, 并通过靶向miRNA而正向调控靶基因的表达进而调控结直肠癌的发展^[9,10]。

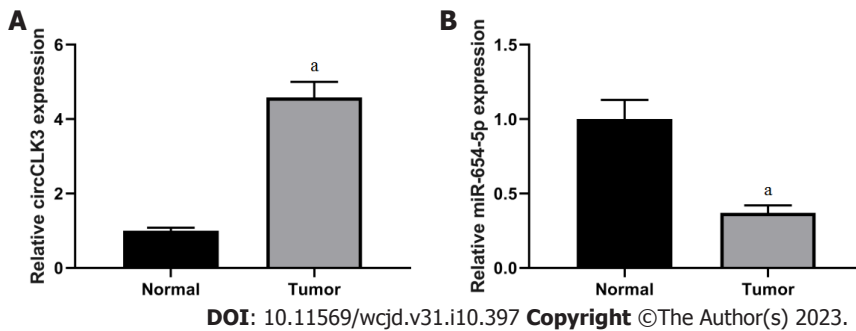


图 1 circCLK3和miR-654-5p在结直肠癌组织中的表达. A: 结直肠癌中circCLK3高表达; B: 结直肠癌中miR-654-5p低表达. ^a $P < 0.05$, 与Normal组(癌旁组织)比较.

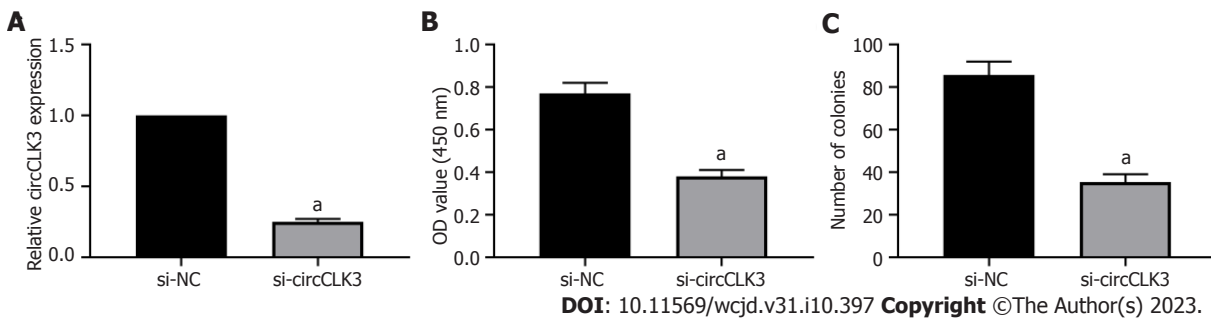


图 2 circCLK3敲低影响SW620细胞增殖. A: 干扰circCLK3转染效率的检测; B: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞活力的影响; C: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞克隆形成数影响. ^a $P < 0.05$, 与si-NC组比较. OD value: 光密度值.

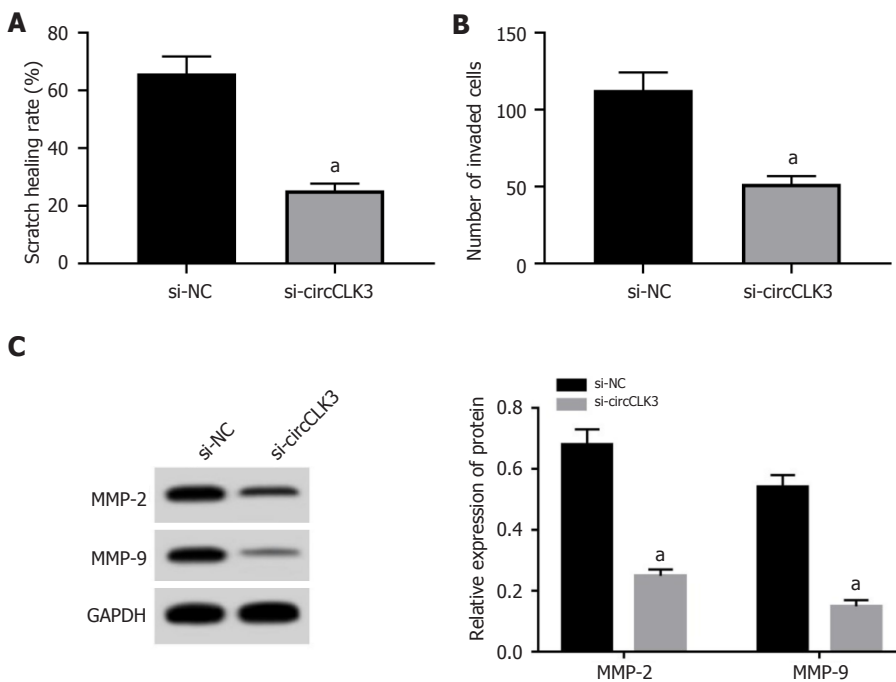
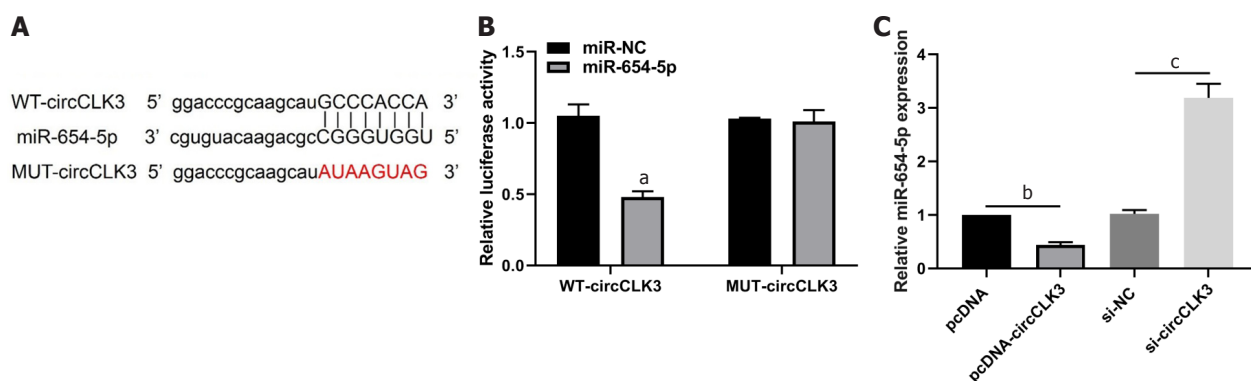


图 3 circCLK3敲低影响SW620细胞迁移、侵袭和相关蛋白表达. A: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞迁移的影响; B: 干扰circCLK3对结直肠癌细胞侵袭的影响; C: 迁移侵袭相关蛋白表达. ^a $P < 0.05$, 与si-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

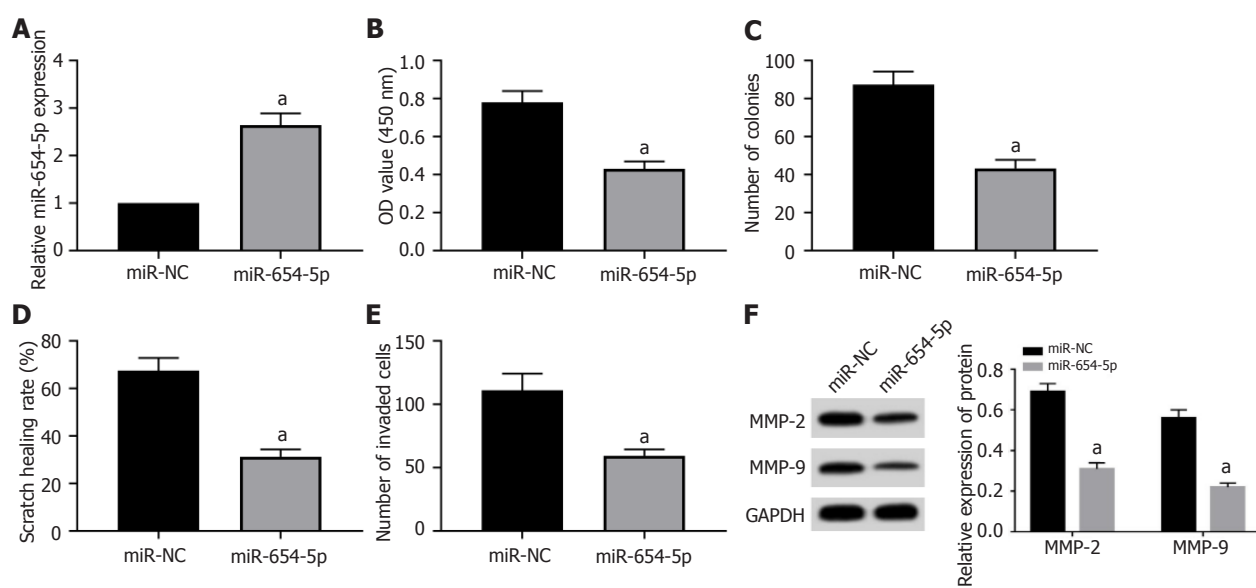
circCLK3在宫颈癌组织中高表达, 下调其表达可抑制宫颈癌细胞的增殖和转移通过靶向miR-320a/FoxM1

途径^[1]. circCLK3通过充当miR-455-5p的海绵分子而下调PARVA, 进而促进舌鳞状细胞癌增殖, 迁移, 和侵袭^[5].



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 circCLK3靶向miR-654-5p. A: circCLK3含有miR-654-5p的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: miR-654-5p的表达被circCLK3调控. ^a $P < 0.05$, 与miR-NC组比较; ^b $P < 0.05$, 与pcDNA组比较; ^c $P < 0.05$, 与si-NC组比较.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 过表达miR-654-5p影响SW620细胞增殖、迁移、侵袭和相关蛋白表达. A: 过表达miR-654-5p转染效率的检测; B: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞活力的影响; C: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞克隆形成数影响; D: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞迁移的影响; E: 过表达miR-654-5p对结直肠癌细胞侵袭的影响; F: 迁移侵袭相关蛋白表达. ^a $P < 0.05$, 与miR-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

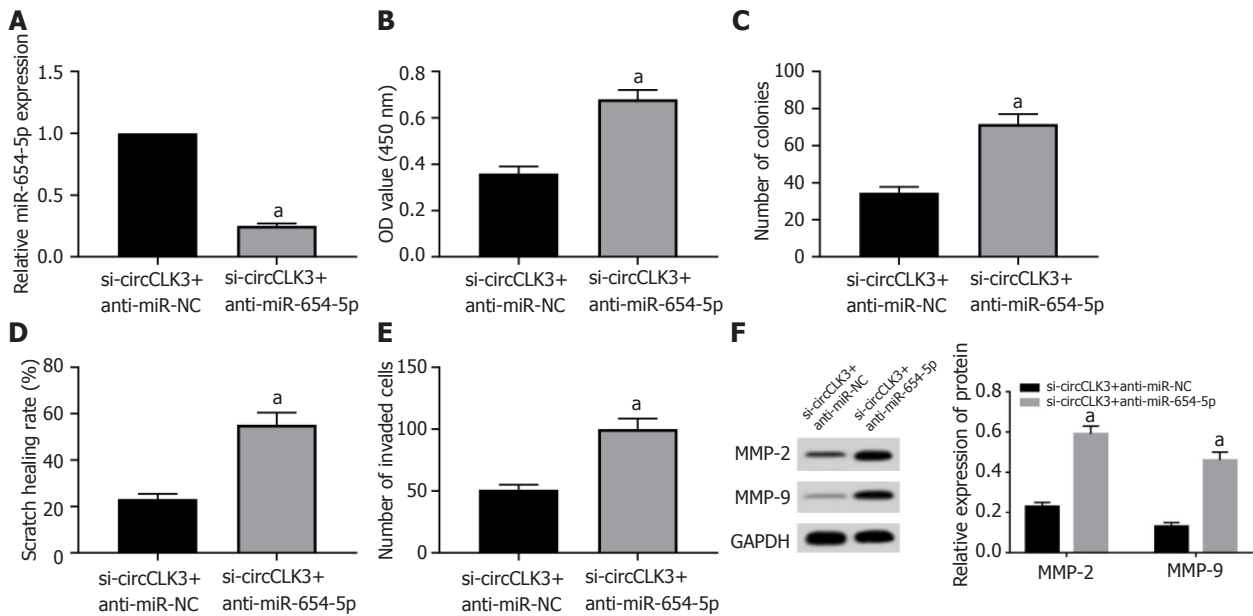
但circCLK3在结直肠癌进程中的作用尚未研究. 本研究发现, circCLK3在结直肠癌组织中高表达, 且其敲低可抑制癌细胞增殖. 这表明circCLK3具有促进结直肠癌细胞增殖的作用. MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白酶, 被发现在结直肠癌中表达上调并促进细胞转移^[12,13]. 本研究发现, circCLK3敲低可抑制细胞迁移及侵袭, 并降低MMP-2和MMP-9表达, 表明circCLK3可以促进结直肠癌细胞迁移及侵袭.

为进一步探究circCLK3在结直肠癌发生发展过程中的作用机制, 本研究证实circCLK3与miR-654-5p存在靶向调控作用, circCLK3可靶向结合miR-654-5p. 既往的报道显示, miR-654-5p在乳腺癌中低表达, 其过表达可降低癌细胞的生长和侵袭能力^[14]. 另外, 上调miR-654-5p可

抑制骨肉瘤细胞的增殖和转移^[15], 并降低卵巢癌细胞的生长能力^[16,17]. 此外, miR-654-5p已经被报道在结肠癌患者中是高表达, 并且它的高表达是结肠癌患者不良的预后标志物^[18]. 这可能是因为肿瘤的发生是一类极其复杂的生物学过程, 一些病例可能是因子的上调, 一些病例可能就是下调. 本研究中发现, miR-654-5p在结直肠癌组织中低表达, 其过表达可抑制结直肠癌细胞增殖和转移. 另外, anti-miR-654-5p可拮抗si-circCLK3对癌细胞增殖和转移的抑制作用, 表明circCLK3靶向miR-654-5p而促进结直肠癌发展.

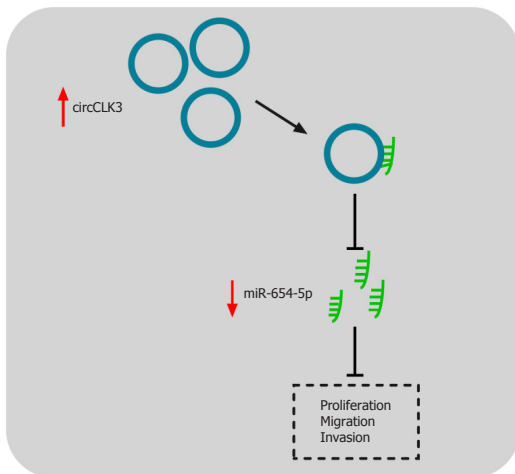
4 结论

综上所述, circCLK3在结直肠癌SW620细胞中上调, miR-



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 抑制miR-654-5p逆转了circCLK3敲低对细胞增殖、迁移、侵袭和相关蛋白表达的影响。A: miR-654-5p在结直肠癌细胞中的表达; B: 结直肠癌细胞的活力; C: 结直肠癌细胞的克隆形成数; D: 结直肠癌细胞的迁移; E: 结直肠癌细胞的侵袭; F: 迁移侵袭相关蛋白表达。* $P<0.05$, 与si-circCLK3+anti-miR-NC组比较。MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.397 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 7 circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭示意图。

654-5p表达下调, 干扰circCLK3可通过靶向miR-654-5p抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。这些结果意味着靶向抑制circCLK3可能是治疗结直肠癌的有效举措, 但这些研究只局限于体外的实验, 关于circCLK3在体内是如何作用于结直肠癌以及相关的作用机制仍有待继续研究。

文章亮点

实验背景

先前的研究证实了环状RNA在包括结直肠癌在内的

多种恶性肿瘤进展中发挥了重要调节因子作用。然而, circCLK3的功能和潜在的调控机制在结直肠癌进展尚不清楚。

实验动机

探索circCLK3是否可以调控结直肠癌的进展, 为临床治疗结直肠癌提供有效靶点。

实验目标

以miR-654-5p为切入点探索circCLK3在结直肠癌中的作用和机制, 这可能是CRC的治疗靶点。

实验方法

qRT-PCR法检测circCLK3、miR-654-5p在结直肠癌组织及癌旁组织的表达; 采用CCK8、克隆形成实验、划痕实验与Transwell实验分析细胞增殖、迁移及侵袭; 采用双荧光素酶报告分析circCLK3与miR-654-5p的靶向关系; 采用Western blot检测基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9蛋白表达。

实验结果

我们实验结果证实了circCLK3在结直肠癌中的作用和潜在的机制。数据展示了circCLK3在结直肠癌组织中高表达, 而miR-654-5p低表达; 功能实验验证 si-circCLK3可以降低细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数; circCLK3可负向调控miR-654-5p的表达; miR-654-5p抑制细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数; 另外, si-circCLK3+anti-miR-654-5p可以促进细胞活力、划痕愈合率、MMP-2和MMP-9蛋白表达、克隆形成数和侵袭细胞数。

实验结论

这次研究揭示了circCLK3在结直肠癌组织和细胞中上调, 干扰circCLK3通过促进miR-654-5p表达来抑制结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭。因此, 我们认为circCLK3/miR-654-5p轴可能对调节结直肠癌进展至关重要, 并且可能是结直肠癌的治疗靶点。

展望前景

本研究了circCLK3/miR-654-5p轴可以调控结直肠癌生物恶性行为, 为临床治疗CRC提供有效靶点。

5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 17-48 [PMID: 36633525 DOI: 10.3322/caac.21763]
- 2 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- 3 Li C, Zhou H. Circular RNA hsa_circRNA_102209 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer through miR-761-mediated Ras and Rab interactor 1 signaling. *Cancer Med* 2020; 9: 6710-6725 [PMID: 32706154 DOI: 10.1002/cam4.3332]
- 4 Deng Q, Wang CJ, Hao R, Yang QY. Circ_0001982 accelerates the progression of colorectal cancer via sponging microRNA-144. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 2458 [PMID: 33829421 DOI: 10.26355/eurrev_202103_25394]
- 5 Yu H, Yu Z, Wang X, Wang D. Circular RNA circCLK3 promotes the progression of tongue squamous cell carcinoma via miR-455-

