

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 7 月 28 日 第 31 卷 第 14 期 (Volume 31 Number 14)



14/2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



文献综述

- 571 幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展
于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺

临床研究

- 577 基于SEER数据库转移性胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型构建和验证
钟佳俊, 叶艳清
- 589 直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的Nomogram模型构建和预测能力验证
董伍真, 倪浩亮, 蔡成
- 598 血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估克罗恩病黏膜愈合及疾病复发的价值
石干, 李丽平, 赵琪, 雷蓓, 王冠怡, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 李小林

系统综述

- 605 结肠镜检查肠道准备研究热点的可视化分析
邵艳茹, 郑桃花, 单信芝, 李姗姗, 康梅

消 息

- 588 《世界华人消化杂志》栏目设置
597 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
604 《世界华人消化杂志》参考文献要求
614 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

张明鑫, 主任医师, 副教授, 博士, 研究生导师. 陕西省五一劳动奖章获得者, 陕西青年五四奖章获得者, 陕西省高校青年杰出人才, 中国临床肿瘤学会最具潜力青年肿瘤医生. 现任西安医学院第一附属医院消化内科主任. 获陕西省政府科学技术二等奖2项、中国康复协会科学技术二等奖1项、陕西高等学校科学技术奖一等奖及二等奖各1项. 主持国家自然科学基金等10余项基金, 获国际会议奖学金5次, 发表论文200余篇, 其中SCI文章60余篇.

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 2023-07-28

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.



REVIEW

- 571 Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances
Yu HL, Su DS, Ma SZ, Qi XS

CLINICAL RESEARCH

- 577 Construction and validation of a nomogram model for predicting early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma based on SEER database
Zhong JJ, Ye YQ
- 589 Establishment of a nomogram model for prediction of postoperative heterochronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer
Dong WZ, Ni HL, Cai C
- 598 Value of serum platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with Crohn's disease
Shi G, Li LP, Zhao Q, Lei B, Wang GY, Liu F, Lu GR, Shi WY, Li XL

SYSTEMATIC REVIEWS

- 605 Visualization analysis of research on pre-colonoscopy bowel preparation
Shao YR, Zheng TH, Shan XZ, Li SS, Kang M

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 14 July 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ming-Xin Zhang, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road, Lianhu District, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@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 July 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.

幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展

于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺

于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

于宏璐, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

苏东帅, 中国人民解放军联勤保障部队第九六三医院 黑龙江省佳木斯市 154000

于宏璐, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由于宏璐查阅文献及撰写; 苏东帅、马韶泽校正文章书写及格式; 祁兴顺审核.

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

收稿日期: 2023-07-03

修回日期: 2023-07-18

接受日期: 2023-07-20

在线出版日期: 2023-07-28

Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances

Hong-Lu Yu, Dong-Shuai Su, Shao-Ze Ma, Xing-Shun Qi

Hong-Lu Yu, Dong-Shuai Su, Shao-Ze Ma, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Hong-Lu Yu, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Dong-Shuai Su, The 963rd Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China

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

Received: 2023-07-03

Revised: 2023-07-18

Accepted: 2023-07-20

Published online: 2023-07-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection, a contagious disease, has affected approximately half of the global population. It is associated with the occurrence and development of many diseases, which seriously endangers human public health. Antibiotics play an important role in *H. pylori* eradication therapy, and the common regimens for *H. pylori* eradication contain one to three antibiotics. Antibiotic resistance is one of the main reasons for the failure of *H. pylori* eradication. Detection of antibiotic resistance can be helpful for individualized management, reduction of drug resistance, and improvement of *H. pylori* eradication. Methods to detect antibiotic resistance of *H. pylori* primarily consist of traditional drug sensitivity tests and molecular biology methods, such as polymerase chain reaction and its related techniques, DNA sequencing, fluorescence *in situ* hybridization, and gene chip. This paper reviews the recent advances in approaches for detection of antibiotic resistance of *H. pylori*.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Resistance; Microbial sensitivity test; Genetic testing

Citation: Yu HL, Su DS, Ma SZ, Qi XS. Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(14): 571-576

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/571.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.571>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种传染性疾病, 影响大约全球一半人口, 与多种疾病发生发展相关, 严重危害人类公共卫生健康. 抗生素在 *H. pylori* 根除治疗中占据重要地位, 目前常用方案包含了1-3种抗生素. 抗生素耐药是 *H. pylori* 根除失败的主要原因之一, 通过检测 *H. pylori* 耐药情况可实现个

体化治疗、降低抗生素耐药率及提高*H. pylori*根除率。*H. pylori*抗生素耐药检测方法主要包括传统的药敏试验和分子生物学方法, 如聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)及其相关技术、DNA测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、基因芯片等。本文就目前*H. pylori*抗生素耐药检测方法的进展做一综述, 以指导医生在临床实践中选择合适的耐药检测方法。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药; 药敏试验; 分子检测

核心提要: 抗生素耐药是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除失败的主要原因之一。检测*H. pylori*抗生素耐药对根除治疗具有重要意义。本文将从传统检测方法和分子生物学方法两方面阐述*H. pylori*抗生素耐药的检测方法, 以指导临床检测方法选用。

文献来源: 于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺. 幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展. 世界华人消化杂志. 2023; 31(14): 571-576

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/571.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.571>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰氏阴性杆菌, 可经口-口、粪-口等途径在人与人之间传播, 其在全球感染率约为50%, 在我国可达44.2%^[1,2]。*H. pylori*感染与胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病密切相关, 因此, 根除*H. pylori*对上述疾病防治具有重要意义^[3]。目前我国指南对于*H. pylori*的治疗推荐铋剂四联疗法, 即1种质子泵抑制剂+2种抗生素+1种铋剂^[4]。然而, 随着抗生素的大量使用, 克拉霉素(Clarithromycin, CLA)、甲硝唑(Metronidazole, MTZ)和左氧氟沙星(Levofloxacin, LVX)耐药率均超过30%, MTZ甚至高达78%, 使得经验性含铋剂四联方案的根除成功率很难达到90%^[5,6]。抗生素耐药是导致*H. pylori*根除失败的主要原因, 常表现为三种模式, 包括单药耐药、多重耐药和异质性耐药^[7]。单药耐药指*H. pylori*仅对一种抗生素耐药; 多重耐药指*H. pylori*同时对两种或两种以上抗生素耐药; 异质性耐药指同一亚群内或不同亚群*H. pylori*对抗生素的敏感性不同。了解*H. pylori*对抗生素耐药情况可帮助医生合理化应用抗生素, 进而提高*H. pylori*根除率。传统检测是*H. pylori*抗生素耐药的常用检测方法, 即先细菌培养再行药敏试验。随着分子生物学技术发展, 各种新兴技术不断应用于*H. pylori*的耐药检测, 方法选择逐渐多样化, 包括聚合酶链式反

应(polymerase chain reaction, PCR)及其相关技术、DNA测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、基因芯片等。本文旨在通过回顾相关文献, 介绍上述检测方法优缺点及应用现状, 为医生在临床实践中选择*H. pylori*抗生素耐药检测方法提供参考。

1 基于细菌培养的传统检测方法

*H. pylori*耐药的检测方法是基于细菌培养进行的。药敏试验包括琼脂稀释法、浓度梯度(E-test)法、纸片扩散法和微量肉汤稀释法。一项随机对照研究将90例胃活检*H. pylori*培养阳性的患者分为试验组和对照组, 试验组根据E-test结果接受四联治疗, 对照组采取经验四联治疗, 发现试验组根除率显著高于对照组(意向性分析: 91% vs 73%, $P = 0.027$; 符合方案分析: 95% vs 79%, $P = 0.021$)^[8]。一项前瞻性研究共纳入200例单次或多次*H. pylori*根除失败的患者, 根据药敏结果给予三联或铋剂四联治疗, 研究发现*H. pylori*总体根除率可达94.5% [95%置信区间(confidence interval, CI): 90.4%-97.5%]^[9]。由此可见, 药敏试验指导的个体化治疗可提高*H. pylori*根除率。目前, 基于细菌培养的药敏试验是检测*H. pylori*对所有常用抗生素耐药性的唯一方法, 对诊断*H. pylori*耐药具有重要作用, 但仍存在以下缺点: (1)*H. pylori*细菌培养需基于内窥镜检查并取材, 为侵入性检查方法, 且培养所需时间长, 可达1 wk-2 wk; (2)细菌培养的阳性率易受保存、运输方式及菌株接种浓度等因素影响^[10]; (3)药敏试验尚无标准的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值, 结果可因不同标准的MIC值产生差异; (4)琼脂稀释法耗材、耗时, E-test法耗材昂贵, 纸片扩散法尚缺乏统一判断标准, 微量肉汤稀释法技术难度大^[11]。综上, 传统的基于细菌培养的耐药检测方法虽可指导个体化治疗, 但其不足之处限制了其在临床的应用。

2 分子生物学检测方法

2.1 PCR及其相关技术

2.1.1 PCR-限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP): PCR-RFLP是最早应用的一种常规PCR技术, 原理为先利用特定引物扩增*H. pylori*可能的基因突变片段, 再使用限制性内切酶对产物进行酶切, 最后对酶切产物行电泳分析其长度, 进而判断有无突变。PCR-RFLP通过基于胃活检的细菌培养及直接取材获取*H. pylori*基因片段。Khashei等^[12]在100株*H. pylori*临床分离株中, 共发现20株*H. pylori*发生23S rRNA突变, 其中18(90%)株A2142G位点突变和2(10%)株A2143G位点突变, 与E-test所得CLA耐药结果一致; Hussein等^[13]在38株耐CLA的*H. pylori*中

检测23S rRNA基因突变, 发现10(26.3%)株A2143G位点突变、14(36.8%)株A2144G位点突变、9(23.7%)株A2143G和A2144G双位点突变, 其余5(13.2%)株无位点突变; Pourakbari等^[14]在福尔马林固定石蜡包埋胃活检标本中分析*H. pylori*的23S rRNA基因突变情况, 发现耐CLA菌株中A2143G位点突变率最高(50%), 其次为A2142G位点突变(29%)和A2142C位点突变(21%)。与传统检测方法相比, 该技术可直接检测耐药基因突变位点, 具有操作方便、灵敏度高及耗时短的优势。但该法结果依赖于已知的耐药机制, 若*H. pylori*发生耐药进化, 则无法检测; 该方法的准确性易受操作人员技术水平、取材方式、酶切产物等因素干扰。

2.1.2 双启动寡聚核苷酸(dual priming oligonucleotide, DPO)-PCR: DPO-PCR属于多重PCR, 无需限制性核酸内切酶, 可同时检测*H. pylori*感染及其抗生素耐药性。目前, 商业化试剂盒Seeplex[®] ClaR-*H. pylori* ACE已成功用于评估*H. pylori*对CLA耐药性。该试剂共包含3对特异性引物, 分别用于扩增23S rRNA、检测A2142G和A2143G位点突变。Ong等^[15]同时应用琼脂稀释法和DPO-PCR检测胃活检标本*H. pylori*的CLA耐药性, 发现以药敏结果为对照时, 该技术的灵敏度是76.4%、特异性是90.1%; Kwon等^[16]也使用琼脂稀释法和DPO-PCR共同检测胃活检标本中*H. pylori*的CLA耐药性, 发现该技术的灵敏度和特异性分别是77.8%和95.5%。此外, Choi等^[17]应用该技术在101例*H. pylori*感染患者中检测CLA耐药性, 发现29例患者耐药, 其中25例A2143G位点突变、4例A2142G位点突变。总之, 与常规PCR相比, 该技术省去酶切步骤而更加简便; 与传统检测方法相比, 该技术特异性强, 无需细菌培养而更加快速。

2.1.3 实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qPCR): qPCR已实现了定性到定量的飞跃, 主要是在PCR体系中加入荧光标记物, 利用随PCR产物增加而荧光信号强度等比例增加的现象, 进而实时检测荧光信号强度并在指数期依据标准曲线进行分析, 从而实现起始模板的定量^[18]。目前, 多种试剂盒已成功用于23S rRNA耐药基因的检测, 适用于胃黏膜、胃液、粪便等多种标本, 其灵敏度高、特异性强。van den Poel等^[19]以琼脂稀释法为金标准, 发现RIDA[®] GENE HP assay试剂盒检测胃活检标本中*H. pylori*对CLA耐药的灵敏度为92%、特异性为97%。Pichon等^[20]以E-test法为金标准, 发现Amplidiag *H. pylori* ClariR试剂盒检测粪便标本中*H. pylori*对CLA耐药性的灵敏度和特异性分别为100%(95%CI: 88%-100%)和98.4%(95%CI: 94%-99%)。Redondo等^[21]使用LightMix[®] RT - PCR试

剂盒在粪便和胃活检标本上检测*H. pylori*的CLA耐药性, 发现该法结果与E-test法的符合率可达95%。因此, 在粪便标本中应用qPCR可避免侵入性取材, 且成本低, 但需注意因粪便标本中血红蛋白、多糖复合物及重金属等物质抑制PCR造成的假阴性结果^[22]。Binmaeil等^[23]开发了一种多重qPCR技术, 包含扩增ureA、23S rRNA、GyrA基因的特异性引物和探针, 可同时检测*H. pylori*感染及CLA、LVX耐药性; 在571例胃活检标本中, 该技术检测*H. pylori*感染的灵敏度为96.4%、特异性为88.5%, 检测CLA耐药的灵敏度为100%、特异性为98.7%, 检测LVX耐药的灵敏度为100%、特异性为99.8%; 因此, 多重qPCR技术尤其适用于低载量和多重耐药情况下*H. pylori*的检测。综上, 与传统检测方法相比, qPCR技术是一种简便、快速、灵敏度高、特异性强、适用于多种标本的检测方法; 多重qPCR技术适用范围更广泛。

2.1.4 扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)-实时荧光PCR: ARMS-实时荧光PCR通过设计ARMS引物的3'末端碱基落在突变基因位置, 在扩增时, 链延伸只在特定等位基因模板链上进行, 从而实现突变基因的特异性检测^[24]。Zhang等^[25]纳入了150例*H. pylori*根除失败的患者, 分别用DNA测序、ARMS-实时荧光PCR和E-test法检测胃粘膜标本中*H. pylori*的CLA耐药性, 发现DNA测序结果与该技术的符合率为98.7%; E-test结果与该技术的符合率为97.1%。此后, 开发了多重ARMS-实时荧光PCR方法, 其灵敏度和特异性高、价格成本低、从样本接受到分析完成仅需2 h。Li等^[26]应用多重ARMS-实时荧光PCR在192例*H. pylori*感染患者胃活检标本中检测*H. pylori*的CLA、LVX耐药性, 共发现耐药患者74例, 其中23例(31.1%)耐CLA、21例(28.4%)耐LVX、30例双重耐药(40.5%); 以Sanger测序为金标准时, 该技术诊断CLA耐药的灵敏度、特异性均为100%; 诊断LVX耐药的灵敏度、特异性分别为98.04%和95.04%; 诊断多重耐药的灵敏度和特异性分别为100%和96.91%。Zhang等^[27]也评估了该技术检测*H. pylori*耐CLA、LVX的准确性; 以Sanger测序为金标准时, 该技术诊断CLA耐药、LVX耐药和多重耐药的灵敏度分别为96%、95%和95%, 特异性分别为93%、92%和95%。综上, 与传统药敏检测相比, ARMS-实时荧光PCR技术大大缩短了检测时间; 与Sanger测序相比, 其成本更低; 但ARMS引物设计依赖于明确的耐药机制。

2.1.5 数字PCR(digital PCR, dPCR): dPCR是一种绝对核酸定量分析法, 通过在扩增过程终点观测荧光信号并利用泊松分布计算基因扩增阳性分区的比例, 从而

实现对目标核酸的定量^[28]。与qPCR相比, dPCR无需使用标准曲线进行分析, 进而节省时间^[18]。微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)目前已用于检测*H. pylori*的23S rRNA基因。Talarico等^[29]应用ddPCR技术检测了102例患者福尔马林固定石蜡包埋胃活检组织标本中的23S rRNA基因, 45例(44%)有CLA耐药基因, 其中12例有耐药等位基因、33例同时存在野生和耐药等位基因。Sun等^[30]比较了在胃活检标本中应用E-test法、ddPCR技术与在粪便标本中应用ddPCR技术检测*H. pylori*感染者CLA耐药性的结果, 发现三种检测方法高度一致; 并在49例*H. pylori*感染者中比较了在胃活检与粪便标本中分别应用ddPCR技术检测CLA耐药的结果, 发现35例(71%)患者CLA耐药基因型一致, 两种方法检测结果不一致的原因可能是粪便标本中*H. pylori*载量低或假性混合基因型比例高。由此可见, ddPCR无需进行细菌培养, 可直接在胃活检或粪便标本中检测*H. pylori*的耐药基因型, 且检测异质性耐药情况尤为方便, 但在粪便中应用该技术应警惕假阴性结果。与传统方法相比, ddPCR结果准确且更加迅速、简便; 与qPCR相比, 其耗时短且结果准确, 但仍需进一步研究证实其实用性。

2.2 DNA测序 DNA测序是检测*H. pylori*耐药基因的金标准, 通过对*H. pylori*进行全基因组分析, 可以检测已知和未知耐药基因突变, 也可验证其他分子检测方法的性能。Sanger测序为一代测序技术。Tian等^[31]应用Sanger测序和琼脂稀释法检测了160例*H. pylori*感染者胃活检标本中的抗生素耐药性, 发现Sanger测序与琼脂稀释法检测CLA、LVX与阿莫西林(amoxicillin, AMX)耐药的一致性分别为84.8%、70.5%和72.7%。此后, 开发了焦磷酸测序也已用于检测*H. pylori*的23S rRNA基因突变。初等^[32]建立了一种检测CLA耐药的焦磷酸测序方法, 与Sanger测序相比, 焦磷酸测序无需电泳、荧光标记, 是一种快速、灵敏度高的检测方法。近年来, 新一代测序(next-generation sequencing, NGS)技术是继Sanger测序后的一次革命性技术进展, 已成为DNA测序的主要方法。与Sanger测序相比, NGS是一种强大的高通量方法, 时间-成本效益比和测序产量极大增加; 与传统*H. pylori*耐药性检测方法相比, NGS结果更可靠^[33,34]。Subsomwong等^[35]应用NGS技术发现*H. pylori*抗生素耐药基因发生了新突变, 如23S rRNA的T248C位点突变和GyrA的D210N、K230Q等位点突变; Azzaya等^[36]发现了23S rRNA的新突变位点A1410G、C1707T、A2167G、C2248T、C2922T。总之, DNA测序检测*H. pylori*耐药基因快速、准确, 但其制备过程严苛、检测周期长及测序仪器昂贵, 限制了临床应用, 故尚未在临床上推广。

2.3 FISH FISH的原理是先用半抗原或荧光素分子修饰的核苷酸分子标记DNA(或RNA)探针, 再将探针与目标序列杂交, 通过含荧光素分子的抗体与探针特异性结合, 最后利用荧光显微镜直接观察目标序列在细胞核、染色体或切片组织中的分布情况^[37]。Demiray-Gürbüz等^[38]分别应用E-test法和FISH法在114例*H. pylori*培养阳性者中检测CLA耐药情况, 研究发现, E-test法检测出耐药患者23例(20.2%), FISH法检测出耐药患者32例(28.0%), 两种检测方法一致性为89.5%。Vazirzadeh等^[39]应用E-test法和FISH法检测了83例*H. pylori*培养阳性患者的CLA耐药性, 研究发现, 两种方法检测结果一致性为95%。此外, FISH技术在检测*H. pylori*异质性耐药时更加便捷, 单个活检标本上即可同时显示敏感与耐药菌群, 直接获得结果^[40]。由此可见, 与传统耐药性检测方法相比, FISH技术更加便捷、可靠及适用范围更广。此外, 与PCR技术相比, FISH无需DNA制备, 3 h即可获得结果, 可在荧光显微镜下直观显示CLA耐药菌株, 不易受DNA污染影响。总之, FISH检测技术是一种快速、方便、准确的耐药性检测方法, 但其所需仪器价格高、获取标本方式单一、无法检测除CLA外的抗生素耐药性, 故尚未广泛用于临床检测。

2.4 基因芯片 基因芯片的原理是将含有大量不同DNA或寡核苷酸片段的探针按规律排列在载体上, 同时用荧光素标记待测样本核酸, 然后将样本与芯片探针杂交, 通过计算机扫描分析芯片荧光信号强度, 进而获取样本核酸基因序列和表达水平信息。Yin等^[41]在267例儿童患者的胃活检标本中应用了基因芯片技术, 发现与药敏试验相比, 该技术诊断*H. pylori*的灵敏度、特异性和准确性分别是96.1%、85.0%和93.6%; 检测*H. pylori*耐药性的结果表明, 耐CLA的主要位点是2143A/G、耐LVX的主要位点是GyrA 91和GyrA 87; 并对药敏试验和基因芯片结果不一致的25个样本行DNA测序, 发现该技术检测CLA、LVX耐药性与DNA测序一致率均高达95%。Song等^[42]建立了一种可同时检测CLA、LVX耐药性和CYP2C19多态性的可视化基因芯片, 以DNA测序为金标准时, 发现该技术检测CLA耐药性的灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为92.13%、93.75%和95.94%; 当该技术检测LVX耐药性时, GyrA 87位点灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为91.11%、98.20%和96.82%, GyrA 91位点灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为91.23%、98.90%和98.26%。总之, 基因芯片是一种灵敏度高、特异性强、准确、快速的检测方法, 单张芯片即可一次性同时分析*H. pylori*对多种抗生素的多个耐药基因突变位点, 但其价格昂贵、无法检测到数目小于100拷贝的待测基因; 因此, 目前并不适用于临床检测。

可视化基因芯片为芯片技术的未来发展提供了新思路, 准确性与DNA测序相当, 成本大幅下降, 这为临床推广奠定了基础。

3 结论

*H. pylori*对抗生素的耐药形势严峻, 通过耐药性检测实施个体化治疗的重要性日益突显。随着分子生物学技术发展, 检测方法选择众多。传统检测方法费时费力, 未在临床常规开展。分子生物学方法快速、准确, 在临床研究中备受关注, 但也并非完美。PCR的酶切、电泳步骤较繁琐; 测序技术的仪器造价昂贵; FISH只可检测CLA耐药性; 基因芯片技术的基因模板数目需达最低要求。因此, 临床医生在选择检测抗生素耐药性方法时, 应结合不同检测方法的优缺点、患者经济状况和临床实际等因素综合考量, 选择适宜耐药性检测方法, 以期减少*H. pylori*耐药性并提高根除率。目前仍需开发快速、简便、准确、价廉的*H. pylori*抗生素耐药性检测方法。

