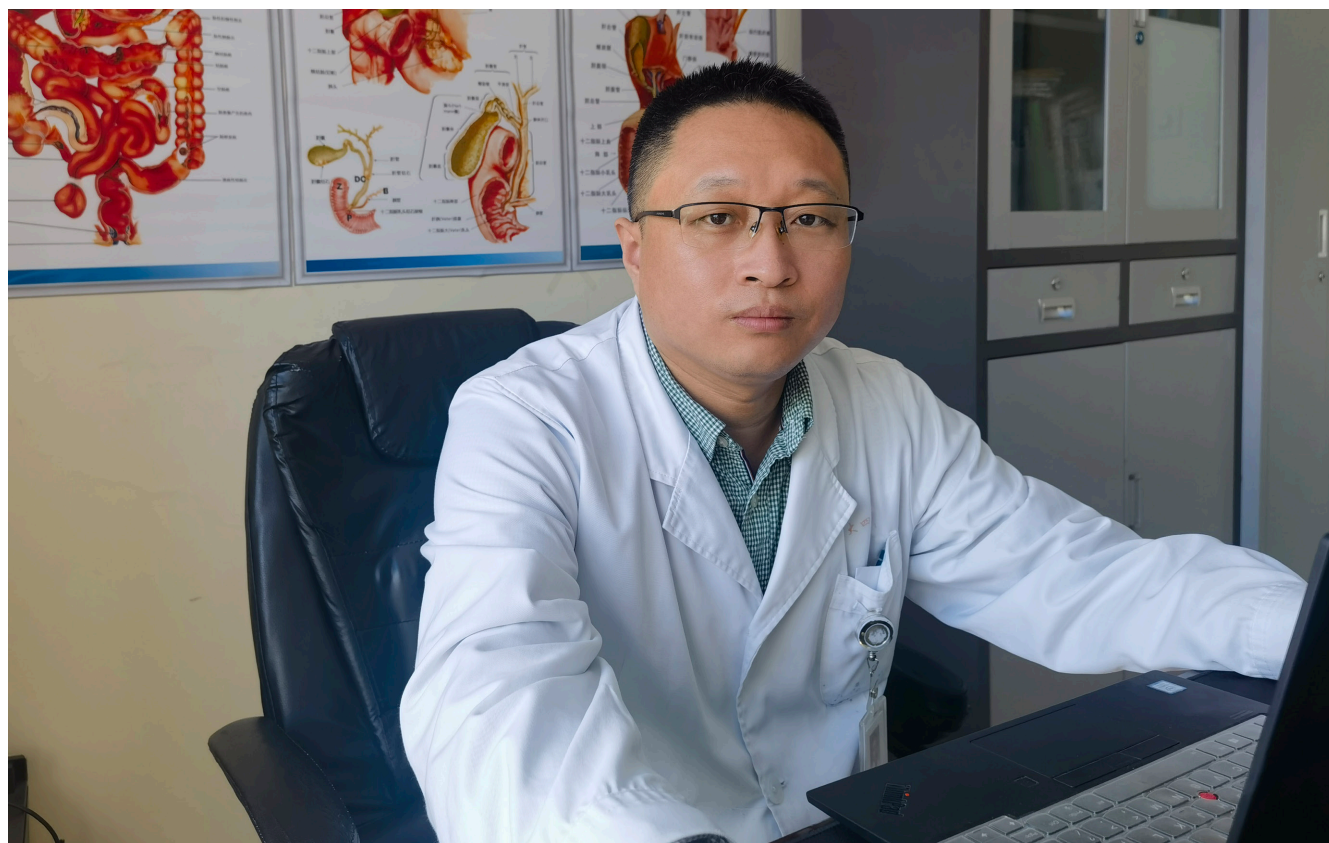


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 8 月 8 日 第 31 卷 第 15 期 (Volume 31 Number 15)



15 / 2023

ISSN 1009-3079



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



文献综述

- 615 结直肠癌新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的现状与展望
韩曲, 曾慧, 徐维, 吴墨

基础研究

- 622 保和丸治疗食滞胃脘证泄泻合并肠道菌群失调的网络药理学分析
湛欢, 何云山, 何草芳, 毛婧, 周建军, 彭国茫
- 630 NGAL尿血比值在肝硬化急性肾损伤中的鉴别诊断价值
龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李煜, 江勇

临床实践

- 638 肝脏小病灶术前评分系统的建立及在小肝癌预测中的应用
王茜, 柴新群
- 647 卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效
杜海旭, 洪春霞, 喻彤

病例报告

- 655 肝吻合状血管瘤1例
叶泰伟, 黄东胜

消 息

- 621 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
637 《世界华人消化杂志》正文要求
646 《世界华人消化杂志》修回稿须知
654 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

翟博, 主任医师, 教授, 研究生导师, 医学博士, 博士后, 哈尔滨医科大学附属第四医院, 美国外科医师协会会员, 美国布朗大学肝脏研究中心访问学者. 从事普通外科工作近20年, 在腹腔镜外科、肝胆外科、胃肠外科、疝与腹壁外科等领域均有一定成绩. 近年来主要致力于肝癌分子靶向治疗耐药机理与逆转方法的基础研究, 先后承担了国家自然科学基金及省部级多项课题, 系国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究专项的课题骨干, 任国家级、省级多个学术组织的副主委、常委或委员, 发表学术论文100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 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 15 August 8, 2023

REVIEW

- 615 Neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: Current status and future prospects
Han Q, Zeng H, Xu W, Wu M

BASIC RESEARCH

- 622 Network pharmacologic analysis of molecular mechanism of Baohe Wan in treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder
Chen H, He YS, He CF, Mao J, Zhou JJ, Peng GJ
- 630 Role of urine/serum NGAL ratio in differential diagnosis of acute kidney injury in patients with cirrhosis
Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y

CLINICAL PRACTICE

- 638 Application of a preoperative scoring system for small liver lesions in predicting small hepatocellular carcinoma
Wang X, Chai XQ
- 647 Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signalling pathway
Du HX, Hong CX, Yu T

CASE REPORT

- 655 Hepatic anastomosing hemangioma: A case report
Ye TW, Huang DS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 15 August 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo Zhai, Chief Physician, Professor, Department of General Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zaibo1999@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

结直肠癌新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的现状与展望

韩曲, 曾慧, 徐维, 吴墨

韩曲, 曾慧, 丰城市人民医院普外一科 江西省丰城市 331100

徐维, 吴墨, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

韩曲, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤及疝与腹壁外科的研究。

作者贡献分布: 此综述写作部分由韩曲和曾慧完成; 相关文献支持及理论分析由徐维与吴墨完成; 审校及修改由徐维与吴墨完成。

通讯作者: 吴墨, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科. 472049385@qq.com

收稿日期: 2023-06-26

修回日期: 2023-07-18

接受日期: 2023-08-03

在线出版日期: 2023-08-08

Neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: Current status and future prospects

Qu Han, Hui Zeng, Wei Xu, Mo Wu

Qu Han, Hui Zeng, First Department of General Surgery, Fengcheng City People's Hospital, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Wei Xu, Mo Wu, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Mo Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No. 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 472049385@qq.com

Received: 2023-06-26

Revised: 2023-07-18

Accepted: 2023-08-03

Published online: 2023-08-08

Abstract

Immunotherapy, particularly programmed cell death 1/

programmed cell death ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors, has made revolutionary progress in the treatment strategies for various types of cancer. Regarding colorectal cancer (CRC), the current clinical application of PD-1/PD-L1 inhibitors is primarily categorized based on mutation patterns, including deficient mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) and proficient mismatch repair (pMMR) or non-high microsatellite instability (non-MSI-H). PD-1/PD-L1 inhibitors have demonstrated good efficacy against dMMR/MSI-H CRC by increasing T-cell infiltration into tumor tissues. However, the effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors for pMMR/non-MSI-H CRC remains uncertain. Due to the lower prevalence of dMMR/MSI-H in CRC, recent clinical trials have reported combined applications of PD-1/PD-L1 inhibitors with other anti-tumor treatments such as chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapy to achieve better therapeutic outcomes. Neoadjuvant therapy, primarily consisting of chemotherapy and radiotherapy, not only downstages the tumor but also provides benefits from local control, thus improving clinical symptoms and quality of life. Integrating immunotherapy into neoadjuvant therapy may alter the treatment approach for potentially resectable or certain metastatic CRC cases. In this article, we focus on the development of neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy and discuss its future prospects for the treatment of CRC.

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

Key Words: Colorectal cancer; PD-1/PD-L1 inhibitors; Neoadjuvant; Microsatellite instability; Mismatch repair

Citation: Han Q, Zeng H, Xu W, Wu M. Neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: Current status and future prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(15): 615-621

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/615.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.615>

摘要

免疫疗法, 特别是程序性细胞死亡1/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂, 已经在各种癌症的治疗策略中取得了革命性的进展。就结直肠癌(colorectal cancer, CRC)而言, 目前临床应用PD-1/PD-L1抑制剂主要根据突变模式来分类, 包括缺陷型错配修复(deficient mismatch repair, dMMR)/高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)和熟练型错配修复(proficient mismatch repair, pMMR)/非高度微卫星不稳定性(non-MSI-H)。由于PD-1/PD-L1抑制剂可以增加T细胞对肿瘤组织的浸润, 已经证明对dMMR/MSI-H CRC具有良好的疗效。然而, PD-1/PD-L1抑制剂对于pMMR/non-MSI-H CRC的有效性仍然不确定。由于dMMR/MSI-H在CRC中所占比例较低, 近期的临床试验中报告了PD-1/PD-L1抑制剂与化疗、放疗和靶向治疗等其他抗肿瘤治疗方法的联合应用, 以取得更好的治疗效果。新辅助治疗主要包括化疗和放疗, 不仅可以减少临床分期, 还可以从局部控制中获益, 改善临床症状和生活质量。将免疫疗法加入新辅助治疗可能会改变原发性可切除或某些转移性CRC的治疗策略。在本文中, 我们重点关注新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的发展, 并讨论CRC的未来展望。

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

关键词: 结直肠癌; PD-1/PD-L1抑制剂; 新辅助治疗; 微卫星不稳定性; 错配修复

核心提要: 由于程序性细胞死亡1/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂可以增加T细胞对肿瘤组织的浸润, 已经证明对缺陷型错配修复/高度微卫星不稳定性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)具有良好的疗效。然而, PD-1/PD-L1抑制剂对于熟练型错配修复/非高度微卫星不稳定性CRC的有效性仍然不确定。将免疫疗法加入新辅助治疗可能会改变原发性可切除或某些转移性CRC的治疗策略。

文献来源: 韩曲, 曾慧, 徐维, 吴墨. 结直肠癌新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的现状与展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 615-621

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/615.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.615>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 每年新发病例占所有癌症的10%^[1]。目前, 治疗方式主要包括手术切除、化疗、放疗和分子靶向治疗^[2]。尽管最近多种治疗方式在CRC治疗方面取得了显著进展^[3], 但每年CRC相关死亡人数仍达到915880人, 占所有肿瘤相

关死亡的9.4%, 在全球所有肿瘤中排名第二^[4]。因此, 目前的治疗效果已经遇到了瓶颈, 迫切需要新的方式以获得更好的CRC治疗效果。

近年来, 免疫治疗由于其良好的抗肿瘤效果而在临床应用中得到快速发展和更多关注, 这进一步为CRC提供了动力^[5]。与传统治疗相比, 免疫治疗可以通过激活抗肿瘤免疫力来杀死癌细胞, 并且专门针对癌细胞抗原以防止正常细胞遭受攻击^[6]。其中, 程序性细胞死亡蛋白1是激活T细胞表达和介导免疫抑制的最重要的受体, 而程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)参与了程序性细胞死亡1(programmed cell death 1, PD-1), 导致T细胞凋亡或无功能^[7]。因此, PD-1/PD-L1抑制剂可以阻止T细胞凋亡和功能障碍, 进一步增强T细胞的活化^[8]。自2006年纳武利尤单抗首次应用于人类以来, PD-1/PD-L1抑制剂已经在许多临床试验中应用于治疗各种难治性癌症, 包括黑色素瘤、胃癌和肺癌^[9]。CRC根据突变模式被分类为缺陷型错配修复(deficient mismatch repair, dMMR)/高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)和熟练型错配修复(proficient mismatch repair, pMMR)/非高度微卫星不稳定性(non-MSI-H)。许多临床试验已经证明免疫检查点抑制剂(ICIs)对dMMR/MSI-H CRC患者表现出有效稳定的治疗效果; 因此, 美国食品药品监督管理局批准了几种药物如纳武利尤单抗和帕博利珠单抗用于治疗这类患者^[10]。

新辅助治疗是在手术前使用放疗、化疗和各种治疗方法的组合, 可以减少肿瘤的分期, 从而降低局部复发率并获得更好的预后^[11]。目前, 新辅助治疗在某些CRC患者, 特别是局部晚期直肠癌和结直肠癌肝转移的治疗中已被证明是有效的。因此, 新辅助治疗的总生存率被证明与术后治疗相比并没有显著提高^[12]。新辅助放疗可以通过促进T细胞的活化和招募、促进树突状细胞成熟、抗原暴露和上调主要组织相容性复合物分子等免疫应答环节, 扩大抗PD-1/PD-L1治疗的效果^[13]。此外, 新辅助化疗可以诱导PD-1/PD-L1的表达, 并进一步增强ICI治疗的效果^[14,15]。因此, 将抗PD-1/PD-L1治疗加入到新辅助治疗中可能会改变原发可切除或部分转移性CRC的治疗策略, 并进一步获得更好的预后和生存结果。因此, 本综述旨在关注新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的发展, 并讨论当前的机遇和挑战, 强调可切除和部分转移性CRC的前期治疗考虑因素。

1 PD-1/PD-L1抑制剂在dMMR/MSI-H CRC中的机制

1.1 抗PD-1/PD-L1治疗的机制 抗肿瘤免疫过程主要包括免疫消除、免疫平衡和免疫逃逸。PD-1和PD-L1是一对重要的免疫检查点(ICs), 它们在免疫系统中起到制动器的作用, 在肿瘤免疫逃逸过程中发挥关键作用^[16]。

PD-1和PD-L1结合后, 肿瘤细胞利用T细胞受体的识别, 进一步抑制免疫并逃避免疫监视. 2002年, 首次报道了PD-1通路介导肿瘤免疫的证据, 即PD-L1的过表达会削弱T细胞的溶解活性, 从而显著促进肿瘤的发生和侵袭^[17]. 有趣的是, 通过应用针对PD-L1的单克隆抗体, 这种效应可以被逆转. PD-L1在许多肿瘤细胞表面高度表达, 它还能诱导免疫细胞(尤其是T辅助淋巴细胞, 即Th细胞)分泌免疫抑制因子, 并进一步抑制抗肿瘤免疫的杀伤效应^[18]. 抗PD-1/PD-L1治疗可以与PD-1和PD-L1相应地结合, 进一步阻止T细胞表面的PD-1与肿瘤细胞表面的PD-L1结合^[19]. 这种功能可以逆转肿瘤细胞对免疫系统的抑制作用, 并恢复抗肿瘤免疫.

1.2 dMMR/MSI-H CRC的生物学特征 人体通过进化出精细的机制来维持基因组稳定性. 错配修复(mismatch repair, MMR)是一个在进化上保守的系统, 由五个关键蛋白组成: mutL同源物1(MutL homolog 1, MLH1)、生殖后分离2以及mutS同源物2、3和6(mutS homologs 2、3 and 6, MSH2、3和6), 它们能够识别和修复DNA复制、DNA重组以及某些形式的DNA损伤过程中的碱基错配、缺失和错误连接^[20]. 此外, MMR还能在响应DNA损伤剂方面发挥关键作用, 通过诱导细胞凋亡或调节细胞周期. 值得注意的是, MMR状态的改变可能导致不同的微卫星长度, 即MSI, 可以通过完全病理学反应(pathological complete response, PCR)或第二代测序技术进行准确检测^[21].

在正常结肠直肠上皮细胞的癌变过程中, 基因组不稳定性是一个重要的推动因素, 它导致癌细胞无限增殖并避免免疫清除. CRC中的dMMR/MSI-H状态最早在林奇综合征中被报道, 这是一种遗传性癌症综合征, 主要由MMR基因(最常见的是MLH1和MSH2)的突变引起^[22]. 与pMMR相比, dMMR CRC具有更高的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB), 而突变率增加了约100-1000倍. 所有CRC病例中dMMR/MSI-H的比例约为15%, 而约85%的患者MMR功能正常. 有趣的是, 约20%的II期和11%的III期肿瘤是dMMR/MSI-H, 然而在IV期仅占5%(50)^[23].

II期或III期的dMMR/MSI-H CRC患者的预后明显优于pMMR/non-MSI-H患者, 而IV期患者的预后较差. dMMR的CRC具有许多值得注意的特征, 如淋巴细胞浸润、倾向于发生在结肠近端、较低的转移率以及粘液性或粘液腺癌样表现^[24].

根据以往的文献报道, II期的dMMR/MSI-H CRC患者无法从以5-FU为基础的传统细胞毒药物的辅助化疗中获益^[25]. 这种现象可能主要是因为dMMR/MSI-H CRC无法识别5-FU修饰的DNA, 这是触发细胞毒作用的重要

步骤. 然而, 奥沙利铂辅助治疗的疗效似乎不受MMR或MSI状态的影响^[26]. 主要报道表明, dMMR/MSI-H CRC对ICI治疗, 尤其是抗PD-1/PD-L1治疗有良好的反应. 报道显示^[27], dMMR/MSI-H CRC具有显著较高水平的细胞毒性T淋巴细胞、Th1、Th2、滤泡辅助性T细胞和T细胞标记物(58). 此外, 还报道了更高的TMB、肿瘤新抗原负荷以及更多的淋巴细胞浸润和肿瘤组织中的PD-L1表达^[28]. 以上充分的证据表明, PD-1/PD-L1抑制剂可以增强抗肿瘤免疫力, 在治疗这些患者时产生出色的治疗效果.

1.3 探索在转移性dMMR/MSI-H CRC中应用PD-1/PD-L1抑制剂的研究 2016年的KEYNOTE-016研究报告指出, 接受帕博利珠单抗治疗的pMMR/non-MSI-H CRC患者的整体反应率(overall response rate, ORR)为0%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为16%, 而dMMR/MSI-H患者的ORR为50%, DCR为89%^[29]. 随后的2期研究KEYNOTE-164报告了dMMR/MSI-H转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为4.1 mo, 24 mo生存率为63%, ORR为33%, DCR为57%^[30]. CheckMate-142是一项2期临床试验, 评估了另一种PD-1抑制剂纳武利尤单抗在dMMR/MSI-H mCRC患者中的治疗效果. 在中位随访时间为12 mo时, 31%的患者(74例中的23例)达到了ORR, 而生存率(overall survival, OS)和PFS分别为73%和50%^[31]. 考虑到上述结果, 2017年纳武利尤单抗和帕博利珠单抗获得了FDA对于dMMR/MSI-H mCRC患者的加速批准作为二线治疗^[32].

作为CRC免疫治疗发展的重要里程碑, KEYNOTE-177研究比较了帕博利珠单抗与标准化疗在一线治疗dMMR/MSI-H mCRC中的疗效. 在2021年的最终分析中, 帕博利珠单抗组的中位OS(中位随访时间为44.5 mo)未达到, 而化疗组为36.7 mo. 此外, 帕博利珠单抗组的中位PFS为16.5 mo, 而化疗组为8.2 mo^[33]. 由于这一令人满意的结果, 根据2021年版《美国国家综合癌症网络(NCCN)指南》, 不论是否适合强化治疗, 推荐将帕博利珠单抗或纳武利尤单抗作为dMMR/MSI-H mCRC患者的一线治疗选项, 且可单独应用或与伊匹木单抗联合使用^[34].

2 RC的新辅助治疗中的PD-1/PD-L1抑制剂

CRC的新辅助治疗主要针对局部晚期直肠癌和一些可切除的mCRC. 传统的新辅助治疗包括化疗、放疗、靶向治疗和联合治疗. 目前, 直肠癌的新辅助治疗主要基于放疗, 并结合化疗药物; 而结肠癌的新辅助治疗则主要基于药物, 包括化疗药物和靶向药物.

2.1 dMMR/MSI-H CRC的新辅助抗PD-1/PD-L1疗法 当前的NCCN指南(版本2.2021)改变了先前关于检测MMR/MSI状态的建议. 该指南建议对所有患有结肠或直肠癌的患者进行MMR或MSI普查. 除了作为晚期CRC免疫治疗应用的预测标志物外, MSI/MMR状态还有助于识别具有Lynch综合征的个体, 并为II期CRC患者的辅助治疗决策提供信息^[34]. 以前的建议将此类检测限制在疑似有转移的患者中. 因此, 新的指南意味着抗PD-1/PD-L1治疗不仅适用于IV期dMMR/MSI-H CRC患者, 也可作为新辅助治疗的一部分.

具有pMMR/non-MSI-H的CRC对免疫疗法反应不佳. 针对这个问题, 许多研究集中于采用化疗或放疗与免疫疗法相结合的策略, 以提高治愈效果. 许多传统化疗药物如奥沙利铂、5-FU和吉西他滨可以调节肿瘤浸润淋巴细胞(TILs), 作为免疫原性细胞死亡诱导剂, 在肿瘤免疫抑制微环境中重新激活抗肿瘤免疫力^[35]. 因此, 化疗与免疫疗法的结合可以促进免疫反应, 增强ICIs的治疗效果, 并进一步改善患者的临床预后.

2.2 新辅助抗PD-1/PD-L1治疗在pMMR/non-MSI-H CRC中的应用 广泛的证据表明, 放疗与免疫疗法的联合在临床上可以实现1+1>2的效果. 放疗可以通过诱导肿瘤抗原释放、增强肿瘤细胞免疫原性、激活免疫细胞和分泌免疫因子, 促进肿瘤相关抗原呈递. 此外, 放疗不仅可以上调T细胞上PD-1和肿瘤细胞上PD-L1的表达, 从而抑制免疫疗法的抗药性, 还可以杀死肿瘤细胞, 诱导炎症因子、损伤相关分子模式和肿瘤相关抗原的释放, 实现协同抗肿瘤效应^[36]. 根据2021年的一份美国试验报告, 评估了在新辅助放疗中添加帕博利珠单抗是否能够改善新辅助直肠癌(NAR)评分, 而不是与5-氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂(FOLFOX)相比的PCR^[37]. 这些研究为将放疗与免疫疗法联合治疗应用于CRC提供了一些有益的信息.

3 新辅助免疫治疗的评价

随着越来越多的患者在术前免疫疗法中达到了pCR, “观望并等待”策略越来越有可能实现肛门保留的目的, 减少手术创伤而不影响生存率. 在密切随访的前提下, 被评估为近乎完全临床反应的患者可以考虑采用“观望并等待”策略, 而对于有明显肿瘤残留的患者, 则建议尽早进行根治性手术. 直肠MRI目前是国际指南推荐的用于诊断原发性直肠癌的重要分期方法. MRI可以准确显示直肠及邻近器官的解剖结构, 进一步提供相对准确的肿瘤分期信息. 然而, 由于术前免疫疗法后肿瘤部位的测量常受坏死等因素的干扰, 传统的MRI方法不能准确监测肿瘤的反应情况^[38].

由于免疫细胞浸润和其他原因, 免疫术前治疗的一个特点是影像和病理评估结果可能存在很大差异. 这种现象被称为(pseudo-progression, PsPD), 表现为许多患者在影像上并未观察到肿瘤缓解, 而是保持稳定甚至有些增大, 但病理检查可能发现这些患者中肿瘤有所退缩^[39]. 因此, 如何识别和区分PsPD和真实进展具有重要意义. 一项系统综述还报告称^[40], 与RECIST 1.1相比, 基于免疫的肿瘤反应评估标准对ORR和DCR统计没有显著影响, 对平均生存时间的预测差异也可以忽略不计(0.46 mo). 因此, 目前术前抗PD-1/PD-L1免疫疗法疗效的评估标准和方法需要改进, 这也应是相关临床研究设计中的一个关键考虑因素.