- 5p/PARVA axis. *Biotechnol Appl Biochem* 2022; 69: 431-441 [PMID: 33655541 DOI: 10.1002/bab.2120]
- 6 Huang F, Wu X, Wei M, Guo H, Li H, Shao Z, Wu Y, Pu J. miR-654-5p Targets HAX-1 to Regulate the Malignancy Behaviors of Colorectal Cancer Cells. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4914707 [PMID: 32104694 DOI: 10.1155/2020/4914707]
- 7 Li Y, Zang H, Zhang X, Huang G. circ_0136666 Facilitates the Progression of Colorectal Cancer via miR-383/CREB1 Axis. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 6795-6806 [PMID: 32821160 DOI: 10.2147/CMAR.S251952]
- 8 Wang X, Chen Y, Liu W, Liu T, Sun D. Hsa_circ_0128846 promotes tumorigenesis of colorectal cancer by sponging hsa-miR-1184 and releasing AJUBA and inactivating Hippo/YAP signalling. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 9908-9924 [PMID: 32681581 DOI: 10.1111/jcmm.15590]
- 9 Li H, Jin X, Liu B, Zhang P, Chen W, Li Q. CircRNA CBL11 suppresses cell proliferation by sponging miR-6778-5p in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 826 [PMID: 31438886 DOI: 10.1186/s12885-019-6017-2]
- 10 Li Z, Yao H, Wang S, Li G, Gu X. CircTADA2A suppresses the progression of colorectal cancer via miR-374a-3p/KLF14 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 160 [PMID: 32799891 DOI: 10.1186/s13046-020-01642-7]
- 11 Hong H, Zhu H, Zhao S, Wang K, Zhang N, Tian Y, Li Y, Wang Y, Lv X, Wei T, Liu Y, Fan S, Liu Y, Li Y, Cai A, Jin S, Qin Q, Li H. The novel circCLK3/miR-320a/FoxM1 axis promotes cervical cancer progression. *Cell Death Dis* 2019; 10: 950 [PMID: 31831728 DOI: 10.1038/s41419-019-2183-z]
- 12 Zhang L, Zhang Y, Zhu H, Sun X, Wang X, Wu P, Xu X. Overexpression of miR-301a-3p promotes colorectal cancer cell proliferation and metastasis by targeting deleted in liver cancer-1 and runt-related transcription factor 3. *J Cell Biochem* 2019; 120: 6078-6089 [PMID: 30362160 DOI: 10.1002/jcb.27894]
- 13 Zhou T, Wu L, Wang Q, Jiang Z, Li Y, Ma N, Chen W, Hou Z, Gan W, Chen S. MicroRNA-128 targeting RPN2 inhibits cell proliferation and migration through the Akt-p53-cyclin pathway in colorectal cancer cells. *Oncol Lett* 2018; 16: 6940-6949 [PMID: 30546426 DOI: 10.3892/ol.2018.9506]
- 14 Tan YY, Xu XY, Wang JF, Zhang CW, Zhang SC. MiR-654-5p attenuates breast cancer progression by targeting EPSTI1. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 522-532 [PMID: 27186421]
- 15 Xu XZ, Song H, Zhao Y, Zhang L. MiR-654-5p regulated cell progression and tumor growth through targeting SIRT6 in osteosarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 3517-3525 [PMID: 32329825 DOI: 10.26355/eurrev_202004_20811]
- 16 Li ZY, Wang XL, Dang Y, Zhu XZ, Zhang YH, Cai BX, Zheng L. Long non-coding RNA UCA1 promotes the progression of paclitaxel resistance in ovarian cancer by regulating the miR-654-5p/SIK2 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 591-603 [PMID: 32016960 DOI: 10.26355/eurrev_202001_20035]
- 17 Majem B, Parrilla A, Jiménez C, Suárez-Cabrera L, Barber M, Marín A, Castellví J, Tamayo G, Moreno-Bueno G, Ponce J, Matias-Guiu X, Alameda F, Romero I, Sánchez JL, Pérez-Benavente A, Moran S, Esteller M, Reventós J, Rigau M, Gil-Moreno A, Segura MF, Santamaría A. MicroRNA-654-5p suppresses ovarian cancer development impacting on MYC, WNT and AKT pathways. *Oncogene* 2019; 38: 6035-6050 [PMID: 31278368 DOI: 10.1038/s41388-019-0860-0]
- 18 Li P, Cai JX, Han F, Wang J, Zhou JJ, Shen KW, Wang LH. Expression and significance of miR-654-5p and miR-376b-3p in patients with colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12: 492-502 [PMID: 32368326 DOI: 10.4251/wjgo.v12.i4.492]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



生物标志物在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展

徐飞麒, 张哲, 胡昂, 黄东胜

徐飞麒, 张哲, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

徐飞麒, 张哲, 黄东胜, 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰微创外科 浙江省杭州市 310014

胡昂, 杭州医学院 浙江省杭州市 310059

徐飞麒, 在读硕士研究生, 主要研究方向为肝胆胰疾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本论文写作由徐飞麒、张哲和胡昂完成; 论文修改由徐飞麒、张哲、胡昂完成; 论文审校由黄东胜完成.

通讯作者: 黄东胜, 教授, 310059, 杭州市拱墅区上塘路158号, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰微创外科. huangdongshengsj@hotmail.com

收稿日期: 2023-03-25

修回日期: 2023-04-24

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-05-28

Circulating biomarkers for diagnosis and management of hepatocellular carcinoma

Fei-Qi Xu, Zhe Zhang, Ang Hu, Dong-Sheng Huang

Fei-Qi Xu, Zhe Zhang, The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Fei-Qi Xu, Zhe Zhang, Dong-Sheng Huang, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Ang Hu, School of Clinical Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Dong-Sheng Huang, Professor, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, No. 158 Shangtang Road, Gongshu District, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. huangdongshengsj@hotmail.com

Received: 2023-03-25

Revised: 2023-04-24

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-05-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer, but the prognosis of HCC patients is poor due to the difficulty of early diagnosis and high recurrence rate. Therefore, it is particularly important to seek effective methods for early diagnosis and early recurrence monitoring after treatment. Circulating biomarkers play an important role in the diagnosis, progression monitoring, and prognosis evaluation of HCC. In recent years, with the discovery of a variety of new biomarkers, the development of biomarkers-related models, and the emergence of liquid biopsy technology, the diagnosis and treatment of HCC have been greatly improved. This article reviews the latest research advances of biomarkers in the diagnosis and treatment of HCC, aiming to provide new ideas for improving the prognosis of HCC patients.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Circulating biomarkers; Diagnosis; Prognosis; Liquid biopsy

Citation: Xu FQ, Zhang Z, Huang DS. Circulating biomarkers for diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(10): 404-411

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/404.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.404>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝恶性肿瘤, 但因其早期诊断的困难、复发率较高等特点, 患者预后仍较差. 因此寻求有效的早期

诊断以及治疗后早期复发监测的方法显得尤为重要. 生物标志物在HCC的诊断、进展监测以及预后评估方面都有非常重要的作用, 近年来随着多种新型生物标志物的发现、血清标志物相关模型的构建以及液体活检技术的出现, HCC的诊疗现状得到了极大改善. 本文就近年来生物标志物在HCC的诊断与治疗中的最新研究进展进行综述, 旨在为改善患者的预后提供新思路.

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

关键词: 肝细胞癌; 生物标志物; 诊断; 预后; 液体活检

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)早期诊断困难, 治疗后复发率高, 患者预后较差. 近年来随着各种新型生物标志物的出现, 基于生物标志物构建的数理统计模型的运用, 以及液体活检技术的发展, HCC患者的诊疗现状得到了极大改善.

文献来源: 徐飞麒, 张哲, 胡昂, 黄东胜. 生物标志物在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 404-411

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/404.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.404>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝恶性肿瘤, 其严重威胁人类的生命和健康, 有文献报道^[1-3], 预计到2030年将会有超过100万人死于HCC. HCC的发病非常隐匿, 早期诊断困难, 超过80%的HCC患者在确诊时就已经处于进展期, 甚至失去手术根治的机会. 早期诊断困难导致患者不能及时得到有效的治疗, 是HCC患者预后较差的主要原因之一^[4,5]. 另外, HCC患者术后5年内的复发率高达70%, 患者在接受根治性治疗后未能对肿瘤进展进行准确监测, 而错过最佳治疗时机, 也是导致HCC患者不良预后的重要原因^[6].

目前多个指南建议对于乙型肝炎病毒感染、肝硬化等HCC发病的高危患者, 采取超声联合甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)的检测进行HCC的早期筛查与诊断, 但其敏感性和特异性并不理想, 且有超过1/3的小肝癌患者存在AFP阴性的情况^[7]. 另外, 近年来非酒精性脂肪性肝硬化相关的HCC患者数量逐年增加, 这一类患者的肝脏脂肪性病变严重, 严重的脂肪性病变大大降低了超声检查对小肝癌诊断的敏感性^[8,9]. 而在HCC患者的治疗后随访过程中, 我们主要采用影像学检查包括超声、增强CT、磁共振等方法联合血清标志物的检测来进行肿瘤治疗后的疗效评价及复发监测, 而这一方法对早期

肿瘤复发的监测敏感性和特异性仍不能令人满意, 且检查繁琐、花费巨大. 因此, 我们亟需找到能提高HCC早期诊断的敏感性及特异性, 以及能在HCC的治疗后随访过程中及时准确地对肿瘤进展进行监测的有效方法, 以便对存在早期复发迹象的患者采取及时有效的治疗干预措施, 从而改善HCC患者的预后.

生物标志物在HCC的诊断、进展监测以及预后评估方面都有非常重要的作用. 近年来, 越来越多的新型生物标志物的出现, 以及一些基于AFP等多个HCC预后相关变量的统计模型的出现, 都极大地改善了HCC的诊疗现状^[10]. 另外, 随着对肝癌细胞研究的深入以及生物学技术的提高, 液体活检技术成为HCC诊断与治疗相关领域的另一个热点. 在此, 本文就近年来生物标志物在HCC的诊断与治疗中的最新研究进展进行综述, 旨在为HCC的早期诊断、治疗后疗效评价、复发监测提供文献及数据支持, 为改善HCC患者的预后提供新思路.

1 血清标志物

1.1 AFP AFP是一种结构与人血清白蛋白类似的生物活性蛋白, 其分子量大约为70 kDa. 1964年Tatarinov首先证实了原发性肝癌患者血清中存在大量AFP, 近几十年来, AFP是最广泛的运用于HCC诊断与预后评估等方面的生物标志物. 但其不管在诊断HCC的敏感性还是特异性方面都不理想. 并且血清AFP值不仅仅只在HCC患者中会升高, 在一些慢性肝病、生殖系统肿瘤患者中同样可能存在AFP的升高, 从而导致AFP诊断HCC的假阳性率上升^[11]. 如果将AFP作为一个独立的筛查指标应用于HCC的诊断显然是不可取的, 但是将AFP与超声检查相结合, 能大大提高对早期HCC的检出率. 近年来一项荟萃分析显示, 超声检查单独用于HCC诊断的敏感性仅为45%, 而将AFP与超声相结合后的敏感性可达到63%^[12]. 此外, AFP在药物疗效预测方面也发挥着重要作用^[13]. 最近一项对565例接受索拉非尼治疗失败的HCC患者的随机对照试验显示, 在AFP水平高的亚组里应用雷莫芦单抗治疗能给患者带来更好的长期预后^[14]. 另外一项来自中国的多中心、大样本的回顾性分析显示, 对于术前AFP>400 ng/mL的HCC患者, 结合其术后AFP水平联合评估可以有效预测肿瘤的复发以及长期预后^[15]. 总之, AFP作为目前在HCC领域运用最广泛的生物标志物, 在HCC的诊断、疗效评估、复发监测等方面都发挥着重要作用. 将AFP与其他检查手段结合, 或者将它与其他指标联合运用于统计模型, 能大大提高AFP在HCC的诊断与治疗方面的价值.

1.2 AFP异质体 AFP异质体是甲胎蛋白异常糖基化的产物. 1970年Purves对HCC患者血清作凝胶电泳时发现

AFP有不同的迁移率, 首先提出了甲胎蛋白异质体这一概念, 随后Taketa等^[16,17]发现原发性肝癌患者血清中AFP与小扁豆素结合后, 电泳分成三带, 并将其依次命名为AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3, AFP-L3被认为是诊断早期HCC可靠的生物标志物. 不同研究报道AFP-L3在诊断早期HCC的敏感性范围在49%-60%之间^[18-20], 最近一项来自美国共纳入534例患者的III期独立队列研究表明, 当AFP-L3的截断值为40%时, 其诊断早期HCC的敏感性为40%, 假阳性率为10%^[21]. 总之, 单独应用AFP-L3对HCC的诊断敏感性仍然较低, 但近几年它被纳入多个模型中与其他生物标志物联合应用, 其联合检测的效能得到较大提升. 另外, 有研究表明术前AFP-L3水平有助于监测肝癌术后早期复发, 且术后AFP-L3水平 $\geq 5\%$ 是影响肝癌患者术后较差预后的独立危险因素[风险比(hazard ratio, HR): 1.63, 95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI): 1.18-2.26, $P=0.003$]^[22].

1.3 异常凝血酶原 异常凝血酶原, 即维生素K缺乏或拮抗诱导的蛋白-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II), 又称脱- γ -羧基凝血酶原(des- γ -carboxy-prothrombin, DCP), 是一种在肝癌细胞中凝血酶原前体羧化不足产生的蛋白质, 由Liebman等^[23]于1984年首次报道. 有研究表明^[24,25], PIVKA-II对HCC的诊断的灵敏度和特异度分别达到了80%和89%. 在一项对131例早期HCC患者的II期研究中, 单独使用PIVKA-II诊断HCC的曲线下面积(area under the receiver operating characteristic, AUROC)为0.72^[20]. 一项国内的多中心、大样本回顾性研究表明, 使用PIVKA-II单独诊断丙型肝炎相关肝癌(HCV-HCC)以及非酒精性脂肪性肝病相关肝癌(NAFLD-HCC)的AUROC均高于单独使用AFP以及AFP-L3(PIVKA-II 0.90 vs AFP 0.80 vs AFP-L3 0.69; PIVKA-II 0.869 vs AFP 0.76 vs AFP-L3 0.689), 另外, 将PIVKA-II、AFP以及AFP-L3三者联合用于诊断可大大提升其诊断效能^[26,27]. 同时有研究指出PIVKA-II在肝癌细胞的增值、血管浸润和转移过程中发挥着作用, 这意味着它是HCC患者预后判断的潜在标志物^[28,29]. 另有研究表明^[30], 术前PIVKA-II阳性是预测HCC切除术后早期复发的独立危险因素(HR: 2.384, 95%CI: 1.735-3.276, $P<0.001$).

1.4 血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)是一类锚定在细胞膜上的癌胚蛋白, Zhou等^[31]和Anatelli等^[32]在2008年首次报道了其在HCC患者中存在特异性高表达. 近年来, GPC3被认为是一种新的HCC血清标志物, 该蛋白通过激活Wnt信号通路促进肝癌细胞的生长^[33,34]. 虽然有不少研究报道了GPC3用于诊断HCC的敏感度和特异度, 但其结果存在

较大差异, 一项荟萃分析显示其诊断HCC的合并敏感度和合并特异度分别为56%和89%^[35]. 另外, 最新的一项荟萃分析表明, 单独使用GPC3诊断HCC的AUROC为0.7793^[36]. 此外, 近期的一项研究发现GPC3是肝癌患者术后复发的独立危险因素, 并将其联合其他影像学指标纳入术后复发监测的预测模型, 该模型展现出了不错的预测效能(AUROC: 0.931)^[37].

1.5 Dickkopf-1 Dickkopf-1(DKK-1)蛋白属于富含半胱氨酸蛋白家族, 于1998年在非洲蟾蜍胚胎细胞中发现^[38]. 尽管该蛋白被认为是Wnt/ β -catenin信号通路的抑制剂, 但其确切的功能尚未完全阐明^[39,40]. 一项荟萃分析显示^[41], DKK-1诊断HCC的合并敏感度和特异度达到了64%和94%. 另外一项共纳入831名肝癌患者的多中心研究发现^[42], DKK-1在诊断AFP阴性肝癌患者方面的AUROC达到了0.841(95%CI: 0.815-0.923), 并且在诊断早期肝癌患者方面也展现出了不错的效能(AUROC: 0.870, 95%CI: 0.829-0.911). 另有学者研究指出将DKK-1、AFP、PIVKA-II三者联合用于诊断肝癌的AUROC可以达到0.952, 诊断效能优于任何单独与组合的模式^[43]. 对于DKK-1在肝癌的复发监测及预后评估方面的研究较少, 有学者报道DKK-1在评价肝癌患者接受经导管动脉化疗栓塞治疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后的疗效中具有一定的预测价值^[44].

2 血清标志物相关模型

AFP作为HCC诊断及肿瘤进展、疗效监测的基础标志物已经是无可争议的, 近年来研究者们以AFP为基础, 将它与多种新型标志物结合纳入统计模型, 可大大提高其敏感度和特异度.

2.1 GALAD模型 GALAD模型是基于性别、年龄、AFP-L3、AFP、DCP这五个变量所构建的统计模型, 用于HCC的早期诊断, 由Johnson等^[45]于2014年首次提出. 该模型在诊断早期HCC的敏感性和特异性分别达到了85.6%和93.3%, AUROC为0.9662, 特别有助于AFP阴性HCC的早期诊断^[45,46]. GALAD模型的计算形式为: $Z = -10.08 + 0.09 \times \text{年龄(岁)} + 1.67 \times \text{性别} + 2.34 \times \log[\text{AFP}(\text{ng/mL})] + 0.04 \times \text{AFP-L3}(\text{ng/mL}) + 1.33 \times \log[\text{DCP}(\text{ng/mL})]$, 其中男性赋值为1, 女性赋值为0. 该模型的效能在一项由梅奥诊所牵头的北美国际队列(一共291名参与者)中得到了独立验证^[46-49]. 然而, 该模型暂缺乏更多大型的前瞻性队列研究来进行检验证明, 目前, 亚洲和中东地区正在进行相关大型前瞻性的队列研究^[50].

2.2 ASAP模型 争对中国乙型肝炎病毒感染相关HCC为主的特点, 2019年在一项国内多中心的前瞻性研究中基于性别、年龄、AFP、DCP四个变量构

建了ASAP模型, 用于HCC的早期诊断^[51]. ASAP模型的计算形式为: $[p/(1-p)] = -7.57711770 + 0.04666357 \times \text{年龄(岁)} - 0.57611693 \times \text{性别} + 0.42243533 \times \ln[\text{AFP}(\text{ng/mL})] + 1.10518910 \times \ln[\text{DCP}(\text{ng/mL})]$, 其中男性赋值为0, 女性赋值为1. 该模型较GALAD模型少了一个变量AFP-L3, 这大大降低了检测成本, 并且针对中国人群, 其用于诊断HCC的效能优于GALAD模型(AUROC: 0.935 vs 0.921, $P < 0.006$)^[51]. 另外, 最近的研究显示, ASAP用于诊断早期HCV-HCC的效能同样优于GALAD模型(AUROC: 0.917 vs 0.894), 并且在AFP阴性患者亚组中的分析也得到了同样的结论^[52].