4 参考文献

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429 [PMID: 28456631 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022]
- Ren S, Cai P, Liu Y, Wang T, Zhang Y, Li Q, Gu Y, Wei L, Yan C, Jin G. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 464-470 [PMID: 34862656 DOI: 10.1111/jgh.15751]
- Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2019; 380: 1158-1165 [PMID: 30893536 DOI: 10.1056/NEJMcpr1710945]
- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕兴华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2017; 37: 364-378 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002]
- Chen J, Li P, Huang Y, Guo Y, Ding Z, Lu H. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2022; 11 [PMID: 35890031 DOI: 10.3390/pathogens11070786]
- Yan TL, Gao JG, Wang JH, Chen D, Lu C, Xu CF. Current status of *Helicobacter pylori* eradication and risk factors for eradication failure. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 4846-4856 [PMID: 32921961 DOI: 10.3748/wjg.v26.i32.4846]
- Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 613-629 [PMID: 34002081 DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x]
- Dong F, Ji D, Huang R, Zhang F, Huang Y, Xiang P, Kong M, Nan L, Zeng X, Wu Y, Bao Z. Multiple Genetic Analysis System-Based Antibiotic Susceptibility Testing in *Helicobacter pylori* and High Eradication Rate With Phenotypic Resistance-Guided Quadruple Therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2056 [PMID: 26632710 DOI: 10.1097/md.0000000000002056]
- Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, Song Y, Li X, Graham DY, Lu H. Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819874922 [PMID: 31523279 DOI: 10.1177/1756284819874922]
- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分). *中华消化杂志* 2022; 42: 289-303 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-202206-00057]
- Li H, Shen Y, Song X, Tang X, Hu R, Marshall BJ, Tang H, Benghezal M. Need for standardization and harmonization of *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility testing. *Helicobacter* 2022; 27: e12873 [PMID: 35151236 DOI: 10.1111/hel.12873]
- Khashei R, Dara M, Bazargani A, Bagheri Lankarani K, Taghavi A, Moeini M, Dehghani B, Sohrabi M. High rate of A2142G point mutation associated with clarithromycin resistance among Iranian *Helicobacter pylori* clinical isolates. *APMIS* 2016; 124: 787-793 [PMID: 27357065 DOI: 10.1111/apm.12567]
- Hussein RA, Al-Ouqaili MTS, Majeed YH. Detection of clarithromycin resistance and 23S rRNA point mutations in clinical isolates of *Helicobacter pylori* isolates: Phenotypic and molecular methods. *Saudi J Biol Sci* 2022; 29: 513-520 [PMID: 35002447 DOI: 10.1016/j.sbs.2021.09.024]
- Pourakbari B, Mahmoudi S, Parhiz J, Sadeghi RH, Monajemzadeh M, Mamishi S. High frequency of metronidazole and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Br J Biomed Sci* 2018; 75: 61-65 [PMID: 29452048 DOI: 10.1080/09674845.2017.1391466]
- Ong S, Kim SE, Kim JH, Yi NH, Kim TY, Jung K, Park MI, Jung HY. *Helicobacter pylori* eradication rates with concomitant and tailored therapy based on 23S rRNA point mutation: A multicenter randomized controlled trial. *Helicobacter* 2019; 24: e12654 [PMID: 31411793 DOI: 10.1111/hel.12654]
- Kwon YH, Jeon SW, Nam SY, Lee HS, Park JH. Efficacy of tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication based on clarithromycin resistance and survey of previous antibiotic exposure: A single-center prospective pilot study. *Helicobacter* 2019; 24: e12585 [PMID: 30969459 DOI: 10.1111/hel.12585]
- Choi YI, Chung JW, Kim KO, Kwon KA, Kim YJ, Kim JH, Seo JY, Park DK. Tailored eradication strategy vs concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment in Korean patients. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5247-5258 [PMID: 34497448 DOI: 10.3748/wjg.v27.i31.5247]
- Zhu H, Zhang H, Xu Y, Lašáková S, Korabečná M, Neužil P. PCR past, present and future. *Biotechniques* 2020; 69: 317-325 [PMID: 32815744 DOI: 10.2144/btn-2020-0057]
- Van den Poel B, Gils S, Micalessi I, Carton S, Christiaens P, Cuyle PJ, Moons V, Van Olmen G, Smismans A, Bourgain C, Bossuyt P, Frans J. Molecular detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance in gastric biopsies: a prospective evaluation of RIDA@GENE *Helicobacter pylori* assay. *Acta Clin Belg* 2021; 76: 177-183 [PMID: 31662122 DOI: 10.1080/17843286.2019.1685741]
- Pichon M, Pichard B, Barrioz T, Plouzeau C, Croquet V, Fotsing G, Chéron A, Vuillemin É, Wangermez M, Haineaux PA, Vasseur P, Thiebault Q, Lefèvre C, de Singly A, Cremniter J, Broutin L, Michaud A, Silvain C, Burucoa C. Diagnostic Accuracy of a Noninvasive Test for Detection of *Helicobacter pylori* and Resistance to Clarithromycin in Stool by the AmpliDiag H. pylori+ClariR Real-Time PCR Assay. *J Clin Microbiol* 2020; 58 [PMID: 31996442 DOI: 10.1128/JCM.01787-19]
- Redondo JJ, Keller PM, Zbinden R, Wagner K. A novel RT-PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 90: 1-6 [PMID: 29111147 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.014]
- Qiu E, Li Z, Han S. Methods for detection of *Helicobacter pylori* from stool sample: current options and developments. *Braz J Microbiol* 2021; 52: 2057-2062 [PMID: 34392499 DOI: 10.1007/s42770-021-00589-x]
- Binmaeil H, Hanafiah A, Mohamed Rose I, Raja Ali RA. Development and Validation of Multiplex Quantitative PCR Assay for Detection of *Helicobacter pylori* and Mutations

- Conferring Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin in Gastric Biopsy. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 4129-4145 [PMID: 34675558 DOI: 10.2147/IDR.S325056]
- 24 沈维祥, 陈春峰, 张小燕, 邵恒骏. 基于突变阻滞扩增系统的实时荧光PCR技术检测幽门螺杆菌23S rRNA基因突变及其评价. *中国医药生物技术* 2017; 12: 123-128
- 25 Zhang XY, Shen WX, Chen CF, Sheng HH, Cheng H, Li J, Hu F, Lu DR, Gao HJ. Detection of the clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa by the amplification refractory mutation system combined with quantitative real-time PCR. *Cancer Med* 2019; 8: 1633-1640 [PMID: 30864275 DOI: 10.1002/cam4.1986]
- 26 Li Y, Lv T, He C, Wang H, Cram DS, Zhou L, Zhang J, Jiang W. Evaluation of multiplex ARMS-PCR for detection of *Helicobacter pylori* mutations conferring resistance to clarithromycin and levofloxacin. *Gut Pathog* 2020; 12: 35 [PMID: 32670416 DOI: 10.1186/s13099-020-00373-6]
- 27 Zhang C, Cao M, Lv T, Wang H, Liu X, Xie Y, Lv N, Chen H, Cram DS, Zhong J, Zhou L. Molecular testing for *H. pylori* clarithromycin and quinolone resistance: a prospective Chinese study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 1599-1608 [PMID: 33646449 DOI: 10.1007/s10096-021-04188-4]
- 28 Quan PL, Sauzade M, Brouzes E. dPCR: A Technology Review. *Sensors (Basel)* 2018; 18 [PMID: 29677144 DOI: 10.3390/s18041271]
- 29 Talarico S, Korson AS, Leverich CK, Park S, Jalikis FG, Upton MP, Broussard E, Salama NR. High prevalence of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance mutations among Seattle patients measured by droplet digital PCR. *Helicobacter* 2018; 23: e12472 [PMID: 29480566 DOI: 10.1111/hel.12472]
- 30 Sun L, Talarico S, Yao L, He L, Self S, You Y, Zhang H, Zhang Y, Guo Y, Liu G, Salama NR, Zhang J. Droplet Digital PCR-Based Detection of Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates Reveals Frequent Heteroresistance. *J Clin Microbiol* 2018; 56 [PMID: 29925646 DOI: 10.1128/JCM.00019-18]
- 31 Tian L, Yao Y, Yin L, Wang L, An Z, Kang L, Ru C, Li J. Direct Detection of Antibiotic Resistance in Chinese *Helicobacter pylori* Clinical Isolates by Sequencing-Based Approach. *J Healthc Eng* 2022; 2022: 6436256 [PMID: 35463681 DOI: 10.1155/2022/6436256]
- 32 初亚男, 张婕妤, 陆瑶, 张晏洁, 封利颖. 焦磷酸测序法在幽门螺杆菌克拉霉素耐药基因检测及药物疗效评价中的应用. *国际检验医学杂志* 2020; 41: 262-264+269
- 33 van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, Thermes C. The Third Revolution in Sequencing Technology. *Trends Genet* 2018; 34: 666-681 [PMID: 29941292 DOI: 10.1016/j.tig.2018.05.008]
- 34 Hultén KG, Genta RM, Kalfus IN, Zhou Y, Zhang H, Graham DY. Comparison of Culture With Antibigram to Next-Generation Sequencing Using Bacterial Isolates and Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Gastric Biopsies. *Gastroenterology* 2021; 161: 1433-1442.e2 [PMID: 34293298 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.012]
- 35 Subsomwong P, Doohan D, Fauzia KA, Akada J, Matsumoto T, Yee TT, Htet K, Waskito LA, Tuan VP, Uchida T, Matsuhisa T, Yamaoka Y. Next-Generation Sequencing-Based Study of *Helicobacter pylori* Isolates from Myanmar and Their Susceptibility to Antibiotics. *Microorganisms* 2022; 10 [PMID: 35056645 DOI: 10.3390/microorganisms10010196]
- 36 Azzaya D, Gantuya B, Oyuntsetseg K, Davaadorj D, Matsumoto T, Akada J, Yamaoka Y. High Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* and Its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population. *Microorganisms* 2020; 8 [PMID: 32708761 DOI: 10.3390/microorganisms8071062]
- 37 Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 782-792 [PMID: 16145555 DOI: 10.1038/nrg1692]
- 38 Demiray-Gürbüz E, Yılmaz Ö, Olivares AZ, Gönen C, Sarıoğlu S, Soytürk M, Tümer S, Altungöz O, Şimşek İ, Perez Perez GL. Rapid identification of *Helicobacter pylori* and assessment of clarithromycin susceptibility from clinical specimens using FISH. *J Pathol Clin Res* 2017; 3: 29-37 [PMID: 28138399 DOI: 10.1002/cjp2.57]
- 39 Vazirzadeh J, Falahi J, Moghim S, Narimani T, Rafiei R, Karbasizadeh V. Molecular Assessment of Resistance to Clarithromycin in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Patients with Dyspepsia by Fluorescent In Situ Hybridization in the Center of Iran. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 2304173 [PMID: 32309428 DOI: 10.1155/2020/2304173]
- 40 Kocsmár É, Kocsmár I, Buzás GM, Szirtes I, Wacha J, Takáts A, Hritz I, Schaff Z, Rugge M, Fassan M, Kiss A, Lotz G. *Helicobacter pylori* heteroresistance to clarithromycin in adults- New data by in situ detection and improved concept. *Helicobacter* 2020; 25: e12670 [PMID: 31701608 DOI: 10.1111/hel.12670]
- 41 Yin G, Bie S, Gu H, Shu X, Zheng W, Peng K, Zhao H, Li F, Chen B, Botchway BOA, Fang M, Jiang M. Application of gene chip technology in the diagnostic and drug resistance detection of *Helicobacter pylori* in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1331-1339 [PMID: 31930581 DOI: 10.1111/jgh.14980]
- 42 Song Y, Dou F, Zhou Z, Yang N, Zhong J, Pan J, Liu Q, Zhang J, Wang S. Microarray-Based Detection and Clinical Evaluation for *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin or Levofloxacin and the Genotype of CYP2C19 in 1083 Patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 2684836 [PMID: 30276203 DOI: 10.1155/2018/2684836]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于SEER数据库转移性胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型构建和验证

钟佳俊, 叶艳清

钟佳俊, 叶艳清, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

钟佳俊, 硕士, 研究方向为消化道肿瘤.

作者贡献分布: 钟佳俊主要负责该研究的数据收集、数据分析及论文的撰写; 叶艳清负责方案设计.

通讯作者: 叶艳清, 博士, 副主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科. gnmu2002@126.com

收稿日期: 2023-05-17

修回日期: 2023-06-07

接受日期: 2023-07-20

在线出版日期: 2023-07-28

Construction and validation of a nomogram model for predicting early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma based on SEER database

Jia-Jun Zhong, Yan-Qing Ye

Jia-Jun Zhong, Yan-Qing Ye, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Yan-Qing Ye, PhD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, No. 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnmu2002@126.com

Received: 2023-05-17

Revised: 2023-06-07

Accepted: 2023-07-20

Published online: 2023-07-28

Abstract

BACKGROUND

Pancreatic adenocarcinoma is a highly aggressive malignancy

that presents a considerable risk of early death (survival time ≤ 3 mo). As such, it is of great significance to develop an effective nomogram for predicting the likelihood of early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.

AIM

To construct and validate a predictive nomogram model for early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.

METHODS

We extracted data from the SEER database of 18603 eligible patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma from 2010 to 2015, and randomly divided them into training and validation cohorts in a 7:3 ratio. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed on the training cohort to identify the risk factors for early death, based on which a nomogram was constructed. The performance of the nomogram was verified by receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve analyses in both the training and validation cohorts. The clinical practicability of the nomogram was evaluated by decision curve analysis (DCA).

RESULTS

Age, sex, primary site, grade, T stage, N stage, brain metastasis, bone metastasis, liver metastasis, lung metastasis, surgery, radiotherapy, and chemotherapy were identified as independent risk factors for early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Based on these variables, a nomogram was constructed. The areas under the ROC curves of the nomogram in the training and validation cohorts were 0.810 (95% confidence interval [CI]: 0.802-0.811) and 0.802 (95%CI: 0.790-0.813), respectively, indicating good discrimination. The calibration curves showed good calibration degrees in both cohorts, and the DCA results demonstrated that the nomogram had better clinical net benefit in predicting early mortality compared with TNM stage.

CONCLUSION

The constructed nomogram has good predictive ability for early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. This will help clinicians develop individualized treatment plans for these patients.

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

Key Words: Pancreatic adenocarcinoma; SEER; Nomogram; Early death

Citation: Zhong JJ, Ye YQ. Construction and validation of a nomogram model for predicting early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma based on SEER database. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(14): 577-588

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/577.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.577>

摘要

背景

胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PCa)是一种高度侵袭性的恶性肿瘤,具有早期死亡的高风险(生存时间 ≤ 3 mo)。因此,建立有效的列线图来预测转移性胰腺腺癌(metastatic pancreatic adenocarcinoma, mPCa)患者早期死亡的概率具有相当重要的意义。

目的

构建并验证mPCa患者早期死亡的预测列线图模型。

方法

提取SEER数据库中2010-2015年符合条件的18603例mPCa患者,按7:3比例随机分为训练集和验证集,对训练集进行单因素及多因素Logistics回归分析确定早期死亡危险因素,从而进一步构建列线图,在训练集和验证集中通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、校准曲线对列线图效能进行验证,使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估列线图临床实用性。

结果

年龄、性别、肿瘤原发部位、肿瘤分化程度、T分期、N分期、脑转移、骨转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗是mPCa患者早期死亡的独立危险因素,基于这些变量构建了列线图。训练集和验证集ROC曲线下面积分别是0.810(95%CI: 0.802-0.811)、0.802(95%CI: 0.790-0.813),提示列线图有良好的区分度,校准曲线在训练集和验证集中均有较好的校准度,DCA结果表明,与TNM分期相比,列线图在预测早期死亡方面有更好的临床净效益。

结论

所构建的列线图对于mPCa患者的早期死亡具有良好

的预测能力,有助于临床医生对mPCa患者实施个体化治疗方案。

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

关键词: 胰腺腺癌; SEER; 列线图; 早期死亡

核心提要: 根据SEER数据库提供的大样本量数据,确定了转移性胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素,并进一步开发预测列线图,帮助临床医生识别早期死亡的危险因素和概率,制定更精确的个体化治疗计划,从而提高患者的生存概率和生活质量。

文献来源: 钟佳俊, 叶艳清. 基于SEER数据库转移性胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型构建和验证. *世界华人消化杂志* 2023; 31(14): 577-588

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/577.htm>

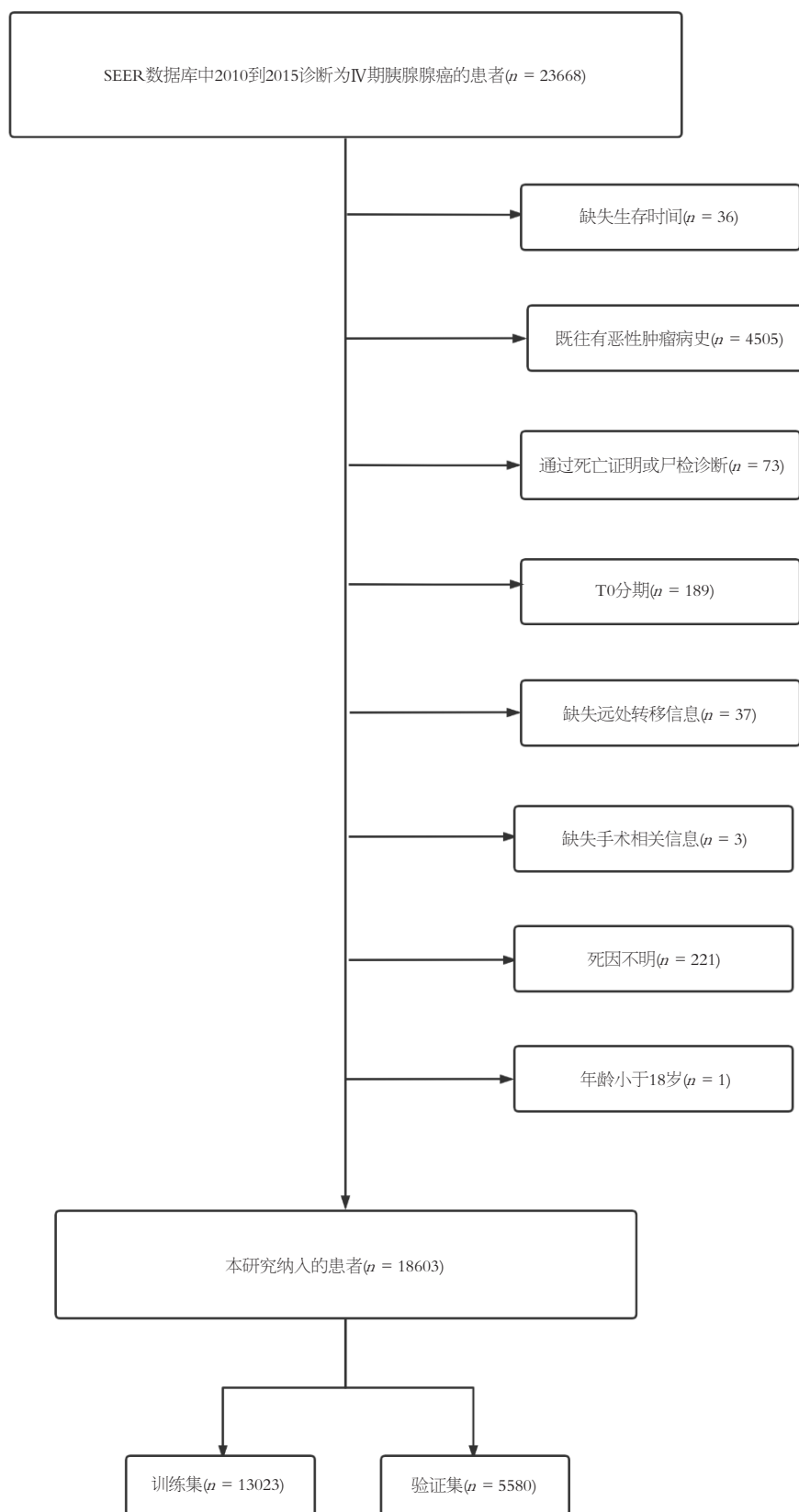
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.577>

0 引言

胰腺癌是一种高度侵袭性的恶性肿瘤,居世界癌症死亡原因第三位^[1],胰腺癌在无症状癌症中排名第一,其中胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PCa)占原发性胰腺腺癌的90%以上^[2]。胰腺癌早期症状隐匿,侵袭性高,超过50%的PCa患者在晚期才被诊断,其5年生存率不到8%^[3]。化疗一直是转移性胰腺腺癌(metastatic pancreatic adenocarcinoma, mPCa)一线治疗方案^[4],mPCa患者在没有化疗的情况下只有2 mo-4 mo的中位预期寿命^[5],然而mPCa患者即使接受积极治疗,其中位总生存期(overall survival, OS)仍短于12 mo^[6]。因此mPCa患者预后差,容易发生早期死亡(通常定义为初始诊断后3 mo内死亡^[7])。然而,迄今为止,关于影响mPCa患者早期死亡因素的研究较少。因此,开发列线图以指导临床医生识别患者早期死亡的危险因素并实施个体化治疗具有重要意义。本研究以SEER数据库中诊断为mPCa的患者为研究对象,探讨早期死亡的危险因素,并构建列线图预测早期死亡(≤ 3 mo)的概率。

1 材料和方法

1.1 材料 使用SEER*Stat(版本8.4.0.1)从SEER数据库中提取2010-2015年诊断为IV期PCa患者的数据。纳入标准: (1)肿瘤部位代码: C25.0-C25.3和C25.7-C25.9; (2)组织学代码8140/3、8480/3、8481/3、8500/3和8521/3[根据国际肿瘤疾病分类第三版(ICD-O-3)]。排除标准: (1)既往有恶性肿瘤病史; (2)通过死亡证明或尸检诊断; (3)种族信息不明; (4)T0分期患者; (5)远处转移相关信息缺失; (6)



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 患者纳入流程图.

手术相关信息缺失; (7)死因不明; (8)年龄小于18岁. 筛选流程见图1. 最终共有18603例mPCa患者纳入研究, 按照

7:3比例随机分为训练集和验证集, 训练集用来分析早期死亡的危险因素并建立列线图, 验证集用来验证模型的

准确性. 该研究获得了美国国家癌症研究所(参考编号18558-Nov2021)对SEER计划中存储的研究数据的分析授权.

1.2 方法 收集以下人口统计学和临床特征: 诊断年龄、种族、性别、肿瘤原发部位、肿瘤分化程度、T分期(AJCC第7版)、N分期(AJCC第7版)、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗、死因和生存时间.

统计学处理 计数资料由数量和百分比(n , %)描述. 训练集和验证集各因素之间比较采用 χ^2 检验. 利用单变量和多变量Logistic回归模型来识别与IV期PCa患者早期死亡独立危险因素, 进而构建列线图. 在训练集和验证集中绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和校准曲线对列线图的效能进行验证. 决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)用于评估模型的临床可用性. 所有统计学分析均使用R软件(版本4.2.1)进行. $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 人口统计学和临床特征 共有18603例mPCa纳入研究, 10230名患者早期死亡(因PCa死亡9767例, 其他原因死亡463例). 大部分早期死亡出现在男性(54.5%)、白人(78.6%)和年龄在65岁至79岁(44.5%)之间的患者中. 胰头(31.5%)是胰腺癌患者早期死亡的最常见肿瘤原发位置. 除未知分化等级(81.2%)外, 低分化/未分化mPCa与良好/中度分化mPCa的早期死亡率分别为11.4%和7.4%. 早期死亡患者最常见的转移部位是肝脏(78.5%). 在治疗方面, 大多数早期死亡患者没有接受手术治疗(99.2%), 只有少数患者接受放疗(3.2%)或化疗(31.0%). 入选病例按照7:3的比例随机分组, 13023名患者被随机分配为训练集, 5580名患者被随机分配为验证集, 两组患者在年龄、种族、性别、原发部位、分化程度、T分期(AJCC第7版)、N分期(AJCC第7版)、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗方面比较, 差异均无统计学意义, 训练集和验证集的随机分组具有可比性. 表1显示mPCa患者早期死亡的发生率, 表2总结了训练集、验证集中mPCa患者的人口统计学和临床特征.

2.2 训练集中早期死亡的危险因素 训练集中单因素和多因素Logistic回归分析结果显示, 年龄、性别、原发肿瘤部位、分化程度、T分期、N分期、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗是mPCa患者早期死亡的独立危险因素, 见表3.

