

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2024 年 2 月 28 日 第 32 卷 第 2 期 (Volume 32 Number 2)**



**2 / 2024**

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、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 97 中重型颅脑损伤患者继发应激性溃疡机制和防治策略研究进展  
成杰, 蔡丽颖, 唐启群
- 102 内镜治疗肝硬化患者上消化道早癌的风险及处理策略  
谭玉勇, 卿毓敏, 龚建, 刘德良
- 109 基于铁死亡探讨防治溃疡性结肠炎的机制  
张尔馨, 郝微微, 王珠环, 时艺榕
- 116 早发性与晚发性结直肠癌临床特征比较及预后的分析  
龙贤, 王悦, 简梓晴, 何琼

### 临床研究

- 123 CD155、TIGIT在胃肠神经内分泌肿瘤中的表达及与临床病理特征的关系  
谢伟, 余松, 侯能易, 严力, 曹钦兴, 旦真甲, 袁兴梅, 陆河江, 刘杰, 庞明辉
- 134 Gal-1蛋白与胃癌临床病理特征以及预后的关系  
潘铮昶, 武美玲, 张威

### 基础研究

- 141 CDH1基因对小鼠胃类器官生长和E-cadherin表达的作用机制  
邵伟, 余友杰, 夏海娜, 郑优优, 孙展杭, 严皓哲
- 148 安胃汤抑制CAG大鼠PD-1/PD-L1信号轴免疫逃逸机制研究  
陈丽, 宋泓燕, 谭程匀, 蒋姘影, 甘秀凤, 卜磊, 韦维, 林寿宁

### 荟萃分析

- 158 Meta分析评价钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张的疗效  
吕永才, 姚燕华, 雷静静

### 病例报告

- 166 PTCD引导下体外震波碎石联合ERCP治疗改道术后困难胆管结石2例  
方梦蝶, 王月, 陈佳琦, 张筱凤

## 消 息

- 108 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯  
115 《世界华人消化杂志》正文要求  
133 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
170 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

本刊编委祁兴顺, 医学博士, 副主任医师, 北部战区总医院消化内科. 第四军医大学获得医学博士学位, 并在沈阳军区总医院完成博士后研究, 现为北部战区总医院消化内科主任. 主要研究方向为肝硬化、门静脉高压、门静脉血栓形成、Budd-Chiari综合征、肝细胞癌等病因、诊断及治疗. 2016年全军优秀博士论文获得者. 2019年第十二届辽宁省青年科技奖十大英才. 2022年联勤保障部队学科中坚人才、2022年度军队高层次科技创新人才工程青年科技英才.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2024-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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》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12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 32 Number 2 February 28, 2024

## EDITORIAL

- 97 Pathogenic mechanism and preventive and therapeutic strategies for secondary stress ulcers in patients with moderate to severe traumatic brain injury  
*Cheng J, Cai LY, Tang QQ*
- 102 Risk associated with endoscopic treatment of early upper gastrointestinal cancer in patients with liver cirrhosis and management strategies  
*Tan YY, Qing YM, Gong J, Liu DL*
- 109 Mechanism of prevention and treatment of ulcerative colitis from the perspective of iron death  
*Zhang EX, Hao WW, Wang ZH, Shi YR*
- 116 Comparison of clinical features and prognosis of early- and late-onset colorectal cancer  
*Long X, Wang Y, Jian ZQ, He Q*

## CLINICAL RESEARCH

- 123 Relationship between expression of CD155 and TIGIT and clinicopathological features in gastrointestinal neuroendocrine tumors  
*Xie W, Yu S, Hou NY, Yan L, Cao QX, Dan ZJ, Yuan XM, Lu HJ, Liu J, Pang MH*
- 134 Expression of Galectin-1 protein in gastric cancer: Correlation with disease progression and prognosis  
*Pan ZY, Wu ML, Zhang W*

## BASIC RESEARCH

- 141 Mechanism of action of CDH1 gene on gastric organoid growth and E-cadherin expression in mice  
*Shao W, Yu YJ, Xia HN, Zheng YY, Sun ZH, Yan HZ*
- 148 Mechanism for Anwei decoction to inhibit immune escape induced by programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1 axis in rats with chronic atrophic gastritis  
*Chen L, Song HY, Tan CY, Jiang HY, Gan XF, Bu L, Wei W, Lin SN*

## META ANALYSIS

- 158 Efficacy of clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection therapy for gastric varices: A Meta-analysis  
*Lv YC, Yao YH, Lei JJ*

## CASE REPORT

- 166 Extracorporeal shock wave lithotripsy combined with endoscopic retrograde cholangiopancreatography under guidance of percutaneous transhepatic cholangiography drainage to treat difficult bile duct stones in patients with surgically altered anatomy: Report of two cases  
*Fang MD, Wang Y, Chen JQ, Zhang XF*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 32 Number 2 February 28, 2024

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xing-Shun Qi, M.D., Vice Chief Physician, Department of Gastroenterology, General of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 28, 2024

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 1632 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2024 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.

# 中重型颅脑损伤患者继发应激性溃疡机制和防治策略研究进展

成杰, 蔡丽颖, 唐启群

成杰, 蔡丽颖, 华北理工大学附属医院神经外科 河北省唐山市 063000

唐启群, 华北理工大学 河北省唐山市 063210

成杰, 教授, 主任护师, 主要从事神经重症临床护理、护理管理等研究。

**作者贡献分布:** 本文的撰写由成杰完成; 蔡丽颖协助文献搜集整理; 唐启群指导修改。

**通讯作者:** 唐启群, 教授, 硕士生导师, 063210, 河北省唐山市曹妃甸新城渤海大道21号, 华北理工大学. [jwctang2008@163.com](mailto:jwctang2008@163.com)

收稿日期: 2023-12-04

修回日期: 2023-12-20

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-02-28

## Pathogenic mechanism and preventive and therapeutic strategies for secondary stress ulcers in patients with moderate to severe traumatic brain injury

Jie Cheng, Li-Ying Cai, Qi-Qun Tang

**Jie Cheng, Li-Ying Cai,** Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

**Qi-Qun Tang,** North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei Province, China

**Corresponding author:** Qi-Qun Tang, Professor, Master Supervisor, North China University of Science and Technology, No. 21 Bohai Avenue, Caofeidian New City, Tangshan 063210, Hebei Province, China. [jwctang2008@163.com](mailto:jwctang2008@163.com)

Received: 2023-12-04

Revised: 2023-12-20

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-02-28

## Abstract

Moderate to severe traumatic brain injury is a complex and critical clinical disease, which is prone to secondary stress ulcers (SU). The pathogenic mechanism of secondary stress ulcers in moderate to severe traumatic brain injury is complex and often related to increased intracranial pressure, excitation of the vagus nerve, increased secretion of catecholamines, decreased gastric mucosal perfusion, and H<sup>+</sup> reverse osmosis. While treating traumatic brain injury, actively preventing stress ulcers is the key to improving patient prognosis. Proton pump inhibitors (PPIs) and histamine receptor 2 antagonists (H2RAs) are widely used in the prevention and treatment of stress ulcers, but their preventive effects and drug side effects are still controversial. The occurrence of stress ulcers is a result of multiple factors. Previous research has provided certain reference value for clinical practice, but it is difficult to accurately guide the scientific prevention and treatment of stress ulcers in clinical practice. In the future, evidence-based medicine should be used to develop guidelines for the prevention and treatment of stress ulcers, clarify the timing of intervention, define indications for preventive medication, and formulate standardized treatment.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Traumatic brain injury; Stress ulcer; Pathogenesis; Preventive and therapeutic strategies

**Citation:** Cheng J, Cai LY, Tang QQ. Pathogenic mechanism and preventive and therapeutic strategies for secondary stress ulcers in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 97-101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/97.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i2.97>

## 摘要

中重型颅脑损伤是复杂的危重临床疾病, 容易继发应激性溃疡(stress ulcer, SU)值得关注。中重型颅脑损伤继发应激性溃疡的机制复杂, 多与颅内压增高, 迷走神经兴奋, 儿茶酚胺分泌增多, 胃黏膜灌注减少, H<sup>+</sup>逆向渗透有关。治疗颅脑损伤的同时, 积极预防应激性溃疡是改善患者预后的关键。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、组胺受体拮抗剂(histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists, H<sub>2</sub>RA)被广泛应用于应激性溃疡的预防和治疗, 但是其预防效果和药物副作用方面还存在较大争议。应激性溃疡的发生涉及多种因素的综合作用, 既往研究为临床提供了一定的参考价值, 但是很难精准地指导临床应激性溃疡的科学防治, 未来应依据大量循证医学证据制定应激性溃疡防治指南, 明确干预时机, 预防性用药适应症, 形成规范化治疗。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 颅脑损伤; 应激性溃疡; 发病机制; 防治策略

**核心提要:** 颅脑损伤后发生应激性溃疡是由于神经体液调节与内分泌失衡多种因素综合作用。胃黏膜屏障破坏是颅脑损伤后应激性溃疡病变形成的基础, 胃酸分泌增多和胃蛋白酶的侵袭作用促进病变发展。颅脑损伤后应激性溃疡的预防, 应在积极治疗原发颅脑损伤的基础上合理使用质子泵抑制剂、组胺受体拮抗剂和胃黏膜保护剂, 减少胃黏膜病变的发生。

**文献来源:** 成杰, 蔡丽颖, 唐启群. 中重型颅脑损伤患者继发应激性溃疡机制和防治策略研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(2): 97-101

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/97.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.97>

## 0 引言

中重型颅脑损伤是常见的急重症神经外科疾病, 多由高处坠落、车祸和跌倒等意外导致, 病情复杂进展较快, 具有较高病死率严重危害患者生命安全<sup>[1]</sup>。应激性溃疡在1969年危重患者尸检时被首次发现<sup>[2]</sup>, 现依据发病严重程度和临床表现将SU分为三类, 发病率分别是15%-50%、1.5%-8.5%和1%-3%<sup>[3]</sup>(表1)。应激性溃疡是中重型颅脑损伤患者的常见并发症之一, 导致原有疾病加重及恶化, 病死率增加。因此, 通过分析总结中重型颅脑损伤继发应激性溃疡的发病机制和防治策略, 以促进应激性溃疡的规范化治疗。

## 1 应激性溃疡机制及危险因素

颅内高压是中重型颅脑损伤患者常见的症状, 它损害了脑干和下丘脑的正常生理功能, 干扰自主神经系统功能,

导致其功能发生紊乱, 主要表现为交感神经系统激活同时迷走神经兴奋性增加, 导致儿茶酚胺等神经递质的释放增加和胃酸分泌增多<sup>[4,5]</sup>。儿茶酚胺会引发血管收缩, 血容量减少, 从而使得胃黏膜的供血不足, 导致其缺血和缺氧<sup>[6-8]</sup>。颅内压增高还会通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴作用于肾上腺皮质, 促使肾上腺皮质激素大量产生, 在促进胃酸分泌的同时抑制胃黏液、前列腺素分泌以及上皮细胞增生<sup>[9]</sup>。以上因素会共同作用于胃黏膜, 使胃黏膜的保护因素减弱, 损害因子增强, 最终引起胃黏膜糜烂、溃疡、出血等严重后果。

颅脑损伤后急性期多有不同程度的胃肠麻痹, 胃肠蠕动减弱甚至消失, 易发生胆汁反流, 造成胃黏膜损伤, 破坏胃黏膜屏障<sup>[10]</sup>。颅脑损伤后机体处于高能消耗状态, 蛋白分解加速, 营养供应不足。胃黏膜中三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)及其他高能磷酸键含量下降, 是胃黏膜损伤的重要原因。因ATP合成减少, 氧化磷酸化速度减慢而减少了胃黏膜的糖原贮备, 使其对缺血缺氧更为敏感, 而使胃黏膜上皮细胞修复、更新及黏膜分泌功能紊乱, 诱发胃黏膜细胞坏死溃疡形成, 致胃黏膜出血。黏膜屏障破坏, 使胃酸及胃蛋白酶的刺激增强, 致胃黏膜防御功能减退。黏膜损伤缺血、细胞肿胀、坏死脱落加快, 使细胞之间的紧密连接和完整性遭到破坏, H<sup>+</sup>大量逆向渗入。而胃黏膜表面的上皮细胞因缺氧而坏死, 中和酸的能力下降, 中和反流H<sup>+</sup>的能力也下降, 而使H<sup>+</sup>在组织内蓄积, pH值下降导致由于胃黏膜酸化, 极易形成溃疡<sup>[11]</sup>。

应激性溃疡的发病机制比较复杂, 没有办法准确预测其是否会发生, 通过荟萃分析发现, 可能导致应激性溃疡的危险因素包括大脑受伤部位、格拉斯哥评分、机械通气、凝血功能障碍、低血压、肝肾衰竭、肠内营养、糖皮质激素的应用、年龄、糖尿病史、饮酒史、消化道溃疡病史等<sup>[12-16]</sup>。由于不同研究的纳入标准和治疗方案不同, 研究结果不能完全相互验证。目前公认危险因素包括: 正压通气>48 h(包括体外生命支持); 凝血功能异常(血小板计数<50×10<sup>9</sup>/L, 国际标准化比率>1.5, 激活部分凝血酶时间>2倍正常值); 既往胃肠溃疡或出血。在一项包含400例颅脑损伤患者的研究[发生组(*n* = 50)与未发生组(*n* = 350)]结果显示: 机械通气时间>48 h患者术后发生应激性溃疡出血的风险是机械通气时间≤48 h患者的23.531倍; 使用抗凝剂或抗血小板聚集药物患者术后发生应激性溃疡出血的风险是未使用抗凝剂或抗血小板聚集药物患者的31.293倍; 消化道溃疡或出血史患者术后发生应激性溃疡出血的风险是无消化道溃疡或出血史患者的36.543倍<sup>[17]</sup>。

此外一些研究表明血液指标的异常也提示了应激



表 1 危重症患者应激性溃疡的分类

| 类型              | 临床表现                                                                                                                                          | 发病率       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 应激性溃疡伴隐性出血      | 粪便样本隐血阳性                                                                                                                                      | 15%–50%   |
| 应激性溃疡伴明显胃肠道出血   | 呕血, 鼻胃管血吸出, 或黑便                                                                                                                               | 1.5%–8.5% |
| 应激性溃疡伴有严重的胃肠道出血 | 明显的胃肠出血并且24 h内: 收缩压降低( $\geq 20$ mmHg); 直立性低血压或姿势性心动过速(心率增加 $\geq 20$ 次/min); 血红蛋白下降 $\geq 2$ g/分升; 需要输血( $\geq 2$ 单位红细胞); 需要血管升压剂或侵入性干预(如内镜) | 1%–3%     |

性溃疡发生的可能, 炎症细胞因子是促进应激性溃疡发生的重要因素。中重型颅脑损伤患者, 往往并发呼吸道和泌尿系统感染, 进而导致脓毒症。在一项研究中, 重症患者脓毒症的发生率为61.4%, 脓毒症引发炎症细胞因子的大量释放, 加重了脑损伤引起的胃肠运动障碍和胃肠黏膜缺血, 从而促进应激性溃疡的发生<sup>[18]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是一种免疫功能因子, 分泌异常升高可能会损害胃黏膜。Wang等<sup>[19,20]</sup>研究发现合并应激性溃疡患者的TNF- $\alpha$ 含量显著升高。TNF- $\alpha$ 的升高导致胃肠道黏膜和内皮细胞的损伤, 从而加重溃疡。还有研究指出观察组应激性溃疡患者热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)和热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)是对照组患者的2倍, 血清HSP70、HSP90水平可作为判断重症脑出血病人是否发生应激性溃疡的重要指标<sup>[21]</sup>。最新研究显示监测胃液pH值对应激性溃疡有早期预测作用<sup>[22]</sup>。临床医生充分了解应激性溃疡发病机制, 及时识别发病危险因素有助于制定个体化精准治疗方案。

## 2 应激性溃疡的防治

目前还没有关于神经危重症患者应激性溃疡的防治指南。根据《中国神经外科重症管理专家共识》(2020), 神经外科重症监护中胃肠道溃疡预防管理建议使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)(证据级别1级, 推荐A级)、组胺受体拮抗剂(histamine H2 receptor antagonists, H2RA)(证据级别1级, 推荐A级)和胃黏膜保护剂(证据级别1级, 推荐A级)<sup>[23]</sup>。东部创伤外科协会实践管理指南委员会也建议, 所有存在相关危险因素的危重症患者都应接受应激性溃疡的预防性治疗<sup>[24,25]</sup>。

通常预防应激性溃疡的预防在中重型颅脑损伤患者入院初就开始实施, 现有的应激性溃疡共识将PPI和H2RA作为高风险人群的标准治疗措施<sup>[26-29]</sup>。然而, 一些研究结果对应激性溃疡预防的有效性提出了质疑。2017年的一项随机对照试验和荟萃分析评估了使用泮托拉唑预防应激性溃疡的有效性, 发现泮托拉唑用于预防应激性溃疡时, 上消化道出血和死亡率没有显著下降<sup>[30]</sup>。

2018年欧洲一项多中心研究招募了来自丹麦、芬兰、荷兰、挪威、瑞士和英国的33个重症监护病房的3298名患者。采用盲法、随机对照试验评估了重症监护病房中溃疡高风险患者, 对比了泮托拉唑与安慰剂对应激性溃疡的预防效果, 结果显示, 在接受泮托拉唑预防性治疗的患者中, 2.5%的患者发生了应激性溃疡, 而接受安慰剂的患者发病率为4.2%, 差异不存在统计学意义<sup>[31]</sup>。

应激性溃疡的治疗常规使用PPI或H2RA, 抑制胃酸分泌。当处于禁食状态时, 胃酸在5-11时分泌率较低, 18时至凌晨1时分泌较高。PPI的半衰期约为60-90 min, 而其抑制胃酸的作用可持续较长时间<sup>[32]</sup>。有研究表明pH>4时, 将有助于血小板聚集和血凝块稳定, 从而降低再出血的风险<sup>[33,34]</sup>。考虑到PPI的药代动力学和胃酸分泌的日变化, 每天至少需要给药两次。但是长期使用PPI与骨折、低镁血症、艰难梭菌感染、急性肾损伤和慢性肾脏疾病的发生有潜在的相关性。在一项包括18项观察性研究(共244109例骨折病例)的荟萃分析中, Zhou等<sup>[35]</sup>得出结论, 使用PPI可导致发生骨折的风险增高1.33倍。PPI还可能导致低镁血症, 严重时可导致心律失常、癫痫发作、肌肉无力和低血压, 根据对9项观察性研究(包括109798例患者)的荟萃分析质子泵使用组发生低血镁的风险是非使用组的1.43倍<sup>[36]</sup>。除此之外, 使用PPI的患者感染艰难梭菌的风险更高。Kwok等<sup>[37]</sup>对39项观察性研究进行了荟萃分析, 结果显示, 使用PPI的患者发生艰难梭菌感染的风险是非使用患者的1.74倍, 并且其再次感染艰难梭菌的风险更高。研究表明, PPI在临床明显消化道出血预防方面比H2RA效果更佳, 此外, 在接受神经危重症治疗的患者中, H2RA可能与抗惊厥药物存在药物相互作用从而加重原发病<sup>[28,38,39]</sup>。

由于研究人员对应激性溃疡预防持有不同观点, 目前尚未形成该疾病预防和治疗的标准指南, 导致临床医生对药物有效性和安全性缺乏充分认识的情况下进行过度防治<sup>[40,41]</sup>。虽然预防性用药可以有效降低应激性溃疡的发生率, 但是更应该避免过度预防, 充分认识药物之间的潜在相互作用。制定合理的防治策略改善神经危重症患者应激性溃疡的治疗现状, 形成标准化防治模式。



### 3 结论

综上所述, 导致应激性溃疡的危险因素繁多但不明确, 为临床提供了一定的参考价值, 但是很难精准地指导临床应激性溃疡的科学防治, 目前约80%以上的患者预防性使用PPI或者H2RA。抑酸药的使用可增加医院获得性肺炎、肠道菌群失调、艰难梭菌相关性腹泻等并发症的发生。由此可见准确评估溃疡风险合理使用抑酸药物非常重要。我们应该依靠循证医学, 依托于多中心大样本量的研究, 分析应激性溃疡发生风险, 将风险因素赋予不同权重, 制定评估溃疡发生风险临界指标。依据评估结果精准防治, 科学用药, 形成中重型颅脑损伤患者防治应激性溃疡的规范化治疗。

### 4 参考文献

- de Cássia Almeida Vieira R, Silveira JCP, Paiva WS, de Oliveira DV, de Souza CPE, Santana-Santos E, de Sousa RMC. Prognostic Models in Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care* 2022; 37: 790-805 [PMID: 35941405 DOI: 10.1007/s12028-022-01547-7]
- Ray A, Gulati K, Henke P. Stress Gastric Ulcers and Cytoprotective Strategies: Perspectives and Trends. *Curr Pharm Des* 2020; 26: 2982-2990 [PMID: 32436823 DOI: 10.2174/138161282666200521143203]
- Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin J Med* 2022; 89: 363-367 [PMID: 35777844 DOI: 10.3949/ccjm.89a.21085]
- Du Y, Demillard LJ, Ren J. Catecholamine-induced cardiotoxicity: A critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury. *Life Sci* 2021; 287: 120106 [PMID: 34756930 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120106]
- Takemoto Y, Hasegawa Y, Hayashi K, Cao C, Hamasaki T, Kawano T, Mukasa A, Kim-Mitsuyama S. The Stabilization of Central Sympathetic Nerve Activation by Renal Denervation Prevents Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Transl Stroke Res* 2020; 11: 528-540 [PMID: 31749137 DOI: 10.1007/s12975-019-00740-9]
- Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, Tsyganov K, Ziemann M, Kiriazis H, Horlock D, Vijay A, Giam B, Vinh A, Johnson C, Fiedler A, Donner D, Snelson M, Coughlan MT, Phillips S, Du XJ, El-Osta A, Drummond G, Lambert GW, Spector TD, Valdes AM, Mackay CR, Marques FZ. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1393-1403 [PMID: 32093510 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081]
- Grove JCR, Gray LA, La Santa Medina N, Sivakumar N, Ahn JS, Corpuz TV, Berke JD, Kreitzer AC, Knight ZA. Dopamine subsystems that track internal states. *Nature* 2022; 608: 374-380 [PMID: 35831501 DOI: 10.1038/s41586-022-04954-0]
- Chai CZ, Ho UC, Kuo LT. Systemic Inflammation after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37446118 DOI: 10.3390/ijms241310943]
- Gezalian MM, Mangiacotti L, Rajput P, Sparrow N, Schlick K, Lahiri S. Cerebrovascular and neurological perspectives on adrenoceptor and calcium channel modulating pharmacotherapies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41: 693-706 [PMID: 33210576 DOI: 10.1177/0271678X20972869]
- Jin W, Guo X, Li Q, Luo X, Zhong J, Song Y, Hou W, Guo Y, Li Y, Luo J. Potential preventive and therapeutic effect of Chinese herb rhubarb (da huang) for intensive care unit/pediatric intensive care unit gastrointestinal failure patients: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e20188 [PMID: 32443339 DOI: 10.1097/MD.00000000000020188]
- Engvik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev* 2020; 100: 573-602 [PMID: 31670611 DOI: 10.1152/physrev.00016.2019]
- Huang M, Kuang L, Han M, Han W. [Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in septic patients: a retrospective cohort study based on large database]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2021; 33: 641-647 [PMID: 34296679 DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210402-00504]
- Law LS, Lo EA, Yeoh SF. Stress Ulcer Prophylaxis for ICU Patients. *JAMA* 2020; 324: 101-102 [PMID: 32633796 DOI: 10.1001/jama.2020.6759]
- Huang M, Han M, Song Z, Kuang L. Stress ulcer prophylaxis in critically ill adult patients with sepsis at risk of gastrointestinal bleeding: a retrospective cohort study. *Intern Med J* 2023; 53: 389-396 [PMID: 34697866 DOI: 10.1111/imj.15598]
- Ohbe H, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Stress ulcer prophylaxis plus enteral nutrition versus enteral nutrition alone in critically ill patients at risk for gastrointestinal bleeding: a propensity-matched analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1948-1949 [PMID: 32514595 DOI: 10.1007/s00134-020-06136-w]
- 姚慧峰. 160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1605-1611 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i27.1605]
- 曹娅妮, 伍玉玲, 关沛. 颅脑损伤患者术后应激性溃疡出血发生情况及相关因素调查. *中国急救复苏与灾害医学杂志* 2023; 18: 1176-1179+1236
- Yang TC, Li JG, Shi HM, Yu DM, Shan K, Li LX, Dong XY, Ren TH. Gastrointestinal bleeding after intracerebral hemorrhage: a retrospective review of 808 cases. *Am J Med Sci* 2013; 346: 279-282 [PMID: 23221511 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318271a621]
- Wang X, Shi N, Shi H, Ye H, Li N, Sun P, Bai D, Yuan H. Correlations of Acute Cerebral Hemorrhage Complicated with Stress Ulcer Bleeding with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score, Endothelin (ET), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and Blood Lipids. *Med Sci Monit* 2018; 24: 9120-9126 [PMID: 30554231 DOI: 10.12659/MSM.911915]
- Zhang X, Shi G, Sun Y, Wu X, Zhao Y. Triterpenes derived from hydrolyzate of total Gynostemma pentaphyllum saponins with anti-hepatic fibrosis and protective activity against H(2)O(2)-induced injury. *Phytochemistry* 2017; 144: 226-232 [PMID: 28985570 DOI: 10.1016/j.phytochem.2017.09.021]
- 范路梅, 魏红, 谢小红. 重症脑出血病人血清HSP70、HSP90水平与应激性溃疡的关系. *中西医结合心脑血管病杂志* 2020; 18: 2328-2331
- Chen D, Hagen SJ, Boyce M, Zhao CM. Neuroendocrine mechanism of gastric acid secretion: Historical perspectives and recent developments in physiology and pharmacology. *J Neuroendocrinol* 2023; 35: e13305 [PMID: 37317882 DOI: 10.1111/jne.13305]
- 中华医学会神经外科学分会; 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症管理专家共识(2020版). *中华医学杂志* 2020; 100: 1443-1458 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200318-00818]
- Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, Wang Y, Guyatt GH, Mikita JS, Roberts J, Agoritsas T, Bertschy S, Boroli F, Camsooksai J, Du B, Heen AF, Lu J, Mella JM, Vandvik PO, Wise R, Zheng Y, Liu L, Siemieniuk RAC. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020; 368: l6722 [PMID: 31907223 DOI: 10.1136/bmj.l6722]
- Wang Y, Ye Z, Ge L, Siemieniuk RAC, Wang X, Wang Y, Hou L, Ma Z, Agoritsas T, Vandvik PO, Perner A, Möller MH, Guyatt GH, Liu L. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 368: l6744 [PMID: 31907166 DOI: 10.1136/bmj.l6744]
- Rice TW, Kripalani S, Lindsell CJ. Proton Pump Inhibitors vs

- Histamine-2 Receptor Blockers for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: Issues of Interpretability in Pragmatic Trials. *JAMA* 2020; 323: 611-613 [PMID: 31950973 DOI: 10.1001/jama.2019.22436]
- 27 Barbateskovic M, Marker S, Granholm A, Anthon CT, Krag M, Jakobsen JC, Perner A, Wetterslev J, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 143-158 [PMID: 30680444 DOI: 10.1007/s00134-019-05526-z]
  - 28 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228 [PMID: 23361625 DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8]
  - 29 Boyd C, Hassig T, MacLaren R. A pragmatic assessment of proton pump inhibitors vs. histamine type 2 receptor antagonists on clinically important gastrointestinal bleeding and mortality when used for stress ulcer prophylaxis in the ICU. *Pharmacotherapy* 2021; 41: 820-827 [PMID: 34478588 DOI: 10.1002/phar.2621]
  - 30 Alhazzani W, Guyatt G, Alshahrani M, Deane AM, Marshall JC, Hall R, Muscedere J, English SW, Lauzier F, Thabane L, Arabi YM, Karachi T, Rochwerg B, Finfer S, Daneman N, Alshamsi F, Zytaruk N, Heel-Ansdell D, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Withholding Pantoprazole for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Clinical Trial and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017; 45: 1121-1129 [PMID: 28459708 DOI: 10.1097/CCM.0000000000002461]
  - 31 Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, Keus F, Guttormsen AB, Bendel S, Borthwick M, Lange T, Rasmussen BS, Siegemund M, Bundgaard H, Elkmann T, Jensen JV, Nielsen RD, Liboriussen L, Bestle MH, Elkjær JM, Palmqvist DF, Bäcklund M, Laake JH, Bødstøløkken PM, Grönlund J, Breum O, Walli A, Winding R, Iversen S, Jarnvig IL, White JO, Brand B, Madsen MB, Quist L, Thornberg KJ, Møller A, Wiis J, Granholm A, Anthon CT, Meyhoff TS, Hjortrup PB, Aagaard SR, Andreasen JB, Sørensen CA, Haure P, Hauge J, Hollinger A, Scheuzger J, Tuchscherer D, Vuillomenet T, Takala J, Jakob SM, Vang ML, Pælestik KB, Andersen KLD, van der Horst ICC, Dieperink W, Fjølner J, Kjer CKW, Sølling C, Sølling CG, Karttunen J, Morgan MPG, Sjøbø B, Engstrøm J, Agerholm-Larsen B, Møller MH; SUP-ICU trial group. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018; 379: 2199-2208 [PMID: 30354950 DOI: 10.1056/NEJMoa1714919]
  - 32 Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 528-534 [DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4]
  - 33 Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74: 38-43 [PMID: 21830]
  - 34 Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O'Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989; 30: 1704-1707 [PMID: 2612985 DOI: 10.1136/gut.30.12.1704]
  - 35 Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27: 339-347 [PMID: 26462494 DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x]
  - 36 Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015; 37: 1237-1241 [PMID: 26108134 DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057800]
  - 37 Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-1019 [PMID: 22525304 DOI: 10.1038/ajg.2012.108]
  - 38 Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, Akiyama J, Hongo M, Vega KJ. Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1481: 43-58 [PMID: 32761834 DOI: 10.1111/nyas.14428]
  - 39 Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S, Gupta A, Pahwa A, Pherson E, Sun A, Volpicelli F, Cho HJ. Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients. *Am J Med* 2022; 135: 313-317 [PMID: 34655535 DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.09.010]
  - 40 Orelia CC, Heus P, Kroese-van Dieren JJ, Spijker R, van Munster BC, Hooft L. Reducing Inappropriate Proton Pump Inhibitors Use for Stress Ulcer Prophylaxis in Hospitalized Patients: Systematic Review of De-Implementation Studies. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 2065-2073 [PMID: 33532958 DOI: 10.1007/s11606-020-06425-6]
  - 41 Dharmarajan TS. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22: 15-22 [PMID: 33321078 DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.046]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



## 内镜治疗肝硬化患者上消化道早癌的风险及处理策略

谭玉勇, 卿毓敏, 龚建, 刘德良

谭玉勇, 卿毓敏, 龚建, 刘德良, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

谭玉勇, 卿毓敏, 龚建, 刘德良, 中南大学消化病研究中心 湖南省长沙市 410011

谭玉勇, 卿毓敏, 龚建, 刘德良, 湖南省消化疾病临床医学研究中心 湖南省长沙市 410011

谭玉勇, 主治医师, 研究方向为肝病及门脉高压的临床与基础研究.