2.3 BALAD模型 BALAD模型最初由Toyoda等^[53]于2006年构建, 由胆红素、白蛋白、AFP-L3、AFP、DCP五个变量组成, 现在也称BALAD-2模型, 用于协助评估HCC患者的预后. 该模型的变量由肿瘤负荷(AFP、DCP、AFP-L3)以及肝功能(胆红素、白蛋白)两方面构成, 用于HCC患者预后的评估显然是合理的. 一项来自欧美的多中心研究证明BALAD-2模型可评估不同分级患者的生存率, 另外一项来自日本的纳入24029例HCC患者的全国性调查也发现, BALAD-2模型有助于对肝细胞癌的分期和预后进行评估^[54-56].

2.4 Doylestown算法/Doylestown plus算法 Doylestown算法最初由Wang等^[57]于2016年构建, 该算法模型由log(AFP)、年龄、性别、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶五个指标组成. 随后他们在涉及69例早期HCC(T1或T2期)患者和93例肝硬化对照的II期研究中, 将岩藻糖基化激肽原添加到算法中, 构建Doylestown plus算法, 其诊断早期HCC的AUROC达到了0.97, 分别高于单独使用Doylestown算法和AFP(0.93和0.80)^[58]. 另外在包含29例HCC患者和58例对照组的巢式病例对照研究表明, Doylestown plus算法的敏感性为63.2%^[59]. 目前针对Doylestown plus算法的效能检验有更大的II期队列研究正在进行(NCT03878550)^[60].

3 液体活检

液体活检是指从人体的体液(尤其是血液)中提取具有肿瘤或基因特征信息的微小成分, 主要包括循环游离DNA、循环游离RNA、细胞外囊泡等; 近年来随着对肝癌细胞研究的深入以及生物学技术的提高, 液体活检技术成为HCC诊断与治疗相关领域的另一个热点^[61,62].

3.1 循环游离DNA 循环游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)是细胞通过凋亡、坏死和活性分泌释放到包括血液、尿液和脑脊液在内的体液中的DNA分子^[63], 包括循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、游离线粒体DNA、游离病毒DNA等. 其中, ctDNA主要来源于坏

死的肿瘤细胞, 因此这部分的DNA突变与其来源的肿瘤细胞是相同的, 所以可以通过对其突变基因、甲基化等的检测, 来预测早期肿瘤的发生^[64]. 近年来, ctDNA在HCC的早期诊断以及疗效监测方面的突出表现得到了学者的肯定. 在一项II期病例对照研究中, Chalasani等^[65]构建的一种名为多靶点HCC血液检测(mt-HBT)的算法模型, 将三种甲基化ctDNA标记物、AFP、性别组合纳入模型, 对早期HCC的诊断敏感性为82%, 特异性为87%, AUROC为0.91. Qu等^[66]通过联合检测ctDNA突变(TP53、CTNNB1等)、AFP、PIVKA-II, 对社区中乙肝表面抗原阳性患者进行早期HCC的筛查, 交叉验证显示这个联合检测方法诊断HCC的灵敏度和特异度分别达到了83%和93%. 另外, ctDNA在检测HCC治疗期间或缓解期患者体内残留的癌细胞方面具有一定效能, 从而监测肿瘤早期复发. 一项研究表明^[67], 通过对ctDNA进行相关检测可以在MRI发现复发灶之前预测复发, 其性能似乎优于血清生物标志物AFP、AFP-L3和DCP. 另外一项纳入258例接受肝切除手术的肝癌患者的前瞻性队列研究发现^[68], 术前患者ctDNA中基因突变的总数与肝癌术后的早期复发独立相关($HR = 2.2$, $P < 0.001$), 这表明通过术前对肝癌患者的ctDNA进行相关检测可以预测其术后的早期复发.

除了ctDNA外, 另外一项巢式病例对照研究发现^[69], 游离线粒体DNA含量较低的慢性乙肝患者较含量高的患者发生肝癌的风险更高($OR: 2.21$, $95\%CI: 1.28-3.72$, $P = 0.004$), 这也预示了循环游离线粒体DNA在诊断早期肝癌方面的潜在作用. 此外, 循环游离线粒体DNA还可以用于评价TACE联合中药治疗后的肝癌患者的疗效^[70]. 除此之外, 也有相关研究证实了游离病毒DNA在诊断早期肝癌方面的价值^[71]. 一项观察性研究报道了游离病毒DNA在监测乙肝相关肝癌术后肿瘤残留以及早期复发方面的价值^[72].

3.2 循环游离RNA 循环游离RNA(cell-free RNA, cfRNA)是液体活检另一个获取肿瘤信息的来源, 这是一个非常庞大的家族, 种类繁多, 包括长链非编码RNA(long noncoding RNA, LncRNA)、微小RNAs(microRNAs, miRNAs)、circRNA等. 已有许多研究证实了LncRNA和miRNAs在HCC诊断以及预后判断方面的价值^[73-75]. 有研究表明^[76]LncRNA如LINC00462、HOTAIR和MALAT1, 在肝癌组织中显著上调, 预示其在诊断肝癌方面的潜在作用. 有研究报道^[77], LncRNA在HCC的发生发展过程中起着重要的作用, 在发生转移的HCC患者中LncRNA-ATB上调预示不良的预后; 抑制转移的LncRNA miR503HG上调预示良好的预后. 一项纳入50项研究, 总计3423例肝癌患者和2403例慢性肝病患者的荟萃分析

研究表明^[78], miRNA用于诊断肝癌的AUROC为0.82, 敏感性为75.8%, 特异性为75%。circRNA作为一种共价闭环结构的非编码RNA, 可被分泌到人体循环血液中, 作为疾病诊断的生物标志物^[79]。Zhang等^[80]的研究发现HCC患者血浆中的多种circRNA水平低于肝硬化患者、乙肝患者和健康对照组患者(均 $P<0.001$), 通过ROC分析可以发现其对诊断HCC良好的敏感度和特异度, 并且其在血浆中的水平与TNM分期以及肿瘤大小呈正相关。

3.3 细胞外囊泡 细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)是细胞排出的包含各种生物信息的封闭结构, 可以在人血浆中被检测到, 对细胞外囊泡的分析是液体活检的另一种形式。Sun等^[81]将36例早期HCC患者的血浆与26例肝硬化患者的血浆进行比较, 运用EV芯片对EV进行检测, 以此来诊断HCC的敏感性达到了94.4%, 特异性为88.5%。之后有待更加准确的EV检测芯片的开发以及在更大的队列中对其检测效能进行验证。

4 结论

当前, 由于HCC早期诊断困难以及治疗后较高的复发率, HCC患者的预后仍然较差, 寻求有效的早期诊断以及治疗后早期复发监测的方法显得尤为重要。近年来各种新型生物标志物的出现, 基于各种生物标志物构建的数理统计模型的运用, 以及液体活检技术的出现与推广都大大提高了HCC早期诊断以及复发监测的敏感性与特异性。未来通过对更多新型生物标志物的探索以及更高敏感性与特异度的统计模型的构建, 同时随着二代测序技术的发展, 寻找提高液体活检敏感度的方法并尽可能减少其费用, 以此探索HCC的早期诊断、肿瘤进展、疗效评估、早期复发监测、生存期预测更有效的方法工具, 从而改善HCC患者预后。

5 参考文献

- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1450-1462 [PMID: 30970190 DOI: 10.1056/NEJMra1713263]
- Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 411-428 [PMID: 31028350 DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7]
- Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PK, Ngeow J. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2023; 164: 766-782 [PMID: 36738977 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033]
- 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志* 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
- 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]
- Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J*

- Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]
- Gan W, Huang JL, Zhang MX, Fu YP, Yi Y, Jing CY, Fan J, Zhou J, Qiu SJ. New nomogram predicts the recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with negative preoperative serum AFP subjected to curative resection. *J Surg Oncol* 2018; 117: 1540-1547 [PMID: 29572833 DOI: 10.1002/jso.25046]
- Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, Parikh ND, Browning T, Singal AG. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 169-177 [PMID: 27862091 DOI: 10.1111/apt.13841]
- Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology* 2023; 77: 323-338 [PMID: 35478412 DOI: 10.1002/hep.32542]
- Johnson P, Zhou Q, Dao DY, Lo YMD. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 670-681 [PMID: 35676420 DOI: 10.1038/s41575-022-00620-y]
- Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, Singal AG. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1706-1718.e1 [PMID: 29425931 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.064]
- Yang JD, Dai J, Singal AG, Gopal P, Addissie BD, Nguyen MH, Befeler AS, Reddy KR, Schwartz M, Harnois DM, Yamada H, Gores GJ, Feng Z, Marrero JA, Roberts LR. Improved Performance of Serum Alpha-Fetoprotein for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis in HCV Cirrhosis with Normal Alanine Transaminase. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1085-1092 [PMID: 28258053 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-16-0747]
- Montironi C, Montal R, Llovet JM. New Drugs Effective in the Systemic Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019; 14: 56-61 [PMID: 31508221 DOI: 10.1002/cld.796]
- Kudo M, Okusaka T, Motomura K, Ohno I, Morimoto M, Seo S, Wada Y, Sato S, Yamashita T, Furukawa M, Aramaki T, Nadano S, Ohkawa K, Fujii H, Kudo T, Furuse J, Takai H, Homma G, Yoshikawa R, Zhu AX. Ramucirumab after prior sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: Japanese subgroup analysis of the REACH-2 trial. *J Gastroenterol* 2020; 55: 627-639 [PMID: 32107609 DOI: 10.1007/s00535-020-01668-w]
- Liang L, Wang MD, Zhang YM, Zhang WG, Zhang CW, Lau WY, Shen F, Pawlik TM, Huang DS, Yang T. Association of Postoperative Biomarker Response with Recurrence and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma and High Alpha-Fetoprotein Expressions (>400 ng/ml). *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 103-118 [PMID: 33748017 DOI: 10.2147/jhc.S289840]
- Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, Satomura S, Matsuura S, Kawai T, Hirai H. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 5419-5423 [PMID: 7693340]
- Taketa K, Ichikawa E, Sakuda H, Iwamasa T, Hayakawa M, Taga H, Hirai H. Lectin reactivity of alpha-fetoprotein in a case of renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 1989; 10: 275-280 [PMID: 2479080 DOI: 10.1159/000217625]
- Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 15-19 [PMID: 11694234 DOI: 10.1016/s0009-8981(01)00644-1]
- Sassa T, Kumada T, Nakano S, Uematsu T. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1387-1392 [PMID: 10654799 DOI: 10.1097/00042737-199912000-00008]
- Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts

- LR, Reddy KR, Harnois D, Llovet JM, Normolle D, Dalhgren J, Chia D, Lok AS, Wagner PD, Srivastava S, Schwartz M. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110-118 [PMID: 19362088 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.005]
- 21 Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, Hernaez R, El-Serag HB. The Performance of AFP, AFP-3, DCP as Biomarkers for Detection of Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Phase 3 Biomarker Study in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 415-423.e4 [PMID: 35124267 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.047]
- 22 Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatol Res* 2011; 41: 1036-1045 [PMID: 21883741 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00858.x]
- 23 Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427-1431 [PMID: 6201741 DOI: 10.1056/nejm19840531102204]
- 24 纪文斌, 肖年军, 罗英, 刘哲, 张宁, 孔哲, 卢实春. 甲胎蛋白与异常凝血酶原在鉴别诊断肝细胞癌中的价值. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 145-149 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.03.001]
- 25 Huang S, Jiang F, Wang Y, Yu Y, Ren S, Wang X, Yin P, Lou J. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317705763 [PMID: 28621228 DOI: 10.1177/1010428317705763]
- 26 Guan MC, Ouyang W, Liu SY, Sun LY, Chen WY, Tong XM, Zhu H, Yang T. Alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein alone and in combination for early detection of hepatocellular carcinoma from nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022; 21: 559-568 [PMID: 35643910 DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.05.003]
- 27 Liu S, Sun L, Yao L, Zhu H, Diao Y, Wang M, Xing H, Lau WY, Guan M, Pawlik TM, Shen F, Xu M, Tong X, Yang T. Diagnostic Performance of AFP, AFP-L3, or PIVKA-II for Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Analysis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36079006 DOI: 10.3390/jcm11170575]
- 28 Kiriyaama S, Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Hayami S, Tani M, Yamaue H. Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful predictors of poor survival. *Ann Surg* 2011; 254: 984-991 [PMID: 21606837 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182215016]
- 29 Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin. *Liver Int* 2011; 31: 22-35 [PMID: 20874725 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x]
- 30 Wang MD, Sun LY, Qian GJ, Li C, Gu LH, Yao LQ, Diao YK, Pawlik TM, Lau WY, Huang DS, Shen F, Yang T. Prothrombin induced by vitamin K Absence-II versus alpha-fetoprotein in detection of both resectable hepatocellular carcinoma and early recurrence after curative liver resection: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2022; 105: 106843 [PMID: 35995351 DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106843]
- 31 Zhou F, Shang W, Yu X, Tian J. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. *Med Res Rev* 2018; 38: 741-767 [PMID: 28621802 DOI: 10.1002/med.21455]
- 32 Anatelli F, Chuang ST, Yang XJ, Wang HL. Value of glypican 3 immunostaining in the diagnosis of hepatocellular carcinoma on needle biopsy. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 219-223 [PMID: 18628090 DOI: 10.1309/wmb5px57y4p8qcty]
- 33 Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, Filmus J. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling. *Cancer Res* 2005; 65: 6245-6254 [PMID: 16024626 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-04-4244]
- 34 Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, Filmus J. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 89-97 [PMID: 12851874 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00689-9]
- 35 Liu JW, Zuo XL, Wang S. Diagnosis accuracy of serum Glypican-3 level in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3655-3673 [PMID: 26502856]
- 36 Xu D, Su C, Sun L, Gao Y, Li Y. Performance of Serum Glypican 3 in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A meta-analysis. *Ann Hepatol* 2019; 18: 58-67 [PMID: 31113610 DOI: 10.5604/01.3001.0012.7863]
- 37 Chong H, Gong Y, Zhang Y, Dai Y, Sheng R, Zeng M. Radiomics on Gadoxetate Disodium-enhanced MRI: Non-invasively Identifying Glypican 3-Positive Hepatocellular Carcinoma and Postoperative Recurrence. *Acad Radiol* 2023; 30: 49-63 [PMID: 35562264 DOI: 10.1016/j.acra.2022.04.006]
- 38 Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, Blumenstock C, Niehrs C. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature* 1998; 391: 357-362 [PMID: 9450748 DOI: 10.1038/34848]
- 39 Wang J, Shou J, Chen X. Dickkopf-1, an inhibitor of the Wnt signaling pathway, is induced by p53. *Oncogene* 2000; 19: 1843-1848 [PMID: 10777218 DOI: 10.1038/sj.onc.1203503]
- 40 Fatima S, Lee NP, Luk JM. Dickkopfs and Wnt/β-catenin signalling in liver cancer. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 311-325 [PMID: 21876852 DOI: 10.5306/wjco.v2.i8.311]
- 41 Zhang J, Zhao Y, Yang Q. Sensitivity and specificity of Dickkopf-1 protein in serum for diagnosing hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014; 29: e403-e410 [PMID: 24980448 DOI: 10.5301/ijbm.5000101]
- 42 Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, Wang N, Niu Y, Wu Z, Zhou J, Qiu SJ, Shi YH, Yu B, Tang N, Chu W, Wang M, Wu J, Zhang Z, Yang S, Gu J, Wang H, Qin W. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 817-826 [PMID: 22738799 DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70233-4]
- 43 Kim SU, Park JH, Kim HS, Lee JM, Lee HG, Kim H, Choi SH, Baek S, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Lee JD, Han KH. Serum Dickkopf-1 as a Biomarker for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 2015; 56: 1296-1306 [PMID: 26256972 DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1296]
- 44 Wu X, Yang C, Yu H, Cao F, Shan Y, Zhao W. The predictive values of serum dickkopf-1 and circulating tumor cells in evaluating the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization treatment on hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16579 [PMID: 31348291 DOI: 10.1097/md.00000000000016579]
- 45 Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, Morse J, Hull D, Patman G, Kagebayashi C, Hussain S, Graham J, Reeves H, Satomura S. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 144-153 [PMID: 24220911 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-13-0870]
- 46 Best J, Bechmann LP, Sowa JP, Sydor S, Dechène A, Pflanz K, Bedreli S, Schotten C, Geier A, Berg T, Fischer J, Vogel A, Bantel H, Weinmann A, Schattenberg JM, Huber Y, Wege H, von Felden J, Schulze K, Bettinger D, Thimme R, Sinner F, Schütte K, Weiss KH, Toyoda H, Yasuda S, Kumada T, Berhane S, Wichert M, Heider D, Gerken G, Johnson P, Canbay A. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International

- Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 728-735.e4 [PMID: 31712073 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.012]
- 47 Yang JD, Addissie BD, Mara KC, Harmsen WS, Dai J, Zhang N, Wongjarupong N, Ali HM, Ali HA, Hassan FA, Lavu S, Cvinar JL, Giama NH, Moser CD, Miyabe K, Allotey LK, Algeciras-Schimmich A, Theobald JP, Ward MM, Nguyen MH, Befeler AS, Reddy KR, Schwartz M, Harnois DM, Yamada H, Srivastava S, Rinaudo JA, Gores GJ, Feng Z, Marrero JA, Roberts LR. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 531-538 [PMID: 30464023 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-18-0281]
 - 48 Caviglia GP, Abate ML, Petrini E, Gaia S, Rizzetto M, Smedile A. Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection. *Hepatol Res* 2016; 46: E130-E135 [PMID: 26082262 DOI: 10.1111/hepr.12544]
 - 49 Best J, Bilgi H, Heider D, Schotten C, Manka P, Bedreli S, Gorray M, Ertle J, van Grunsven LA, Dechène A. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1296-1305 [PMID: 27936479 DOI: 10.1055/s-0042-119529]
 - 50 US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05342350>
 - 51 Yang T, Xing H, Wang G, Wang N, Liu M, Yan C, Li H, Wei L, Li S, Fan Z, Shi M, Chen W, Cai S, Pawlik TM, Soh A, Beshiri A, Lau WY, Wu M, Zheng Y, Shen F. A Novel Online Calculator Based on Serum Biomarkers to Detect Hepatocellular Carcinoma among Patients with Hepatitis B. *Clin Chem* 2019; 65: 1543-1553 [PMID: 31672853 DOI: 10.1373/clinchem.2019.308965]
 - 52 Liu SY, Li C, Sun LY, Guan MC, Gu LH, Yin DX, Yao LQ, Liang L, Wang MD, Xing H, Zhu H, Pawlik TM, Lau WY, Shen F, Tong XM, Yang T. ASAP Score versus GALAD Score for detection of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 1018396 [PMID: 36263214 DOI: 10.3389/fonc.2022.1018396]
 - 53 Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Urano F, Kudo M, Matsunaga T. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1528-1536 [PMID: 17162244 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.021]
 - 54 Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dechène A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wörns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 875-886.e6 [PMID: 26775025 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.042]
 - 55 Johnson PJ. The BALAD-2 and GALAD Biomarker Models for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017; 13: 231-233 [PMID: 28546794]
 - 56 Toyoda H, Tada T, Johnson PJ, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Kokudo N, Ku Y, Kubo S, Kumada T, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kudo M; Liver Cancer Study Group of Japan. Validation of serological models for staging and prognostication of HCC in patients from a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1112-1121 [PMID: 28224228 DOI: 10.1007/s00535-017-1321-6]
 - 57 Wang M, Devarajan K, Singal AG, Marrero JA, Dai J, Feng Z, Rinaudo JA, Srivastava S, Evans A, Hann HW, Lai Y, Yang H, Block TM, Mehta A. The Doylestown Algorithm: A Test to Improve the Performance of AFP in the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016; 9: 172-179 [PMID: 26712941 DOI: 10.1158/1940-6207.Capr-15-0186]
 - 58 Wang M, Sanda M, Comunale MA, Herrera H, Swindell C, Kono Y, Singal AG, Marrero J, Block T, Goldman R, Mehta A. Changes in the Glycosylation of Kininogen and the Development of a Kininogen-Based Algorithm for the Early Detection of HCC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 795-803 [PMID: 28223431 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-16-0974]
 - 59 Singal AG, Tayob N, Mehta A, Marrero JA, Jin Q, Lau J, Parikh ND. Doylestown Plus and GALAD Demonstrate High Sensitivity for HCC Detection in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 953-955.e2 [PMID: 33864933 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.018]
 - 60 US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03878550>
 - 61 von Felden J, Garcia-Lezana T, Schulze K, Losic B, Villanueva A. Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2020; 69: 2025-2034 [PMID: 32883873 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320282]
 - 62 Grinspan LT, Villanueva A. Biomarker Development Using Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2022; 42: 188-201 [PMID: 35738257 DOI: 10.1055/s-0042-1748924]
 - 63 Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426-437 [PMID: 21562580 DOI: 10.1038/nrc3066]
 - 64 Ye Q, Ling S, Zheng S, Xu X. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer* 2019; 18: 114 [PMID: 31269959 DOI: 10.1186/s12943-019-1043-x]
 - 65 Chalasani NP, Porter K, Bhattacharya A, Book AJ, Neis BM, Xiong KM, Ramasubramanian TS, Edwards DK 5th, Chen I, Johnson S, Roberts LR, Kisiel JB, Reddy KR, Singal AG, Olson MC, Bruinsma JJ. Validation of a Novel Multitarget Blood Test Shows High Sensitivity to Detect Early Stage Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 173-182.e7 [PMID: 34391922 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.010]
 - 66 Qu C, Wang Y, Wang P, Chen K, Wang M, Zeng H, Lu J, Song Q, Diplas BH, Tan D, Fan C, Guo Q, Zhu Z, Yin H, Jiang L, Chen X, Zhao H, He H, Wang Y, Li G, Bi X, Zhao X, Chen T, Tang H, Lv C, Wang D, Chen W, Zhou J, Zhao H, Cai J, Wang X, Wang S, Yan H, Zeng YX, Cavenee WK, Jiao Y. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 6308-6312 [PMID: 30858324 DOI: 10.1073/pnas.1819799116]
 - 67 Cai Z, Chen G, Zeng Y, Dong X, Li Z, Huang Y, Xin F, Qiu L, Xu H, Zhang W, Su X, Liu X, Liu J. Comprehensive Liquid Profiling of Circulating Tumor DNA and Protein Biomarkers in Long-Term Follow-Up Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5284-5294 [PMID: 31217202 DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-18-3477]
 - 68 Fu Y, Yang Z, Hu Z, Yang Z, Pan Y, Chen J, Wang J, Hu D, Zhou Z, Xu L, Chen M, Zhang Y. Preoperative serum ctDNA predicts early hepatocellular carcinoma recurrence and response to systemic therapies. *Hepatol Int* 2022; 16: 868-878 [PMID: 35674872 DOI: 10.1007/s12072-022-10348-1]
 - 69 Li L, Hann HW, Wan S, Hann RS, Wang C, Lai Y, Ye X, Evans A, Myers RE, Ye Z, Li B, Xing J, Yang H. Cell-free circulating mitochondrial DNA content and risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection. *Sci Rep* 2016; 6: 23992 [PMID: 27063412 DOI: 10.1038/srep23992]
 - 70 Zhou G, Li Y, Li S, Liu H, Xu F, Lai X, Zhang Q, Xu J, Wan S. Circulating Cell-Free mtDNA Content as a Non-invasive Prognostic Biomarker in HCC Patients Receiving TACE and Traditional Chinese Medicine. *Front Genet* 2021; 12: 719451 [PMID: 34603382 DOI: 10.3389/fgene.2021.719451]
 - 71 Chen W, Zhang K, Dong P, Fanning G, Tao C, Zhang H, Guo S, Wang Z, Hong Y, Yang X, Lai S, Ding H, Zhao H, Zeng C,

- Protzer U, Zhang D. Noninvasive chimeric DNA profiling identifies tumor-originated HBV integrants contributing to viral antigen expression in liver cancer. *Hepatol Int* 2020; 14: 326-337 [PMID: 32100258 DOI: 10.1007/s12072-020-10016-2]
- 72 Li CL, Ho MC, Lin YY, Tzeng ST, Chen YJ, Pai HY, Wang YC, Chen CL, Lee YH, Chen DS, Yeh SH, Chen PJ. Cell-Free Virus-Host Chimera DNA From Hepatitis B Virus Integration Sites as a Circulating Biomarker of Hepatocellular Cancer. *Hepatology* 2020; 72: 2063-2076 [PMID: 32171027 DOI: 10.1002/hep.31230]
- 73 Tan C, Cao J, Chen L, Xi X, Wang S, Zhu Y, Yang L, Ma L, Wang D, Yin J, Zhang T, John Lu Z. Noncoding RNAs Serve as Diagnosis and Prognosis Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Chem* 2019; 65: 905-915 [PMID: 30996051 DOI: 10.1373/clinchem.2018.301150]
- 74 Köberle V, Kronenberger B, Pleli T, Trojan J, Imelmann E, Peveling-Oberhag J, Welker MW, Elhendawy M, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Serum microRNA-1 and microRNA-122 are prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3442-3449 [PMID: 23810247 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.002]
- 75 Jin Y, Wong YS, Goh BKP, Chan CY, Cheow PC, Chow PKH, Lim TKH, Goh GBB, Krishnamoorthy TL, Kumar R, Ng TP, Chong SS, Tan HH, Chung AYE, Ooi LLPJ, Chang JPE, Tan CK, Lee CGL. Circulating microRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 10464 [PMID: 31320713 DOI: 10.1038/s41598-019-46872-8]
- 76 Yao Z, Jia C, Tai Y, Liang H, Zhong Z, Xiong Z, Deng M, Zhang Q. Serum exosomal long noncoding RNAs lnc-FAM72D-3 and lnc-EPC1-4 as diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 11843-11863 [PMID: 32554864 DOI: 10.18632/aging.103355]
- 77 Huang Z, Zhou JK, Peng Y, He W, Huang C. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2020; 19: 77 [PMID: 32295598 DOI: 10.1186/s12943-020-01188-4]
- 78 Huang JT, Liu SM, Ma H, Yang Y, Zhang X, Sun H, Zhang X, Xu J, Wang J. Systematic Review and Meta-Analysis: Circulating miRNAs for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Cell Physiol* 2016; 231: 328-335 [PMID: 26291451 DOI: 10.1002/jcp.25135]
- 79 Szabo L, Salzman J. Detecting circular RNAs: bioinformatic and experimental challenges. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 679-692 [PMID: 27739534 DOI: 10.1038/nrg.2016.114]
- 80 Zhang X, Zhou H, Jing W, Luo P, Qiu S, Liu X, Zhu M, Liang C, Yu M, Tu J. The Circular RNA hsa_circ_0001445 Regulates the Proliferation and Migration of Hepatocellular Carcinoma and May Serve as a Diagnostic Biomarker. *Dis Markers* 2018; 2018: 3073467 [PMID: 29785229 DOI: 10.1155/2018/3073467]
- 81 Sun N, Lee YT, Zhang RY, Kao R, Teng PC, Yang Y, Yang P, Wang JJ, Smalley M, Chen PJ, Kim M, Chou SJ, Bao L, Wang J, Zhang X, Qi D, Palomique J, Nissen N, Han SB, Sadeghi S, Finn RS, Saab S, Busuttill RW, Markovic D, Elashoff D, Yu HH, Li H, Heaney AP, Posadas E, You S, Yang JD, Pei R, Agopian VG, Tseng HR, Zhu Y. Purification of HCC-specific extracellular vesicles on nanosubstrates for early HCC detection by digital scoring. *Nat Commun* 2020; 11: 4489 [PMID: 32895384 DOI: 10.1038/s41467-020-18311-0]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

CTA诊断自发性孤立性肠系膜上动脉夹层分型及评估临床症状的价值

丁伟莉, 苏玲

丁伟莉, 苏玲, 义乌市中心医院放射科 浙江省义乌市 322000

丁伟莉, 住院医师, 研究方向为腹部.

作者贡献分布: 丁伟莉负责课题的设计、方案的实施和文章的撰写; 苏玲负责仪器和试剂的供给.

通讯作者: 丁伟莉, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院放射科. dingweili2022@163.com

收稿日期: 2023-04-11

修回日期: 2023-04-20

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-05-28

Value of CT angiography in diagnosis and classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection and evaluation of its clinical symptoms

Wei-Li Ding, Ling Su

Wei-Li Ding, Ling Su, Radiology Department of Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Li Ding, Resident Physician, Radiology Department of Yiwu Central Hospital, No. 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. dingweili2022@163.com

Received: 2023-04-11

Revised: 2023-04-20

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

CT angiography (CTA) is a non-invasive, rapid imaging technology and can accurately examine and evaluate

the degree and range of stenosis of diseased vessels and lumens. CTA has been routinely used for early screening of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection (SISMAD). This study further explored the diagnostic value of CTA in the classification of SISMAD and the evaluation of clinical symptoms.

AIM

To assess the value of CTA in the diagnosis of SISMAD and the evaluation of its clinical symptoms.

METHODS

Ninety-five suspected SISMAD patients in our hospital from October 2019 to January 2022 were selected for CTA examination. Clinical results (digital subtraction angiography or surgical results) were used as the "gold standard" to analyze the value of CTA in diagnosing SISMAD, and to compare the measurement parameters of CTA in SISMAD patients with and without clinical symptoms. The correlation between the measurement parameters of CTA and the clinical symptoms of SISMAD patients was analyzed, and the consistency between the classification of SISMAD by CTA and the clinical results was assessed by kappa test.

RESULTS

The area under the curve (AUC) of CTA for the diagnosis of SISMAD was 0.953 (95% confidence interval [CI]: 0.889-0.986), the diagnostic sensitivity and specificity were 90.63% and 100.00%, respectively, and the Yoden index was 0.906. The interlayer length and the degree of true cavity stenosis were greater and the diameter of true cavity was smaller in patients with clinical symptoms than in those without ($P < 0.05$). The interlayer length and the degree of true cavity stenosis were positively correlated with clinical symptoms, while true cavity diameter was negatively correlated with clinical symptoms ($P < 0.05$).

The consistency between SISMAD classification by CTA and the clinical results was 0.784 (95%CI: 0.577-0.991), and the accuracy was 84.38% ($P < 0.05$).

CONCLUSION

CTA has high accuracy in the diagnosis and classification evaluation of SISMAD, and the interlayer length, diameter of true cavity, and degree of true cavity stenosis as the measured parameters of CTA are helpful to evaluate the clinical symptoms of patients.

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

Key Words: Spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection; CT angiography; Sakamoto typing; Diagnosis

Citation: Ding WL, Su L. Value of CT angiography in diagnosis and classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection and evaluation of its clinical symptoms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(10): 412-417

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/412.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.412>

摘要

背景

CT血管成像(CT angiography, CTA)技术无创、快速,能准确检查、评估病变血管和管腔狭窄程度、范围等,已常规应用于自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection, SISMAD)早期筛查。本研究进一步探究CTA诊断SISMAD分型及评估临床症状的价值。

目的

探究CTA诊断SISMAD分型及评估临床症状的价值。

方法

选取2019-10/2022-01我院95例疑似SISMAD患者,均行CTA检查,以临床结果[数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或手术结果]作为“金标准”,分析CTA诊断SISMAD的价值,比较有临床症状、无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数,分析CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性,采用Kappa检验CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性。

结果

CTA诊断SISMAD的曲线下面积为0.953(95%CI: 0.889-0.986),诊断敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%,约登指数为0.906;有临床症状者CTA测量参数中夹层长度、真腔狭窄程度均大于无临床症状者,真腔直径小于无临床症状者($P < 0.05$);CTA测量参数中夹层长度、真腔狭窄程度与临床症状呈正相关,真腔直径与临床症状呈负相关($P < 0.05$);CTA

诊断SISMAD分型与临床结果的一致性Kappa值为0.784(95%CI: 0.577-0.991),准确度为84.38%($P < 0.05$)。

结论

CTA在SISMAD诊断及分型评估方面均具有较高准确度,且CTA测量参数中夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度有助于评估患者临床症状。

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

关键词: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CT血管成像; Sakamoto分型; 诊断

核心提要: CT血管成像在自发性孤立性肠系膜上动脉夹层的分型诊断中特异度和准确度均较高,具有一定的临床诊断意义。

文献来源: 丁伟莉, 苏玲. CTA诊断自发性孤立性肠系膜上动脉夹层分型及评估临床症状的价值. *世界华人消化杂志* 2023; 31(10): 412-417

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/412.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.412>

0 引言

自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection, SISMAD)是一种临床较少见的急性血管病变,可引起突发的上腹部疼痛、脐周疼痛,若处置不当可进展为急性肠坏死、腹膜炎,严重者可危及患者生命^[1]。临床报道的SISMAD很少,近年来随着影像学检查技术的提高,特别是增强CT, SISMAD的检出率明显提高^[2,3]。影像学检查技术中,数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)被认为是诊断SISMAD的“金标准”,但其属于有创检查,且操作复杂、价格较高,临床应用存在一定局限性^[4]。超声虽为诊断SISMAD的便捷方法,但其误诊、漏诊率较高^[5]。多层螺旋CT操作便捷、无创,是急腹症病因筛查的首选,特别是CT血管成像(CT angiography, CTA)能无创且快速对患者病变血管以及管腔的狭窄程度、范围等进行观察与分析,已逐渐应用于SISMAD早期筛查中^[6,7]。但临床关于CTA诊断SISMAD的研究较少,本研究重点探究CTA诊断SISMAD分型及评估临床症状的价值,旨在为临床诊治SISMAD提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过,选取2019-10/2022-01我院95例疑似SISMAD患者,其中男62例,女33例;年龄38岁-76岁,平均(56.17±8.91);因腹痛等原因就诊者53例,体检者42例。纳入标准: (1)因腹痛、腹部不

适于于我院就诊, 或于我院行健康体检, 超声检查怀疑为SISMAD: 肠系膜上动脉可见系列内膜片和真假两腔, 部分伴有真腔或假腔血栓形成; (2)既往无肠道手术史; (3)入院后2 d内完成CT、CTA检查, 需要行DSA检查者于CTA检查次日完成DSA检查; (4)能配合完成相关检查; (5)患者已签署同意书. 排除标准: (1)神经系统疾病者; (2)伴有主动脉夹层或其他内脏动脉夹层者; (3)医源性或创伤性肠系膜上动脉夹层者; (4)血液系统疾病患者.

1.2 方法 仪器为美国GE optima CT680 Quantum CT机器, 患者平躺, 扫描膈顶至耻骨联合下缘, 扫描参数: 管电流250 mA, 管电压120 kV, 螺距1.0, 准直器宽度5 mm-10 mm, 矩阵512×512, 转速0.5 s/转, 层厚0.5 mm, 重建间隔0.4 mm. 经肘静脉采用高压注射器以4.5 mL/s速度注射70 mL-80 mL对比剂(350 mg/mL碘海醇), 采用20 mL生理盐水冲管, 预设增强扫描智能触发软件, 获取全腹部动脉期CTA图像. 扫描图像上传至后处理工作中, 根据原始图像和重建图像测量参数, 包括入口直径、入口位置、夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度. 参照Sakamoto分型分为I型、II型、III型、IV型^[8].

1.3 观察指标 (1)CTA诊断结果及临床结果(DSA或手术结果); (2)以临床结果作为“金标准”, 分析CTA诊断SISMAD的价值; (3)有临床症状、无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数(入口直径、入口位置、夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度), 临床症状包括腹痛、腹部不适、不全性肠梗阻、急性腹膜炎、血便, 有其中一项或多项临床症状即判定为有临床症状.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验. 计量资料以平均数±标准差描述, 采用 t 检验. CTA诊断SISMAD的价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估. 采用Spearman相关系数模型分析CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性. CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性采用Kappa检验, Kappa值<0.4为弱一致性, $0.4 \leq$ Kappa值<0.7为中度一致性, Kappa值 ≥ 0.7 为高度一致性. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 CTA诊断及临床结果 本研究共纳入95例疑似SISMAD患者, 70例以DSA为金标准, 25例以手术结果为金标准. 其中32例临床结果确诊为SISMAD. CTA检出SISMAD患者29例, 漏诊3例, 检出非SISMAD患者66例, 误诊3例. SISMAD典型病例CTA图像见图1和2.

2.2 CTA诊断SISMAD的价值 绘制CTA诊断SISMAD的ROC曲线, 结果显示, CTA诊断SISMAD的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.953(95%CI: 0.889-0.986), 诊断敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%, 约登指

数为0.906. 见图3.