2.3 列线图模型构建 基于多因素Logistics回归分析确定的独立危险因素, 构建了预测mPCa患者早期死亡的列线图(图2). 列线图显示化疗是mPCa患者早期死亡最重

要的影响因素, 其次是手术、脑转移、年龄和放疗. 在列线图中, 可以通过将每个影响因素的分值相加来获得总分, 然后可以估计早期死亡的概率. 例如: 一名女性在70岁时被诊断为胰头癌和肝转移, 中等分化, 仅接受过化疗, 使用该列线图预测的早期死亡概率约为24%.

2.4 列线图模型的性能和验证 使用校准曲线评估模型的校准度. 在本研究中, 如图3A和B所示, 训练集和验证集的校准曲线与45°对角线的吻合度较高, 表明模型预测的mPCa早期死亡的概率与患者实际早期死亡概率相符, 表明模型有良好的校准度.

使用ROC曲线评估模型的区分度. 图4所示, 训练集的ROC曲线下面积AUC为0.810(95%CI: 0.802-0.817), 验证集的ROC曲线下面积AUC为0.802(95%CI: 0.790-0.813), 表明模型具有良好的区分度.

使用DCA评估模型的临床适用性. 图5A和B所示, 在训练集中预测早期死亡的最有利阈值概率为0.1-0.9. 正如有利的阈值概率所证明的那样, 它表明列线图可以帮助临床医生准确地评估mPCa患者的早期死亡. 并且与TNM分期相比, 本研究中的列线图模型在预测早期死亡方面有更高的临床净收益.

3 讨论

胰腺癌是最致命的恶性肿瘤之一. 据统计, 2020年全球新发胰腺癌病例超过49万例, 并且有46万例胰腺癌患者死亡^[8]. 随着医疗水平的进步, 大多数癌症的存活率得到了明显的提高, 但胰腺癌的存活率却一直没有明显的改善^[9]. 早期诊断或者发现新的治疗方案是改善胰腺癌预后的理想方法. Valeria Tonini和Manuel Zanni回顾并总结了所有关于胰腺癌危险因素和筛查方式的最新研究、包括液体活检在内的新实验室测试、新的成像方法以及人工智能和机器学习的可能应用, 然而遗憾的是直到2022年胰腺癌预后并没有得到明显的改善^[10]. 手术切除是唯一可能治愈PCa的治疗方法^[10], 然而超过50%的胰腺癌患者在诊断时就属于晚期, 因此失去了手术彻底治愈的机会^[11]. 对于无手术机会的mPCa患者, 目前一线治疗有以下三种选择: 吉西他滨单药治疗, FOLFIRINOX方案以及吉西他滨加白蛋白-纳米颗粒结合紫杉醇(nab-紫杉醇)的组合^[12]. 有许多III期试验证明了吉西他滨的有效性, 其1年总生存率为18%-20%, 中位OS约为6 mo^[13,14]. 而没有接受化疗的mPCa患者中位生存期约2 mo-4 mo^[5]. III期MPACT试验对吉西他滨加nab-紫杉醇与吉西他滨单药进行了比较. 该试验显示, 与单药治疗相比, 吉西他滨加nab-紫杉醇治疗的患者中位生存期显著改善(8.5 mo:6.7 mo; HR: 0.72; $P < 0.001$)^[15]. FOLFIRINOX方案中5-FU、伊立替康和奥沙利铂的组

表 1 mPCa患者早期死亡的发生率

特征	所有患者(<i>n</i> = 18603)	非早期死亡(<i>n</i> = 8373)	早期死亡(<i>n</i> = 10230)	<i>P</i>
年龄(岁)				
<50	1082(5.8)	668(8.0)	414(4.0)	<0.001
50–64	6666(35.8)	3459(41.3)	3207(31.3)	
65–79	8041(43.2)	3493(41.7)	4548(44.5)	
≥80	2814(15.1)	753(9.0)	2061(20.1)	
性别(%)				
女性	8596(46.2)	3940(47.1)	4656(45.5)	0.036
男性	10007(53.8)	4433(52.9)	5574(54.5)	
种族(%)				
白种人	14745(79.3)	6703(80.1)	8042(78.6)	0.015
黑种人	2300(12.4)	971(11.6)	1329(13.0)	
其他	1558(8.4)	699(8.3)	859(8.4)	
肿瘤位置(%)				
胰头	6531(35.1)	3312(39.6)	3219(31.5)	<0.001
胰体	2998(16.1)	1492(17.8)	1506(14.7)	
胰尾	3852(20.7)	1581(18.9)	2271(22.2)	
其他	5222(28.1)	1988(23.7)	3234(31.6)	
分化程度(%)				
高/中等分化	1810(9.7)	1048(12.5)	762(7.4)	<0.001
低/未分化	2023(10.9)	859(10.3)	1164(11.4)	
未知	14770(79.4)	6466(77.2)	8304(81.2)	
T分期(%)				
T1	460(2.5)	228(2.7)	232(2.3)	<0.001
T2	4558(24.5)	2000(23.9)	2558(25.0)	
T3	5055(27.2)	2570(30.7)	2485(24.3)	
T4	3570(19.2)	1811(21.6)	1759(17.2)	
TX	4960(26.7)	1764(21.1)	3196(31.2)	
N分期(%)				
N0	9073(48.8)	4156(49.6)	4917(48.1)	<0.001
N1	6015(32.3)	2953(35.3)	3062(29.9)	
NX	3515(18.9)	1264(15.1)	2251(22.0)	
骨转移(%)				
否	16500(88.7)	7585(90.6)	8915(87.1)	<0.001
是	1294 (7.0)	482 (5.8)	812 (7.9)	
未知	809 (4.3)	306 (3.7)	503 (4.9)	
脑转移(%)				
否	17622(94.7)	8026(95.9)	9596(93.8)	<0.001
是	112(0.6)	24(0.3)	88(0.9)	
未知	869(4.7)	323(3.9)	546(5.3)	
肝转移(%)				
否	4354(23.4)	2378(28.4)	1976(19.3)	<0.001
是	13879(74.6)	5850(69.9)	8029(78.5)	
未知	370(2.0)	145(1.7)	225(2.2)	
肺转移(%)				
否	13827(74.3)	6467(77.2)	7360(71.9)	<0.001
是	3846(20.7)	1549(18.5)	2297(22.5)	
未知	930(5.0)	357(4.3)	573(5.6)	
手术(%)				
否	18179(97.7)	8029(95.9)	10150(99.2)	<0.001
是	424(2.3)	344(4.1)	80(0.8)	
放疗(%)				

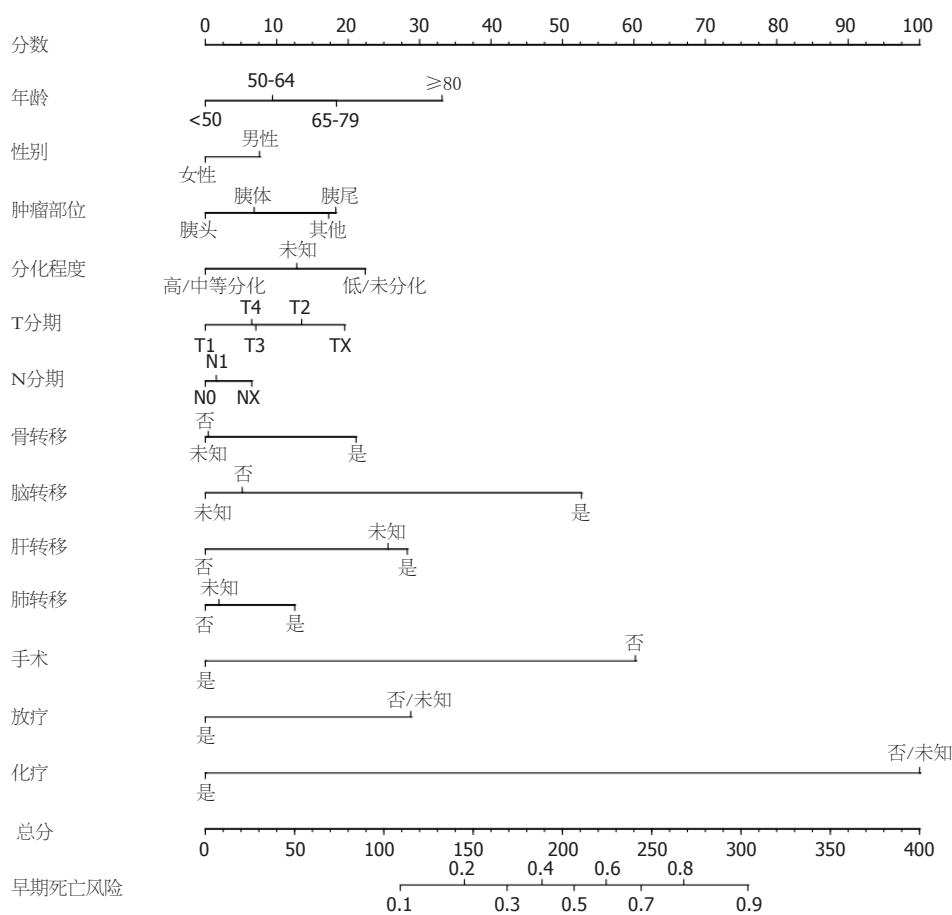
否/未知	17668(95.0)	7769(92.8)	9899(96.8)	<0.001
是	935(5.0)	604(7.2)	331(3.2)	
化疗(%)				
否/未知	8594(46.2)	1534(18.3)	7060(69.0)	<0.001
是	10009(53.8)	6839(81.7)	3170(31.0)	
死因(%)				
胰腺癌	17826(95.8)	8059(96.2)	9767(95.5)	0.009
其他原因	777(4.2)	314(3.8)	463(4.5)	

mPca: 转移性胰腺腺癌.

表 2 训练集和验证集的人口统计学和临床特征

特征	训练集(<i>n</i> = 13023)	验证集(<i>n</i> = 5580)	<i>P</i>
年龄 (岁)			0.671
<50	774(5.9)	308(5.5)	
50–64	4650(35.7)	2016(36.1)	
65–79	5621(43.2)	2420(43.4)	
≥80	1978(15.2)	836(15.0)	
性别(%)			0.813
女性	6025(46.3)	2571(46.1)	
男性	6998(53.7)	3009(53.9)	
种族(%)			0.194
白种人	10293(79.0)	4452(79.8)	
黑种人	1608(12.3)	692(12.4)	
其他	1122(8.6)	436(7.8)	
肿瘤位置(%)			0.844
胰头	4583(35.2)	1948(34.9)	
胰体	2093(16.1)	905(16.2)	
胰尾	2712(20.8)	1140(20.4)	
其他	3635(27.9)	1587(28.4)	
分化程度(%)			0.382
高/中等分化	1279(9.8)	531(9.5)	
低/未分化	1391(10.7)	632(11.3)	
未知	10353(79.5)	4417(79.2)	
T分期(%)			0.621
T1	328(2.5)	132(2.4)	
T2	3198(24.6)	1360(24.4)	
T3	3504(26.9)	1551(27.8)	
T4	2527(19.4)	1043(18.7)	
TX	3466(26.6)	1494(26.8)	
N分期(%)			0.667
N0	6377(49.0)	2696(48.3)	
N1	4203(32.3)	1812(32.5)	
NX	2443(18.8)	1072(19.2)	
骨转移(%)			0.771
否	11538(88.6)	4962(88.9)	
是	917(7.0)	377(6.8)	
未知	568(4.4)	241(4.3)	
脑转移(%)			0.753
否	12336(94.7)	5286(94.7)	
是	75(0.6)	37(0.7)	
未知	612(4.7)	257(4.6)	

肝转移(%)			0.126
否	2997(23.0)	1357(24.3)	
是	9760(74.9)	4119(73.8)	
未知	266(2.0)	104(1.9)	
肺转移(%)			0.34
否	9661(74.2)	4166(74.7)	
是	2691(20.7)	1155(20.7)	
未知	671(5.2)	259(4.6)	
手术(%)			0.056
否	12744(97.9)	5435(97.4)	
是	279(2.1)	145(2.6)	
放疗(%)			0.795
否/未知	12372(95.0)	5296(94.9)	
是	651(5.0)	284(5.1)	
化疗(%)			0.98
否/未知	6017(46.2)	2577(46.2)	
是	7006(53.8)	3003(53.8)	
早期死亡(%)			0.686
否	5854(44.9)	2519(45.1)	
是	7169(55.1)	3061(54.9)	



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 预测转移性胰腺腺癌患者早期死亡的列线图.

合是mPCa治疗的里程碑. 在PRODIGE 4组试验中, 该联合方案与吉西他滨单药治疗相比, 中位生存期得到改善

(11.1 mo:6.8 mo; HR: 0.57; $P<0.001$)^[13]. 然而与其他癌症相比, mPCa一线治疗的方案对中位生存期的改善并不

表 3 训练集中转移性胰腺癌早期死亡风险因素的单变量和多变量Logistics回归分析

特征	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄(岁)				
<50	1		1	
50-64	1.440(1.234, 1.683)	<0.001	1.237(1.033, 1.483)	0.021
65-79	1.973(1.693, 2.302)	<0.001	1.524(1.274, 1.825)	<0.001
≥80	4.289(3.601, 5.116)	<0.001	2.137(1.739, 2.630)	<0.001
性别(%)				
女性	1		1	
男性	1.076(1.004, 1.153)	0.038	1.188(1.093, 1.293)	<0.001
种族(%)				
白种人	1		1	
黑种人	1.189(1.069, 1.323)	0.001	1.135(0.999, 1.291)	0.052
其他	1.066(0.942, 1.207)	0.311	0.902(0.776, 1.048)	0.178
肿瘤位置(%)				
胰头	1		1	
胰体	1.061(0.957, 1.176)	0.263	1.169(1.032, 1.323)	0.014
胰尾	1.443(1.312, 1.589)	<0.001	1.511(1.347, 1.696)	<0.001
其他	1.693(1.550, 1.851)	<0.001	1.480(1.326, 1.651)	<0.001
分化程度(%)				
高/中等分化	1		1	
低/未分化	1.754(1.505, 2.046)	<0.001	1.655(1.376, 1.991)	<0.001
未知	1.652(1.470, 1.858)	<0.001	1.334(1.156, 1.540)	<0.001
T分期(%)				
T1	1		1	
T2	1.214(0.967, 1.524)	0.095	1.352(1.030, 1.774)	0.030
T3	0.899(0.716, 1.127)	0.354	1.172(0.894, 1.536)	0.251
T4	0.926(0.736, 1.166)	0.515	1.158(0.879, 1.525)	0.298
TX	1.789(1.425, 2.246)	<0.001	1.553(1.181, 2.043)	0.002
N分期(%)				
N0	1		1	
N1	0.865(0.800, 0.935)	<0.001	1.038(0.944, 1.142)	0.438
NX	1.540(1.398, 1.696)	<0.001	1.164(1.031, 1.314)	0.014
骨转移(%)				
否	1		1	
是	1.372(1.196, 1.576)	<0.001	1.600(1.347, 1.904)	<0.001
未知	1.578(1.324, 1.885)	<0.001	0.989(0.661, 1.480)	0.959
脑转移(%)				
否	1		1	
是	2.654(1.594, 4.641)	<0.001	2.863(1.539, 5.514)	0.001
未知	1.593(1.345, 1.892)	<0.001	0.892(0.607, 1.315)	0.562
肝转移(%)				
否	1		1	
是	1.660(1.529, 1.803)	<0.001	1.889(1.706, 2.093)	<0.001
未知	2.217(1.712, 2.889)	<0.001	1.789(1.249, 2.569)	0.002
肺转移(%)				
否	1		1	
是	1.350(1.238, 1.473)	<0.001	1.332(1.197, 1.482)	<0.001
未知	1.585(1.348, 1.867)	<0.001	1.047(0.804, 1.363)	0.734
手术(%)				
否	1		1	
是	0.203(0.150, 0.270)	<0.001	0.258(0.181, 0.362)	<0.001

放疗(%)				
否/未知	1		1	
是	0.390(0.329, 0.460)	<0.001	0.522(0.423, 0.642)	<0.001
化疗(%)				
否/未知	1		1	
是	0.098(0.090, 0.107)	<0.001	0.105(0.096, 0.114)	<0.001

OR: 比值比.

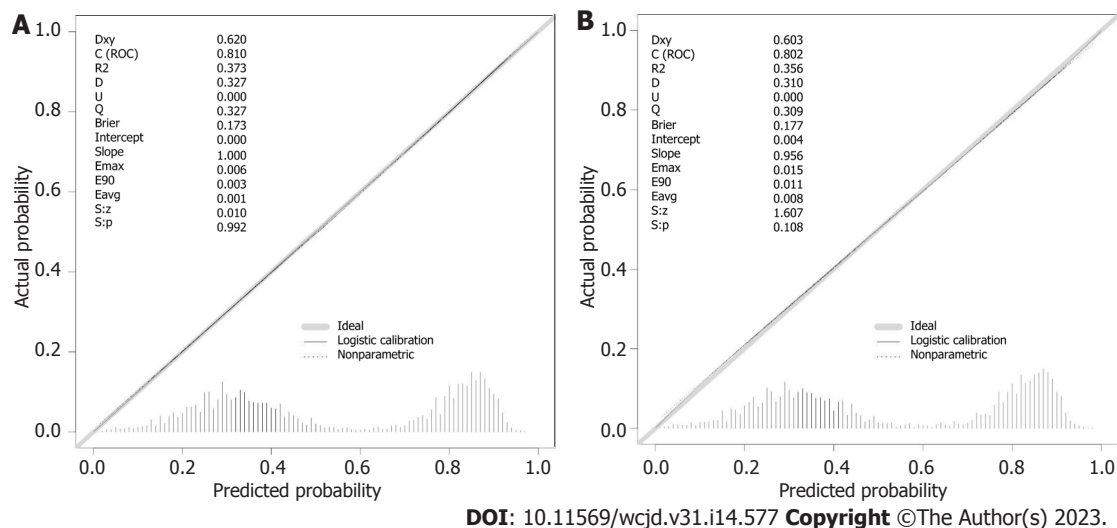


图 3 列线图的校准曲线. A: 训练集中列线图的校准曲线; B: 验证集中列线图的校准曲线.

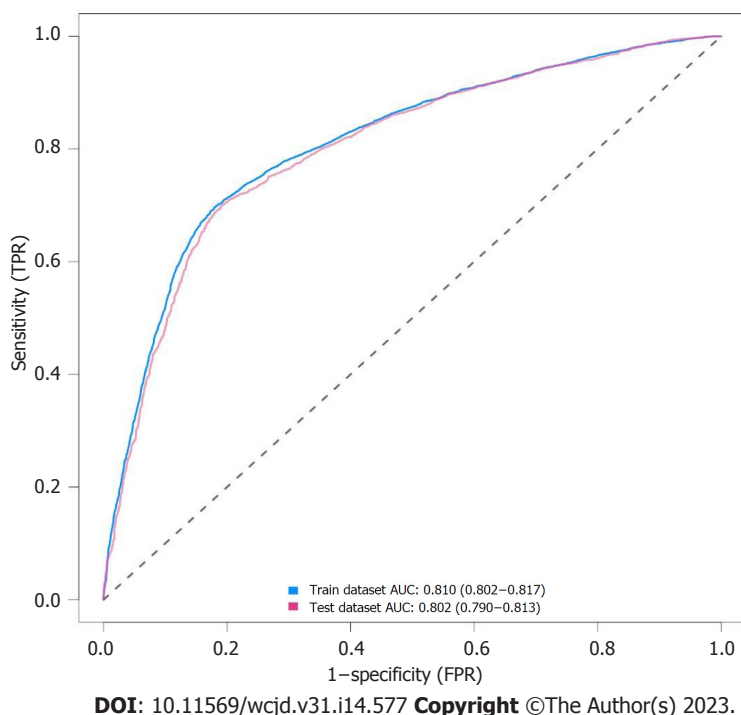
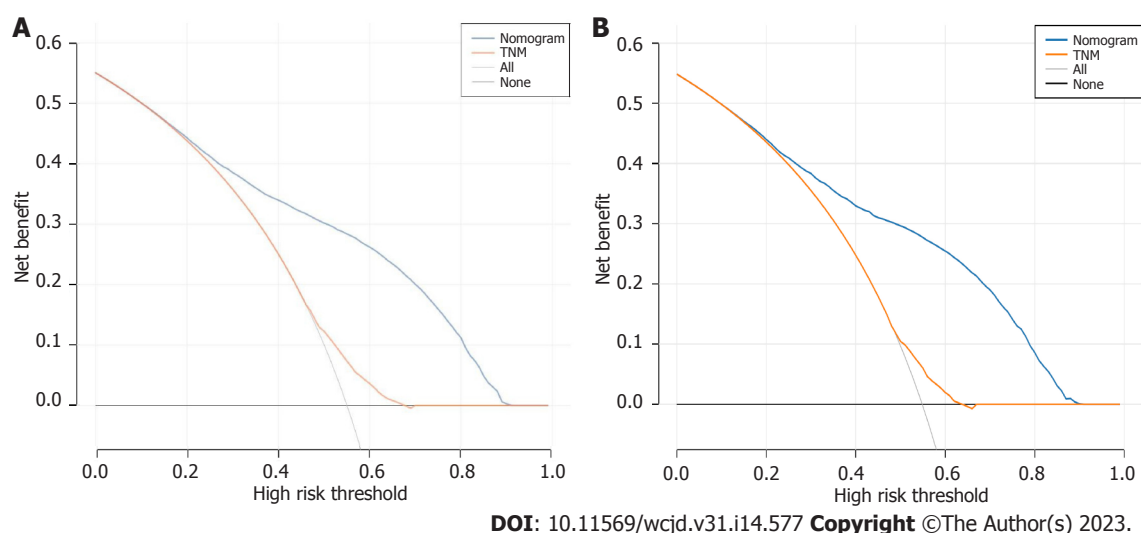


图 4 训练集和验证集列线图的ROC曲线. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: ROC曲线下面积.

令人满意^[16]. 根据本研究中从SEER数据库提取的数据得知, 超过50%的mPCa患者发生了早期死亡, 然而大多数

关于PCa预后的研究都集中在患者的长期生存^[17,18]和可切除PCa早期死亡的相关危险因素^[19,20], 关于mPCa患者



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 Copyright ©The Author(s) 2023.