4 新辅助PD-1/PD-L1抑制剂在CRC中的安全性

随着免疫疗法在癌症领域的广泛应用, 越来越多的研究报告集中于临床实践中的安全性. 免疫相关不良事件(irAEs)可能涉及多个器官, 包括皮肤(如白癜风)、内分泌系统(如甲状腺功能亢进)、呼吸系统(如肺炎)、消化系统(如腹泻和结肠炎)以及心血管系统(如心肌炎)^[41]. 上述提到的不良事件通常发生在前2 mo-3 mo, 而皮肤表现首先发生^[42]. 报道的不良事件包括甲状腺功能减退症、结肠炎、甲状腺功能亢进症、肺炎、肾上腺功能不全、肝炎、输液反应、严重皮肤反应和甲状腺炎等. 此外, 也有文献支持单一PD-1/PD-L1抑制剂引起的治疗相关不良事件较化疗单药更少^[10]. 目前, 包括欧洲医学肿瘤学会、美国临床肿瘤学会和NCCN在内的许多学术组织已经发布了irAEs的标准和指南, 可以为临床使用提供支持^[43]. 总体而言, 由PD-1/PD-L1抑制剂引起的这些irAEs是可以接受、可预测和可控制的. 因此, 在CRC治疗中, 抗PD-1/PD-L1疗法可能在所有可使用新辅助疗法的场景中发挥作用, 而安全性是前提和保证.

5 争议与挑战

在CRC治疗之前检测MMR/MSI状态非常重要, 尤其是结合临床特征、家族病史和影像特征进行有针对性的检测, 以避免错过免疫疗法的受益者. 对于pMMR/non-MSI-H患者, 需要监测和开发更多提高免疫原性和增强免疫细胞浸润能力的新型新辅助组合策略. 作为一种具有潜力的新兴治疗方法, 对其安全性的关注仍然不能忽视. 特别是目前对新辅助抗PD-1/PD-L1疗法后手术相关并发症的评估研究较少. 目前对CRC新辅助免疫治疗后的治疗效果评价及后续器官保存和观察等待策略的选择尚不明确. 迫切需要探索CRC新辅助治疗与免疫治疗的最佳模式, 包括放疗模式的选择(长程 vs 短程)、化疗药物的配合、PD-1药物的时机选择(同步放疗 vs 顺序放

疗)以及是否进行全程新辅助治疗等等. 总之, 合理地说, 免疫疗法, 尤其是抗PD-1/PD-L1疗法, 可能改变CRC新辅助治疗的前景, 并最终实现患者获益的目标.

6 结论

环境、饮食和生活方式因素包括饮食、吸烟、饮酒、肥胖、睡眠、运动和微生物组等可能影响CRC的致癌机制、治疗反应、生物学和临床结果. 这些因素可能在每个患者中以不同方式影响分子病理学、免疫浸润和治疗反应, 这在接受免疫疗法治疗的患者中越来越明显. 此外, 基因与环境的相互作用也影响着免疫系统和癌症上的遗传变异. 此外, 在CRC患者中, 分子病理流行病学可能与微生物组、分子病理学、免疫细胞浸润和临床结果相关, 尤其是在免疫疗法方面. 因此, 上述因素与CRC新辅助抗PD-1/PD-L1疗法之间的关系仍需要未来进一步探索和讨论. 抗PD-1/PD-L1疗法在手术切除、化疗、放疗和靶向治疗之后是一种有用的治疗策略, 在CRC的治疗中具有巨大的潜力. 我们相信免疫疗法在CRC新辅助治疗中的拥有广阔应用前景.

7 参考文献

- 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]
- Yang Z, Deng W, Zhang X, An Y, Liu Y, Yao H, Zhang Z. Opportunities and Challenges of Nanoparticles in Digestive Tumours as Anti-Angiogenic Therapies. *Front Oncol* 2021; 11: 789330 [PMID: 35083147 DOI: 10.3389/fonc.2021.789330]
- Frank MH, Wilson BJ, Gold JS, Frank NY. Clinical Implications of Colorectal Cancer Stem Cells in the Age of Single-Cell Omics and Targeted Therapies. *Gastroenterology* 2021; 160: 1947-1960 [PMID: 33617889 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.080]
- Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond)* 2021; 41: 1037-1048 [PMID: 34288593 DOI: 10.1002/cac2.12197]
- Du W, Frankel TL, Green M, Zou W. IFN γ signaling integrity in colorectal cancer immunity and immunotherapy. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 23-32 [PMID: 34385592 DOI: 10.1038/s41423-021-00735-3]
- Kalafati I, Kourtzelis I, Schulte-Schrepping J, Li X, Hatzioannou A, Grinenko T, Hagag E, Sinha A, Has C, Dietz S, de Jesus Domingues AM, Nati M, Sormendi S, Neuwirth A, Chatzigeorgiou A, Ziogas A, Lesche M, Dahl A, Henry I, Subramanian P, Wielockx B, Murray P, Mirtschink P, Chung KJ, Schultze JL, Netea MG, Hajishengallis G, Verginis P, Mitroulis I, Chavakis T. Innate Immune Training of Granulopoiesis Promotes Anti-tumor Activity. *Cell* 2020; 183: 771-785.e12 [PMID: 33125892 DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.058]
- Sugiura D, Okazaki IM, Maeda TK, Maruhashi T, Shimizu K, Arakaki R, Takemoto T, Ishimaru N, Okazaki T. PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity. *Nat Immunol* 2022; 23: 399-410 [PMID: 35145298 DOI: 10.1038/s41590-021-01125-7]
- Zhang X, Yang Z, An Y, Liu Y, Wei Q, Xu F, Yao H, Zhang

- Z. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 93 [PMID: 35331250 DOI: 10.1186/s12957-022-02549-7]
- Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, Poklepovic AS, Bajaj M, Babu S, Hallmeyer S, Velasco M, Lutzky J, Higgs E, Bao R, Carll TC, Labadie B, Krausz T, Zha Y, Karrison T, Sondak VK, Gajewski TF, Khushalani NI, Luke JJ. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2647-2655 [PMID: 33945288 DOI: 10.1200/JCO.21.00079]
- André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207-2218 [PMID: 33264544 DOI: 10.1056/NEJMoa2017699]
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, Budczies J, Huober J, Klauschen F, Furlanetto J, Schmitt WD, Blohmer JU, Karn T, Pfitzner BM, Kümmel S, Engels K, Schneeweiss A, Hartmann A, Noske A, Fasching PA, Jackisch C, van Mackelenbergh M, Sinn P, Schem C, Hanusch C, Untch M, Loibl S. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19: 40-50 [PMID: 29233559 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X]
- Brugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund Å, van den Broek CBM, Fokstuen T, Gelderblom H, Kapiteijn E, Leer JWH, Marijnen CAM, Martijn H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Nagtegaal ID, Pahlman L, Punt CJA, Putter H, Roodvoets AGH, Rutten HJT, Steup WH, Glimelius B, van de Velde CJH. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696-701 [PMID: 25480874 DOI: 10.1093/annonc/mdl560]
- Tang H, Liang Y, Anders RA, Taube JM, Qiu X, Mulgaonkar A, Liu X, Harrington SM, Guo J, Xin Y, Xiong Y, Nham K, Silvers W, Hao G, Sun X, Chen M, Hannan R, Qiao J, Dong H, Peng H, Fu YX. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest* 2018; 128: 580-588 [PMID: 29337303 DOI: 10.1172/JCI96061]
- Wu SP, Liao RQ, Tu HY, Wang WJ, Dong ZY, Huang SM, Guo WB, Gou LY, Sun HW, Zhang Q, Xie Z, Yan LX, Su J, Yang JJ, Zhong WZ, Zhang XC, Wu YL. Stromal PD-L1-Positive Regulatory T cells and PD-1-Positive CD8-Positive T cells Define the Response of Different Subsets of Non-Small Cell Lung Cancer to PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 521-532 [PMID: 29269008 DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.132]
- Fournel L, Wu Z, Stadler N, Damotte D, Lococo F, Boule G, Ségal-Bendirdjian E, Bobbio A, Icard P, Trédaniel J, Alifano M, Forgez P. Cisplatin increases PD-L1 expression and optimizes immune check-point blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2019; 464: 5-14 [PMID: 31404614 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.08.005]
- Bailey SR, Maus MV. Gene editing for immune cell therapies. *Nat Biotechnol* 2019; 37: 1425-1434 [PMID: 31160723 DOI: 10.1038/s41587-019-0137-8]
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293-12297 [PMID: 12218188 DOI: 10.1073/pnas.192461099]
- Huang MY, Jiang XM, Wang BL, Sun Y, Lu JJ. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms. *Pharmacol Ther* 2021; 219: 107694

- [PMID: 32980443 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107694]
- 19 Bie F, Tian H, Sun N, Zang R, Zhang M, Song P, Liu L, Peng Y, Bai G, Zhou B, Gao S. Research Progress of Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy Related Mechanisms and Predictive Biomarkers in NSCLC. *Front Oncol* 2022; 12: 769124 [PMID: 35223466 DOI: 10.3389/fonc.2022.769124]
- 20 Baretti M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther* 2018; 189: 45-62 [PMID: 29669262 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004]
- 21 Fraune C, Burandt E, Simon R, Hube-Magg C, Makrypidi-Fraune G, Kluth M, Büscheck F, Höflmayer D, Blessin NC, Mandelkow T, Li W, Perez D, Izbicki JR, Wilczak W, Sauter G, Schrader J, Neipp M, Mofid H, Daniels T, Isbert C, Clauditz TS, Steurer S. MMR Deficiency is Homogeneous in Pancreatic Carcinoma and Associated with High Density of Cd8-Positive Lymphocytes. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 3997-4006 [PMID: 32108923 DOI: 10.1245/s10434-020-08209-y]
- 22 Sherwood K, Ward JC, Soriano I, Martin L, Campbell A, Rahbari R, Kafetzopoulos I, Sproul D, Green A, Sampson JR, Donaldson A, Ong KR, Heinemann K, Nielsen M, Thomas H, Latchford A, Palles C, Tomlinson I. Germline de novo mutations in families with Mendelian cancer syndromes caused by defects in DNA repair. *Nat Commun* 2023; 14: 3636 [PMID: 37336879 DOI: 10.1038/s41467-023-39248-0]
- 23 Zaanen A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, Julie C, Zawadi A, Tabernero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Van Laethem JL, Le Malicot K, Sargent DJ, Laurent-Puig P, Sinicrope FA. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2018; 4: 379-383 [PMID: 28983557 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2899]
- 24 Booker BD, Markt SC, Schumacher FR, Rose J, Cooper G, Selfridge JE, Koroukian SM. Variation in KRAS/NRAS/BRAF Mutation Status by Age, Sex, and Race/Ethnicity Among a Large Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *J Gastrointest Cancer* 2023 [PMID: 37355486 DOI: 10.1007/s12029-023-00954-z]
- 25 Cevik M, Namal E, Iner-Koksall U, Dinc-Sener N, Karaalp A, Ciftci C, Susleyici B. Association of PD-1 and PDL-1 gene polymorphisms with colorectal cancer risk and prognosis. *Mol Biol Rep* 2022; 49: 1827-1836 [PMID: 35076848 DOI: 10.1007/s11033-021-06992-9]
- 26 Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, Des Guetz G, Lécaillon C, Artru P, Sickersen G, Cauchin E, Sefrioui D, Boussaha T, Ferru A, Matysiak-Budnik T, Silvain C, Karayan-Tapon L, Pagès JC, Vernerey D, Bonnetain F, Michel P, Taieb J, Zaanen A. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGO Study. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 [PMID: 26839356 DOI: 10.1093/jnci/djv438]
- 27 Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26 [PMID: 27838401 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005]
- 28 Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, Ding R, Yang R, Tan J, Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Dong C, Li Y. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol* 2022; 13: 795972 [PMID: 35371084 DOI: 10.3389/fimmu.2022.795972]
- 29 Zhou C, Cheng X, Tu S. Current status and future perspective of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2021; 521: 119-129 [PMID: 34464671 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.07.023]
- 30 Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020; 38: 11-19 [PMID: 31725351 DOI: 10.1200/JCO.19.02107]
- 31 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezine JM, Maglente GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-1191 [PMID: 28734759 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9]
- 32 Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, Lu Y. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 3837-3849 [PMID: 34671202 DOI: 10.7150/ijbs.64077]
- 33 Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fourchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong WY, Fogelman D, Marinello P, Andre T; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 659-670 [PMID: 35427471 DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8]
- 34 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 329-359 [PMID: 33724754 DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012]
- 35 Wang YJ, Fletcher R, Yu J, Zhang L. Immunogenic effects of chemotherapy-induced tumor cell death. *Genes Dis* 2018; 5: 194-203 [PMID: 30320184 DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.003]
- 36 Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, Stratford IJ, Poon E, Morrow M, Stewart R, Jones H, Wilkinson RW, Honeychurch J, Illidge TM. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014; 74: 5458-5468 [PMID: 25274032 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258]
- 37 Rahma OE, Yothers G, Hong TS, Russell MM, You YN, Parker W, Jacobs SA, Colangelo LH, Lucas PC, Gollub MJ, Hall WA, Kachnic LA, Vijayvergia N, O'Rourke MA, Faller BA, Valicenti RK, Scheffer TE, George S, Kainthla R, Stella PJ, Sigurdson E, Wolmark N, George TJ. Use of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results From the Pembrolizumab Arm of a Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 1225-1230 [PMID: 34196693 DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.1683]
- 38 Zhao M, Zhao L, Yang H, Duan Y, Li G. Apparent diffusion coefficient for the prediction of tumor response to neoadjuvant chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2021; 16: 17 [PMID: 33472660 DOI: 10.1186/s13014-020-01738-6]
- 39 Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, Goel S, Bedard P, Le Tourneau C. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30: 385-396 [PMID: 30657859 DOI: 10.1093/annonc/mdz003]
- 40 Park HJ, Kim GH, Kim KW, Lee CW, Yoon S, Chae YK,

- Tirumani SH, Ramaiya NH. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 33561078 DOI: 10.3390/cancers13010120]
- 41 Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, Iebba V, Chen WS, Derosa L, Khan MAW, Cogdill AP, White MG, Wong MC, Ferrere G, Fluckiger A, Roberti MP, Opolon P, Alou MT, Yonekura S, Roh W, Spencer CN, Curbelo IF, Vence L, Reuben A, Johnson S, Arora R, Morad G, Lastrapes M, Baruch EN, Little L, Gumbs C, Cooper ZA, Prieto PA, Wani K, Lazar AJ, Tetzlaff MT, Hudgens CW, Callahan MK, Adamow M, Postow MA, Ariyan CE, Gaudreau PO, Nezi L, Raoult D, Mihalicioiu C, Elkrief A, Pezo RC, Haydu LE, Simon JM, Tawbi HA, McQuade J, Hwu P, Hwu WJ, Amaria RN, Burton EM, Woodman SE, Watowich S, Diab A, Patel SP, Glitza IC, Wong MK, Zhao L, Zhang J, Ajami NJ, Petrosino J, Jenq RR, Davies MA, Gershenwald JE, Futreal PA, Sharma P, Allison JP, Routy B, Zitvogel L, Wargo JA. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. *Nat Med* 2021; 27: 1432-1441 [PMID: 34239137 DOI: 10.1038/s41591-021-01406-6]
- 42 Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360: k793 [PMID: 29540345 DOI: 10.1136/bmj.k793]
- 43 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv119-iv142 [PMID: 28881921 DOI: 10.1093/annonc/mdx225]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗进展; 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)。

保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的网络药理学分析

谌 欢, 何云山, 何草芳, 毛 婧, 周建军, 彭国荏

谌欢, 何云山, 何草芳, 毛婧, 周建军, 彭国荏, 湘南学院附属医院 湖南省郴州市 423000

谌欢, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 湘南学院与湘南学院附属医院联合项目, No. 2021XJ82和2021XJ89.

作者贡献分布: 谌欢与何云山对此文所作贡献均等; 此课题由何云山设计; 研究过程由谌欢、何草芳与毛婧操作完成; 数据分析、论文撰写由何云山、谌欢完成; 周建军和彭国荏审校.

通讯作者: 彭国荏, 主管药师, 423000, 湖南省郴州市北湖区人民西路31号, 湘南学院附属医院. pgjiang65@163.com

收稿日期: 2023-06-30

修回日期: 2023-07-23

接受日期: 2023-08-03

在线出版日期: 2023-08-08

Network pharmacologic analysis of molecular mechanism of Baohe Wan in treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder

Huan Chen, Yun-Shan He, Cao-Fang He, Jing Mao, Jian-Jun Zhou, Guo-Jiang Peng

Huan Chen, Yun-Shan He, Cao-Fang He, Jing Mao, Jian-Jun Zhou, Guo-Jiang Peng, Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Supported by: Joint Project of Xiangnan University and Affiliated Hospital of Xiangnan University, No. 2021XJ82 and No. 2021XJ89.

Corresponding author: Guo-Jiang Peng, Pharmacist-in-Charge, Affiliated Hospital of Xiangnan University, No. 31 Renmin West Road, Beihu District, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. pgjiang65@163.com

Received: 2023-06-30

Revised: 2023-07-23

Accepted: 2023-08-03

Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

Network pharmacology integrates information such as drugs, targets, and diseases, effectively elucidating the potential interaction between multiple components of traditional Chinese medicine and multiple targets of diseases. However, in many network pharmacology studies, the effect of traditional Chinese medicine on disease targets is often emphasized, while the effect of the gut microbiota on disease targets is ignored. The inclusion of the gut microbiota in the study of network pharmacology can contribute a new idea for the multi-component, multi-target, and multi-approach study of traditional Chinese medicine.

AIM

To explore the possible molecular mechanism of Baohe Wan in the treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder through network pharmacology.

METHODS

The active ingredients and corresponding targets of Baohe Wan were screened based on the TCMSP and BATMAN-TCM databases. The GeneCards database was used to search related targets of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome and intestinal flora, and Venny platform was used to screen common targets of active ingredients and diseases. Cytoscape 3.9.1 was used to build disease-target-compound networks to screen effective targets for drug target and disease target interactions. The STRING database was used to construct the protein-protein interaction

(PPI) network. The effective targets were analyzed using Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis based on the DAVID database.

RESULTS

A total of 549 chemical constituents were collected. According to $OB \geq 30\%$ and $DL \geq 0.18$, 45 active constituents were obtained, including quercetin, cortin, scutellarin, kaempferol, naringenin, etc. Venn diagram shows that there are 259 possible protein targets in the active ingredients of Baohe Wan, 34 targets that have effects on diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome, 66 targets that have effects on intestinal flora, and 11 common targets, among which PTGS2, TNF, TP53, ICM1, and IL10 are key targets. A total of 121 biological processes were obtained through GO function enrichment analysis, and 49 pathways were obtained through KEGG pathway enrichment screening, including the TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, etc.

CONCLUSION

The preliminary screening and prediction by network pharmacology suggested that Baohe Wan may improve diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder through multiple ways and targets.

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

Key Words: Diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome; Diarrhea; Baohe wan; Pharmacology of network

Citation: Chen H, He YS, He CF, Mao J, Zhou JJ, Peng GJ. Network pharmacologic analysis of molecular mechanism of Baohe Wan in treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(15): 622-629

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/622.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.622>

摘要

背景

网络药理学整合了药物、靶点、疾病等信息,能够高效地阐明中药多组分和疾病多靶点之间的潜在作用关系。然而在许多网络药理学研究中,往往只注重中药对疾病靶点的作用,而忽视肠道菌群对疾病靶点的作用。将肠道菌群纳入网络药理学的研究中,可为中药多成分-多靶点-多途径贡献了一种新思路。

目的

采用网络药理学方法,探讨保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的可能分子机制。

方法

通过TCMSP、BATMAN-TCM等数据库,结合文献筛选出保和丸活性成分及相应靶点。通过GeneCards数据库检索食滞胃肠证泄泻、肠道菌群的相关靶点, Venny平台筛选活性成分与疾病的共同靶点。Cytoscape 3.9.1软件构建疾病-靶点-化合物网络,筛选药物靶点、肠道菌群靶点和疾病靶点相互作用的有效靶点。STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。利用DAVID数据库对有效靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。

结果

共收集549种化学成分,根据 $OB \geq 30\%$ 及 $DL \geq 0.18$,共得到45个活性成分,包括槲皮素、皮素、汉黄芩素、山奈酚、柚皮素等。Venn图显示保和丸活性成分中对应259个可能蛋白靶点,与食滞胃肠证泄泻存在作用的靶点有34个,与肠道菌群存在作用的有66个,三者共同的靶点数为11个,其过氧化物合酶2(peroxide synthase 2, PTGS2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、肿瘤蛋白P53(oncoprotein P53, TP53)、细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICM1)、白介素10(interleukin-10, IL-10)为关键靶点。GO功能富集分析得到121个生物过程,KEGG通路富集筛选得到49条通路,包括TNF信号通路、白介素17(interleukin-17, IL-17)信号通路、NF- κ B信号通路等。

结论

通过网络药理学的初步筛选及预测,保和丸可能通过多途径、多靶点改善食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调。

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

关键词: 食滞胃肠证; 泄泻; 保和丸; 网络药理学

核心提要: 中药、疾病及肠道菌群之间存在复杂的相互作用,网络药理学可在三者之间找到一个结合点。基于网络药理学技术研究显示,保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的作用机制可能与调节肠道微生态,恢复肠道黏膜免疫功能、修复机械屏障损伤、抑制炎症反应激活等有关。

文献来源: 谌欢, 何云山, 何草芳, 毛婧, 周建军, 彭国柱. 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的网络药理学分析. *世界华人消化杂志* 2023; 31(15): 622-629

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/622.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.622>

0 引言

食滞胃肠证泄泻是中医泄泻常见的六大证型之一, 发病率仅次于湿热证, 好发人群以小儿和脾胃功能不佳者为主, 是导致儿童营养不良、影响生长发育的重要原因, 也是影响脾胃功能不佳人群生活质量的常见因素^[1]。保和丸出自《丹溪心法》, 是治疗食滞胃肠证泄泻的经典方剂, 由山楂、神曲、莱菔子、半夏、连翘、陈皮、茯苓组成。山楂为君药, 善消肉食油腻之积; 神曲与莱菔子并为臣药, 神曲善化谷食陈腐之积; 莱菔子长于消面食痰浊之积。半夏、陈皮行气化滞, 和胃止呕; 茯苓健脾消食, 和中渗湿; 连翘微苦性凉, 具有升浮宣散、清热散结之力, 同时还可以防消降太过。全方用药谨守病机、配伍严谨, 共奏消食导滞和胃之功, 可治一切食积^[2]。肠道微生态是一个复杂且存在个体差异性的动态平衡的生态系统, 肠道菌群是肠道微生态的重要组成部分^[3]。泄泻是常见的胃肠道疾病, 与肠道菌群失调密切相关^[4]。肠道菌群作为中药的作用靶点之一, 可响应和介导中药的干预作用, 在中药防治疾病的机制中扮演着关键性作用^[5]。网络药理学整合了药物、靶点、疾病等信息, 通过对生物系统的网络分析来认识药物与机体之间的作用, 从而高效地阐明中药多组分和疾病多靶点之间的潜在作用关系。本文通过网络药理学对保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的物质基础及作用机制进行预测, 以期为该方的进一步研究与应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 活性成分筛选: 采用系统药理学分析平台[(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP), <http://tcmssp.com/tcmssp.php>]获取莱菔子、半夏、陈皮、茯苓、连翘活性成分与靶点等信息, 参数设置为口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug-like, DL)≥0.18。以BATMAN-TCM数据库(Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)获取山楂活性成分信息, 参数设置为score cutoff≥20、adjusted *P* value<0.05。并结合CNKI中的相关文献(1989/2022-11-26)对化学成分进行补充完善, 获取活性成分群。

1.2 方法

1.2.1 保和丸化学成分靶点的预测分析: 通过TCMSP平台寻找与活性化合物相关的潜在靶点, 并通过Uniprot数据库(Universal Protein, <https://www.uniprot.org/>)将活性化合物对应的靶点蛋白转换为基因名。

1.2.2 疾病靶点与肠道菌群靶点的确定: 通过Genecards

数据库(<https://www.genecards.org/>), 以“Diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome”为关键词获取食滞胃肠证泄泻相关疾病基因, 以“Intestinal flora”为关键词获取人体肠道菌群相关基因。(检索时间: 2022-11-26)。

1.2.3 方-菌-疾病互作基因的确定: 利用Venny2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线分析工具对保和丸化学成分作用靶点基因、食滞胃肠证泄泻疾病基因及肠道菌群相关基因进行对比分析, 绘制Venn图, 得到三者共同靶点。

1.2.4 方-菌-疾病靶点的网络构建: 将活性成分与疾病靶点导入Cytoscape 3.9.1软件(<http://www.cytoscape.org/>), 构建靶点网络, 并将结果可视化。

1.2.5 方-菌-疾病潜在靶点蛋白互作网络的构建: 将1.4项中的共同靶点导入STRING数据库获取蛋白互作信息, 再将结果导入Cytoscape 3.9.1软件进行可视化及网络拓扑学分析, 构建PPI网络, 并筛选核心作用靶点。