2.3 有无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数 确诊的32例SISMAD患者中, 有临床症状者22例, 无临床症状者10例; 有临床症状者CTA测量参数入口直径、入口位置与无临床症状者比较, 差异无统计学意义; 有临床症状者夹层长度、真腔狭窄程度均较无临床症状者大, 真腔直径较无临床症状者小($P < 0.05$). 见表1.

2.4 CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性 经Spearman相关性分析显示, CTA测量参数中入口直径、入口位置与SISMAD患者临床症状无明显相关性, 夹层长度、真腔狭窄程度与临床症状呈正相关, 真腔直径与临床症状呈负相关($P < 0.05$). 见表2.

2.5 CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性 确诊的32例SISMAD患者中, Sakamoto分型I型5例, II型6例, III型11例, IV型10例. CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性Kappa值为0.784, 准确度为84.38%($P < 0.05$). 见表3.

2.6 随访情况 22例有临床症状者, 15例经保守治疗(禁食、控制血压、抗凝、肠外营养或溶栓)缓解, 5例接受腔内介入手术, 2例接受外科手术. 10例无临床症状者均定期复查随访, 1例行抗凝、控制血压治疗, 1例接受腔内介入手术.

3 讨论

SISMAD由动脉血液从肠系膜上动脉内膜裂口进入动脉中膜所致, 尽早诊断并准确评估患者病情对临床制定治疗策略具有重要指导意义^[9,10].

CT是临床诊断、评估SISMAD的首选方法, 但常规CT扫描仅能提示SISMAD管腔形态、血管周围情况, 不能进行诊断, 而CTA能清晰显示夹层撕裂内膜片情况、真腔大小, 可为临床诊断及治疗提供准确参考^[11,12]. 相关研究显示, CTA诊断SISMAD的敏感度为96.4%, 特异度为100%^[13]. 本研究通过ROC曲线分析CTA诊断SISMAD的价值, 结果显示其诊断的AUC为0.953, 敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%, 与上述报道相近, 进一步说明CTA能快速、准确诊断SISMAD, 具有较高诊断价值.

本研究发现, CTA图像能清楚显示SISMAD患者病变部狭窄的管腔, 及病变部管壁增厚等征象, 据此推测CTA不仅能诊断SISMAD, 还能判断病变部位、病变范围及病情程度, 从而评估真、假腔大小、通畅情况, 以及肠缺血情况、腹壁血栓情况等, 有助于临床明确患者病情, 制定合理有效的治疗方案. 本研究中, 有临床症状SISMAD患者占68.75%, 无临床症状者占31.25%, 与国内王丽娟等^[14]报道的症状性SISMAD占71.2%、无症状性SISMAD占28.8%相近. 本研究进一步通过对比研究发现, 有临床症状者CTA测量参数中夹层长度、真腔狭窄程度均大于无临床症状者, 真腔直径小于无临床症状

表 1 有无临床症状SISMAD患者的CTA测量参数(mean $\pm$ SD)

临床症状	<i>n</i>	入口直径(mm)	入口位置(mm)	夹层长度(mm)	真腔直径(mm)	真腔狭窄程度(%)
有	22	5.67 $\pm$ 1.54	23.15 $\pm$ 5.78	69.48 $\pm$ 18.37	3.51 $\pm$ 1.13	74.29 $\pm$ 18.67
无	10	4.78 $\pm$ 1.33	26.51 $\pm$ 6.25	37.29 $\pm$ 11.06	4.53 $\pm$ 1.22	49.68 $\pm$ 12.39
<i>t</i>		1.577	1.487	5.109	2.310	3.789
<i>P</i>		0.125	0.148	<0.001	0.028	0.001

SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.

表 2 CTA测量参数与SISMAD患者临床症状的相关性

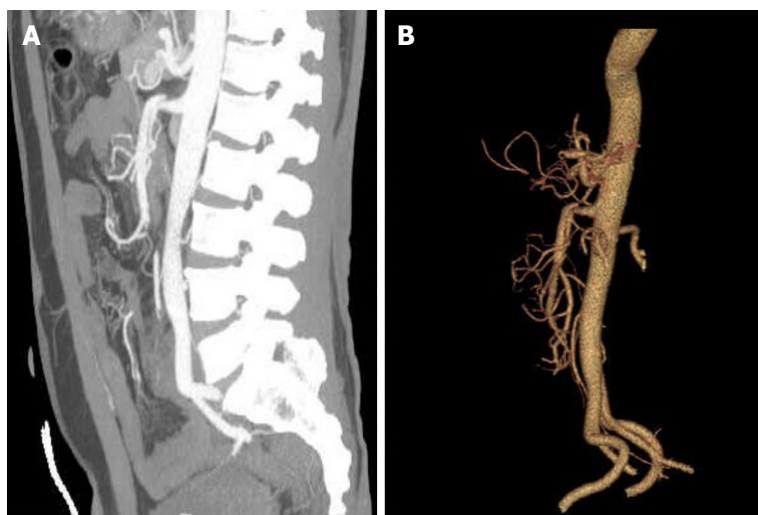
指标		入口直径	入口位置	夹层长度	真腔直径	真腔狭窄程度
SISMAD	<i>r</i>	0.183	-0.179	0.615	-0.339	0.452
	<i>P</i>	0.675	0.724	<0.001	0.016	<0.001

SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.

表 3 CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性

临床结果	CTA诊断				合计	Kappa值	准确度	<i>P</i>	95%CI
	I 型	II 型	III型	IV型					
I 型	4	1	0	0	5	0.784	84.38%	<0.001	0.577-0.991
II 型	1	4	1	0	6				
III型	0	1	10	0	11				
IV型	0	0	1	9	10				
合计	5	6	12	9	32				

SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.412 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 SISMAD患者, 性别男, 年龄55岁, 因急性剧烈腹痛于我院就诊, CTA检查可见肠系膜上动脉血管扩张, 可清晰观察到管壁破口及内膜线。A: CPR处理结果; B: VR处理结果。SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像。

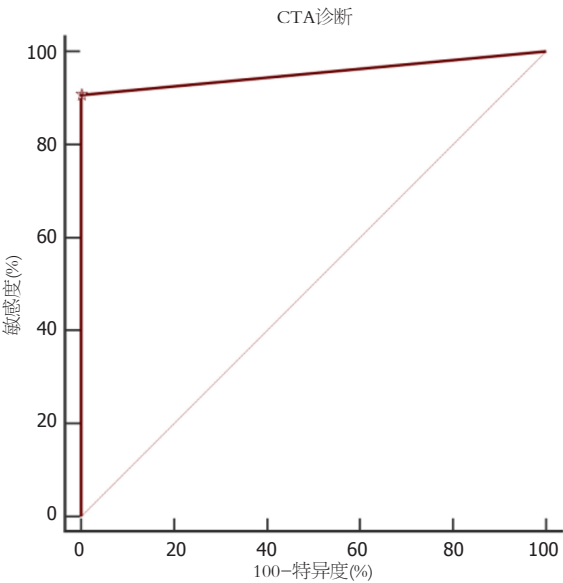
者. 说明夹层长度、真腔狭窄程度增大, 真腔直径减小可能会增加患者存在临床症状的可能性. 夹层长度是反

映肠系膜上动脉夹层范围的参数, 其值越大提示肠系膜上动脉夹层范围越大, 引起的临床症状越明显. 而真腔



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.412 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 SISMAD患者, 性别女, 年龄49岁, 无临床症状, 体检时行腹部CT检查, CT平扫可见肠系膜上动脉增粗, 直径大于伴行静脉, 进一步行CTA检查可观察到真假双腔及撕裂的内膜片. A: CPR处理结果; B: CPR处理结果; C: VR处理结果. SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.412 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 CTA诊断SISMAD的ROC曲线. SISMAD: 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层; CTA: CT血管成像; ROC: 受试者工作特征.

直径、真腔狭窄程度可反映真腔通畅情况, 真腔直径越小、真腔狭窄程度越大提示真腔通畅度越低, 导致肠系膜血供降低, 造成肠缺血甚至坏死, 随着缺血的严重程度增加, 患者腹痛症状越严重^[15,16].

本研究相关性分析发现, 中夹层长度、真腔狭窄程度及真腔直径均与SISMAD临床症状存在密切相关性, 进一步说明通过CTA测量中夹层长度、真腔狭窄程度及真腔直径可反映SISMAD临床症状, 有助于临床评估患者病情. 且CTA测量参数中夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度获取便捷、简单, 具有良好可行性. 但本研究并未明确夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度评估SISMAD临床症状的具体价值, 未来工作中仍需进一步深入探讨. 此外, 本研究还发现, CTA诊断SISMAD分型的准确度为84.38%, 与临床结果具有较高一致性. 黎艳等^[17]研究也指出根据CTA特征可评估SISMAD分型. 支持本研究结果, 说明CTA能准确对SISMAD进行分型, 更有利于临床治疗方案的选择, 根据CTA评估结果选择治

疗方法, 有临床症状者病情得到有效缓解, 同时能作为随访方法. 但本研究关于SISMAD分型采用的是常规的Sakamoto分型方法, 有报道指出^[18]Yoo分型法对SISMAD治疗选择的指导性更强. 因此未来工作中有必要进一步对比分析不同影像学分型方法在指导SISMAD治疗方法选择中的差异, 以更好服务于临床治疗.

4 结论

综上所述, CTA可快速准确诊断SISMAD, 同时能准确进行分型评估, 且CTA测量参数中夹层长度、真腔直径、真腔狭窄程度有助于评估患者临床症状, 指导临床制订处理策略.

文章亮点

实验背景

自发性孤立性肠系膜上动脉夹层(spontaneous isolated

superior mesenteric artery dissection, SISMAD)是一种较为罕见急性血管病变,除了引起患者不良反应外,易转为急性肠坏死、腹膜炎,严重者危及生命。

实验动机

SISMAD虽然发病率不高,但是不容易及时发现,为治疗带来极大麻烦。目前对于SISMAD的诊断以数字减影血管造影为主,但是其操作复杂,且有创,同时价格较高,临床应用存在一定局限性。

实验目标

CT血管成像(CT angiography, CTA)技术充分利用CT的诊断优势,能够清晰显示夹层撕裂内膜片情况、真腔大小。因此本研究应用CTA技术对SISMAD进行诊断分析,为临床诊断提供借鉴意义。

实验方法

通过将CTA技术分析结果与临床金标准结果进行对比,观察相关指标,进行统计学分析,得出CTA在诊断SISMAD中的价值。

实验结果

CTA诊断SISMAD的诊断敏感度、特异度分别为90.63%、100.00%,约登指数为0.906,夹层长度、真腔狭窄程度与临床症状呈正相关,真腔直径与临床症状呈负相关。CTA诊断SISMAD分型与临床结果的一致性Kappa值为0.784,准确度为84.38%。

实验结论

CTA能够通过准确诊断SISMAD的相关特征参数,从而进行准确地分型,为临床无创诊断该疾病提供了依据。

展望前景

本研究证实了CTA在诊断SISMAD中的临床诊断价值,但是基于统计学的分析结果依赖于样本量的大小,因此更大的样本量能够更加验证结论的可靠性。同时高技术是否受不同机型、不同判定人员的影响仍需进一步验证。

5 参考文献

- 1 Choke E, Tay JS. SISMAD: Leave Alone or Stent? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 60: 872 [PMID: 32962918 DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.08.041]
- 2 李洪生,王世知. 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层的临床治疗. 实用临床医药杂志 2020; 24: 39-42 [DOI: 10.7619/jcmp.202016011]
- 3 严肃,单海荣,刘怡文,闫志刚,吉爱兵. MSCT血管造影在自发性

孤立性肠系膜上动脉夹层中的应用价值. 中国临床医学影像杂志 2018; 29: 341-344

- 4 Lei Y, Liu J, Lin Y, Li H, Song W, Li Z, Huang W, Chen S. Clinical characteristics and misdiagnosis of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22: 239 [PMID: 35610570 DOI: 10.1186/s12872-022-02676-9]
- 5 Bao S, Wang T, Jin X, Zhang S, Qi H, Dong D, Mou X, Zhang X, Li C. Diagnostic value of color Doppler sonography for spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3489-3494 [PMID: 30988728 DOI: 10.3892/etm.2019.7399]
- 6 Ogawa Y, Watkins AC, Lee A, Iwakoshi S, Dua A, Pedroza AJ, Dake MD, Lee JT. Acute Type A Dissection Causing Impending Rupture of Abdominal Aortic Aneurysm Previously Treated with EVAR. *Ann Vasc Surg* 2020; 65: 289.e7-289.e11 [PMID: 31863952 DOI: 10.1016/j.avsg.2019.11.047]
- 7 张辉,于天池,汪弢,乔彤. 50例孤立性肠系膜上动脉夹层患者CTA特征及治疗效果分析. 山东医药 2019; 59: 61-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.23.014]
- 8 凌建民. 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层的临床特点及腔内治疗经验. 山东大学 2018
- 9 Yan W, Huang R, Shi Q, Shan H, Zhu Y, Cheng G, Quan X. Multidetector computed tomography in the diagnosis of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection: changes in diameter on nonenhanced scan and stent treatment follow-up. *J Int Med Res* 2019; 47: 6139-6148 [PMID: 31345078 DOI: 10.1177/0300060519860328]
- 10 Tan Z, Jin Q, Fan W, Han P, Li X. Clinical implications of perivascular fat stranding surrounding spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection on computed tomography. *Exp Ther Med* 2021; 21: 34 [PMID: 33262820 DOI: 10.3892/etm.2020.9466]
- 11 李松,王琨,袁辉. 症状性孤立性肠系膜上动脉夹层的CT血管成像及影像表现. 现代医用影像学 2021; 30: 1833-1837 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7035.2021.10.011]
- 12 祁冬,乔晓春,姚木子,沈艳,胡淑敏,施彪. CTA与DSA在自发性孤立性肠系膜上动脉夹层中诊断中的价值对比. CT理论与应用研究 2020; 29: 606-613 [DOI: 10.15953/j.1004-4140.2020.29.05.12]
- 13 陈望,马竹青. MSCT血管成像在孤立性肠系膜上动脉夹层诊断中的价值. 河南医学研究 2020; 29: 3673-3676 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.20.007]
- 14 王丽娟,刘慧,徐燕,杜志琴,周忠春,孙桂芳,赵锐,徐艺铭. 自发性孤立性肠系膜上动脉夹层多层螺旋CT征象与临床特点相关性研究. 实用放射学杂志 2019; 35: 1944-1947 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.12.014]
- 15 Ghodasara N, Liddell R, Fishman EK, Johnson PT. High-Value Multidetector CT Angiography of the Superior Mesenteric Artery: What Emergency Medicine Physicians and Interventional Radiologists Need to Know. *Radiographics* 2019; 39: 559-577 [PMID: 30844348 DOI: 10.1148/rg.2019180131]
- 16 Acosta S, Gonçalves FB. Management of Spontaneous Isolated Mesenteric Artery Dissection: A Systematic Review. *Scand J Surg* 2021; 110: 130-138 [PMID: 33724090 DOI: 10.1177/14574969211000546]
- 17 黎艳,李玉民,刘向华,黄志明. MSCT在自发性孤立性肠系膜上动脉夹层诊断中的应用. 国际医学放射学杂志 2021; 44: 471-475 [DOI: 10.19300/j.2021.118363]
- 18 Yoo J, Lee JB, Park HJ, Lee ES, Park SB, Kim YS, Choi BI. Classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection: correlation with multi-detector CT features and clinical presentation. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 3157-3165 [PMID: 29550960 DOI: 10.1007/s00261-018-1556-6]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞临床观察

羊瑛, 冯定祥, 王莹

羊瑛, 冯定祥, 王莹, 浙江省磐安县人民医院麻醉科 浙江省金华市 322300

羊瑛, 本科, 副主任医师, 研究方向为临床麻醉.

作者贡献分布: 羊瑛负责立题和写文章; 冯定祥负责搜集资料; 王莹负责部分修改.

通讯作者: 羊瑛, 本科, 副主任医师, 322300, 浙江省磐安县安文镇螺山路1号, 浙江省磐安县人民医院麻醉科. caodonghang2022@163.com

收稿日期: 2023-03-09

修回日期: 2023-04-20

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-05-28

Application of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block during radical colorectal cancer surgery under general anesthesia

Ying Yang, Ding-Xiang Feng, Ying Wang

Ying Yang, Ding-Xiang Feng, Ying Wang, Anesthesiology Department, Panan County People's Hospital, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ying Yang, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Anesthesia Department, Panan County People's Hospital, No. 1 Luoshan Road, Anwen Town, Pan'an County, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China. caodonghang2022@163.com

Received: 2023-03-09

Revised: 2023-04-20

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

Radical surgery is the main treatment for colorectal cancer,

and effective anaesthesia is required in the perioperative period to ensure a smooth operation. Dexmedetomidine is a commonly used anaesthetic drug, but the optimal dose for general anaesthesia in radical colorectal cancer surgery is still unknown.

AIM

To investigate the application of different doses of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block in radical colorectal cancer surgery under general anesthesia.

METHODS

Two hundred patients proposed for radical colorectal cancer surgery under general anesthesia at our hospital from October 2017 to September 2022 were selected and divided into three groups (A, B, and C) using the random number table method. Sixty-seven patients in group A were given 0.5 µg/kg dexmedetomidine, 67 patients in group B were given 0.25 µg/kg dexmedetomidine, and 66 patients in group C were given an equal dose of saline. The vital signs [heart rate (HR), oxygen saturation (SaO₂), and mean arterial pressure (MAP)] before induction of anesthesia (T₀), after dexmedetomidine injection (T₁), 1 h after the start of surgery (T₂), and immediately after the end of surgery (T₃), the visual analog scale (VAS) scores at 6 h, 12 h, and 24 h after surgery, the number of analgesic pump compressions at 24 h after surgery, the number of times of remedial analgesia, the levels of immune cytokines [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-2 (IL-2), and interleukin-10 (IL-10)], serum neurotransmitter [serum S100B protein (S100B), serum neuron-specific enolase (NSE), and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF)] before surgery and 12 h and 24 h after surgery, and adverse effects were recorded.