图5 列线图与TNM分期相比临床净效益的决策曲线分析曲线。A: 训练集中列线图与TNM分期比较; B: 验证集中列线图与TNM分期比较。

早期死亡的研究还很少, 因此, 在这项研究中, 我们基于mPCa患者早期死亡的独立危险因素建立了预测列线图, 以预测mPCa患者是早期死亡的概率。

本研究通过单因素和多因素Logistic回归分析发现, 多个人口统计学特征和临床因素是mPCa早期死亡的危险因素, 包括年龄、性别、肿瘤部位、分化程度、T分期、N分期、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗。与传统TNM分期一样, 肿瘤患者的预后与肿瘤浸润、淋巴结转移和远处转移密切相关^[20]。在本研究中, 高龄、男性有更大的早期死亡风险, 这与以往的研究一致^[21], 而且老年患者通常基础状况较差, 伴随多种慢性疾病, 如高血压、糖尿病、冠心病等, 对治疗耐受差, 且更容易出现各种并发症, 各种因素导致老年患者生存时间减少。在临床因素方面, 化疗是影响mPCa患者早期死亡最重要的危险因素, 接受化疗的mPCa患者早期死亡风险明显降低, 有研究表明使用FOLFIRINO方案或吉西他滨/NAB-紫杉醇化疗方案可显著提升2 mo-4 mo的总生存期^[22], 但这些化疗方案具有很强的细胞毒性, 并且耐药性较高, 导致mPCa患者长期生存率仍然很低^[23], 需要进一步开发新型抗癌药, 以较小毒性提供疗效。手术对改善mPCa的早期死亡也有重要影响, 目前有一些研究强调了手术在晚期, 特别是在孤立性远处转移性胰腺癌中的获益^[24,25]。然而, 在我们的研究中接受手术的患者数量很少, 根据患者的临床状况设定严格的mPCa手术适应症可能更为谨慎。因此, 需要大型前瞻性试验来揭示手术对mPCa的价值。

在我们的研究中, 列线图是根据SEER数据库中大量样本构建的, 这表明结果是客观和稳定的。训练集和验证集的AUC分别为0.810和0.802, 表明列线图在辨别和准确性方面表现良好。为了进一步明确列线图所能

带来的临床获益, 我们绘制了DCA曲线, 一种用于检查诊断测试和预测模型效率的高级工具^[26], 结果表明, 列线图在预测效率和临床应用方面表现良好, 而且此模型相对于TNM分期能为患者带来更高的临床益处。作为回顾性研究, 我们的研究有不可避免的局限性: (1)SEER数据库中缺乏一些可能与早期死亡有关的潜在危险因素, 如患者既往史、BMI、不良习惯(吸烟、饮酒史)、并发症、放化疗具体方式等; (2)这是一项回顾性研究, 删减数据引起的选择偏倚是不可避免的, 需要前瞻性研究进一步论证; (3)尽管内部验证表明列线图模型具有良好的预测能力, 但仍需要多中心和大样本量数据进行外部验证以避免过度拟合。

4 结论

总之, 基于SEER数据库提供的大样本量数据, 确定了转移性胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素, 并制定了列线图。内部验证结果表明, 列线图具有良好的区分度和准确度, 相比TNM分期能带来更高的临床获益。列线图可以帮助肿瘤学家和临床医生更快、更准确地识别早期死亡的危险因素和概率, 从而制定更精确的个体化治疗计划, 从而提高患者的生存概率和生活质量。

文章亮点

实验背景

胰腺腺癌是一种高度致命的恶性肿瘤, 病死率较高, 且临床实际工作中超过50%的患者在晚期被诊断, 生存期有限, 早期死亡风险大, 目前关于晚期胰腺腺癌患者的短期生存研究较少, 本研究通过构建晚期胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型, 有助于在临床上为患者制定

更精确的个体化治疗。

实验动机

探究影响晚期胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素并构建预测列线图, 帮助临床医生识别早期死亡高危患者, 从而准确选择个体化的治疗方案。

实验目标

对SEER数据库提供的大样本量数据进行统计分析确定晚期胰腺腺癌患者早期死亡的独立危险因素, 构建晚期胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图, 并验证了其效能及临床的适用性。

实验方法

研究中所入选的晚期胰腺腺癌病例按照7:3的比例随机分为训练集和验证集, 对验证集进行单变量和多变量Logistic回归分析来识别晚期胰腺腺癌患者早期死亡的独立危险因素, 进而构建列线图。基于训练集和验证集绘制ROC曲线和校准曲线对列线图的效能进行验证。绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)用于评估列线图的临床可用性。

实验结果

研究结果表明年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤分化程度、T分期、N分期、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗是晚期胰腺腺癌患者早期死亡的独立危险因素, 所开发的胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图经过内部验证后结果表明其在辨别和准确性方面表现良好, 对临床抗肿瘤治疗提供个体化方案具有一定指导作用。

实验结论

基于SEER数据库提供的大样本量, 确定了晚期胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素, 其中化疗是影响晚期胰腺腺癌患者早期死亡最重要的影响因素, 其次是手术治疗, 表明手术在晚期胰腺腺癌尤其是孤立性远处转移性胰腺腺癌中可能获益, 未来可能还需要大型前瞻性实验来揭示手术对晚期胰腺腺癌的价值。DCA模型结果显示与TNM分期相比, 本研究中的列线图模型在预测早期死亡方面有更高的临床净收益。列线图具有显著较高的准确性, 可以帮助肿瘤学家和临床医生更快、更准确地识别早期死亡的危险因素和概率, 制定更精确的个体化治疗计划, 从而提高患者的生存概率和生活质量。

展望前景

未来进一步研究可吸取经验, 多中心纳入病例, 进行大

样本量研究进行外部验证避免过度拟合, 进一步证明列线图良好的预测能力。

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 Evan T, Wang VM, Behrens A. The roles of intratumour heterogeneity in the biology and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2022; 41: 4686-4695 [PMID: 36088504 DOI: 10.1038/s41388-022-02448-x]
- 3 Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, Fishman EK, Hwang WL, Maitra A, Marks DL, Mehta A, Nabavizadeh N, Simeone DM, Weekes CD, Thomas CR Jr. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 375-403 [PMID: 32683683 DOI: 10.3322/caac.21626]
- 4 Zhang H, Dong H, Pan Z, Du X, Liu S, Xu W, Zhang Y. Risk factors and predictive nomograms for early death of patients with pancreatic cancer liver metastasis: A large cohort study based on the SEER database and Chinese population. *Front Oncol* 2022; 12: 998445 [PMID: 36212438 DOI: 10.3389/fonc.2022.998445]
- 5 Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. *BMJ* 2012; 344: e2476 [PMID: 22592847 DOI: 10.1136/bmj.e2476]
- 6 Yasmeen S, Arshad F, Shaikat S, Badar F, Kazmi SAS, Ahmad U. Efficacy of Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer: A Real-life Experience and Outcome from a Tertiary Care Centre. *J Cancer Allied Spec* 2021; 7: e409 [PMID: 37197218 DOI: 10.37029/jcas.v7i2.409]
- 7 Zhu Y, Fang X, Wang L, Zhang T, Yu D. A Predictive Nomogram for Early Death of Metastatic Gastric Cancer: A Retrospective Study in the SEER Database and China. *J Cancer* 2020; 11: 5527-5535 [PMID: 32742500 DOI: 10.7150/jca.46563]
- 8 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]
- 9 Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Stureson C, Williamsson C, Sasor A, Borg D, Bauden M, Andersson R. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol* 2016; 12: 1929-1946 [PMID: 27246628 DOI: 10.2217/fon-2016-0010]
- 10 Tonini V, Zanni M. Early diagnosis of pancreatic cancer: What strategies to avoid a foretold catastrophe. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4235-4248 [PMID: 36159004 DOI: 10.3748/wjg.v28.i31.4235]
- 11 Wang Y, Hu GF, Zhang QQ, Tang N, Guo J, Liu LY, Han X, Wang X, Wang ZH. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 1961-1972 [PMID: 27358556 DOI: 10.2147/dddt.S105442]
- 12 Ettrich TJ, Seufferlein T. Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2021; 22: 106 [PMID: 34665339 DOI: 10.1007/s11864-021-00895-4]
- 13 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécauam Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825

- [PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]
- 14 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369]
 - 15 Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25638248 DOI: 10.1093/jnci/dju413]
 - 16 Ducreux M, Seufferlein T, Van Laethem JL, Laurent-Puig P, Smolenski C, Malka D, Boige V, Hollebecque A, Conroy T. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. *Semin Oncol* 2019; 46: 28-38 [PMID: 30638624 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.12.003]
 - 17 Song W, Miao DL, Chen L. Nomogram for predicting survival in patients with pancreatic cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 539-545 [PMID: 29416354 DOI: 10.2147/ott.S154599]
 - 18 Liu JH, Wang SF, Li BR, Zhu X. Development and validation of an individualized nomogram for predicting pancreatic adenocarcinoma-specific survival: a SEER population analysis of 5,805 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 10483-10495 [PMID: 33155204 DOI: 10.26355/eurrev_202010_23401]
 - 19 Balzano G, Dugnani E, Crippa S, Scavini M, Pasquale V, Aleotti F, Liberati D, Gandolfi A, Belfiori G, Reni M, Doglioni C, Ruffo G, Marmorale C, Falconi M, Piemonti L. A preoperative score to predict early death after pancreatic cancer resection. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1050-1056 [PMID: 28734776 DOI: 10.1016/j.dld.2017.06.012]
 - 20 Sohal DP, Shrotriya S, Glass KT, Pelley RJ, McNamara MJ, Estfan B, Shapiro M, Wey J, Chalikonda S, Morris-Stiff G, Walsh RM, Khorana AA. Predicting early mortality in resectable pancreatic adenocarcinoma: A cohort study. *Cancer* 2015; 121: 1779-1784 [PMID: 25676016 DOI: 10.1002/cncr.29298]
 - 21 Nipp R, Tramontano AC, Kong CY, Pandharipande P, Dowling EC, Schrag D, Hur C. Disparities in cancer outcomes across age, sex, and race/ethnicity among patients with pancreatic cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 525-535 [PMID: 29322643 DOI: 10.1002/cam4.1277]
 - 22 Ng SSW, Dawson LA. Inflammatory Cytokines and Radiotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 36551971 DOI: 10.3390/biomedicines10123215]
 - 23 Adel N. Current treatment landscape and emerging therapies for pancreatic cancer. *Am J Manag Care* 2019; 25: S3-S10 [PMID: 30681819]
 - 24 Wang L, Yang L, Chen L, Chen Z. Do Patients Diagnosed with Metastatic Pancreatic Cancer Benefit from Primary Tumor Surgery? A Propensity-Adjusted, Population-Based Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 8230-8241 [PMID: 31677259 DOI: 10.12659/msm.917106]
 - 25 De Simoni O, Scarpa M, Tonello M, Pilati P, Tolin F, Spolverato Y, Gruppo M. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33213022 DOI: 10.3390/cancers12113402]
 - 26 Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res* 2019; 3: 18 [PMID: 31592444 DOI: 10.1186/s41512-019-0064-7]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的Nomogram模型构建和预测能力验证

董伍真, 倪浩亮, 蔡成

董伍真, 倪浩亮, 蔡成, 金华市中心医院 浙江省金华市 321000

董伍真, 主治医师, 硕士, 研究方向为胃肠外科、肿瘤学。

作者贡献分布: 董伍真与倪浩亮对此文所作贡献两均等; 此课题由董伍真、倪浩亮及蔡成设计; 研究过程由董伍真、倪浩亮及蔡成操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由蔡成提供; 数据分析由董伍真、倪浩亮及蔡成完成; 本论文写作由董伍真、倪浩亮及蔡成完成。

通讯作者: 董伍真, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 金华市中心医院. di27676202@163.com

收稿日期: 2023-06-27

修回日期: 2023-07-06

接受日期: 2023-07-21

在线出版日期: 2023-07-28

Establishment of a nomogram model for prediction of postoperative heterochronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer

Wu-Zhen Dong, Hao-Liang Ni, Cheng Cai

Wu-Zhen Dong, Hao-Liang Ni, Cheng Cai, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wu-Zhen Dong, Attending Physician, Jinhua Central Hospital, No. 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. di27676202@163.com

Received: 2023-06-27

Revised: 2023-07-06

Accepted: 2023-07-21

Published online: 2023-07-28

Abstract

BACKGROUND

The incidence of rectal cancer is increasing year by year.

Radical surgery is often used for the treatment of rectal cancer in clinical practice, but postoperative liver metastasis has become an important reason for the increase in mortality. Therefore, establishing a model to predict the trend of metachronous liver metastasis has become a research focus. Nomogram model has been widely used in the medical field, but there has been no widely accepted nomogram model available for prediction of metachronous liver metastasis after rectal cancer surgery.

AIM

To construct a nomogram model based on the risk factors for postoperative metachronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer, and to evaluate the performance of the model for predicting the risk of postoperative metachronous liver metastasis, so as to provide some guidance for clinical prevention and treatment.

METHODS

A total of 120 young and middle-aged patients with rectal cancer admitted to our hospital from March 2019 to February 2022 were selected as research subjects to observe the incidence of postoperative heterochronous liver metastasis. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify the risk factors for postoperative heterochronous liver metastasis and to construct a nomogram model. ROC curve, decision curve, and correction curve analyses were used to verify the value of nomogram model for the prediction of postoperative heterochronous liver metastasis.

RESULTS

The incidence of anomalous liver metastasis 1 year after surgery was 23.33% in 120 young and middle-aged patients with rectal cancer. Low differentiation, lymph node metastasis, depth of invasion (T3/T4), margin width of primary cancer < 2 cm, high expression of peripheral

blood telomerase reverse transcriptase (hTERT), and elevated serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF), lemur tyrosine kinase-3 (LMTK3), squamous cell carcinoma-associated antigen (SCC-Ag), and axon-guided factor-1 (Netrin-1) were identified to be risk factor for postoperative hetero-chronic liver metastasis ($P < 0.05$). The C-index and area under the curve of the nomogram model were 0.860 and 0.957, respectively, and the net benefit value was high ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Low differentiation, lymph node metastasis, depth of invasion (T3/T4), margin width of primary cancer < 2 cm, high expression of hTERT in peripheral blood, and elevated levels of serum CEA, VEGF, LMTK3, SC-Ag and Netrin-1 are risk factors for postoperative xenotemporal liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer. Based on the above risk factors, a nomogram model has been established to predict postoperative hetero-chronous liver metastasis in such patients.

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

Key Words: Rectal cancer; Heterochronicity; Liver metastasis; Nomogram model; Telomerase reverse transcriptase; Axon-guiding factor-1; Forecast

Citation: Dong WZ, Ni HL, Cai C. Establishment of a nomogram model for prediction of postoperative heterochronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(14): 589-597

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/589.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.589>

摘要

背景

直肠癌发病率逐年升高, 临床常采用根治性手术治疗, 但术后肝转移已成为病死率升高的重要原因, 因而建立模型早期预测异时性肝转移趋势已成为研究重点, Nomogram模型已被广泛用于医学领域, 但直肠癌术后异时性肝转移Nomogram模型尚未统一。

目的

基于直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的危险因素构建Nomogram模型, 评价该模型对术后异时性肝转移风险的预测效能, 为临床防治提供一定指导。

方法

选取2019-03/2022-02期间本院收治的120例中青年直肠癌患者作为研究对象, 观察患者术后异时性肝转移发生情况。单因素、多因素Logistic回归分析术后异时性肝转移的危险因素, 进一步构建Nomogram模型。利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、决策曲线、校正曲线验证Nomogram模

型对术后异时性肝转移的预测价值及临床效用。

结果

120例中青年直肠癌患者术后1年异时性肝转移发生率为23.33%; 低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度 < 2 cm、外周血端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)高表达及血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、狐猴酪氨酸激酶-3(lemur tyrosine kinase-3, LMTK3)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma associated antigen, SCC-Ag)、神经轴突导向因子-1(neuroaxon guidance factor-1, Netrin-1)水平升高是术后异时性肝转移的危险因素($P < 0.05$); Nomogram模型一致性指数(consistency index, C-index)、AUC分别为0.860、0.957, 且净获益值较高($P < 0.05$)。

结论

低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度 < 2 cm、外周血hTERT高表达及血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高是直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的危险因素, 基于上述危险因素构建Nomogram模型, 该模型对术后异时性肝转移具有一定预测效能, 可为临床制定干预措施提供参考。

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

关键词: 直肠癌; 异时性; 肝转移; Nomogram模型; 端粒酶逆转录酶; 神经轴突导向因子-1; 预测

核心提要: 基于单因素、Logistic回归分析直肠癌术后异时性肝转移影响因素, 筛选有统计学意义变量, 并建立直肠癌术后肝转移Nomogram模型, 探究其对术后异时性肝转移的预测价值, 并绘制受试者工作特征曲线、决策曲线、校正曲线验证Nomogram模型。

文献来源: 董伍真, 倪浩亮, 蔡成. 直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的Nomogram模型构建和预测能力验证. *世界华人消化杂志* 2023; 31(14): 589-597

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/589.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.589>

0 引言

直肠癌发病率、病死率分别位居恶性肿瘤的第3位、第4位, 其主要治疗方式为根治性手术, 但术后肝转移已成为致死的重要原因^[1,2]。异时性肝转移是指切除肿瘤原发病灶6 mo后出现肝脏转移, 直肠癌患者术后异时性肝转移发生率约为20%-25%^[3,4]。因而早期预测异时性肝转移趋势, 有助于采取有效干预、综合治疗。Nomogram模型

是由预测模型变量、变量相应得分、预测事件发生概率组成, 并可将数据变为可视化图形, 适用于阐述预测模型中不同变量间的关系^[5,6]。目前直肠癌术后异时性肝转移预测模型尚未统一, 本研究主要探讨直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的危险因素, 基于危险因素构建Nomogram模型, 并评价该模型对异时性肝转移的预测效能, 为临床综合治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2022-02期间本院收治的120例中青年直肠癌患者作为研究对象, 纳入标准: 符合直肠癌诊断标准^[7], 且经病理、影像学检查确诊; 20岁≤年龄<60岁; 术前影像学检查未发现肝转移; 首次诊治; 术前未行新辅助治疗; 术前肝功能Child-Pugh分级为A级; 卡氏评分(KPS)≥60分。排除标准: 原发性肝癌; 其他肿瘤所致肝转移; 合并其他恶性肿瘤; 原发性癌灶未切除者; 心、肾等器官功能障碍者; 伴有脑、血液系统疾病者。本研究经本院伦理委员会批准, 患者及其家属知情且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 研究对象均行直肠癌根治术, 癌组织下切缘2 cm-3 cm, 环切缘>1 cm, 术后按照直肠癌诊疗规范进行治疗^[8]。术后以门诊、电话方式进行随访, 每3 mo随访1次, 共随访1年, 统计术后1年异时性肝转移发生情况, 异时性肝转移诊断标准^[9]: 肝脏超声、腹部CT、MRI检查确诊; 针对超声、腹部CT高度怀疑但未能确诊患者, 需经超声造影等影像学检查, 还需检查血清甲胎蛋白水平。

1.2.2 收集临床资料: 通过调查研究对象电子病历收集临床资料, 包括性别、年龄、婚姻状况、居住地、分化程度、淋巴结转移、肿瘤单发、临床分期、原发癌切缘宽度、浸润深度。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测外周血端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)mRNA表达水平: 抽取术前1 d清晨空腹肘静脉血5 mL, 肝素抗凝后采用淋巴细胞分层液(美国Amersham Biosciences公司)分离外周血单个核细胞, 加入1 mL Trizol试剂(美国Invitrogen公司)提取总RNA。参照反转录试剂盒(北京天根生化公司)将RNA合成cDNA, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参, 采用qRT-PCR试剂盒在StepOnePlus实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司)上检测, 以cDNA为模板扩增hTERT mRNA、GAPDH, 反应体系: 10×PCR Buffer 2.5 μL, MgSO₄ 2.5 μL, dNTPs 2.5 μL, 正反向引物各0.5 μL, cDNA 2 μL, RNase-Free ddH₂O补足体系至25 μL。hTERT

正向引物5'-ACGGCGACATGGAGAACAA-3', 反向引物5'-CACTGTCTTCCGCAAGTTCAC-3'; GAPDH正向引物5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3', 反向引物5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3', 引物由美国ABI公司设计合成。采用SDS1.4软件分析阈值及目的基因相对表达量(2^{-ΔΔCt}法)。依据hTERT mRNA表达平均值分为高表达、低表达。

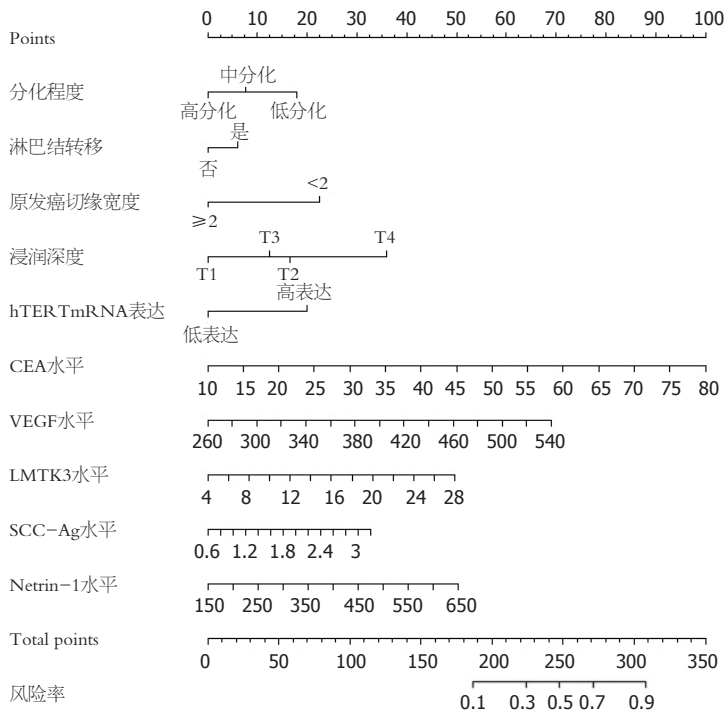
1.2.4 检测血清肿瘤转移相关指标水平: 抽取术前1 d清晨空腹肘静脉血5 mL, 常规离心10 min后分离血清, 采用电化学发光法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma associated antigen, SCC-Ag)水平, 上海科培瑞生物公司提供CEA检测试剂盒, 上海一研生物公司提供SCC-Ag检测试剂盒。采用ELISA法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、猴酪氨酸激酶-3(lemur tyrosine kinase-3, LMTK3)、神经轴突导向因子-1(neuroaxon guidance factor-1, Netrin-1)水平, 美国R&D公司提供VEGF检测试剂盒, 上海康朗生物公司提供LMTK3检测试剂盒, 武汉益普生物公司提供Netrin-1检测试剂盒。

1.3 观察指标 (1)统计术后1年异时性肝转移发生情况; (2)单因素、Logistic回归分析术后异时性肝转移影响因素并构建Nomogram模型; (3)评价预测模型对术后异时性肝转移的预测效能。

统计学处理 采用SPSS 24.0软件、R4.0.2、Stata/SE15.0分析数据, χ^2 检验分析计数资料[n(%)]、总例数<40或理论频数T<1, 采用确切概率法; Ridit检验(u)分析等级资料; t检验分析计量资料(mean±SD); Logistic回归分析术后异时性肝转移危险因素; 采用rms程序包建立Nomogram模型, 采用Bootstrap自抽样法进行内部验证, 计算一致性指数(C-index), C-index越高表明其预测价值越高; 绘制校正曲线获取预测模型预测的术后异时性肝转移发生情况与实际结果之间的一致性; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 检验预测模型对术后异时性肝转移的预测价值, AUC>0.9定义为预测效能较高, 0.7≤AUC≤0.9定义为有一定预测效能, 0.5≤AUC<0.7定义为预测效能较低, AUC<0.5定义为无预测效能; 绘制决策曲线分析不同阈值概率下净收益以此确定临床效用性, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中青年直肠癌患者人口学特征及术后异时性肝转移情况 120例中青年直肠癌患者, 男71例, 女49例, 分别占59.17%、40.83%; 年龄22-53岁, 平均(41.69±5.12)岁;



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 Copyright ©The Author(s) 2023.