**作者贡献分布:** 本述评由谭玉勇、刘德良设计; 谭玉勇写作初稿; 修改由谭玉勇、卿毓敏、龚建、刘德良共同完成.

**通讯作者:** 刘德良, 主任医师, 410011, 长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科, 中南大学消化病研究中心, 湖南省消化疾病临床医学研究中心. [deliangliu@csu.edu.cn](mailto:deliangliu@csu.edu.cn)

**收稿日期:** 2023-12-19

**修回日期:** 2023-12-29

**接受日期:** 2024-01-26

**在线出版日期:** 2024-02-28

### Risk associated with endoscopic treatment of early upper gastrointestinal cancer in patients with liver cirrhosis and management strategies

Yu-Yong Tan, Yu-Min Qing, Jian Gong, De-Liang Liu

Yu-Yong Tan, Yu-Min Qing, Jian Gong, De-Liang Liu, Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Yu-Yong Tan, Yu-Min Qing, Jian Gong, De-Liang Liu, Research Center of Digestive Diseases, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Yu-Yong Tan, Yu-Min Qing, Jian Gong, De-Liang Liu, Clinical Research Center for Digestive Diseases in Hunan Province, Changsha 410011, Hunan Province, China

**Corresponding author:** De-Liang Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University;

Research Center of Digestive Diseases, Central South University; Clinical Research Center for Digestive Diseases in Hunan Province, No. 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. [deliangliu@csu.edu.cn](mailto:deliangliu@csu.edu.cn)

**Received:** 2023-12-19

**Revised:** 2023-12-29

**Accepted:** 2024-01-26

**Published online:** 2024-02-28

### Abstract

Patients with liver cirrhosis have an increased risk of upper gastrointestinal carcinomas, especially those with alcoholic cirrhosis. With the widespread use of endoscopic examination, more and more upper gastrointestinal carcinomas are found and treated at an early stage. Endoscopic resection is the first-line treatment for early upper gastrointestinal carcinomas. Patients with liver cirrhosis may have comorbid thrombocytopenia, coagulation dysfunction, gastroesophageal varices, *et al*, which may increase the risk of complications such as bleeding and infection. Recently, several studies concerning the efficacy and safety of endoscopic treatment of early esophageal/gastric cancer or precancerous lesions have been reported. In this review, we summarize the risk associated with endoscopic treatment of early upper gastrointestinal cancer in patients with liver cirrhosis and management strategies, aiming to providing useful tips for clinicians.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Early esophageal cancer; Early gastric cancer; Precancerous lesion; Liver cirrhosis; Endoscopic treatment; Gastroesophageal varices

**Citation:** Tan YY, Qing YM, Gong J, Liu DL. Risk associated with endoscopic treatment of early upper gastrointestinal cancer in patients with liver cirrhosis and management strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 102-108

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/102.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i2.102>



## 摘要

肝硬化患者患上消化道肿瘤风险增加, 尤其是酒精性肝硬化患者. 随着内镜检查的推广及普及, 越来越多的上消化道早癌得以早期发现及治疗. 内镜治疗已成为上消化道早癌的首选治疗方式, 肝硬化患者由于可能存在血小板减少、凝血功能障碍、合并食管胃静脉曲张等情况, 内镜治疗过程中出血、感染等风险较大. 近年来国内外已有部分研究探讨内镜治疗肝硬化伴上消化道早癌的安全性及有效性. 本文总结了近年来发表的内镜治疗肝硬化伴上消化道早癌的研究结果, 简要综述其风险及防治策略, 为临床提供指导.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 早期食管癌; 早期胃癌; 癌前病变; 肝硬化; 内镜治疗; 食管胃静脉曲张

**核心提要:** 内镜治疗是上消化道早癌的首选治疗方式, 肝硬化患者由于可能存在血小板减少、凝血功能障碍、合并食管胃静脉曲张等情况, 内镜治疗风险较大. 本文简单总结肝硬化上消化道早癌患者内镜治疗的风险及防治策略.

**文献来源:** 谭玉勇, 卿毓敏, 龚建, 刘德良. 内镜治疗肝硬化患者上消化道早癌的风险及处理策略. 世界华人消化杂志 2024; 32(2): 102–108

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/102.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.102>

## 0 引言

食管癌及胃癌是最常见上消化道恶性肿瘤, 其发病率及死亡率分别居全球恶性肿瘤的第8位、第5位及第6位、第4位<sup>[1]</sup>. 东亚国家如我国、韩国、日本食管癌及胃癌发病率较高, 在我国食管癌的发病率及死亡率居恶性肿瘤第6位及第5位, 胃癌发病率及死亡率均居恶性肿瘤第3位<sup>[2]</sup>. 我国食管癌新发病例及死亡病例占全球总数的50%以上, 胃癌新发病例及死亡病例占全球总数40%以上<sup>[1]</sup>. 即使接受了综合治疗(如手术、化疗、放疗、免疫治疗等), 进展期食管癌及胃癌的5年生存率仍低于30%, 而早期食管癌及胃癌切除后5年生存率在90%以上<sup>[3,4]</sup>. 随着人民群众健康意识的提高、内镜筛查的普及以及精查技术的发展, 食管和胃早癌及癌前病变的检出率不断提高, 食管癌及胃癌整体死亡率不断下降<sup>[5,6]</sup>. 食管/胃早癌及癌前病变的治疗主要包括内镜及外科手术治疗, 内镜治疗具有微创、经济、恢复快、术后生活质量高等优点, 且与外科手术相比, 二者术后无瘤生存率相近<sup>[7-10]</sup>. 常用内镜治疗方法包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术

(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜下病灶消融术等, 与其他内镜治疗方式相比, ESD具有高整块切除率、高治愈性切除率, 切除标本有利于病理评估等优点, 已成为食管/胃早癌及癌变病变的首选治疗方式<sup>[11-15]</sup>.

肝硬化是临床常见病、多发病, 居全球常见致死病因第11位, 年死亡人数约100万. 我国是肝硬化大国, 肝病患者约3亿, 肝硬化死亡人数占全球肝硬化死亡人数的11%<sup>[16]</sup>. 由于有部分共同危险因素如饮酒、吸烟、肥胖等, 肝硬化患者患上消化道肿瘤风险增加, 研究显示<sup>[17-19]</sup>, 肝硬化患者患食管癌和胃癌的风险分别是无肝硬化患者的2.6倍及1.9倍. 然而肝硬化患者中食管/胃早癌及癌前病变的检出率目前尚无相关统计学资料. Zhu等<sup>[20]</sup>发现食管早癌行隧道内镜黏膜剥离术的患者中4.24%(25/565)伴有肝硬化, 我们的研究发现因食管早癌/癌前病变行ESD治疗者中0.94%(1/106)合并肝硬化, 而因胃早癌/癌前病变行ESD治疗者中2.05%(7/342)合并肝硬化<sup>[21]</sup>. 肝硬化合并上消化道早癌时内镜治疗既可以治疗食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV), 减少GOV出血风险, 又可以切除上消化道早癌病变, 改善患者预后. 而且GOV及上消化道早癌治疗后均需要定期随访评估有无复发, 因此消化内镜在肝硬化合并上消化道早癌的治疗及随访中显得尤为重要. 肝硬化患者行内镜治疗的风险增加, 主要由于以下方面的原因: (1)凝血功能障碍、血小板减少、门脉高压性胃病等伴随情况增加术中及术后出血风险<sup>[22]</sup>; (2)如早癌或癌前病变位于GOV表面或邻近GOV, 可增加术中、术后出血风险, 其GOV的内镜治疗史可导致黏膜下层纤维化, 增加ESD操作难度; (3)感染风险增加; (4)合并严重腹水、肝肺综合征、肝肾综合征等严重并发症时, 无法耐受手术等. 因此合理把握适应证、恰当的围手术期管理至关重要. 为此, 我们结合近年来发表的内镜治疗肝硬化伴上消化道早癌的研究结果及自己的临床经验, 简要综述肝硬化上消化道早癌患者内镜治疗的风险及防治策略, 为临床提供指导.

## 1 肝硬化患者上消化道早癌内镜治疗的安全性及有效性

近年来已有一些内镜治疗伴有肝硬化的上消化道早癌的临床研究(表1中总结了目前报道的样本量在5例及以上的研究结果).

从表中可看出, 此类患者内镜治疗的主流方法为ESD, 其他报道的方法包括EMR、经隧道黏膜剥离术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)、射频消融、氩气电凝<sup>[40]</sup>、套扎等. 文献报道的整块切除率为75%-100%, 治愈性切除率为62.5%-100%, 并发症最常见的为术中或术后出血. 复发概率各研究报道差异

表 1 内镜治疗肝硬化伴上消化道早癌及癌前病变的相关研究结果

| 研究者                       | 发表年  | 病种及例数 <sup>a</sup>    | 酒精性肝硬化患者比例    | 内镜治疗方法                 | 整块切除率 | 治愈性切除率 | 并发症                              | 复发                |
|---------------------------|------|-----------------------|---------------|------------------------|-------|--------|----------------------------------|-------------------|
| Tan <sup>[21]</sup>       | 2023 | 1食管, 7胃               | 12.5%(1/8)    | ESD                    | 75%   | 62.5%  | 4例术中出血、1例胸痛及发热                   | 无                 |
| Simonnot <sup>[23]</sup>  | 2023 | 食管(112例患者, 134处病变)    | 64.2%(86/134) | ESD 101, EMR 30, RFA 3 | 86%   | 63%    | 3例穿孔、8例术后出血、8例脓毒血症、22例食管狭窄       | 17%               |
| Zhang <sup>[24]</sup>     | 2023 | 15个患者, 16处病变(8食管, 8胃) | 26.7%(4/15)   | ESD                    | 100%  | 100%   | 2例术后出血                           | 6.7%              |
| Zhu <sup>[20]</sup>       | 2022 | 25食管                  | 52%(13/25)    | ESTD                   | 88%   | 76%    | 48%术中出血、8%术后出血、44%发热、8%肺炎、8%食管狭窄 | 4%                |
| Kim <sup>[25]</sup>       | 2022 | 17胃                   | 70%           | ESD 15, EMR 2          | 94.1% | NA     | 2例出血                             | 23.5%             |
| Choi <sup>[26]</sup>      | 2022 | 食管(15例患者, 17处病变)      | 73.3%(11/15)  | ESD                    | 88.2% | 82.4%  | 2例出血, 3例术后狭窄                     | 20%(2/10)         |
| 程芮 <sup>[27]</sup>        | 2022 | 4食管, 6胃               | /             | ESD                    | 100%  | 100%   | 1例GOV出血                          | 无                 |
| Xu <sup>[28]</sup>        | 2019 | 6食管                   | 66.7%(4/6)    | ESD 5, RFA 1           | 100%  | 80%    | 2例术中出血、1例食管狭窄                    | 无                 |
| Choi <sup>[29]</sup>      | 2018 | 158胃                  | 31.6%(50/158) | ESD                    | 96.8% | 89.9%  | 5例术中出血, 11例术后出血, 3例穿孔            | 1例复发              |
| Choe <sup>[30]</sup>      | 2018 | 43胃                   | /             | ESD                    | 97.7% | 95.3%  | 4例术后出血, 2例穿孔                     | 无                 |
| Wang <sup>[31]</sup>      | 2017 | 8例食管早癌                | 100%(8/8)     | RFA                    | /     | /      | 2例黏膜内血肿、1例黏膜裂伤                   | 2例患者有残留, 接受第二次RFA |
| Tsou <sup>[32]</sup>      | 2016 | 食管(6例患者, 11处病变)       | /             | ESD                    | 81.8% | 77.8%  | 2例术中出血                           | 无                 |
| Kato <sup>[33]</sup>      | 2015 | 69胃                   | 23.2%(16/69)  | ESD                    | 99%   | 90%    | 4例术后出血, 2例穿孔                     | /                 |
| Palmer <sup>[34]</sup>    | 2015 | 8食管                   | 37.5%(3/8)    | EVL4; EVL+EMR4         | /     | /      | 无                                | 无                 |
| Sawaguchi <sup>[35]</sup> | 2014 | 7食管                   | 85.7%(6/7)    | ESD                    | 100%  | 88.9%  | 无                                | 无                 |
| Repici <sup>[36]</sup>    | 2012 | 5胃                    | /             | ESD                    | 100%  | 100%   | 2例术后出血                           | 无                 |
| Choi <sup>[37]</sup>      | 2012 | 23胃                   | /             | ESD                    | 82.6% | 82.6%  | 1例出血                             | 无                 |
| Kwon <sup>[38]</sup>      | 2011 | 胃(18例患者, 22处病灶)       | 44.4%(8/18)   | ESD 12, EMR 10         | 90.9% | 86.4%  | /                                | /                 |
| Ogura <sup>[39]</sup>     | 2008 | 胃(15例患者, 18处病灶)       | /             | ESD                    | 88.9% | 77.8%  | 3例术后出血                           | 无                 |

<sup>a</sup>: 食管: 食管早癌或癌前病变; 胃: 胃早癌或癌前病变; /: 无相关数据. ESD: 内镜黏膜下剥离术; EMR: 内镜下黏膜切除术; EVL: 内镜下套扎术; RFA: 射频消融.

较大, 可能与纳入病人内镜治疗指征把握不严格有关, 部分研究有较高比例的患者存在黏膜下层侵犯, 甚至脉管浸润<sup>[23,25,26]</sup>.

2 食管胃静脉曲张的风险及处理策略

食管胃静脉曲张带来的风险主要是静脉曲张破裂出血.

因此对于伴有GOV的肝硬化患者, 在进行ESD治疗前需要考虑以下因素: GOV与病灶的关系、ESD术中GOV出血风险、先处理GOV等待过程中食管/胃病病变浸润进展风险、内镜操作者经验等<sup>[24]</sup>. 总体处置原则为: (1)GOV出血风险高, 早癌病变浸润风险低, 先处理GOV; (2)GOV出血风险和早癌病变浸润风险均高时, 先处理病变或同

期处理; (3)GOV出血风险低, 早癌病变浸润风险高, 先处理病变; (4)GOV出血风险和早癌病变浸润风险均低时, 处理病变或随访待定. GOV出血风险高低, 早癌病变浸润风险高低, 建议采用LDRf分型/Sarin分型、食管AB分型、早期胃癌VS分型、内镜下治疗适应症等来量化. 此外, 治疗顺序还跟GOV与上消化道早癌或癌前病变的位置关系有一定关系. 其位置关系可分为三种: 病变远离GOV, 病变紧邻GOV和病变位于GOV上. 当病变远离GOV时, 可按照上述总体原则进行治疗即可, 由于此种情况下理论上GOV的治疗对早癌病变的内镜治疗影响不大, 因此即使GOV出血风险较高, GOV和早癌病变的处理亦可同期进行. 如先行GOV治疗, 目前关于分期手术的合适间隔时间并没有相关指南, 仅少量个案或短篇报道, 大多是根据GOV内镜下治疗方案来选择早癌病变非同期治疗的合适时间, 文献报道最短间隔为3天, 多为GOV治疗2-4周内完成病变内镜切除. 如ESD与GOV同步处理时(尤其适用于病变浸润风险较高的患者), 应谨慎选择GOV治疗方法, 如需内镜切除病变位于GOV肛侧端且术后出血风险较高, 可能需要内镜下止血时, GOV治疗尽量不选择套扎治疗, 因再次进镜可能导致套扎环早期脱落引起GOV急性出血.

当病变紧邻GOV或位于GOV上时, 内镜治疗肿瘤病变可能导致GOV出血, 因此是否需要处理GOV、GOV处理时机及方法都需要仔细权衡. 此类患者如GOV出血风险较高, 而病变进展风险较低时, 建议先处理GOV; 如病变进展风险较高, 则先行病变处理或病变与GOV同时处理. GOV最佳处理方式仍有争议, 内镜及介入均可选择. 当病变位于食管静脉曲张上方时, 如果选择内镜治疗食管静脉曲张, 可选择硬化剂治疗; 如需选择EVL, 建议尽量避免套扎环累及病变边界或病灶, 应留有足够安全边界, 确保切除病灶标本完整, 尤其是病变 $>2$  cm, 因其可影响后期病变病理评估<sup>[24,41]</sup>. 有学者认为内镜治疗可能造成黏膜下纤维化, 增加后续内镜治疗病变的难度<sup>[35,42]</sup>, 由此推荐经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)或球囊导管逆行性静脉栓塞术用于预防GOV出血<sup>[23,28,43,44]</sup>. 然而也有报道直接行EVL、射频消融或外科手术、双镜联合同时治疗GOV和上消化道早癌/癌前病变<sup>[31,34,45,46]</sup>. 目前有2篇专门针对伴GOV的上消化道早癌的临床研究. Zhang等<sup>[24]</sup>报道了15例(共16处病变)伴GOV的患者, 其中2处病变位于GOV上, GOV和病变处理同时进行, GOV采用了套扎和组织胶注射; 6处病变紧邻GOV, 其中3处GOV未予处理, 1处与ESD同时进行, 另两处GOV先处理, ESD与GOV治疗后4、28天后进行. 另一项多中心研究纳入112例患者134处食管病变, 其中71例患者伴有食管静脉曲张: 为预防静脉曲张出血, 7例患者内镜切除术前

接受TIPS治疗, 8例患者术前接受套扎治疗, 15例患者接受生长抑素治疗, 9例患者内镜切除时同时行食管静脉曲张套扎治疗<sup>[23]</sup>. 考虑到我国大部分单位介入治疗开展不够, 结合文献及我们自己经验, 我们认为内镜治疗静脉曲张是可行的, 可选择的方法包括套扎、硬化剂注射及组织胶注射(胃静脉曲张).

### 3 血小板减少及凝血功能异常的风险及处理策略

肝硬化患者因为脾功能亢进、凝血因子合成障碍可导致血小板减少及凝血功能异常, 此类患者行内镜治疗时出血风险增加<sup>[22,47,48]</sup>, 包括术中及术后出血, 因出血需要内镜下电凝等处理, 也可能增加穿孔的风险. 一项纳入10项研究3244例患者的Meta分析发现肝硬化患者EMR/ESD术中及术后出血率为9.5%(95%CI: 4.0-21.1), 穿孔率为6.6%(95%CI: 4.2-10.3), 肝硬化患者EMR/ESD术中出血率高于非肝硬化患者, 而其他并发症发生率与非肝硬化患者无统计学差异<sup>[47]</sup>. 因此围手术期对血小板减少和凝血功能异常的处理至关重要, 然而血小板减少/凝血功能异常到何种程度需要处理目前仍缺乏统一共识. Repici等<sup>[36]</sup>发现INR $>1.33$ 和/或血小板低于 $105000/\text{mm}^3$  ESD术中/后出血风险增加, 而另一些学组将INR $>1.5$ 和/或血小板低于 $50000/\text{mm}^3$ 作为肝硬化患者耐受侵入性手术的临界值<sup>[22,49]</sup>. 而基础研究发现正常功能血小板计数在 $20000-30000/\text{mm}^3$ 即可产生足够凝血酶诱发正常凝血反应<sup>[50]</sup>. Zhang等<sup>[24]</sup>报道的15例患者中有一例患者血小板计数 $<30000/\text{mm}^3$ , 经输注血小板后血小板计数 $>30000/\text{mm}^3$ , 成功完成ESD治疗, 术中及术后无明显出血. 我们的研究中有2例患者有两例INR $>1.33$ 和PLT $<50000/\text{mm}^3$ 的患者ESD术中出现出血<sup>[21]</sup>. 因此我们建议INR $>1.33$ 的肝硬化患者围手术期输注冰冻血浆和/或冷沉淀, 建议输注至INR $<1.33$ 或ESD术后3天; 血小板计数 $<50000/\text{mm}^3$ 的患者建议输注血小板, 如血小板 $<30000/\text{mm}^3$ 的患者建议输注至血小板 $>30000/\text{mm}^3$ 再行内镜下治疗.

### 4 其他少见风险及处理策略

肝硬化患者伴发的其他可能影响内镜治疗决策的情况包括低蛋白血症、腹腔积液、肝肺综合征、肝肾综合征、原发性肝癌、感染、肝功能衰竭、肝性脑病等. 研究显示Child-Pugh C级或合并肝癌患者ESD治疗获益不大<sup>[20,33]</sup>. 如肝硬化患者伴发肝肺综合征、肝肾综合征、肝性脑病、原发性肝癌、肝功能衰竭(Child-Pugh C级)、肝性脑病等严重影响患者预后的情况, 尤其是预期生存期不长时, 上消化道早癌或癌前病变的处理与否对患者生存期无影响, 不建议积极干预, 如患者及家属强烈要求干预, 应在上述疾病得到相对控制, 能够耐受内



镜手术及麻醉时, 在充分告知获益及风险后可考虑内镜治疗。伴发严重感染者尤其是肺部感染者, 应等感染控制后择期行内镜下治疗。大量腹腔积液严重者应先将控制至少-中量, 以减少术中腹腔积液对呼吸的影响及感染风险。低蛋白血症可能导致消化道黏膜水肿, 增加内镜治疗难度、穿孔风险、影响创面愈合, 因此血清白蛋白 <30 g/L者建议输注白蛋白。肝硬化患者如内镜治疗过程中存在出血、穿孔、固有肌层损伤等情况, 或伴有其他感染高风险情况(如低蛋白血症、中-大量腹腔积液、伴糖尿病等), 围手术期建议使用抗生素预防感染。

## 5 结论

肝硬化患者上消化道肿瘤风险增加, 因此肝硬化患者胃镜随访过程中应注意筛查上消化道肿瘤性病变及癌前病变。肝硬化患者内镜治疗上消化道早癌及癌前病变时出血、感染等风险增加, 因此围手术期处理至关重要。合理处理GOV、血小板减少、凝血功能异常、低蛋白血症、腹腔积液等伴随情况是保证内镜治疗安全有效的前提。