RESULTS

There was no statistically significant difference in SaO₂

among the three groups from T0 to T3 ($P > 0.05$), and HR and MAP at T1 and T2 were lower in group A than in groups B and C, and in group B than in group C ($P < 0.05$). VAS scores in group A were lower than those in groups B and C at 6 h, 12 h, and 24 h postoperatively, and the number of analgesic pump compressions and times of remedial analgesia at 24 h postoperatively were less in group A than in groups B and C ($P < 0.05$), and in group B than in group C ($P < 0.05$). Serum TNF- α and IL-10 at 12 h and 24 h postoperatively were lower in group A than in groups B and C, and IL-2 was higher than in groups B and C; these indexes in group B were superior to those in group C ($P < 0.05$). Serum S100B and NSE at 12 h postoperatively were lower in group A than in groups B and C, and BDNF was higher than in groups B and C; these indexes in group B were superior to those in group C ($P < 0.05$). The differences in the incidence of adverse reactions were not statistically significant among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Compared with 0.25 $\mu\text{g/kg}$ dexmedetomidine, 0.5 $\mu\text{g/kg}$ dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascial block for radical colorectal cancer surgery under general anesthesia can more effectively maintain the stability of patients' vital signs, with less impact on patients' immune function and neurological function, and better postoperative analgesia without increasing the risk of adverse effects.

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

Key Words: Dexmedetomidine; Ultrasound guidance; Transverse abdominal fascial block; Radical colorectal cancer surgery; Neurotransmitters

Citation: Yang Y, Feng DX, Wang Y. Application of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block during radical colorectal cancer surgery under general anesthesia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(10): 418-425

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/418.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.418>

摘要

背景

结直肠癌根治术是结直肠癌主要治疗手段, 围术期需给予有效的麻醉方案, 保障手术顺利进行。右美托咪定是常用麻醉药物, 但其在全麻结直肠癌根治术中的最佳剂量尚不明确。

目的

探讨不同剂量右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术的应用效果。

方法

选取2017-10/2022-09我院200例拟行全麻结直肠癌

根治术患者, 随机数字表法分为3组。3组均采取超声引导下横筋膜阻滞, A组67例给予0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定, B组67例给予0.25 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定, C组66例给予等剂量生理盐水。统计比较3组麻醉诱导前(T0)、右美托咪定注射后(T1)、手术开始1小时(T2)、手术结束即刻(T3)生命体征[心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SaO_2)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)], 术后6 h、12 h、24 h视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数, 术前、术后12 h、24 h免疫细胞因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)]、血清神经递质[血清S100B蛋白(serum S100B protein, S100B)、血清神经元特异性烯醇化酶(serum neuron-specific enolase, NSE)、血清脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)]水平及不良反应。

结果

(1)T0-T3时3组 SaO_2 比较差异无统计学意义, T1、T2时A组HR、MAP低于B组、C组, 且B组小于C组($P < 0.05$); (2)A组术后6 h、12 h、24 h VAS评分低于B组、C组, 术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数少于B组、C组, 且B组优于C组($P < 0.05$); (3)术后12 h、24 h A组血清TNF- α 、IL-10低于B组、C组, IL-2高于B组、C组, 且B组优于C组($P < 0.05$); (4)术后12 h A组血清S100B、NSE低于B组、C组, BDNF高于B组、C组, 且B组优于C组($P < 0.05$); (5)3组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

结论

相比0.25 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定, 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中可更有效维持患者生命体征稳定, 对患者免疫功能、神经功能影响较小, 术后镇痛效果更好, 且不会增加不良反应发生风险。

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

关键词: 右美托咪定; 超声引导; 腹横筋膜阻滞; 结直肠癌根治术; 神经递质

核心提要: 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中对患者免疫功能、神经功能影响较小, 可维持患者生命体征稳定, 且术后镇痛效果更好, 安全性高。

文献来源: 羊瑛, 冯定祥, 王莹. 结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞临床观察. *世界华人消化杂志* 2023; 31(10): 418-425

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/418.htm>

0 引言

结直肠癌是临床常见恶性肿瘤, 结直肠癌根治术是其主要治疗手段^[1,2]。研究显示, 外科手术造成的创伤易引发机体应激反应, 造成神经内分泌、交感神经系统紊乱, 影响机体免疫反应及病情恢复^[3,4]。另有研究指出, 围术期有效的麻醉方案可在一定程度减轻手术应激损伤^[5,6]。因而探讨全麻结直肠癌根治术中麻醉方案具有重要意义。腹横筋膜阻滞是一种新型区域阻滞方法, 通过将局部麻醉药物注射入腹横肌平面, 阻滞腹壁感觉神经信号传导, 有效发挥镇痛效果^[7,8]。右美托咪定具有镇痛镇静作用, 还可在一定程度减轻机体应激反应^[9,10]。但目前其在全麻结直肠癌根治术中的最佳剂量尚不明确, 且针对右美托咪定联合腹横筋膜阻滞对患者免疫细胞因子、血清神经递质影响的研究较少。基于此, 本研究采取对照实验原则, 旨在探讨不同剂量右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞的应用效果。报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 本研究经我院伦理委员会审核批准, 审批号为: 2017-18; 选取2017-10/2022-09我院200例拟行全麻结直肠癌根治术患者, 随机数字表法分为3组。纳入标准: 符合结直肠癌诊断标准^[11]; 均经内镜检查、影像学检查等确诊为结直肠癌; 年龄>18岁; 符合结直肠癌根治术手术指征; 均自愿接受结直肠癌根治术手术; 无明显麻醉禁忌; 患者及家属均签署知情同意书; 排除标准: 精神病史; 凝血功能障碍; 免疫系统疾病; 对本研究药物过敏; 严重肝、肾、心功能不全; 镇痛、镇静药物长期使用史; 合并其它恶性肿瘤。

1.1.2 一般资料: 两组性别、年龄、术前病理分期、美国麻醉师协会(ASA)分级、疾病类型等一般资料比较, 差异无统计学意义($P<0.05$)。见表1。

1.2 方法 3组均接受全麻结直肠癌根治术, 术前禁食8 h、禁饮6 h。入室后开放上肢静脉通路, 静脉注射500 mL乳酸林格氏液, 密切监测患者心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SaO₂)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)等生命体征。A组、B组于麻醉诱导前15 min静脉泵注右美托咪定0.5 μg/kg, 麻醉诱导后A组右美托咪定泵注剂量维持在0.5 μg/kg/h, B组泵注剂量调整为0.25 μg/kg/h, C组泵注A组等剂量生理盐水。3组均于关腹即刻停止泵注药物。麻醉诱导时依次给予丙泊酚1.5 mg/kg-2.5 mg/kg、顺式阿曲库胺0.2 mg/kg-0.3 mg/kg、舒芬太尼0.3 μg/kg-0.5 μg/kg, 麻醉诱导后患者取仰卧位, 于

髂嵴上方与肋弓下缘之间, 将背阔肌前缘、腹外斜肌后缘、髂嵴形成的三角区作为穿刺区, 常规消毒, 采用超声诊断仪(深圳迈瑞, 型号UMT-400)明确穿刺部位, 将穿刺针刺入腹横筋膜上, 在回抽无血无气时, 注入生理盐水(2 mL), 若生理盐水在筋膜层扩散, 表明穿刺部位正确, 再注入0.25%罗哌卡因20 mL, 以相同方式注入腹部对侧, 超声显示腹横筋膜无回声梭形信号, 即表明阻滞成功。术毕, 采用静脉自控镇痛, 待患者生命体征稳定后可送至病房。

1.3 观察指标

1.3.1 组生命体征: 于麻醉诱导前(T0)、右美托咪定注射后(T1)、手术开始1h(T2)、手术结束即刻(T3), 测定3组HR、SaO₂、MAP。

1.3.2 镇痛效果: 于术后6 h、12 h、24 h采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分评估3组疼痛程度, 总分0 min-10 min, 得分与疼痛程度呈正相关。比较3组术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数。

1.3.3 免疫细胞因子、血清神经递质: 于术前、术后12 h、24 h抽取3组晨空腹静脉血5 mL, 常规分离取血清, 以酶联免疫吸附法测定血清S100B蛋白(serum s100b protein, S100B)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、血清脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、白介素-10(interleukin-10, IL-10), 以双抗体夹心化学发光法测定血清神经元特异性烯醇化酶(serum neuron-specific enolase, NSE)。S100B、BDNF检测试剂盒分别由深圳市科润达生物工程有限公司、上海通蔚实业有限公司提供, TNF-α、NSE检测试剂盒分别由上海拜力生物科技有限公司、上海晶抗生物工程有限公司提供, IL-2、IL-10检测试剂盒均由上海嵘崑达实业有限公司提供。

1.3.4 不良反应: 记录三组呛咳、心动过缓、躁动、寒战、恶心呕吐等不良反应发生情况。

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 用EXCEL软件建立数据库, 常规进行逻辑检错, 计量资料满足正态性和方差齐性用(mean±SD)表示, 采用 t 检验比较两组间差异, 采用单因素方差分析比较多组间差异, 进一步多重比较采用SNK- q 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组生命体征 T0-T3时3组SaO₂比较差异无统计学意义; T0、T3时3组HR、MAP比较差异无统计学意义, T1、T2时A组HR、MAP低于B组、C组, 且B组小于C组($P<0.05$)。见表2。

表 1 3组一般资料比较

项目	A组(n = 67)	B组(n = 67)	C组(n = 66)	t/χ^2	P
性别(男/女)	38/29	40/27	37/29	0.206	0.902
年龄(岁)	37-76(62.52 ± 5.36)	40-75(63.17 ± 5.68)	38-72(61.89 ± 5.02)	0.948	0.389
术前病理分期				1.102	0.894
I 期	15(22.39)	13(19.40)	13(19.70)		
II 期	34(50.75)	32(47.76)	30(45.45)		
III期	18(26.87)	22(32.84)	23(34.85)		
ASA分级				0.570	0.966
I 级	12(17.91)	10(14.93)	10(15.15)		
II 级	34(50.75)	33(49.25)	35(53.03)		
III级	21(31.34)	24(35.82)	21(31.82)		
疾病类型				0.765	0.943
乙状结肠癌	24(35.82)	22(32.84)	25(37.88)		
横结肠癌	20(29.85)	19(28.36)	20(30.30)		
直肠癌	23(34.33)	26(38.81)	21(31.82)		

表 2 对比3组生命体征(mean ± SD)

项目	组别	T0	T1	T2	T3
HR(次/min)	A组/67例	67.81 ± 5.56	69.03 ± 4.89	68.33 ± 4.89	71.92 ± 5.01
	B组/67例	68.84 ± 4.87	80.25 ± 4.06	79.78 ± 3.91	72.24 ± 4.88
	C组/66例	69.00 ± 4.11	90.67 ± 5.67	88.88 ± 5.43	72.86 ± 5.12
	F	1.166	322.688	308.610	0.606
	P	0.314	<0.001	<0.001	0.547
MAP(mmHg)	A组/67例	82.57 ± 4.59	84.91 ± 4.37	83.62 ± 4.66	82.28 ± 4.89
	B组/67例	81.99 ± 5.18	90.44 ± 5.59	88.55 ± 3.98	81.56 ± 5.24
	C组/66例	83.33 ± 4.11	100.08 ± 6.16	98.44 ± 5.03	82.66 ± 4.17
	F	1.388	133.209	180.701	0.906
	P	0.252	<0.001	<0.001	0.406
SaO ₂ (%)	A组/67例	97.54 ± 4.31	96.64 ± 4.65	95.88 ± 4.87	96.31 ± 4.55
	B组/67例	96.88 ± 5.22	97.01 ± 4.01	96.48 ± 4.03	95.99 ± 5.01
	C组/66例	97.56 ± 4.36	95.88 ± 5.03	97.11 ± 3.76	96.58 ± 4.95
	F	0.463	1.051	1.393	0.248
	P	0.630	0.352	0.251	0.781

HR: 心率; MAP: 平均动脉压; SaO₂: 血氧饱和度.

2.2 3组镇痛效果 A组术后6 h、12 h、24 h VAS评分低于B组、C组, 术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数少于B组、C组, 且B组优于C组($P<0.05$). 见表3.

2.3 3组免疫细胞因子 术前3组免疫细胞因子比较差异无统计学意义; 术后12 h、24 h A组血清TNF- α 、IL-10低于B组、C组, IL-2高于B组、C组, 且B组优于C组($P<0.05$). 见表4.

2.4 3组血清神经递质 术前、术后24 h 3组血清神经递质比较差异无统计学意义; 术后12 h A组血清S100B、NSE低于B组、C组, BDNF高于B组、C组, 且B组优于C组($P<0.05$). 见表5.

2.5 3组不良反应 3组不良反应发生率比较差异无统计学意义. 见表6.

3 讨论

麻醉期间循环系统血流动力学不稳定, 可导致血压、心率等急剧升高, 引发机体缺血缺氧, 增加机体应激反应, 影响术后恢复^[12]. 因此, 维持麻醉期间患者生命体征稳定是临床关注重点. 右美托咪定是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂, 可通过作用于外周神经系统、中枢神经系统的 α_2 受体发挥镇痛、镇静效果, 减轻机体应激反应, 目前已被广泛应用于麻醉手术过程中. 但研究

表 3 对比3组镇痛效果(mean ± SD)

组别	VAS评分(分)			术后24 h镇痛泵按压次数(次)	补救性镇痛次数(次)
	术后6 h	12 h	24 h		
A组/67例	3.02 ± 0.46	2.11 ± 0.33	1.65 ± 0.31	3.20 ± 0.33	2.60 ± 0.29
B组/67例	3.48 ± 0.55	2.87 ± 0.39	1.93 ± 0.35	3.89 ± 0.41	3.01 ± 0.34
C组/66例	4.26 ± 0.59	3.39 ± 0.46	2.24 ± 0.38	4.55 ± 0.55	3.26 ± 0.43
<i>F</i>	90.907	175.404	47.902	157.344	57.797
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

VAS: 视觉模拟量表评分.

表 4 对比3组免疫细胞因子(mean ± SD)

组别	TNF-α(ng/L)			IL-2(pg/mL)			IL-10(pg/mL)		
	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h
A组/67例	20.22 ± 3.88	23.38 ± 4.12	20.18 ± 3.78	10.73 ± 3.21	8.18 ± 1.67	10.68 ± 3.19	8.38 ± 1.43	10.17 ± 1.87	8.59 ± 1.36
B组/67例	18.91 ± 4.36	27.75 ± 4.73	23.81 ± 4.12	11.05 ± 1.98	6.46 ± 1.38	8.99 ± 1.56	7.96 ± 1.88	14.49 ± 2.25	12.24 ± 1.88
C组/66例	19.34 ± 4.01	33.18 ± 4.98	25.76 ± 4.89	11.89 ± 3.08	4.39 ± 1.01	7.54 ± 1.38	8.17 ± 1.51	17.78 ± 3.17	14.18 ± 2.13
<i>F</i>	1.786	74.981	29.086	3.018	125.391	33.855	1.127	156.765	162.560
<i>P</i>	0.170	<0.001	<0.001	0.051	<0.001	<0.001	0.326	<0.001	<0.001

TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-2: 白介素-2; IL-10: 白介素-10.

表 5 对比3组血清神经递质(mean ± SD)

组别	S100B			NSE(ng/mL)			BDNF(pg/mL)		
	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h	术前	术后12 h	24 h
A组/67例	1.30 ± 0.45	1.56 ± 0.51	1.33 ± 0.41	6.80 ± 1.41	9.31 ± 1.98	6.85 ± 1.34	30.83 ± 4.37	26.26 ± 2.88	30.37 ± 4.38
B组/67例	1.41 ± 0.37	1.87 ± 0.67	1.38 ± 0.39	6.77 ± 1.22	11.48 ± 2.23	6.80 ± 1.27	32.24 ± 3.01	23.38 ± 1.34	31.89 ± 4.47
C组/66例	1.35 ± 0.41	2.46 ± 0.85	1.40 ± 0.44	6.91 ± 1.18	13.38 ± 2.87	6.86 ± 1.31	31.78 ± 3.39	20.21 ± 1.11	31.31 ± 4.62
<i>F</i>	1.201	29.167	0.506	0.222	48.423	0.040	2.618	160.767	1.955
<i>P</i>	0.303	<0.001	0.604	0.801	<0.001	0.960	0.076	<0.001	0.144

S100B: 血清S100B蛋白; NSE: 血清神经元特异性烯醇化酶; BDNF: 血清脑源性神经营养因子.