图1 预测中青年直肠癌患者术后异时性肝转移风险的Nomogram模型。CEA: 血清癌胚抗原; VEGF: 血管内皮生长因子; LMTK3: 猴头菌素-3; SCC-Ag: 鳞状细胞癌相关抗原; Netrin-1: 神经轴突导向因子-1。

低分化30例, 中分化51例, 高分化39例, 分别占25.00%、42.50%、32.50%; 其中术后1年发生异时性肝转移患者有28例, 发生率为23.33%(28/120)。

2.2 中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的单因素分析 两组中青年直肠癌患者分化程度、淋巴结转移、原发癌切缘宽度、浸润深度、hTERT mRNA表达、CEA水平、VEGF水平、LMTK3水平、SCC-Ag水平、Netrin-1水平相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组中青年直肠癌患者性别、年龄、婚姻状况、居住地、肿瘤单发、临床分期、术式相比, 无显著差异, 见表1。

2.3 中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的多因素分析 经上述分析 $P < 0.05$ 的因素有: 分化程度、淋巴结转移、原发癌切缘宽度、浸润深度、hTERT mRNA表达、CEA水平、VEGF水平、LMTK3水平、SCC-Ag水平、Netrin-1水平, 采用多因素Logistic回归分析, 探究影响中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的有关因素。

将中青年直肠癌患者术后异时性肝转移(未转移 = 0, 转移 = 1)作为研究对象, 利用多因素Logistic回归方程进行分析, 差异有统计学意义的结果如下: 低分化、淋巴结转移、原发癌切缘宽度 < 2 cm、hTERT mRNA高表达、CEA水平、VEGF水平、LMTK3水平、SCC-Ag水平、Netrin-1水平及浸润深度T3、T4是中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的危险因素, 见表2。

2.4 预测中青年直肠癌患者术后异时性肝转移风险

的Nomogram模型的建立和验证 基于10项独立危险因素构建中青年直肠癌患者术后异时性肝转移风险的Nomogram模型, 见图1, 对应中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的概率为0.1-0.9。结果显示: 模型一致性指数(C-index)为0.860(95%CI: 0.827-0.896), 见图2; AUC为0.957(95%CI: 0.907-1.000), 见图3; 决策曲线显示阈值概率在24%-100%范围内时, 净获益值较高, 见图4。

3 讨论

直肠癌肝转移与机体免疫、肝脏微环境、肿瘤细胞生物学特性有关^[10]。同时性肝转移在手术治疗前可通过影像学、病理学检查确诊, 但术后异时性肝转移肿瘤细胞数减少, 常规检查无法进行早期诊断^[11,12]。

多因素Logistic回归分析可研究分类观察结果、协变量间的关系, 可用于分析诱发疾病的高危因素, 本研究中低分化、淋巴结转移、原发癌切缘宽度 < 2 cm、hTERT mRNA高表达、血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高及浸润深度T3、T4是中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的危险因素。肿瘤低分化可增加侵犯静脉发生风险, 可能是异时性肝转移发生的危险因素^[13]。本研究结果显示低分化者转移率明显高于未转移者, 提示分化程度降低与术后异时性肝转移有关^[14]。原发癌切缘宽度可影响肝转移, 但关于切缘宽度存在一定争议^[15]。本研究显示原发癌切缘宽度 < 2 cm者术后异时性肝

表 1 术后异时性肝转移的单因素分析

资料	转移组(<i>n</i> = 28)		未转移组(<i>n</i> = 92)		<i>IIU/χ²</i>	<i>P</i>
	例数	构成比	例数	构成比		
性别					0.036	0.849
男	17	60.71	54	58.70		
女	11	39.29	38	41.30		
年龄(岁)					0.106	0.745
<40	10	35.71	36	39.13		
≥40	18	64.29	56	60.87		
婚姻状况					0.047	0.829
未婚	6	21.43	18	19.57		
已婚/离异/丧偶	22	78.57	74	80.43		
居住地					0.124	0.724
城镇	12	42.86	36	39.13		
乡村	16	57.14	56	60.87		
分化程度					9.007	0.011
高分化	7	25.00	32	34.78		
中分化	8	28.57	43	46.74		
低分化	13	46.43	17	18.48		
淋巴结转移					4.998	0.025
是	15	53.57	28	30.43		
否	13	46.43	64	69.57		
肿瘤单发					0.088	0.767
是	20	71.43	63	68.48		
否	8	28.57	29	31.52		
临床分期					0.188	0.980
I 期	5	17.86	15	16.30		
II 期	6	21.43	22	23.91		
III 期	7	25.00	25	27.17		
IV 期	10	35.71	30	32.61		
原发癌切缘宽度(cm)					5.901	0.015
<2	11	39.29	16	17.39		
≥2	17	60.71	76	82.61		
浸润深度					8.795	0.003
T1、T2	10	35.71	62	67.39		
T3、T4	18	64.29	30	32.61		
hTERT mRNA表达					6.455	0.011
低表达	18	64.29	79	85.87		
高表达	10	35.71	13	14.13		
术式					0.627	0.731
经腹会阴联合切除术	12	42.86	35	38.04		
直肠癌前侧切除术	11	39.29	34	36.96		
经腹直肠癌切除近端造口远端封闭术	5	17.86	23	25.00		
CEA水平(μg/L)	58.96 ± 5.75		41.28 ± 3.12		21.100	0.000
VEGF水平(pg/mL)	457.69 ± 48.32		398.24 ± 36.17		7.012	0.000
LMTK3水平(ng/mL)	18.36 ± 3.19		11.57 ± 2.15		12.959	0.000
SCC-Ag水平(ng/mL)	2.23 ± 0.56		1.69 ± 0.47		5.085	0.000
Netrin-1水平(pg/mL)	498.68 ± 85.27		368.47 ± 63.29		8.751	0.000

CEA: 血清癌胚抗原; VEGF: 血管内皮生长因子; LMTK3: 猿猴酪氨酸激酶-3; SCC-Ag: 鳞状细胞癌相关抗原; Netrin-1: 神经轴突导向因子-1.

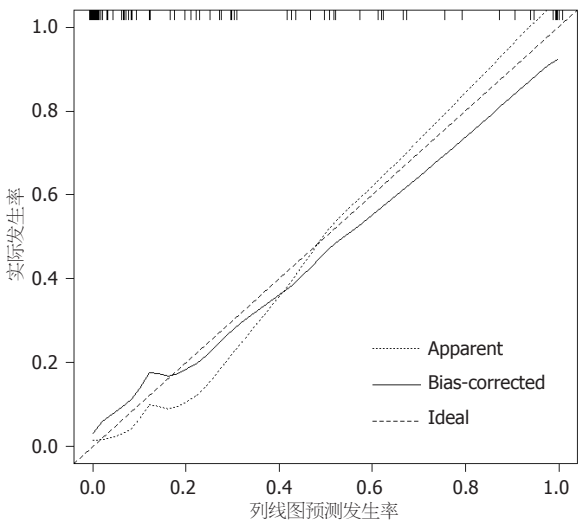
转移发生风险是原发癌切缘宽度≥2 cm者的4.770倍, 提示在避免肿瘤细胞扩散的前提下, 直肠癌根治术中应尽

量增加原发癌切缘宽度. 浸润深度越深, 肿瘤细胞易沿着淋巴结、血管发生转移^[16]. 本研究发现浸润深度T3、

表 2 Logistic回归方程分析参数

变量	变量说明	S.E.	β	OR	95%CI		Wald χ^2	P
					下限	上限		
低分化	低分化=1, 中分化=2, 高分化=3	0.342	1.457	4.295	1.359	13.574	18.161	<0.05
淋巴结转移	否=0, 是=1	0.326	1.656	5.237	2.140	12.815	25.795	<0.05
原发癌切缘宽度<2 cm	<2 cm = 1, ≥2 cm = 2	0.503	1.562	4.770	1.342	16.952	9.647	<0.05
浸润深度T3	T1、T2 = 1, T3、T4 = 2	0.273	1.221	3.391	1.017	11.308	20.010	<0.05
hTERT mRNA高表达	低表达 = 1, 高表达 = 2	0.316	1.959	7.091	2.651	18.967	38.425	<0.05
CEA水平	输入实际值	0.286	1.694	5.438	1.719	17.206	35.062	<0.05
VEGF水平	输入实际值	0.431	1.216	3.375	1.169	9.742	7.964	<0.05
LMTK3水平	输入实际值	0.376	1.653	5.224	2.008	13.591	19.334	<0.05
SCC-Ag水平	输入实际值	0.296	1.108	3.030	1.124	8.167	14.024	<0.05
Netrin-1水平	输入实际值	0.500	1.382	3.982	1.035	15.321	7.638	<0.05

CEA: 血清癌胚抗原; VEGF: 血管内皮生长因子; LMTK3: 猴头酪氨酸激酶-3; SCC-Ag: 鳞状细胞癌相关抗原; Netrin-1: 神经轴突导向因子-1.



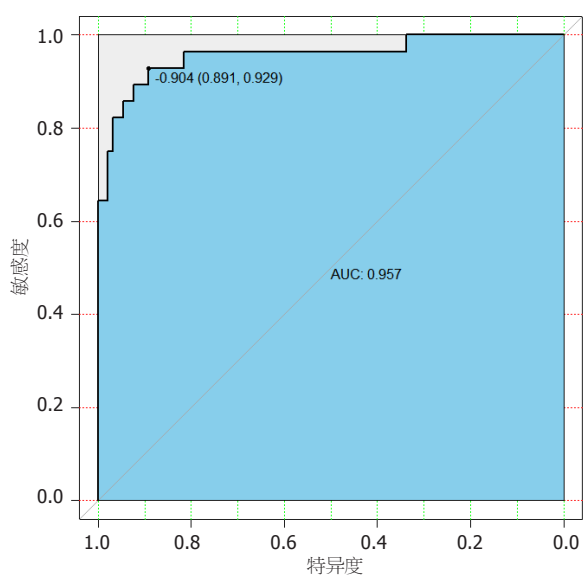
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 Nomogram模型的校正曲线. B = 1000重复次数, Boot绝对平均误差 = 0.037, n = 120; 横轴代表Nomogram模型预测中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的发生概率, 竖轴代表中青年直肠癌患者术后异时性肝转移实际发生概率, 对角虚线为理想曲线, 实线为本研究Nomogram模型的预测效能, 越与对角虚线接近, 提示Nomogram模型预测效能越优异.

T4者肝转移发生风险升高. 因而临床应在术前评估直肠癌患者浸润深度, 以降低淋巴结转移发生风险.

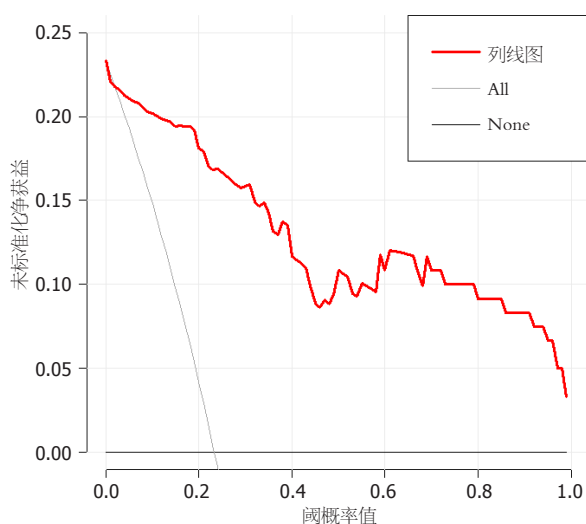
hTERT与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移呈正相关, 可用于评估直肠癌患者预后^[17]. 本研究结果显示hTERT mRNA高表达、低表达者发生术后异时性肝转移风险比为7.091. 临床医师应监测外周血hTERT表达水平, 有助于早期发现术后异时性肝转移者. CEA属于膜糖蛋白, 术前CEA水平升高者肝脏或其他器官可能已存在转移^[18]. 本研究通过单因素、多因素Logistic回归分析显示CEA水平升高可增加术后异时性肝转移发生风险, 这与既往研究结果相似^[19]. 分析其原因可能为CEA水平升高可上调基质金属蛋白酶1/2表达, 刺激肝转

移相关基因, 促进肿瘤细胞生长及转移^[20]. 提示临床应关注术前血清CEA水平较高者, 术后增加随访次数. 血管生长可能是术后肝转移的影响因素, VEGF可诱导内皮细胞增殖, 促进肿瘤血管增生, 促进肿瘤细胞侵袭、转移^[21,22]. 本研究结果显示, 转移组血清VEGF水平高于未转移组, 且VEGF水平升高可增加术后异时性肝转移发生风险. LMTK3可介导PKC信号通路参与癌细胞转移过程^[23,24]. SCC-Ag是一种由鳞状细胞产生的特异性抗原, 其水平升高与癌细胞生长、增殖密切相关^[25]. 本研究发现转移组血清LMTK3、SCC-Ag水平高于未转移组, 这与既往研究结果相似^[26]. Netrin-1可激活整合蛋白受体调节磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 Nomogram模型的ROC曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 Nomogram模型的决策曲线.

白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路, 促进肿瘤细胞增殖、血管生成^[27]. 本研究结果显示Netrin-1水平升高是术后异时性肝转移的危险因素, 其原因可能为Netrin-1可能激活PI3K/AKT信号通路, 促进癌细胞增殖、分化, 引起免疫炎症反应紊乱, 促使肝转移发生. 本研究基于术后异时性肝转移的危险因素构建Nomogram模型, 经统计学验证, 该模型校准度、C-index、AUC、预测精准度良好, 提示该模型具有较高预测效能与一致性.

4 结论

综上所述, 低分化、淋巴结转移、原发癌切缘宽度<2 cm、hTERT mRNA高表达、血清CEA、VEGF、

LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高及浸润深度T3、T4是中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的危险因素, 基于上述危险因素构建Nomogram模型, 可有效预测术后异时性肝转移发生概率, 可为临床防控工作提供参考.

文章亮点

实验背景

我国直肠癌发生率逐年上升, 临床常采用手术治疗, 可提高患者生存率, 但患者预后较差, 主要与术后肝转移有关, 病理诊断可用于诊断肝转移, 但具有一定滞后性, 因而需寻找新型预测指标或预测方案, 有助于早期诊断术后肝转移, 改善患者预后.

实验动机

Nomogram模型具有可视化、可解释性等特点, 可阐述不同变量间关系, 有助于指导临床医师采取针对性措施, 目前直肠癌术后肝转移相关Nomogram模型尚未明确, 因而建立Nomogram模型成为研究重点.

实验目标

分析并筛选直肠癌术后肝转移相关影响因素, 并构建Nomogram模型, 模型中不同变量对应相应得分, 可依据分值预测事件发生概率, 然后评价并验证该模型对异时性肝转移的预测价值及其临床实用性, 可为临床治疗提供科学依据.

实验方法

(1)单因素、多因素Logistic回归分析直肠癌术后异时性肝转移影响因素; (2)依据筛选后的影响因素构建Nomogram模型; (3)利用ROC曲线、决策曲线、校正曲线分别验证该模型区分度、校准度及临床效用性.

实验结果

低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度<2 cm、外周血hTERT高表达及血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高为术后异时性肝转移的危险因素, 依据上述危险因素构建Nomogram模型, 该模型预测术后异时性肝转移的AUC为0.957, 且区分度、校准度良好.

实验结论

基于低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度<2 cm、外周血hTERT高表达及血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平构建Nomogram模型, 其对术后异时性肝转移具有一定预测价值.

展望前景

本研究建立Nomogram模型还需结合内外部综合验证, 并扩大样本量试图纳入更多因素, 以提高模型预测效能。

5 参考文献

- Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Nonoperative Management for Rectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36: 539-551 [PMID: 35562257 DOI: 10.1016/j.hoc.2022.03.003]
- Yang Y, Wang HY, Chen YK, Chen JJ, Song C, Gu J. Current status of surgical treatment of rectal cancer in China. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 2703-2711 [PMID: 32889914 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001076]
- Zhang X, Cai X, Deng Y, Wu T, Yang Q, Gao P, Zhang L, Yang X, Wang K, Lian K, Olowokure O, Mazzocca A, Chen EY, Wang W, Li Y, Yu K. Rectal gastrointestinal stromal tumor with metachronous liver metastasis demonstrated no relapse after multidisciplinary team discussion and comprehensive treatment: a case report. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 2679-2688 [PMID: 36388678 DOI: 10.21037/jgo-22-990]
- Li ZF, Kang LQ, Liu FH, Zhao M, Guo SY, Lu S, Quan S. Radiomics based on preoperative rectal cancer MRI to predict the metachronous liver metastasis. *Abdom Radiol (NY)* 2023; 48: 833-843 [PMID: 36529807 DOI: 10.1007/s00261-022-03773-1]
- Zhong X, Wang L, Shao L, Zhang X, Hong L, Chen G, Wu J. Prognostic Nomogram for Rectal Cancer Patients With Tumor Deposits. *Front Oncol* 2022; 12: 808557 [PMID: 35186745 DOI: 10.3389/fonc.2022.808557]
- Wang Y, Wu J, He H, Ma H, Hu L, Wen J, Lyu J. Nomogram predicting cancer-specific mortality in early-onset rectal cancer: a competing risk analysis. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 795-804 [PMID: 32078716 DOI: 10.1007/s00384-020-03527-9]
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2020版). 中华消化外科杂志 2020; 19: 563-588 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200504-00348]
- 卫生部医政司制定. 卫生部办公厅印发. 结直肠癌诊疗规范 (2010年版). 中华外科杂志 2011; 49: 97-104 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2011.02.001]
- 中华医学会外科学分会胃肠外科学组; 中华医学会外科学分会结直肠外科学组; 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018版). 中华消化外科杂志 2018; 17: 527-539 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.001]
- Liang M, Cai Z, Zhang H, Huang C, Meng Y, Zhao L, Li D, Ma X, Zhao X. Machine Learning-based Analysis of Rectal Cancer MRI Radiomics for Prediction of Metachronous Liver Metastasis. *Acad Radiol* 2019; 26: 1495-1504 [PMID: 30711405 DOI: 10.1016/j.acra.2018.12.019]
- Besutti G, Damato A, Venturelli F, Bonelli C, Vicentini M, Monelli F, Mancuso P, Ligabue G, Pattacini P, Pinto C, Giorgi Rossi P. Baseline liver steatosis has no impact on liver metastases and overall survival in rectal cancer patients. *BMC Cancer* 2021; 21: 253 [PMID: 33750342 DOI: 10.1186/s12885-021-07980-9]
- Hane Y, Tsuchikawa T, Tanaka K, Nakanishi Y, Asano T, Noji T, Kurashima Y, Ebihara Y, Murakami S, Nakamura T, Okamura K, Takeuchi S, Shichinohe T, Hirano S. Metachronous liver metastases after long-term follow-up of endoscopic resection for rectal neuroendocrine neoplasms: a report of three cases. *Surg Case Rep* 2020; 6: 22 [PMID: 31940115 DOI: 10.1186/s40792-020-0792-5]
- Takasu C, Yamashita S, Morine Y, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Kashiwara H, Yoshimoto T, Shimada M. The role of the immunoescape in colorectal cancer liver metastasis. *PLoS One* 2021; 16: e0259940 [PMID: 34797860 DOI: 10.1371/journal.pone.0259940]
- Solis-Fernández G, Montero-Calle A, Martínez-Useros J, López-Janeiro Á, de Los Ríos V, Sanz R, Dziakova J, Milagrosa E, Fernández-Aceñero MJ, Peláez-García A, Casal JJ, Hofkens J, Rocha S, Barderas R. Spatial Proteomic Analysis of Isogenic Metastatic Colorectal Cancer Cells Reveals Key Dysregulated Proteins Associated with Lymph Node, Liver, and Lung Metastasis. *Cells* 2022; 11 [PMID: 35159257 DOI: 10.3390/cells11030447]
- Habbous S, Tai X, Gill T, Arias J, Beca J, Raphael MJ, Kennedy E, Biagi JJ, Chan KKW. Outcomes Following Treatment with FOLFOX for Patients with Resectable or Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: A Population-based Cohort Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2023; 35: 188-198 [PMID: 36610878 DOI: 10.1016/j.clon.2022.12.009]
- Tajima T, Mukai M, Uda S, Izumi H, Yokoyama D, Hasegawa S, Makuuchi H. Conversion surgery by hand-assisted laparoscopic surgery following chemotherapy for rectal cancer with H3 liver metastases: a case report. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 2639-2646 [PMID: 36388681 DOI: 10.21037/jgo-22-245]
- Zhao X, Zheng F, Li Y, Hao J, Tang Z, Tian C, Yang Q, Zhu T, Diao C, Zhang C, Chen M, Hu S, Guo P, Zhang L, Liao Y, Yu W, Chen M, Zou L, Guo W, Deng W. BPTF promotes hepatocellular carcinoma growth by modulating hTERT signaling and cancer stem cell traits. *Redox Biol* 2019; 20: 427-441 [PMID: 30419422 DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.018]
- Zhu HQ, Wang DY, Xu LS, Chen JL, Chu EW, Zhou CJ. Diagnostic value of an enhanced MRI combined with serum CEA, CA19-9, CA125 and CA72-4 in the liver metastasis of colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 401 [PMID: 36529741 DOI: 10.1186/s12957-022-02874-x]
- 周津卉, 谢锋. 改良格拉斯哥评分和血清癌胚抗原水平对结直肠癌肝转移的预测价值. 实用肿瘤杂志 2022; 37: 424-432 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.072]
- Ding Q, Sun Y, Zhang J, Yao Y, Huang D, Jiang Y. Utility and specificity of plasma heat shock protein 90 alpha, CEA, and CA199 as the diagnostic test in colorectal cancer liver metastasis. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 2497-2504 [PMID: 36388698 DOI: 10.21037/jgo-22-797]
- Guo S, Li J, Huang Z, Yue T, Zhu J, Wang X, Liu Y, Wang P, Chen S. The CBS-H(2)S axis promotes liver metastasis of colon cancer by upregulating VEGF through AP-1 activation. *Br J Cancer* 2022; 126: 1055-1066 [PMID: 34952931 DOI: 10.1038/s41416-021-01681-7]
- Cevik M, Namal E, Dinc-Sener N, Iner-Koksal U, Ciftci C, Susleyici B. Investigation of Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms on Risk, Metastasis, Laterality, and Prognosis of Colorectal Cancer in Turkish Subjects. *Genet Test Mol Biomarkers* 2022; 26: 298-306 [PMID: 35593899 DOI: 10.1089/gtmb.2021.0213]
- Jiang T, Lu X, Yang F, Wang M, Yang H, Xing N. LMTK3 promotes tumorigenesis in bladder cancer via the ERK/MAPK pathway. *FEBS Open Bio* 2020; 10: 2107-2121 [PMID: 32865871 DOI: 10.1002/2211-5463.12964]
- Wang C, Yang M, Gu X, Gu Y. Lemur tyrosine kinase-3 (LMTK3) induces chemoresistance to cetuximab in colorectal cancer via the ERK/MAPK pathway. *Bioengineered* 2021; 12: 6594-6605 [PMID: 34516351 DOI: 10.1080/21655979.2021.1974655]
- Chen W, Xiu S, Xie X, Guo H, Xu Y, Bai P, Xia X. Prognostic value of tumor measurement parameters and SCC-Ag changes in patients with locally-advanced cervical cancer. *Radiat Oncol* 2022; 17: 6 [PMID: 35012582 DOI: 10.1186/s13014-021-01978-0]
- 王晓勇, 刘艳霞. 结直肠癌患者血清LMTK3、SCC-Ag水平与异时性肝转移的相关性. 检验医学与临床 2023; 20: 438-441 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.002]
- Fang X, Xu Y, Li K, Liu P, Zhang H, Jiang Y, Tang J, Li Y. Exosomal lncRNA PCAT1 Promotes Tumor Circulating Cell-Mediated Colorectal Cancer Liver Metastasis by Regulating the Activity of the miR-329-3p/Netrin-1-CD146 Complex.