1.2.6 关键靶点富集分析: 采用DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)上保和丸有效作用靶点, 研究对象选择人类, 进行GO功能富集分析及可视化处理, 包括生物学过程和分子功能分析; 同时进行KEGG通路富集分析, 得到保和丸在食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调中的主要作用通路。

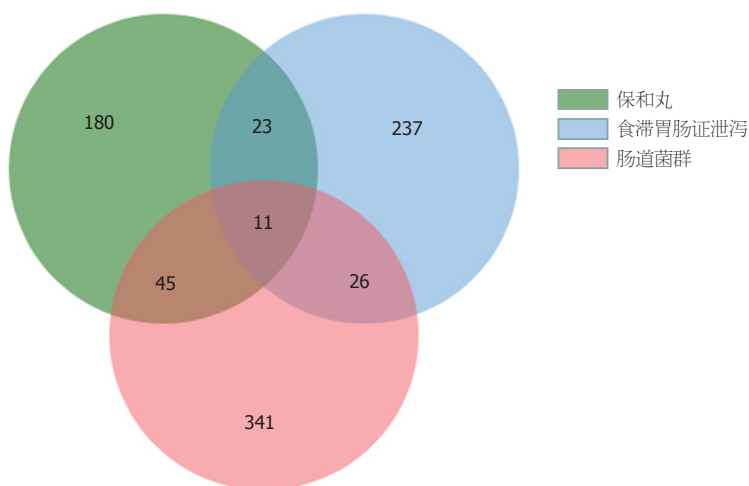
统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 活性成分筛选 通过检索TCMSP数据库、BATMAN-TCM数据库结合文献共收集到保和丸中化合物549个。其中通过包括TCMSP数据库检索出半夏116个, 茯苓34个, 陈皮63个, 连翘150个, 莱菔子52个。通过BATMAN-TCM数据库检索检索到山楂化学成分94个。结合CNKI相关文献(1989/2022-11-26)收集神曲化学成分40个。

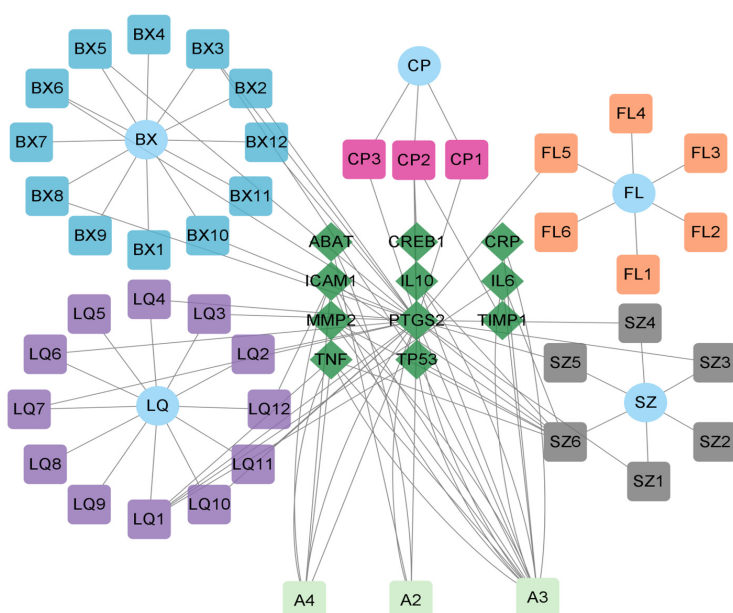
2.2 作用靶点筛选 在利用TCMSP数据库中选取的每个活性成分对应的靶点, 在UniProt数据库中进行检索, 得到所有靶点的基因名, 去除重复名后得到259个靶点。根据GeneCards人类基因组数据库检索食滞胃肠证泄泻疾病靶点、肠道菌群失调的治疗靶点, 得到食滞胃肠证泄泻疾病靶点298个, 肠道菌群失调靶点424个。采用Venny平台对相关靶点取交集, 最终得到11个, 见图1。

2.3 活性成分-靶点网络 利用Cytoscape 3.9.1软件将活性化合物及药物、疾病、肠道菌群共同靶点导入软件, 构建化合物-靶点网络(图2)。从图2可以看出, 过氧化氢酶2(peroxide synthase 2, PTGS2)、肿瘤坏死因



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i15.622 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 作用靶点的Venn图。



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i15.622 Copyright ©The Author(s) 2023.

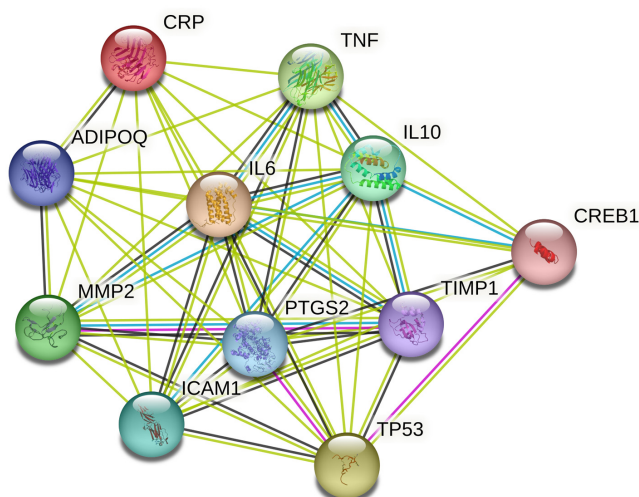
图 2 活性成分-疾病靶点网络图。BX: 半夏; CP: 为陈皮; FL: 茯苓; LQ: 连翘; SZ: 山楂; A2: 陈皮与神曲共同成分; A3、A4: 神曲与山楂共同成分。

子(tumor necrosis factor, TNF)肿瘤蛋白P53(oncoprotein P53, TP53)、细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICM1)、白介素10(interleukin-10, IL-10)可能是保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的关键靶点。猜测这些靶点在保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群中起到了桥梁作用。

2.4 蛋白质相互作用网络构建 将11个交集靶点导入STRING数据库, 限定物种为人类, 相关度>0.4, 剔除游离的靶点蛋白, 获取蛋白互作信息, 得到保和丸对食滞胃肠证泄泻合并菌群失调作用相关靶点蛋白互作网络(图3)。通过入Cytoscape 3.9.1软件进行Network Analyza,

Degree为10的靶点有TNF、IL-10、白介素6(interleukin-6, IL-6)、PTGS2、TP53、ICM1、脂联蛋白的C1Q和胶原结构区域(adiponectin, C1Q and collagen domain containing, ADIPOQ)。对比可以发现2.2中的关键靶点PTGS2、TNF、TP53、ICM1、IL10均在PPI网络中有所体现, 因而进一步反映PTGS2、TNF、TP53、ICM1、IL10在保和丸调控食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群中分作用。

2.5 GO功能及KEGG通路富集分析 将保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的潜在靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析, GO功能富集分析包括生物过程(biological processes, BP)、细胞成分(cellular components,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.622 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 蛋白质相互作用网络. PTGS2: 氧化合物酶2; TNF: 肿瘤坏死因子; TP53: 肿瘤蛋白P53; ICM1: 细胞间粘附分子-1; IL-10: 白介素10; IL-6: 白介素6; ADIPOQ: 脂联蛋白的C1Q和胶原结构区域; CRP: C蛋白反应; MMP2: 基质金属蛋白酶2; CREB1: 环磷酸腺苷应答元件结合蛋白1; TIMP1: 基质金属蛋白酶组织抑制剂1.

CC)和分子功能(molecular functions, MF)3个方面. 如图4所示, BP主要包括对平滑肌细胞增殖的正向调节及对外来生物刺激的反应等. CC主要包括细胞外空间、内质网腔及胶原蛋白三聚物等. MF主要包括蛋白酶结合、组蛋白乙酰转移酶结合及RNA聚合酶II序列特异性DNA结合转录因子结合等过程. KEGG富集分析显示主要涉及TNF信号通路、IL-17信号通路、NF- κ B信号通路等, 见图5.

3 讨论

从活性成分-靶点网络的结果中可以看出, PTGS2、TNF、TP53、ICM1、IL10可能是保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的关键靶点. 槲皮素、汉黄芩素、山奈酚、柚皮素等是调控这些靶点的主要活性成分. 槲皮素具有抗炎、抗癌、抗细胞凋亡和免疫保护等生物学功能, 是一种广泛地存在多种中草药中的多羟基黄酮类化合物^[6,7]. 张文举等^[8]通过观察槲皮素对豚鼠离体回肠收缩活动的影响和对小鼠小肠推进功能的影响发现, 槲皮素能通过抑制肠道的蠕动、抑制肠道毛细血管的通透性来发挥其止泻作用. 汉黄芩素是一种黄酮类的物质, 具有抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、保护神经等多种药理活性^[9,10]. 研究显示汉黄芩素可显著缓解溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠体重下降, 增加结肠长度, 改善结肠组织中上皮黏膜炎症细胞浸润和巨噬细胞浸润, 发挥保护肠道黏膜屏障功能^[11]. 山奈酚是一种来源于多种药食同源性植物中的天然黄酮类化合物, 具有行气温中, 消食止痛之功效. 此外山奈酚具有抗氧化、抗炎、抗癌和保护神经等药理活性^[12], 可增加闭锁小带

蛋白(zonula occludens protein-1, ZO-1)、紧密连接蛋白(Occludin)和紧密连接蛋白1抗体(Claudin-1)三种紧密蛋白的表达, 促进结肠黏膜屏障完整性^[13].

泄泻是以排便次数增多, 粪质稀溏或完谷不化, 甚至泻出如水样为主症的病证, 按照中医对泄泻的辨证分型可分为寒湿困脾证、肠道湿热证、食滞胃肠证、脾气亏虚证、肾阳亏虚证、肝气乘脾证等6种证型^[2]. 食滞胃肠证泄泻常称为食积泻、伤食泻, 好发于小儿和脾胃功能不佳者, 对这类人群的生活质量有着重要的影响. 肠道菌群是肠道微生态系统的重要组成部分, 以一定比例的质和量处于相对平衡状态, 对维系人体正常生命活动有着重要作用^[14]. 泄泻是一种常见的胃肠道疾病, 常伴随着菌群失调, 而菌群失调又会进一步加重泄泻. IL-10是一种抗炎因子^[15], 其在胃肠道中的主要作用为抑制炎症反应而保护胃肠道. 肠道菌群对IL-10的表达有着重要的影响, Tanaka等^[16]采用葡聚糖硫酸钠诱导C57BL/6小鼠建立小鼠结肠炎模型, 予以植物乳杆菌06CC2进行干预, 发现IL-10表达高于对照组. ICAM1能够介导体内细胞趋化、淋巴细胞归巢、细胞黏附等过程, 是体内参与免疫调节的重要生物活性因子. 肠道菌群与ICAM1表达相关性分析结果显示, 肠道双歧杆菌、乳杆菌与ICAM1水平呈显著负相关, 肠杆菌和肠球菌与之呈显著正相关($P < 0.05$)^[17]. 肿瘤坏死因子主要由活化的单核/巨噬细胞产生, 通过与相应受体结合, 可激活 κ 基因结合核因(nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B)诱导炎症因子表达^[18]. 王沙沙等^[19]通过腹腔注射鸡源大肠杆菌建立细菌性腹泻小鼠模型, 予以蒲公英粗提物、枯草杆菌进行治疗. 结果显示模型组比较空白组小肠组织、血清中肿瘤

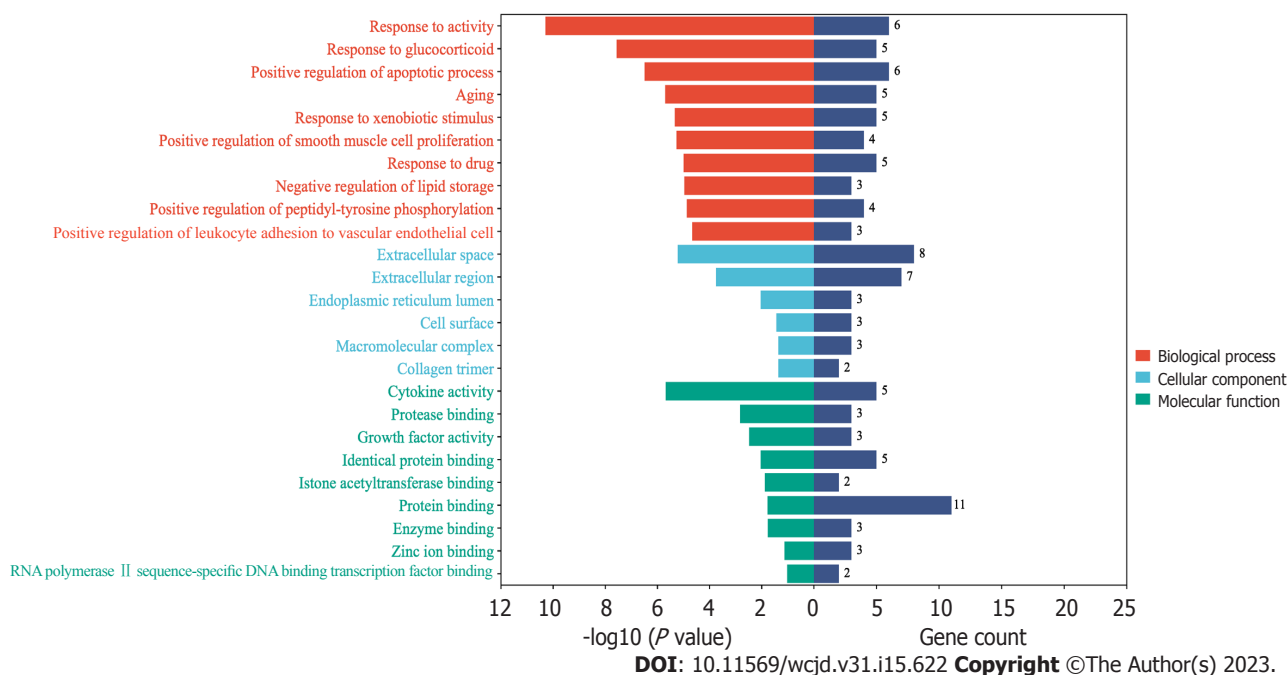


图 4 GO富集分析. 红色: GO生物学进程; 淡蓝色: GO分子功能; 绿色: GO细胞成分; 深蓝色: Gene count计数. GO: 基因本体.

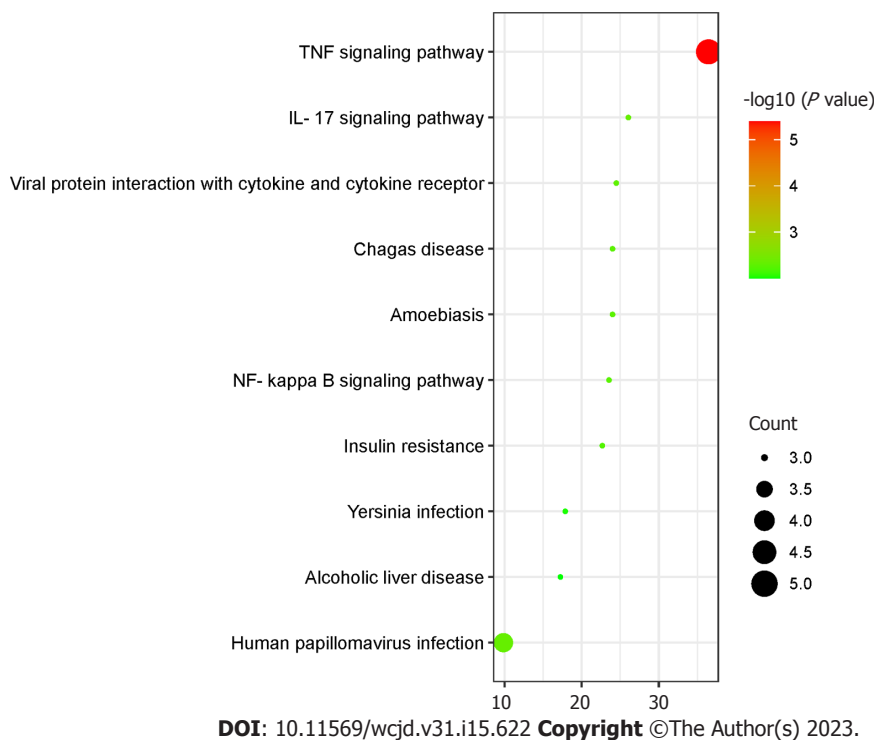


图 5 KEGG富集分析. 圆圈的大小表示gene count数, 圆圈越大表示count数值越大; 颜色表示P值, 颜色越红表示显著性越强. KEGG: 京都基因与基因组百科全书.

坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量有极显著性升高($P<0.01$); 中药组、益生菌组的小肠组织、血清中TNF- α 含量相比模型组明显降低($P<0.05$). 综上结果显示肠道微生物可通过调控IL10、TNF、ICAM1等基因的表达来改善肠道炎症, 促进肠道结构与功能恢复, 达到

治疗泄泻的作用.

保和丸出自《丹溪心法》, 具有消食导滞和胃的功效, 是治疗食滞胃肠证泄泻的经典方剂. 中草药防治疾病具有多成分-多靶点-多途径的特点, 可直接作用于疾病靶点, 亦可通过其他途径(如调控肠道微生物)发挥作

用. 笔者课题组团队研究发现, 保和丸水煎液可通过促进小肠内容物中可培养的乳酸菌生长、抑制可培养的大肠杆菌和双歧杆菌生长的方式调节食滞胃肠证泄泻小鼠的小肠微生态. 通过16S rDNA测序发现, 保和丸干预增加了鼠乳杆菌、罗伊氏粘液乳杆菌等有益菌丰度, 降低了隐秘罗尔斯通菌(*Ralstonia insidiosa*)等机会致病菌丰度^[20]. 活性成分是中药发挥疗效的重要物质基础, 在槲皮素对肠道菌群的调节作用研究发现, 在一定的浓度范围内(0.01 $\mu\text{mol/mL}$ 、0.05 $\mu\text{mol/mL}$ 、0.1 $\mu\text{mol/mL}$)槲皮素能够扶植乳杆菌的增殖^[21]. 山奈酚可降低变形杆菌等致病菌相对丰度, 提高厚壁菌门与拟杆菌门的比例, 增加肠道菌群多样性和丰富度, 发挥缓解肠道炎症的作用^[22].

通过以上分析不难发现中药能够直接调控疾病靶点, 肠道菌群对疾病靶点也有调控作用, 而中药亦可作用于肠道菌群间接调控疾病靶点, 同时肠道菌群也能影响着中药的活性成分^[23]. 肠道菌群作为机体的一个重要“器官”, 与多种疾病的发生发展密切相关, 许多疾病的发生往往伴随着肠道菌群的失调. 因此面对药物、疾病、肠道菌群的复杂作用体系, 如何在三者之间寻找结合点成为一个亟待解决的问题. 网络药理学是基于系统生物学、基因组学、蛋白组学等学科理论, 运用高通量组学数据分析、计算机模拟及网络数据库检索等技术, 揭示中药多成分、多靶点的作用关系^[24]. 在许多网络药理学中, 常常只注重中药对疾病靶点的作用, 而忽视肠道菌群对疾病靶点的作用. 近些年来, 有部分研究者在做网络药理学时也会将肠道菌群纳入其中, 这为研究中药多成分-多靶点-多途径贡献了一种新思路. 如黄浪浪等人基于网络药理学探讨健脾化浊调脂方治疗动脉粥样硬化合并肠道菌群失调的机制, 发现健脾化浊调脂方能降低ApoE^{-/-}小鼠动脉白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、PTGS2、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)表达^[25].

4 结论

综上所述, 基于网络药理学技术研究显示, 保和丸治疗食滞胃肠泄泻的作用机制可能与调节肠道微生态, 恢复肠道黏膜免疫功能、修复机械屏障损伤、抑制炎症反应激活等有关. 槲皮素、汉黄芩素、山奈酚等活性物质可能是保和丸发挥疗效的物质基础, 其关键调控靶点基因为IL10、TNF、ICAM1、PTGS2等, 涉及的信号通路主要有TNF信号通路、IL-17信号通路、NF- κ B信号通路等.

文章亮点

实验背景

食滞胃肠证泄泻是中医泄泻常见的六大证型之一, 发病

率高、病程反复, 对人们的生活质量带来很大的影响. 泄泻的发生往往伴随着肠道菌群的失调, 研究证明显示, 中药方剂能够调节肠道菌群达到治疗疾病的作用.

实验动机

对保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的物质基础及作用机制进行预测, 以期为该方的进一步研究与应用提供参考.

实验目标

采用网络药理学方法, 探讨保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的可能分子机制.

实验方法

通过TCMSP、BATMAN-TCM等数据库, 结合文献筛选出保和丸活性成分及相应靶点. 通过GeneCards数据库检索食滞胃肠证泄泻、肠道菌群的相关靶点, Venny平台筛选活性成分与疾病的共同靶点. Cytoscape 3.9.1软件构建疾病-靶点-化合物网络, 筛选药物靶点、肠道菌群靶点和疾病靶点相互作用的有效靶点. STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络. 利用DAVID数据库对有效靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析.

实验结果

共收集549种化学成分, 根据OB $\geq$ 30%及DL $\geq$ 0.18, 共得到45个活性成分, 包括槲皮素、皮素、汉黄芩素、山奈酚、柚皮素等. Venn图显示保和丸活性成分中对应259个可能蛋白靶点, 与食滞胃肠证泄泻存在作用的靶点有34个, 与肠道菌群存在作用的有66个, 三者共同的靶点数为11个, 其中过氧化物合酶2(peroxide synthase 2, PTGS2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、肿瘤蛋白P53(oncoprotein P53, TP53)、细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM1)、白介素10(interleukin-10, IL-10)为关键靶点. GO功能富集分析得到121个生物过程, KEGG通路富集筛选得到49条通路, 包括TNF信号通路、IL-17信号通路、NF- κ B信号通路等.

实验结论

通过网络药理学的初步筛选及预测, 保和丸可能通过多途径、多靶点改善食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调.