## 6 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]
- 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 陈茹, 王少明, 李荔, 曾红梅, 魏文强, 赫捷. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志* 2023; 45: 212-220 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647]
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HL, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
- Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7933-7943 [PMID: 26185366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7933]
- Liu CQ, Ma YL, Qin Q, Wang PH, Luo Y, Xu PF, Cui Y. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer* 2023; 14: 3-11 [PMID: 36482832 DOI: 10.1111/1759-7714.14745]
- Zhang X, Li M, Chen S, Hu J, Guo Q, Liu R, Zheng H, Jin Z, Yuan Y, Xi Y, Hua B. Endoscopic Screening in Asian Countries Is Associated With Reduced Gastric Cancer Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review. *Gastroenterology* 2018; 155: 347-354.e9 [PMID: 29723507 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.026]
- Liu Q, Ding L, Qiu X, Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2020; 73: 28-41 [PMID: 31783166 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.11.027]
- Bestetti AM, de Moura DTH, Proença IM, Junior ESDM, Ribeiro IB, Sasso JGRJ, Kum AST, Sánchez-Luna SA, Marques Bernardo W, de Moura EGH. Endoscopic Resection Versus Surgery in the Treatment of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 939244 [PMID: 35903707 DOI: 10.3389/fonc.2022.939244]
- Zheng H, Kang N, Huang Y, Zhao Y, Zhang R. Endoscopic resection versus esophagectomy for early esophageal cancer: a meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2021; 10: 2653-2662 [PMID: 35116578 DOI: 10.21037/tcr-21-182]
- Lu W, Li P, Wen W, Jian Y. Comparison of Long-Term Survival Between cT1N0 Stage Esophageal Cancer Patients Receiving Endoscopic Dissection and Esophagectomy: A Meta-Analysis. *Front Surg* 2022; 9: 917689 [PMID: 36017523 DOI: 10.3389/fsurg.2022.917689]
- Tao M, Zhou X, Hu M, Pan J. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for patients with early gastric cancer: a meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e025803 [PMID: 31874864 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025803]
- Hu W, Yu J, Yao N, Li X, Yang Y, Wang L, Sun M, Guo Y, Wang H, Yan S, Li B. Efficacy and Safety of Four Different Endoscopic Treatments for Early Esophageal Cancer: a Network Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 1097-1108 [PMID: 35194712 DOI: 10.1007/s11605-022-05276-2]
- 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 中国食管鳞癌癌前状态及癌前病变诊治策略专家共识. *中华消化内镜杂志* 2020; 37: 853-867 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200928-00807]
- 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟(GECA), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 中国胃黏膜癌前状态及病变的处理策略专家共识(2020). *中华消化内镜杂志* 2020; 37: 769-780 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200916-00776]
- 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 361-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.07.001]
- 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
- Zullo A, Romiti A, Tomao S, Hassan C, Rinaldi V, Giustini M, Morini S, Taggi F. Gastric cancer prevalence in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 179-182 [PMID: 12771554 DOI: 10.1097/00008469-200306000-00002]
- Randi G, Altieri A, Gallus S, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C. History of cirrhosis and risk of digestive tract neoplasms. *Ann Oncol* 2005; 16: 1551-1555 [PMID: 15919684 DOI: 10.1093/annonc/mdi266]
- Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-925 [PMID: 9755226 DOI: 10.1002/hep.510280404]
- Zhu LL, Liu LX, Wu JC, Gan T, Yang JL. Endoscopic submucosal tunnel dissection for early esophageal squamous cell carcinoma in patients with cirrhosis: A propensity score analysis. *World J Clin Cases* 2022; 10: 11325-11337 [PMID: 36387828 DOI: 10.12998/wjcc.v10.i31.11325]
- Tan Y, Qing Y, Liu D, Gong J. Endoscopic Submucosal Dissection for Treatment of Early-Stage Cancer or Precancerous Lesion in the Upper Gastrointestinal Tract in Patients with Liver Cirrhosis. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 37892646 DOI: 10.3390/jcm12206509]
- Ferro D, Angelico F, Caldwell SH, Violi F. Bleeding and thrombosis in cirrhotic patients: what really matters? *Dig Liver Dis* 2012; 44: 275-279 [PMID: 22119620 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.016]
- Simonnot M, Deprez PH, Pioche M, Albuisson E, Wallenhorst T, Caillol F, Koch S, Coron E, Archambeaud I, Jacques J, Basile P, Caillol L, Degand T, Lepilliez V, Grandval P, Culetto A, Vanbiervliet G, Camus Duboc M, Gronier O, Leal C, Albouys J, Chevaux JB, Barret M, Schaefer M. Endoscopic resection of early esophageal tumors in patients with cirrhosis or portal hypertension: a multicenter observational study. *Endoscopy* 2023; 55: 785-795 [PMID: 37137331 DOI: 10.1055/a-2085-3964]

- 24 Zhang S, Liu YD, Chai NL, Yao Y, Gao F, Liu B, He ZD, Bai L, Huang X, Gao C, Linghu EQ, Li LY. Endoscopic submucosal dissection for early cancers or precancerous lesions of the upper GI tract in cirrhotic patients with esophagogastric varices: 10-year experience from a large tertiary center in China. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 1031-1044 [PMID: 36657608 DOI: 10.1016/j.gie.2023.01.023]
- 25 Kim SH, Joo MK, Yoo AY, Kim SM, Kim WS, Lee BJ, Park JJ, Chun HJ, Lee SW. Long-term outcome of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: A comparison between patients with and without liver cirrhosis. *Oncol Lett* 2022; 24: 404 [PMID: 36276485 DOI: 10.3892/ol.2022.13524]
- 26 Choi YK, Noh JH, Kim DH, Na HK, Ahn JY, Lee JH, Jung KW, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms in patients with liver cirrhosis. *Clin Endosc* 2022; 55: 381-389 [PMID: 35656629 DOI: 10.5946/ce.2021.242]
- 27 程芮, 朱思莹, 刘思茂, 周艳华, 宗晔, 李鹏, 张澍田. 内镜下治疗食管胃底静脉曲张伴发上消化道肿物的经验. 首都医科大学学报 2022; 43: 22-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.01.005]
- 28 Xu ZG, Zhao YB, Yu J, Bai JY, Liu E, Tang B, Yang SM. Novel endoscopic treatment strategy for early esophageal cancer in cirrhotic patients with esophageal varices. *Oncol Lett* 2019; 18: 2560-2567 [PMID: 31402951 DOI: 10.3892/ol.2019.10532]
- 29 Choi YK, Ahn JY, Kim DH, Jung KW, Na HK, Choi KD, Lee JH, Song HJ, Lee GH, Jung HY. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms in patients with compensated liver cirrhosis: a propensity score-matched case-control study. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1423-1431.e3 [PMID: 29410022 DOI: 10.1016/j.gie.2018.01.035]
- 30 Choe WH, Kim JH, Park JH, Kim HU, Cho DH, Lee SP, Lee TY, Lee SY, Sung IK, Park HS, Shim CS. Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer in Patients with Liver Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 466-473 [PMID: 29282635 DOI: 10.1007/s10620-017-4814-5]
- 31 Wang WL, Chang IW, Chen CC, Chang CY, Mo LR, Lin JT, Wang HP, Lee CT. A case series on the use of circumferential radiofrequency ablation for early esophageal squamous neoplasias in patients with esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 322-329 [PMID: 27365263 DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.045]
- 32 Tsou YK, Liu CY, Fu KI, Lin CH, Lee MS, Su MY, Ohata K, Chiu CT. Endoscopic Submucosal Dissection of Superficial Esophageal Neoplasms Is Feasible and Not Riskier for Patients with Liver Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3565-3571 [PMID: 27770376 DOI: 10.1007/s10620-016-4342-8]
- 33 Kato M, Nishida T, Hamasaki T, Kawai N, Yoshio T, Egawa S, Yamamoto K, Ogiyama H, Komori M, Nakahara M, Yabuta T, Nishihara A, Hayashi Y, Yamada T, Takehara T. Outcomes of ESD for patients with early gastric cancer and comorbid liver cirrhosis: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2015; 29: 1560-1566 [PMID: 25294528 DOI: 10.1007/s00464-014-3841-y]
- 34 Palmer WC, Di Leo M, Jovani M, Heckman MG, Diehl NN, Iyer PG, Wolfsen HC, Wallace MB. Management of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus with underlying oesophageal varices: A retrospective study. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 763-768 [PMID: 26066379 DOI: 10.1016/j.dld.2015.05.009]
- 35 Sawaguchi M, Jin M, Matsuhashi T, Ohba R, Hatakeyama N, Koizumi S, Onochi K, Yamada Y, Kanazawa N, Kimura Y, Tawaraya S, Watanabe N, Suzuki Y, Mashima H, Ohnishi H. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer in patients with cirrhosis (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 681-685 [PMID: 24388281 DOI: 10.1016/j.gie.2013.11.004]
- 36 Repici A, Pagano N, Hassan C, Cavenati S, Rando G, Spaggiari P, Sharma P, Zullo A. Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 303-307 [PMID: 23012672]
- 37 Choi JH, Kim ER, Min BH, Choi D, Kang KJ, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC. The feasibility and safety of the endoscopic submucosal dissection of superficial gastric neoplastic lesions in patients with compensated liver cirrhosis: a retrospective study. *Gut Liver* 2012; 6: 58-63 [PMID: 22375172 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.1.58]
- 38 Kwon YL, Kim ES, Lee KI, Kim YJ, Park CW, Kim YJ, Seo HJ, Cho KB, Park KS, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS. Endoscopic treatments of gastric mucosal lesions are not riskier in patients with chronic renal failure or liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2011; 25: 1994-1999 [PMID: 21136091 DOI: 10.1007/s00464-010-1500-5]
- 39 Ogura K, Okamoto M, Sugimoto T, Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, Kodashima S, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in patients with liver cirrhosis. *Endoscopy* 2008; 40: 443-445 [PMID: 18494135 DOI: 10.1055/s-2007-995650]
- 40 Tahara K, Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, Nakatani K, Naruke A, Kim M, Koizumi W. Argon plasma coagulation for superficial esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5412-5417 [PMID: 23082058 DOI: 10.3748/wjg.v18.i38.5412]
- 41 殷爱红, 孙自勤, 魏志. 食管胃底静脉曲张出血合并早期食管癌内镜诊治一例. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 217-218 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.020]
- 42 Jovani M, Anderloni A, Carrara S, Loriga A, Piscato C, Ferrara EC, Repici A. Circumferential endoscopic submucosal dissection of a squamous cell carcinoma in a cirrhotic patient with esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 963-4; discussion 964 [PMID: 26071062 DOI: 10.1016/j.gie.2015.05.023]
- 43 Masui Y, Ohno K, Itai R, Kurokawa T, Endo S. Successful endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer located on gastric varices after treatment with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14: 1550-1554 [PMID: 34160762 DOI: 10.1007/s12328-021-01465-9]
- 44 von Renteln D, Riecken B, Muehleisen H, Caca K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and endoscopic submucosal dissection for treatment of early gastric cancer in a cirrhotic patient. *Endoscopy* 2008; 40 Suppl 2: E32-E33 [PMID: 18283618 DOI: 10.1055/s-2007-966800]
- 45 Uchima H, Blé M, Busquets D, Serra I, López C, Aldeguer X, Huertas C. Eradication of neoplastic Barrett's esophagus in patients with esophageal varices with a modified endoscopic mucosal resection technique and radiofrequency ablation. *Endoscopy* 2022; 54:E261-E263. [PMID: 34144619 DOI: 10.1055/a-1516-3400]
- 46 Namikawa T, Iwabu J, Munekage M, Uemura S, Maeda H, Kitagawa H, Nakayama T, Fukuhara H, Inoue K, Al-Sheikh M, Jaiswal N, Kobayashi M, Hanazaki K. Laparoscopic-endoscopic cooperative surgery for early gastric cancer with gastroesophageal varices. *Asian J Endosc Surg* 2020; 13: 539-543 [PMID: 32066204 DOI: 10.1111/ases.12791]
- 47 Chandan S, Deliwala S, Khan SR, Ramai D, Mohan BP, Bilal M, Facciorusso A, Kassab LL, Kamal F, Dhindsa B, Perisetti A, Adler DG. Advanced Endoscopic Resection Techniques in Cirrhosis-A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 4813-4826 [PMID: 34993682 DOI: 10.1007/s10620-021-07364-w]
- 48 钱建丹, 姚甜甜, 王艳, 王贵强. 慢性肝病相关血小板减少症管理策略. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 896-899 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200609-00304]
- 49 Zullo A, Hassan C, Bruzzese V. Comment to "Bleeding and thrombosis in cirrhotic patients: what really matters?". *Dig Liver Dis* 2012; 44: 1049; author reply 1050 [PMID: 22766322 DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.022]
- 50 Kawaguchi C, Takahashi Y, Hanesaka Y, Yoshioka A. The in vitro analysis of the coagulation mechanism of activated factor



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 书 讯



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

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。



# 基于铁死亡探讨防治溃疡性结肠炎的机制

张尔馨, 郝微微, 王珠环, 时艺榕

张尔馨, 郝微微, 王珠环, 时艺榕, 上海中医药大学附属曙光医院 上海市 201203

张尔馨, 住院医师, 研究方向为中医药防治胃肠病.

**基金项目:** 国家自然科学基金, No. 81874450和81403362; 上海市中医优势病种培育建设项目, No. ZY(2018-20200-ZYBZ-03); 上海市中医诊疗模式创新试点建设项目, No. ZY(2018-20200-FWTX-6028).

**作者贡献分布:** 铁死亡的定义及特征相关文献由王珠环查阅; 铁死亡特征与溃疡性结肠炎相关文献由张尔馨查阅; 铁死亡的调控与溃疡性结肠炎中的应用相关文献由时艺榕查阅; 本论文写作由张尔馨和郝微微完成.

**通讯作者:** 郝微微, 主任医师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院. [hwwwork@163.com](mailto:hwwwork@163.com)

**收稿日期:** 2023-10-07

**修回日期:** 2023-12-02

**接受日期:** 2024-01-26

**在线出版日期:** 2024-02-28

## Mechanism of prevention and treatment of ulcerative colitis from the perspective of iron death

Er-Xin Zhang, Wei-Wei Hao, Zhu-Huan Wang, Yi-Rong Shi

Er-Xin Zhang, Wei-Wei Hao, Zhu-Huan Wang, Yi-Rong Shi, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81874450 and No. 81403362; Project of Cultivation and Construction of Dominant Diseases of Traditional Chinese Medicine in Shanghai, No. ZY(2018-20200-ZYBZ-03); Shanghai TCM Diagnosis and Treatment Model Innovation Pilot Construction Project, No. ZY(2018-20200-FWTX-6028).

**Corresponding author:** Wei-Wei Hao, Chief Physician, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 528 Zhangheng Road, Pudong New Area, Shanghai 201203, China. [hwwwork@163.com](mailto:hwwwork@163.com)

**Received:** 2023-10-07

**Revised:** 2023-12-02

**Accepted:** 2024-01-26

Published online: 2024-02-28

## Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease, the etiology and pathogenesis of which have not been fully clarified. As society develops and stress increases, the number of patients with UC continues to increase, especially in Asia. The risk of colorectal cancer is greatly increased in patients with UC compared to healthy individuals. Although the exact pathogenesis of the disease is currently unknown, studies have shown that it is closely related to a variety of factors, including the immune system, the environment, intestinal microecological balance, and genetics. Ferroptosis associated damage occurs in patients with UC and in models of UC, and is effectively alleviated with the use of ferroptosis inhibitors. Ferroptosis is a new form of regulatory cell death caused by iron overaccumulation and lipid peroxidation and is characterised by iron deposition, abnormal lipid peroxidation, and abnormal amino acid metabolism. This article reviews the three main features of ferroptosis to explore the mechanisms and strategies for the prevention and treatment of UC based on iron death.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ferroptosis; Ulcerative colitis; Cell death

**Citation:** Zhang EX, Hao WW, Wang ZH, Shi YR. Mechanism of prevention and treatment of ulcerative colitis from the perspective of iron death. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 109-115  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/109.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i2.109>

## 摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性炎症性肠道疾病,其病因和发病机制尚未完全明确.随着社会

的发展和压力的增加, UC患者数量持续增加, 尤其是在亚洲, 且与健康个体相比, UC患者患结直肠癌的风险大大增加。虽然目前其具体发病机制尚不清楚, 但研究表明与免疫系统、环境、肠道微生态平衡、遗传等多种因素密切相关。UC患者体内与UC模型会发生铁死亡损伤, 且在运用铁死亡抑制剂后可有效缓解症状。铁死亡是一种新形式的调节性细胞死亡, 是由铁过度积累和脂质过氧化引起的, 其特征是铁沉积、脂质过氧化异常和氨基酸代谢异常。本文就铁死亡的三大特征探讨基于铁死亡防治UC的机制及治疗策略作一综述。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁死亡; 溃疡性结肠炎; 细胞死亡

**核心提要:** 铁死亡是一种新型程序性细胞死亡方式, 其最显著的特征是铁沉积、脂质过氧化和氨基酸代谢, 三大特征均与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生发展密切相关, 极有可能为UC的治疗提供更多的方向。

**文献来源:** 张尔馨, 郝微微, 王珠环, 时艺榕. 基于铁死亡探讨防治溃疡性结肠炎的机制. 世界华人消化杂志 2024; 32(2): 109–115

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/109.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.109>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以反复发生的结肠黏膜慢性炎症和溃疡为特征的疾病, 其特征临床表现为排便次数增多并伴有黏液脓血便。UC病变部位大多侵犯至结肠黏膜和黏膜下层<sup>[1]</sup>。到2023年, 全球UC的患病率估计将达到500万例, 并且全球范围内的发病率正在增加<sup>[2-4]</sup>。目前的药物治疗主要目的集中于诱导缓解, 包括5-氨基水杨酸药物和糖皮质激素、生物制剂等。尽管药物选择性不断增多, 但仍有20%的患者需要接受结肠结肠切除术来治疗UC<sup>[5]</sup>。因此UC的防治仍值得进一步探究。

越来越多的研究证据表明, 细胞死亡将成为UC的关键治疗靶点。细胞死亡是哺乳动物的发育、内环境稳态的维持以及疾病发生的重要环节之一, 其途径包括凋亡、自噬、细胞焦亡、铁死亡等。铁死亡最早于2012年由美国科学家Brent R. Stockwell及其团队首次提出和描述, 是一种由不受限制的脂质过氧化和随后的膜损伤引起的铁依赖性调节细胞死亡形式<sup>[6]</sup>。在此, 我们进一步讨论了铁死亡在UC发病过程中的重要性, 并为UC的药理学靶点提供了新的视角和潜力。

## 1 铁死亡的定义及特征

铁死亡是一种新型程序性细胞死亡方式, 其本质是铁离子依赖的脂质过氧化产物超量蓄积引起的以线粒体改变为主的氧化损伤, 在细胞形态结构、生物学及遗传学表现上均不同于其他类型的细胞死亡<sup>[6]</sup>。从形态上看, 铁死亡的特点是线粒体体积变小、线粒体嵴减少或消失、双层膜密度增加, 但细胞膜保持完整, 染色质和细胞核大小正常<sup>[6-8]</sup>。从机制上讲, 铁死亡主要通过内外两条途径发生。内在途径主要通过阻断细胞内抗氧化酶的表达或活性, 如谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)<sup>[7,9,10]</sup>。外在途径主要通过抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, System Xc)<sup>[11,12]</sup>或激活转铁蛋白(transferrin, TF)、转铁蛋白受体蛋白1(transferrin Receptor 1, TFR1)。铁死亡的特征是铁沉积、脂质过氧化和氨基酸代谢。

## 2 铁死亡特征与UC

**2.1 铁沉积与UC** 铁死亡的一个核心特征是其对细胞内铁的依赖性。正常情况下, 细胞需要铁元素来执行一系列生物学功能, 包括DNA合成、维生素和氨基酸代谢等<sup>[13,14]</sup>。铁代谢是一个动态过程, 涉及铁的吸收、储存、利用和流出等多个步骤, TF、TFR1起关键作用<sup>[15]</sup>。血清铁主要通过肠道吸收和TF的调控来维持稳定。在细胞外, 铁通常以稳定的Fe<sup>3+</sup>形式储存和运输, 进入细胞后则被还原金属酶还原为Fe<sup>2+</sup><sup>[16]</sup>。TFR1通过识别TF与血清中Fe<sup>3+</sup>的结合并形成络合物。铁蛋白(ferritin, Ferr)是一种重要的胞质铁储存蛋白, 可整合过量的游离铁, 具有抗铁死亡的作用<sup>[17,18]</sup>。当细胞膜上的TFR1表达增加、Ferr及TF的表达减少时, 过量的游离Fe<sup>2+</sup>聚集在细胞质中失去平衡, 就会引发铁死亡。研究表明, 过量的Fe<sup>2+</sup>可通过芬顿反应引起细胞脂质过氧化代谢, 产生大量羟自由基和活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起铁死亡, 对DNA、蛋白质和膜脂造成有害的氧化损伤<sup>[19-21]</sup>, 这可能是结肠炎的致病因素。

缺铁性贫血是UC常见的并发症之一。在UC中, 缺铁的最常见原因是肠黏膜炎症加剧, 胃肠道失血和吸收不良导致铁流失增加。铁调素是一种在肝脏中产生的肽激素, 在调节铁稳态方面发挥着关键作用。铁转运蛋白(ferroportin, FPN)能将铁转运到储存铁的细胞之外, 大量表达于肠细胞、巨噬细胞和肝细胞中, 而铁调素是其直接抑制剂<sup>[22]</sup>。当FPN受抑制时, 铁输出受到抑制, 肠道吸收的铁难以转运到循环中, 其他细胞释放铁的过程也受到抑制, 从而导致血清中铁含量降低<sup>[23]</sup>。一些临床研究已经观察到, 在UC患者的肠道组织中, 存在异常的

铁积聚<sup>[24]</sup>。还有一些研究还发现, 与铁代谢和铁调控相关的基因在UC患者中可能表现出异常, 导致铁在肠道内的不平衡, 从而促进铁死亡的发生。遗传性血色病沉着病是一种基因突变导致的铁过载疾病, 其特征是近端肠道中铁吸收增加。血色病Hfe<sup>-/-</sup>小鼠的结肠组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)升高, 表现出更严重的疾病症状, 且更容易发生实验性结肠炎<sup>[25-27]</sup>。实验发现, 铁死亡的特异性抑制剂铁他汀-1(ferrostatin-1, Fer-1)、铁死亡抑制剂利普司他丁-1(lipoxstatin-1, Lip-1)、铁螯合剂去铁酮(deferiprone, DFP)和抗氧化剂丁基羟基茴香醚, 均可改善葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎<sup>[24,28]</sup>。这可能是一种有前途的UC治疗策略。

**2.2 脂质代谢异常与UC** 细胞膜的脂质双层结构直接决定生物膜的特性, 对于维持膜功能的完整性至关重要<sup>[29]</sup>。脂质过氧化是铁死亡执行过程的中心环节, 作用位点为细胞膜与细胞器膜磷脂上的脂质, 主要为易受氧化的多不饱和脂肪酸, 造成质膜完整性的破坏<sup>[30,31]</sup>。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)是细胞膜的关键成分, 在细胞中具有多种功能, 作为细胞膜的结构“构件”、能量供应者, 甚至作为信号分子, 优先被活性自由基氧化。PUFAs, 特别是花生四烯酸和肾上腺酸极易被过氧化<sup>[32,33]</sup>。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)催化游离AA/ARA到CoA的生化反应, 形成AA/ARA-CoA衍生物, 然后激活其酯化为磷脂。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(recombinant lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)催化AA/AdA-CoA和膜PE的生物合成, 形成AA/AdA-PE。最后, 脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)将AA-PE和AdA-PE氧化为铁死亡信号(PE-AA-OH和PE-AdA-OOH)<sup>[34-36]</sup>。在UC患者的结肠黏膜中PUFAs的磷脂(PUFA-PLs)显著升高<sup>[37]</sup>。ACSL4在UC患者的回肠和结肠以及DSS诱导的UC小鼠中显著上调, 促进铁死亡<sup>[28]</sup>。此外, ACSL4-siRNA Caco2细胞可免受缺氧/复氧诱导的脂质过氧化和细胞死亡<sup>[38]</sup>。调查显示, 人群中炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率的增加与富含PUFA的西方饮食有关<sup>[39]</sup>。实验表明<sup>[40]</sup>, 喂食小鼠富含PUFA的西式饮食加速了肠上皮细胞中性粒细胞和单核细胞的局部浸润。因此, 低脂饮食可能是UC患者抑制铁死亡反应的安全且有益的策略。

**2.3 氨基酸代谢异常与UC** System Xc<sup>-</sup>-GSH-GPX4轴对铁死亡的抑制作用已被广泛接受。铁死亡的表现之一是GPX4的失活和谷胱甘肽(glutathione, r-glutamyl cysteinyl +glycine, GSH)的消耗, 这是修复脂质氢过氧化物引起的细胞膜损伤和清除ROS的最重要的抗氧化途径<sup>[41]</sup>。System Xc<sup>-</sup>由两个蛋白质亚基SLC7A11和SLC3A2组成,

是一种氨基酸转运蛋白<sup>[42,43]</sup>。胱氨酸通过System Xc<sup>-</sup>从细胞外空间转运到细胞内, 随后通过硫氧还蛋白还原酶1转化为半胱氨酸(cysteine, Cys)。GSH通常被称为人体的主要抗氧化剂。GSH是GPX4的重要辅助因子, 可促进GPX4将有氧的磷脂氢过氧化物还原为无毒的磷脂醇, 充当中枢铁死亡抑制剂<sup>[10,44]</sup>。当细胞内System Xc<sup>-</sup>活性降低时, Cys含量减少、GSH消耗和GPX4活性降低, 导致脂质过氧化引起的铁死亡。同时, CoQ氧化还原酶铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)与GPX4并行抑制铁死亡。FSP1可将细胞膜上的泛醌还原为泛醇, 并作为自由基捕获抗氧化剂, 防止细胞膜上的脂质过氧化<sup>[9,45,46]</sup>。这两者都作为抗氧化剂来抑制脂质过氧化。研究发现, 与健康对照相比, UC患者中GPX4的基因和蛋白表达均降低<sup>[47]</sup>。在DSS诱导的UC模型中, GPX4表达显著降低, ACSL4表达升高, 结肠组织中铁丰度和脂质过氧化水平增加, 线粒体受损<sup>[48]</sup>。研究发现, 富含PUFA的饮食会使IEC特异性Gpx4<sup>+/-</sup>小鼠诱发局灶性肠炎。更引人注目的是, 与野生型同窝小鼠相比, IEC Gpx4<sup>+/-</sup>小鼠更易患有DSS诱导的实验性结肠炎<sup>[39]</sup>。

ALOX催化脂质氢过氧化物的产生并驱动铁死亡<sup>[49]</sup>。已有研究表明<sup>[50,51]</sup>, 在IBD患者和UC小鼠模型中, ALOX5和ALOX15的表达水平平均显著上调。而ALOX15<sup>-/-</sup>可减轻DSS诱导的UC小鼠的疾病症状, 抑制脂质过氧化代谢物的产生。相反, ALOX15基因过表达小鼠更易患有DSS诱导的实验性结肠炎<sup>[52]</sup>。磷脂酰乙醇胺结合蛋白1(recombinant phosphatidylethanolamine binding protein 1, PEBP1)是ALOX15的主要调节分子, 与IBD严重程度呈正相关。Lin等<sup>[53]</sup>发现, PEBP1缺乏可保护小鼠免受DSS或TNBS诱导的实验性结肠炎, 并加速损伤粘膜的恢复。这些研究表明ALOX在UC的发病中起关键作用。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydride, NADPH)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)的还原形式, 是所有生物体中必需的电子供体。NADPH的产生主要依赖于磷酸戊糖途径<sup>[54]</sup>。许多铁死亡调节剂, 例如GPX4、AIFM2、NOX和POR, 使用NADP/NADPH系统来调节电子转移<sup>[55,56]</sup>, 较高水平的NADPH或较低的NADP/NADPH比率可促进对铁死亡的抵抗<sup>[57]</sup>。

### 3 铁死亡的调控与UC中的应用

目前, 铁死亡的调控主要依靠其诱导剂和抑制剂。铁死亡诱导剂具有不同的作用机制。Erastin及其类似物、柳氮磺吡啶、索拉非尼可抑制System Xc<sup>-</sup>的功能, 而RSL3、1,2-二氧戊环、茄碱则抑制GPX4活性。丁硫氨



酸亚磺酰亚胺消耗细胞内GSH. 铁霉素、蒿甲醚、硫酸亚铁铵和氯化亚铁会促进活铁超负荷. 铁死亡的抑制剂分为两类, 一类抑制铁的积累, 如DFO、甲磺酸去铁胺、2,2'-吡啶. 另一类抑制脂质过氧化, 如铁他汀-1(ferrostatin-1, Fer-1)、利普司他丁-1(liproxstatin-1, Lip-1)、维生素E等. 柳氮磺吡啶属于传统的氨基水杨酸制剂, 口服后能够在UC患者的肠道菌群中作用, 代谢后可生成5-ASA和磺胺吡啶, 抑制前列腺素合成、释放, 抵抗肠黏膜脂肪酸氧化, 降低肠道通透性, 进而达到减少炎症浸润的目的, 但是用药以后不良反应发生率相对较高, 对患者的整体生活质量产生一定的影响, 不能用于维持治疗<sup>[58]</sup>. Fer-1、Lip-1是铁死亡特异性抑制剂, 目前较多运用于UC铁死亡相关实验研究中. 其余大多数化合物在UC中的作用靶点和潜在应用仍有待深入了解.