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)。

血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估克罗恩病黏膜愈合及疾病复发的价值

石干, 李丽平, 赵琪, 王冠怡, 雷蓓, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 李小林

石干, 李丽平, 赵琪, 王冠怡, 雷蓓, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 新洲区人民医院消化内科 湖北省武汉市 430400

李小林, 新洲区人民医院内科 湖北省武汉市 430400

石干, 硕士, 副主任医师, 临床医学消化内科学.

作者贡献分布: 石干与李丽平对此文所作贡献两均等; 此课题由石干、李丽平、李小林设计; 研究过程由赵琪、王冠怡、雷蓓、卢广荣、石文瑶、刘芳操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李小林提供; 数据分析由石干、李丽平、赵琪完成; 本论文写作由石干、李小林、李丽平及赵琪共同完成.

通讯作者: 李小林, 硕士, 主任医师, 430400, 武汉市新洲区新洲大街61号, 新洲区人民医院消化内科. 1549095897@qq.com

收稿日期: 2022-06-10

修回日期: 2022-08-04

接受日期: 2023-03-27

在线出版日期: 2023-07-28

Value of serum platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with Crohn's disease

Gan Shi, Li-Ping Li, Qi Zhao, Guan-Yi Wang, Bei Lei, Fang Liu, Guang-Rong Lu, Wen-Yao Shi, Xiao-Lin Li

Gan Shi, Li-Ping Li, Qi Zhao, Guan-Yi Wang, Bei Lei, Fang Liu, Guang-Rong Lu, Wen-Yao Shi, Department of Gastroenterology, Xinzhou District People's Hospital, Wuhan 430400, Hubei Province, China

Xiao-Lin Li, Department of Internal Medicine, Xinzhou District People's Hospital, Wuhan 430400, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiao-Lin Li, Master, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Xinzhou District People's Hospital, No. 61 Xinzhou Street, Xinzhou District, Wuhan 430400, Hubei Province, China. 1549095897@qq.com

Received: 2022-06-10

Revised: 2022-08-04

Accepted: 2023-03-27

Published online: 2023-07-28

Abstract

BACKGROUND

At present, the most studied inflammatory markers of Crohn's disease (CD) are C-reactive protein, but CD cannot be predicted by a single index. In recent years, studies have found that the combined application of serum markers can be more accurate for prediction, and platelet/serum albumin (PLT/ALB) and C-reactive protein/serum albumin (CRP/ALB) ratios have high specificity in evaluating inflammatory activity.

AIM

To explore the value of serological platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with CD.

METHODS

Eighty-five patients with CD treated at Xinzhou District People's Hospital from April 2019 to April 2021 were selected. According to the clinical and endoscopic healing criteria, the patients were divided into either a mucosal healing group or a mucosal non-healing group. The general data, serum ALB, PLT, and CRP levels, and PLT/ALB and CRP/ALB ratios were recorded before and after treatment. The correlation between serum indexes and SES-CD score was analyzed to evaluate their value in assessing mucosal healing. The patients were divided into a recurrent group and a non-recurrent group according to whether they relapsed. The value of serum indexes in predicting disease recurrence was assessed.

RESULTS

After 6 mo of treatment, the level of ALB in the mucosal healing group ($n = 44$) was significantly higher than that in the mucosal non-healing group ($n = 41$), while the levels of PLT, CRP, PLT/ALB ratio, and CRP/ALB ratio significantly decreased ($P < 0.05$). Serum ALB, PLT, CRP, PLT/ALB ratio, and CRP/ALB ratio were significantly correlated with SES-CD score. The AUC values of ALB, PLT, CRP, CRP/ALB ratio, and PLT/ALB ratio in assessing mucosal healing were 0.712, 0.662, 0.774, 0.776, and 0.719, respectively (all AUC values > 0.5). After treatment, ALB in the recurrent group was significantly lower than that in the non-recurrent group, while the levels of PLT, CRP, PLT/ALB ratio, and CRP/ALB ratio were significantly higher in the recurrent group ($P < 0.05$). The AUC values of ALB, PLT, CRP, CRP/ALB ratio, and PLT/ALB ratio for predicting disease recurrence were 0.641, 0.628, 0.643, 0.652, and 0.651, respectively (all AUC values > 0.5).

CONCLUSION

PLT/ALB and CRP/ALB ratios have high clinical value in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with CD.

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

Key Words: Serum PLT/ALB; CRP/ALB; Crohn's disease; Mucosal healing; Disease recurrence; Value

Citation: Shi G, Li LP, Zhao Q, Lei B, Wang GY, Liu F, Lu GR, Shi WY, Li XL. Value of serum platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(14): 598-604

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/598.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.598>

摘要

背景

目前对克罗恩病(Crohn's disease, CD)血清学标志物的研究较多的炎症性标志物主要为C反应蛋白,但无法用单独指标进行预测,近年来有研究发现血清标志物的联合应用可更准确的进行预测,且血清血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)值在评估炎症活动期等方面的特异性较高。

目的

探讨血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值。

方法

选取新洲区人民医院2019-04/2021-04收治的85例CD患者。根据临床及内镜下愈合标准分为黏膜愈合组

($n = 44$)和黏膜未愈合组($n = 41$),比较两组患者一般资料、治疗前及治疗6 mo后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平及与SES-CD评分的相关性分析及评估黏膜愈合的价值,根据是否复发分为复发组和未复发组,比较两组血清指标水平及血清指标预测疾病复发的价值。

结果

2019-04/2021-04收治的85例CD患者经过6 mo治疗后,黏膜愈合组($n = 44$)中ALB水平较黏膜未愈合组($n = 41$)显著升高,而PLT、CRP水平显著降低,且PLT/ALB、CRP/ALB指标水平均降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分有明显相关性;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估,ALB、PLT、CRP、CRP/ALB及PLT/ALB评估黏膜愈合的ROC曲线与坐标轴形成面积(area under ROC curve, AUC)值分别为0.712、0.662、0.774、0.776、0.719(AUC > 0.5);治疗6 mo后,复发组($n = 45$)ALB较未复发组($n = 40$)明显降低,而PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);采用ROC曲线评估,ALB、PLT、CRP、CRP/ALB和PLT/ALB评估疾病复发的AUC值为0.641、0.628、0.643、0.652、0.651(AUC > 0.5)。

结论

血清学优化PLT/ALB、CRP/ALB指标在评估CD黏膜愈合及疾病复发的效果更佳,其临床价值高。

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

关键词: 血清学PLT/ALB; CRP/ALB; CD; 黏膜愈合; 疾病复发; 价值

核心提要: 克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者中血清血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)比值越高越容易复发,黏膜愈合越差。血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB更能有效的评估CD患者黏膜愈合情况,预测患者疾病的复发,有助于降低疾病复发率。

文献来源: 石干, 李丽平, 赵琪, 雷蓓, 王冠怡, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 李小林. 血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估克罗恩病黏膜愈合及疾病复发的价值. *世界华人消化杂志* 2023; 31(14): 598-604

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/598.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.598>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)可称为节段性肠炎、肉芽肿性肠炎,是一种消化道慢性非特异性炎症性疾病,多发

生于末端回肠和右半结肠, 其临床主要症状为腹痛、腹泻、肠梗阻、体重下降等, 还可伴有发热、营养障碍等肠外表现^[1]. 病因及发病机制尚不明确, 可能与感染、体液免疫和细胞免疫等因素相关^[2]. 目前CD无特殊的治疗方法, 主要通过水杨酸柳氮磺胺吡啶、肾上腺皮质激素等药物控制疾病活动, 缓解临床症状, 但易反复发作, 不易根治^[3]. 有研究发现^[4], CD患者治疗后达到黏膜愈合的状态, 其疾病复发的风险明显降低, 作为临床治疗有效的一个重要指标. 近年来, 血清学标志物的检测在CD的诊断及病情评估中的作用得到广泛关注^[5]. 目前对血清学标志物的研究较多的主要是炎症性标志物及抗微生物抗体, 其中炎症性标志物主要为C反应蛋白等, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种由肝脏合成的蛋白质, 能与肺炎链球菌细胞壁多糖结合, 可作为反映全身炎症的非特异性标志^[6]. 但由于血清学指标特异性较低, 多种因素干扰, 故无法用单独指标进行预测, 近年来有研究发现血清标志物的联合应用可更准确的进行预测, 且血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)比值在评估炎症活动期等方面的特异性较高^[7]. 因研究生期间开展此类课题研究, 此次研究是以前课题延续. 且基层医院可开展检查项目有限, 能即便宜又可以方便反映疾病复发, 对于基层工作者及患者来说价值更高. 本研究以CD患者为研究对象, 旨在探讨PLT/ALB、CRP/ALB评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值^[8].

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-04/2021-04我院收治的CD患者, 共85例. 纳入标准: (1)5年内发病符合CD的临床诊断标准, 无结肠手术病史及肛周手术病史; (2)在我院接受药物治疗, 治疗前CD活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评分>150分, 经治疗后为临床缓解期(CDAI<150分); (3)患者治疗前及治疗6 mo后均有肠镜检查记录以及血清学检查记录. 排除标准: (1)合并有其他感染性疾病、溃疡性结肠炎、严重肝肾功能不全及其他消化道肿瘤等; (2)患者在治疗前期间出现肠梗阻和肠瘘等并发症; (3)在入院前服用过阿司匹林等抗炎药物者. 基于内镜检查结果采用SES-CD评分方法对患者肠道黏膜进行评价, 评分在0-2分为黏膜愈合, 达到临床愈合标准(CDAI<150分), 但内镜下未愈合(SES-CD>2分)为不平衡愈合. 黏膜愈合组44例为达到临床与内镜下愈合标准即黏膜愈合, 其中男25例, 女19例, 根据临床分型分为回肠型11例、结肠型13例、回结肠型20例. 黏膜未愈合组41例为临床愈合(CDAI<150分), 但内镜下未愈合(SES-CD>2分, 男27例, 女14例, 回肠型9例、结肠型14例、回

结肠型18例. 两组差异无统计学意义. 复发指: 出现腹痛、腹泻、结肠镜检查: 黏膜充血、水肿溃疡、肠腔狭窄、假息肉形成及卵石征表现, 病理活检: 非干酪样肉芽肿.

1.2 方法 (1)取治疗前及治疗6 mo后患者清晨空腹静脉血, 以3000 r/min的转速离心10 min后, 小心分离血清, 采用全自动生化仪检测血清白蛋白(serum albumin, ALB)、血小板(platelet, PLT)水平, 用酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清C-反应蛋白(serum C-reactive protein, CRP)水平; (2)比较两组患者治疗前及治疗6 mo后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平; (3)继续追踪6 mo, 比较复发和未复发血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平.

统计学处理 本研究数据均采用SPSS 20.0软件包进行统计学数据分析, 计量资料均符合正态分布, 采用(mean±SD)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 计数资料均采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 不符合正态分布, 采用非参数秩和检验(Mann-Whitney U 检验); 采用ROC曲线评估黏膜愈合和疾病复发, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 两组患者在性别、年龄、CDAI评分、疾病部位等方面比较差异无统计学意义, 见表1.

2.2 两组患者治疗前后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较 治疗前, 两组血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平差异均无统计学意义, 治疗后, 黏膜愈合组ALB水平较黏膜未愈合组显著升高, 而PLT、CRP水平显著降低, 且PLT/ALB、CRP/ALB指标水平均降低, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 见表2.

2.3 血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分的相关性分析 血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分均存在明显相关性, 见表3.

2.4 治疗后ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估黏膜愈合 采用ROC曲线评估, ALB评估黏膜愈合的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.712, PLT评估黏膜愈合的AUC为0.662, CRP评估黏膜愈合的AUC为0.774, CRP/ALB评估黏膜愈合的AUC、PLT/ALB评估黏膜愈合的AUC为0.719, 见表4.

2.5 复发与未复发组ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较 经随访, 统计黏膜愈合组患者有

表 1 两组患者一般资料的比较(mean ± SD)

		例数	黏膜愈合组(<i>n</i> = 44)	黏膜未愈合组(<i>n</i> = 41)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(例)	男	51	25	27	0.73	0.393
	女	33	19	14		
	<16	15	8	7		
年龄(岁)	17–40	49	26	23	0.192	0.908
	>40	21	10	11		
CDAI评分(分)			131.25 ± 13.37	132.56 ± 13.89	0.443	0.659
疾病部位(例)	回肠	20	11	9	0.237	0.888
	结肠	27	13	14		
	回结肠	38	20	18		

CDAI: CD活动指数.

表 2 两组患者治疗前后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较(mean ± SD)[M(Q1–Q3)]

指标	黏膜愈合组(<i>n</i> = 44)		黏膜未愈合组(<i>n</i> = 41)		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
ALB(g/L)	34.27 ± 7.54	40.58 ± 5.63 ^{ab}	33.52 ± 6.71	35.24 ± 5.12 ^a	4.564	<0.001
PLT(G/L)	397.21 ± 147.52	291.35 ± 110.18 ^{ab}	395.48 ± 134.62	341.74 ± 99.12 ^a	2.211	0.030
CRP(mg/L)	40.01(12.13–62.23)	1.42(0.57–9.31) ^{ab}	25.38(13.88–40.11)	20.14(5.71–38.87) ^a	–4.125	0.000
PLT/ALB	12.45 ± 5.72	7.32 ± 3.67 ^{ab}	12.73 ± 5.86	9.87 ± 3.41 ^a	3.312	0.001
CRP/ALB	1.12(0.34–1.90)	0.02(0.01–0.21) ^{ab}	0.74(0.36–1.37)	0.55(0.13–1.08) ^a	–4.135	0.001
<i>t</i>	0.483	0.056	–1.125	0.223	–0.954	
<i>P</i>	0.630	0.955	0.176	0.824	0.347	

^a*P*<0.05, 与同组治疗前相比; ^b*P*<0.05, 与黏膜未愈合组治疗后相比. ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

表 3 血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平与SES–CD评分的相关性分析(mean ± SD)

指标	治疗前		治疗后	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ALB	–0.452	0.001	–0.403	0.003
PLT	0.415	0.004	0.254	0.023
CRP	0.431	0.000	0.341	0.006
PLT/ALB	0.468	0.000	0.287	0.035
CRP/ALB	0.479	0.001	0.376	0.001

ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

19例复发, 其复发率为43.18%, 黏膜非愈合组患者有26例复发, 复发率为63.41, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05). 复发组45例, 未复发组40例, 经过6 mo治疗后, 复发组ALB较未复发组明显降低, 而PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平升高, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 见表5.

2.6 治疗后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估疾病复发 采用ROC曲线评估, ALB评估

疾病复发的AUC为0.641, PLT评估疾病复发的AUC为0.628, CRP评估疾病复发的AUC为0.643, CRP/ALB评估疾病复发的AUC为0.652, PLT/ALB评估疾病复发的AUC为0.651(AUC>0.5), 有统计学意义见表6.

3 讨论

CD是一种病因不明的消化道慢性炎症肉芽肿性疾病, 从口腔至肛门的各段消化道均可受累, 其病灶多为肠

表 4 治疗后ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估黏膜愈合

检测指标	敏感度(%)	特异度(%)	正确指数(%)	AUC
ALB>36.35	85.47	56.24	40.37	0.712
PLT<281	82.15	58.74	32.48	0.662
CRP<3.75	78.54	67.28	50.23	0.774
CRP/ALB<0.147	77.31	71.36	51.39	0.776
PLT/ALB<7.864	69.28	75.89	44.87	0.719

正确指数(%) = 敏感度+特异度-100%, AUC>0.5有统计学意义. ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

表 5 复发与未复发组ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较(mean ± SD)

指标	未复发(n = 40)	复发(n = 45)	t	P
ALB(g/L)	38.41 ± 5.63	35.12 ± 5.17	2.800	0.006
CRP(mg/L)	2.74(0.61-11.47)	12.17(2.03-31.75)	-2.035	0.029
PLT(G/L)	291.25 ± 84.11	345.24 ± 115.27	2.479	0.015
PLT/ALB	7.65 ± 3.14	9.58 ± 4.18	2.417	0.018
CRP/ALB	0.09(0.02-0.30)	0.38(0.08-1.17)	-2.136	0.025

ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

表 6 治疗后ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估疾病复发

检测指标	敏感度(%)	特异度(%)	正确指数(%)	AUC
ALB>36.35	59.32	68.42	26.45	0.641
PLT<313	59.47	72.11	29.32	0.628
CRP<3.75	49.21	79.21	30.28	0.643
CRP/ALB>0.33	52.13	81.25	34.26	0.652
PLT/ALB>9.92	47.85	86.48	32.47	0.651

ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

道溃疡, 可累及消化道全层导致肠壁变厚、肠腔狭窄、肠道穿透^[9]. 近年来, CD的发病率逐渐升高, 可能与社会工业化有关, 有研究发现, 吸烟史与CD发病呈正相关关系, 遗传、感染等多因素可能导致发病^[10]. 临床上并无根治的方法, 多通过药物治疗控制疾病活动期及缓解疾病, 防止并发症的发生^[11]. 近期有研究发现, 经治疗后临床缓解患者, 其肠道黏膜仍有炎症活动, 因此, 治疗后临床缓解的患者肠道黏膜可能没有愈合, 会导致疾病复发^[12]. 要对治疗已临床缓解的患者进行随访检查, 患者需进行肠镜检查, 但肠镜检查会增加患者的痛苦, 导致患者不能定期复查, 不利于监测疾病^[13]. 血清标志物的检测在临床上广泛应用, 可有效评估疾病的预后等方面, 有研究证实血清标志物与CD活动期具有相关性, 但对评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值研究较少^[14]. 有研究发现CRP临床上已用于评估肠道炎症的活动度, 其

ALB合成于肝脏, 可反映肠道炎症和营养水平, 可作为评估CD活动期的指标之一, 也可反映机体炎症状态^[15]. 其ALB、CRP、PLT指标均可作为评估CD活动期及疾病复发的指标, 但单用血清指标评估CD的特异度较低, 因此, 学者提出优化CRP/ALB指标用于评估CD的活动度, PLT/ALB指标评估CD患者的预后情况^[16]. 本研究结果显示, 血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分有明显相关性, 表明血清学指标可用于CD的活动度及患者是否具有黏膜愈合的能力. 单用ALB评估, 其敏感度85.47%, 特异度56.24%, 正确指数40.37%, 单用CRP评估, 敏感度78.54%, 特异度67.28%, 正确指数50.23%, 而采用优化CRP/ALB指标评估, 其敏感度77.31%, 特异度77.36%, 正确指数51.39%, PLT/ALB指标评估敏感度69.28%, 特异度75.89%, 正确指数44.87%, 表明优化指标比单个血清学指标的特异度及正确指数

更高。

CD病程呈迁延性, 反复发作, 处于临床缓解期的患者会有疾病复发的风险, 患者肠道黏膜仍有炎症活动, 有复发的危险^[17]。目前对于CD的研究主要在疾病复发方面, 有研究证实, 处于临床缓解期但内镜下黏膜未愈合患者的炎症指标明显高于黏膜愈合患者, 因此, 临床缓解期患者会停药, 导致疾病复发^[18]。在临床上主要通过内镜检查进行诊断疾病及活动度评估, 采用SES-CD对患者肠道进行评分, 可对疾病进行预测, 但由于多因素影响导致评估不准确, 采用血清学指标可对疾病复发等进行有效预测^[19]。本研究结果显示, 单用ALB、CRP、PLT指标预测疾病复发的特异度较低, 而采用优化CRP/ALB指标, AUC为0.652, 敏感度52.13%, 特异度81.25%, 能更好的评估患者疾病复发, 其次为PLT/ALB指标, 敏感度47.85%, 特异度86.48%, 表明血清优化指标可使检验效能增加。

4 结论

综上所述, 血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB更能有效的评估黏膜愈合情况, 预测患者疾病的复发, 有助于降低疾病复发率。但因研究的样本量有限, 分析时间尚短, 需积累样本进一步探讨血清学PLT/ALB、CRP/ALB评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值。

文章亮点

实验背景

克罗恩病(Crohn's disease, CD)因及发病机制尚不明确, 可能与感染、体液免疫和细胞免疫等因素相关。目前CD无特殊的治疗方法, 主要通过水杨酸柳氮磺胺吡啶、肾上腺皮质激素等药物控制疾病活动, 缓解临床症状, 但易反复发作, 不易根治。近年来, 血清学标志物的检测在CD的诊断及病情评估中的作用得到广泛关注。

实验动机

目前对血清学标志物的研究较多的主要是炎症性标志物及抗微生物抗体, 其中炎症性标志物主要为C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等, CRP是一种由肝脏合成的蛋白质, 能与肺炎链球菌细胞壁多糖结合, 可作为反映全身炎症的非特异性标志。但由于血清学指标特异性较低, 多种因素干扰, 故无法用单独指标进行预测, 近年来有研究发现血清标志物的联合应用可更准确的进行预测, 且血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)比值在评估炎症活动期等方面的特异性较高。

实验目标

探讨PLT/ALB、C反应蛋白/CRP/ALB比值在评估克罗恩患者的肠粘膜愈合情况及疾病复发情况的价值。

实验方法

(1)取近两年至我院就诊的CD患者治疗前及治疗6 mo后的清晨空腹静脉血, 测评血清白蛋白、血小板水平, 用酶联免疫法检测血清C-反应蛋白水平; (2)比较粘膜愈合组及粘膜未愈合组的患者治疗前及治疗6 mo后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平。复查肠镜, 再评估出复发及未复发组; (3)比较复发和未复发的患者的血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平。

实验结果

(1)治疗后, 黏膜愈合组ALB水平较黏膜未愈合组显著升高, 而PLT、CRP水平显著降低, 且PLT/ALB、CRP/ALB指标水平均降低, 差异均具有统计学意义; (2)血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分均存在明显相关性; (3)治疗后ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估黏膜愈合有统计学意义; (4)复发组45例, 未复发组40例, 经过6 mo治疗后, 复发组ALB较未复发组明显降低, 而PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$); (5)治疗后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估疾病复发有统计学意义。

实验结论

克罗恩患者中PLT/ALB、CRP/ALB比值越高越容易复发, 粘膜愈合越差。血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB更能有效的评估CD患者黏膜愈合情况, 预测患者疾病的复发, 有助于降低疾病复发率。

展望前景

对于基层医院, 检测有段有限, 患者经济基础差, 应用血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB估黏膜愈合情况, 预测患者疾病的复发, 有助于降低疾病复发率。可以让患者获益, 减少经济费用及给基层医院医生评估及后续治疗患者提供便利。但因研究的样本量有限, 分析时间尚短, 需积累样本进一步探讨血清学PLT/ALB、CRP/ALB评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值。

5 参考文献

- 1 曾星, 叶向红, 孙琳, 徐金中, 龚剑峰. CD患者健康相关生活质量质性研究系统评价. 医学研究生学报 2019; 32: 858-860 [DOI: 10.16571/j.1008-8199.2019.08.014]