表 6 对比3组不良反应n(%)

组别	呛咳	心动过缓	躁动	寒战	恶心呕吐	总发生率
A组/67例	0(0.00)	1(1.49)	1(1.49)	1(1.49)	2(2.99)	5(7.46)
B组/67例	1(1.49)	1(1.49)	1(1.49)	2(2.99)	2(2.99)	7(10.45)
C组/66例	0(0.00)	0(0.00)	5(7.58)	2(3.03)	3(4.55)	10(15.15)
χ^2						2.039
<i>P</i>						0.361

指出右美托咪定剂量过低对减轻应激反应、维持生命体征的效果欠佳; 若短时间内给予剂量过高的右美托咪定则会导致血压升高, 麻醉苏醒时间延长^[13]. 因此, 本研究尝试探讨不同剂量右美托咪定对接受全麻结直肠癌

根治术患者的影响, 结果显示, 麻醉诱导前15 min予以右美托咪定0.5 μg/kg的负荷剂量, 再以0.5 μg/kg/h持续泵注, 维持心率、平均动脉压稳定及术后镇痛效果最好. 此外, 研究指出, 术中麻醉方式也可影响麻醉效果^[14]. 腹横筋

膜阻滞可通过阻滞腹部组织神经, 发挥理想的镇痛效果, 已被广泛应用于胆囊切除术、剖宫产等腹部手术中^[15-17]。基于此, 本研究将腹横筋膜阻滞运用于全麻结直肠癌根治术中, 通过将麻醉药物注射于腹横肌平面, 阻滞支配腹部感觉的下胸部六对胸神经及第一对腰神经, 发挥良好的镇痛效果, 从而进一步减轻机体应激反应, 维持生命体征的稳定。且腹横筋膜阻滞在超声引导下进行定位可及时显示解剖结构的异常情况, 确保穿刺的安全性, 并能将麻醉药物送至最准确部位, 从而发挥最优阻滞效果。

此外, 患者术后常常伴随着剧烈的疼痛, 可激活交感神经, 引发神经内分泌紊乱, 刺激炎症因子释放, 造成机体免疫损伤, 影响手术治疗效果^[18]。但既往研究指标主要集中于生命体征、不良反应、疼痛程度等方面, 鲜见对免疫细胞因子、血清神经递质的影响, 本文创新性对细胞因子、血清神经递质进行研究分析。TNF- α 是一种促炎细胞因子, 在机体发生炎症反应时, 其水平异常升高, 并可参与炎症级联反应, 加剧机体炎性损伤, 影响疾病预后。IL-2是一种免疫调节因子, 可促进T细胞、NK细胞的成熟, 其水平降低会抑制机体免疫功能^[19]。IL-10则会抑制T细胞增殖分化, 其水平过高会影响机体免疫功能。乔晓利等^[20]学者指出静脉泵注右美托咪定可改善患者围手术期免疫功能, 本研究结果显示, 术中持续泵注0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ 及0.25 $\mu\text{g/kg/h}$ 的右美托咪定均可调节术后免疫功能, 与上述研究结果一致。且进一步研究发现, 泵注剂量为0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ 时免疫功能改善效果最佳, 可能与A组术后镇痛效果最好有关。此外, 研究显示, 外科手术不可避免会造成组织损伤, 激活中枢神经系统炎症反应, 引发神经功能紊乱, 影响疾病预后^[21]。其中当脑组织缺血缺氧后, 机体会释放大量的S100B, 损伤机体神经功能。BDNF与机体认知功能密切相关, 对多种类型神经元具有分化、增殖作用。另有研究指出, NSE水平可用于评估神经元损伤程度, 其水平与脑损伤程度呈正相关^[22]。而右美托咪定则可通过抑制炎症因子分泌, 减轻机体应激反应等多种方式发挥脑保护作用^[23]。近年来已有研究发现右美托咪定的围术期脑保护作用, 李炜等^[24]学者研究显示心脏瓣膜置换术中辅助应用右美托咪定可更好地保护脑组织。罗康等^[25]报道提出右美托咪定对老年胸腰椎内固定术患者术后脑保护效应明显。桂亚利^[13]、马燕^[26]等学者曾将右美托咪定辅助应用结直肠癌根治术, 但其用药剂量不同。在此基础上, 本研究创新性探讨不同剂量右美托咪定对超声引导的腹横筋膜全麻阻滞结直肠癌根治术患者的血清神经递质的影响, 结果显示, 术后12 h A组血清S100B、NSE低于B组、C组, 可见术中持续泵注0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ 右美托咪定对机体神经功能影响最小。

本研究结果还显示, 3组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 可见增加右美托咪定泵注剂量不会增加不良反应发生风险。

4 结论

综上所述, 与0.25 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定比较, 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中可更有效维持患者生命体征稳定, 术后镇痛效果更好, 对患者免疫功能、神经功能影响较小, 且不会增加不良反应发生风险。但本研究仍存在些许不足, 本研究样本量较少, 临床还应多渠道、多中心取样, 以作进一步研究探讨。

文章亮点

实验背景

结直肠癌根治术是结直肠癌主要治疗手段, 围术期需给予有效的麻醉方案, 保障手术顺利进行。右美托咪定具有镇痛镇静作用, 还可在一定程度减轻机体应激反应。但目前其在全麻结直肠癌根治术中的最佳剂量尚不明确, 且针对右美托咪定联合腹横筋膜阻滞对患者免疫细胞因子、血清神经递质影响的研究较少。

实验动机

本研究采取对照实验原则, 旨在探讨不同剂量右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞的应用效果。

实验目标

探讨不同剂量(0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ 、0.25 $\mu\text{g/kg/h}$)右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞对全麻结直肠癌根治术患者免疫功能、神经功能、术后镇痛及不良反应的影响。

实验方法

选取2017-10/2022-09我院200例拟行全麻结直肠癌根治术患者, 随机数字表法分为A组67例给予0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定, B组67例给予0.25 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定, C组66例给予等剂量生理盐水。统计比较3组围术期生命体征、视觉模拟量表评分、术后24 h镇痛泵按压次数、补救性镇痛次数, 免疫细胞因子、血清神经递质、血清神经元特异性烯醇化酶、血清脑源性神经营养因子水平的影响及不良反应。

实验结果

结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞从临床和实验证明是有效的, 更有效维持患者生命体征稳定, 而且通过免疫功能、神经功能探讨了

作用机制, 设计合理, 数据详实。

实验结论

相比0.25 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定, 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞用于全麻结直肠癌根治术中可更有效维持患者生命体征稳定, 对患者免疫功能、神经功能影响较小, 术后镇痛效果更好, 且不会增加不良反应发生风险。

展望前景

应用0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定结合超声引导下腹横筋膜阻滞于结直肠癌根治术, 从临床和实验证明是有效的, 而且通过免疫功能、神经功能探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实, 尤其临床经验用药剂量0.5 $\mu\text{g/kg}$ 切合实际, 值得推广继承和研究。对临床具有指导意义, 对全麻结直肠癌根治手术麻醉的研究具有借鉴意义。

5 参考文献

- Baidoun F, Elshiwly K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets* 2021; 22: 998-1009 [PMID: 33208072 DOI: 10.2174/1389450121999201117115717]
- Liu B, Yao C, Li H. Laparoscopic Radical Resection of Colorectal Cancer in the Treatment of Elderly Colorectal Cancer and Its Effect on Gastrointestinal Function. *Front Surg* 2022; 9: 840461 [PMID: 35284487 DOI: 10.3389/fsurg.2022.840461]
- Wan Z, Chu C, Zhou R, Que B. Effects of Oxycodone Combined With Flurbiprofen Axetil on Postoperative Analgesia and Immune Function in Patients Undergoing Radical Resection of Colorectal Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10: 251-259 [PMID: 32567233 DOI: 10.1002/cpdd.818]
- Wang Q, Wei S, Li S, Yu J, Zhang G, Ni C, Sun L, Zheng H. Comparison of the analgesic effect of ultrasound-guided paravertebral block and ultrasound-guided retrolaminar block in Uniportal video-assisted Thoracoscopic surgery: a prospective, randomized study. *BMC Cancer* 2021; 21: 1229 [PMID: 34784889 DOI: 10.1186/s12885-021-08938-7]
- Yao ZY, Jia Z, Xie YH, Zhang LL, Zhang HS, Wu WQ, Zhang CK, Gan LJ. Analgesic effect of dezocine in different doses on elderly patients undergoing abdominal operation under general anesthesia and its influence on stress response to postoperative tracheal extubation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 5223-5229 [PMID: 29228438 DOI: 10.26355/eurev_201711_13845]
- Xu Z, Tang Z, Yao J, Liang D, Jin F, Liu Y, Guo K, Yang X. Comparison of low-dose morphine intrathecal analgesia and sufentanil PCIA in elderly patients with hip fracture undergoing single spinal anesthesia - a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2022; 22: 124 [PMID: 35477377 DOI: 10.1186/s12871-022-01677-7]
- Alsharari AF, Abuadas FH, Alnassrallah YS, Salihu D. Transversus Abdominis Plane Block as a Strategy for Effective Pain Management in Patients with Pain during Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36498471 DOI: 10.3390/jcm11236896]
- Hamid HK, Emile SH, Saber AA, Ruiz-Tovar J, Minas V, Cataldo TE. Laparoscopic-Guided Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Pain Management in Minimally Invasive Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 376-386.e15 [PMID: 32502615 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg]
- Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, Siddaiah H, Kaye RJ, Eng LK, Harbell MW, Lajaunie J, Cornett EM. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2020; 24: 21 [PMID: 32240402 DOI: 10.1007/s11916-020-00853-z]
- Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, Ma D. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019; 123: 777-794 [PMID: 31668347 DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.027]
- 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.10.01]
- 张应涛, 张庆, 田杰利, 陈帝豪, 王子成, 解浩然. 七氟烷联合右美托咪定对腹腔镜下子宫肌瘤切除术患者生命体征、血清炎性因子和疼痛介质P物质、前列腺素E2的影响. 现代生物医学进展 2022; 22: 3573-3576+3600 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.033]
- 桂亚利, 孙晓迪, 吴霞. 不同负荷剂量右美托咪定在腹腔镜结直肠癌根治手术中的应用比较. 齐齐哈尔医学院学报 2019; 40: 2018-2020 [DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.012]
- 王君婷, 刘山业, 袁维秀. 不同麻醉方式对老年髋部骨折患者术中生命体征和术后恢复的影响. 中华老年多器官疾病杂志 2020; 9: 904-909 [DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.12.208]
- Dai L, Ling X, Qian Y. Effect of Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block Combined with Patient-Controlled Intravenous Analgesia on Postoperative Analgesia After Laparoscopic Cholecystectomy: a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 2542-2550 [PMID: 36100826 DOI: 10.1007/s11605-022-05450-6]
- Liang M, Xu X, Ren C, Yao Y, Gao X. Effect of ultrasound-guided transversus abdominis plane block with rectus sheath block on patients undergoing laparoscopy-assisted radical resection of rectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2021; 21: 89 [PMID: 33761901 DOI: 10.1186/s12871-021-01295-9]
- Xue M, Guo C, Han K, Bai R, An R, Shen X. Analgesia Effect of Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block Combined with Intravenous Analgesia After Cesarean Section: A Double-Blind Controlled Trial. *Pain Ther* 2022; 11: 1287-1298 [PMID: 35980557 DOI: 10.1007/s40122-022-00425-6]
- 张郭亮, 张睿. 右美托咪定对需单侧肺通气的肺癌根治术患者术中应激反应和术后免疫功能的影响. 检验医学与临床 2022; 19: 2207-2210 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.012]
- 张爽, 杨保仲, 郝丽兵, 崔明圆, 弓利豪. 静吸复合麻醉联合硬膜外麻醉对卵巢癌患者术后机体免疫功能及IL-2影响. 实用癌症杂志 2020; 35: 292-295 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.02.033]
- 乔晓利, 尹超, 张澎波. 静脉泵注右美托咪定对腹腔镜结肠癌患者围手术期免疫功能的改善作用研究. 癌症进展 2021; 19: 2432-2435 [DOI: 10.11877/j.issn.1673-1535.2021.19.23.16]
- 尹健, 张宏燕, 王晓娜, 孙宝峰, 赵艳春, 高金贵, 杨青. 右美托咪定联合利多卡因对颅脑肿瘤手术患者神经功能、认知功能的影响. 河北医药 2020; 42: 3293-3296 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.21.024]
- 付慧, 熊虹, 康文清, 许邦礼, 卢瑞存. S100B蛋白、NSE与HIE患儿病情严重程度及神经行为功能相关性分析. 检验医学 2020; 35: 300-303 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.04.003]
- Unchiti K, Leurcharusmee P, Samerchua A, Pipanmekaporn T, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The potential role of dexmedetomidine on neuroprotection and its possible mechanisms: Evidence from in vitro and in vivo studies. *Eur J Neurosci* 2021; 54: 7006-7047 [PMID: 34561931 DOI: 10.1111/ejn.15474]
- 李炜, 李立英, 赵广平, 侯俊德, 陈永学. 右美托咪定对心脏瓣膜置换术病人血流动力学、肾功能的影响及其脑保护作用的研究. 中西医结合心脑血管病杂志 2022; 20: 2041-2046 [DOI: 10.12102/

- j.issn.1672-1349.2022.11.026]
- 25 罗康, 王永胜, 雷马文, 周波. 右美托咪定对老年胸腰椎骨折内固定手术患者术后脑保护效应. 老年医学与保健 2021; 27: 834-837 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2021.04.037]
- 26 马燕, 李仲然, 马开喜, 雷勇静. 右美托咪定复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对老年患者结直肠癌根治术后早期恢复质量的影响. 临床麻醉学杂志 2020; 36: 148-151 [DOI: 10.12089/jca.2020.02.010]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

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)。

Gardner综合征1例报告

张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧

张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧, 河北省人民医院老年消化科 河北省石家庄 050001

张梦璇, 河北北方学院研究生院 河北省张家口 075000

张梦璇, 研究生在读, 主要研究方向为消化内科学.

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划, No. 20180026.

作者贡献分布: 张梦璇负责资料分析, 撰写论文; 苏少慧、郑吉敏负责拟定写作思路, 指导撰写文章并最后定稿; 刘洪娜、申安东、徐燕燕参与收集数据, 修改论文.

通讯作者: 苏少慧, 主任医师, 050001, 河北省石家庄市新华区和平西路348号, 河北省人民医院老年消化科. 13613116257@163.com

收稿日期: 2023-02-27

修回日期: 2023-03-26

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-05-28

Gardner syndrome: A case report

Meng-Xuan Zhang, Hong-Na Liu, Ji-Min Zheng, An-Dong Shen, Yan-Yan Xu, Shao-Hui Su

Meng-Xuan Zhang, Hong-Na Liu, Ji-Min Zheng, An-Dong Shen, Yan-Yan Xu, Shao-Hui Su, Department of Geriatric Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050001, Hebei Province, China

Meng-Xuan Zhang, Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Supported by: Key Program of Medical Sciences of Hebei Province, No. 20180026.

Corresponding author: Shao-Hui Su, Chief Physician, Department of Geriatric Gastroenterology, Hebei General Hospital, No. 348 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050001, Hebei Province, China. 13613116257@163.com

Received: 2023-02-27

Revised: 2023-03-26

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-05-28

Abstract

BACKGROUND

Gardner syndrome (GS) is a rare autosomal dominant hereditary disorder. Since GS often has multi-system involvement with diverse clinical manifestations, misdiagnosis is common. Herein we report a case of GS.

CASE SUMMARY

A 38 year-old women presented with intermittent abdominal distension, nausea, and vomiting for 15 mo, which was aggravated for 1 wk. Related tests showed gastrointestinal adenoma and multiple desmoid tumors in the abdominal wall and abdominal cavity, and gene sequencing confirmed the diagnosis of GS. The patient underwent endoscopic intestinal polypectomy and symptomatic treatment, and her symptoms were relieved. Later, the patient's symptoms recurred and became worse than before. Gastrointestinal anastomosis was performed, and the patient had no postoperative discomfort. Finally, her condition improved.

CONCLUSION

The clinical manifestations of GS are varied, and the appearance of extraenteral manifestations before intestinal polyps is very important for the early identification of such patients, so as to achieve early treatment and improve the prognosis.

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

Key Words: Gardner syndrome; Desmoid fibromatosis; Familial adenomatous polyposis; Soft tissue tumors; Colonic polyps

Citation: Zhang MX, Liu HN, Zheng JM, Shen AD, Xu YY, Su SH. Gardner syndrome: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(10): 426-430

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/426.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.426>

摘要

背景

Gardner综合征(gardner syndrome, GS)是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病,累及多个系统,临床表现多样,容易漏诊误诊。本文总结了该例患者的临床特点、诊疗经验,以期加强临床医师对GS的认识。

病例简介

本文报道1例38岁的女性GS患者,因间断腹胀、恶心、呕吐15 mo,加重1 wk来院,相关检查示肠道腺瘤、腹壁及腹腔多发硬纤维瘤,基因测序证实该疾病诊断。对其行内镜下肠息肉切除及对症治疗,患者上述症状缓解。后患者上述症状复发,并较前加重,至外院行胃肠吻合术,术后恢复良好,目前无恶心、呕吐等症状。

结论

GS临床表现多样,肠外表现多早于肠息肉出现,对于患者的早期识别至关重要,从而尽早治疗,提高预后。

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

关键词: Gardner综合征; 硬纤维瘤; 家族性遗传性腺瘤病; 软组织肿瘤; 结肠息肉

核心提要: Gardner综合征临床病变主要为结直肠腺瘤性息肉合并多发骨瘤、牙齿异常、皮肤和软组织肿瘤等肠外表现。该病起病隐匿,肠外表现常在肠道病变之前出现,容易误诊,因此对于该病的早期识别至关重要。

文献来源: 张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧. Gardner综合征1例报告. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 426-430

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/426.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.426>

0 引言

Gardner综合征(gardner syndrome, GS)是一种非常罕见的常染色体显性遗传性疾病,累及多个系统,临床表现多样,肠外表现常早于肠内病变出现,容易漏诊误诊,如何早期正确识别GS,对其预后具有重要意义。

1 病例简介

患者女,38岁,因“间断腹胀、恶心、呕吐15 mo,加重1 wk”入院。患者15 mo前无明显诱因间断出现上腹部饱胀,餐后加重,偶有恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,进食量较前减少。于当地医院查胃镜示胃多发息肉,予以抑酸、促动力等药物治疗,症状稍好转。8 mo前复查胃镜:胃潴留、胃多发息肉,幽门螺杆菌检测阳性,四

联疗法根除治疗后转阴。5 mo前患者发现腹部包块,于当地医院行腹部CT示中腹部占位,口服中草药治疗效果欠佳。1 wk前患者腹胀加重,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,为进一步诊治收入我科。患者自发病以来精神、睡眠可,进食量逐渐减少,小便正常,大便3 d-5 d/次,颜色正常。体重下降5 kg。既往史:既往分别于2010年及2016年行剖宫产手术两次。家族史:奶奶因食管癌去世,母亲因结肠癌去世,姐姐因“腹部肿物”(具体不详)去世,父亲及子女因无消化道症状未行胃肠镜等检查。入院查体: T36.6 °C, P77次/分, R20次/分, BP109/80 mmHg。神清,精神可,心肺查体未见明显异常。腹软,脐周压之不适,上腹可触及大小约4 cm×5 cm包块,形状不规则,边界较清,无触痛,右下腹似可触及包块,界限不清。辅助检查:血、尿、便常规、C反应蛋白、结核感染T细胞检测、肿瘤标志物均未见明显异常。胃镜:胃多发息肉(图1A)、十二指肠水平部狭窄(考虑外压所致)(图1B)。胃息肉病理(图2A):胃底腺息肉。结肠镜(图1C和D):结肠多发息肉。行内镜下肠息肉电切术,息肉病理示(图2B): (横结肠)管状腺瘤。腹盆CT(图3):腹腔内及左侧腹直肌、右外侧腹壁多发占位,考虑纤维来源肿瘤可能性大;其中腹腔内病变可见气体影且局部与肠管分界欠清,不排除内瘘形成。行超声引导下左侧腹直肌肿物活检,病理回报(图4A):梭形细胞肿瘤。免疫组化染色(图4B-D): CKpan(-), Vimentin(+), Desmin(部分弱+), SMA(部分+), Calponin(部分+), CD34(血管+), S100(-), B-catenin(+), Ki-67(约3%+), P53(+). 符合韧带样纤维瘤病。外周血腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因测序:检测到APC基因杂合突变,突变命名为NM_000038.6:c.7932_7935del(p.Y2645fs*14)。颅脑和胸部CT未见明显占位性病变。

2 最终诊断

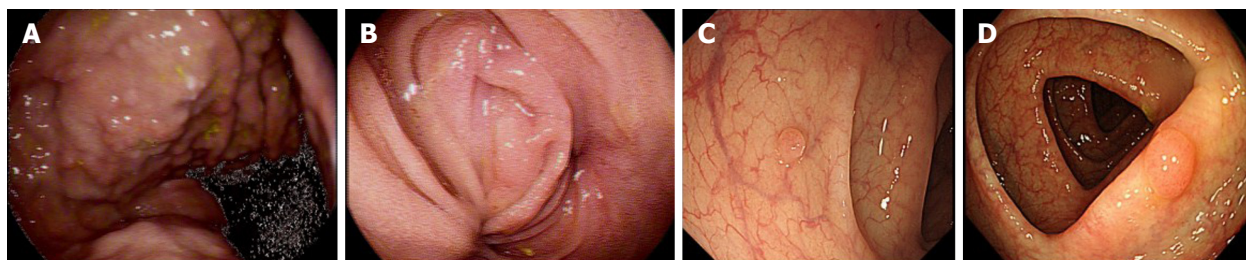
(1)GS; (2)十二指肠梗阻; (3)结肠多发管状腺瘤; (4)胃多发胃底腺息肉; (5)慢性非萎缩性胃炎; (6)剖宫产术后。