除了小分子抑制剂外, 一部分中药单体、单药、复方也展现出对铁死亡的抑制作用, 以治疗UC. 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种转录因子, 在抗氧化过程中发挥着关键作用<sup>[59]</sup>. 当胞内抗氧化剂被ROS耗尽时, Nrf2易位到细胞核, 驱动血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)转录<sup>[60]</sup>. Chen等<sup>[28]</sup>研究发现, 阻断Nrf2/HO-1信号通路可抑制铁死亡并有效改善DSS诱导的UC. Chen等<sup>[61]</sup>研究结果确定了黄芪多糖通过抑制NRF2/HO-1通路在实验性结肠炎小鼠模型和人Caco-2细胞中达到预防铁死亡的新作用. 仙茅苷是仙茅中的天然成分, Wang等<sup>[62]</sup>发现仙茅苷可以增加IEC-6细胞的硒敏感性并促进GPX4转录水平, 可通过诱导GPX4来预防UC中的铁死亡. 姜烯酮A是一种生姜提取物, Zhu等<sup>[63]</sup>研究表明, 姜烯酮A可以减轻DSS诱导的结肠炎小鼠中的铁死亡, 其保护作用与激活Nrf2-Gpx4信号通路有关. 原儿茶酸(protocatechuic acid, PCA)是一种常见的天然小分子酚酸化合物, 并且是很多中药(如丹参、芙蓉等)中的有效活性成分. Yang等<sup>[64]</sup>发现PCA可通过调节肠道菌群和铁死亡来预防UC. Yokote等<sup>[65]</sup>研究发现青黛治疗后增加了UC患者粘膜中的抗氧化基因, 结肠组织中还原型谷胱甘肽、CYP1A1和GPX4的蛋白表达增加. 探索发现青黛的主要成分靛玉红和靛蓝也具有抑制铁死亡的作用. 葛根芩连汤是UC的经典方剂, Wang等<sup>[66]</sup>发现葛根芩连汤可显著改善铁死亡标志物(铁负荷、MDA、GSH和线粒体形态)的水平以及铁死亡相关蛋白(GPX4、SLC7A11和ACSL4)的表达. 葛根芩连汤可以通过抑制铁死亡来防止结肠损伤和肠上皮屏障功能障碍. Hu等<sup>[67]</sup>发现芍药甘草汤可通过下调结肠组织中的铁死亡来预防UC.

#### 4 结论

近年来, 作为一种全新的调节性细胞死亡方式, 铁死亡

在多个领域取得了广泛的进展, 研究证实铁死亡在多种人类疾病的发生或进展中具有病理学意义, 如多种肿瘤、神经退行性变、急性肾损伤、缺血/再灌注损伤、炎症性疾病等. UC是一种慢性非特异性的肠道炎症, 主要累及结肠和直肠, 多呈反复发作, 临床表现为腹痛、腹泻、里急后重、黏液脓血便等. 铁死亡的主要特征已在UC患者和动物模型的结肠组织中广泛观察到. 铁死亡在UC的发病机制和进展中起着重要作用. UC通常伴随着肠道内的炎症和溃疡. 肠道上皮细胞的受损可能干扰正常的铁吸收和利用. 反复的肠道炎症导致释放多种炎症介质, 这些介质可能干扰铁代谢和调控. UC患者可能经历反复的肠道出血, 这可能会导致铁的丧失, 慢性失血可能导致铁缺乏性贫血, 进一步影响铁代谢和利用. 铁死亡通常涉及氧化应激反应, 这可能加剧UC的炎症和肠道损伤. 脂质过氧化物的生成也会损害肠道黏膜的完整性, 进一步加剧UC的病理生理过程. 本文通过深入研究铁代谢、脂质过氧化等方面的机制, 认识到铁死亡与UC关系密切, 更好地理解UC的发病机制, 为这一疾病的治疗手段提供了新的线索. 但铁死亡可能只是UC病理生理复杂性的一部分, 仍然需要进一步的研究来确认这一关联, 以及铁死亡在该疾病的确切作用机制, 为UC治疗的新靶点提供更有力的支持.

#### 5 参考文献

- Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 463-466 [PMID: 24424198 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.028]
- Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet* 2023; 402: 571-584 [PMID: 37573077 DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00966-2]
- Kontola K, Oksanen P, Huhtala H, Jussila A. Increasing Incidence of Inflammatory Bowel Disease, with Greatest Change Among the Elderly: A Nationwide Study in Finland, 2000-2020. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 706-711 [PMID: 36420953 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac177]
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769-2778 [PMID: 29050646 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0]
- Dai N, Haidar O, Askari A, Segal JP. Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2023; 55: 13-20 [PMID: 36180365 DOI: 10.1016/j.dld.2022.08.039]
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
- Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, Herbach N, Aichler M, Walch A, Eggenhofer E, Basavarajappa D, Rådmark O, Kobayashi S, Seibt T, Beck H, Neff F, Esposito I, Wanke R, Förster H, Yefremova O, Heinrichmeyer M, Bornkamm GW, Geissler EK, Thomas SB, Stockwell BR, O'Donnell VB, Kagan VE, Schick JA, Conrad M. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal

- failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1180-1191 [PMID: 25402683 DOI: 10.1038/ncb3064]
- 8 Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, Wolpaw AJ, Smukste I, Peltier JM, Boniface JJ, Smith R, Lessnick SL, Sahasrabudhe S, Stockwell BR. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 2007; 447: 864-868 [PMID: 17568748 DOI: 10.1038/nature05859]
  - 9 Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, Roberts MA, Tong B, Maimone TJ, Zoncu R, Bassik MC, Nomura DK, Dixon SJ, Olzmann JA. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 2019; 575: 688-692 [PMID: 31634900 DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2]
  - 10 Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156: 317-331 [PMID: 24439385 DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010]
  - 11 Davis JB, Maher P. Protein kinase C activation inhibits glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. *Brain Res* 1994; 652: 169-173 [PMID: 7953717 DOI: 10.1016/0006-8993(94)90334-4]
  - 12 Sato H, Tamba M, Kuriyama-Matsumura K, Okuno S, Bannai S. Molecular cloning and expression of human xCT, the light chain of amino acid transport system xc-. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2: 665-671 [PMID: 11213471 DOI: 10.1089/ars.2000.2.4-665]
  - 13 Lane DJ, Merlot AM, Huang ML, Bae DH, Jansson PJ, Sahni S, Kalinowski DS, Richardson DR. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: Key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853: 1130-1144 [PMID: 25661197 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.01.021]
  - 14 Lawen A, Lane DJ. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 2473-2507 [PMID: 23199217 DOI: 10.1089/ars.2011.4271]
  - 15 Richardson DR, Ponka P. The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1331: 1-40 [PMID: 9325434 DOI: 10.1016/s0304-4157(96)00014-7]
  - 16 Frazer DM, Anderson GJ. The regulation of iron transport. *Biofactors* 2014; 40: 206-214 [PMID: 24132807 DOI: 10.1002/biof.1148]
  - 17 Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 274-286 [PMID: 26725301 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.11.012]
  - 18 Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R, Jiang X. Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Mol Cell* 2015; 59: 298-308 [PMID: 26166707 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011]
  - 19 Cao X, Wen P, Fu Y, Gao Y, Qi X, Chen B, Tao Y, Wu L, Xu A, Lu H, Zhao G. Radiation induces apoptosis primarily through the intrinsic pathway in mammalian cells. *Cell Signal* 2019; 62: 109337 [PMID: 31173879 DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.06.002]
  - 20 Li L, Thakur K, Cao YY, Liao BY, Zhang JG, Wei ZJ. Anticancerous potential of polysaccharides sequentially extracted from *Polygonatum cyrtoneura* Hua in Human cervical cancer Hela cells. *Int J Biol Macromol* 2020; 148: 843-850 [PMID: 31982521 DOI: 10.1016/j.jbiomac.2020.01.223]
  - 21 Laubach V, Kaufmann R, Bernd A, Kippenberger S, Zöller N. Extrinsic or Intrinsic Apoptosis by Curcumin and Light: Still a Mystery. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30791477 DOI: 10.3390/ijms20040905]
  - 22 Shu W, Pang Z, Xu C, Lin J, Li G, Wu W, Sun S, Li J, Li X, Liu Z. Anti-TNF- $\alpha$  Monoclonal Antibody Therapy Improves Anemia through Downregulating Hepatocyte Hepcidin Expression in Inflammatory Bowel Disease. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 4038619 [PMID: 31814801 DOI: 10.1155/2019/4038619]
  - 23 Ramasamy J, Jagadish C, Sukumaran A, Varghese J, Mani T, Joseph AJ, Simon EG, Jacob M. Low Serum Hepcidin Levels in Patients with Ulcerative Colitis - Implications for Treatment of Co-existent Iron-Deficiency Anemia. *Inflammation* 2023; 46: 2209-2222 [PMID: 37486527 DOI: 10.1007/s10753-023-01872-9]
  - 24 Xu M, Tao J, Yang Y, Tan S, Liu H, Jiang J, Zheng F, Wu B. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 86 [PMID: 32015337 DOI: 10.1038/s41419-020-2299-1]
  - 25 Zhou WX, Wu XR, Bennett AE, Shen B. Endoscopic and histologic abnormalities of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemochromatosis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 336-342 [PMID: 24045277 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a9be10]
  - 26 Stevens RG, Morris JE, Cordis GA, Anderson LE, Rosenberg DW, Sasser LB. Oxidative damage in colon and mammary tissue of the HFE-knockout mouse. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1212-1216 [PMID: 12706501 DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00072-8]
  - 27 Sivaprakasam S, Ristic B, Mudaliar N, Hamood AN, Colmer-Hamood J, Wachtel MS, Nevels AG, Kottapalli KR, Ganapathy V. Hereditary hemochromatosis promotes colitis and colon cancer and causes bacterial dysbiosis in mice. *Biochem J* 2020; 477: 3867-3883 [PMID: 32955078 DOI: 10.1042/BCJ20200392]
  - 28 Chen Y, Zhang P, Chen W, Chen G. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Immunol Lett* 2020; 225: 9-15 [PMID: 32540488 DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.005]
  - 29 Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19: 281-296 [PMID: 29410529 DOI: 10.1038/nrm.2017.138]
  - 30 Agmon E, Solon J, Bassereau P, Stockwell BR. Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties. *Sci Rep* 2018; 8: 5155 [PMID: 29581451 DOI: 10.1038/s41598-018-23408-0]
  - 31 Hullbert AJ. Metabolism and longevity: is there a role for membrane fatty acids? *Integr Comp Biol* 2010; 50: 808-817 [PMID: 21558243 DOI: 10.1093/icb/icq007]
  - 32 Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482: 419-425 [PMID: 28212725 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086]
  - 33 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthony-muthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayir H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]
  - 34 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmeler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
  - 35 Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, Lee ED, Snijder B, Rebsamen M, Superti-Furga G, Stockwell BR. Human Haploid Cell Genetics Reveals Roles for Lipid Metabolism Genes in Nonapoptotic Cell Death. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 1604-1609 [PMID: 25965523 DOI: 10.1021/acscchembio.5b00245]
  - 36 Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 1338-1343 [PMID: 27565726 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124]
  - 37 de Silva PS, Olsen A, Christensen J, Schmidt EB, Overvaad K, Tjønneland A, Hart AR. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1912-1917 [PMID: 20950616 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.065]
  - 38 Li Y, Feng D, Wang Z, Zhao Y, Sun R, Tian D, Liu D, Zhang F, Ning S, Yao J, Tian X. Ischemia-induced ACSL4 activation



- contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion. *Cell Death Differ* 2019; 26: 2284-2299 [PMID: 30737476 DOI: 10.1038/s41418-019-0299-4]
- 39 Mayr L, Grabherr F, Schwärzler J, Reitmeier I, Sommer F, Gehmacher T, Niederreiter L, He GW, Ruder B, Kunz KTR, Tymoszyk P, Hilbe R, Haschka D, Feistritzer C, Gerner RR, Enrich B, Przysiecki N, Seifert M, Keller MA, Oberhuber G, Sprung S, Ran Q, Koch R, Effenberger M, Tancevski I, Zoller H, Moschen AR, Weiss G, Becker C, Rosenstiel P, Kaser A, Tilg H, Adolph TE. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease. *Nat Commun* 2020; 11: 1775 [PMID: 32286299 DOI: 10.1038/s41467-020-15646-6]
- 40 Charpentier C, Chan R, Salameh E, Mbodji K, Ueno A, Coëffier M, Guérin C, Ghosh S, Savoye G, Marion-Letellier R. Dietary n-3 PUFA May Attenuate Experimental Colitis. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 8430614 [PMID: 29670469 DOI: 10.1155/2018/8430614]
- 41 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 2017; 171: 273-285 [PMID: 28985560 DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021]
- 42 Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radic Biol Med* 2020; 152: 175-185 [PMID: 32165281 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027]
- 43 Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, Massie A, Smolders I, Methner A, Pergande M, Smith SB, Ganapathy V, Maher P. The cystine/glutamate antiporter system x(c)(-) in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 522-555 [PMID: 22667998 DOI: 10.1089/ars.2011.4391]
- 44 Pitman KE, Alluri SR, Kristian A, Aarnes EK, Lyng H, Riss PJ, Malinen E. Influx rate of (18)F-fluoroaminosuberic acid reflects cystine/glutamate antiporter expression in tumour xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 2190-2198 [PMID: 31264167 DOI: 10.1007/s00259-019-04375-8]
- 45 Santoro MM. The Antioxidant Role of Non-mitochondrial CoQ10: Mystery Solved!. *Cell Metab* 2020; 31: 13-15 [PMID: 31951565 DOI: 10.1016/j.cmet.2019.12.007]
- 46 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPE, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
- 47 Sun SP, Lu YF, Li H, Weng CY, Chen JJ, Lou YJ, Lyu D, Lyu B. AMPK activation alleviated dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting ferroptosis. *J Dig Dis* 2023; 24: 213-223 [PMID: 37210607 DOI: 10.1111/1751-2980.13176]
- 48 Deng L, He S, Li Y, Ding R, Li X, Guo N, Luo L. Identification of Lipocalin 2 as a Potential Ferroptosis-related Gene in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 1446-1457 [PMID: 37000707 DOI: 10.1093/ibd/izad050]
- 49 Wen Q, Liu J, Kang R, Zhou B, Tang D. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510: 278-283 [PMID: 30686534 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.090]
- 50 Jupp J, Hillier K, Elliott DH, Fine DR, Bateman AC, Johnson PA, Cazaly AM, Penrose JF, Sampson AP. Colonic expression of leukotriene-pathway enzymes in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 537-546 [PMID: 17230539 DOI: 10.1002/ibd.20094]
- 51 Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD, Jedlicka P, Iwamoto R, Jacobsen E, Protheroe C, Eltzschig HK, Colgan SP, Arita M, Lee JJ, Furuta GT. Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. *Gut* 2015; 64: 1236-1247 [PMID: 25209655 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306998]
- 52 Kroschwald S, Chiu CY, Heydeck D, Rohwer N, Gehring T, Seifert U, Lux A, Rothe M, Weylandt KH, Kuhn H. Female mice carrying a defective Alox15 gene are protected from experimental colitis via sustained maintenance of the intestinal epithelial barrier function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2018; 1863: 866-880 [PMID: 29702245 DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.04.019]
- 53 Lin W, Ma C, Su F, Jiang Y, Lai R, Zhang T, Sun K, Fan L, Cai Z, Li Z, Huang H, Li J, Wang X. Raf kinase inhibitor protein mediates intestinal epithelial cell apoptosis and promotes IBDs in humans and mice. *Gut* 2017; 66: 597-610 [PMID: 26801887 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310096]
- 54 Yang WH, Ding CC, Sun T, Rupprecht G, Lin CC, Hsu D, Chi JT. The Hippo Pathway Effector TAZ Regulates Ferroptosis in Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep* 2019; 28: 2501-2508.e4 [PMID: 31484063 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.107]
- 55 Poursaitidis I, Wang X, Crighton T, Labuschagne C, Mason D, Cramer SL, Triplett K, Roy R, Pardo OE, Seckl MJ, Rowlinson SW, Stone E, Lamb RF. Oncogene-Selective Sensitivity to Synchronous Cell Death following Modulation of the Amino Acid Nutrient Cystine. *Cell Rep* 2017; 18: 2547-2556 [PMID: 28297659 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.054]
- 56 Chen X, Xu S, Zhao C, Liu B. Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 516: 37-43 [PMID: 31196626 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.015]
- 57 Shimada K, Hayano M, Pagano NC, Stockwell BR. Cell-Line Selectivity Improves the Predictive Power of Pharmacogenomic Analyses and Helps Identify NADPH as Biomarker for Ferroptosis Sensitivity. *Cell Chem Biol* 2016; 23: 225-235 [PMID: 26853626 DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.11.016]
- 58 冯燕燕, 冯婷, 杨秉政. 柳氮磺胺吡啶对老年溃疡性结肠炎患者血清降钙素原、C反应蛋白水平的影响. *实用临床医药杂志* 2019; 23: 24-28
- 59 Ye P, Mimura J, Okada T, Sato H, Liu T, Maruyama A, Ohyama C, Itoh K. Nrf2- and ATF4-dependent upregulation of xCT modulates the sensitivity of T24 bladder carcinoma cells to proteasome inhibition. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 3421-3434 [PMID: 25002527 DOI: 10.1128/MCB.00221-14]
- 60 Antelmann H, Hellmann JD. Thiol-based redox switches and gene regulation. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1049-1063 [PMID: 20626317 DOI: 10.1089/ars.2010.3400]
- 61 Chen Y, Wang J, Li J, Zhu J, Wang R, Xi Q, Wu H, Shi T, Chen W. Astragalus polysaccharide prevents ferroptosis in a murine model of experimental colitis and human Caco-2 cells via inhibiting NRF2/HO-1 pathway. *Eur J Pharmacol* 2021; 911: 174518 [PMID: 34562468 DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174518]
- 62 Wang S, Liu W, Wang J, Bai X. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4. *Life Sci* 2020; 259: 118356 [PMID: 32861798 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118356]
- 63 Chen Y, Zhu S, Chen Z, Liu Y, Pei C, Huang H, Hou S, Ning W, Liang J. Gingerenone A Alleviates Ferroptosis in Secondary Liver Injury in Colitis Mice via Activating Nrf2-Gpx4 Signaling Pathway. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 12525-12534 [PMID: 36135333 DOI: 10.1021/acs.jafc.2c05262]
- 64 Yang X, Sun X, Zhou F, Xiao S, Zhong L, Hu S, Zhou Z, Li L, Tan Y. Protocatechuic Acid Alleviates Dextran-Sulfate-Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice via the Regulation of Intestinal Flora and Ferroptosis. *Molecules* 2023; 28 [PMID: 37175184 DOI: 10.3390/molecules28093775]
- 65 Yokote A, Imazu N, Umeno J, Kawasaki K, Fujioka S, Fuyuno Y, Matsuno Y, Moriyama T, Miyawaki K, Akashi K, Kitazono T,



Torisu T. Ferroptosis in the colon epithelial cells as a therapeutic target for ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2023; 58: 868-882 [PMID: 37410250 DOI: 10.1007/s00535-023-02016-4]

- 66 Wang X, Quan J, Xiu C, Wang J, Zhang J. Gegen Qinlian decoction (GQD) inhibits ulcerative colitis by modulating ferroptosis-dependent pathway in mice and organoids. *Chin Med* 2023; 18: 110

[PMID: 37649073 DOI: 10.1186/s13020-023-00819-4]

- 67 Hu S, Luo Y, Yang X, Zhou Z, Zhou F, Zhong L, Tan Y, Pei G, Tan Y. Shaoyao Gancan Decoction protects against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by down-regulating ferroptosis. *J Pharm Pharmacol* 2023; 75: 1111-1118 [PMID: 37226187 DOI: 10.1093/jpp/rgad047]

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 © 2024 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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

# 早发性与晚发性结直肠癌临床特征比较及预后的分析

龙贤, 王悦, 简梓晴, 何琼

龙贤, 王悦, 简梓晴, 何琼, 暨南大学附属第一医院 广东省广州市 510630

龙贤, 在读硕士研究生, 研究方向为消化系统疾病.

**基金项目:** 青年科学基金项目, No. 81500420; 广东省自然科学基金项目, No. 2015A030310114.

**作者贡献分布:** 本文由龙贤、王悦、简梓晴、何琼共同完成.

**通讯作者:** 何琼, 副主任医师, 510630, 广州市天河区黄埔大道西613号, 暨南大学附属第一医院消化内科. heqiong\_82@126.com

**收稿日期:** 2023-12-11

**修回日期:** 2024-01-05

**接受日期:** 2024-01-26

**在线出版日期:** 2024-02-28

## Comparison of clinical features and prognosis of early- and late-onset colorectal cancer

Xian Long, Yue Wang, Zi-Qing Jian, Qiong He

**Xian Long, Yue Wang, Zi-Qing Jian, Qiong He,** The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

**Supported by:** Project of Young Science Fund, No. 81500420; Project of Guangdong Natural Science Fund, No. 2015A030310114.

**Corresponding author:** Qiong He, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, No. 613 Huangpu Avenue West, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. heqiong\_82@126.com

**Received:** 2023-12-11

**Revised:** 2024-01-05

**Accepted:** 2024-01-26

**Published online:** 2024-02-28

## Abstract

Colorectal cancer is a common digestive system tumor, ranking third in incidence and second in fatality rate in the

world. In recent years, the total incidence and fatality rate of colorectal cancer decrease, but early-onset colorectal cancer (EOCRC) shows an overall rising trend. Colorectal cancer diagnosed at less than 50 years of age is generally defined as EOCRC, which has unique clinical features and a poorer prognosis than late-onset colorectal cancer. This article reviews the clinical features and prognosis of EOCRC.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Early-onset colorectal cancer; Clinical feature; Prognosis

**Citation:** Long X, Wang Y, Jian ZQ, He Q. Comparison of clinical features and prognosis of early- and late-onset colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 116-122

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/116.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i2.116>

## 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的消化系统肿瘤, 发病率位于世界第3, 病死率位居世界第2, 近年来结直肠癌总的发病率及病死率有所下降, 但早发性结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EOCRC)呈整体增长趋势. 通常把<50岁诊断的结直肠癌定义为EOCRC, 与晚发性结直肠癌(late-onset colorectal cancer, LOCRC)相比, 其具有独特的临床特征, 且预后较差. 本文就EOCRC的临床特征及预后进行简要述评.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 早发性结直肠癌; 临床特征; 预后

**核心提要:** 与晚发性结直肠癌相比, 早发性结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EOCRC)有其独特的临床特征及预后, 甚至有研究者认为EOCRC是一个独立的疾病

而并非结直肠癌的一个亚组。

**文献来源:** 龙贤, 王悦, 简梓晴, 何琼. 早发性与晚发性结直肠癌临床特征比较及预后的分析. 世界华人消化杂志 2024; 32(2): 116–122

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/116.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.116>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见癌症,也是全球癌症相关死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。近年来,随着诊治水平提高及一级预防的重视,CRC发病率较前有所下降,但早发性结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EOCRC)的发生率和病死率却呈现增长趋势<sup>[2,3]</sup>,尤其是在35岁以下年轻人中表现得更为明显<sup>[4]</sup>,而对于这种上升趋势的原因目前尚不清楚。EOCRC是美国50岁以下人群中第二大常见癌症,也是导致美国50岁以下人群癌症死亡的第三大原因<sup>[5]</sup>。研究预测,到2030年,美国早发性结肠癌和直肠癌发病率将分别占到10.9%和23%<sup>[6]</sup>。我国关于此方面的流行病学数据尚未公布,仅在部分文献中有所提及。但很明确的是,EOCRC相比晚发性结直肠癌(late-onset colorectal cancer, LOCRC)来说,有其独特的临床特征,本文将对两者的临床特征比较及对EOCRC的预后作简要分析。

## 1 流行病学特点

自20世纪90年代以来,澳大利亚、加拿大、丹麦等9个国家的EOCRC发病率呈持续上升趋势<sup>[3,7]</sup>,欧洲的一项研究也得出了相同结论,显示20-49岁成年人的CRC发病率是增加的<sup>[8]</sup>。格陵兰、冰岛、斯洛文尼亚、加泰罗尼亚、拉脱维亚和瑞士的发病率没有明显变化。意大利是唯一一个从1998年起以每年1.8%的速度显著降低20-39岁人群CRC发病率的国家<sup>[7-9]</sup>。同样,在亚洲国家EOCRC发生率也是呈上升趋势的,日本除外,年龄<50岁的人群呈下降趋势,可能与其筛查年龄放宽至较年轻有关。日本自1992年开始使用粪便免疫化学试验进行CRC筛查,也说明早期开展CRC筛查一定程度上有助于解决CRC发病率上升的难题<sup>[10]</sup>。关于EOCRC发病率逐年增加的原因,目前尚未明确,但有相关研究认为与以下因素相关,例如个体因素(男性、25岁以后、白色人种)、家族史(一级亲属有CRC家族史、Lynch综合征)、生活方式(包括饮酒、久坐、压力、高脂、高热量低纤维饮食和含硫微生物饮食等)、不恰当抗生素使用、肠道微生态以及代谢综合征,其中高脂血症是一般危险因素,而肥胖是高危险因素;Kim等<sup>[1,11-15]</sup>还研究了EOCRC与糖尿病的关系,风险<50岁且患有2型糖尿病的患者CRC和晚期腺

瘤的风险增加有关。

## 2 早发性结直肠癌与晚发性结直肠癌的临床特征比较

目前各国的研究表明,EOCRC与LOCRC在临床表现、肿瘤部位、组织学特征、分子学特征等方面都存在差异,这些证据更加表明EOCRC是一种独立的疾病,应引起临床重视。大多数研究都认为EOCRC主要表现为以下症状和体征:腹痛、便血、体重减轻、贫血、食欲减退、排便习惯改变、肠梗阻等表现<sup>[16-18]</sup>。在一项1025例患者研究中<sup>[19]</sup>,886例(86.4%)在诊断时有症状:直肠癌患者比结肠癌患者更容易出现症状[499人中有449人(90.0%) vs 524人中有435人(83.0%);  $P<0.001$ ];在139例无症状患者中,19例(13.7%)因贫血,10例(7.2%)因粪便隐血阳性,3例(2.2%)因腹部肿块,3例(2.2%)因直肠指检发现肿块,110例(79.1%)因其他原因进行相关检查发现。另外,EOCRC发病较隐匿,早期多无症状,且年轻人群因为经济及就诊意识等原因,出现症状就诊时已发生远处转移,处于晚期病程。几项大型研究统计显示<sup>[20-23]</sup>,3期和4期CRC占54%-61.8%。有相关文章提出,由于临床医生对年轻患者相关症状(如便血、腹痛等)不重视,认为是常见的良性病变或功能性疾病(如肠易激综合征、内痔等),对诊断造成延后,从而导致在年轻人中观察到的疾病阶段较晚<sup>[24]</sup>。国外有研究总结,EOCRC患者从出现症状至诊断的平均时间是6个月,长于LOCRC患者<sup>[25]</sup>,因此提高临床医师对年轻患者EOCRC评估及识别意识十分重要。与LOCRC相比,EOCRC的发生部位更倾向于远端结肠和直肠,准确说是乙状结肠和直肠,也正因此EOCRC患者比LOCRC更容易出现上述临床表现<sup>[26]</sup>。在Chang等<sup>[27]</sup>的一项研究中,80%早发性肿瘤(定义为年龄 $\leq 40$ 岁)出现在左侧结肠和直肠,而在晚发组中,只有58%肿瘤出现在左侧结肠和直肠。甚至有研究表明,左半结肠和直肠肿瘤的百分比随着年龄的增长而下降<sup>[28]</sup>。因此有专家建议,用乙状结肠镜作为筛查方法,早期识别左半结肠和直肠肿瘤。组织病理学特征方面,与LOCRC相比,EOCRC多表现为不良组织病理学特征,分化差、周围神经侵犯、静脉侵犯、粘液细胞和(或)印戒细胞形态等<sup>[27]</sup>。一项分析64068例EOCRC患者的综合研究显示,与LOCRC患者相比,年轻患者更常表现出低分化(18% vs 20.4%)和粘液样及印戒样形态(10.8% vs 12.6%)<sup>[20]</sup>。在EOCRC中,粘液组织学占10.0%-14.5%,印戒组织学占2.0%,低分化或未分化癌高达27.9%。国家癌症数据库的数据显示,与LOCRC相比,EOCRC更有可能有粘液或印戒组织学特征(12.6% vs 10.8%,  $P<0.01$ ),分化较差或未分化(20.4% vs 18%,  $P<0.01$ )<sup>[27,29-31]</sup>。需要注意的是,有炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的EOCRC患



者更加容易出现粘液或印戒组织学特征. 所以不能排除, EOCRC患者诊断时常为晚期可能与这些不良的组织病理学特征及其潜在的遗传基础相关, 加速肿瘤进展, 从而导致较差的预后. 另外, EOCRC患者的肿瘤瘤体与LOCRC相比, 体积更大, 最大径>5 cm多见<sup>[32]</sup>. 最近的研究表明, 1/5的EOCRC归因于遗传性癌症综合征, 其中一半归因于林奇综合征(lynch syndrome, LS)<sup>[33]</sup>. 虽然20% EOCRC可能涉及种系遗传改变, 但遗传综合征仍然只占少数, 并且大多数EOCRC是散发性的, 没有相关家族史<sup>[34,35]</sup>. 在分子学特征方面的研究, 目前存在矛盾性, 部分研究表明EOCRC更常表现为微卫星不稳定MSI(MSI-H)<sup>[36,37]</sup>, 且这些MSI肿瘤大多与LS有关, 很少与MLH1失活有关, 而是与MSH2失活有关<sup>[38]</sup>. 然而有研究认为大多数EOCRC表现为微卫星稳定MSS. EOCRC MSS肿瘤通常位于左侧结肠, 很少与其他原发性肿瘤相关, 并且具有很强的家族性, 与LOCRC MSS相区别<sup>[39]</sup>. CpG岛甲基化表型较少出现在EOCRC中, 另LINE-1低甲基化是EO-CRC隐含的另一个特征, 是全基因组低甲基化的替代标记<sup>[40]</sup>. 有证据表明<sup>[41]</sup>, LINE-1低甲基化程度是CRC癌症相关死亡率和总死亡率增加的独立因素. 关于基因突变, 目前大部分研究认为EOCRC较少含有K-RAS(KRAS)、B-Raf(BRAF)V600E和腺瘤性结肠息肉病基因序列变异<sup>[27,28,42,43]</sup>.