展望前景

本研究基于网络药理学分析了保和丸治疗食滞胃肠证

泄泻合并肠道菌群失调的作用机制, 筛选了药物核心治疗靶点, 有望为未来进一步的细胞学或者动物模型验证药物生物学功能奠定了基础。

5 参考文献

- 何云山, 谭周进, 惠华英. 食滞胃肠泄泻动物模型制备思路与评价指标. *湖北中医药大学学报* 2020; 22: 121-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1008 987x.2020.03.34]
- 邵好青, 何云山, 肖嫩群, 谢果珍, 谭周进. 泄泻食滞胃肠证小鼠模型的建立及保和丸的疗效. *时珍国医国药* 2022; 33: 10-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.01.03]
- 李玉丽, 袁振仪, 谭周进. 泄泻证候相关肠道菌群的研究进展. *中国实验方剂学杂志* 2021; 27: 209-217 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211698]
- Li YD, Liu BN, Zhao SH, Zhou YL, Bai L, Liu EQ. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 391-403 [PMID: 33584071 DOI: 10.3748/wjg.v27.i5.391]
- Zhao T, Zhan L, Zhou W, Chen W, Luo J, Zhang L, Weng Z, Zhao C, Liu S. The Effects of Erchen Decoction on Gut Microbiota and Lipid Metabolism Disorders in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Front Pharmacol* 2021; 12: 647529 [PMID: 34366839 DOI: 10.3389/fphar.2021.647529]
- Wang WY, Sun CX, Mao LK, et al. The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: a review. *Trends in Food Science & Technology* 2016; 56: 21-38 [DOI: 10.1016/j.tifs.2016.07.004]
- 张娟, 毛文静, 白庆云. 槲皮素及其衍生物防治肝损伤作用及机制的研究进展. *中草药* 2021; 52: 7348-7357 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.030]
- 张文举, 陈宝田, 王彩云, 朱全红, 莫志贤. 槲皮素止泻机制研究. *第一军医大学学报* 2003; 23: 1029-1031 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2003.10.007]
- Hong M, Almutairi MM, Li S, Li J. Wogonin inhibits cell cycle progression by activating the glycogen synthase kinase-3 beta in hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine* 2020; 68: 153174 [PMID: 31991293 DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153174]
- Bei W, Jing L, Chen N. Cardio protective role of wogonin loaded nanoparticle against isoproterenol induced myocardial infarction by moderating oxidative stress and inflammation. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2020; 185: 110635 [PMID: 31744760 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110635]
- 陆璐, 刘宇婧, 李媛, 徐汉辰, 李光. 基于NLRP3相关炎症反应和肠道黏膜屏障功能探究汉黄芩素治疗溃疡性结肠炎小鼠的作用机制. *中华中医药杂志* 2022; 37: 5992-5999
- Wang J, Mao J, Wang R, Li S, Wu B, Yuan Y. Kaempferol Protects Against Cerebral Ischemia Reperfusion Injury Through Intervening Oxidative and Inflammatory Stress Induced Apoptosis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 424 [PMID: 32351385 DOI: 10.3389/fphar.2020.00424]
- 曲一帆. 山奈酚缓解小鼠溃疡性结肠炎的肠道微生态机理研究. 呼和浩特: 内蒙古医科大学 2021 [DOI: 10.27231/d.cnki.gnmyc.2021.000370]
- 李玉丽, 李小雅, 谭周进. 从菌群失调与泄泻的关系论中医的同病异治. *中国微生态学杂志* 2022; 34: 857-861 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202207021]
- Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 170-181 [PMID: 20154735 DOI: 10.1038/nri2711]
- Tanaka A, Kanmura S, Morinaga Y, Kawabata K, Arima S, Sasaki F, Nasu Y, Tanoue S, Hashimoto S, Takeshita M, Takeda S, Ido A. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* 06CC2 prevents experimental colitis in mice via an anti-inflammatory response. *Mol Med Rep* 2020; 21: 1181-1191 [PMID: 31922249 DOI: 10.3892/mmr.2020.10925]
- 赵娟, 王晓蓉. 肠道菌群与肠易激综合征分型及患者血清细胞间黏附分子-1表达的关系. *中国微生态学杂志* 2021; 33: 1326-1329; 1339 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202111018]
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1215-1228 [PMID: 20194223 DOI: 10.1093/rheumatology/keq031]
- 王沙沙. 中药联合益生菌对鸡源大肠杆菌致小鼠腹泻保护作用及机理研究. 延边大学 2017 [DOI: 10.27439/d.cnki.gybd.2017.000086]
- 邵好青. 保和丸水煎液对食滞胃肠证泄泻小鼠肠道微生态的作用机制研究. 湖南中医药大学 2022 [DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2022.000004]
- 陈樱萌, 胡满江, 曾钰鹏, 丁艺新, 丁静华, 李瑶璐, 陈晓熠, 苏立杰. 槲皮素对肠道菌群的调节作用研究. *食品研究与开发* 2020; 41: 6-15 [DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2020.10.002]
- Silva Dos Santos J, Gonçalves Cirino JP, de Oliveira Carvalho P, Ortega MM. The Pharmacological Action of Kaempferol in Central Nervous System Diseases: A Review. *Front Pharmacol* 2020; 11: 565700 [PMID: 33519431 DOI: 10.3389/fphar.2020.565700]
- 霍亮, 潘月顺, 刘鑫宇, 贺鹏, 仇琪. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展. *中华中医药杂志* 2022; 37: 1605-1608 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2002.08.003]
- 陈鹏, 马嘉泽, 张加敏, 胡俊杰, 李万里, 程议乐, 李晓柳, 丁康. 灌结灌肠液 II 改善溃疡性结肠炎菌群结构和炎症机制的网络药理学筛选及实验验证. *中医药导报* 2022; 28: 25-34, 52 [DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2022.09.005]
- 黄浪浪, 徐翊, 王建安, 刘言薇, 万强, 刘中勇. 基于网络药理学探讨健脾化浊调脂方治疗动脉粥样硬化合并肠道菌群失调的机制. *中成药* 2022; 44: 3347-3353 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.054]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



NGAL尿血比值在肝硬化急性肾损伤中的鉴别诊断价值

龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李 熲, 江 勇

龚艳清, 赵莹, 李熲, 江勇, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

贾艳会, 天津市第三中心医院检验科 天津市 300100

龚艳清, 硕士, 主要从事消化系统疾病的临床工作.

作者贡献分布: 此课题由龚艳清、赵莹、江勇设计; 研究过程由龚艳清、贾艳会操作完成; 数据分析由龚艳清完成; 论文写作由龚艳清、赵莹、李熲、江勇完成.

通讯作者: 江勇, 主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化内科. jiangyong-612@163.com

收稿日期: 2023-07-03

修回日期: 2023-07-21

接受日期: 2023-08-03

在线出版日期: 2023-08-08

Role of urine/serum NGAL ratio in differential diagnosis of acute kidney injury in patients with cirrhosis

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Yan-Hui Jia, Man Li, Yong Jiang

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Man Li, Yong Jiang, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Yan-Hui Jia, Laboratory Department, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Yong Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. jiangyong-612@163.com

Received: 2023-07-03

Revised: 2023-07-21

Accepted: 2023-08-03

Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) can be

used for the differential diagnosis of acute kidney necrosis (ATN) and other types of acute kidney injury (AKI) in patients with liver cirrhosis complicated with AKI. However, serum NGAL is directly related to urine NGAL, and there are few existing studies on the role of urine /serum NGAL ratio in the differential diagnosis of ATN.

AIM

To assess the significance of serum and urine NGAL as well as urine/serum NGAL ratio in differentiating ATN from other types of AKI in cirrhosis.

METHODS

A total of 180 patients with decompensated cirrhosis were included in the study, of whom 98 were complicated with AKI. According to the etiology of AKI, there were 33 patients with prerenal azotemia, 25 with hepatorenal syndrome-AKI, and 40 with ATN. The patients were divided into different subgroups to assess the value of NGAL in differentiating the types of AKI.

RESULTS

Urine NGAL and urine/serum NGAL ratio showed significant value in the differential diagnosis of ATN in patients with liver cirrhosis. At an optimal cut-off of 271.35 ng/mL, urine NGAL distinguished ATN from other types of AKI (area under the curve [AUC] = 0.964; sensitivity, 87.5%; specificity, 96.6%). As well, at an optimal cut-off of 2.96, urine/serum NGAL ratio could also distinguish ATN from other types of AKI (AUC = 0.953, sensitivity 92.5% and specificity 91.4%).

CONCLUSION

Urine NGAL and urine/serum NGAL ratio have significant value in the differential diagnosis of ATN and other types of AKI in patients with liver cirrhosis, which is worthy of further study and clinical promotion.

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

Key Words: Cirrhosis; Acute kidney injury; NGAL; Urine/serum ratio; Differential diagnosis; Acute tubular necrosis

Citation: Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y. Role of urine/serum NGAL ratio in differential diagnosis of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(15): 630-637

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/630.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.630>

摘要

背景

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与其他类型的AKI有重要的鉴别诊断价值, 但血NGAL与尿NGAL直接相关, 现有研究中对于NGAL尿血比值在ATN的鉴别诊断中的作用的研究很少, 本试验意在评估其比值的临床作用。

目的

分析血尿NGAL及其尿血比值在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值。

方法

选取失代偿期肝硬化患者180例, 其中合并AKI患者98例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 25例肝肾综合征急性肾损伤型及40例ATN, 探讨血尿NGAL及其尿血比值在不同类型AKI中鉴别作用。

结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.964, 诊断临界值为271.35 ng/mL时, 敏感度为87.5%, 特异性为96.6%。NGAL尿血比值对于ATN诊断价值也较高, AUC为0.953, 诊断临界值在2.96时, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%。

结论

尿NGAL和NGAL尿血比值对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI有重要价值, 值得进一步研究及临床推广。

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

关键词: 肝硬化; 急性肾损伤; NGAL; 尿血比值; 鉴别诊断; 急性肾小管坏死

核心提要: 现有研究证实, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在

肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与其他类型的AKI有重要的鉴别诊断价值, 但血NGAL与尿NGAL直接相关, 现有研究中对于NGAL尿血比值在ATN的鉴别诊断中的作用的研究很少, 本试验意在评估其比值在ATN中的鉴别诊断价值。为临床的早期诊断及治疗探究新型指标, 改善患者预后。

文献来源: 龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李煜, 江勇. NGAL尿血比值在肝硬化急性肾损伤中的鉴别诊断价值. *世界华人消化杂志* 2023; 31(15): 630-637

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/630.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.630>

0 引言

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化患者最常见的并发症之一, 在住院患者中发病率可高达20%, 可增加患者死亡率, 与预后不良相关^[1-3], 发生在肝硬化患者中的AKI主要分为肾前性氮质血症(prerenal azotemia, PRA)、肝肾综合征急性肾损伤型(hepatorenal syndrome-AKI, HRS-AKI)和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)三种类型, 其他类型相对少见, 虽然总体预后差, 仍然存在针对不同病因的有效治疗方式, 如PRA需通过利尿剂的停用及积极大量的液体复苏得到逆转, HRS-AKI对扩容无效, 主要的有效治疗药物为血管收缩剂联合白蛋白^[4], 而严重的ATN则需肾脏代替治疗, 临床证实大量扩容或血管收缩剂的使用对ATN无效甚至有潜在危害, 加速疾病进展或造成死亡, 因此, 早期鉴别ATN对于选择正确的治疗时机和措施十分重要^[5], 可避免不必要的医疗负担和不良预后。临床上评估急性肾损伤的最常用的指标为血肌酐, 但因其自身局限性无法鉴别不同类型的AKI, 国际腹水俱乐部2015年指南(revised consensus recommendations of the International Club of Ascites, ICA2015)^[6]提出希望探究出一些新型生物学标志物解决上述问题, 目前最受关注的是中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), 既往实验研究证实尿NGAL对于鉴别ATN及其他类型AKI有重要临床作用, 但血NGAL与尿NGAL直接相关, 现有研究中对于NGAL尿血比值在ATN的鉴别诊断中的作用的研究很少, 本试验意在探究其在ATN中的鉴别诊断价值。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本试验纳入了2020-11/2022-01连续住院于天津市第三中心医院肝内科的630例肝硬化患者, 根据排除标准排除450例患者, 排除病例中以感染因素为首位(包括肺部感染、原发性腹膜炎、泌尿系统感染、肠道感

染等), 共238例, 其次为既往明确慢性肾脏病病史共65例, 再次为临床资料不全58例, 其他为可疑存在肿瘤32例, 中途死亡或转诊31例, 其他原因26例, 最终选取肝硬化失代偿期患者180例作为研究对象, 其中包括98例AKI患者及82例非AKI患者, AKI患者中包括33例PRA, 25例HRS-AKI及40例ATN. 其中包括98例AKI患者及82例非AKI患者, AKI患者中包括33例PRA, 25例HRS-AKI及40例ATN. 按照ICA2015的《肝硬化患者急性肾损伤的诊断和管理共识》^[6]对肝硬化中AKI及PRA做出诊断, 按照2019年提出的对于ICA2015的补充更新共识^[7]诊断HRS-AKI, AKI的鉴别诊断和治疗也根据其指南的流程进行, 并进行个体化调整。

AKI诊断标准: 血肌酐(serum creatinine, sCr)水平在48 h内升高 ≥ 0.3 mg/dL($26.5 \mu\text{mol/L}$); 在前7 d内Scr水平比基线值(确定或推测)升高 $\geq 50\%$ ^[6]。

PRA诊断标准: Scr一过性升高, 符合AKI诊断标准, 之后停用利尿剂以及扩容治疗, 48 h内Scr下降至基线值 0.3 mg/dL($26.5 \mu\text{mol/L}$)以内, 一般是由于呕吐、腹泻、上消化道出血、利尿过度等引起血容量不足造成^[6]; **HRS-AKI诊断标准:** 详见参考文献^[7]。

ATN的诊断标准: 同前人研究^[8,9], 结合了临床及实验室数据, 满足以下4个标准中的3个: (1)滤过钠排泄分数(fraction excretion of urine sodium, FeNa) $> 2\%$; (2)尿渗透压 < 400 mOsm/L; (3)尿钠 > 40 mEq/L; (4)存在休克或使用肾毒性药物。

纳入标准: (1)住院的肝硬化患者; (2)对本研究知情同意, 通过医院医学伦理委员会的审核; (3)资料齐全, 有3 mo内血肌酐的基础值及诊断为AKI的24 h内常规化验检查结果。排除标准: (1)肝肾移植史或急慢性肾脏代替治疗史; (2)有其他造成肾功能不全的原因, 如高血压肾病、间质性肾炎等; 进展期的慢性肾脏病(肌酐基础值 ≥ 4 mg/dL); (3)恶性肿瘤(肝癌超出米兰标准); (4)有泌尿系统及其他系统感染的证据; (5)不同意加入本研究者。

1.2 方法 患者资料收集记录: 基础疾病(高血压、冠心病、糖尿病等)、肝硬化病因、并发症情况、年龄、性别, 实验室检查指标: 肝功能[白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, Tbil)], 肾功能[尿素氮(urea nitrogen, BUN)、sCr、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)], 尿白蛋白Albumin、FeNa, 血清钠, 凝血功能[国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity percentage, PTA)], Child-Pugh评分, MELD评分。

标本采取与保存: AKI组患者在首次诊断为AKI后的第3天, 非AKI组患者在入院后的第3天, 均取晨起中段尿5 mL及空腹静脉血4 mL, 标本获得后均在半小时内离

心, 血标本离心5 min(3000 rpm), 尿标本离心10 min(1000 rpm), 吸取上清液储存于 -80°C 冰箱。

标本的检测: 血液及尿液中的NGAL利用乳胶增强免疫透射比浊法在天津市第三中心医院检验科生化室于8200全自动生化分析仪上进行测定, 采用九强有限公司提供的NGAL试剂盒和校准品。

统计学处理 所用数据通过SPSS 20.0软件进行处理分析。满足或接近正态分布的计量用平均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布计量用中位数及四分位数表示, 两组间比较采用Wilcoxon秩和检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验, 分类变量以例(%)表示, 组间比较采用卡方检验 χ^2 , 计学显著性用^a $P < 0.05$ 或^b $P < 0.001$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P < 0.05$ 和^d $P < 0.001$; 第三套为^e $P < 0.05$ 和^f $P < 0.001$ 等; 用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)探究诊断价值、诊断临界值及相应敏感度和特异性, 曲线下面积(area under the curve, AUC)值越接近1, 诊断价值越高, AUC值 ≤ 0.7 提示诊断价值低。

2 结果

2.1 ATN组与其他类型AKI组间标志物水平比较 鉴于临床上对于鉴别ATN的迫切需要, 我们将AKI组(98人)患者根据是否发生ATN分成ATN组(40例)及非ATN组(58例), ATN组与其他类型AKI组患者间年龄、男女比例、合并症发生率、肝硬化原因比例情况在两组间均不具有统计学差异, 并发症中ATN组中腹水发生率明显高于非AKI组。ATN组患者有较差的肾功能状况, 其中sCr、BUN、尿Albumin、FeNa在两组间具有统计学差异, ATN组有较差的肝功能, 体现在MELD评分。

通过Wilcoxon秩和检验发现血尿NGAL水平及NGAL尿血比值在ATN组均高于其他类型AKI组, 血NGAL(68.13 ng/mL vs 62.65 ng/mL, $P > 0.05$), 尿NGAL(437.55 ng/mL vs 66.70 ng/mL, $P < 0.001$); NGAL尿血比值中(7.19 vs 1.05 , $P < 0.001$)其中尿NGAL及NGAL尿血比值在两组间差异具有统计学意义。详见表1。

2.2 不同类型AKI组间生物标志物水平比较 本试验进一步根据AKI病因将失代偿期肝硬化患者分为3个亚组, 与非AKI组共同比较, 即非AKI组(82例), PRA组(33例)、HRS-AKI组(25例)及ATN组(40例), 通过Kruskal-Wallis秩和检验及两组间两两比较发现, 血尿NGAL浓度及尿血比值在任何类型AKI中浓度均明显大于非AKI组, 差异均有统计学意义。血NGAL在HRS-AKI组表达大于ATN组, ATN组水平大于PRA组, (78.30 ng/mL vs 68.13 ng/mL

表 1 ATN组与其他类型AKI组间资料对比及生物标志物水平比较

生物标志物	ATN(n = 40)	其他类型AKI(n = 58)	P
年龄(岁)	63 ± 12	62 ± 11	0.090
男性比例n(%)	23(57.5)	32(55.2)	0.130
合并症n(%)			
高血压	11(27.5)	17(29.3)	0.837
糖尿病	14(35.0)	22(37.9)	0.900
冠心病	6(15.0)	9(15.5)	0.088
肝硬化病因n(%)			
病毒性肝炎	16(40.0)	24(41.4)	0.162
酒精性肝病	10(25.0)	14(24.1)	0.135
病毒合并酒精性肝病	4(10.0)	6(10.3)	0.290
非酒精性脂肪性肝病	4(10.0)	7(12.1)	0.220
自身免疫性肝病	4(10.0)	5(8.6)	0.462
其他	2(5.0)	2(3.4)	0.068
肝硬化并发症n(%)			
腹水	36(90.0)	45(77.6)	0.014
肝性脑病	5(12.5)	8(13.8)	0.159
胃肠道出血	20(50.0)	30(51.7)	0.083
肾脏指标			
肌酐(μmol/L)	212.27 ± 87.77	155.43 ± 41.41	<0.001
尿素氮(mmol/L)	22.92 ± 8.83	17.11 ± 5.09	<0.001
肾小球滤过率(mL/min)	67 (62–105)	82 (52–94)	0.090
尿钠排泄分数(%)	2.1(0.5,2.5)	0.5(0.3,2.1)	0.003
尿白蛋白(mg/dL)	78(58,95)	26(23,62)	<0.001
肝脏指标			
白蛋白(g/L)	29.23 ± 4.14	33.02 ± 8.56	0.110
总胆红素(μmol/L)	109.10 ± 52.37	45.33 ± 177.71	0.192
国际标准化比值	1.54 ± 0.42	1.80 ± 0.78	0.341
凝血酶原活动度(%)	42 ± 19.87	57.40 ± 28.40	0.890
Child-Pugh评分	10.83 ± 3.19	9.83 ± 2.72	0.072
钠(mmol/L)	130.47 ± 5.52	131.52 ± 9.24	0.112
MELD评分	31 ± 10.5	24 ± 7.9	<0.001
血NGAL(ng/mL)	68.13 ± 45.43	62.65(47.30–89.55)	>0.05
尿NGAL(ng/mL)	437.55(301.43–838.03)	66.70(41.15–92.20)	<0.001
尿/血NGAL	7.19(5.33–11.66)	1.05(0.56–1.81)	<0.001

ATN组 vs 其他类型AKI组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同资料或生物标志物的值. ATN: 急性肾小管坏死; AKI: 急性肾损伤; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白.

vs 60.30 ng/mL), 而在不同类型AKI的两两成对比较中其差异均无统计学意义. 尿液NGAL水平及NGAL尿血比值均在ATN中水平最高, PRA组中水平最低, HRS-AKI组中水平介于前两者之间, 进一步通过两两成对比较发现, 两个指标在HRS组与PRA组表达差异均无统计学意义, 且部分数值存在重叠, 而两个指标在ATN组中数值明显大于PRA组及HRS组, 尿液NGAL(ATN 437.55 ng/mL vs PRA 60.90 ng/mL, ATN 437.55 ng/mL vs HRS-AKI 78.60 ng/mL), NGAL尿血比值(ATN 7.19 vs PRA 1.00, ATN 7.19 vs HRS-AKI 1.21), 差异均有统计学意义, 详见表2.

2.3 生物标志物对于ATN的诊断价值 本试验进一步利

用ROC曲线比较生物标志物及临床常用的评估肾小管及肾小球功能指标(FeNa及尿Albumin)对于ATN的诊断价值, 诊断价值最高的是尿NGAL, AUC是0.964, 诊断临界值为271.35 ng/mL时, 敏感度为87.5%, 特异性为96.6%. 其次, NGAL尿/血比值对于ATN的诊断价值也较高(AUC = 0.953), 诊断临界值为2.96时, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%, 均高于FeNa%及尿白蛋白, 详见表3, ROC曲线图见图1.

3 讨论

在2015年ICA对于肝硬化合并AKI的更新后的指南中,

表 2 不同类AKI组间生物标志物水平比较

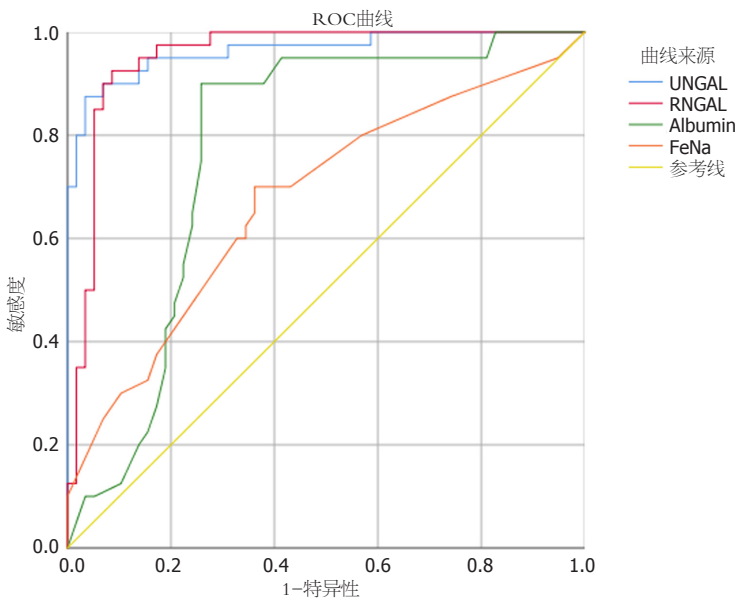
生物标志物	非AKI组(<i>n</i> = 82)	PRA(<i>n</i> = 33)	HRS-AKI(<i>n</i> = 25)	ATN(<i>n</i> = 40)
血NGAL(ng/mL)	9.05(3.68–19.73)	60.30(48.05–76.35) ^b	78.30(43.90–97.95) ^b	68.13 ± 45.43 ^b
尿NGAL(ng/mL)	23.40(9.88–40.88)	60.90(40.60–89.00) ^b	78.60(42.45–123.20) ^b	437.55(301.43–838.03) ^{bdf}
尿/血NGAL	1.87(1.21–4.18)	1.00(0.59–1.64) ^b	1.21(0.44–1.89) ^a	7.19(5.33–11.66) ^{bdf}
尿钠排泄分数(%)		0.5(0.3–2.1)	0.5(0.4–2.1)	2.1(0.5,2.5) ^{ce}
尿白蛋白(mg/dL)		25(22–34)	29(24–92)	78(58,95) ^{de}

非AKI组 vs PRA组 vs HRS-AKI组 vs ATN组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同生物标志物的值, ^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.001, 相同指标与非AKI组比较; ^c*P* < 0.05, ^d*P* < 0.001, 相同指标与PRA组比较; ^e*P* < 0.05, ^f*P* < 0.001, 相同指标与HRS组比较. NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; AKI: 急性肾损伤; PRA: 肾前性氮质血症; HRS-AKI: 肝肾综合征急性肾损伤型; ATN: 急性肾小管坏死.

表 3 诊断ATN的ROC曲线

生物标志物	AUC	<i>P</i>	截断点	特异度	敏感性	约登
尿NGAL(ng/mL)	0.964	<0.001	271.35	96.6%	87.5%	0.841
NGAL尿/血	0.953	<0.001	2.96	91.4%	92.5%	0.839
尿钠排泄分数(%)	0.676	0.003	1.05	63.8%	70.0%	0.338
尿白蛋白(mg/dL)	0.773	<0.001	38.5	74.1%	90.0%	0.641

NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.630 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 生物标志物的ROC曲线图. UNGAL: 尿NGAL, AUC = 0.964; RNGAL: NGAL尿血比值, AUC = 0.953; Albumin: 尿白蛋白, AUC = 0.773; FeNa: 尿钠排泄分数, AUC = 0.676. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积.

依然根据血清肌酐的变化来诊断AKI^[6], 而血肌酐会受体重、年龄、性别、饮食、药物等因素影响, 且在肝硬化患者中, 常受肌肉萎缩、水钠潴留等影响, 不能准确评估患者肾功能^[10], 更不能区分肝硬化AKI的病因, 联合评估FeNa、尿中尿素氮排泄分数及尿显微镜学检查有

助于鉴别AKI类型^[11,12], 但临床上缺乏组织学诊断的验证, 因此, 近年来大量研究致力于探究新型肾脏标志物, 用于鉴别肝硬化不同类型AKI以协助诊治.