- 2 徐小芳, 吕小平. PTGER4基因与炎症性肠病关系的研究进展. 山东医药 2019; 59: 100-103 [DOI: 10.14153/j.201908028]
- 3 周易, 田龙夫, 周帆, 谭露, 李火平, 彭爱珍. 临床药师参与CD的药物治疗实践. 实用药物与临床 2019; 22: 859-862 [DOI: 10.14053/j.201908018]
- 4 李珍艳, 李罗红, 李小琼, 周婷婷, 张俊丽, 杨小莉. ALB、CRP、PLT水平变化与CD患者黏膜愈合状态的关系研究. 四川医学 2019; 40: 690-693 [DOI: 10.16252/j.issn1004-0501-2019.07.009]
- 5 周正宇, 景丽玲, 宋珊珊, 周利华, 高谦, 岳展伊. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、C反应蛋白、红细胞沉降率、粪便隐血联合检测在CD与肠易激综合征辅助鉴别中的意义. 临床检验杂志 2019; 37: 24-27 [DOI: 10.13602/j.2019.01.06]
- 6 Balcioglu YH, Kirioglu SS. C-Reactive Protein/Albumin and Neutrophil/Albumin Ratios as Novel Inflammatory Markers in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investig* 2020; 17: 902-910 [PMID: 32894927 DOI: 10.30773/pi.2020.0185]
- 7 Shen Y, Wang H, Li W, Chen J. Prognostic significance of the CRP/Alb and neutrophil to lymphocyte ratios in hepatocellular carcinoma patients undergoing TACE and RFA. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22999 [PMID: 31418936 DOI: 10.1002/22999]
- 8 袁嘉伟, 张义捷, 黄礼睿, 张亚历, 顾红祥. 血清学优化指标在CD黏膜愈合判断中的诊断效能. 现代消化及介入诊疗 2018; 23: 156-159 [DOI: 10.14103/j.201802023]
- 9 赵琳枝, 刘剑羽. CT小肠成像在CD的研究进展. 临床放射学杂志 2019; 38: 750-753 [DOI: 10.13437/j.2019.04.043]
- 10 李舒, 盛剑秋, 陆晓娟, 杨浪, 李娜, 王海红, 赵晓军, 曹翠云, 李世荣. CD早期诊断及临床干预初探. 胃肠病学和肝病杂志 2019; 28: 84-91 [DOI: 10.16471/j.1008-1199.2019.01.028]
- 11 郭思远, 杨川华, 孙伟力, 孙筱, 张尧, 戈之铮. 471例CD患者治疗方案分析. 中国现代医学杂志 2019; 29: 63-70 [DOI: 10.14254/j.201917028]
- 12 He C, Wang H, Liao WD, Peng C, Shu X, Zhu X, Zhu ZH. Characteristics of mucosa-associated gut microbiota during treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2204-2216 [PMID: 31143071 DOI: 10.3748/v25.i18.2204]
- 13 Vuyyuru SK, Sahu P, Kedia S, Kante B, Kumar P, Ranjan MK, Sharma R, Makharia G, Gupta SD, Sahni P, Ahuja V. Long-term outcomes in perianal fistulizing Crohn's disease in a resource-limited setting: A cohort analysis. *Indian J Gastroenterol* 2020; 39: 435-444 [PMID: 33040321 DOI: 10.1007/s12664-020-01054-7]
- 14 You W, Sheng N, Yan L, Chen H, Gong J, He Z, Zheng K, Chen Z, Wang Y, Tan G, Xie L, Wang Z. The difference in prognosis of stage II and III colorectal cancer based on preoperative serum tumor markers. *J Cancer* 2019; 10: 3757-3766 [PMID: 31333793 DOI: 10.7150/31660]
- 15 赵琳枝, 刘剑羽, 张艳, 姚学会. CT鉴别CD活动度的价值. 中国医学影像学杂志 2019; 27: 360-362+366 [DOI: 10.16571/j.360362.2019.05.028]
- 16 袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 刘炯, 王震凯, 魏娟, 康颖, 汪芳裕. CD简化内镜评分(SES-CD)与临床和实验室指标相关性的研究. 胃肠病学 2017; 22: 157-162 [DOI: 10.16571/j.157162.2017.03.022]
- 17 徐晓敏, 黄光明. 479例炎症性肠病患者复发相关危险因素临床分析. 胃肠病学 2015; 20: 411-416 [DOI: 10.16521/j.411416.2015.07.020]
- 18 Lu C, Waugh A, Bailey RJ, Cherry R, Dieleman LA, Gramlich L, Matic K, Millan M, Kroeker KI, Sadowski D, Teshima CW, Todoruk D, Wong C, Wong K, Fedorak RN. Crohn's disease genotypes of patients in remission vs relapses after infliximab discontinuation. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5058-5064 [PMID: 23049214 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5058]
- 19 Tang N, Chen H, Chen R, Tang W, Zhang H. Combination of serological biomarkers and clinical features to predict mucosal healing in Crohn's disease: a multicenter cohort study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 229 [PMID: 35538410 DOI: 10.1186/s12876-022-02304-y]

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。

结肠镜检查肠道准备研究热点的可视化分析

邵艳茹, 郑桃花, 单信芝, 李姗姗, 康梅

邵艳茹, 青岛大学护理学院 山东省青岛市 266000

郑桃花, 康梅, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266000

单信芝, 青岛大学附属医院服务管理部 山东省青岛市 266000

李姗姗, 青岛大学附属医院神经外科重症监护室 山东省青岛市 266000

邵艳茹, 硕士在读, 主要从事消化内科护理研究.

基金项目: 2021年度青岛市卫生计划科研项目, No. 2021-WJZD212.

作者贡献分布: 此课题由单信芝设计; 研究使用分析工具由李姗姗与康梅完成; 数据分析由邵艳茹完成; 论文写作由邵艳茹与郑桃花完成.

通讯作者: 单信芝, 主任护师, 266000, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院服务管理部. szdragon@qdu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-20

修回日期: 2023-07-18

接受日期: 2023-07-21

在线出版日期: 2023-07-28

Visualization analysis of research on pre-colonoscopy bowel preparation

Yan-Ru Shao, Tao-Hua Zheng, Xin-Zhi Shan, Shan-Shan Li, Mei Kang

Yan-Ru Shao, School of Nursing, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Tao-Hua Zheng, Mei Kang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Xin-Zhi Shan, Service Management Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Shan-Shan Li, Neurosurgery Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Supported by: 2021 Qingdao Municipal Health Plan Scientific Research Project, No. 2021-WJZD212.

Corresponding author: Xin-Zhi Shan, Chief Nurse, Service Management Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. szdragon@qdu.edu.cn

Received: 2023-06-20

Revised: 2023-07-18

Accepted: 2023-07-21

Published online: 2023-07-28

Abstract BACKGROUND

Bowel preparation is an essential step before colonoscopy, and its research topics are relatively scattered. Understanding the research status and development trend of bowel preparation is of great value for disease research and actual clinical work. However, there is currently a lack of research in this field in the form of bibliometrics.

AIM

To understand the research hotspots and development trends of bowel preparation during colonoscopy around the world.

METHODS

The literature about the topics of bowel preparation was retrieved from the CNKI, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Database (CBM), and Web of Science core datasets from the inception of the database to September 10, 2022. CiteSpace 6.1. R3 was used to visually analyze the annual number of publications, countries, institutions, authors, keywords, clusters, and co-citation literature.

RESULTS

A total of 2340 Chinese and 2574 English publications were included, and the number of annual publications showed an increasing trend from year to year. The author with the largest number of publications worldwide was Hassan Cesare, and the most productive countries included USA, Korea, UK, Italy, and China. Meng Xiao-Fen, Zhang Yuan-Yuan,

and Niu Mei-E were the China's most prolific authors. The First Affiliated Hospital of Suzhou University, the General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, and the Second Affiliated Hospital of Xi'an University were the most prolific institutions. Research hotspots focused on the quality of bowel preparation, the design of bowel preparation programs, and special groups for bowel preparation.

CONCLUSION

Studies related to bowel preparation have certain foundations, and China's research can follow international hotspots, but cooperation among countries still needs to be strengthened. We should expand the research output related to bowel preparation based on a broader population and more suitable for the development of the era of big data, to provide higher quality research evidence for clinical practice.

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

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Citespace; Visualization; Research hotspots

Citation: Shao YR, Zheng TH, Shan XZ, Li SS, Kang M. Visualization analysis of research on pre-colonoscopy bowel preparation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(14): 605-614

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/605.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.605>

摘要

背景

肠道准备是结肠镜检查前的必要环节, 其研究主题较为分散. 掌握肠道准备的研究现状及发展趋势, 对于疾病研究和实际临床工作具有重要的价值, 而目前该领域采用文献计量学的形式对此进行归纳和总结的研究是缺乏的.

目的

了解结肠镜检查前肠道准备相关研究在国内外的研究热点和发展趋势, 以为研究者及临床工作者提供指导价值.

方法

检索建库至2022-09-10中国知网(CNKI)、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)、Web of Science核心数据集中与肠道准备主题相关的文献, 采用CiteSpace 6.1.R3软件对年发文量、国家、机构、发文作者、关键词及聚类、文献共被引情况进行可视化分析.

结果

共分别纳入中、英文文献2340篇、2674篇, 年发文量均呈逐年上升趋势, 国际上最高产作者为Hassan Cesare, 最高产国家为美国、韩国、英国等, 国内最

高产作者为孟小芬、张媛媛、钮美娥, 最高产机构为苏州大学第一附属医院、中国人民解放军总医院、西安交通大学附属第二医院, 研究热点为肠道准备质量、肠道准备方案的研究、特殊人群的肠道准备.

结论

国内外肠道准备相关的研究具备一定研究基础, 国内研究能紧跟国际研究热点, 但国际间、团队间合作仍需加强, 未来应扩大基于更广泛人群的、更契合大数据时代发展的肠道准备相关研究产出, 以为临床提供更高质量的研究证据.

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

关键词: 结肠镜; 肠道准备; Citespace; 可视化; 研究热点

核心提要: 本文借助常见中文数据库及Web of science检索相关文献, 采用CiteSpace软件对纳入文献进行可视化分析. 通过分析, 总结并归纳结肠镜检查前肠道准备领域的主要研究人员、研究团队、研究方向及近年来的关注热点及发展前沿.

文献来源: 邵艳茹, 郑桃花, 单信芝, 李姗姗, 康梅. 结肠镜检查肠道准备研究热点的可视化分析. *世界华人消化杂志* 2023; 31(14): 605-614

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/605.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.605>

0 引言

结肠镜检查被誉为诊治大肠疾病的“金标准”^[1,2], 在临床工作中被广泛应用. 肠道准备是肠镜检查前必不可少的环节, 充分的肠道准备是成功实施肠镜检查的前提. 肠道准备程序相对较复杂, 且可导致患者腹痛、腹泻、水电解质紊乱等多种并发症^[3], 在实际的临床工作执行时易出现一系列问题, 逐渐受到研究者的重视. 目前国内关于肠道准备的文献较多, 但发表年份跨度长、主题较分散, 不能直观地反映该领域的研究热点和发展趋势. 现有与该主题相关的综述多关注肠道准备的某一方面, 如肠道准备质量、导泻药物的应用及运动干预等^[4-7], 或关注老年人、糖尿病患者、根治性膀胱切除术等接受肠道准备的特殊群体^[8,9]. 尚未有研究以文献计量学的形式从宏观上分析和归纳该领域的研究成果. 因此, 本研究采用CiteSpace软件对国内外肠道准备相关文献进行梳理与分析, 旨在挖掘研究热点、发展趋势和研究前沿, 以为我国更好地开展肠道准备相关研究提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选择中文数据库(CNKI、万方、

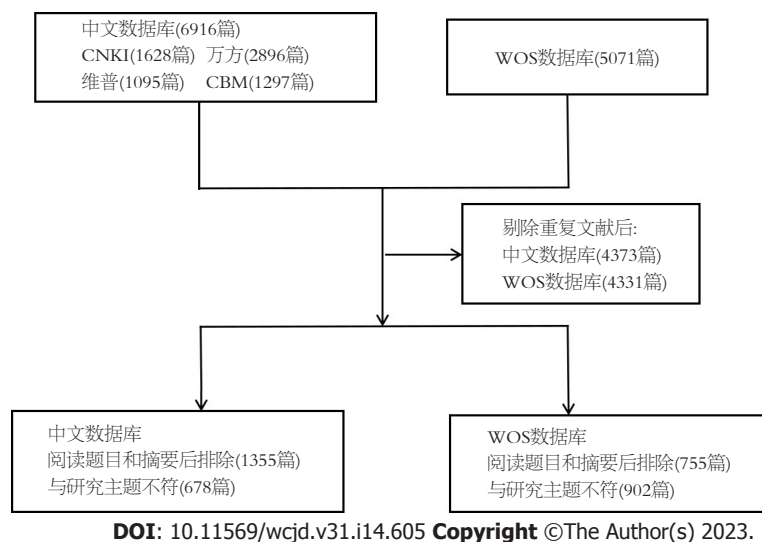


图1 文献纳入及筛选流程.

维普、CBM)和英文数据库Web of Science核心数据集(在文中以“WOS”表示)为文献纳入来源,以CNKI为例,检索式为主题 = “结肠镜检查” OR “肠镜” OR “结肠镜” AND主题 = “肠道准备”;英文数据库检索式为主题 = (“bowel Preparation” OR “colon preparation” OR “intestinal preparation” OR “bowel cleaning” OR “bowel evacuants” OR “cathartics” OR “purgatives”) AND主题 = (“colonoscopy” OR “colonoscopies” OR “sigmoidoscopy”).检索时间为建库至2022-09-10.文献的纳入标准:(1)与结肠镜检查期间肠道准备的课题相关;(2)中、英文数据库公开发表的文献;排除标准:(1)会议、摘要、评论文章、信件、专利等;(2)重复发表的文献.共检索中文6916篇,去重后剩余4373篇;检索出英文文献5071篇,去重后剩余4331篇.经两人对文献进行筛选,意见不一致时与第三名研究人员商讨,最终筛选出符合纳排标准的文献2340篇(中文数据库)、2674篇(WOS).文献纳入及筛选流程见图1.

1.2 方法 CiteSpace软件计量分析方法的理论支柱是共引分析理论和寻径网络算法.自2004年陈超美博士开发第一代CiteSpace以来,得到了持续的更新和完善.本研究采用Excel(2019)和Citespace 6.1.R3软件处理数据.以download.txt的格式保存到input文件夹中,再用CiteSpace软件中自带的格式转换器进行转换,存至output文件夹以便下一步分析.参数设置如下:Years Per Slice(时间切片)为一年,Top N = 50, pruning(修剪)选择“pathfinder/pruning sliced networks”,节点依次选择Author(作者)、Institution(机构)、Country(国家)、Keywords(关键词).

2 结果

2.1 年发文量 由图2可知,中、英文数据库的文献量均

呈现匀速增长趋势.其中,中文文献最早发表于1986年,2019年发文量达到最大值为248篇,随后两年稍有下降;WOS数据库中,最早相关文献发表于1993年,2021年达年发文量的最大值319篇.整体来看,肠道准备于上世纪90年代引起学者的重视,至20世纪初发文量缓慢增加,2010年后大幅增长,可能与20世纪后全球结直肠癌的发生率显著增高有关,这促进了肠镜筛查的普及,肠道准备相关的研究也随之增加.

2.2 发文地区及机构 中文数据库显示,我国肠镜肠道准备研究发文量排名前五的机构分别为苏州大学第一附属医院(15篇)、中国人民解放军总医院(13篇)、西安交通大学附属第二医院(12篇)、中国人民解放军二六六医院(8篇)、苏州大学护理学院(8篇);发文排名前五的省市为广东(211篇)、江苏(169篇)、浙江(113篇)、上海市(101篇)、北京市(70篇).此外,中心性代表国际之间的合作密切程度,数值越大表示与他国的合作越紧密^[9].WOS数据库显示,肠道准备领域发文量前五的国家及其中心性依次为美国(950篇,0.85)、韩国(201篇,0.27)、英国(192篇,0.26)、意大利(188篇,0.37)、中国(122篇,0.05);国际上发文前五位的机构是美国梅奥诊所(44篇)、荷兰阿姆斯特丹大学(42篇)、美国威斯康星大学(28篇)、哈佛大学(26篇)、希腊新玛格丽特女王街医院(26篇).

2.3 发文作者 孟小芬(15篇)、张媛媛(9篇)、钮美娥(8篇)、汪茜雅(8篇)、张迪(7篇)是我国发文量最多的作者,其余作者发文1至6篇不等.Hassan Cesare(29篇)、Stoker Jaap(23篇)、Dekker Evelien(19篇)、Spada Cristiano(12篇)、Red Douglas K(12篇)在国外发文量最多,其余作者1至10篇不等.根据普赖斯定律^[10], $M = 0.749(N_{max})^{1/2}$,M代表核心作者的最小发文数, N_{max} 代表最高产作者发文数,计算得M(中文) = 2.901, M(WOS) = 4.033,由于论文的数

表 1 中文数据库排名前20位的关键词

关键词	频次	中心性	关键词	频次	中心性
护理	180	0.11	磷酸钠盐	55	0.04
便秘患者	178	0.07	影响因素	54	0.04
肠道清洁	172	0.11	清洁度	52	0.02
老年患者	164	0.08	乳果糖	46	0.02
甘露醇	160	0.09	品管圈	44	0.04
硫酸镁	138	0.12	番泻叶	43	0.02
聚乙二醇	96	0.12	依从性	30	0.04
西甲硅油	87	0.05	糖尿病	30	0.04
效果	80	0.04	灌肠	17	0.01
不良反应	66	0.06	满意度	15	0.01

表 2 WOS数据库排名前20位的关键词

关键词	频次	中心性	关键词	频次	中心性
Colorectal cancer(结直肠癌)	769	0.07	Safety(安全性)	107	0.02
Impact(影响因素)	378	0.03	Guideline(指南)	103	0.02
Polyethylene glycol(聚乙二醇)	338	0.08	Preparation quality(准备质量)	81	0.02
Quality(质量)	331	0.02	Validation(有效性)	77	0.01
Sodium phosphate(磷酸钠)	315	0.06	Quality indicator(质量指标)	62	0.01
Risk(风险)	252	0.04	Recommendation(推荐/建议)	60	0.02
Efficacy(效果)	234	0.05	Prevention(预防)	52	0.02
Adenoma detection rate(腺瘤检出率)	174	0.03	Renal failure(肾衰竭)	47	0.01
Trial(试验)	146	0.06	Electrolyte solution(电解质溶液)	44	0.01
Meta analysis(Meta分析)	126	0.03	Barium enema(钡剂灌肠)	43	0.06
Constipation(便秘)	109	0.01	Prevalence(患病率)	43	0.02

量必须取整,即M分别取3、4,表示在国内外肠道准备领域中,当作者的发文数量≥M时,即为核心作者.在作者共现图谱中,每个节点表示一位作者,连线表示作者之间存在合作关系,节点越大则作者发文越多,连线越密集则作者间的合作越多^[10].中文及WOS数据库的作者合作情况见图3和4.

2.4 高频关键词 关键词高度概括了某研究领域的热点主题,可反映出当下的研究热点.在CiteSpace中,中心性代表关键词的重要程度,其值越大,该关键词在此领域的重要性越高^[11].中文和WOS数据库出现频次前20位的关键词及其中心性见表1和2.

2.5 关键词聚类 聚类可将相同所属类别的关键词归属于同一聚类标签下,反映了某研究领域的不同方面.本研究中文数据库及WOS数据库关键词聚类的Q值及S值均分别大于0.3和0.7,表明聚类结果可靠^[11].聚类标签数字越小,表示该聚类下关键词出现频率越高,研究得到的关注度也更高.中文数据库生成了#0-#10的聚类:#0肠道准备、#1甘露醇、#2护理、#3结肠镜、#4肠镜检查、#5健康教育、#6便秘、#7品管圈、#8西甲硅油、

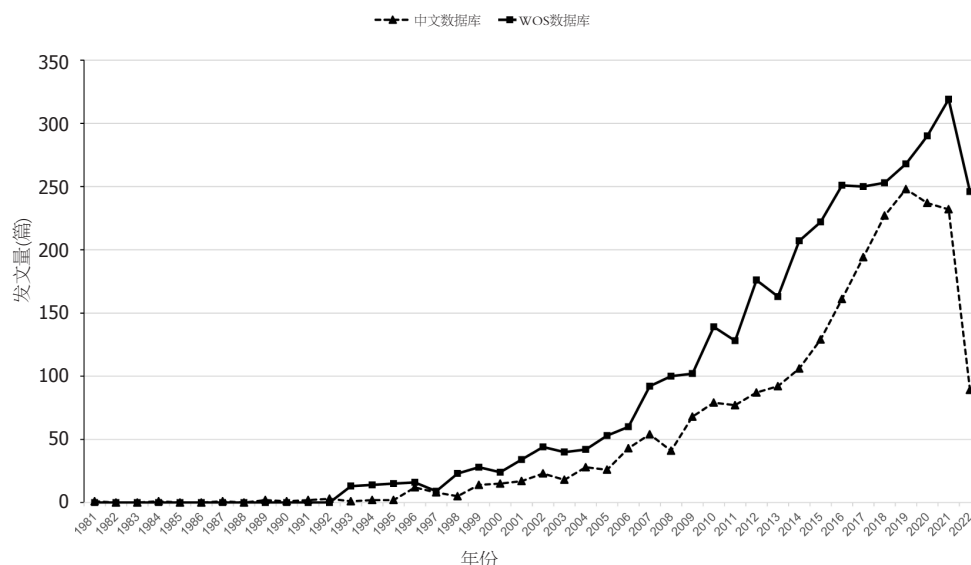
#9检查前、#10结直肠癌.WOS数据库生成#0-#9的聚类:#0 polyethylene glycol(聚乙二醇)、#1 adenoma detection rate(腺瘤检出率)、#2 ct colonography(CT结肠镜)、#3 capsule endoscopy(胶囊内窥镜)、#4 colorectal cancer(结直肠癌)、#5 impact(影响因素)、#6 colon cancer(结肠癌)、#7 screening sigmoidoscopy(乙状结肠镜检查)、#8 constipation(便秘)、#9 fecal incontinence(排便失禁)[通过对数似然率(LLR)算法提取].

2.6 文献共被引分析 文献共被引是指如果两位作者的文献同时被另一篇文献引用,那么这两位作者的文献存在共被引关系.在共被引图谱中,节点大小表示某文献被引用的次数,节点越大则被引次数越多;两节点之间的连线越粗,则该两篇文献共同被引用的次数越多,反映了两篇文献的密切程度^[11].由于共被引分析对中文数据库不适用,本文仅呈现WOS数据库的文献共被引情况(图5)及被引频次前五位的文献(表3).

2.7 关键词突现 突现词指较短时间内突然涌现的关键词,可代表某一研究领域的发展趋势和前沿问题^[11].由中文数据库的突现词可知,研究由最初的“甘露醇、番

表 3 被引频次前五位的文献

标题	第一作者	发表年份	被引频次
Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline	C. Hassan	2013	112
Quality indicators for colonoscopy	Rex, D. K.	2015	91
The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy	Lebwohl, B.	2011	91
Bowel preparation before colonoscopy	John R. Saltzman	2015	87
Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer	Michal F. Kaminski	2011	84



DOI: 10.11569/wcjcd.v31.i14.605 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 中文和WOS数据库的年发文量.

泻叶”深入到“护理干预、依从性、影响因素”,实现了从单一研究泻药物的效果到肠道准备的多个环节;WOS数据库突现词表明研究已从“灌肠、标准肠道准备、磷酸钠”发展到“单盲试验、腺瘤检出率”等研究,详见图6和7.

3 讨论

3.1 发文来源分析 由年发文结果可知,我国总体发文数量与国际相比还存在一定差距,但二者发展走向相一致.国内不同地区的发文量差异较大,提示有关部门可制定相关政策,如设立不同地区的合作基金项目,以加强发达地区的医疗机构及高校科研院所与落后地区的合作,从而带动后者科研水平的提升,推动我国该领域的均衡发展.在发文国家方面,美国作为最高产国家,美国结肠和直肠外科医生协会制定的肠道准备指南^[12]具有较大的影响力,它已成为国际肠镜筛查、肠道准备方案制定的重要参照标准.在发文作者方面,意大利作者Hassan Cesare发文量最高,其参编的肠道准备指南是本次可视

化分析中被引用频次最高的文献.国内则形成了孟小芬、张媛媛两大研究团队.孟小芬团队自2014年开始发表与肠道准备相关的文献,研究内容主要为聚乙二醇在肠道准备中的应用^[13]、对改良肠道准备方法的探讨^[14]等.张媛媛团队于2015年起发表相关文章,其研究主题为肠道准备指导方案的制定^[15,16]、肠道准备期间患者的依从性^[17]等,但两团队之间的合作较为匮乏.表明我国该领域的研究团队发展初具规模,但未来仍需不断加强与国外及本国作者的合作.