### 3 早发性结直肠癌与晚发性结直肠癌的预后比较

尽管EOCRC不同于LOCRC, 但目前还没有针对EOCRC的治疗方案, 因此关于EOCRC的预后仍是人们较关心且存在较大争议的热点问题. 虽然EOCRC在组织病理学上表现较差且易转移, 但其预后是否更差尚未有定论.

Burnett-Hartman等<sup>[44]</sup>提出, 在调整某些临床特征因素后, EOCRC患者的CRC特异性死亡风险低于晚发性CRC患者. Abdelsattar等<sup>[45]</sup>在1999-2011年基于SEER数据库的回顾性队列研究中发现, EOCRC患者比LOCRC患者获得了更有利的CRC特异性生存. 一项基于1991-1999年SEER数据库的比较研究<sup>[21]</sup>显示, EOCRC患者的5年CRC特异性生存率与晚发性CRC患者是相似的. 有文章指出, 虽然EOCRC被诊断时常处于晚期, 但经过积极治疗, 可以提高疾病特异性生存率<sup>[23]</sup>. 一项包含辅助化疗临床试验中II期或III期CRC患者的大规模研究显示, EOCRC患者和LOCRC患者的癌症特异性死亡率相似. 在该研究中, EOCRC患者更易出现区域转移性淋巴结, 但比LOCRC患者更有可能完成计划的治疗时间和接受更高强度的治疗. 但同时, 高风险III期EOCRC患者尽管治疗强度更高, 但复发率更高, 因此还是不能否认其更具侵袭性<sup>[46]</sup>. 在Zaborowski的研究中<sup>[47]</sup>, 手术切除后早发

组的5年(overall survival, OS)有所提高, 而年轻组和老年组的5年无病生存率均为81%. 对于晚期和转移性CRC, 研究发现EOCRC患者的无进展生存期较短, 但这并不影响与LOCRC患者相比的死亡相对风险或总生存OS<sup>[48]</sup>. 死亡率方面, 虽然CRC死亡率总体呈下降趋势, 2000-2014, LOCRC死亡率下降了34%, 但EOCRC死亡率上升了13%<sup>[49]</sup>. 这些研究存在一个明显局限性, 常常把遗传性结直肠癌纳入分析, 导致EOCRC生存结果产生偏倚.

Chen等<sup>[50]</sup>提出, 与一般人群相比, EOCRC人群在诊断后3年内的非癌症死亡风险较高, 但随着时间推移, 这种差异逐渐缩小. 诊断年龄、种族、性别、诊断年份、分级、分期和手术是OS独立预后因素. 另一项研究中, 在65岁以上CRC患者中, 诊断后3年内和9年内结直肠癌死亡比例分别超过70%和60%<sup>[51]</sup>. 而Chen等<sup>[50]</sup>研究结果为大约90%和75%EOCRC患者的结直肠癌死亡在随访的3年和10年内. 这可能是由于老年患者合并症的患病率相对较高, 而且更有可能死于其他疾病. 美国临床肿瘤学会临床指南强调右侧结肠癌确诊后2-4年内复发风险较高, 而对EOCR而言, 其复发和转移情况的关注应该定在一个更长的时间(10年)<sup>[52]</sup>. 随着癌症检测和治疗进步, EOCRC患者OS在近40年有了显著改善. 肿瘤分期或级别较高的患者预后较差, 手术仍是有效的治疗方法. 上述的独立预后因素有助于识别高危患者. 国内有相关研究对EOCRC的疾病负担进行了分析, 结果显示2019年中国EOCRC相关伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)占所有结直肠癌相关DALYs的20.40%, 占全球EOCRC相关DALYs的30.63%<sup>[53]</sup>. 早识别高危患者并积极治疗, 是目前最好解决沉重疾病负担的方法. 一项网络荟萃分析<sup>[54]</sup>根据年龄提出了不同预后: 对5年OS和5年癌症特殊生存(cancer special survival, CSS)的分析表明, <30岁的患者预后最差, 尽管后者没有表现出统计学差异, 但<30岁仍是一个值得注意的年龄组. 此项分析中, EOCRC的5年OS好于LOCRC, 提示其远期预后较好. 然而, 两组患者在5年CSS、5年无病生存(disease free survival, DFS)和短期OS方面的预后并无差异. 除此之外, 有研究对遗传性和IBD相关的EOCRC进行了分析, 与散发性的CRC比较, IBD相关的CRC患者的5年OS无明显差异, 但按年龄对患者进行分类时, IBD相关的CRC在<50岁的年轻患者中存活率较低. 与散发性EOCRC相比, IBD相关的EOCRC可能是独特的, 预后更差, 而平均年龄发病的IBD-CRC在预后方面可能类似于平均年龄发病的散发性CRC. 该研究中<sup>[55]</sup>, LS患者占遗传性组的大多数, 并且其存活率高于散发性EOCRC. 之所以众多研究结果出现矛盾, 可能是生存数据有限的原因, 未来还需要更多的真实生存数据进行进一步的深入研究.

#### 4 启示与预防措施

近年来, CRC流行病学在变化, EOCRC发病率呈上升趋势, 尤其是20-49岁年龄段, 且预后较差, 基于人群筛查策略应该有所改进, 结合暴露因素及家族史的风险分层将是制定最佳筛查策略的关键。CRC筛查方法有多种, 包括粪便免疫化学检测、多靶点粪便DNA检测、结肠镜检查、乙状结肠镜检查或上述方法组合<sup>[56]</sup>。美国癌症协会于2018年发布了一项建议, 45岁开始进行CRC筛查<sup>[57]</sup>。此外, 美国预防服务工作组指南于2021年进行了更新, 美国结直肠癌多社会工作组于2022年更新了指南, 两者都建议在45岁开始对平均风险个体进行筛查<sup>[58,59]</sup>。然而, 亚太指南仍保留广泛开展结直肠癌筛查的起始年龄为50岁的建议<sup>[60]</sup>。但许多模拟模型都显示出在45岁时开始CRC筛查可能具有成本效益<sup>[61,62]</sup>。因为目前大多数国家的初筛年龄仍为50岁, 所以能用于评估筛查年龄定为45岁带来的收益的数据有限。然而, 日本已经实施了基于人口的CRC筛查, 它的一项研究显示, 在<50岁的患者中, 筛查发现的CRC与未筛查的CRC相比, 死亡风险降低50%<sup>[63]</sup>。该研究中还发现, 与50-75岁组相比, 40-44岁组的癌症特异性存活率更差。与50-75岁组相比, 45-49岁组的癌症特异性生存率没有差异。也就是说, CRC筛查为45-49岁的患者提供了有意义的生存优势。一些指南建议在40岁前或最年轻的一级亲属被诊断为CRC的年龄-10岁开始CRC筛查, 特别是对于有CRC家族史的个体, 例如有一级亲属在60岁之前被诊断为CRC的个体, 或有两个或两个以上一级亲属在任何年龄被诊断为CRC的个体<sup>[57-59]</sup>。在40-49岁的EOCRC中, 25%符合早期筛查的家族史标准, 如果早期筛查, 几乎所有符合标准的病例都能更早诊断出CRC<sup>[64]</sup>。因此获得家族史信息对于识别高危患者, 实施个体化筛查指南非常重要<sup>[65]</sup>。此外, 有学者建议对所有EOCRC患者进行肿瘤MSI检测或MLH1、MSH2、MSH6和PMS2的免疫组织化学检测<sup>[66]</sup>。优化筛查策略, 要结合遗传风险因素、生活方式因素、环境危险因素, 优先无创、便捷方式, 同时还要考虑社会经济效应。同时也有学者提出, 目前EOCRC的生物分子机制尚未清晰<sup>[67]</sup>, 目前的筛查及预防策略也许并不适合EOCRC, 还需要足够证据来支撑。针对肿瘤的生物分子特征量身定做的治疗方案是改善EOCRC患者预后所必需的。

此外, EOCRC患者由于治疗需要, 可能有长期后遗症, 例如性功能障碍、焦虑、身体形象较差、排便尴尬和大便失禁等, 影响生活质量, 甚至出现焦虑、抑郁等心理障碍<sup>[68,69]</sup>。因此诊治过程中, 应对患者的心理健康多加关注, 及早心理咨询、心理健康指导介入。

#### 5 结论

EOCRC是不同于LOCRC的一种独立疾病, 近年来随着CRC发病率在下降, EOCRC反而呈现逐年上升趋势, 这种趋势变化的原因尚不明确, 且具有其独特的临床特征及较差的预后。作为年轻群体, 为个人、家庭及社会带来较大的疾病负担, 因此优化EOCRC筛查策略迫在眉睫。加强对年轻群体的健康宣教及临床诊治中需要对年轻人群的相关可疑症状加以重视, 早期识别、早期积极治疗。

#### 6 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]
- Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS, De P, Tervonen H, Walsh PM, Bucher O, Engholm G, Jackson C, McClure C, Woods RR, Saint-Jacques N, Morgan E, Ransom D, Thursfield V, Møller B, Leonfellner S, Guren MG, Bray F, Arnold M. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 511-518 [PMID: 31105047 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30147-5]
- Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, Jemal A. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut* 2019; 68: 2179-2185 [PMID: 31488504 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319511]
- Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, Walch H, Fernandes GDS, Krishnan A, Palmaira L, Maio A, Kemel Y, Srinivasan P, Bandlamudi C, Salo-Mullen E, Tejada PR, Belanfanti K, Galle J, Joseph V, Segal N, Varghese A, Reidy-Lagunes D, Shia J, Vakiani E, Mondaca S, Mendelsohn R, Lumish MA, Steinruecke F, Kemeny N, Connell L, Ganesh K, Markowitz A, Nash G, Guillem J, Smith JJ, Paty PB, Zhang L, Mandelker D, Birsoy O, Robson M, Offit K, Taylor B, Berger M, Solit D, Weiser M, Saltz LB, Aguilar JG, Schultz N, Diaz LA, Stadler ZK. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 1683-1692 [PMID: 34405229 DOI: 10.1093/jnci/djab124]
- Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 15 [PMID: 29616330 DOI: 10.1007/s11894-018-0618-9]
- Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2015; 150: 17-22 [PMID: 25372703 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1756]
- Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, Zadnik V, Pellisé M, Esteban L, Kaminski MF, Suchanek S, Ngo O, Májek O, Leja M, Kuipers EJ, Spaander MC. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019; 68: 1820-1826 [PMID: 31097539 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317592]
- Zorzi M, Dal Maso L, Francisci S, Buzzoni C, Rugge M, Guzzinati S; AIRTUM Working Group. Trends of colorectal cancer incidence and mortality rates from 2003 to 2014 in Italy. *Tumori* 2019; 105: 417-426 [PMID: 30917756 DOI: 10.1177/0300891619838336]
- Zorzi M, Cavestro GM, Guzzinati S, Dal Maso L, Rugge M; AIRTUM Working Group. Decline in the incidence of



- colorectal cancer and the associated mortality in young Italian adults. *Gut* 2020; 69: 1902-1903 [PMID: 31843788 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320406]
- 10 Takada K, Hotta K, Kishida Y, Ito S, Imai K, Ono H. Comprehensive Analysis of Early-onset Colorectal Cancer: A Review. *J Anus Rectum Colon* 2023; 7: 241-249 [PMID: 37900694 DOI: 10.23922/jarc.2023-032]
- 11 柳健, 廖斐, 董卫国. 早发性结直肠癌相关危险因素的研究进展. *医学研究杂志* 2022; 51: 26-29 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.007]
- 12 Kim JY, Jung YS, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Choi KY, Park DI. Different risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3611-3620 [PMID: 27053853 DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3611]
- 13 Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Gironde M, Medina-Prado L, Steyerberg EW, Bossuyt PMM, Dekker E, Jover R, van Leerdam ME. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2657-2667.e9 [PMID: 31525516 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.007]
- 14 Simin J, Fornes R, Liu Q, Olsen RS, Callens S, Engstrand L, Brusselaers N. Antibiotic use and risk of colorectal cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2020; 123: 1825-1832 [PMID: 32968205 DOI: 10.1038/s41416-020-01082-2]
- 15 Yang Y, Du L, Shi D, Kong C, Liu J, Liu G, Li X, Ma Y. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nat Commun* 2021; 12: 6757 [PMID: 34799562 DOI: 10.1038/s41467-021-27112-y]
- 16 O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg* 2004; 187: 343-348 [PMID: 15006562 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.020]
- 17 Glover M, Mansoor E, Panhwar M, Parasa S, Cooper GS. Epidemiology of Colorectal Cancer in Average Risk Adults 20-39 Years of Age: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 3602-3609 [PMID: 31175493 DOI: 10.1007/s10620-019-05690-8]
- 18 Riaz R, Masood N, Benish A. Red flag symptoms: detailed account of clinicopathological features in young-onset colorectal cancer. *Intest Res* 2017; 15: 203-207 [PMID: 28522950 DOI: 10.5217/ir.2017.15.2.203]
- 19 Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, Vierkant RA, Aakre JA, Larson DW. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 259-263 [PMID: 18794708 DOI: 10.1097/MD.0b013e3181881354]
- 20 You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med* 2012; 172: 287-289 [PMID: 22157065 DOI: 10.1001/archinternmed.2011.602]
- 21 O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg* 2004; 28: 558-562 [PMID: 15366745 DOI: 10.1007/s00268-004-7306-7]
- 22 Saraste D, Järäs J, Martling A. Population-based analysis of outcomes with early-age colorectal cancer. *Br J Surg* 2020; 107: 301-309 [PMID: 31925793 DOI: 10.1002/bjs.11333]
- 23 Kneuer PJ, Chang GJ, Hu CY, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Vilar E, Skibber JM, Feig BW, Cormier JN, You YN. Overtreatment of young adults with colon cancer: more intense treatments with unmatched survival gains. *JAMA Surg* 2015; 150: 402-409 [PMID: 25806815 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3572]
- 24 REACCT Collaborative, Zaborowski AM, Abdile A, Adamina M, Aigner F, d'Allens L, Allmer C, Álvarez A, Anula R, Andric M, Atallah S, Bach S, Bala M, Barussaud M, Bausys A, Bebington B, Beggs A, Bellolio F, Bennett MR, Berdinskikh A, Bevan V, Biondo S, Bislenghi G, Bludau M, Boutall A, Brouwer N, Brown C, Bruns C, Buchanan DD, Buchwald P, Burger JWA, Burlov N, Campanelli M, Capdepon M, Carvello M, Chew HH, Christoforidis D, Clark D, Climent M, Cologne KG, Contreras T, Croner R, Daniels IR, Dapri G, Davies J, Delrio P, Denost Q, Deutsch M, Dias A, D'Hoore A, Drozdov E, Duek D, Dunlop M, Dziki A, Edmundson A, Efetov S, El-Hussuna A, Elliot B, Emile S, Espin E, Evans M, Faes S, Faiz O, Fleming F, Foppa C, Fowler G, Frasson M, Figueiredo N, Forgan T, Frizelle F, Gadaev S, Gellona J, Glyn T, Gong J, Goran B, Greenwood E, Guren MG, Guillon S, Gutlic I, Hahnloser D, Hampel H, Hanly A, Hasegawa H, Iversen LH, Hill A, Hill J, Hoch J, Hoffmeister M, Hompes R, Hurtado L, Iaquinand F, Imbrasaite U, Islam R, Jafari MD, Kanemitsu Y, Karachun A, Karimuddin AA, Keller DS, Kelly J, Kennelly R, Khrykov G, Kocian P, Koh C, Kok N, Knight KA, Knol J, Kontovounisios C, Korner H, Krivokapic Z, Kronberger I, Kroon HM, Kryzauskas M, Kural S, Kusters M, Lakkis Z, Lankov T, Larson D, Lázár G, Lee KY, Lee SH, Lefèvre JH, Lepisto A, Lieu C, Loi L, Lynch C, Maillou-Martinaud H, Maroli A, Martin S, Martling A, Matzel KE, Mayol J, McDermott F, Meurette G, Millan M, Mitteregger M, Moiseenko A, Monson JRT, Morarasu S, Moritani K, Möslein G, Munini M, Nahas C, Nahas S, Negoj I, Novikova A, Ocares M, Okabayashi K, Olkina A, Oñate-Ocaña L, Otero J, Ozen C, Pace U, São Julião GP, Panaiotti L, Panis Y, Papamichael D, Park J, Patel S, Patrón Uriburu JC, Pera M, Perez RO, Petrov A, Pfeffer F, Phang PT, Poskus T, Pringle H, Proud D, Raguz I, Rama N, Rasheed S, Raval MJ, Rega D, Reissfelder C, Reyes Meneses JC, Ris F, Riss S, Rodriguez-Zentner H, Roxburgh CS, Saklani A, Salido AJ, Sammour T, Saraste D, Schneider M, Seishima R, Sekulic A, Seppala T, Sheahan K, Shine R, Shlomina A, Sica GS, Singnomklao T, Siragusa L, Smart N, Solis A, Spinelli A, Staiger RD, Stamos MJ, Steele S, Sunderland M, Tan KK, Tanis PJ, Tekkis P, Teklay B, Tengku S, Jiménez-Toscano M, Tsarkov P, Turina M, Ulrich A, Vailati BB, van Harten M, Verhoef C, Warrier S, Wexner S, de Wilt H, Weinberg BA, Wells C, Wolthuis A, Xynos E, You N, Zakharenko A, Zeballos J, Winter DC. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg* 2021; 156: 865-874 [PMID: 34190968 DOI: 10.1001/jamasurg.2021.2380]
- 25 Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* 2019; 13: 109-131 [PMID: 30520562 DOI: 10.1002/1878-0261.12417]
- 26 Nfonso V, Wusterbarth E, Gong A, Vij P. Early-Onset Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2022; 31: 143-155 [PMID: 35351270 DOI: 10.1016/j.soc.2021.11.001]
- 27 Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, Koong AC, Kunz PA, Fisher GA, Ford JM, Welton M, Shelton A, Ma L, Arber DA, Pai RK. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol* 2012; 25: 1128-1139 [PMID: 22481281 DOI: 10.1038/modpathol.2012.61]
- 28 Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, Lam M, Morris JS, Raghav KPS, Morris VK, Menter D, Broadus R, Meric-Bernstam F, Hayes-Jordan A, Huh W, Overman MJ, Kopetz S, Loree JM. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer* 2019; 125: 2002-2010 [PMID: 30854646 DOI: 10.1002/cnrc.31994]
- 29 Teng A, Lee DY, Cai J, Patel SS, Bilchik AJ, Goldfarb MR. Patterns and outcomes of colorectal cancer in adolescents and young adults. *J Surg Res* 2016; 205: 19-27 [PMID: 27620994 DOI: 10.1016/j.jss.2016.05.036]
- 30 Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of



- colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg* 2003; 90: 205-214 [PMID: 12555297 DOI: 10.1002/bjs.4015]
- 31 Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. *Am J Surg* 2016; 211: 1014-1018 [PMID: 26651969 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.031]
  - 32 Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset Colorectal Cancer is Distinct From Traditional Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: 293-299.e6 [PMID: 29033218 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.06.002]
  - 33 Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, Bacher J, Bigley C, Nielsen L, Goodfellow PJ, Goldberg RM, Paskett E, Shields PG, Freudenheim JL, Stanich PP, Lattimer I, Arnold M, Liyanarachchi S, Kalady M, Heald B, Greenwood C, Paquette I, Prues M, Draper DJ, Lindeman C, Kuebler JP, Reynolds K, Brell JM, Shaper AA, Mahesh S, Buie N, Weeman K, Shine K, Haut M, Edwards J, Bastola S, Wickham K, Khanduja KS, Zacks R, Pritchard CC, Shirts BH, Jacobson A, Allen B, de la Chapelle A, Hampel H; Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative Study Group. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3: 464-471 [PMID: 27978560 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5194]
  - 34 Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* 2020; 158: 341-353 [PMID: 31394082 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055]
  - 35 Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Low Prevalence of Criteria for Early Screening in Young-Onset Colorectal Cancer. *Am J Prev Med* 2017; 53: 933-934 [PMID: 29051017 DOI: 10.1016/j.amepre.2017.07.016]
  - 36 Puccini A, Lenz HJ, Marshall JL, Arguella D, Raghavan D, Korn WM, Weinberg BA, Poorman K, Heeke AL, Philip PA, Shields AF, Goldberg RM, Salem ME. Impact of Patient Age on Molecular Alterations of Left-Sided Colorectal Tumors. *Oncologist* 2019; 24: 319-326 [PMID: 30018131 DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0117]
  - 37 Khan SA, Morris M, Idrees K, Gimbel MJ, Rosenberg S, Zeng Z, Li F, Gan G, Shia J, LaQuaglia MP, Paty PB. Colorectal cancer in the very young: a comparative study of tumor markers, pathology and survival in early onset and adult onset patients. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 1812-1817 [PMID: 27558481 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.07.015]
  - 38 Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618 [PMID: 15659508 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086]
  - 39 Perea J, Rueda D, Canal A, Rodríguez Y, Álvaro E, Osorio I, Alegre C, Rivera B, Martínez J, Benítez J, Urioste M. Age at onset should be a major criterion for subclassification of colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2014; 16: 116-126 [PMID: 24184227 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.07.010]
  - 40 Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 128: 683-692 [PMID: 17320506 DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029]
  - 41 Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Chan AT, Schernhammer ES, Giovannucci EL, Fuchs CS. A cohort study of tumoral LINE-1 hypomethylation and prognosis in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1734-1738 [PMID: 19035568 DOI: 10.1093/jnci/djn359]
  - 42 Lieu CH, Golemis EA, Serebriiskii IG, Newberg J, Hemmerich A, Connelly C, Messersmith WA, Eng C, Eckhardt SG, Frampton G, Cooke M, Meyer JE. Comprehensive Genomic Landscapes in Early and Later Onset Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5852-5858 [PMID: 31243121 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0899]
  - 43 Serebriiskii IG, Connelly C, Frampton G, Newberg J, Cooke M, Miller V, Ali S, Ross JS, Handorf E, Arora S, Lieu C, Golemis EA, Meyer JE. Comprehensive characterization of RAS mutations in colon and rectal cancers in old and young patients. *Nat Commun* 2019; 10: 3722 [PMID: 31427573 DOI: 10.1038/s41467-019-11530-0]
  - 44 Burnett-Hartman AN, Powers JD, Chubak J, Corley DA, Ghai NR, McMullen CK, Pawloski PA, Sterrett AT, Feigelson HS. Treatment patterns and survival differ between early-onset and late-onset colorectal cancer patients: the patient outcomes to advance learning network. *Cancer Causes Control* 2019; 30: 747-755 [PMID: 31102084 DOI: 10.1007/s10552-019-01181-3]
  - 45 Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, Jomaa DM, Hardiman KM, Hendren S. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. *Cancer* 2016; 122: 929-934 [PMID: 26808454 DOI: 10.1002/cncr.29716]
  - 46 Fontana E, Meyers J, Sobrero A, Iveson T, Shields AF, Taieb J, Yoshino T, Souglakos I, Smyth EC, Lordick F, Moehler M, Giraut A, Harkin A, Labianca R, Meyerhardt J, André T, Boukovinas I, Lonardi S, Saunders M, Vernerey D, Oki E, Georgoulas V, Ben-Aharon I, Shi Q. Early-Onset Colorectal Adenocarcinoma in the IDEA Database: Treatment Adherence, Toxicities, and Outcomes With 3 and 6 Months of Adjuvant Fluoropyrimidine and Oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4009-4019 [PMID: 34752136 DOI: 10.1200/JCO.21.02008]
  - 47 Zaborowski AM, Murphy B, Creavin B, Rogers AC, Kennelly R, Hanly A, Martin ST, O'Connell PR, Sheahan K, Winter DC. Clinicopathological features and oncological outcomes of patients with young-onset rectal cancer. *Br J Surg* 2020; 107: 606-612 [PMID: 32149397 DOI: 10.1002/bjs.11526]
  - 48 Blanke CD, Bot BM, Thomas DM, Bleyer A, Kohne CH, Seymour MT, de Gramont A, Goldberg RM, Sargent DJ. Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2781-2786 [PMID: 21646604 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5281]
  - 49 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]
  - 50 Chen Y, He L, Lu X, Tang Y, Luo G, Chen Y, Wu C, Liang Q, Xu X. Causes of death among early-onset colorectal cancer population in the United States: a large population-based study. *Front Oncol* 2023; 13: 1094493 [PMID: 37168371 DOI: 10.3389/fonc.2023.1094493]
  - 51 Wang R, Han L, Dai W, Mo S, Xiang W, Li Q, Xu Y, Cai G. Cause of death for elders with colorectal cancer: a real-world data analysis. *J Gastrointest Oncol* 2020; 11: 269-276 [PMID: 32399268 DOI: 10.21037/jgo.2020.03.04]
  - 52 Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Ryan K, Schrag DH, Wong SL, Benson AB 3rd; American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4465-4470 [PMID: 24220554 DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7442]
  - 53 青晨, 胡银, 袁梅, 阙湘, 毛丽芳. 早发性结直肠癌患者就医延迟现状及临床病理特征分析. *实用临床医药杂志* 2023; 27: 72-77 [DOI: 10.7619/jcmp.20231225]
  - 54 Jin T, Li X, Ji J, Li J, Yin X, Xu K, Wang W, Zhang W, Xu X, Hu Z, Gong B. Comparison of the short- and long-term prognosis of early-onset colorectal cancer compared with later-onset colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep* 2023; 6: e1307 [PMID: 37313533 DOI: 10.1002/hsr2.1307]
  - 55 Arif AA, Chahal D, Ladua GK, Bhang E, Salh B, Rosenfeld G, Loree JM, Donnellan F. Hereditary and Inflammatory Bowel Disease-Related Early Onset Colorectal Cancer Have Unique Characteristics and Clinical Course Compared with Sporadic Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; 30: 1785-1791