本试验选取近年来研究较多的NGAL, NGAL由肾脏髓祥升支粗段和收集管细胞产生, 当肾小管上皮细胞

缺血后, NGAL表达增加, 进入血清和尿液, 可发挥促进肾小管细胞增殖等生理作用^[13]。

既往的研究中显示尿中肾小管损伤标志物NGAL的升高水平能预测不同类型的AKI, 在PRA中最低, HRS中稍高, ATN中最高, 这反应肝硬化中AKI发展的病理生理过程是一个连续过程^[14,15], 且证实尿NGAL在鉴别ATN及其他类型AKI中有重大价值。Qasem等^[16]证实尿NGAL在ATN中表达最高, 其次为HRS-1型, 在PRA组中表达最低; Belcher等^[17]设计了多中心实验, 结果显示尿NGAL、IL-18、KIM-1、L-FABP和白蛋白在鉴别ATN和非ATN患者中均有较高价值, 其中uNGAL的ROC曲线下面积最大为0.78。基于此项研究, ICA在发布新指南中也建议通过新型生物学标志物来加强鉴别诊断的特异性^[18]。Ariza等^[19]在探究了一系列生物标志物, 发现uNGAL对ATN的鉴别价值最高, 其他有鉴别意义的还包括IL-18、白蛋白、TFF-3和GST- π 。在一项对包括8项前瞻性研究中的1129例肝硬化患者的荟萃分析中发现^[20], 尿NGAL、IL-18能较好的鉴别ATN和其他类型AKI, AUC值为0.89和0.88。一项埃及的研究显示^[21], 尿NGAL在以143 ng/mg creat为临界值时, 对iAKI和其他类型的AKI鉴别价值最高。Huelin等^[9]在2019年实验选取连续住院的320例肝硬化合并AKI的患者, 分别在住院第1、3、7、14天中检测尿NGAL, 发现第3天的尿NGAL对ATN和其他类型AKI的鉴别诊断的准确性最高(AUC = 0.87), 临界值为220 μ g/g肌酐。Udgirkar等^[22]研究显示, 尿NGAL水平分别在>299 ng/mL及>650 ng/mL时, 对于鉴别PRA与HRS和鉴别HRS和iAKI的敏感性均优于肌酐, 而检测值在299 ng/mL-650 ng/mL之间时提示为HRS而非PRA或iAKI。Allegritti等^[23]在2021年的试验中显示尿NGAL在最佳临界值为244 μ g/g creatinine时, 对ATN及其他类型AKI鉴别诊断价值最高, C值为0.762(95%可信度, 间隔0.682, 0.842)。Gambino等^[24]发现尿NGAL对于鉴别ATN有重要价值, 临界点在220 ng/mL时, 灵敏度为89%, 特异性为78%, AUC为0.854。

本次试验中结果与前人研究一致, 发现尿NGAL在不同原因AKI组中表达情况为ATN组>HRS-AKI组>PRA组(437.55 ng/mL vs 78.60 ng/mL vs 60.90 ng/mL), 其在ATN组明显高于非ATN组, 诊断临界值为271.35 ng/mL时诊断价值最高(AUROC = 0.964, 敏感度87.5%, 特异性96.6%), 40位ATN病人中有36个大于此数值。诊断效能明显高于传统评估指标, 提示尿NGAL在ATN鉴别诊断中的作用不可忽视。其次, 本次试验结果以及既往研究结果^[25]一致提示, 血清NGAL对于AKI不同类型的鉴别的结果不如尿NGAL那么理想, 原因不排除与以下相关, NGAL由多种人体细胞分泌, 如上皮细胞(肺、肠、前列

腺、肾脏等)、中性粒细胞、单核/巨噬细胞、肝脏细胞^[26], 很容易受包括感染、恶性肿瘤、慢性肝病、胰腺炎、慢性阻塞性肺病、子宫内膜增生, 尿路感染等因素影响^[27,28], 造成其在肝脏病及肾脏病中诊断特异性低。

令人兴奋的是本次试验中发现ATN中NGAL的尿血比值明显高于非ATN组, (7.19 vs 1.05, $P < 0.001$), 差异有统计学意义, 诊断临界值为2.96(AUROC = 0.953, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%), 此时40位ATN患者中有37位高于此值。肾损伤发生后2 h-4 h血清和尿液中的NGAL水平开始升高, 是由于肾小球滤过率、肾小管重吸收以及肾小管上皮细胞分泌的改变引起的^[28]。有文献指出, 血清NGAL水平与尿NGAL水平直接相关, 检测血液NGAL可以校正血液升高对尿液检测值的影响^[29], 故尿液NGAL/血清NGAL比值可能可以成为更好的评估肾损害的指标。

本试验的局限性: (1)单中心研究; (2)排除的样本较多, 样本量偏小; (3)以血肌酐而非肾脏穿刺作为AKI的诊断标准, 存在与实际情况相悖的可能。

4 结论

总之, 亟需新的生物标记物用于肝硬化AKI的诊断及鉴别诊断, 尿NGAL和NGAL尿血比值对于鉴别肝硬化中ATN与其他类型AKI有重要的临床价值, 值得进一步研究及临床推广。

文章亮点

实验背景

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)有鉴别诊断价值, 查询文献可知, 国内外既往已有较多关于血和尿NGAL在ATN鉴别诊断中作用的相关研究。综合相关研究结果, 目前各研究一致认为尿NGAL在ATN鉴别诊断中的价值更大。究其原因如下: 尿NGAL的测定是无创的, 且受到的影响因素比较少; 其缺点是对于无尿的患者无法测定, 且利尿剂等可能影响其测定的准确性。血NGAL的测定更容易获得检测标本; 缺点是需要抽血, 有一定创伤, 此外, 一些肾外疾病可能影响其浓度, 因而降低其特异性。本研究选择将NGAL尿血比值作为一项指标进行相关探索性研究。

实验动机

本试验在多项国内外研究的基础上, 探讨NGAL尿血比值能否成为早期鉴别肝硬化合并ATN患者的新型生物

标志物。

实验目标

探讨NGAL尿血比值在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 为临床的早期诊断及治疗探究新型指标, 改善患者预后。

实验方法

选取失代偿期肝硬化患者180例, 其中合并AKI患者98例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 25例肝肾综合征急性肾损伤型及40例ATN, 探讨尿尿NGAL及其尿血比值在不同类型AKI中鉴别作用。

实验结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.964, 诊断临界值为271.35 ng/mL时, 敏感度为87.5%, 特异性为96.6%。NGAL尿/血比值对于ATN诊断价值也较高, AUC为0.953, 诊断临界值在2.96时, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%。

实验结论

本试验发现NGAL尿血比值对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI也有重要价值, 为临床的诊治提供新的思路。

展望前景

本试验的为单中心研究, 样本量偏小, 且以血肌酐而非肾脏穿刺作为AKI的诊断标准, 存在与实际情况相悖的可能, 存在明显局限性, 未来需进一步增加样本量, 多中心研究, 探究生物标志物尿血比值在临床中的应用价值。

5 参考文献

- Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M, Ginès P, Chalasani NP, Patidar KR. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis - a US population-based study. *J Hepatol* 2020; 73: 1092-1099 [PMID: 32387698 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.043]
- Francoz C. Acute kidney injury in cirrhosis: An immediate threat but also a ticking time bomb. *J Hepatol* 2020; 72: 1043-1045 [PMID: 32197803 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.015]
- Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, Gilligan H, Xu D, Zhao S, Dienstag JL, Chung RT, Thadhani RI. Prognosis of Patients with Cirrhosis and AKI Who Initiate RRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 16-25 [PMID: 29122911 DOI: 10.2215/CJN.03610417]
- Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, Gonzalez SA, Mumtaz K, Lim N, Simonetto DA, Sharma P, Sanyal AJ, Mayo MJ, Frederick RT, Escalante S, Jamil K; CONFIRM Study Investigators. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2021; 384: 818-828 [PMID: 33657294 DOI: 10.1056/NEJMoa2008290]

- Allegretti AS. NGAL in AKI and cirrhosis-Ready for prime time? *Hepatology* 2023; 77: 1472-1474 [PMID: 36169601 DOI: 10.1002/hep.32807]
- Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-537 [PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874]
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71: 811-822 [PMID: 31302175 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002]
- Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, Pose E, Fasolato S, Fabrellas N, de Prada G, Pilutti C, Graupera I, Ariza X, Romano A, Elia C, Cárdenas A, Fernández J, Angeli P, Ginès P. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 438-445.e5 [PMID: 27720915 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156]
- Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, Carol M, Fabrellas N, Bassegoda O, Juanola A, de Prada G, Albertos S, Piano S, Graupera I, Ariza X, Napoleone L, Pose E, Filella X, Morales-Ruiz M, Rios J, Fernández J, Jiménez W, Poch E, Torres F, Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019; 70: 319-333 [PMID: 30810244 DOI: 10.1002/hep.30592]
- Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 710-719 [PMID: 32622560 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016]
- Lima C, Macedo E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Dis Markers* 2018; 2018: 4907024 [PMID: 30008975 DOI: 10.1155/2018/4907024]
- Gowda YHS, Jagtap N, Karyampudi A, Rao NP, Deepika G, Sharma M, Gupta R, Tandan M, Ramchandani M, John P, Kulkarni A, Kumar P, Bhaware B, Turpati MV, Reddy DN. Fractional Excretion of Sodium and Urea in Differentiating Acute Kidney Injury Phenotypes in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 899-907 [PMID: 35677524 DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.019]
- 张云, 尹伟, 郭洪雷. 新型生物学标志物在肝硬化AKI早期诊断和鉴别诊断中的研究进展. *肝脏* 2021; 26: 953-955
- 傅青春. 肝硬化肾损害的诊治进展. *中西医结合肝病杂志* 2021; 31: 971-974
- 姜敏杰, 孟庆华. 肝硬化患者肾损伤诊治进展与热点问题. *中国临床医生杂志* 2022; 50: 127-130
- Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014; 2014: 376795 [PMID: 24967242 DOI: 10.1155/2014/376795]
- Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622-632 [PMID: 24375576 DOI: 10.1002/hep.26980]
- 尹伟, 李成忠. 基于NGAL的模型在肝硬化急性肾损伤早期诊断和鉴别诊断中的意义. *肝脏* 2021; 26: 247-251
- Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, Rodríguez E, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0128145 [PMID: 26042740 DOI: 10.1371/journal.pone.0128145]

- 20 Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1003-1013.e3 [PMID: 28013112 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.035]
- 21 Hamdy HS, El-Ray A, Salaheldin M, Lasheen M, Aboul-Ezz M, Abdel-Moaty AS, Abdel-Rahim A. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cirrhotic Patients with Acute Kidney Injury. *Ann Hepatol* 2018; 17: 624-630 [PMID: 29893703 DOI: 10.5604/01.3001.0012.0931]
- 22 Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandnani S, Contractor Q, Thanage R, Jain S. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis. *JGH Open* 2020; 4: 970-977 [PMID: 33102772 DOI: 10.1002/jgh3.12377]
- 23 Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, Kalim S, Nigwekar SU, Flood JG, Nixon A, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Regner KR, Belcher JM, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT; HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00359 [PMID: 33979307 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000359]
- 24 Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, Incicco S, Zeni N, Gagliardi R, Cosma C, Zaninotto M, Burra P, Cillo U, Basso D, Angeli P. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023; 77: 1630-1638 [PMID: 36125403 DOI: 10.1002/hep.32799]
- 25 Jaques DA, Spahr L, Berra G, Poffet V, Lescuyer P, Gerstel E, Garin N, Martin PY, Ponte B. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study. *Nephrology (Carlton)* 2019; 24: 170-180 [PMID: 29369449 DOI: 10.1111/nep.13226]
- 26 Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2151-2157 [PMID: 17394022 DOI: 10.1007/s00467-007-0470-x]
- 27 Xu MJ, Feng D, Wu H, Wang H, Chan Y, Kolls J, Borregaard N, Porse B, Berger T, Mak TW, Cowland JB, Kong X, Gao B. Liver is the major source of elevated serum lipocalin-2 levels after bacterial infection or partial hepatectomy: a critical role for IL-6/STAT3. *Hepatology* 2015; 61: 692-702 [PMID: 25234944 DOI: 10.1002/hep.27447]
- 28 Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Crit Care* 2012; 16: 233 [PMID: 23014769 DOI: 10.1186/cc11380]
- 29 Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, Bruce M, Sherwood R, Musto R, Dew T, Auzinger G, Bernal W, O'Grady J, Heneghan MA, Moore K, Wendon JA. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis—an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 989-997 [PMID: 23577724 DOI: 10.1111/apt.12299]

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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

肝脏小病灶术前评分系统的建立及在小肝癌预测中的应用

王茜, 柴新群

王茜, 柴新群, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科 湖北省武汉市 430022

王茜, 硕士, 研究方向为肝脏早期恶性肿瘤.

作者贡献分布: 王茜和柴新群对此文所作贡献两均等; 此课题由柴新群设计; 数据收集、数据分析由王茜完成; 本论文写作由王茜完成; 文章修改、审阅由柴新群完成.

通讯作者: 柴新群, 博士, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科. xinqunc@163.com

收稿日期: 2023-06-30

修回日期: 2023-07-20

接受日期: 2023-08-03

在线出版日期: 2023-08-08

Application of a preoperative scoring system for small liver lesions in predicting small hepatocellular carcinoma

Xi Wang, Xin-Qun Chai

Xi Wang, Xin-Qun Chai, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Xin-Qun Chai, PhD, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jiangnan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xinqunc@163.com

Received: 2023-06-30

Revised: 2023-07-20

Accepted: 2023-08-03

Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

The treatment of small hepatocellular carcinoma (SHCC) is mainly based on surgical procedures, and early treatment

can significantly improve the prognosis. How to improve the diagnostic rate of SHCC in patients with small liver lesions is a challenge faced by clinical doctors. Therefore, assessing the risk of SHCC in patients with small liver lesions and taking corresponding intervention measures are crucial for prolonging patient survival.

AIM

To evaluate the application value of a preoperative scoring system for small liver lesions established based on common clinical indicators in the clinical diagnosis of SHCC.

METHODS

The clinical data of 243 patients with small liver lesions who underwent surgery at our hospital from November 2014 to December 2022 were retrospectively analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to screen the variables with significant differences between the two groups of patients, and the weights of the main risk factors were assigned according to the screened values. A preoperative scoring system for small liver lesions was established. Finally, receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to evaluate its efficacy in the diagnosis of SHCC.

RESULTS

Logistic regression analysis showed that four variables, including viral hepatitis, cirrhosis, preoperative AFP level elevation, and imaging diagnosis of malignant tumor, were significantly associated with the occurrence of SHCC ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the accuracy of the preoperative scoring system for small liver lesions in the diagnosis of malignant tumors was 0.864, and the cut-off value was 3.5. Based on the distribution of scores and ROC analysis results of the two groups of patients, the risk of developing SHCC in patients can be graded and analyzed.

CONCLUSION

The preoperative scoring system of small liver lesions has good efficacy for early diagnosis of benign and malignant

small liver lesions.

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

Key Words: Liver tumor; Diagnosis; Small hepatocellular carcinoma; Scoring system

Citation: Wang X, Chai XQ. Application of a preoperative scoring system for small liver lesions in predicting small hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(15): 638-646
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/638.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.638>

摘要 背景

小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)患者的治疗仍以手术为主, 早期治疗可明显改善患者的预后。如何提高肝脏小病灶患者的SHCC的诊断率是临床医生面临的难题。因此, 评估肝脏小病灶患者患小肝癌的风险并采取相应的干预措施对延长患者生存期至关重要。

目的

本研究旨在通过临床常见指标初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 并探索其在SHCC临床诊断中的应用价值。

方法

回顾性分析2014-11/2022-12因肝脏小病灶在我院行手术治疗的243例患者的临床资料, 采用多因素Logistic回归分析筛选两组患者中具有显著性差异的变量, 并对根据筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 建立肝脏小病灶术前评分系统, 最后采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析评估其诊断SHCC的效能。

结果

Logistic回归分析显示, 合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤这4个变量与SHCC的发生具有显著性相关($P<0.05$)。ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性为0.864, 临界值为3.5分, 再根据两组患者分值分布情况及ROC分析结果将患者发生SHCC的风险程度进行分级分析。

结论

根据临床常用指标初步建立的肝脏小病灶术前评分系统对早期诊断肝脏小病灶良恶性具有较好的诊断效能。

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

关键词: 肝脏小病灶; 诊断; 小肝癌; 评分系统

核心提要: 根据临床常用指标初步建立的肝脏小病灶术前评分系统可以评估肝脏小病灶患者的小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)患病风险并根据风险等级采取及时干预措施, 对早期预测SHCC并改善其预后具有重要临床意义。

文献来源: 王茜, 柴新群. 肝脏小病灶术前评分系统的建立及在小肝癌预测中的应用. *世界华人消化杂志* 2023; 31(15): 638-646

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/638.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.638>

0 引言

国家癌症中心公布的最新数据显示, 我国每年肝癌新发患者38万人左右, 死亡病例33.6万, 发病率居恶性肿瘤第4位, 死亡率居恶性肿瘤疾病第2位^[1]。由于该病发病隐匿, 早期多无明显症状, 大多数患者确诊已发展至中晚期, 治疗难度大且疗效差, 因此早期发现肝癌并及时治疗对改善患者预后非常重要。小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)一般指肿瘤直径小于3 cm的早期肝癌, 在中国, SHCC诊断标准为: 单个癌结节最大直径不超过3 cm; 多个癌结节数目不超过2个, 其最大直径总和小于3 cm^[2]。临床经验表明, 目前诊断微小肝癌和SHCC主要通过实验室结合影像学检查, 慢性肝炎及肝硬化病史是重要参考^[3], 但存在一定的误诊、误治情况。如何提高SHCC的诊断率, 避免肝脏良性肿瘤患者行不必要的肝脏手术、介入治疗、射频消融或经皮肝穿刺活检等有创操作, 提高肝脏良性肿瘤患者的生存质量, 目前仍是临床研究的一大难点。本研究旨在通过243例肝脏小病灶患者的术前影像学检查、有无合并病毒性肝炎、有无合并肝硬化、术前血清AFP水平及病灶短期内有无增大初步建立术前评分系统, 综合评估肝脏小病灶患者肝脏肿瘤的良恶性以及是否需进行外科干预, 以期对肝脏小病灶的干预和治疗提供更精确的指导, 避免患者进行不必要的有创操作, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-11/2022-12我院因肝脏小病灶行手术治疗的243例患者作为研究对象, 经病理确诊肝脏恶性肿瘤185例(其中肝细胞癌172例, 胆管细胞癌11例, 混合型肝细胞癌-胆管细胞癌2例); 肝脏良性肿瘤58例(其中局灶结节性增生20例, 肝血管瘤11例, 肝硬化结节9例, 异型增生结节3例, 其他良性病变15例)。本研究获得华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会批准(编号: [2023]伦审0586字号)。

纳入标准: (1)经过常规影像学检查发现的肝脏小病灶, 单个病灶最大直径低于3 cm; 多个病灶最大径之和低于3 cm, 数目低于2个; (2)经过手术处理有确切的病理诊断结果; (3)神志清醒, 智力正常, 可配合进行相关检查; (4)患者已获手术知情同意。

排除标准: (1)接受肝脏射频、微波消融或介入等治疗; (2)对造影剂过敏; (3)妊娠期及哺乳期妇女; (4)合并心、肺、肾等重要脏器严重疾病; (5)合并其他恶性肿瘤。

1.2 方法 通过比较分析两组患者的一般临床资料包括年龄、性别、体质指数、肥胖(体质指数 $\geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$)、有无合并慢性疾病(高血压、糖尿病、冠心病等)、有无临床表现, 以及影像学检查、患者术前肝功能Child分级、术前AFP水平、有无合并病毒性肝炎、有无合并肝硬化、病灶短期内有无增大等, 采用多因素Logistic回归分析筛选预测SHCC发生的主要危险因素。根据上述多因素回归结果以及临床经验初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评估本评分系统的诊断SHCC效能并获得最佳临界值, 根据分值分布情况及ROC分析结果将患者SHCC的发生风险进行分级分析。

1.3 SHCC相关危险因素判断标准 (1)合并病毒性肝炎: 包括乙肝患者、乙肝病毒携带者、丙肝患者、丙肝病毒携带者等; (2)合并肝硬化: 包括病毒性肝硬化、酒精性肝硬化、血吸虫性肝硬化等; (3)病灶短期内增大: 根据实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)判定肝脏小病灶患者的病灶大小在1 mo-3 mo内较基线或最低值增大 $\geq 20\%$ (直径绝对值至少增加5 mm)为病灶短期内增大阳性表现^[4]; (4)术前AFP水平: 将术前AFP水平进行分级: 设定AFP $< 20 \text{ ng/L}$ 为阴性; $20 \text{ ng/L} < \text{AFP} \leq 200 \text{ ng/L}$ 为阳性; $\text{AFP} > 200 \text{ ng/L}$ 为强阳性^[5]; (5)影像学检查: 超声造影、增强CT、增强MRI检查均对SHCC均有较好诊断价值^[6-8], 将影像学诊断结果进行分级评估, 增强CT/MRI或超声造影提示肝脏小病灶为良性病变设定为阴性, 增强CT/MRI或超声造影提示肿瘤性病变设定为阳性, 增强CT/MRI或超声造影提示恶性病变设定为强阳性。

统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较用 χ^2 检验。多因素Logistic回归分析筛选主要危险因素, 纳入标准0.10, 剔除标准0.05, 采用逐步后退法。根据Logistic回归分析结果及临床经验建立定肝脏小病灶术前评分系统, ROC分析评估诊断效能并获得最佳临界值, 以曲线下面积(area under the curve, AUC)表示准确性, $^aP < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料的比较 两组患者的一般临床资料比较, 除年龄、性别外, 余临床资料差异无统计学意义。见表1。

2.2 两组患者SHCC相关危险因素的比较 恶性肿瘤组合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤的发生率明显高于良性肿瘤组, 差异有统计学意义($^aP < 0.05$)。见表2。

2.3 SHCC发生的主要独立危险因素 Logistic回归分析显示, 合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤、年龄是SHCC发生的独立危险因素($^aP < 0.05$), 而性别并非SHCC发生的独立危险因素。根据上述分级标准将术前AFP水平及术前影像学诊断进行分级, 并分析不同等级与SHCC发生的相关性, 结果显示术前AFP水平及影像学诊断的分级水平越高, SHCC的发生率越高。见表3。

2.4 肝脏小病灶术前评分系统的赋值标准 根据Logistic回归分析结果, SHCC发生的主要独立危险因素有合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP阳性、影像学诊断阳性。年龄虽为SHCC发生的独立危险因素, 但是与SHCC发生的相关性较低, 认为年龄并非SHCC发生的主要独立危险因素, 因此不纳入评分标准。另外, 病灶短期内增大这一指标尽管在两组中差异无统计学意义, 原因是大部分患者为初诊且病例数少, 但根据临床经验仍判定其为SHCC发生的独立危险因素。根据Logistic回归分析结果分析相关独立危险因素与SHCC发生的相关性, 并对筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 总评分10分。见表4。

2.5 肝脏小病灶术前评分系统的诊断效能 根据筛选主要危险因素权重进行赋值, 总评分10分。ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性0.864, 95%CI: 0.805-0.922, $^aP < 0.001$, 敏感性为89.7%, 特异性为72.9%, 临界值为3.5分, 即大于等于4分即可高度怀疑为恶性肿瘤。见图1。

2.6 肝脏小病灶术前评分系统的分值分布情况 根据评分系统将两组患者的信息进行统计。见表5。根据分值分布情况可以得出, 评分分值越高, 确诊恶性肿瘤的可能性越大。根据ROC分析结果以及分值分布情况, 将患者发生SHCC的危险程度进行分级: 0-3分为低风险; 4-5分为中风险; 6-10分为高风险。见表6。

2.7 肝脏小病灶术前评分系统诊断与病理结果的比较 根据该评分系统将SHCC的发病风险进行分级, 发生SHCC低风险组60例, 中风险组58例, 高风险组125例。在低风险组中, 病理确诊恶性肿瘤19例, 良性肿瘤41例, 恶性肿瘤发生率为31.7%; 在中风险组中, 病理确诊恶性肿

表 1 2组一般临床资料的比较

资料		恶性组	良性组	t/χ^2 值	P值
年龄		55.62 ± 11.43	45.60 ± 11.21	5.849	<0.001
性别	男	154(83.2)	32(55.2)	19.379	<0.001
	女	31(16.8)	26(44.8)		
体质指数		23.53 ± 3.12	24.11 ± 3.41	-1.22	0.226
肥胖		4(2.2)	5(8.6)	3.512	0.061
慢性疾病		35(18.9)	8(13.8)	0.797	0.372
合并临床表现		60(32.4)	16(27.6)	0.482	0.487

表 2 2组临床相关危险因素的比较

因素	恶性组	良性组	χ^2 值	P值
合并病毒性肝炎	157(84.9)	16(27.6)	70.3	<0.001
合并肝硬化	131(70.8)	14(24.1)	40.0	<0.001
术前AFP阳性	99(53.5)	6(10.3)	33.5	<0.001
影像学诊断阳性	182(98.4)	40(69.0)	48.4	<0.001
病灶短期内增大	5(2.7)	2(3.4)	0.0	1.000

表 3 SHCC发生的主要独立危险因素

因素	β 值	Wald值	P值	OR值	95%CI
年龄	0.71	23.118	0.00	1.074	1.043-1.105
性别	1.327	13.872	0.174	1.993	0.737-5.390
合并病毒性肝炎	1.705	14.969	0.000	5.501	2.319-13.048
合并肝硬化	0.850	3.667	0.047	2.340	0.980-5.586
术前AFP水平	-	6.166	0.046	-	-
阳性	0.974	3.117	0.047	2.649	0.898-7.812
强阳性	2.052	3.755	0.043	7.780	0.977-61.959
影像学诊断	-	12.097	0.002	-	-
阳性	2.239	7.694	0.006	9.388	1.929-45.688
强阳性	2.635	12.039	0.001	13.944	3.147-61.775

SHCC: 小肝癌。

瘤49例, 良性肿瘤9例, 恶性肿瘤发生率为84.5%; 在高风险组中, 病理确诊恶性肿瘤117例, 良性肿瘤8例, 恶性肿瘤发生率为93.6%。见表7。

2.8 肝脏小病灶术前评分系统诊断与SHCC病理分级的关系 根据Logistic回归分析结果, SHCC的病理分级与肝脏小病灶术前评分系统的分值无明显相关性, 差异无统计学意义。见表8。

3 讨论

SHCC是肝癌的早期阶段, 具有特殊的生物学行为及病理学特征^[9]。SHCC患者早期无特征性临床表现, 部分患者体检时发现, 早期诊断有一定的困难, 多数患者确诊时已属进展期, 预后较差。SHCC患者早期确诊并接受有效治

疗后, 能明显改善预后, 延长患者的生存期^[3,10]。因此早发现、早诊断对SHCC患者的诊治具有重要临床意义。

正常肝组织的血供是双重的, 一套营养血供系统, 由肝动脉供血; 一套功能血供系统, 由门静脉供血; 血供比例为: 肝动脉占20%-25%, 门静脉占70%-80%。由于肝癌组织没有正常肝功能, 0.5 cm-3.0 cm大小的肝细胞癌主要由肝动脉供血, 因此在肝动脉期进行成像, 肿瘤与肝实质之间有明显差异, 易于检出和定性, 这是诸多影像学检查方法诊断SHCC的理论基础。目前临床上对于肝脏小病灶的诊断仍多使用常规超声作为初筛检查, 根据美国肝病研究学会(AASLD)指南推荐诊断SHCC的一线影像学检查手段为增强CT或MRI检查, 超声造影为二线检查手段^[8,11-13], 但是相关研究证实3种影像学检查方

表 4 评分标准

因素	异常程度		
	0	1	2
病毒性肝炎	无	/	有
肝硬化	无	/	有
AFP	正常范围	<200	>200
影像学诊断	良性	肿瘤性病变	恶性肿瘤
病灶短期内增大	无	/	有

表 5 肝脏小病灶术前评分系统在两组中的分值分布

分值	恶性肿瘤组	良性肿瘤组
0	0	15
1	5	10
2	10	13
3	4	3
4	26	4
5	23	5
6	57	5
7	36	3
8	24	0
合计	185	58

表 6 两组SHCC风险分布情况

	恶性肿瘤组	良性肿瘤组	合计
低风险(0-3)	19	41	60
中风险(4-5)	49	9	58
高风险(6-10)	117	8	125

SHCC: 小肝癌.