3.2 文献共被引分析 由WOS数据库文献共被引图谱可知,2013年欧洲胃肠内镜学会发布的肠道准备指南成为被引用次数最多的文献.该指南从肠道准备的各环节为专业人员提供循证证据,具有较高的权威性.其余高被引文献主要介绍了肠道准备不足的相关因素、肠道准备的质量指标、腺瘤检出率等内容,均为此后的研究奠定了重要基础.

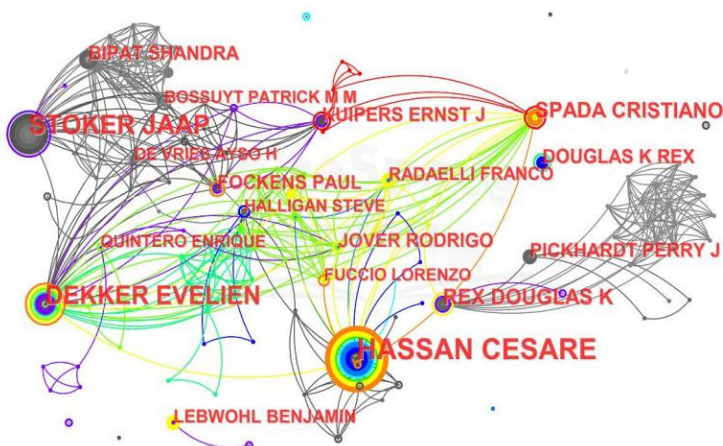
3.3 肠道准备研究的热点及前沿分析

3.3.1 肠道准备质量是学界持续关注的热点: 肠道准



DOI: 10.11569/wcid.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3 中文数据库作者共现图



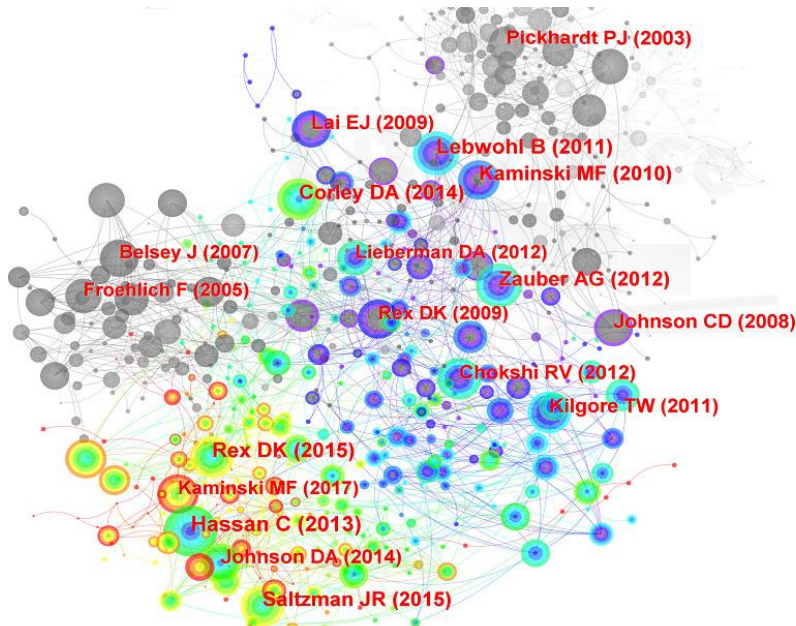
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4 WOS数据库作者共现图

备质量是决定肠镜检查成功与否的重要因素,一直以来受到了国内外学者的关注. 杨英姿等^[18]基于Web of Science数据库对结肠镜肠道准备质量的相关文献进行可视化分析,同样得出肠道准备质量成为目前研究热点的结论. 综合分析,与肠道准备质量相关的研究主题主要集中于肠道准备的影响因素、肠道准备质量提升方案的构建与应用、肠道准备失败风险预测模型的构建等. 国内外诸多研究已经证实,患者的年龄、性别、基础疾病、肠道清洁方法及肠道准备期间饮食情况是影响肠道准备质量的主要因素^[19-21]. 为有效识别肠道准备质量较差的患者,有学者构建并应用了相关的风险预测模型,取得了良好的预测效果. 国外学者Dik等^[22]构建的肠道准备失败风险预测模型,被引高达77次,用于预测患者是否具有肠道准备失败的风险及风险高低,预测因子包括美国麻醉师协会身体状态分类系统评分 ≥ 3 、使用三环类抗抑郁药、使用阿片类药物

物、患有糖尿病、存在慢性便秘、有腹部或盆腔手术史。近年来,我国也在不断开发与验证相关的预测模型^[23]且更加注重临床实用性,这类评估方法可为提升肠道准备质量奠定基础,值得深入研究和学习。在肠道准备质量的评价指标上,国内研究多关注肠道清洁度评分,如波斯顿评分、渥太华评分,国外研究中,肠镜检查期间的腺瘤检出率也较多地被关注。但目前的预测模型质量不一,需开发更科学、更具临床实用性的肠道准备质量评估工具;同时,应更全面地探索影响肠道准备质量的机制,为肠道准备质量提升提供依据。

3.3.2 肠道准备方案的相关研究是当下关注较广且具争议的主题: 因国内外肠道准备指南^[24,25]中并未明确和严格规定肠道准备的要求, 加之个体差异的存在, 现有的肠道准备方案无法做到适用于所有患者, 但这也为学者探索各种方案的利弊提供了不同的视角. 综合分析, 在该主题下, 研究者主要探讨清肠剂的使用方



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 WOS数据库文献共被引.

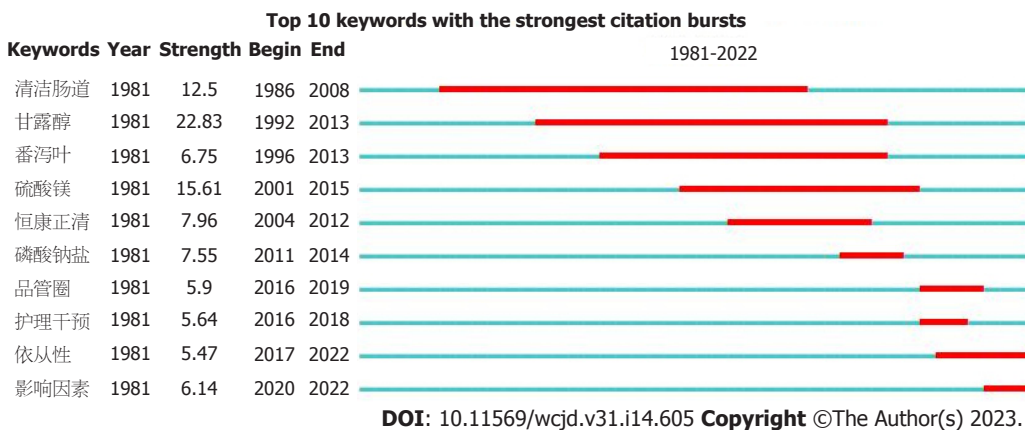


图 6 中文数据库突现词.

式、饮食方案、运动干预、“互联网+医疗”等主题的干预方案对肠道准备质量的影响. 随着生物医学模式的转变, 肠道准备的评价指标不仅关注肠道清洁度, 且更加考虑受检者的感受, 包括检查期间的心理状况、不良反应发生率、依从性、肠镜二次检查意愿等. 在清肠剂的研究方面, 我国不少学者探讨了聚乙二醇清肠剂的服用方式、服用剂量、服药溶媒、服用时机、联合中医疗法对总体肠道准备效果的影响^[26-28], 更注重肠道准备过程中的细节. 国外一些研究则探讨了不同剂量聚乙二醇口服方案的应用效果, 结果证实, 相较于常规剂量, 低剂量聚乙二醇方案不会导致肠道准备质量下降, 且能够改善恶心、呕吐等不良反应的症状^[29,30], 但最终能否在临床中得到推广, 仍需进行多轮验证. 与国外相比, 我国在肠道准备方案的研究上选

取的样本代表性可能存在不足, 如多数研究并未对适用人群进行明确的划分, 同时存在部分文献证据质量较低、设计不规范的问题, 提示今后可在不同年龄、性别、病种等基础上制定个性化的方案, 尝试运用并在小范围内推广, 以提升患者的肠道准备质量, 降低不良反应发生率、提高检查依从性和二次受检的意愿.

3.3.3 特殊人群的肠道准备引起了研究者的重视: 肠道准备中的特殊人群主要指老年人、便秘人群、糖尿病患者、儿童及孕产妇等. 因本文在纳入文献时排除未成年人, 因此可视化分析未能体现儿童肠道准备的相关内容. 对特殊人群而言, 其生理基础和正常成年人相比存在差异, 这增加了肠道准备不充分的危险因素及不良反应发生率, 因此受到研究者的重点关注. 老年患者因年龄大、基础疾病及并发症多, 肠道准备失败率

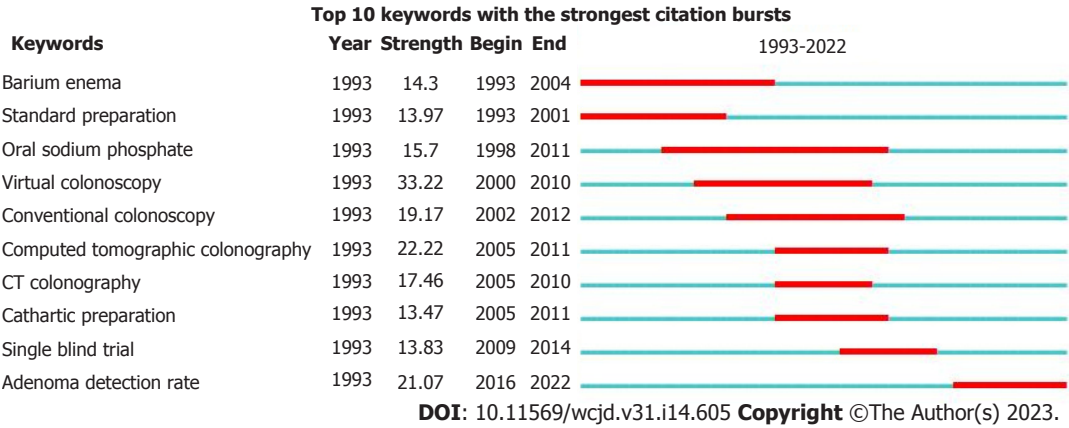


图 7 WOS数据库突现词。

及不良反应发生率远高于正常成年人^[31], 寻找适合老年人的肠道准备方案对于改善预后、降低远期并发症等发挥了重要作用。便秘患者因排便困难, 接受常规的肠道准备方案往往无法完成合格的肠道准备^[32], 为其制定个性化的干预措施就显得尤为重要。杨丽红等^[33]对慢性便秘患者结肠镜检查肠道准备的文献计量学分析表明, 针对便秘患者的肠道准备已成为研究热点, 且会持续受到关注。对糖尿病患者而言, 肠道准备期间禁食、能量摄入不足、未及时调整降糖药物等因素极易引发低血糖^[34], 因此糖尿病患者的肠道准备过程也值得关注。国内外相关指南中均提到, 特殊人群在接受肠道准备时, 应当结合患者的实际情况, 对方案进行灵活调整。在今后, 研究者应继续加大对特殊人群的关注, 以最大化提升其肠道准备的整体效益。

3.4 肠道准备研究的前沿分析 突现词是指在某一段时间内频频出现较多的词, 可以确定一个领域的发展前沿。分析中文数据库的突现词, 按照时间顺序大致可将发展趋势分为两个阶段, 2015年以前主要关注“甘露醇”、“番泻叶”、“硫酸镁”等肠道准备药物的应用, 2015年后逐渐深入到对肠道准备期间“护理干预”、患者“依从性”、肠道准备质量的“影响因素”等方面。推测今后的研究将更注重以人为本的护理干预、以人工智能或“互联网+”为依托的健康教育, 肠道准备质量的提升以及对患者体验的关注, 进而提高患者肠镜检查的依从性。对WOS数据库的突现词分析可知, 2011年及此前对“灌肠”、“标准肠道准备”、“磷酸钠”的研究较多, 近年来转化为“单盲试验、腺瘤检出率”, 表明目前国外该领域的干预类研究仍占较大比例, 且肠道准备质量是未来一段时期的重点关注主题, 将会成为该领域的发展趋势。从已发表的文献类型分析, 量性与质性研究均占了较大比例, 但混合性研究开展较少, 未来可加大对混合性研究的分析。此外, 多中心、大样本

研究是今后研究的趋势, 可通过多团队、多部门联合实施高质量研究。

4 结论

本研究运用CiteSpace软件对部分中、英文数据库肠道准备领域的文献进行可视化分析, 梳理了目前的研究现状、研究热点及今后的发展趋势。今后的研究将面向肠道准备的护理干预、患者的依从性、肠道准备质量等主题深入发展。总体而言, 该研究领域的分支较多, 且彼此相互联系, 国内研究能够紧跟当前的研究热点, 具备持续发展的潜力, 但团队间合作仍需加强。此外, 本研究存在不足之处, 在数据检索及分析环节可能存在缺陷, 未来可在此基础上更新、加以弥补。

文章亮点

实验背景

肠道准备是肠镜检查前必不可少的步骤, 近年来, 国内外针对肠道准备开展了大量研究, 但由于发文年份跨度长、主题较分散, 目前缺乏对已发表文献的梳理和总结。

实验动机

以文献计量学的方法梳理国内外肠道准备的相关文献, 弥补现有研究的不足。

实验目标

探讨肠道准备相关研究当下的研究热点和未来一段时间内的发展趋势, 为研究者及临床工作者提供参考。

实验方法

基于CiteSpace 6.1.R3软件, 对肠道准备相关文献的发文量、国家、机构、发文作者、关键词及聚类、文献共被引情况进行分析, 并以可视化图谱的形式展现。

实验结果

共纳入中、英文文献2340篇、2674篇, 当前研究热点为肠道准备质量、肠道准备方案的研究、特殊人群的肠道准备。预测今后将深入开展以肠道准备的护理干预、患者的依从性、肠道准备质量等主题的研究。

实验结论

国内外肠道准备的相关研究拥有较丰厚的研究成果, 但国家及作者之间亟待加强合作。肠道准备在当前及今后很长一段时期, 是值得被重点关注的主题。在关注研究热点的基础上, 可进一步探索肠道准备护理的新模式, 提升患者检查的依从性, 最大限度提高肠道准备质量。

展望前景

本研究呈现了肠道准备研究领域被重点关注的方向, 未来应扩大基于更广泛人群的、更契合大数据时代发展的肠道准备相关研究产出, 从而为临床提供更高质量的研究证据。此外, 可扩大数据库检索范围, 实现对文献信息的深度挖掘。

5 参考文献

- 1 Pedersen L, Sorensen N, Lindorff-Larsen K, Carlsen CG, Wensel N, Torp-Pedersen C, Bernstein I. Colonoscopy adverse events: are we getting the full picture? *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 979-987 [PMID: 32693644 DOI: 10.1080/00365521.2020.1792541]
- 2 Millien VO, Mansour NM. Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 28 [PMID: 32377915 DOI: 10.1007/s11894-020-00764-4]
- 3 Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325: 1978-1998 [PMID: 34003220 DOI: 10.1001/jama.2021.4417]
- 4 孟莹莹, 罗健, 王建晶. 运动干预在肠道准备中的应用研究进展. *护理研究* 2022; 36: 2698-2702 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2022.15.013]
- 5 王姗姗, 郭肖霞, 李泽楷. 结肠镜检查患者肠道准备质量影响因素的研究进展. *中华现代护理杂志* 2021; 27: 1942-1946 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20200908-05276]
- 6 林俏, 张广清, 刘梅娟, 黄颖, 刘丹阳, 刘玉萍, 邢同印, 陈继华. 成人结肠镜检查前肠道准备的最佳证据总结. *护理学报* 2020; 27: 28-34 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2020.16.028]
- 7 张媛媛, 钮美娥. 结肠镜检查患者肠道准备不充分危险因素的研究进展. *现代临床护理* 2020; 19: 67-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2020.06.012]
- 8 胡露, 何荣攀, 周梦娇, 廖媛, 黄茜, 马久红. 特殊人群结肠镜检查前肠道准备方案研究进展. *护理研究* 2020; 34: 853-857 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2020.05.025]
- 9 彭瑶瑶, 师正燕, 李晓玲. 根治性膀胱切除术前肠道准备的研究进展. *护理学报* 2020; 27: 27-31 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2020.20.027]
- 10 庞雨静, 卢新元, 张恒. SNA视角下国内智慧图书馆领域作者合作的特征挖掘与关系预测. *情报科学* 2022; 40: 124-131 [DOI: 10.13833/j.issn.1007-7634.2022.06.016]
- 11 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 胡志刚, 王贤文. CiteSpace知识图谱的方法论功能. *科学学研究* 2015; 33: 242-253 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-2053.2015.02.009]

- 12 Fry DE. Review of The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *JAMA Surg* 2020; 155: 80-81 [PMID: 31693066 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4551]
- 13 李华, 孟小芬, 张迪, 路燕, 齐晓霞, 边媛, 田亚亚, 杨红星, 雷焕勤, 贺倩. 复方聚乙二醇电解质散联合开塞露给药方法对结肠镜检查肠道准备的影响. *中国内镜杂志* 2018; 24: 39-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.10.007]
- 14 卢乐, 孟小芬, 屈平敏, 白育花, 李华, 徐心. 改良肠道准备法在便秘患者肠镜检查中的应用. *中国内镜杂志* 2017; 23: 30-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.07.007]
- 15 汪茜雅, 钮美娥, 李锐, 张媛媛, 马超, 陈卫昌. 微信小程序辅助的关键点指导对门诊结肠镜检查患者肠道准备的影响. *解放军护理杂志* 2021; 38: 52-55 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2021.04.014]
- 16 张媛媛, 钮美娥, 汪茜雅, 吴振云, 顾洁. 老年结肠镜检查患者肠道准备关键点指导方案的构建研究. *现代临床护理* 2018; 17: 10-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2018.01.002]
- 17 张媛媛, 钮美娥, 汪茜雅, 吴振云, 赵媛媛. 结肠镜检查患者肠道准备不依从影响因素的质性研究. *中华现代护理杂志* 2018; 24: 1535-1538 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.13.012]
- 18 杨英姿, 吴良玉, 夏青, 谢志萍, 李玉梅, 吕琼, 王非. 基于Web of Science的结肠镜肠道准备质量相关研究的可视化分析. *全科护理* 2023; 21: 149-153 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2023.02.002]
- 19 Amitay EL, Niedermaier T, Gies A, Hoffmeister M, Brenner H. Risk Factors of Inadequate Bowel Preparation for Screening Colonoscopy. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34205800 DOI: 10.3390/jcm10122740]
- 20 Lewandowski K, Rydzewska G, Ledwoń TK. Preparation for endoscopic examinations in patients with diabetes and hypoglycaemia. *Prz Gastroenterol* 2021; 16: 297-305 [PMID: 34976236 DOI: 10.5114/pg.2021.111763]
- 21 李萍, 靳小雯, 李燕玲, 徐玉兰, 喻姣花, 李卓颖, 李应, 邓睿. 成年患者结肠镜检查肠道准备不充分的预防及管理证据总结. *护理学报* 2021; 28: 22-28 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2021.09.022]
- 22 Dik VK, Moons LM, Hüyük M, van der Schaar P, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Ter Borg PC, Meijssen MA, Ouwendijk RJ, Le Fèvre DM, Stouten M, van der Galiën O, Hiemstra TJ, Monkelbaan JF, van Oijen MG, Siersema PD; Colonoscopy Quality Initiative. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 665-672 [PMID: 25600879 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.066]
- 23 郭盛丽, 袁薇, 朱婷, 林威娜, 陈晓容, 夏美燕. 患者结肠镜检查前肠道准备失败风险预测模型的系统评价. *护理学报* 2022; 29: 35-40 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2022.01.035]
- 24 Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, Bretthauer M, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Fuccio L, Awadie H, Gralnek I, Jover R, Kaminski MF, Pellisè M, Triantafyllou K, Vanella G, Mangas-Sanjuan C, Frazzoni L, Van Hooft JE, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 775-794 [PMID: 31295746 DOI: 10.1055/a-0959-0505]
- 25 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会; 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019, 上海). *中华内科杂志* 2019; 58: 485-495 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.07.002]
- 26 Zhang Z, Gao H, Yuan X, Liu C, Bao Z, Yu S, Xie H, Wang W, Xie J, Xu L. The efficacy and tolerability of sports drink versus water in bowel preparations: a randomised controlled study. *Trials* 2022; 23: 709 [PMID: 36028915 DOI: 10.1186/s13063-022-06658-2]
- 27 杨玲云, 范艳敏, 严小宁, 董向梅. 复方聚乙二醇电解质散口服在肠道准备中的应用. *护理研究* 2017; 31: 249-251 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.02.040]

- 28 雷雷, 杨曼, 韩双印. 中药穴位贴敷联合复方聚乙二醇电解质散在成人肥胖病人肠道准备中的应用. *护理研究* 2021; 35: 3366-3369 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2021.18.034]
- 29 Yoshida N, Naito Y, Murakami T, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Dohi O, Okayama T, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Siah KT, Yagi N, Itoh Y. Safety and Efficacy of a Same-Day Low-Volume 1 L PEG Bowel Preparation in Colonoscopy for the Elderly People and People with Renal Dysfunction. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3229-3235 [PMID: 27487795 DOI: 10.1007/s10620-016-4262-7]
- 30 Kwak MS, Cha JM, Yang HJ, Park DI, Kim KO, Lee J, Shin JE, Joo YE, Park J, Byeon JS, Kim HG. Safety and Efficacy of Low-Volume Preparation in the Elderly: Oral Sulfate Solution on the Day before and Split-Dose Regimens (SEE SAFE) Study. *Gut Liver* 2019; 13: 176-182 [PMID: 30400725 DOI: 10.5009/gnl18214]
- 31 Gandhi K, Tofani C, Sokach C, Patel D, Kastenbergs D, Daskalakis C. Patient Characteristics Associated With Quality of Colonoscopy Preparation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 357-369.e10 [PMID: 28826680 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.016]
- 32 Fuccio L, Frazzoni L, Spada C, Mussetto A, Fabbri C, Manno M, Aragona G, Zagari RM, Rondonotti E, Manes G, Occhipinti P, Cadoni S, Bazzoli F, Hassan C, Radaelli F; QIPS study group. Factors That Affect Adequacy of Colon Cleansing for Colonoscopy in Hospitalized Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 339-348.e7 [PMID: 32200083 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.055]
- 33 杨丽红, 杨雪芳, 屠冬英, 王玲. 慢性便秘患者结肠镜检查肠道准备的文献计量学分析. *医学信息* 2021; 34: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.20.005]
- 34 Hochberg I, Segol O, Shental R, Shimoni P, Eldor R. Antihyperglycemic therapy during colonoscopy preparation: A review and suggestions for practical recommendations. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 735-740 [PMID: 31316777 DOI: 10.1177/2050640619846365]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