- [PMID: 34301727 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0507]
- 56 Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, Kuipers EJ. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64: 1637-1649 [PMID: 26041752 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309086]
  - 57 Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Etzioni R, McKenna MT, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Andrews KS, Brawley OW, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Siegel RL, Wender RC, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 250-281 [PMID: 29846947 DOI: 10.3322/caac.21457]
  - 58 US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325: 1965-1977 [PMID: 34003218 DOI: 10.1001/jama.2021.6238]
  - 59 Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, Jacobson BC, Shaikat A, Robertson DJ. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2022; 162: 285-299 [PMID: 34794816 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.007]
  - 60 Sung JJY, Chiu HM, Lieberman D, Kuipers EJ, Rutter MD, Macrae F, Yeoh KG, Ang TL, Chong VH, John S, Li J, Wu K, Ng SSM, Makharia GK, Abdullah M, Kobayashi N, Sekiguchi M, Byeon JS, Kim HS, Parry S, Cabral-Prodigalidad PAI, Wu DC, Khomvilai S, Lui RN, Wong S, Lin YM, Dekker E. Third Asia-Pacific consensus recommendations on colorectal cancer screening and postpolypectomy surveillance. *Gut* 2022; 71: 2152-2166 [PMID: 36002247 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327377]
  - 61 Lew JB, St John DJB, Macrae FA, Emery JD, Ee HC, Jenkins MA, He E, Grogan P, Caruana M, Greuter MJE, Coupé VMH, Canfell K. Benefits, Harms, and Cost-Effectiveness of Potential Age Extensions to the National Bowel Cancer Screening Program in Australia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27: 1450-1461 [PMID: 30190276 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0128]
  - 62 Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, Perdue LA, Lin JS, Siegel RL, Doria-Rose VP, Feuer EJ, Zauber AG, Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325: 1998-2011 [PMID: 34003219 DOI: 10.1001/jama.2021.5746]
  - 63 Takada K, Hotta K, Imai K, Ito S, Kishida Y, Ono H. Favorable Survival After Screening for Young-Onset Colorectal Cancer: Benefits of Screening in Young Adults. *Dis Colon Rectum* 2022; 65: 996-1004 [PMID: 34856591 DOI: 10.1097/DCR.0000000000002106]
  - 64 Gupta S, Bharti B, Ahnen DJ, Buchanan DD, Cheng IC, Cotterchio M, Figueiredo JC, Gallinger SJ, Haile RW, Jenkins MA, Lindor NM, Macrae FA, Le Marchand L, Newcomb PA, Thibodeau SN, Win AK, Martinez ME. Potential impact of family history-based screening guidelines on the detection of early-onset colorectal cancer. *Cancer* 2020; 126: 3013-3020 [PMID: 32307706 DOI: 10.1002/cncr.32851]
  - 65 Sinicropo FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1547-1558 [PMID: 35443109 DOI: 10.1056/NEJMra2200869]
  - 66 Boardman LA, Vilar E, You YN, Samadder J. AGA Clinical Practice Update on Young Adult-Onset Colorectal Cancer Diagnosis and Management: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2415-2424 [PMID: 32525015 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.058]
  - 67 Ballester V, Rashtak S, Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1736-1744 [PMID: 26855533 DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1736]
  - 68 Bailey CE, Tran Cao HS, Hu CY, Chang GJ, Feig BW, Rodriguez-Bigas MA, Nguyen ST, Skibber JM, You YN. Functional deficits and symptoms of long-term survivors of colorectal cancer treated by multimodality therapy differ by age at diagnosis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 180-8; discussion 188 [PMID: 25213581 DOI: 10.1007/s11605-014-2645-7]
  - 69 Mols F, Schoormans D, de Hingh I, Oerlemans S, Husson O. Symptoms of anxiety and depression among colorectal cancer survivors from the population-based, longitudinal PROFILES Registry: Prevalence, predictors, and impact on quality of life. *Cancer* 2018; 124: 2621-2628 [PMID: 29624635 DOI: 10.1002/cncr.31369]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# CD155、TIGIT在胃肠神经内分泌肿瘤中的表达及与临床病理特征的关系

谢伟, 余松, 侯能易, 严力, 曹钦兴, 旦真甲, 袁兴梅, 陆河江, 刘杰, 庞明辉

谢伟, 陆河江, 刘杰, 庞明辉, 西南医科大学临床医学院 四川省泸州市 646000

余松, 侯能易, 严力, 庞明辉, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年综合外科 四川省成都市 610072

曹钦兴, 旦真甲, 袁兴梅, 庞明辉, 电子科技大学医学院 四川省成都市 611731

谢伟, 住院医师, 主要从事胃肠道神经内分泌肿瘤及胃肠道间质瘤的临床研究。

**基金项目:** 四川省科技厅重点研发项目, No. 2023YFS0185、No. 2022YFS0220和No. 2023YFS0197; 四川省科技厅四川省自然科学基金, No. 2022NSFSC1541; 四川省卫生健康委员会, 四川省干部保健科研项目, No. 川干研2023-209和No. 川干研2023-206; 电子科技大学, 电子科技大学-四川省人民医院“医工交叉联合基金”, No. ZYGX2021YGLH022.

**作者贡献分布:** 此课题由谢伟、余松、侯能易、严力、庞明辉设计; 临床数据收集及患者随访由谢伟、余松、曹钦兴、旦真甲、袁兴梅、陆河江、刘杰完成; 研究过程由谢伟、余松操作完成; 数据分析由谢伟完成; 本文写作由谢伟完成。

**通讯作者:** 庞明辉, 主任医师, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 西南医科大学临床医学院. [mhpang@uestc.edu.cn](mailto:mhpang@uestc.edu.cn)

收稿日期: 2023-12-22

修回日期: 2024-01-27

接受日期: 2024-02-06

在线出版日期: 2024-02-28

## Relationship between expression of CD155 and TIGIT and clinicopathological features in gastrointestinal neuroendocrine tumors

Wei Xie, Song Yu, Neng-Yi Hou, Li Yan, Qin-Xing Cao, Zhen-Jia Dan, Xing-Mei Yuan, He-Jiang Lu, Jie Liu, Ming-Hui Pang

Wei Xie, He-Jiang Lu, Jie Liu, Ming-Hui Pang, School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000,

Sichuan Province, China

Song Yu, Neng-Yi Hou, Li Yan, Ming-Hui Pang, Department of Geriatric Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Province People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Qin-Xing Cao, Zhen-Jia Dan, Xing-Mei Yuan, Ming-Hui Pang, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology, Chengdu 611731, Sichuan Province, China

**Supported by:** Key R&D Project of Sichuan Provincial Department of Science and Technology, No. 2023YFS0185, No. 2022YFS0220, and No. 2023YFS0197; Sichuan Province Natural Science Foundation, No. 2022NSFSC1541; Sichuan Provincial Cadre Healthcare Scientific Research Project, No. Chuan Gan Yan 2023-209 and No. Chuan Gan Yan 2023-206; University of Electronic Science and Technology-Sichuan Provincial People's Hospital "Medical-Industrial Intersection Joint Fund", No. ZYGX2021YGLH022.

**Corresponding author:** Ming-Hui Pang, Chief Physician, Professor, School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, No. 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. [mhpang@uestc.edu.cn](mailto:mhpang@uestc.edu.cn)

Received: 2023-12-22

Revised: 2024-01-27

Accepted: 2024-02-06

Published online: 2024-02-28

## Abstract BACKGROUND

Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms (GI-NENs) have various clinical manifestations, some of which are highly invasive and metastatic, with a poor prognosis. We collected the clinicopathologic data of GI-NENs patients treated at our hospital and detected the expression of CD155 and T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) by immunohistochemistry to explore their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis, in order to provide a new direction for the treatment of such patients.

## AIM

To investigate the relationship between the expression of



CD155 and TIGIT and clinicopathologic features in GI-NENs.

## METHODS

The clinicopathologic data of 168 patients with GI-NENs who were treated at our hospital from November 2016 to August 2020 were collected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of CD155 and TIGIT, and their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis was explored.

## RESULTS

CD155 and TIGIT expression was significantly higher in GI-NENs tissues with high pathological grade ( $P < 0.05$ ). CD155 expression was correlated with age, tumor location, maximum tumor diameter, pathological grade, T stage, lymph node metastasis, distant metastasis, TNM stage, and Ki-67 index ( $P < 0.05$ ). TIGIT expression was correlated with maximum tumor diameter, pathological grade, T stage, lymph node metastasis, TNM stage, and Ki-67 index ( $P < 0.05$ ). The prognosis of patients with high CD155 and TIGIT expression was significantly poorer than that of patients with low expression ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

CD155 and TIGIT expression differs in patients with GI-NENs of different grades and stages, and they may be involved in the occurrence and progression of GI-NENs. High expression of CD155 and TIGIT may suggest a poor prognosis in GI-NENs.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms; CD155; TIGIT; Prognosis

**Citation:** Xie W, Yu S, Hou NY, Yan L, Cao QX, Dan ZJ, Yuan XM, Lu HJ, Liu J, Pang MH. Relationship between expression of CD155 and TIGIT and clinicopathological features in gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 123-133  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/123.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.123>

## 摘要

### 背景

胃肠神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)临床表现多样, 部分具有高侵袭性及转移性, 预后差. 收集我院诊治的GI-NENs患者的临床病理资料, 免疫组化检测CD155、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)的表达量, 探讨其与临床病理和预后的关系, 为患者的治疗提供一个新的方向.

### 目的

探讨CD155、TIGIT在GI-NENs中的表达量与临床病理特征的关系.

## 方法

收集2016-11/2020-08经我院诊治的168例GI-NENs患者的临床病理资料. 免疫组化检测CD155、TIGIT的表达量, 探讨其与临床病理和预后的关系.

## 结果

CD155和TIGIT在病理分级高的GI-NENs组织中, 表达量也较高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); CD155表达量与年龄、肿瘤位置、肿瘤最大直径、病理分级、T分期、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、Ki-67指数有关( $P < 0.05$ ); TIGIT表达量与肿瘤最大直径、病理分级、T分期、淋巴结转移、TNM分期、Ki-67指数有关( $P < 0.05$ ); CD155和TIGIT表达量高的患者预后较表达量低者差, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).

## 结论

CD155和TIGIT表达量在不同分级、分期的GI-NENs患者存在差异, 可能参与了GI-NENs的发生及进展的调控过程, 高表达可能提示预后不佳.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胃肠神经内分泌肿瘤; CD155; TIGIT; 预后

**核心提要:** 收集经我院诊治的168例胃肠神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)患者的临床病理资料, 免疫组化检测CD155、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)的表达量, 结果表明CD155和TIGIT表达量在不同分级、分期的GI-NENs患者存在差异, 可能参与了GI-NENs的发生及进展的调控过程, 高表达可能提示预后不佳.

**文献来源:** 谢伟, 余松, 侯能易, 严力, 曹钦兴, 旦真甲, 袁兴梅, 陆河江, 刘杰, 庞明辉. CD155、TIGIT在胃肠神经内分泌肿瘤中的表达及与临床病理特征的关系. *世界华人消化杂志* 2024; 32(2): 123-133

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/123.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.123>

## 0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞, 具有神经内分泌分化并表达神经内分泌标记物的少见肿瘤. 胃肠神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)是最常见的类型之一<sup>[1,2]</sup>. 病理学方面, 根据分化程度, 分为分化良好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)、分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)和特殊类型的混合性神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine

neoplasm, MiNEN). 近40年来全球各地区的NENs的发病率呈持续上升趋势<sup>[3]</sup>. NENs的临床表现多样, 大部分NENs生物行为表现为惰性, 恶性程度低, 预后较好; 但部分具有高侵袭性及转移性, 预后差. 因此, 探索早期诊断指标、预后指标仍然是NENs防治不可忽视的环节.

CD155是类果胶粘附分子家族的成员, 参与细胞运动、自然杀伤细胞和T细胞介导的免疫. CD155在人体各种正常组织中几乎不表达或弱表达, 在多种癌症类型的肿瘤细胞上高度上调, 包括结肠癌<sup>[4]</sup>、胃癌<sup>[5]</sup>、胰腺癌<sup>[6]</sup>、肺腺癌<sup>[7]</sup>、乳腺癌<sup>[8]</sup>、黑色素瘤<sup>[9]</sup>、胶质母细胞瘤<sup>[10]</sup>、原发性食道小细胞癌<sup>[11]</sup>等. T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)在肿瘤浸润过程中, 在淋巴细胞中高度表达, 可与树突状细胞上的CD155高亲和力结合, 并通过调节树突状细胞的活性间接抑制T细胞的活化<sup>[12]</sup>. CD155、TIGIT与GI-NENs发生发展及其预后的关系尚有待进一步研究. 本研究采用免疫组化的方法检测168例GI-NENs患者中CD155、TIGIT的表达情况, 分析其临床病理资料及生存数据, 探讨CD155、TIGIT在GI-NENs诊治中的意义.

## 1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集2016-11/2020-08经四川省人民医院诊治的168例GI-NENs患者的临床病理资料. 纳入标准: 经消化内镜或手术切除的原发性肿瘤的患者; 术前未经化学及放射治疗; 有完整的病例资料和病理信息; 病理组织蜡块保存完善. 合并其他类型肿瘤者, 术前接受化学及放射治疗和病例资料不全者排除在外. 根据病理的增殖程度及分化程度, 分为NET G1 107例、NET G2 22例、NET G3 2例、NEC 21例和MiNEN 16例(见图1). 分级标准参照2019年世界卫生组织消化系统肿瘤分类<sup>[13]</sup>.

### 1.2 方法

1.2.1 免疫组化方法: 石蜡切片脱蜡至水: 依次将切片放入二甲苯 I 15 min, 二甲苯 II 15 min, 二甲苯 III 15 min, 无水乙醇 I 5 min; 无水乙醇 II 5 min, 85%酒精5 min, 75%酒精5 min, 蒸馏水洗. 抗原修复: 将切片浸入柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0), 微波炉高火加热10 min, 停火8 min, 中高火再加热10 min; 冷却后, PBS洗3次, 每次5 min. 阻断内源性过氧化物酶: 将切片放入3%双氧水, 室温10 min; PBS洗3次, 每次5 min. 血清封闭: 滴加山羊血清封闭液, 室温20 min. 滴加一抗, 4 °C过夜. PBS洗3次, 每次5 min, 滴加二抗, 37 °C 30 min, PBS洗3次, 每次5 min. DAB显色: 配制新鲜的DAB显色液, 滴加到组织上, 室温显色, 显微镜下控制显色时间, 阳性为棕黄色, 蒸馏水洗涤切片终止显色. 复染细胞核: 苏

木素复染3 min, 自来水洗, 清水返蓝后流水冲洗. 脱水封片: 将切片依次置于75%、85%、95%、无水乙醇、二甲苯中分别浸泡10 min, 中性树胶封片.

1.2.2 图像采集及结果判读: 使用显微摄像系统对切片进行图像采集, 每张切片先于100倍下观察全部组织, 再分别采集400倍显微图像, 共采集3张. 采用Image-Pro Plus 6.0图像分析系统测定所采集全部图像的光密度(integrated optical density, IOD)和面积, 并计算每张图像的平均光密度(mean density, MD), 使用3张图像的平均光密度再计算平均数, 得出每例样本的平均光密度. 苏木素染细胞核为蓝色, DAB显出的阳性表达棕黄色.

1.2.3 随访: 患者的联系方式通过病案首页、住院患者随访群等方式查询到, 通过电话、微信、门诊随访等方式进行随访. 随访时间截至2023-09. 从疾病初次确诊时间至当前随访或患者死亡的时间定义为总生存时间.

统计学处理 使用Halo数据分析系统计算每张图像阳性面积占比. 应用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析. 符合正态分布的计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用SNK-g检验; 绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC), 评估CD155和TIGIT与GI-NENs患者预后的相关性, 并确定CD155和TIGIT预测GI-NENs患者预后的最佳截断值. Kaplan-Meier生存曲线、Cox回归进行生存分析; 组间生存分析比较采用Log-rank检验.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 CD155与TIGIT在胃肠神经内分泌肿瘤组织中的表达情况 CD155(图2)、TIGIT(图3)主要在细胞质及细胞间质表达, 染色褐色或棕黄色细胞代表阳性, 染色蓝色细胞代表阴性, 底物呈现白色.

G3组由于样本数量较少原因, 不具备统计条件, 故不纳入统计.

图4显示, GI-NENs组织中CD155的表达量随着病理分级的增高而增高, 与G1、G2组相比, NEC组、MiNEN组肿瘤组织CD155表达量均明显升高; GI-NENs组织中TIGIT的表达量在病理分级中无明显变化趋势, 但与G1、G2组相比, NEC组、MiNEN组肿瘤组织TIGIT表达量均明显升高.

表1显示, 与G1组相比, NEC组、MiNEN组肿瘤组织CD155表达量均明显升高, 具有显著统计学意义( $P<0.05$ ); G2组肿瘤组织CD155表达量无明显变化, 不具有统计学意义. 与G2组相比, NEC组、MiNEN组肿瘤组织CD155表达量均明显升高, 具有显著统计学意义.



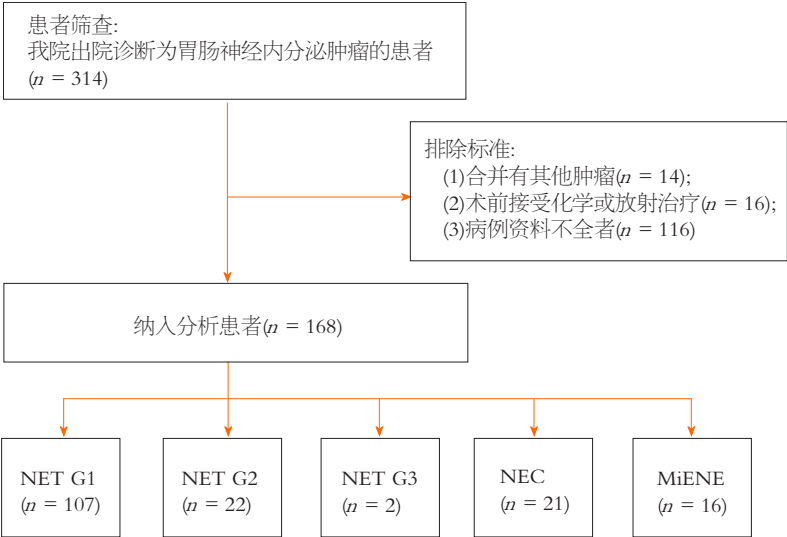


图 1 研究设计流程图. NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MiENE: 混合性神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤.

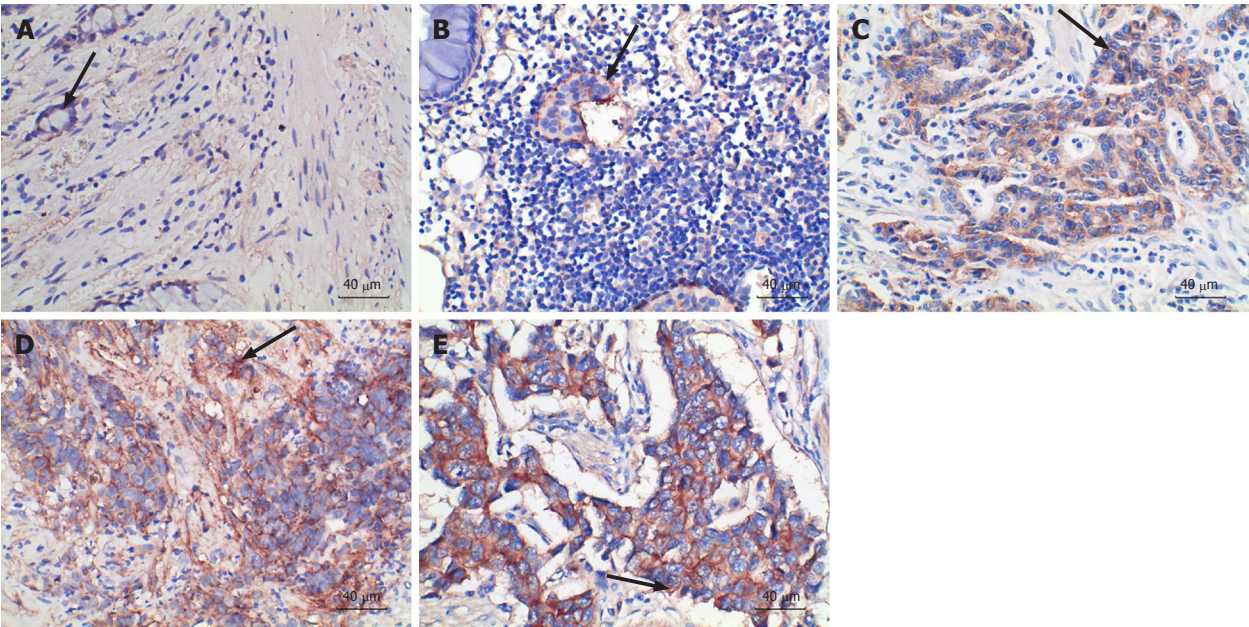


图 2 CD155在GI-NENs组织中的表达情况(免疫组化染色). A: NET G1; B: NET G2; C: NET G3; D: NEC; E: MiNEN. 箭头: CD155免疫组化的典型染色区域. GI-NENs: 胃肠神经内分泌肿瘤; NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MiENE: 混合性神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤.

( $P<0.05$ ). 与NEC组相比, MiNEN组肿瘤组织CD155表达量无明显变化, 不具有统计学意义. 与G1组相比, NEC组、MiNEN组肿瘤组织TIGIT表达量均明显升高, 具有显著统计学意义( $P<0.05$ ); G2组肿瘤组织TIGIT表达量无明显变化, 不具有统计学意义. 与G2组相比, NEC组、MiNEN组肿瘤组织TIGIT表达量均明显升高, 具有显著统计学意义( $P<0.05$ ). 与NEC组相比, MiNEN组肿瘤组织TIGIT表达量无明显变化, 不具有统计学意义.

2.2 不同临床病理特征GI-NENs患者CD155的表达比较 患者CD155表达量在年龄、肿瘤位置、肿瘤最

大直径、T分期、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、Ki-67指数方面比较有统计学差异( $P<0.05$ ); 性别与CD155的表达量无统计学意义(见表2).

2.3 不同临床病理特征GI-NENs患者TIGIT的表达比较 患者TIGIT表达量在肿瘤最大直径、T分期、淋巴结转移、TNM分期、Ki-67指数方面比较有统计学差异( $P<0.05$ ); 性别、年龄、不同肿瘤位置、远处转移与TIGIT的表达量差异无统计学意义(见表3).

2.4 CD155表达情况与GI-NENs患者生存的关系 168例GI-NENs患者的随访时间为1-81 mo, 中位随访时



表 1 CD155、TIGIT平均光密度统计结果

| 组别     | <i>n</i> | CD155平均光密度                     | TIGIT平均光密度                     |
|--------|----------|--------------------------------|--------------------------------|
| NET G1 | 107      | 0.1831 ± 0.0485                | 0.2306 ± 0.0567                |
| NET G2 | 22       | 0.1838 ± 0.0504                | 0.2212 ± 0.0504                |
| NET G3 | 2        | 0.2338 ± 0.0066                | 0.1845 ± 0.1071                |
| NEC    | 21       | 0.2479 ± 0.0520 <sup>a,b</sup> | 0.2636 ± 0.0778 <sup>a,b</sup> |
| MiNEN  | 16       | 0.2552 ± 0.0653 <sup>a,b</sup> | 0.2647 ± 0.0696 <sup>a,b</sup> |

<sup>a</sup>*P*<0.05, 各组与G1组相比; <sup>b</sup>*P*<0.05, MiNEN组、NEC组与G2组相比。TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白; NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MiNEN: 混合性神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤。

表 2 不同临床病理特征GI-NENs患者CD155的表达比较

| 临床病理特征 |         | <i>n</i> | CD155平均光密度      | 统计量               | <i>P</i> |
|--------|---------|----------|-----------------|-------------------|----------|
| 性别     | 男       | 97       | 0.2062 ± 0.0629 | <i>t</i> = 1.977  | 0.050    |
|        | 女       | 71       | 0.1886 ± 0.0484 |                   |          |
| 年龄     | <60岁    | 108      | 0.1893 ± 0.0537 | <i>t</i> = -2.919 | 0.004    |
|        | ≥60岁    | 60       | 0.2158 ± 0.0612 |                   |          |
| 肿瘤位置   | 胃       | 34       | 0.2481 ± 0.0601 | <i>F</i> = 8.705  | <0.001   |
|        | 十二指肠    | 19       | 0.2095 ± 0.0544 |                   |          |
|        | 小肠      | 4        | 0.1786 ± 0.0554 |                   |          |
|        | 阑尾      | 2        | 0.1528 ± 0.0132 |                   |          |
|        | 结肠      | 6        | 0.1853 ± 0.0439 |                   |          |
|        | 直肠      | 103      | 0.1830 ± 0.0492 |                   |          |
| 肿瘤最大直径 | ≤1cm    | 101      | 0.1802 ± 0.0464 | <i>t</i> = -5.543 | <0.001   |
|        | >1cm    | 67       | 0.2267 ± 0.0621 |                   |          |
| T分期    | T1-T2   | 128      | 0.1843 ± 0.0490 | <i>t</i> = -6.484 | <0.001   |
|        | T3-T4   | 40       | 0.2451 ± 0.060  |                   |          |
| 淋巴结转移  | N0      | 131      | 0.1865 ± 0.0541 | <i>t</i> = -5.648 | <0.001   |
|        | N+      | 37       | 0.2423 ± 0.0491 |                   |          |
| 远处转移   | M0      | 158      | 0.1963 ± 0.0576 | <i>t</i> = -2.209 | 0.029    |
|        | M1      | 10       | 0.2374 ± 0.0474 |                   |          |
| TNM分期  | I-II期   | 131      | 0.1858 ± 0.0524 | <i>t</i> = -6.057 | <0.001   |
|        | III-IV期 | 37       | 0.2449 ± 0.0523 |                   |          |
| Ki-67% | ≤20%    | 131      | 0.1828 ± 0.0484 | <i>t</i> = -7.917 | <0.001   |
|        | >20%    | 37       | 0.2555 ± 0.0524 |                   |          |

GI-NENs: 胃肠神经内分泌肿瘤。

间49 mo。其中GI-NETs、NEC和MiNEN的中位生存时间分别是50 mo、9 mo和18.5 mo。利用约登指数计算出CD155、TIGIT的最佳截断值,分为高表达CD155(MD>0.1986)、低表达CD155(MD≤0.1986)、高表达TIGIT(MD>0.2500)、低表达TIGIT(MD≤0.2500)。利用Kaplan-Meier行单因素生存分析发现,性别、年龄、肿瘤最大直径、病理分级、T分期、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、Ki-67指数、高表达CD155、高表达TIGIT与生存预后较差相关(*P*<0.05)(见图5A-K)。进一步多因素Cox回归分析,提示提示病理分级[风险比(hazard

ratio, HR) = 2.727]、[95%置信区间(confidence interval, CI): 1.213-6.131]、T分期[HR = 7.552(95%CI: 1.324-43.079)]、远处转移[HR = 12.617(95%CI: 2.786-57.138)]和高表达CD155[HR = 12.441(95%CI: 2.270-68.182)]是患者生存预后差的因素(*P*<0.05)(见表4)。为了评估CD155、TIGIT对GI-NENs患者预后的预测价值,进一步绘制ROC曲线,结果显示CD155的AUC为0.766(95%CI: 0.679-0.853, *P*<0.001), TIGIT的AUC为0.609(95%CI: 0.479-0.740, *P* = 0.084), CD155联合TIGIT的AUC为0.794(95%CI: 0.706-0.881, *P*<0.001), 我们发现CD155联合TIGIT的AUC

表 3 不同临床病理特征GI-NENs患者TIGIT的表达比较

| 临床病理特征 |         | <i>n</i> | TIGIT平均光密度      | 统计量               | <i>P</i> |
|--------|---------|----------|-----------------|-------------------|----------|
| 性别     | 男       | 97       | 0.2396 ± 0.0620 | <i>t</i> = 0.830  | 0.407    |
|        | 女       | 71       | 0.2315 ± 0.0622 |                   |          |
| 年龄     | <60岁    | 108      | 0.2303 ± 0.0589 | <i>t</i> = -1.646 | 0.102    |
|        | ≥60岁    | 60       | 0.2467 ± 0.0666 |                   |          |
| 肿瘤位置   | 胃       | 34       | 0.2568 ± 0.0734 | <i>F</i> = 2.020  | 0.078    |
|        | 十二指肠    | 19       | 0.2429 ± 0.0489 |                   |          |
|        | 小肠      | 4        | 0.2106 ± 0.0333 |                   |          |
|        | 阑尾      | 2        | 0.3013 ± 0.0388 |                   |          |
|        | 结肠      | 6        | 0.2017 ± 0.0664 |                   |          |
|        | 直肠      | 103      | 0.2298 ± 0.0592 |                   |          |
| 肿瘤最大直径 | ≤1cm    | 101      | 0.2239 ± 0.0554 | <i>t</i> = -3.221 | 0.002    |
|        | >1cm    | 67       | 0.2546 ± 0.0671 |                   |          |
| T分期    | T1-T2   | 128      | 0.2294 ± 0.0554 | <i>t</i> = -2.590 | 0.010    |
|        | T3-T4   | 40       | 0.2580 ± 0.0763 |                   |          |
| 淋巴结转移  | N0      | 131      | 0.2300 ± 0.0554 | <i>t</i> = -2.470 | 0.015    |
|        | N+      | 37       | 0.2581 ± 0.0783 |                   |          |
| 远处转移   | M0      | 158      | 0.2354 ± 0.0612 | <i>t</i> = -0.618 | 0.538    |
|        | M1      | 10       | 0.2479 ± 0.0762 |                   |          |
| TNM分期  | I-II期   | 131      | 0.2298 ± 0.0553 | <i>t</i> = -2.533 | 0.012    |
|        | III-IV期 | 37       | 0.2586 ± 0.0784 |                   |          |
| Ki-67% | ≤20%    | 131      | 0.2295 ± 0.0560 | <i>t</i> = -2.652 | 0.009    |
|        | >20%    | 37       | 0.2596 ± 0.0763 |                   |          |

GI-NENs: 胃肠神经内分泌肿瘤; TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白.