式对SHCC均有较好诊断价值.超声造影可以实时动态监控肝脏疾病微循环灌注情况,有助于病灶性质的判断,对局灶性病变有着较高的诊断准确率^[14];增强CT可以明确肝脏病灶周边及内部血流分布、微血管分布密度等特征,并对病灶性质进行评估;增强MRI具有成像序列类型多样性、成像质量高及分辨率高等优势,可提高早期微SHCC、SHCC的病灶检出效果,综合提升临床诊断效果^[15,16],以上3种影像学检查方式在SHCC诊断中具有互补效果.虽然常规影像学检查例如超声造影、增强CT、增强MRI诊断SHCC的灵敏度均较高,超声造影诊断SHCC的灵敏度为97.4%,增强CT诊断SHCC的灵敏度为95.5%,增强MRI诊断SHCC的灵敏度为98.7%,但SHCC的总体影像学早期诊断的灵敏度仅为47%,在本研究中,影像学诊断恶性肿瘤的敏感性高达98.3%,但是特异性仅为31.0%,证实仅凭影像学诊断不能临床确诊SHCC,

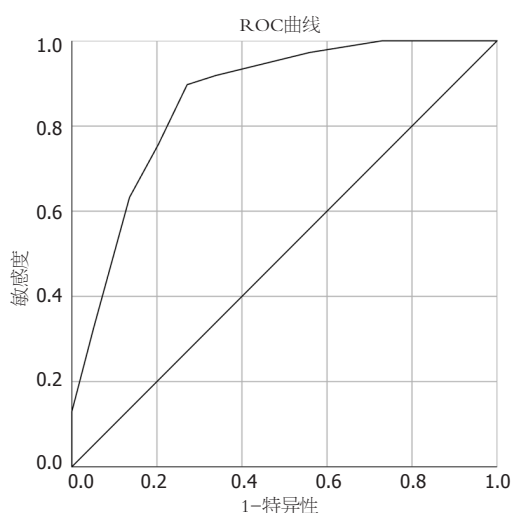
需结合其他检查进一步明确诊断.而肝细胞癌特异性肿瘤标志物如AFP虽作为原发性肝脏恶性肿瘤早期诊断的重要指标,特异度可达93.3%,但是在SHCC的早期诊断中假阴性率较高,诊断的灵敏度仅为52.9%^[17-19].此外,肝细胞癌是肝脏恶性肿瘤最常见类型,慢性病毒性肝炎HBV及HCV为其公认的主要病因^[20-22].相关研究发现,慢性肝炎肝硬化与SHCC关系密切.最初时患者主要为慢性病毒性肝炎起病,若未及时治疗,随着病情进展逐渐发展为肝硬化,而肝硬化再生结节的进展规律为从低级别不典型结节到高级别不典型结节,最终形成SHCC,在这个过程中肝血窦的逐渐毛细血管化,使肝组织血供发生明显改变,肝动脉供血逐渐增加,门静脉供血则逐渐减少^[23-26].因此目前临床上诊断微SHCC和SHCC主要通过实验室检查结合影像学检查,慢性肝炎及肝硬化病史是重要参考.相关医师的临床经验也会影响对SHCC的

表 7 肝脏小病灶术前评分系统诊断与病理结果的比较

金标准	术前评分系统			合计
	低风险	中风险	高风险	
病理				
恶性组	19	49	117	185
良性组	41	9	8	58
合计	60	58	125	243

表 8 病理分级与肝脏小病灶术前评分系统诊断的关系

	β 值	Wald值	P 值	OR值	95%CI
病理分级	-0.026	0.083	0.773	0.975	0.818-1.161



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.638 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 ROC分析肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性. ROC: 受试者工作特征.

诊断,造成一定的误诊、误治。

针对肝脏小病灶目前还没有统一的诊疗方案,致使目前临床上对于肝脏小病灶的处置方式缺乏规范性,既往报道显示经皮肝穿刺活检是临床诊断肝脏局灶性病变的金标准^[27],因而部分临床医生为了确定病理性质采用常规超声、增强CT/MRI等引导下行经皮肝穿刺活检。值得注意的是该操作存在较多的严重并发症如肿瘤针道转移、出血、气胸等,且大多数患者有肝硬化、门静脉高压、凝血功能障碍等合并症,盲目进行经皮肝穿刺活检可能导致针道大出血,严重时危及患者生命。此外,常规影像学例如常规超声、增强CT/MRI受肿瘤类型(弥漫性或结节)、大小、位置、操作者的经验等限制,可能导致穿刺活检结果呈现假阴性^[28]。另外,部分临床医师会采用PET CT/MRI来鉴别肝脏小病灶的良恶性,但利用正电子发射计算机断层扫描技术对肝脏恶性肿瘤进行检查,分辨率较低,成像清晰度较差,因而使其在

诊断肝脏恶性肿瘤敏感度相对较低,尤其在SHCC中表现明显,具有一定的局限性^[29,30],所以PET CT/MRI不建议作为SHCC的影像学诊断的常规检查。综上所述,为避免肝脏良性肿瘤患者进行不必要的手术或者其他如微波消融、介入手术、经皮肝穿刺活检等有创操作,也为防止部分肝脏恶性肿瘤患者因误诊而错失最佳治疗时机,本研究通过临床常见指标,初步建立肝脏小病灶术前评分系统,用以早期鉴别肝脏肿瘤的良恶性,探索其在SHCC预测的应用价值,以期对肝脏小病灶的干预和治疗提供更精确的指导。

研究结果显示,恶性肿瘤组的病毒性肝炎、肝硬化、AFP增高、影像学诊断恶性肿瘤的发生率明显高于良性肿瘤组($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤是肝脏小病灶恶性肿瘤发生的主要独立危险因素($P<0.05$)。此外,虽有相关报道显示,40岁-60岁的

男性患者确为肝脏恶性肿瘤的高危人群^[1,2], 本研究综合Logistic回归分析结果以及受样本量不足的影响, 认为年龄、性别并非肝脏小病灶恶性肿瘤发生的主要独立危险因素, 因此未纳入赋值标准。而病灶短期内增大这一指标尽管在两组中差异无统计学意义, 原因是大部分患者为初诊且病例数少, 根据临床经验仍判定其为SHCC发生的独立危险因素。根据筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 总评分10分, ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性为0.864, 敏感性为89.7%, 特异性为72.9%, 临界值为3.5分, 即大于等于4分即可高度怀疑为恶性肿瘤, 小于4分即考虑为良性肿瘤。

根据肝脏小病灶术前评分系统对肝脏小病灶患者进行评估, 总评分分值越高, 提示恶性肿瘤的可能性越大。ROC分析显示, 总评分 ≥ 4 分即可高度怀疑为恶性肿瘤, 但考虑到临床相关因素, 仅凭总评分 ≥ 4 分即诊断其为恶性肿瘤存在偏倚, 进行手术治疗或其他有创操作易导致误诊、误治, 因此根据两组患者的分值分布情况, 并结合ROC分析结果, 将患者SHCC的发病风险进行进一步细分, 共分为低风险、中风险、高风险三级。低风险组评分为0-3分, 共61例, 其中恶性肿瘤19例, 良性肿瘤42例, SHCC的发生率为31.7%; 中风险组评分为4-5分, 共58例, 其中恶性肿瘤49例, 良性肿瘤9例, SHCC的发生率为84.5%; 高风险组评分为6-10分, 共125例, 其中恶性肿瘤117例, 良性肿瘤8例, SHCC的发生率为93.6%。根据SHCC的发病风险等级进行对症处理, 低风险提示肝脏小病灶为恶性肿瘤的可能性较小, 建议定期观察, 不适随诊; 中风险提示肝脏小病灶为恶性肿瘤的可能性为中度, 可行手术治疗, 也可严密动态观察, 发现疾病出现进展及时处理; 高风险则提示肝脏小病灶为恶性肿瘤的可能性较大, 建议及时手术处理以改善预后。此外, SHCC的病理分级与肝脏小病灶术前评分系统的分值无明显相关性, 差异无统计学意义。SHCC的病理分级指肝脏肿瘤细胞相比于正常细胞的异型程度, 准确评估SHCC的病理分级对制定个体化治疗方案具有重要作用。相关研究证明^[31,32], 肿瘤的大小、位置、血供、生长速度等与SHCC的临床病理分析呈正相关, 本研究旨在通过肝脏小病灶患者的术前影像学检查、有无合并病毒性肝炎、有无合并肝硬化、术前血清AFP水平及病灶短期内有无增大五项指标进行早期鉴别肝脏小病灶的良恶性, 与影响SHCC病理分级的相关危险因素并不重合, 因此肝脏小病灶术前评分系统对SHCC的早期诊断有重要的价值, 但与SHCC的病理分级无明显相关性。

4 结论

目前临床上尚未有针对肝脏小病灶的诊疗规范, 本研究

首次提出根据临床常见指标初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 并证明该评分系统在临床上简单易行。肝脏小病灶术前评分系统对早期鉴别肝脏小病灶的良恶性有较好的诊断效能, 根据患者总评分进行SHCC的患病风险评估并根据风险等级采取对症处理, 有利于早期发现SHCC, 也避免了肝脏良性肿瘤患者进行不必要的有创操作, 对改善患者预后及保障患者生命安全具有重要意义。本研究不足是单中心回顾性分析, 样本量小且大部分患者为初诊, 收集的临床资料有限, 随访率较低, 因此还有待大样本、多中心、长期随访的前瞻性研究。

文章亮点

实验背景

小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)一般指肿瘤直径小于3 cm的早期肝癌, 目前临床上针对SHCC尚未出现标准化诊疗规范, 容易导致误诊、误治, 延误SHCC患者病情或对良性肝脏小病灶患者造成不必要的医源性损伤。

实验动机

如何早期诊断SHCC并给予适当的干预措施是目前临床医生面临的难题。评估肝脏小病灶患者患恶性肿瘤的风险并制定相应的诊疗计划对改善SHCC患者预后至关重要。

实验目标

通过临床常见指标初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 并探索其在SHCC预测中的临床价值。

实验方法

回顾性分析243例肝脏小病灶患者的临床资料, 采用多因素Logistic回归分析筛选出SHCC发生的主要独立危险因素, 并对根据筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 最后采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析评估其诊断SHCC的效能。

实验结果

合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤、病灶短期内增大是SHCC发生的主要独立危险因素。根据上述因素初步建立的肝脏小病灶术前评分系统的ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性为0.864, 再根据两组患者分值分布情况及ROC分析结果将患者发生SHCC的风险程度进行分级分析, 不同风险等级采取的处理不同。

实验结论

肝脏小病灶术前评分系统对早期鉴别肝脏小病灶的良恶性有较好的诊断效能, 根据患者总评分进行SHCC的患病风险评估并根据风险等级采取对症处理, 有利于早期发现SHCC, 也避免了肝脏良性肿瘤患者进行不必要的有创操作, 对改善患者预后及保障患者生命安全具有重要意义。

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 纳入的患者数量有限, 可能存在一定偏倚。因此, 还有待进行大样本、多中心、长期随访的前瞻性研究。

5 参考文献

- Zheng R, Zhang S, Zeng H, Wang S, Sun K, Chen R, Li L, Wei W, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Natl Cancer Cent* 2022; 2: 1-9 [DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002]
- 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1141-1159
- 齐峰, 戴朝六. 微SHCC和SHCC诊断和治疗方式的共识和分歧. 现代肿瘤医学 2020; 28: 1048-1052
- 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 王冠. 实体瘤疗效评价标准的研究进展. 中国肿瘤临床与康复 2015; 22: 1150-1152 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2015.09.40]
- 孙骥. AFP、CEA、PIVKA-II与外周血NLR联合检测对原发性肝癌的诊断价值. 中国医药科学 2022; 12: 145-148
- Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Detection of Small Hepatocellular Carcinoma Measuring Up to 2 cm: A Meta-Analysis. *Radiology* 2016; 278: 82-94 [PMID: 26098460 DOI: 10.1148/radiol.2015150177]
- Zheng SG, Xu HX, Liu LN. Management of hepatocellular carcinoma: The role of contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2014; 6: 7-14 [PMID: 24578787 DOI: 10.4329/wjr.v6.i1.7]
- Dumitrescu CI, Gheonea IA, Săndulescu L, Surlin V, Săftoiu A, Dumitrescu D. Contrast enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma diagnosis. *Med Ultrason* 2013; 15: 261-267 [PMID: 24286088 DOI: 10.11152/mu.2013.2066.154.cd2]
- Kim SS, Baek GO, Son JA, Ahn HR, Yoon MK, Cho HJ, Yoon JH, Nam SW, Cheong JY, Eun JW. Early detection of hepatocellular carcinoma via liquid biopsy: panel of small extracellular vesicle-derived long noncoding RNAs identified as markers. *Mol Oncol* 2021; 15: 2715-2731 [PMID: 34185961 DOI: 10.1002/1878-0261.13049]
- 苏泳诗, 于新发. SHCC临床治疗研究进展. 实用肿瘤杂志 2019; 34: 175-9 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.02.017]
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-380 [PMID: 28130846 DOI: 10.1002/hep.29086]
- Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana CRA, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, Sarin SK. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017; 11: 317-370 [PMID: 28620797 DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9]
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and

Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750 [PMID: 29624699 DOI: 10.1002/hep.29913]

- 周成香, 赵林, 苏红, 林海燕, 马佩文. 肝脏实性小结节超声造影表现特征及其诊断价值研究. 肝脏 2022; 27: 543-546 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.05.016]
- 杨影, 李明. MRI与螺旋CT在肝硬化结节和SHCC鉴别诊断中的应用价值. 临床医学研究与实践 2020; 5: 147-149 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202032055]
- 刘明, 李岩, 黄永杰. 原发性肝癌、肝硬化鉴别诊断中CT、MRI的临床应用效果探究. 影像研究与医学应用 2022; 6: 39-41
- Becker-Assmann J, Fard-Aghaie MH, Kantas A, Makridis G, Reese T, Wagner KC, Petersen J, Buggisch P, Stang A, von Hahn T, Oldhafer KJ. [Diagnostic and prognostic significance of α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma]. *Chirurg* 2020; 91: 769-777 [PMID: 32025744 DOI: 10.1007/s00104-020-01118-6]
- Chen L, Abou-Alfa GK, Zheng B, Liu JF, Bai J, Du LT, Qian YS, Fan R, Liu XL, Wu L, Hou JL, Wang HY; PreCar Team. Genome-scale profiling of circulating cell-free DNA signatures for early detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Cell Res* 2021; 31: 589-592 [PMID: 33589745 DOI: 10.1038/s41422-020-00457-7]
- 陈文亮, 徐细明. 肝癌早期诊断标志物的研究新进展. 中国医药导报 2023; 20: 40-44 [DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.01.08]
- Petrack JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, Ferlay J, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer* 2020; 147: 317-330 [PMID: 31597196 DOI: 10.1002/ijc.32723]
- O'Rourke C, Jayaraman S, El-Maraghi RH, Singal AG, Kiehl AZ. Chronic Liver Disease and Liver Cancer: What the Hepatologists, Oncologists, and Surgeons Want to Know from Radiologists. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2021; 29: 269-278 [PMID: 34243916 DOI: 10.1016/j.mric.2021.05.001]
- 陈曦阳光, 吴君. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌相关危险因素Meta分析. 肝脏 2019; 24: 398-404 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.04.019]
- Wang Y, Gao Y, Shi W, Zhai D, Rao Q, Jia X, Liu J, Jiao X, Du Z. Profiles of differential expression of circulating microRNAs in hepatitis B virus-positive small hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2015; 15: 171-180 [PMID: 25519019 DOI: 10.3233/cbm-140451]
- Guan TP, Fang CH, Yang J, Xiang N, Chen QS, Zhong SZ. A Comparison between Three-Dimensional Visualization Guided Hepatectomy and Ultrasonography Guided Radiofrequency Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 8931732 [PMID: 27294142 DOI: 10.1155/2016/8931732]
- 刘成芳, 王胜华, 郭靖熙. SHCC和肝硬化小结节应用彩超进行鉴别诊断的价值. 肝脏 2016; 21: 606-607 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2016.07.023]
- 肖潇, 杨均, 颜慕先, 付鑫, 李宁, 魏艳玲, 周世亮, 彭安国, 张寅, 陈东风, 胡铭. TACE治疗53例Child C级肝硬化并发SHCC患者疗效评价. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 204-207
- Francque SM, De Pauw FF, Van den Steen GH, Van Marck EA, Pelckmans PA, Michielsens PP. Biopsy of focal liver lesions: guidelines, comparison of techniques and cost-analysis. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66: 160-165 [PMID: 12891926]
- Şirli R, Sporea I, Popescu A, Dănilă M, Săndulescu DL, Săftoiu A, Moga T, Spărcăţ Z, Cijevschi C, Mihai C, Ioanţescu S, Nedelcu D, Iacob N, Miclăuş G, Brisc C, Badea R. Contrast-enhanced ultrasound for the assessment of focal nodular hyperplasia - results of a multicentre study. *Med Ultrason* 2021; 23: 140-146 [PMID: 33945596 DOI: 10.11152/mu-2912]
- 李学飞. 多模式PET/CT影像技术对不同证型肝恶性肿瘤临床诊断应用分析. 西部中医药 2018; 31: 128-130

- 30 鲁力. 18F-FDG PET/CT/MR异机融合显像联合MR增强扫描在肝癌中的应用价值. 影像技术 2021; 33: 23-26
- 31 陈辉, 黄文起, 郑吟诗. 原发性肝癌患者CT表现及其与临床病理

- 特征的关系. 河南医学研究 2023; 32: 1471-1474
- 32 刘雪成, 王娟, 吴树剑. 增强CT结合血清炎症指标对肝细胞癌病理分级的诊断价值. 齐齐哈尔医学院学报 2022; 43: 1750-1754

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效

杜海旭, 洪春霞, 喻彤

杜海旭, 洪春霞, 喻彤, 浙江大学医学院附属金华医院药学部 浙江省金华市 321000

杜海旭, 药师, 研究方向为西药.

作者贡献分布: 杜海旭负责文章立题和撰写; 洪春霞负责数据统计; 喻彤负责文献收集.

通讯作者: 杜海旭, 药师, 321000, 浙江省金华市婺城区新狮街道龙翔街268号, 浙江大学医学院附属金华医院药学部. fldfrf@163.com

收稿日期: 2023-07-08

修回日期: 2023-07-23

接受日期: 2023-08-03

在线出版日期: 2023-08-08

Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signaling pathway

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, China

Corresponding author: Hai-Xu Du, Pharmacy, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 268 Longxiang Street, Xinshi Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. fldfrf@163.com

Received: 2023-07-08

Revised: 2023-07-23

Accepted: 2023-08-03

Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer is one of the most prevalent malignant

tumours in China, and chemotherapy is the main treatment modality for patients with advanced colorectal cancer, which results in toxic side effects and reduces patients' quality of life. Since the occurrence of toxic side effects is related to patients' immunity and other factors, it is important to study whether the combined injection of carrilizumab with chemotherapy can positively affect patients' conditions by influencing the programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) signalling pathway.

AIM

To investigate the possible mechanism of carrilizumab for injection to improve immune function in advanced colorectal cancer, and to analyze its regulatory effect on the PD-1/ PD-L1 signaling pathway.

METHODS

A prospective randomised controlled study (RCT) was performed to include 127 patients with advanced colorectal cancer admitted to our hospital from January 2019 to October 2021, and they were divided into a control group ($n = 63$) and a study group ($n = 64$) using the computerised random number method. The control group was given oxaliplatin + capecitabine, and the study group was given oxaliplatin + capecitabine + carrilizumab for injection. The therapeutic effect, toxicity and side effects, survival status, PD-1/PD-L1 signaling pathway, tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 242 (CA242), thymidine kinase 1 (TK1), and carcinoembryonic antigen (CEA)], and nutritional status indicators [albumin (ALB), hemoglobin (HGB), prealbumin (PA), transferrin (TF), and patient-generated subjective global assessment (PG-SGA)] before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

After four cycles of treatment, the disease control rate of the study group was higher than that of the control group ($P <$

0.05); the mRNA and protein levels of PD-1 and PD-L1 in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); serum ALB, PA, and TF levels and PG-SGA scores in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); and serum CA125, CA242, TK1, and CEA in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of toxic and side effects or survival rate between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Camrelizumab for injection combined with oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer can improve the disease control rate, may reduce the impact of chemotherapy drugs on the nutritional status of the body by inhibiting the activation of PD-1/PD-L1 signal pathway, thus improving the immune function of the body, and has good safety.

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

Key Words: Colorectal cancer; Carrilizumab; Programmed cell death protein 1; Programmed death ligand 1; Immune function; Curative effect; Safety

Citation: Du HX, Hong CX, Yu T. Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signalling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(15): 647-654

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/647.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.647>

摘要

背景

结直肠癌是我国高发恶性肿瘤之一, 化疗时晚期结直肠癌患者的主要治疗方式, 对会带来毒副作用, 降低患者生活质量. 因患者毒副作用的发生与其免疫等因素相关, 联合注射用卡瑞利珠单抗治疗方案是否能通过影响程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路对患者病情产生积极影响的研究具有重要意义.

目的

探讨注射用卡瑞利珠单抗改善晚期结直肠癌免疫功能的可能机制, 并分析其对PD-1/PD-L1信号通路的调控作用.

方法

采用前瞻性随机对照组研究, 选取2019-01/2021-10本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用电脑随机数字法分为对照组($n = 63$)、研究组($n = 64$). 对照组予以奥沙利铂+卡培他滨, 研究组予以奥沙利

铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗治疗. 统计两组疗效、毒副作用、生存状况及治疗前后PD-1/PD-L1信号通路、肿瘤标志物[糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]、营养状态指标[白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TF)、主观全面评定量表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)].