3 治疗

入院后向患者交代病情及治疗方案,患者因手术风险大且复发率高及化疗等治疗方法存在副作用,表示暂不行特殊治疗,考虑患者多发胃底腺息肉可能与既往应用质子泵抑制剂和幽门螺杆菌根除治疗相关,息肉较小,癌变风险低,暂不予切除;予以肠息肉切除及对症处理后患者腹胀、呕吐症状好转出院。

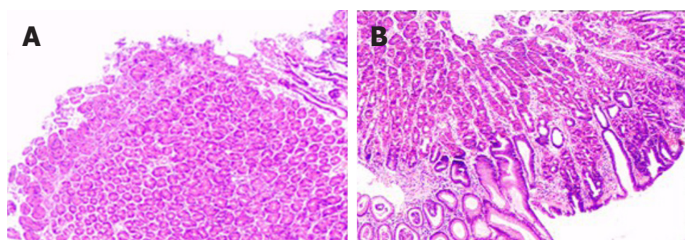
4 结果和随访

2022-01患者为求进一步诊治就诊于北京肿瘤医院,同



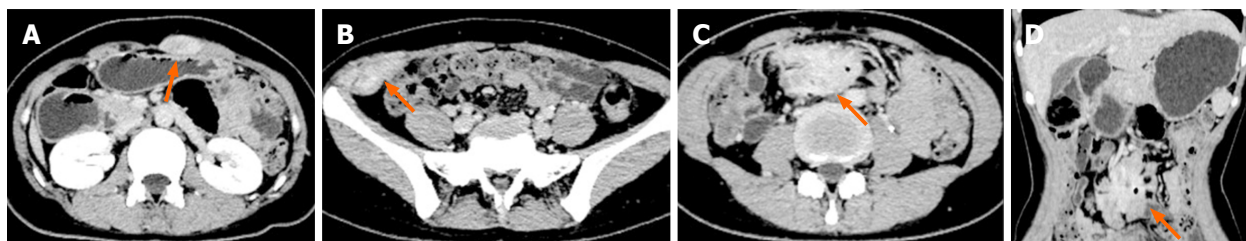
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 胃肠镜结果(2021-12-20). A: 胃镜: 胃底及胃体见多发直径在0.3 cm-0.6 cm山田 I 型及 II 型息肉, 表面光滑; B: 十二指肠水平部似有外压, 腔狭窄, 内镜不能通过, 粘膜尚光滑; C: 肠镜: 横结肠见0.5 cm × 0.5 cm山田 II 型息肉, 表面光滑, i-scan观察呈NICE分型2型; D: 乙状结肠结肠见0.4 cm × 0.4 cm山田 II 型息肉, 表面光滑, i-scan观察呈NICE分型2型.



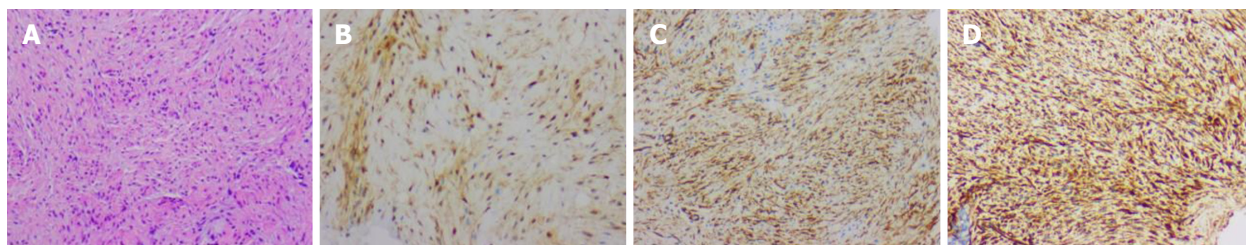
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 胃结肠息肉病理(2021-12-22). A: 胃体息肉: 胃底腺息肉(HE × 40); B: 横结肠息肉: 管状腺瘤(HE × 40).



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 腹部增强CT(2021-12-17). A: 左侧腹直肌(延迟期, 橙色箭头)可见团块状稍低及等混杂密度影, 边界欠清, 增强扫描呈渐进性不均匀明显强化; B: 髂嵴水平右外侧腹壁(延迟期, 橙色箭头)可见团块状稍低及等混杂密度影, 边界欠清, 大小约26 mm × 52 mm, 增强扫描呈渐进性不均匀明显强化; C, D: 约L4椎体水平腹腔正中(延迟期, 橙色箭头)可见团块状稍低及等混杂密度影, 边界不清, 大小约53 mm × 33 mm × 43 mm, 与周围多发肠管分界欠清, 其内可见散在气体密度影, 增强扫描病变呈渐进性不均匀明显强化, 可见斑片状低密度影, 另其内可见肠系膜上动脉多发分支走行.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i10.426 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 腹直肌穿刺组织病理(2021-12-23). A: 梭形细胞瘤(HE × 100); B: 免疫组化[B-catenin(+), × 100]; C: 免疫组化[SMA(部分+), × 100]; D: 免疫组化[Vimentin(+), × 100].

样因上述顾虑, 未行相关治疗. 2022-03患者因恶心、呕吐症状加重, 不能进食, 就诊于河北省第四医院, 术中行腹部探查判定患者腹内肿瘤无法切除, 给予行“胃空肠

侧侧吻合、空肠空肠侧侧吻合术”, 术后患者恢复, 无恶心、呕吐, 可正常进食. 后就诊于北京四惠中医院, 予以中药汤剂及膏剂治疗腹部硬纤维瘤, 具体不详, 截止

2022-03随访, 患者仍行中草药治疗中, 因暂无相关不适, 患者未复查腹部CT及胃肠镜, 正在进一步随访中。

5 讨论

GS是家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的亚型之一, 是一种罕见常染色体显性遗传性疾病, 约占FAP患者的10%^[1], 发病率在1:6850至1:31250, 任何年龄均可发病, 无明显性别差异^[2]。GS与APC基因突变相关。APC基因是一种抑癌基因, 其编码的APC蛋白是一种多功能蛋白, Wnt/ β -连环蛋白为其代表性通路。 β -连环蛋白在细胞核内和转录激活因子(T细胞因子和淋巴增强因子)形成复合物, 激活细胞生长发育相关基因的转录, 促进细胞增殖。正常APC蛋白与GSK-3 β 、Axin及其他辅助因子形成复合体, 降解 β -连环蛋白, 防止细胞过度生长。而APC突变基因下游产物不能结合相关因子形成复合体, 导致 β -连环蛋白在细胞核中积累, 持续激活Wnt信号通路, 致使相关肿瘤发生^[3]。此外, 正常APC蛋白还可与微管蛋白结合蛋白EB1、肿瘤抑制基因hDLG和蛋白酪氨酸磷酸酶PTP-BL结合, 影响包括细胞骨架调节和染色体稳定性等在内的多种细胞发育过程^[4], 进一步解释突变的APC蛋白在癌变进程中的作用。

GS临床病变主要为结直肠腺瘤性息肉合并肠外表现, 包括多发骨瘤、牙齿异常、皮肤和软组织肿瘤, 硬纤维瘤是其主要肠外病变之一。硬纤维瘤(desmoid tumors, DT)起源于结缔组织成纤维细胞和肌成纤维细胞, 是罕见的间质肿瘤, 发病率约为5例-6例/百万人口, 约占软组织肉瘤的3%^[5]。DT存在Wnt/ β -连环蛋白途径的改变, 与APC基因、CTNNB1基因突变相关, CTNNB1基因突变减少 β -连环蛋白的泛素化, 避免被蛋白酶体降解, 导致 β -连环蛋白核积累增加, 从而持续激活相关细胞增殖通路, 并且APC基因突变和CTNNB1基因突变往往不会同时出现^[6], 因此对于CTNNB1基因突变阴性的DT患者应更加警惕FAP的存在。此外, DT发病还与女性、妊娠、剖腹产等因素相关, 可能与雌激素及创伤等因素相关^[7]。文献表明FAP患者发生硬纤维瘤的风险是普通人群的850倍, 15%-20%的DT和GS相关, GS中DT多位于腹内, 约占80%, 10%-15%位于腹壁, 5%位于腹外^[8]。DT属于良性肿瘤, 不会发生转移, 但具有局部侵袭性, 且复发率高, 以腹内DT为甚^[9]。腹内DT临床表现主要包括两个阶段, 早期肿瘤的占位效应主要引起输尿管和肠梗阻, 或血管和神经压迫; 随后肿瘤进一步浸润周围组织导致缺血、穿孔、空腔器官瘘管形成以及胃肠道或肿瘤内出血, 严重者可能危及生命^[10]。病理是诊断DT的金标准, 主要表现为细胞核为单个、小且均匀的椭圆形或圆形的

梭形细胞, 不存在恶性细胞学特征(例如核深染、核异型性、坏死或核分裂)。超过80%的病例显示免疫组化显示 β -连环蛋白的异常核定位^[11], 这是Wnt/ β -连环蛋白信号通路潜在致病激活的表现。除此以外, CT及MRI也可为临床诊断提供一定依据。由于肿瘤内包含肌成纤维细胞、胶原蛋白、肌纤维等多种组织成分, 并且缺少包膜, 因此其在影像学上多表现为形状不规则、边界不清、密度不均匀的软组织密度肿块, 其中CT多可见不均匀强化^[12], 在MRI T1加权像显示低信号或等强病变, T2加权像显示混合性高信号病变^[13]。本例患者青年女性, 伴有APC基因突变, 既往两次妊娠及剖宫产手术史, 存在损伤因素, 腹壁肿物病理证实为硬纤维瘤, 腹内肿物无相关病理检查, 但CT示腹腔及腹壁病变呈不均匀密度影, 增强扫描呈渐进性不均匀明显强化, 可见斑片状低密度影, 符合硬纤维瘤影像学表现^[14]。

GS临床表现多变, 常以口腔、颌面异常或其他部位肿瘤等肠外病变为主诉, 临床易漏诊; 或表现为腹泻、便血等肠道症状, 易被误诊为肠息肉。本例患者同时伴发腹腔内及腹壁多处纤维瘤, 瘤体较大, 压迫十二指肠, 造成不全梗阻, 引发长达1年余的恶心、呕吐, 实属少见。发病期间多次就诊于当地医院, 按胃肠息肉、炎症对症处理, 忽略了对肠外病变及肿瘤家族史的早期识别, 给患者造成极大痛苦。

GS目前尚无规范的治疗方案, 对于消化道息肉样病变, 给予内镜切除及定期随访监测, 有恶变倾向者适时行预防性肠切除有助于预后^[15]。如有手术禁忌或拒绝手术者可应用非甾体类消炎药如舒林酸、塞来昔布等减少或抑制息肉发生^[16]。DT是仅次于结直肠癌的第二大致死原因^[2], 其治疗策略主要包括主动监测(active surveillance, AS)及积极治疗(手术、放疗等)^[17]。目前AS已被推荐作为DTF管理的前期方法^[5]。研究表明在未经任何治疗的腹腔内AF病例中, 有20%观察到萎缩^[8], Schut等^[17]纳入105名腹腔外DT患者的队列研究结果表明, 疾病进展多发生在前2年内, 三年内仅30%患者由AS转为积极治疗; 在AS期间, 32%的患者疾病稳定, 28%消退, 40%显示初始进展。较大的肿瘤(≥ 5 cm; 风险比 = 2.38 (95%CI: 1.15-4.90))与积极治疗的开始相关。因此, 对于没有临床症状且瘤体较小的患者, AS可能是一种更优的选择。积极治疗适用于存在临床症状的患者, 对于腹壁及腹外DT, 其复发率相对低, 可行手术切除^[18]; 腹内DT与腹腔器官及组织广泛粘连, 手术难度大, 较难实现根治性切除, 复发率高, 且手术涉及广泛的小肠切除, 存在显著营养及感染风险^[19,20]。目前, 腹内DT建议行药物保守治疗, 包括激素疗法、非甾体抗炎药、细胞毒性化学治

疗剂及酪氨酸激酶抑制剂^[21].

6 结论

GS起病隐匿, 早期诊断及治疗对其极其重要. 对于有家族史、*APC*基因突变等高危人群, 定期进行胃肠镜检查、头颅及牙齿摄片、甲状腺、腹部彩超尽早发现、早期治疗十分必要. 该患者剖宫产育有二女, 建议其女行基因检测, 并完善相关检查, 及早评估, 定期监测, 另外避免剖宫产等创伤.

7 参考文献

- 1 Yu D, Ng CW B, Zhu H, Liu J, Lin Y. Bone and dental abnormalities as first signs of familial Gardner's syndrome in a Chinese family: a literature review and a case report. *Med Sci (Paris)* 2018; 34 Focus issue F1: 20-25 [PMID: 30403170 DOI: 10.1051/medsci/201834f104]
- 2 Ladd R, Davis M, Dyer JA. Genodermatoses with malignant potential. *Clin Dermatol* 2020; 38: 432-454 [PMID: 32972602 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.007]
- 3 Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, Lai J, Guzman MA. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1382-1398 [PMID: 31070935 DOI: 10.5858/arpa.2018-0570-RA]
- 4 Füredi G, Varga I, Máj C, Szilágyi A, Madácsy L, Paál Z, Altörjay Á. [Gardner's syndrome, a rare disease]. *Magy Seb* 2019; 72: 107-111 [PMID: 31544480 DOI: 10.1556/1046.72.2019.3.4]
- 5 Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer* 2020; 127: 96-107 [PMID: 32004793 DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.013]
- 6 Zou Z, Ye G, Xu S, Liu W, Wang W. Case report: Intra-abdominal aggressive fibromatosis: A rare cause of hyperemesis. *Front Surg* 2023; 10: 1108225 [PMID: 36896261 DOI: 10.3389/fsurg.2023.1108225]
- 7 Tayeb Tayeb C, Parc Y, Andre T, Lopez-Trabada Ataz D. [Familial adenomatous polyposis, desmoid tumors and Gardner syndrome]. *Bull Cancer* 2020; 107: 352-358 [PMID: 31882269 DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.10.011]
- 8 Bini F, Fiore M, Provenzano S, Bertulli R, Ottini A, Colombo C, Vitellaro M, Greco G, Morosi C, Gronchi A, Casali PG, Palassini E. Management of serious complications in intra-abdominal desmoid-type fibromatosis. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021; 4: e1411 [PMID: 34165246 DOI: 10.1002/cnr2.1411]
- 9 Mitrovic Jovanovic M, Djuric-Stefanovic A, Velickovic D, Keramatollah E, Micev M, Jankovic A, Milosevic S, D Kovac J. Aggressive fibromatosis of the right colon mimicking a gastrointestinal stromal tumour: a case report. *J Int Med Res* 2021; 49: 300060521994927 [PMID: 33752489 DOI: 10.1177/0300060521994927]
- 10 Asenov Y, Genadiev S, Timev A, Panaiotova J, Hadjiiska V,

- Veselin T, Sedloev T. Ruptured desmoid tumor imitating acute appendicitis - a rare reason for an emergency surgery. *BMC Surg* 2019; 19: 194 [PMID: 31842856 DOI: 10.1186/s12893-019-0662-x]
- 11 Gong LH, Liu WF, Ding Y, Geng YH, Sun XQ, Huang XY. Diagnosis and Differential Diagnosis of Desmoplastic Fibroblastoma by Clinical, Radiological, and Histopathological Analyses. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 32-36 [PMID: 29271377 DOI: 10.4103/0366-6999.221274]
- 12 李晶英, 冯元春, 赵殿江, 刘剑羽, 宋伟, 吴猛. Gardner综合征的腹部CT表现. *中国医学影像学杂志* 2018; 26: 671-675 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.09.008]
- 13 Otero S, Moskovic EC, Strauss DC, Benson C, Miah AB, Thway K, Messiou C. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol* 2015; 70: 1038-1045 [PMID: 26162574 DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.015]
- 14 Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-62; quiz 263 [PMID: 25645574 DOI: 10.1038/ajg.2014.435]
- 15 Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 605-625 [PMID: 28501250 DOI: 10.1016/j.suc.2017.01.009]
- 16 Ichikawa Y, Lee K, Yokouchi T, Watanabe S, Yoshimura D, Mizojiri G, Maruyama K, Maeda T, Fujimori Y, Oka H. A successful operation for giant intra-abdominal desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis: A case report. *Mol Clin Oncol* 2022; 16: 107 [PMID: 35620211 DOI: 10.3892/mco.2022.2540]
- 17 Schut AW, Timbergen MJM, van Broekhoven DLM, van Dalen T, van Houdt WJ, Bonenkamp JJ, Sleijfer S, Grunhagen DJ, Verhoef C. A Nationwide Prospective Clinical Trial on Active Surveillance in Patients With Non-intraabdominal Desmoid-type Fibromatosis: The GRAFITI Trial. *Ann Surg* 2023; 277: 689-696 [PMID: 35166264 DOI: 10.1097/SLA.0000000000005415]
- 18 Desurmout T, Lefèvre JH, Shields C, Colas C, Tiret E, Parc Y. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis patients: responses to treatments. *Fam Cancer* 2015; 14: 31-39 [PMID: 25315103 DOI: 10.1007/s10689-014-9760-1]
- 19 Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Nagengast FM, van der Bijl J, van Dalsen AD, Kleibeuker JH, Dekker E, Langers AM, Vecht J, Peters FT, van Dam R, van Gemert WG, Stuijbergen WN, Schouten WR, Gelderblom H, Vasen HF. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 37-42 [PMID: 21063417 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605997]
- 20 Shatnawei A, Habib M, Hamilton C, Steiger E, Kirby DF, Speerhas R, Quintini C. The association between home parenteral nutrition and patients with FAP-associated intra-abdominal desmoids: a retrospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 683-688 [PMID: 23319384 DOI: 10.1177/0148607112471860]
- 21 Zhou MY, Bui NQ, Charville GW, Ghanouni P, Ganjoo KN. Current management and recent progress in desmoid tumors. *Cancer Treat Res Commun* 2022; 31: 100562 [PMID: 35460976 DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100562]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为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