表 4 GI-NENs患者总生存率的Cox分析

| 变量    | 回归系数   | 标准误   | 瓦尔德    | <i>P</i> | HR     | 95%CI        |
|-------|--------|-------|--------|----------|--------|--------------|
| 年龄    | -0.646 | 0.544 | 1.408  | 0.235    | 0.524  | 0.180-1.523  |
| 病理分级  | 1.003  | 0.413 | 5.888  | 0.015    | 2.727  | 1.213-6.131  |
| T分期   | 2.022  | 0.888 | 5.18   | 0.023    | 7.552  | 1.324-43.079 |
| 淋巴结转移 | 0.014  | 0.846 | 0      | 0.986    | 1.015  | 0.193-5.321  |
| 远处转移  | 2.535  | 0.771 | 10.821 | 0.001    | 12.617 | 2.786-57.138 |
| CD155 | 2.521  | 0.868 | 8.436  | 0.004    | 12.441 | 2.270-68.182 |
| TIGIT | -0.598 | 0.494 | 1.464  | 0.226    | 0.55   | 0.209-1.448  |

GI-NENs: 胃肠神经内分泌肿瘤; TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白; HR: 风险比; 95%CI: 95%置信区间.

较单个指标更大(见图5L).

3 讨论

GI-NENs生长缓慢, 但生物学行为不一, 约有1/4在初次诊断发生转移, 转移灶多位于肝脏<sup>[14]</sup>. 大部分GI-NETs的发现主要依靠胃肠镜筛查, 并且预后较好. 然而, NEC和MiNEN其恶性程度较高, 易发生远处转移, 总体预后较NET差. 近年来随着群众健康意识提高和临床医师的重视, 更多的GI-NENs患者被发现, 但其发生发展机制以及预后因素的研究较少, 寻找有效的治疗靶点以及精准的

预后预测因素, 对GI-NENs的诊疗有着重要的意义.

CD155是类花青素分子家族的第五个成员, 具有脊髓灰质炎病毒受体(poliovirus receptor, PVR)的功能, 因此CD155也被称为连接素样分子-5或PVR. 作为一种免疫球蛋白样粘附分子, CD155参与细胞运动、自然杀伤细胞和T细胞介导的免疫. CD155在人体各种正常组织中几乎不表达或弱表达, 在多种癌症类型的肿瘤细胞上高度上调, 包括结肠癌<sup>[4]</sup>、胃癌<sup>[5]</sup>、胰腺癌<sup>[6]</sup>、肺腺癌<sup>[7]</sup>、乳腺癌<sup>[8]</sup>、黑色素瘤<sup>[9]</sup>、胶质母细胞瘤<sup>[10]</sup>、原发性食道小细胞癌<sup>[11]</sup>等. 在本研究中, 我们发现CD155在GI-NENs

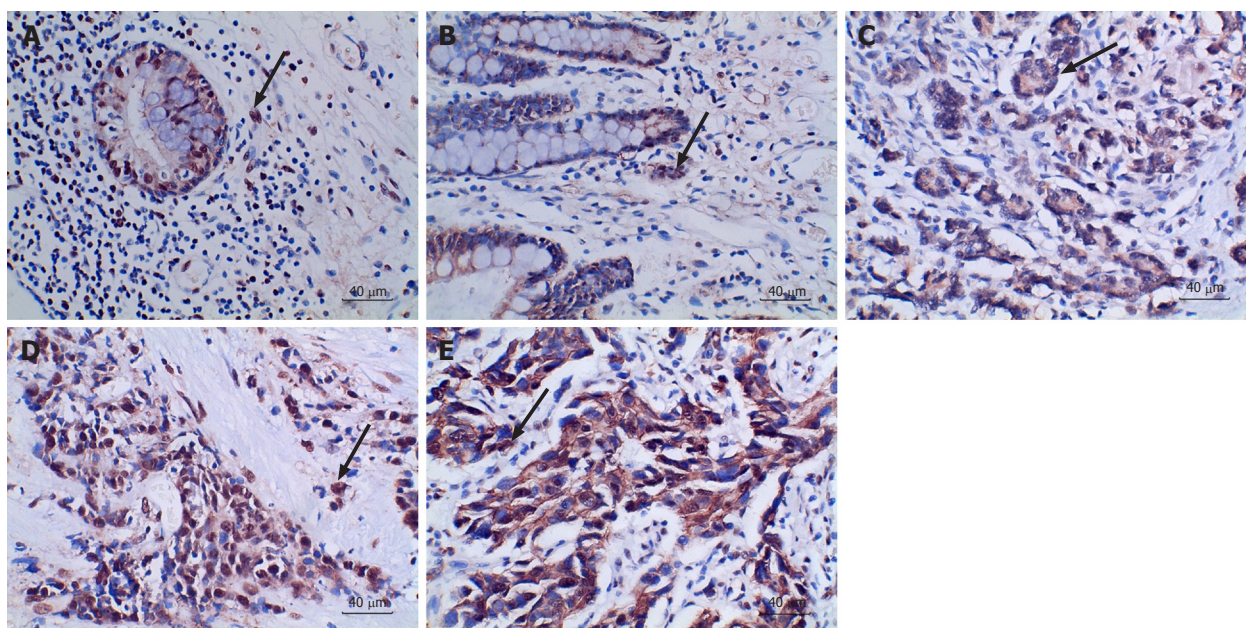


图 3 TIGIT在GI-NENs组织中的表达情况(免疫组化染色). A: NET G1; B: NET G2; C: NET G3; D: NEC; E: MiNEN. 箭头: CD155免疫组化的典型染色区域. GI-NENs: 胃肠神经内分泌肿瘤; TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白; NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MiNEN: 混合性神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤.

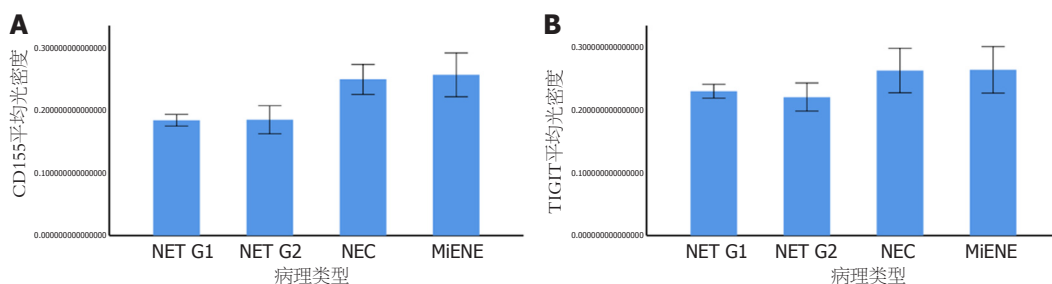


图 4 不同病理类型GI-NENs组织中的表达情况. A: CD155平均光密度; B: TIGIT平均光密度. GI-NENs: 胃肠神经内分泌肿瘤; TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白; NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MiNEN: 混合性神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤.

也有较高的表达, 在不同病理分级中CD155表达有差异, 分级越高, 表达量也升高, 这可能与NEC是一种高度恶性和侵袭性肿瘤有关. 重要的是, 我们的研究结果与其他肿瘤组织类型的研究结果相似, 这表明CD155的表达也可能在GI-NENs的发展和转移反应中发挥重要作用.

在本研究中我们发现, CD155与肿瘤最大直径、TNM分期、病理分期、病理分级、是否远处转移及淋巴转移有关, 这表明CD155的过表达可能与肿瘤的转移和增殖有关. 此前, Sloan等<sup>[10]</sup>研究发现, CD155的表达以基质依赖的方式减少了基质粘附、细胞扩散、局灶粘附密度和肌动蛋白应力纤维的数量. 在人类胶质瘤细胞中消耗内源性CD155可抑制其迁移、增加细胞扩散并下调相同的信号通路. NEC和MiNEN是一种高侵袭性肿瘤, 往往显示Ki-67高表达. 在这项研究中, 我们发现CD155的表达与Ki-67表达和肿瘤类型一致, 部分证实了它在肿瘤增殖中的作用. Triki等<sup>[8]</sup>的研究表明肿瘤细胞

质CD155(cyt-CD155)与淋巴管侵袭有关, 而膜CD155(m-CD155)与肿瘤浸润NK细胞的存在密切相关. 本研究中, 我们发现淋巴转移的GI-NENs中, 细胞质CD155较阴性组表达量高, 未发现CD155在细胞膜上表达, 表明CD155可能参与了GI-NENs的淋巴转移过程. Li等<sup>[15]</sup>的研究表明CD155缺失小鼠分别通过DNAM-1的上调和CD8<sup>+</sup> T和NK细胞效应功能的增强减少了肿瘤的生长和转移. CD155缺失的肿瘤细胞也显示出肿瘤生长减缓和转移减少, 这证明了CD155在肿瘤内在作用中的重要性. 因此, CD155可能在GI-NENs的增殖和转移过程中扮演重要角色, 但其分子机制还需要进一步研究.

TIGIT是一种抑制性检查点受体, 在肿瘤浸润过程中, 在CD8<sup>+</sup> T细胞、CD4<sup>+</sup> T细胞和NK细胞中高度表达<sup>[16-18]</sup>, 可与树突状细胞上的CD155高亲和力结合, 并通过调节树突状细胞的活性间接抑制T细胞的活化<sup>[12]</sup>. 在这项研究中, 我们发现TIGIT在肿瘤组织中高表达, 而



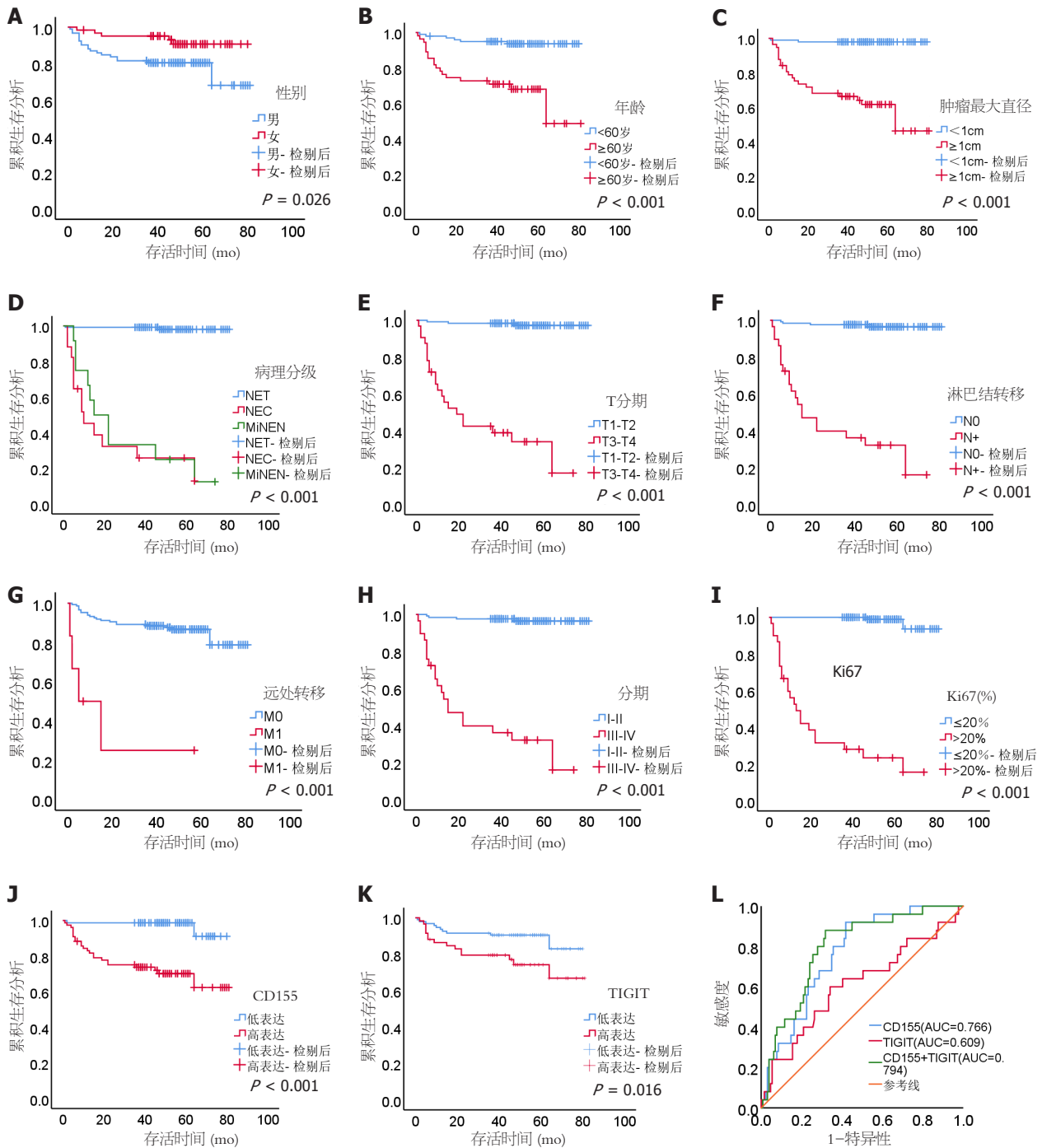


图 5 168例GI-NENs患者的Kaplan-Meier生存分析. A: 性别; B: 年龄; C: 肿瘤最大直径; D: 病理分级; E: T分期; F: 有无淋巴结转移; G: 有无远处转移; H: TNM分期; I: Ki67(%); J: 不同CD155表达情况; K: 不同TIGIT表达情况; L: CD155、TIGIT、CD155联合TIGIT评估GI-NENs患者预后的绘制受试者操作特征曲线. GI-NENs: 胃肠神经内分泌肿瘤; NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MiNE: 混合性神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤; TIGIT: T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白; AUC: 曲线下面积.

且TIGIT的高表达预示着GI-NENs患者的疾病分期更晚、预后更差. TIGIT最近已成为癌症免疫疗法的一个主要靶点. Wu等<sup>[19]</sup>发现, CD155/TIGIT信号阻断可逆转头颈部鳞状细胞癌中的T细胞衰竭并增强抗肿瘤能力. 靶向CD155/TIGIT可增强CD8<sup>+</sup>T细胞反应, 而联合靶向TIGIT和PD-1可进一步增强CD8<sup>+</sup>T细胞活化<sup>[5]</sup>. NK细胞是先天性免疫的重要组成部分, 被认为在早期消除癌症

和防止转移方面发挥着重要作用<sup>[20]</sup>. 此外, Zhang等<sup>[21]</sup>研究发现在几种肿瘤小鼠模型中, TIGIT阻断被证明可防止NK细胞衰竭并促进NK细胞依赖性肿瘤免疫. 在治疗分化较差的肿瘤时, 包括化疗/放疗在内的许多传统治疗策略疗效较差, 然而, 近年来免疫疗法在小细胞肺癌<sup>[22]</sup>中的应用取得了令人鼓舞的成果. Thibaudin等<sup>[23]</sup>研究发现联合靶向TIGIT和PD-L1可以重新激活结直肠癌

肿瘤中的CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞。CD155与TIGIT在GI-NENs表达, 特别是在病理分级较高、分期较晚的患者中高表达, 因此, 阻断CD155与TIGIT之间的相互作用可能是GI-NENs免疫治疗的一个靶点。

在本研究中, 我们发现CD155高表达、病理分级、T分期、远处转移是患者生存预后差的因素, 可预测患者的预后情况。此前, Yong等<sup>[24]</sup>发现CD155高表达的乳腺癌患者总生存期较差; Sun等<sup>[25]</sup>则表明CD155表达是肺腺癌的独立危险因素, CD155高表达的患者总生存期和无进展生存期较短; Zhao等<sup>[11]</sup>表明CD155表达是原发性食道小细胞癌的独立预后指标, CD155和TIGIT高表达患者的总生存期和无进展生存期明显较短。Triki等<sup>[8]</sup>的研究发现, 细胞质CD155水平高的患者的总生存期和无进展生存期明显差于低表达的患者, 而膜CD155水平高的患者则预后较好。本研究与之前报告的结论类似, 然而CD155/TIGIT在肿瘤细胞内及细胞间中的作用, 还需要进一步研究。

#### 4 结论

综上所述, CD155表达量在病理分级、T分期、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、Ki-67指数相关, 病理分级越高, Ki-67指数越高, 分期越晚, 其表达量越高, 提示CD155高表达可能与GI-NENs的增殖和转移有关系。TIGIT表达量在病理分级、T分期、淋巴结转移、TNM分期、Ki-67指数有关, 病理分级越高, Ki-67指数越高, 分期越晚, 其表达量越高, 提示CD155/TIGIT信号通路可能在GI-NENs的增殖和转移过程扮演重要作用, 可能是GI-NENs免疫治疗的一个靶点。GI-NENs的预后与病理分级、T分期、远处转移和CD155高表达有关系, 对患者的预后有一定的预测价值, TIGIT对患者的预后预测价值有限, 但CD155联合TIGIT对患者不良预后的AUC大于两者单用。Kaplan-Meier生存分析显示高表达CD155、TIGIT的GI-NENs患者生存率低于低表达CD155、TIGIT的患者, 说明CD155联合TIGIT对GI-NENs患者的预后具有较好的预测价值。本研究中NET-G3的患者较少, 原因可能受既往免疫组化的影响以及本研究样本量的不足。同时随着NENs分级的进一步细化, 有必要将病理切片二次评估肿瘤的分级状态。由于NEC、MiNEN的细胞来源以及驱动基因和NETs存在明显差异, CD155/TIGIT在异质性高的不同病理分级中的作用仍有待深入研究。

#### 文章亮点

##### 实验背景

胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine

neoplasm, GI-NENs)的发病率呈持续上升趋势, 其临床表现多样, 部分具有高侵袭性及转移性, 预后差。CD155人体各种正常组织中几乎不表达或弱表达, 在多种癌症类型的肿瘤细胞上高度上调, 参与细胞运动、自然杀伤细胞和T细胞介导的免疫, T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)可与树突状细胞上的CD155高亲和力结合, 并通过调节树突状细胞的活性间接抑制T细胞的活化。分析CD155、TIGIT表达与临床病理特征及预后关系, 探讨GI-NENs免疫治疗有重要的意义。

##### 实验动机

通过免疫组化检测CD155、TIGIT在GI-NENs中的表达, 分析其与临床病理特征及预后的关系, 为GI-NENs的预后提供帮助, 同时为GI-NENs的免疫治疗提供一个新的方向。

##### 实验目标

探讨CD155、TIGIT在GI-NENs中的表达量与临床病理特征的关系。

##### 实验方法

收集2016-11/2020-08经我院诊治的168例GI-NENs患者的临床病理资料, 免疫组化检测CD155、TIGIT的表达量, 分析其与性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤最大直径、T分期、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、Ki-67指数以及预后的关系。

##### 实验结果

CD155和TIGIT在病理分级高的GI-NENs组织中, 表达量也较高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); CD155表达量与年龄、肿瘤位置、肿瘤最大直径、病理分级、T分期、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、Ki-67指数有关( $P<0.05$ ); TIGIT表达量与肿瘤最大直径、病理分级、T分期、淋巴结转移、TNM分期、Ki-67指数有关。高表达CD155、高表达TIGIT与GI-NENs生存预后较差相关( $P<0.05$ ), CD155联合TIGIT的绘制受试者操作特征曲线下面积为0.794(95%置信区间: 0.706-0.881,  $P<0.001$ )。

##### 实验结论

CD155和TIGIT表达量在不同分级、分期的GI-NENs患者存在差异, 可能参与了GI-NENs的发生及进展的调控过程, 高表达可能提示预后不佳。

##### 展望前景

高表达CD155、高表达TIGIT与GI-NENs生存预后较差相关, 为临床医生对GI-NENs的预后提供帮助。CD155与

TIGIT表达量与肿瘤最大直径、病理分级、T分期、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、Ki-67指数有关, 提示CD155/TIGIT信号通路可能在GI-NENs的增殖和转移过程扮演重要作用, 可能是GI-NENs免疫治疗的一个靶点。但本研究未进行细胞和动物实验, CD155/TIGIT信号通路在GI-NENs的作用仍需要进一步研究和探索。

## 5 参考文献

- Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1335-1342 [PMID: 28448665 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589]
- Chang JS, Chen LT, Shan YS, Chu PY, Tsai CR, Tsai HJ. An updated analysis of the epidemiologic trends of neuroendocrine tumors in Taiwan. *Sci Rep* 2021; 11: 7881 [PMID: 33846396 DOI: 10.1038/s41598-021-86839-2]
- Chauhan A, Kohn E, Del Rivero J. Neuroendocrine Tumors-Less Well Known, Often Misunderstood, and Rapidly Growing in Incidence. *JAMA Oncol* 2020; 6: 21-22 [PMID: 31697337 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4568]
- Masson D, Jarry A, Bauray B, Blanchardie P, Laboisie C, Lustenberger P, Denis MG. Overexpression of the CD155 gene in human colorectal carcinoma. *Gut* 2001; 49: 236-240 [PMID: 11454801 DOI: 10.1136/gut.49.2.236]
- He W, Zhang H, Han F, Chen X, Lin R, Wang W, Qiu H, Zhuang Z, Liao Q, Zhang W, Cai Q, Cui Y, Jiang W, Wang H, Ke Z. CD155/TIGIT Signaling Regulates CD8(+) T-cell Metabolism and Promotes Tumor Progression in Human Gastric Cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 6375-6388 [PMID: 28883004 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0381]
- Nishiwada S, Sho M, Yasuda S, Shimada K, Yamato I, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Konishi N, Nakajima Y. Clinical significance of CD155 expression in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 2287-2297 [PMID: 25862891]
- Nakai R, Maniwa Y, Tanaka Y, Nishio W, Yoshimura M, Okita Y, Ohbayashi C, Satoh N, Ogita H, Takai Y, Hayashi Y. Overexpression of Necl-5 correlates with unfavorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101: 1326-1330 [PMID: 20331633 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01530.x]
- Triki H, Charfi S, Bouzidi L, Ben Kridis W, Daoud J, Chaabane K, Sellami-Boudawara T, Rebai A, Cherif B. CD155 expression in human breast cancer: Clinical significance and relevance to natural killer cell infiltration. *Life Sci* 2019; 231: 116543 [PMID: 31176775 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116543]
- Bevelacqua V, Bevelacqua Y, Candido S, Skarmoutsou E, Amoroso A, Guarneri C, Strazzanti A, Gangemi P, Mazzarino MC, D'Amico F, McCubrey JA, Libra M, Malaponte G. Nectin like-5 overexpression correlates with the malignant phenotype in cutaneous melanoma. *Oncotarget* 2012; 3: 882-892 [PMID: 22929570 DOI: 10.18632/oncotarget.594]
- Sloan KE, Stewart JK, Treloar AF, Matthews RT, Jay DG. CD155/PVR enhances glioma cell dispersal by regulating adhesion signaling and focal adhesion dynamics. *Cancer Res* 2005; 65: 10930-10937 [PMID: 16322240 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1890]
- Zhao K, Ma L, Feng L, Huang Z, Meng X, Yu J. CD155 Overexpression Correlates With Poor Prognosis in Primary Small Cell Carcinoma of the Esophagus. *Front Mol Biosci* 2020; 7: 608404 [PMID: 33490104 DOI: 10.3389/fmolb.2020.608404]
- Yu X, Harden K, Gonzalez LC, Francesco M, Chiang E, Irving B, Tom I, Ivelja S, Refino CJ, Clark H, Eaton D, Grogan JL. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 48-57 [PMID: 19011627 DOI: 10.1038/ni.1674]
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182-188 [PMID: 31433515 DOI: 10.1111/his.13975]
- Zhang M, Zhao P, Shi X, Zhao A, Zhang L, Zhou L. Clinicopathological features and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in a Chinese population: a large, retrospective single-centre study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 39 [PMID: 28705205 DOI: 10.1186/s12902-017-0190-6]
- Li XY, Das I, Lepletier A, Addala V, Bald T, Stannard K, Barkauskas D, Liu J, Aguilera AR, Takeda K, Braun M, Nakamura K, Jacquelin S, Lane SW, Teng MW, Dougall WC, Smyth MJ. CD155 loss enhances tumor suppression via combined host and tumor-intrinsic mechanisms. *J Clin Invest* 2018; 128: 2613-2625 [PMID: 29757192 DOI: 10.1172/JCI98769]
- Song Y, Wang B, Song R, Hao Y, Wang D, Li Y, Jiang Y, Xu L, Ma Y, Zheng H, Kong Y, Zeng H. T-cell Immunoglobulin and ITIM Domain Contributes to CD8(+) T-cell Immunosenescence. *Aging Cell* 2018; 17 [PMID: 29349889 DOI: 10.1111/ace.12716]
- Josefsson SE, Beiske K, Blaker YN, Førsund MS, Holte H, Østenstad B, Kimby E, Köksal H, Wälchli S, Bai B, Smeland EB, Levy R, Kolstad A, Huse K, Myklebust JH. TIGIT and PD-1 Mark Intratumoral T Cells with Reduced Effector Function in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 355-362 [PMID: 30659053 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0351]
- Lupo KB, Matosevic S. CD155 immunoregulation as a target for natural killer cell immunotherapy in glioblastoma. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 76 [PMID: 32532329 DOI: 10.1186/s13045-020-00913-2]
- Wu L, Mao L, Liu JF, Chen L, Yu GT, Yang LL, Wu H, Bu LL, Kulkarni AB, Zhang WF, Sun ZJ. Blockade of TIGIT/CD155 Signaling Reverses T-cell Exhaustion and Enhances Antitumor Capability in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 1700-1713 [PMID: 31387897 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0725]
- Jewett A, Kos J, Fong Y, Ko MW, Safaei T, Perišić Nanut M, Kaur K. NK cells shape pancreatic and oral tumor microenvironments; role in inhibition of tumor growth and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2018; 53: 178-188 [PMID: 30081230 DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.08.001]
- Zhang Q, Bi J, Zheng X, Chen Y, Wang H, Wu W, Wang Z, Wu Q, Peng H, Wei H, Sun R, Tian Z. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nat Immunol* 2018; 19: 723-732 [PMID: 29915296 DOI: 10.1038/s41590-018-0132-0]
- Nishio M, Sugawara S, Atagi S, Akamatsu H, Sakai H, Okamoto I, Takayama K, Hayashi H, Nakagawa Y, Kawakami T. Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMPowor133). *Clin Lung Cancer* 2019; 20: 469-476.e1 [PMID: 31466854 DOI: 10.1016/j.clcc.2019.07.005]
- Thibaudin M, Limagne E, Hampe L, Ballot E, Truntzer C, Ghiringhelli F. Targeting PD-L1 and TIGIT could restore intratumoral CD8 T cell function in human colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71: 2549-2563 [PMID: 35292828 DOI: 10.1007/s00262-022-03182-9]
- Yong H, Cheng R, Li X, Gao G, Jiang X, Cheng H, Zhou X, Zhao W. CD155 expression and its prognostic value in postoperative patients with breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2019; 115: 108884 [PMID: 31035013 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108884]
- Sun Y, Luo J, Chen Y, Cui J, Lei Y, Cui Y, Jiang N, Jiang W, Chen L, Chen Y, Kuang Y, Tang K, Ke Z. Combined evaluation of the expression status of CD155 and TIGIT plays an important role in the prognosis of LUAD (lung adenocarcinoma). *Int*





ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 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出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.