结果

治疗4个周期后, 研究组疾病控制率高于对照组($P < 0.05$); 治疗4个周期后研究组PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白水平低于对照组($P < 0.05$); 治疗4个周期后研究组血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组($P < 0.05$); 治疗4个周期后研究组血清CA125、CA242、TK1、CEA低于对照组($P < 0.05$); 两组毒副作用发生率、生存率比较差异无统计学意义.

结论

注射用卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结直肠癌可提高疾病控制率, 可能通过抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 减小化疗药物对机体营养状态的影响, 进而改善机体免疫功能, 且具有一定安全性.

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

关键词: 结直肠癌; 卡瑞利珠单抗; 程序性细胞死亡蛋白1; 程序性死亡配体1; 免疫功能; 疗效; 安全性

核心提要: 本文探究奥沙利铂、卡培他滨联合卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌患者疾病进展的影响. 研究结果发现, 联合卡瑞利珠单抗可改善晚期结直肠癌患者营养状态, 提升身体体能, 其作用机制可能是通过介导程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路, 进而调节PD-1、PD-L1表达水平, 发挥改善免疫、抑制癌细胞增殖的作用.

文献来源: 杜海旭, 洪春霞, 喻彤. 卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效. *世界华人消化杂志* 2023; 31(15): 647-654

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/647.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.647>

0 引言

结直肠癌早期症状较为隐匿导致其确诊时已处于晚期(相当一部分病人确诊时已属进展期). 临床常采用化疗

进行治疗, 对于化疗约有50%患者存在原发性耐药, 且治疗难度较大^[1,2]。目前临床常采用的奥沙利铂联合卡培他滨联合治疗晚期结直肠癌, 虽一定程度上可杀伤肿瘤细胞、淋巴免疫细胞, 但也会损害机体免疫功能^[3,4]。因而寻找新型干预方案成为临床研究重点。卡瑞利珠单抗属于程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)单克隆抗体, 可靶向结合T细胞、B淋巴细胞, 阻断其与癌细胞之间的相互作用, 抑制PD-1介导的T细胞免疫抑制作用, 进而发挥抗肿瘤作用^[5]。PD-1/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路可调节机体免疫反应, 促进肿瘤细胞逃避免疫监视^[6]。目前卡瑞利珠单抗调节晚期结直肠癌患者免疫功能的作用机制尚未完全明确, 基于此, 本研究主要探讨注射用卡瑞利珠单抗对PD-1/PD-L1信号通路的调控作用, 分析其对营养状态指标、肿瘤标志物及生存状况的影响, 为临床治疗提供科学指导。

1 材料和方法

1.1 材料 采用前瞻性随机对照组研究, 选取2019-01/2021-10本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用电脑随机数字法分为对照组63例、研究组64例。对照组: 男44例、女19例, 年龄54-63(58.64±1.36)岁, 体质指数(身体质量指数)21-24(22.28±0.28) kg/m², 原发部位: 左半结直肠25例、右半结直肠38例; 病理分化程度: 低分化27例、中分化26例、高分化10例。研究组: 男46例、女18例, 年龄54-64(59.01±1.45)岁, 体质指数20-24(22.19±0.42) kg/m², 原发部位: 左半结直肠28例、右半结直肠36例; 病理分化程度: 低分化32例、中分化21例、高分化11例。两组临床资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准。

纳入标准: 符合结直肠癌诊断标准^[7], 初诊者且经病理检查确诊; TNM分期为Ⅳ期^[8]; 初诊者; 既往接受奥沙利铂联合卡培他滨化疗方案+西妥昔单抗; 存在MSI-H; Karnofsky功能状态评分≥70分; 预期生存时间≥6 mo; 邻近组织器官无受累; 体能状态量表(ECOG)体质状况评分为0-1分; 心电图无明显异常; 签署知情同意书。排除标准: 合并血液循环系统功能障碍者; 合并严重感染性疾病、自身免疫性疾病者; 既往接受抗PD-1/PD-L1单抗治疗; 既往遗传性或获得性出血病史者; 需长期服用皮质类激素治疗者; 伴有胃肠道出血、胸腔积液者。

1.2 方法 对照组予以奥沙利铂(哈药集团生物工程有限公司, 国药准字H20133094)+卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20133365)治疗: 第1 d静脉滴注奥沙利铂130 mg/m², 于2 h内滴注完毕; 第1-14 d口服卡培他滨1000 mg/m², 2次/d, 以3 wk为1个周期, 共治疗

4个周期^[9]。研究组予以奥沙利铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字S20190027)治疗。注射用卡瑞利珠单抗200 mg/次, 首次间隔4 wk后, 随后每2 wk给药1次, 以3 wk为1个周期, 共治疗4个周期, 奥沙利铂+卡培他滨治疗方案同对照组。治疗4个周期结束后, 两组均采用注射用卡瑞利珠单抗维持治疗, 直至疾病进展或出现不可耐受毒性。

1.3 主要观察指标

1.3.1 临床疗效^[10]: 治疗4个周期后评价疗效, 完全缓解(complete slow release, CR): 靶病灶消失、无新靶病灶出现, 维持时间≥4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 靶病灶最大径之和减少≥30%, 维持时间≥4 wk; 疾病稳定(disease stability, SD): 靶病灶最大径之和减少<30%或增加<20%; 疾病进展(disease progression, PD): 不符合上述标准; 疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR、SD比例之和。客观缓解率(objective remission rate, ORR)为CR、PR比例之和。以DCR作为疗效判定依据。

1.3.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测血清PD-1、PD-L1 mRNA表达水平: 采集治疗前、治疗4个周期后两组研究对象外肘静脉血5 mL, 采用淋巴细胞分离液分离单个核细胞, 参照Trizol试剂(美国Invitrogen公司)提取细胞总RNA, 按照反转录试剂盒(北京天根生化公司)将RNA反转录合成cDNA, 采用SYBR Green染料法进行定量(北京天根生化公司), 以GAPDH为内参, 使用StepOnePlus实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司)检测PD-1、PD-L1 mRNA表达水平。PD-1正向引物5'-ATCTCACCGCTCGTTTCCT-3', 反向引物5'-CACTGCAAACCT CGGTGATG-3'; PD-L1正向引物5'-GGTAATCCGTTTCCCTTGA-3', 反向引物5'-CCTAAT TTATGAGCCTATC-3'; GAPDH正向引物5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAA T-3', 反向引物5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3', 引物购自上海生工公司。

1.3.3 免疫组化法检测PD-1、PD-L1蛋白水平: 采用活检技术取癌组织标本并制备石蜡切片, 脱水后在柠檬酸盐溶液中20 min, 滴加3%过氧化氢溶液后反应25 min(37 °C), 滴加山羊血清反应15 min, 分别加入PD-1(稀释比1:150)、PD-L1一抗(稀释比1:200), 4 °C冰箱中孵育过夜, 加入二抗辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG, 37 °C下反应2 h, 滴加DAB显色液, 清洗后采用苏木素复染, 滴加二甲苯进行透明处理, 用中性树脂进行封片, 显微镜下观察阳性细胞(棕色圆圈状), 采用Image-Pro Plus6.0图像分析软件分析阳性部位, 采用光密度值作为蛋白表达水平, 所有抗体购自美国Abcam

公司。

1.4 次要观察指标

1.4.1 比较两组治疗前后营养状态指标: 分别于治疗前、治疗4个周期后采集两组研究对象空腹静脉血10 mL, 分为2份(5 mL/份), 3300 r/min转速离心10 min分离上清液, 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunoassay, ELISA)检测血清白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TF)水平, 美国Epitope Diagnostics公司提供检测试剂盒。主观全面评定量表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)包括自评内容(0-5分)、医疗测评(0-9分), 分值与营养状况呈负相关^[11]。

1.4.2 比较两组治疗前后肿瘤标志物水平: 采用化学发光免疫法检测两组治疗前、治疗4个周期后血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平(上海酶联生物)。

1.4.3 比较两组治疗后毒副反应: 比较两组治疗毒副反应^[12], 依据毒性分级标准评价毒副反应, 分为I、II、III、IV级, 级别与毒副反应严重程度呈正相关^[13]。

1.4.4 比较两组生存情况: 两组治疗结束后均接受为期1年门诊或电话随访, 统计两组生存情况。

统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析, 计量资料采用(mean±SD)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验; 采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析, 组间比较采用Log-rank检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效 治疗4个周期后, 研究组DCR高于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组PD-1/PD-L1信号通路(PD-1/PD-L1 mRNA及蛋白表达情况) 治疗前两组PD-1/PD-L1信号通路比较mRNA及蛋白表达情况差异无统计学意义; 治疗4个周期后研究组PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白均低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组营养状态 治疗4个周期后研究组血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组肿瘤标志物 治疗4个周期后研究组血清CA125、CA242、TK1、CEA均低于对照组($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组毒副反应 两组毒副反应发生率比较差异无统计学意义。见表5。

2.6 两组生存率 两组均接受为期1年门诊或电话随

访, 研究组和对照组分别失访4例、3例, 生存率分别为90.00%(54/60)、86.67%(52/60), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.323, P=0.570$)。见图1。

3 讨论

结直肠癌发生机制可能与机体免疫功能失调有关, 化疗可杀伤肿瘤细胞, 还可杀伤淋巴细胞, 以此降低机体免疫功能, 而免疫系统的状况与治疗获益、预后密切相关^[14,15]。

奥沙利铂可促使烷化结合物生成, 破坏DNA复制过程, 引起DNA损伤, 促进肿瘤细胞凋亡, 进而杀灭肿瘤细胞, 并可刺激T细胞产生, 增强肿瘤细胞免疫原性表达; 卡培他滨可干扰蛋白质合成, 抑制细胞分化, 增强T细胞, 但单药化疗存在较大局限性^[16,17]。卡瑞利珠单抗可进肿瘤组织微环境、抗肿瘤效应改善, 并可增强对PD-1/PD-L1抑制剂的免疫应答, 调节机体免疫功能^[18-20]。但关于其具体作用机制仍需进一步探究。本研究结果显示, 治疗4个周期后研究组DCR高于对照组, 提示在奥沙利铂+卡培他滨基础上联合注射用卡瑞利珠单抗, 可提高临床疗效。分析原因为奥沙利铂、卡培他滨可诱导免疫原性细胞凋亡, 卡瑞利珠单抗可通过调节免疫机制, 抑制肿瘤生长, 增强机体细胞免疫功能, 联合应用可发挥协同增效作用。PD-1、PD-L1在肿瘤细胞中呈高表达, 可降低机体免疫应答, 激活T细胞介导免疫应答, 阻断肿瘤细胞免疫逃逸, 抑制PD-1可提高化疗敏感性^[21,22]。PD-1、PD-L1可降低T淋巴细胞免疫杀伤功能, 降低机体免疫水平, 促进肿瘤生长和侵袭, 可能作为抗肿瘤免疫应答的潜在机制^[23,24]。本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白均低于对照组, 提示奥沙利铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗联合治疗可能通过抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 改善机体免疫功能。由此推测卡瑞利珠单抗可作用于PD-1/PD-L1信号通路, 启动肿瘤细胞免疫监视, 维持T细胞动态平衡、免疫微环境稳态, 恢复免疫细胞抗肿瘤作用, 减弱结直肠癌免疫逃逸, 抑制癌细胞增殖, 增强淋巴细胞免疫活性, 进而提高免疫功能。

晚期结直肠癌患者恶病质消耗、胃肠功能减退, 可引起营养不良, 而ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分属于营养状态指标, 且与免疫功能密切相关^[25,26]。本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组, 提示卡瑞利珠单抗对机体营养状态的影响较小。分析其可能为奥沙利铂+卡培他滨治疗后各指标较治疗前变化更为异常, 加用注射用卡瑞利珠单抗可调节肠道功能, 促进营养物质吸收, 减弱化疗药物对机体营养状态的不利作用。CA125、

表 1 两组疗效比较 $n(\%)$

组别	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
研究组($n = 64$)	1(1.56)	13(20.31)	21(32.81)	29(45.31)	35(54.69)	14(21.88)
对照组($n = 63$)	0(0.00)	10(15.87)	13(20.63)	40(63.49)	23(36.51)	10(15.87)
χ^2					4.229	0.746
P					0.040	0.388

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; DCR: 疾病控制率; ORR: 客观缓解率.

表 2 两组PD-1/PD-L1信号通路(PD-1/PD-L1 mRNA及蛋白表达情况)比较

时间	组别	PD-1		PD-L1	
		mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
治疗前	研究组($n = 64$)	0.85 ± 0.24	0.80 ± 0.20	0.96 ± 0.31	0.73 ± 0.27
	对照组($n = 63$)	0.88 ± 0.21	0.82 ± 0.22	0.94 ± 0.34	0.76 ± 0.25
	t	0.749	0.536	0.346	0.649
	P	0.455	0.593	0.730	0.517
治疗4个周期后	研究组($n = 64$)	0.78 ± 0.34	0.71 ± 0.25	0.88 ± 0.32	0.68 ± 0.24
	对照组($n = 63$)	0.96 ± 0.33	0.86 ± 0.23	1.05 ± 0.35	0.87 ± 0.29
	t	3.027	3.517	2.857	4.025
	P	0.003	0.001	0.005	0.000

PD-1/PD-L1: 程序性细胞死亡蛋白1/程序性死亡配体1.

表 3 两组营养状态

时间	组别	ALB(g/L)	TF(g/L)	PA(g/L)	PG-SGA(分)
治疗前	研究组($n = 64$)	35.52 ± 4.41	2.50 ± 0.41	270.02 ± 68.68	7.10 ± 0.56
	对照组($n = 63$)	34.70 ± 5.54	2.63 ± 0.33	269.79 ± 73.72	6.89 ± 0.73
	t	0.924	1.967	0.018	1.821
	P	0.357	0.051	0.986	0.071
治疗4个周期后	研究组($n = 64$)	33.89 ± 4.46	2.56 ± 0.38	250.51 ± 63.38	6.65 ± 0.51
	对照组($n = 63$)	29.31 ± 4.02	1.89 ± 0.31	182.26 ± 45.52	6.12 ± 0.58
	t	6.076	10.878	6.961	5.471
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

ALB: 白蛋白; TF: 转铁蛋白; PA: 前白蛋白; PG-SGA: 主观全面评定量表.

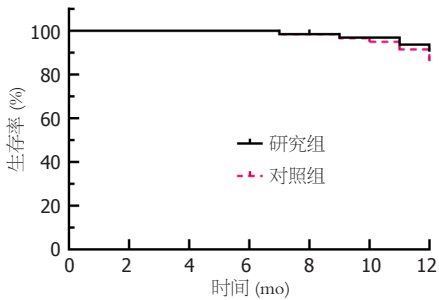
表 4 两组肿瘤标志物

时间	组别	CA125(U/mL)	CA242(IU/mL)	TK1(pmol/L)	CEA(ng/mL)
治疗前	研究组($n = 64$)	36.70 ± 4.48	78.78 ± 6.69	3.22 ± 0.48	230.28 ± 33.43
	对照组($n = 63$)	37.56 ± 3.95	76.95 ± 7.42	3.35 ± 0.41	228.98 ± 35.76
	t	1.147	1.460	1.640	0.212
	P	0.254	0.147	0.104	0.833
治疗4个周期后	研究组($n = 64$)	21.22 ± 3.56	42.42 ± 4.47	1.20 ± 0.23	112.25 ± 16.63
	对照组($n = 63$)	25.64 ± 3.78	48.51 ± 5.36	1.98 ± 0.30	167.74 ± 23.34
	t	6.785	6.958	16.459	15.449
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

CA125: 糖类抗原125; CA242: 糖类抗原242; TK1: 胸苷激酶; CEA: 癌胚抗原.

表 5 两组毒副反应

组别	神经毒性		手足综合征		胃肠道反应		骨髓抑制		反应性毛细血管增生症	
	I - II	III-IV	I - II	III-IV	I - II	III-IV	I - II	III-IV	I - II	III-IV
研究组(<i>n</i> = 64)	3(4.69)	1(1.56)	2(3.13)	0(0.00)	5(7.81)	6(9.38)	8(12.50)	7(10.94)	8(12.50)	5(7.81)
对照组(<i>n</i> = 63)	5(7.94)	4(6.35)	7(11.11)	3(4.76)	10(15.87)	9(14.29)	12(19.05)	9(14.28)	12(19.05)	8(12.70)
χ^2	0.568	1.923	3.075	3.121	1.980	0.735	1.026	0.323	1.026	0.825
<i>P</i>	0.451	0.165	0.079	0.077	0.159	0.391	0.311	0.570	0.311	0.364



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.647 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 两组生存情况.

CA242、TK1、CEA属于肿瘤标志物, 其在结直肠癌中呈高表达, 且与肿瘤转移风险呈正相关^[27-29]. 本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后血清CA125、CA242、TK1、CEA水平低于对照组, 提示卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂+卡培他滨协同抗肿瘤作用更显著, 可减少肿瘤负荷, 因而治疗后肿瘤标志物水平下降程度更为明显. 既往研究显示卡瑞利珠单抗治疗后可能发生不良反应, 但大部分具有可逆性^[30]. 本研究分析不同治疗方案安全性, 结果发现两组毒副反应发生率、生存率比较差异无统计学意义, 提示在奥沙利铂+卡培他滨基础上, 加用卡瑞利珠单抗治疗后, 生存率并未提高, 不良反应并未增加, 这可能与本研究纳入样本量较少有关.

4 结论

综上所述, 注射用卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结直肠癌近期临床疗效确切, 可能通过与抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 减小化疗药物对营.

文章亮点

实验背景

晚期结直肠癌是常见癌症, 化疗是一线治疗方案, 但会对患者免疫功能造成不良影响. 卡瑞利珠单抗是程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂中的一种, 其联合化疗的方案是目前新型治疗方案之一.

实验动机

关于联合卡瑞利珠单抗治疗是否能通过调节通路改善晚期结直肠癌患者的治疗效果及身体状态的研究报道较少. 本研究结果有助于为卡瑞利珠单抗治疗方案的选择提供数据支持.

实验目标

证实卡瑞利珠单抗可通过调控PD-1/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)通路影响机体免疫功能, 进而对患者病情及身体状态产生积极影响, 以期为卡瑞利珠单抗的临床应用提出理论依据.

实验方法

本研究区以本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 通过观察并记录治疗前、治疗后患者病灶改善情况、毒副反应、全面评定量表评分, 并采用实时荧光定量PCR测定PD-1、PD-L1 mRNA表达水平, 采用免疫组化法检测PD-1、PD-L1蛋白水平, 采用酶联免疫法检测血清白蛋白、血红蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平, 采用化学发光免疫法检测糖类抗原125、糖类抗原242、胸苷激酶、癌胚抗原水平, 同时门诊或电话随访1年, 证实化疗联合卡瑞利珠单抗的应用效果.

实验结果

经卡瑞利珠单抗联合化疗治疗后, 患者肿瘤标志物水平得以降低, 营养水平得以提升, 生理状态得以改善. 明确卡瑞利珠单抗联合化疗方案的良好治疗效果.

实验结论

本研究证实了联合卡瑞利珠单抗治疗可提升疾病控制率, 阐明了卡瑞利珠单抗可通过影响PD-1/PD-L1通路发挥改善机体免疫及影响状态的作用.

展望前景

未来还需开展大样本量研究, 并进行长期乃至终生随访机制明确联合治疗的远期疗效, 观察该方案是否能显著延长患者生活期限、改善生活质量. 此外, 今后可继续

开展动物实验深入探究免疫功能与毒副反应及癌细胞增殖的具体调控机制。

5 参考文献

- Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev* 2021; 35: 787-820 [PMID: 34074695 DOI: 10.1101/gad.348226.120]
- Lin JF, Hu PS, Wang YY, Tan YT, Yu K, Liao K, Wu QN, Li T, Meng Q, Lin JZ, Liu ZX, Pu HY, Ju HQ, Xu RH, Qiu MZ. Phosphorylated NFS1 weakens oxaliplatin-based chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 54 [PMID: 35221331 DOI: 10.1038/s41392-022-00889-0]
- Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, Ding R, Yang R, Tan J, Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Dong C, Li Y. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol* 2022; 13: 795972 [PMID: 35371084 DOI: 10.3389/fimmu.2022.795972]
- Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, Cho H, Kang WK, Komatsu Y, Tsuda M, Yamaguchi K, Hara H, Fumita S, Azuma M, Chen LT, Kang YK. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol* 2019; 30: 250-258 [PMID: 30566590 DOI: 10.1093/annonc/mdy540]
- Lin Z, Cai M, Zhang P, Li G, Liu T, Li X, Cai K, Nie X, Wang J, Liu J, Liu H, Zhang W, Gao J, Wu C, Wang L, Fan J, Zhang L, Wang Z, Hou Z, Ma C, Yang K, Wu G, Tao K, Zhang T. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 34725214 DOI: 10.1136/jitc-2021-003554]
- Payandeh Z, Khalili S, Somi MH, Mard-Soltani M, Baghbanzadeh A, Hajiasgharzadeh K, Samadi N, Baradaran B. PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 5461-5475 [PMID: 31960962 DOI: 10.1002/jcp.29494]
- 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局; 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
- Shida D, Kanemitsu Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Introducing the eighth edition of the tumor-node-metastasis classification as relevant to colorectal cancer, anal cancer and appendiceal cancer: a comparison study with the seventh edition of the tumor-node-metastasis and the Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 321-328 [PMID: 30608547 DOI: 10.1093/jjco/hyy198]
- 冯禄, 张艳辉, 郭凯红. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的近远期疗效及对血清癌胚抗原、糖类抗原19-9表达水平的影响. 癌症进展 2021; 19: 395-398 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.04.19]
- 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准. 中国肿瘤生物治疗杂志 2011; 18: 351-354 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.02]
- Zhang Z, Wan Z, Zhu Y, Zhang L, Zhang L, Wan H. Prevalence of malnutrition comparing NRS2002, MUST, and PG-SGA with the GLIM criteria in adults with cancer: A multi-center study. *Nutrition* 2021; 83: 111072 [PMID: 33360034 DOI: 10.1016/j.nut.2020.111072]
- Kawasumi K, Kawano Y, Kujirai A, Mano Y, Matsui R, Maeda-Minami A, Yamamoto Y, Negishi K, Shimada S, Yamaguchi M, Nagata M, Aoyama T. Risk Factors Associated With Unplanned Acute Care in Outpatient Chemotherapy With Oral Anticancer Drugs as Monotherapy or Combination Therapy With Injectable Anticancer Drugs. *Anticancer Res* 2021; 41: 5827-5834 [PMID: 34732458 DOI: 10.21873/anticancer.15401]
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176-181 [PMID: 12903007 DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6]
- Lin A, Zhang J, Luo P. Crosstalk Between the MSI Status and Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *Front Immunol* 2020; 11: 2039 [PMID: 32903444 DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039]
- Sahin IH, Akce M, Alese O, Shaib W, Lesinski GB, El-Rayes B, Wu C. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *Br J Cancer* 2019; 121: 809-818 [PMID: 31607751 DOI: 10.1038/s41416-019-0599-y]
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmieg W, Pohl M, Stoecklacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsman M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Lohr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948-1957 [PMID: 30982686 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1]
- Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, Ruddock S, Falk S, Wadsley J, Roy R, Tillett T, Nicoll J, Cummins S, Mano J, Grumett S, Stokes Z, Kamposioras KV, Chatterjee A, Garcia A, Waddell T, Gupta K, Maisey N, Khan M, Dent J, Lord S, Crossley A, Katona E, Marshall H, Grabsch HJ, Velikova G, Ow PL, Handforth C, Howard H, Seymour MT; GO2 Trial Investigators. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 869-877 [PMID: 33983395 DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0848]
- Chen X, Wu X, Wu H, Gu Y, Shao Y, Shao Q, Zhu F, Li X, Qian X, Hu J, Zhao F, Mao W, Sun J, Wang J, Han G, Li C, Xia Y, Seesaha PK, Zhu D, Li H, Zhang J, Wang G, Wang X, Li X, Shu Y. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33172881 DOI: 10.1136/jitc-2020-001240]
- Liu J, Wang Y, Tian Z, Lin Y, Li H, Zhu Z, Liu Q, Su S, Zeng Y, Jia W, Yang Y, Xu S, Yao H, Jiang W, Song E. Multicenter phase II trial of Camrelizumab combined with Apatinib and Eribulin in heavily pretreated patients with advanced triple-negative breast cancer. *Nat Commun* 2022; 13: 3011 [PMID: 35641481 DOI: 10.1038/s41467-022-30569-0]
- Liu J, Liu Q, Li Y, Li Q, Su F, Yao H, Su S, Wang Q, Jin L, Wang Y, Lau WY, Jiang Z, Song E. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 32448804 DOI: 10.1136/jitc-2020-000696]
- Yaghoubi N, Soltani A, Ghazvini K, Hassani SM, Hashemy SI.

- PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 312-318 [PMID: 30522017 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.105]
- 22 Liu C, Liu R, Wang B, Lian J, Yao Y, Sun H, Zhang C, Fang L, Guan X, Shi J, Han S, Zhan F, Luo S, Yao Y, Zheng T, Zhang Y. Blocking IL-17A enhances tumor response to anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite stable colorectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33462141 DOI: 10.1136/jitc-2020-001895]
 - 23 Hsieh RC, Krishnan S, Wu RC, Boda AR, Liu A, Winkler M, Hsu WH, Lin SH, Hung MC, Chan LC, Bhanu KR, Srinivasamani A, De Azevedo RA, Chou YC, DePinho RA, Gubin M, Vilar E, Chen CH, Slay R, Jayaprakash P, Hegde SM, Hartley G, Lea ST, Prasad R, Morrow B, Couillault CA, Steiner M, Wang CC, Venkatesulu BP, Taniguchi C, Kim YSB, Chen J, Rudqvist NP, Curran MA. ATR-mediated CD47 and PD-L1 up-regulation restricts radiotherapy-induced immune priming and abscopal responses in colorectal cancer. *Sci Immunol* 2022; 7: eabl9330 [PMID: 35687697 DOI: 10.1126/sciimmunol.abl9330.]
 - 24 Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 396 [PMID: 31139574 DOI: 10.3389/fonc.2019.00396]
 - 25 Xu M, Liu Y, Xue T, Ye Q, Xiang J, Liu L, Yan B. Prognostic Implication of Preoperative Serum Albumin to Carcinoembryonic Antigen Ratio in Colorectal Cancer Patients. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 15330338221078645 [PMID: 35253553 DOI: 10.1177/15330338221078645]
 - 26 Seufferlein T, Ettrich TJ, Menzler S, Messmann H, Kleber G, Zipprich A, Frank-Gleich S, Algül H, Metter K, Odemar F, Heuer T, Hügler U, Behrens R, Berger AW, Scholl C, Schneider KL, Perkhof L, Rohlmann F, Muche R, Stingl JC. Green Tea Extract to Prevent Colorectal Adenomas, Results of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 884-894 [PMID: 35213393 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001706]
 - 27 Björkman K, Mustonen H, Kaprio T, Kekki H, Pettersson K, Haglund C, Böckelman C. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242. *Tumour Biol* 2021; 43: 57-70 [PMID: 33935125 DOI: 10.3233/TUB-200069]
 - 28 Luo H, Shen K, Li B, Li R, Wang Z, Xie Z. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2020; 20: 742-750 [PMID: 32566000 DOI: 10.3892/ol.2020.11633]
 - 29 Wang A, Shang Y, Ni J, Wang W, Wang C, Li G, Chen SZ. Thymidine Kinase 1 Mediates the Synergistic Antitumor Activity of Ubenimex and Celecoxib via Regulation of Cell Cycle in Colorectal Cancer. *J Pharmacol Exp Ther* 2022; 382: 188-198 [PMID: 35868865 DOI: 10.1124/jpet.122.001118]
 - 30 Ren S, Chen J, Xu X, Jiang T, Cheng Y, Chen G, Pan Y, Fang Y, Wang Q, Huang Y, Yao W, Wang R, Li X, Zhang W, Zhang Y, Hu S, Guo R, Shi J, Wang Z, Cao P, Wang D, Fang J, Luo H, Geng Y, Xing C, Lv D, Zhang Y, Yu J, Cang S, Yang Z, Shi W, Zou J, Zhou C; CameL-sq Study Group. Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 544-557 [PMID: 34923163 DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018]

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。

肝吻合状血管瘤1例

叶泰伟, 黄东胜

叶泰伟, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

黄东胜, 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰微创外科
浙江省杭州市 310059

叶泰伟, 在读硕士研究生, 主要研究方向为肝胆胰疾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本论文写作、修改均由叶泰伟完成; 论文审校由黄东胜完成.

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

收稿日期: 2023-07-05

修回日期: 2023-07-19

接受日期: 2023-08-03

在线出版日期: 2023-08-08

Hepatic anastomosing hemangioma: A case report

Tai-Wei Ye, Dong-Sheng Huang

Tai-Wei Ye, The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Dong-Sheng Huang, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Dong-Sheng Huang, Professor, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, No. 158 Shangtang Road, Gongshu District, Hangzhou 310059, Zhejiang Province, China. dshuang@hmc.edu.cn

Received: 2023-07-05

Revised: 2023-07-19

Accepted: 2023-08-03

Published online: 2023-08-08

Abstract BACKGROUND

Anastomosing hemangioma (AH) is a rare benign vascular

tumor, which is often discovered in the genitourinary system and paravertebral region and rarely occurs in the liver. AH lacks specific clinical manifestations and is prone to overtreatment.

CASE SUMMARY

A 29-year-old male patient sought medical attention due to the discovery of a liver tumor for 2 years and tumor enlargement for 7 mo. The preoperative diagnosis suggested the possibility of focal nodular hyperplasia. However, due to the rapid increase in the volume of the liver tumor, the possibility of malignancy cannot be ruled out. After surgical treatment, the diagnosis was confirmed as liver AH, and there was no recurrence during long-term follow-up after surgery.

CONCLUSION

Hepatic AH, as a benign tumor of blood vessels, lacks specific clinical manifestations. It can manifest as a stable tumor in the liver with a rapid increase in the volume in a short period of time, similar to a malignancy. Therefore, for cases with short-term progressive enlargement of intrahepatic masses, clinicians should broaden the scope of diagnosis and treatment, reduce misdiagnosis rates, and avoid overtreatment.

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

Key Words: Liver; Anastomosing hemangioma; Benign vascular tumor

Citation: Ye TW, Huang DS. Hepatic anastomosing hemangioma: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(15): 655-658

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/655.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.655>

摘要 背景

吻合状血管瘤(anastomosing hemangioma, AH)是一种

罕见的血管良性肿瘤, 常累积泌尿生殖系统和椎管旁区域, 极少发生在肝脏, 缺乏特异性临床表现, 易过度治疗。

病例简介

本例患者因“发现肝脏肿物2年, 增大7月”就诊, 术前诊断考虑局灶结节状增生, 因短期内肝肿物体积增大, 不排除恶变可能, 在手术治疗后, 确诊为肝吻合状血管瘤, 术后长期随访未复发。

结论

肝吻合状血管瘤作为血管良性肿瘤, 临床表现缺乏特异性, 可表现为肝内稳定肿物短期内增大, 类似恶变倾向。因此对于肝内肿物短期内进行性增大的病例, 可拓宽诊疗思路, 减少误诊率, 避免过度治疗。

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

关键词: 肝脏; 吻合状血管瘤; 血管良性肿瘤

核心提要: 本文报道杭州医学院附属人民医院肝胆胰外科收治的1例肝吻合状血管瘤患者的诊治过程, 以期对肝吻合状血管瘤的临床诊治提供经验及参考。

文献来源: 叶泰伟, 黄东胜. 肝吻合状血管瘤1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 655-658

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/655.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i15.655>

0 引言

吻合状血管瘤(anastomosing hemangioma, AH)是一种血管良性肿瘤, 一般发生在肝外组织, 极少以肝脏作为原发部位^[1]。与传统意义上肝血管瘤不同的是, 其在影像学上表现缺乏特异性; 临床可表现为肝内稳定肿块, 短期内进行性增大, 难以与肝恶性肿瘤相鉴别, 误诊率高^[2-4]。另外有研究报道吻合状血管瘤可能存在种植转移能力^[1], 因此对于吻合状血管瘤的治疗尚存在许多争议。本文报道1例肝吻合状血管瘤的临床诊疗流程, 提供本中心对肝吻合状血管瘤的诊疗经验。

1 病例简介

1.1 主诉 患者男, 29岁, 因“发现肝脏肿物2年, 增大7月”入院。

1.2 现病史 患者2年前体检检查超声发现肝脏肿物, 肝实质内见中等偏高回声团, 切面大小约19 mm×18 mm, 边界清, 内回声欠均匀。完善增强CT提示: 肝Ⅷ段占位, 考虑FNH可能大, 建议完善MRI检查, 遂至浙一医院检查MRI, 影像结果显示同CT检查。当时患者一般状况良好,

无明显不适, 未予重视及进一步处理。2年间定期复查, 发现肝脏肿物有增大趋势, 自觉无明显不适。2018-10-12我院复查超声结果示: 右肝前后叶交界处实质内见偏低回声团, 切面大小约46 mm×36 mm, 内回声欠均匀。现患者为求进一步治疗, 以“肝脏肿物”收入我科。患者自病来, 神志清, 精神尚可, 体力、食欲、睡眠正常, 大小便无殊。

1.3 既往史 药物过敏: 青霉素。

1.4 个人史和家族史 2017年行肛瘘激光术。吸烟15年, 20支/日。无特殊家族史。

1.5 查体 T37.0℃, P112次/分, R18次/分, BP148/89 mmHg。神志清, 精神尚可, 皮肤巩膜无黄染, 心肺听诊未闻及病理性杂音, 腹平软, 无压痛及反跳痛, 腹部未及包块, 肠鸣音3次/分, 移动性浊音(-), 双下肢无水肿。

1.6 实验室检查 三大常规、凝血功能未见明显异常; 生化: 白蛋白: 47.7 g/L, 谷丙转氨酶: 44 U/L, 谷草转氨酶: 26 U/L, 总胆红素: 12.1 μmol/L; 肿瘤标志物: AFP: 3.6 μg/L, CA19-9: 7.1 U/mL, CEA: 1.2 μg/L。

1.7 影像学检查 超声显示“肝区脂肪沉积, 右肝偏低回声团”。增强MR: 肝右叶见团块异常信号影, 大小约33 mm×44 mm×40 mm; DWI序列弥散受限(图1A), TI序列低信号(图1B), T2序列高信号(图1C); 增强检查时动脉期强化明显, 随后信号下降, 中央瘢痕延迟强化(图1D-F); 考虑局灶结节状增生(focal nodular hyperplasia, FNH)。

2 最终诊断

(1)肝良性肿瘤; (2)肛瘘术后。

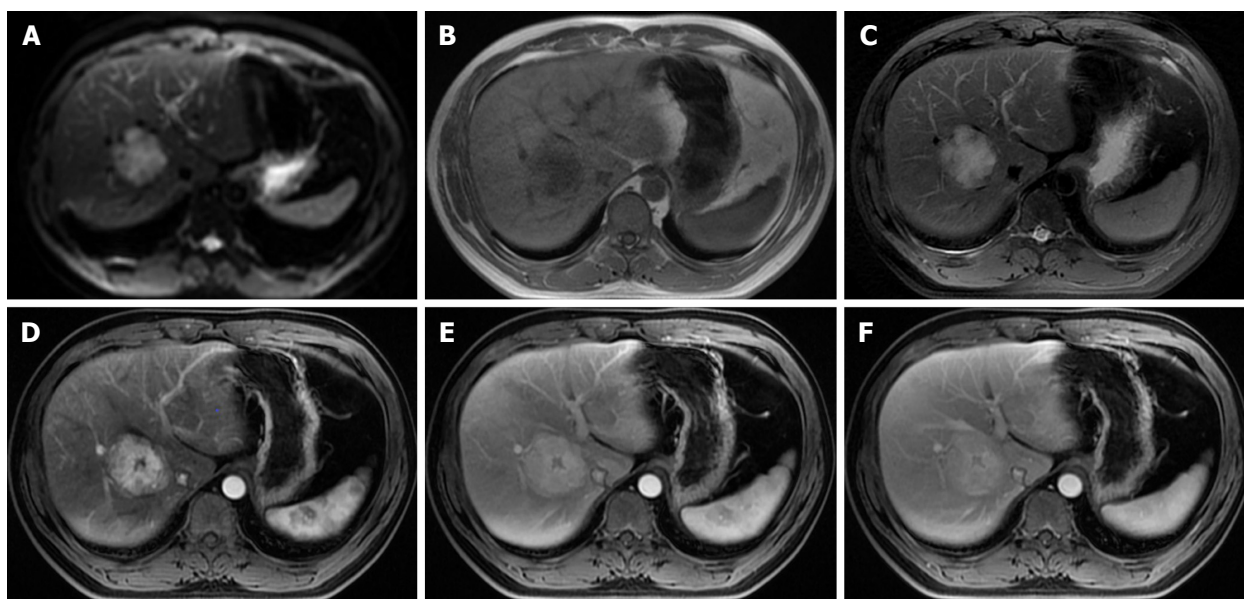
3 治疗

结合术前检查资料, 肝内占位性病变首先考虑FNH, 肿瘤性病变不排除。肝内占位位于尾状叶, 术前肝功能Child-Pugh A级, 符合肝脏手术要求。在综合考量后, 我们拟定肝脏肿块局部切除, 再根据术中冰冻病理结果合理的扩大手术切除范围或结束手术。

患者肝占位性质待定, 入院完善相关检查后未见明显, 拟行腹腔镜下肝局部肿块切除+术中冰冻病理。于2019-05-22在全麻下行腹腔镜下尾状叶肿瘤切除术, 术中冰冻病理: 肝尾状叶肿块, 首先考虑FNH。术后辅以补液、抗感染、护胃等对症处理后恢复良好出院。

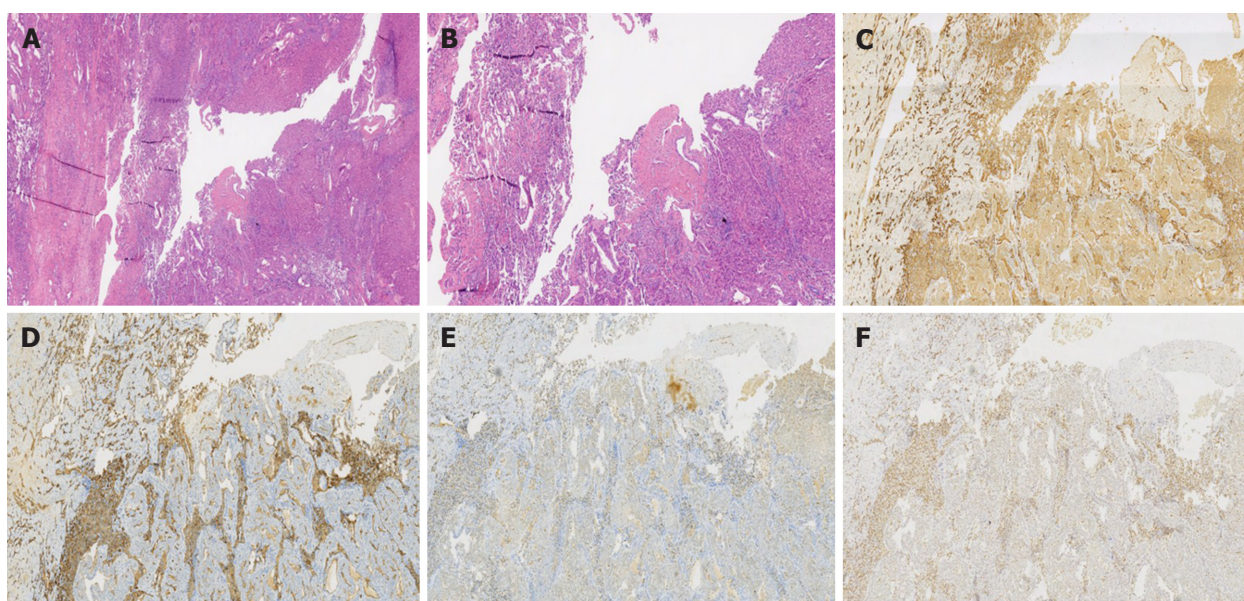
术后病理显示“肝尾状叶肿块”大小38 mm×32 mm×30 mm, 似有包膜, 周边未见正常肝组织, 中央见灰白色放射状疤痕; “肝尾状叶肿块”血管源性肿瘤, 镜下形态符合吻合状血管瘤(图2A和B)。免疫组化染色结果(图2C-F): A3-2: GS(-)、Arginase-1(-)、CD34(+), SMA(-)、Glypican-3(-)、CD31(+), ERG(+), Fli-1(+), FVIII(-)。

术后肠蠕动恢复后行流质饮食, 进食流质无腹胀后,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.655 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 肝吻合状血管瘤MR影像资料. A: 磁共振DWI序列; B: 磁共振T1序列; C: 磁共振T2序列; D: 磁共振动脉期; E: 磁共振门脉期; F: 磁共振延迟期.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.655 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 肝吻合状血管瘤病理特征. A: 大体镜下观(2×); B: 大体镜下观(4×); C: 免疫组化CD34(4×); D: 免疫组化CD31(4×); E: 免疫组化ERG(4×); F: 免疫组化Fli-1(4×).

早期恢复半流质饮食; 随后逐渐过渡到正常饮食; 鼓励患者早期下床活动; 术后动态观察血常规、肝功能指标未见明显异常, 术后7 d复查腹部CT见腹腔内无明显积液, 拔除腹腔引流管, 于术后第8天出院.

4 结果和随访

患者于2019-05-30出院, 出院后我院门诊定期随诊, 随访截止2023-05-31, 术后4年无复发.

5 讨论

吻合状血管瘤是一种罕见的血管良性肿瘤, 主要发生在泌尿生殖系统和椎管旁区域的软组织, 也可以发生在胃肠道、乳腺、肾上腺、卵巢等部位, 极少发生在肝脏^[1,2]. 目前发生于肝脏的吻合状血管瘤病例屈指可数, 但现有的病例资料中已初步描述了肝脏吻合状血管瘤一般性状、生物特性和发病机制.

吻合状血管瘤极少发生在肝脏, 因其形态类似血管

肉瘤, 常对诊治造成困难. 发生在肝脏的AH具有以下特征: (1)缺乏特异性临床表现; (2)无显著年龄差异; (3)单发肿块多见^[3-5]. 现有报道统计AH平均大小在2.2 cm上下浮动, 而发生在肝脏的AH平均肿瘤大小为2 cm-5.1 cm, 偶有表现为巨大肿块(>10 cm)^[1,6]. 大体病理下呈现出边界清晰、无包膜的灰色或红棕色病变, 肉质状切面, 内部质地疏松伴或不伴海绵状结构^[7]. 镜下可见AH由不规则大小的毛细血管紧密堆积而成, 同时相互之间出现众多的吻合结构^[6]. 血管间隙由单层内皮细胞排列, 这些内皮常表现为“鞋钉样”形态^[7,8]. 理论上AH的生长部位无选择性, 任何肝段均可发生, 但更倾向于生长在肝裸区^[7]. 本例报道发生在肝尾状叶单发的AH.

肝AH诊断依赖病理, AH在影像学检查(超声、CT、MRI)中与其他血管肿瘤鉴别困难, 影像学检查目的在于辅助诊断并减少非必要手术. 超声表现为边界清晰的混合回声病变, 在彩色多普勒下可能出现强烈的内部血管性^[6]. AH在增强CT下, 动脉期呈现出边缘不连续性、结节性增强或出现弥漫性内部增强; 若AH存在血管血栓区域时, 表现为边缘出现不均匀增强, 内部出现非增强的低密度区^[9,10]. 行MRI检查时, AH在T1WI序列上低信号, 在T2WI序列上稍高信号, DWI序列表现为弥散受限^[6]. 尽管AH在以上检查中存在不同特点, 但缺乏特异性.

AH细胞具有轻度不典型性, 但有丝分裂活性弱、增殖率低、无破坏性侵袭性生长^[11]. 因此, 在2020年WHO软组织肿瘤分类中将AH划分为良性肿瘤^[12]. 在免疫组化上, AH显示内皮标记物的扩散染色, 常表现为CD31、CD34、FVIII、Fli-1、ERG阳性, 有助于与其他肿瘤相鉴别^[8,11,13]. 在Johnstone、Bean等^[14,15]的研究中指出, AH是一种克隆性血管肿瘤, 可能与GNAQ、GNA 11和GNA 14的复发激活突变有关. 通过GNA基因编码的鸟嘌呤结合蛋白G(q)的 α -亚基与细胞膜受体相互作用, 激活PI3K/AKT和MAPK通路, 从而促进蛋白质合成和细胞增殖^[15].

6 结论

综上, 肝AH作为罕见的血管良性肿瘤, 在治疗的选择上, 我们认为, 对于稳定且体积较小的AH, 结合辅助检查及穿刺活检后可考虑保守治疗; 而对于体积大且短期内迅速增大的病例, 建议直接手术切除. 肝AH的病例报道少, 因此需要强化对此类疾病的认知, 避免过度治疗.

7 参考文献

1 杨龙, 闫骏, 刘晓龙, 李阳, 张雅敏. 罕见肝巨大吻合状血管瘤一

例. 中华肝胆外科杂志 2021; 27: 543-544 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20201128-00607]

- 2 荆涛, 王宝森, 韩镇远. 肾周脂肪内吻合状血管瘤一例报告. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版) 2020; 14: 386-388 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2020.05.016]
- 3 Merritt B, Behr S, Umetsu SE, Roberts J, Kolli KP. Anastomosing hemangioma of liver. *J Radiol Case Rep* 2019; 13: 32-39 [PMID: 31558961 DOI: 10.3941/jrcr.v13i6.3644]
- 4 Lunn B, Yasir S, Lam-Himlin D, Menias CO, Torbenson MS, Venkatesh SK. Anastomosing hemangioma of the liver: a case series. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 2781-2787 [PMID: 31069477 DOI: 10.1007/s00261-019-02043-x]
- 5 Lin J, Bigge J, Ulbright TM, Montgomery E. Anastomosing hemangioma of the liver and gastrointestinal tract: an unusual variant histologically mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1761-1765 [PMID: 23887160 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182967e6c]
- 6 Shanbhogue K, Khandelwal A, Hajdu C, Cao W, Surabhi VR, Prasad SR. Anastomosing hemangioma: a current update on clinical, pathological and imaging features. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47: 2335-2346 [PMID: 35678844 DOI: 10.1007/s00261-022-03559-5]
- 7 Lappa E, Drakos E. Anastomosing Hemangioma: Short Review of a Benign Mimicker of Angiosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 240-244 [PMID: 30958692 DOI: 10.5858/arpa.2018-0264-RS]
- 8 Kryvenko ON, Gupta NS, Meier FA, Lee MW, Epstein JI. Anastomosing hemangioma of the genitourinary system: eight cases in the kidney and ovary with immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 450-457 [PMID: 21846922 DOI: 10.1309/ajcpjp34qcqytmt]
- 9 O'Neill AC, Craig JW, Silverman SG, Alencar RO. Anastomosing hemangiomas: locations of occurrence, imaging features, and diagnosis with percutaneous biopsy. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1325-1332 [PMID: 26960722 DOI: 10.1007/s00261-016-0690-2]
- 10 Tahir M, Folwell A. Anastomosing haemangioma of kidney: a rare subtype of vascular tumour of the kidney mimicking angiosarcoma. *ANZ J Surg* 2016; 86: 838-839 [PMID: 25041271 DOI: 10.1111/ans.12779]
- 11 John I, Folpe AL. Anastomosing Hemangiomas Arising in Unusual Locations: A Clinicopathologic Study of 17 Soft Tissue Cases Showing a Predilection for the Paraspinal Region. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1084-1089 [PMID: 26945338 DOI: 10.1097/pas.0000000000000627]
- 12 Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021; 113: 70-84 [PMID: 33179614 DOI: 10.32074/1591-951x-213]
- 13 Kryvenko ON, Haley SL, Smith SC, Shen SS, Paluru S, Gupta NS, Jorda M, Epstein JI, Amin MB, Truong LD. Haemangiomas in kidneys with end-stage renal disease: a novel clinicopathological association. *Histopathology* 2014; 65: 309-318 [PMID: 24548339 DOI: 10.1111/his.12394]
- 14 Johnstone KJ, Strutton GM, Perry-Keene JL, Hazratwala K, Delahunt B. Multifocal anastomosing haemangioma of the kidney with intravascular growth and sinus fat invasion: a rare benign mimic of angiosarcoma. *Pathology* 2020; 52: 394-396 [PMID: 32111399 DOI: 10.1016/j.pathol.2020.01.681]
- 15 Bean GR, Joseph NM, Gill RM, Folpe AL, Horvai AE, Umetsu SE. Recurrent GNAQ mutations in anastomosing hemangiomas. *Mod Pathol* 2017; 30: 722-727 [PMID: 28084343 DOI: 10.1038/modpathol.2016.234]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、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