## Gal-1蛋白与胃癌临床病理特征以及预后的关系

潘铮旸, 武美玲, 张威

潘铮旸, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

武美玲, 浙江省人民医院胃肠外科 浙江省杭州市 310014

张威, 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江中医药大学第二附属医院胃肠外科 浙江省杭州市 310053

潘铮旸, 在读硕士研究生, 主要研究方向为胃肠外科疾病的临床与基础研究。

基金项目: 浙江省中医药科学研究基金项目, No. 2021ZA005.

作者贡献分布: 本论文写作、修改均由潘铮旸完成; 数据收集由武美玲完成; 论文审校由张威完成。

通讯作者: 张威, 教授, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学第二附属医院胃肠外科. [zhangweils1968@163.com](mailto:zhangweils1968@163.com)

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-01-31

接受日期: 2024-02-06

在线出版日期: 2024-02-28

### Expression of Galectin-1 protein in gastric cancer: Correlation with disease progression and prognosis

Zheng-Yang Pan, Mei-Ling Wu, Wei Zhang

**Zheng-Yang Pan**, The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

**Mei-Ling Wu**, Department of Gastrointestinal and Pancreatic Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

**Wei Zhang**, Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Chinese Medicine Scientific Research Fund Project of Zhejiang Province, No. 2021ZA005.

**Corresponding author:** Wei Zhang, Professor, Department of

Gastrointestinal surgery, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. [zhangweils1968@163.com](mailto:zhangweils1968@163.com)

**Received:** 2024-01-04

**Revised:** 2024-01-31

**Accepted:** 2024-02-06

**Published online:** 2024-02-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Gastric cancer (GC), one of the most common gastrointestinal malignancies, ranks fifth in incidence and third in mortality among cancer-related malignancies in the world. Therefore, it is very important to explore the prognostic indicators and therapeutic targets for GC patients. At present, the correlation between the expression of Galectin-1 (Gal-1) protein in tissues and the progression and prognosis of GC is rarely reported.

#### AIM

To explore the relationship between the expression of Gal-1 in GC tissues and the pathological features and prognosis of GC.

#### METHODS

Immunohistochemistry (IHC) was used to assess the expression level of Gal-1 in GC tissues from 84 patients. The clinicopathological parameters, survival conditions, and survival time of the patients were collected. The relationships between Gal-1 expression and the clinicopathological features and prognosis of GC were statistically analyzed.

#### RESULTS

IHC results showed that Gal-1 protein was obviously positive in the extracellular matrix and stromal cells of GC tissue, and positive intracellular protein staining was located in the cell membrane and cytoplasm. The positive expression rate of Gal-1 in GC tissues was 50% (42/84), but it was not expressed or weakly expressed in paracancer tissues. The expression of

Gal-1 was significantly associated with infiltration depth ( $\chi^2 = 8.896, P = 0.031$ ), lymph node metastasis ( $\chi^2 = 11.433, P = 0.001$ ), distant metastasis ( $\chi^2 = 5.126, P = 0.024$ ), and TNM stage ( $\chi^2 = 7.269, P = 0.007$ ). Univariate and multivariate COX regression analyses showed that high Gal-1 expression was associated with a poor prognosis in GC patients (hazard ratio [HR] = 2.845, 95% confidence interval [CI]: 1.624-4.985,  $P < 0.001$ ; HR = 2.484, 95%CI: 1.323-4.667,  $P = 0.005$ ). Survival analysis based on follow-up data showed that the 5-year overall survival (OS) rate of patients with high expression of Gal-1 was significantly lower than that of patients with low Gal-1 expression (21.4% vs 52.38%).

## CONCLUSION

The high expression of Gal-1 is significantly correlated with the development, invasion, and metastasis, and poor prognosis of GC. Gal-1 can be used as a molecular marker to judge the prognosis of GC patients and is expected to be a therapeutic target for this malignancy.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric cancer; Galectin-1; Clinicopathological parameters; Prognosis

**Citation:** Pan ZY, Wu ML, Zhang W. Expression of Galectin-1 protein in gastric cancer: Correlation with disease progression and prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 134-140  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/134.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.134>

## 摘要

### 背景

胃癌(gastric cancer, GC), 是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 发病率占世界恶性肿瘤第五位, 同时为第三大导致死亡的癌症相关恶性肿瘤. 因此, 探究其评估预后指标以及治疗靶点对GC患者预后至关重要. 目前, 半乳糖凝集素-1(Galectin-1, Gal-1)蛋白在组织的表达对GC患者的进展以及预后相关性少有报道.

### 目的

探究Gal-1在GC组织中的表达情况与GC的病理特征以及预后的关系.

### 方法

采用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)对84名不同GC患者的组织进行染色评估Gal-1的表达水平, 收集患者临床病理参数以及生存情况和生存时间, 统计学分析Gal-1与GC临床病理特征和预后的关系.

### 结果

IHC结果显示, Gal-1蛋白在GC组织细胞外基质以及间质细胞中呈明显阳性, 细胞内蛋白阳性定位于胞

膜和胞浆. GC组织中Gal-1阳性表达率为50%(42/84), 在癌旁组织中不表达或微弱表达. Gal-1表达跟浸润深度( $\chi^2 = 8.896, P = 0.031$ )、淋巴结转移( $\chi^2 = 11.433, P = 0.001$ )、远处转移( $\chi^2 = 5.126, P = 0.024$ )以及TNM( $\chi^2 = 7.269, P = 0.007$ )分期具有统计学差异. 同时, 单因素以及多因素COX回归结果显示, Gal-1高表达是GC患者预后不良OS(HR = 2.845, 95%CI = 1.624-4.985,  $P < 0.001$ ; HR = 2.484 95%CI = 1.323-4.667,  $P = 0.005$ )的因素, 随后根据随访数据进行生存分析Gal-1高表达患者5年总体生存率显著(overall survival, OS)低于Gal-1低表达患者(21.4% vs 52.38%).

## 结论

Gal-1高表达与GC的发展侵袭转移以及不良预后显著相关, Gal-1可作为判断GC患者预后以及有望成为治疗的分子靶点.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胃癌; Gal-1; 临床病理参数; 预后

**核心提要:** 本文通过免疫组化, 分析半乳糖凝集素-1(Galectin-1, Gal-1)表达对胃癌(gastric cancer, GC)患者临床病理特征以及预后的关系, 初步探究Gal-1在GC发生发展中的作用, 为未来GC的治疗提供了新的思路.

**文献来源:** 潘铮咏, 武美玲, 张威. Gal-1蛋白与胃癌临床病理特征以及预后的关系. *世界华人消化杂志* 2024; 32(2): 134-140

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/134.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.134>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最危及生命的恶性肿瘤之一, 也是全球癌症相关死亡的第三大原因<sup>[1]</sup>. 我国属胃癌高发区, 41-60岁者约占2/3, 男女之比约为3.6:1, 每年约有40万胃癌新发病例, 同时约有30万人死于胃癌, 死亡率据各种肿瘤前列, 严重威胁人民的生命健康<sup>[2]</sup>. 虽然随着肿瘤治疗的发展, 胃癌的治疗也取得了一定的疗效. 大多数患者在诊断时通常处于晚期, 因此失去了手术的机会, 5年生存率低于5%<sup>[3]</sup>. 因此, 迫切需要发现新的分子靶点对于评估患者预后并且进行早期干预至关重要.

半乳糖凝集素-1[Galectin-1, Gal-1], 由LGALS1基因编码]是一种14 kda的凝集素, 是半乳糖苷家族的成员, 与 $\beta$ -半乳糖苷具有亲和力<sup>[4]</sup>. 它们通过与细胞表面的乙二醇偶联蛋白结合介导细胞间或细胞外成分的通讯<sup>[5]</sup>. Gal-1在许多肿瘤细胞中广泛表达, 如前列腺癌、乳腺癌等<sup>[6,7]</sup>, 同时又是间质癌症相关成纤维细胞旁分泌的一种可溶性蛋白<sup>[8,9]</sup>, 可以影响肿瘤细胞的粘附、迁移、侵



袭、肿瘤诱导的血管生成和凋亡<sup>[10,11]</sup>。尽管既往研究表明Gal-1在多种肿瘤组织中表达增高<sup>[12]</sup>,但是在GC组织中少有系统研究,并且GC组织中Gal-1表达与预后意义目前尚不明确。

因此,本研究采用免疫组化GC患者的组织进行染色评估Gal-1的表达水平,收集患者临床病理参数以及生存情况和生存时间,分析Gal-1与GC临床病理特征和预后的关系。旨在为后续Gal-1作为GC预后标志物提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2010-2015的84组在浙江省人民医院GC患者接受R0手术切除患者中获得GC组织标本及其匹配的癌旁组织样本,所有患者术前均未行化疗或放疗,将标本制成福尔马林固定石蜡包埋组织样本。所有采样患者在手术前表示知情并且签署了书面知情同意书。伦理审批通过了浙江省人民医院医学伦理委员会的审批。

同时通过浙江省人民医院电子病理系统收集临床资料的信息内容包括:病人的年龄、性别肿瘤病理分级、临床TNM分期、肿瘤分化情况、是否伴有血管侵犯、是否伴有神经侵犯、淋巴结转移数量、肿瘤瘤体直径最大、是否有远处转移、组织学分型、Lauren分型等。

病理学分期根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版胃癌TNM分期系统进行评估。同时对GC患者进行随访,随访时间为2015-01/2023-01。随访时CT发现复发征象者,行胃镜检查 and 活检诊断后明确,同时记录患者复发后诊疗方法。观察结局为总生存(overall survival, OS),至随访末次时间为止,无失访病例。

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫组化化学染色:** 免疫组化采用SP法<sup>[13]</sup>,对常规5  $\mu$ m的GC以及癌旁组织切片依次放入二甲苯溶液脱蜡以及梯度乙醇溶液进行脱水,切片在每个试剂中浸泡10 min。随后加入3%的双氧水浸泡10 min,弃去双氧水,用冰PBS小心冲洗3遍,每次约5 min;之后再加入0.3 mol/L柠檬酸缓冲液,置于微波炉加热3 min后缓慢冷却至室温,使抗原的位点充分暴露出来。待冷却至室温后,将柠檬酸缓冲液倒掉,水洗3次。甩干玻片表明液体后,将载玻片置于PBS中5 min,洗3次,擦干组织周围的PBS液,加入山羊血清,封闭非特异性的位点起来。擦干水分,加入适当浓度比例的Gal-1一抗(1:250, #6837-1; Epitomics, Burlingame, CA, USA),于4  $^{\circ}$ C保存、过夜。然后组织切片与加HRP标记的二抗(PV-9001, 1:1000, 北京中杉金桥公司)37  $^{\circ}$ C孵育1 h, PBS冲洗后DAB显色,苏木素复染3 min,梯度乙醇脱水,中性树脂封片晾干后镜下观察。

**1.2.2 结果判定:** 免疫组织化学染色完成后,根据染色的强度及范围协助分析所得结果。根据病理科医生评分进行划分:没有染色-0分;浅黄色-1分;棕黄色-2分;棕色-3分。阳性细胞百分率的标准:0-10%-0分,10-25%-1分,26-50%-2分,51-75%-3分,76-100%-4分。最终结果为阳性细胞数乘以染色强度。当免疫组化评分小于等于6分时,为低表达,当免疫评分高于6分时为高表达<sup>[14]</sup>。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件进行数据处理和统计学分析。采用卡方 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验探讨高、低Gal-1表达组之间各个临床病理参数的分布是否具有差异性。通过单因素及多因素Cox回归比例风险模型确定GC患者预后相关因素。采用Kaplan-Meier生存分析法比较高、低Gal-1表达组的生存差异。本实验中所有检验均为双侧概率, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床特征** 84例GC患者平均年龄为58.13岁 $\pm$ 11.23岁,其中男性52例,女性32例。按肿瘤部位贲门部肿瘤占10例(11.9%),胃体部肿瘤占31例(36.9%),胃窦部肿瘤占42例(51.2%)。按组织学分型乳头状腺癌占4例(4.8%),管状腺癌65例(77.4%),粘液腺癌2例(2.4%),印戒细胞癌13例(15.5%)。根据第8版胃癌临床TNM分期:TNM分期I+II期32例(38.1%),TNM分期III+IV期52例(61.9%)。84例GC患者中58例(69.1%)GC患者行术后辅助治疗,26例(30.9%)患者未行术后辅助治疗。并且84例GC患者中59例(70.2%)于术后复发,其中7例(11.9%)未行复发挽救治疗,52例(88.1%)患者中按行复发挽救治疗方式分为手术治疗14例(23.7%),全身药物治疗28例(47.5%),手术联合全身药物治疗10例(16.9%),具体数据详见表1。

**2.2 IHC染色GC组织中Gal-1蛋白表达** Gal-1蛋白在GC组织中主要表达与肿瘤间质成分,在肿瘤细胞中不表达或微弱表达。Gal-1蛋白阳性染色为棕黄色,定位于间质细胞胞膜或胞质中,染色范围呈片状、弥漫性分布(图1A-C),同时癌旁组织未见阳性染色(图1D)。在84例GC组织中,共有42例为Gal-1蛋白IHC染色阳性,GC组织中Gal-1阳性表达率为50%(42/84)。

**2.3 GC组织中Gal-1蛋白表达与其临床病理特征相关性** 根据上述评分将所有患者分成Gal-1高表达组与低表达组,探究其表达与常见临床病理参数之间的关系,如年龄、性别肿瘤病理分级、临床TNM分期、肿瘤分化情况、是否伴有血管侵犯、是否伴有神经侵犯、淋巴结转移数量、肿瘤瘤体直径最大、是否有远处转移、组织学分型、Lauren分型、是否术后行辅助治疗、是否术后复发以及复发后挽救治疗方式等。发现Gal-1表达跟浸

表 1 Gal-1的表达与胃癌患者临床病理特征之间的关系, *n*(%)

| 临床病理参数     | 病例数      | Gal-1(+) | Gal-1(-) | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 性别         |          |          |          | 3.231    | 0.072    |
| 男性         | 52(61.9) | 22(52.4) | 30(71.4) |          |          |
| 女性         | 32(38.1) | 20(47.6) | 12(28.6) |          |          |
| 年龄         |          |          |          | 2.779    | 0.095    |
| ≥50        | 68(81.0) | 31(73.8) | 37(88.1) |          |          |
| <50        | 16(19.0) | 11(26.2) | 5(11.9)  |          |          |
| 肿瘤直径       |          |          |          | 1.224    | 0.268    |
| <5 cm      | 49(58.3) | 22(52.4) | 27(64.3) |          |          |
| ≥5 cm      | 35(41.7) | 20(47.6) | 15(35.7) |          |          |
| 分化程度       |          |          |          | 0.764    | 0.382    |
| 高分化/中分化    | 40(47.6) | 18(42.9) | 22(52.4) |          |          |
| 低分化        | 44(52.4) | 24(57.1) | 20(47.6) |          |          |
| Lauren分型   |          |          |          | 0.765    | 0.512    |
| 弥漫型        | 40(47.6) | 22(52.4) | 18(42.9) |          |          |
| 肠型         | 44(52.4) | 20(47.6) | 24(57.1) |          |          |
| 组织学分型      |          |          |          | 0.092    | 0.993    |
| 乳头状腺癌      | 4(4.8)   | 2(4.8)   | 2(4.8)   |          |          |
| 管状腺癌       | 65(77.4) | 32(76.2) | 33(78.6) |          |          |
| 粘液腺癌       | 2(2.4)   | 1(2.4)   | 1(2.4)   |          |          |
| 印戒细胞癌      | 13(15.5) | 7(16.7)  | 6(14.3)  |          |          |
| 浸润深度       |          |          |          | 8.896    | 0.031    |
| T1         | 11(13.1) | 2(4.8)   | 9(21.4)  |          |          |
| T2         | 13(15.5) | 4(9.5)   | 9(21.4)  |          |          |
| T3         | 54(64.3) | 32(76.2) | 22(52.4) |          |          |
| T4         | 6(7.1)   | 4(9.5)   | 2(4.8)   |          |          |
| 淋巴结转移      |          |          |          | 11.433   | 0.001    |
| 无          | 24(28.6) | 5(11.9)  | 19(45.2) |          |          |
| 有          | 60(71.4) | 37(81.1) | 23(54.8) |          |          |
| 远处转移       |          |          |          | 5.126    | 0.024    |
| 无          | 73(86.9) | 33(78.6) | 40(95.2) |          |          |
| 有          | 11(13.1) | 9(21.4)  | 2(4.8)   |          |          |
| TNM分期      |          |          |          | 7.269    | 0.007    |
| I + II 期   | 32(38.1) | 10(23.8) | 22(52.4) |          |          |
| III+IV 期   | 52(61.9) | 32(76.2) | 20(47.6) |          |          |
| 肿瘤部位       |          |          |          | 0.456    | 0.796    |
| 贲门         | 10(11.9) | 6(14.3)  | 4(9.5)   |          |          |
| 胃体部        | 31(36.9) | 15(35.7) | 16(38.1) |          |          |
| 胃窦部        | 43(51.2) | 21(50.0) | 22(52.4) |          |          |
| 术后辅助治疗     |          |          |          | 3.565    | 0.059    |
| 无          | 26(30.9) | 9(34.6)  | 17(65.4) |          |          |
| 有          | 58(69.1) | 33(56.9) | 25(43.1) |          |          |
| 术后复发       |          |          |          | 2.791    | 0.095    |
| 无          | 25(29.8) | 9(36.0)  | 16(64.0) |          |          |
| 有          | 59(70.2) | 33(55.9) | 26(44.1) |          |          |
| 术后复发行挽救性治疗 |          |          |          |          | 0.068    |
| 无          | 7(11.9)  | 4(57.1)  | 3(42.9)  |          |          |
| 手术         | 14(23.7) | 10(71.4) | 4(28.6)  |          |          |
| 药物治疗       | 28(47.5) | 11(39.3) | 17(60.7) |          |          |
| 手术+药物治疗    | 10(16.9) | 8(80.0)  | 2(20.0)  |          |          |

Gal-1: 半乳糖凝集素-1.

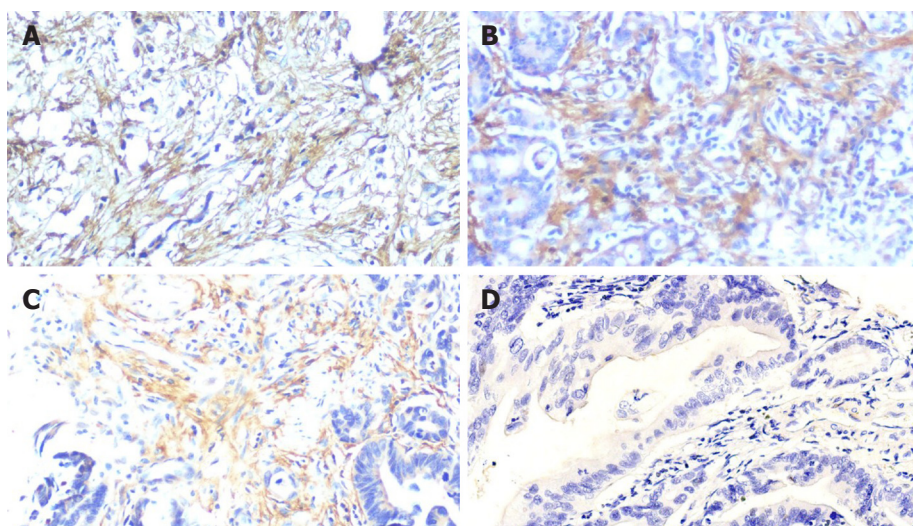


图 1 不同分化水平胃癌组织与癌旁组织中Gal-1表达(放大倍镜x400). A: Gal-1在低分化GC组织中表达; B: Gal-1在中分化GC组织中表达; C: Gal-1在高分化GC组织中表达; D: Gal-1在GC癌旁组织中表达. Gal-1: 半乳糖凝集素-1; GC: 胃癌.

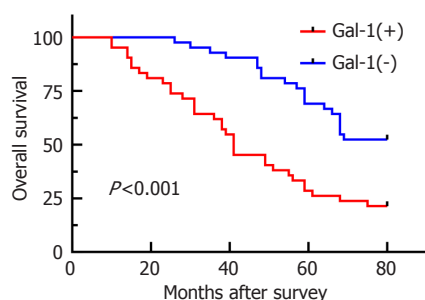


图 2 Kaplan-Meier生存分析Gal-1表达与胃癌患者总生存的关系. Gal-1: 半乳糖凝集素-1.

润深度( $\chi^2 = 8.896, P = 0.031$ )、淋巴结转移( $\chi^2 = 11.433, P = 0.001$ )、远处转移( $\chi^2 = 5.126, P = 0.024$ )以及TNM( $\chi^2 = 7.269, P = 0.007$ )分期具有相关性. 但是与性别、年龄、分化程度、Lauren分型、组织学分型、肿瘤部位、术后行辅助治疗、术后复发以及复发后挽救治疗方式无明显相关性( $P > 0.05$ , 表1).

**2.4 Gal-1蛋白表达与GC患者预后的关系** Gal-1高表达患者5年OS率为21.4%, 低表达组5年OS率为52.38%, 高表达Gal-1组OS率显著低于Gal-1低表达患者, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ , 图2).

单因素和多因素Cox回归显示Gal-1高表达(HR = 2.484, 95%CI = 1.323-4.667,  $P = 0.005$ )、肿瘤直径(HR = 1.828, 95%CI = 1.024-3.264,  $P = 0.041$ )、有远处转移(HR = 9.551, 95%CI = 3.902-23.379,  $P < 0.001$ )、术后复发(HR = 7.488, 95%CI = 3.077-22.514,  $P < 0.001$ )是GC患者不良OS的独立预测因子(表2).

### 3 讨论

半乳糖凝集素是由LGALS1基因编码. 这是一个聚糖结

合蛋白(凝集素)家族, 对含 $\beta$ -半乳糖苷的N-聚糖具有亲和力和<sup>[12]</sup>. 该家族的一个成员是Gal-1, 它具有特定的结构特征. 它作为分泌蛋白能够结合和交联细胞表面的糖缀合物, 包括细胞外基质的不同整合素和糖蛋白, 从而调节细胞粘附、迁移、存活和信号传导<sup>[15-17]</sup>. 研究证明, Gal-1蛋白在多种肿瘤的发生发展发挥着重要作用. 如Tsai等<sup>[16]</sup>发现Gal-1在肝癌中可作用于肿瘤细胞糖基化膜受体如TNFR1结合以调节TNF- $\alpha$ /JNK/c-Jun/ATF2下游信号传导, 从而影响肿瘤细胞的粘附、迁移、侵袭. 除此之外, Paz发现<sup>[18]</sup>在癌细胞摄取Gal-1通过与肿瘤细胞溶质或核蛋白(如H-Ras, FXOP3和Gemin4)相互作用, 可以调节信号转导、基因转录, 从而影响导致细胞周期调控发生紊乱, 致使肿瘤的发生、发展. Gal-1在黑色素瘤中还通过作用于黑色素瘤细胞粘附分子, 抑制Th1型细胞, 从而有助于肿瘤免疫逃避程序<sup>[19]</sup>. 目前国内外少有此分泌蛋白的进一步研究报道, 但是在GC中少有系统研究, 与临床病理相关性上缺少大样本量的分析. 因此本文通过观察Gal-1在GC中的表达并且分析与临床病理特征的关系, 为GC探求潜在的治疗靶点提供依据.



表 2 单因素和多因素Cox回归分析胃癌患者总生存的预测因素

| 临床病理参数                 | 单因素COX分析            |        | 多因素COX分析            |        |
|------------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
|                        | HR(95%CI)           | P值     | HR(95%CI)           | P值     |
| 年龄(<50岁 vs ≥50岁)       | 1.122(0.548–2.229)  | 0.750  |                     |        |
| 性别(男 vs 女)             | 1.726(1.001–2.977)  | 0.054  |                     |        |
| 组织学分化(高中分化 vs 低分化)     | 1.164(0.678–2.000)  | 0.581  |                     |        |
| Lauren分型(弥漫型 vs 肠型)    | 0.889(0.519–1.524)  | 0.669  |                     |        |
| 浸润深度(T3+T4 vs T1+T2)   | 5.513(2.346–12.957) | <0.001 | 2.147(0.787–5.858)  | 0.136  |
| 肿瘤直径(<5 cm vs ≥5 cm)   | 2.474(1.434–4.268)  | 0.001  | 1.828(1.024–3.264)  | 0.041  |
| 血管侵犯(无 vs 有)           | 3.354(1.909–5.829)  | <0.001 | 0.971(0.504–1.869)  | 0.929  |
| 淋巴结转移(无 vs 有)          | 7.146(2.826–18.074) | <0.001 | 2.246(0.729–6.918)  | 0.159  |
| 远处转移(无 vs 有)           | 9.551(4.512–20.069) | <0.001 | 9.551(3.902–23.379) | <0.001 |
| 半乳糖凝集素-1表达(低表达 vs 高表达) | 2.845(1.624–4.985)  | <0.001 | 2.484(1.323–4.667)  | 0.005  |
| 术后辅助治疗(有 vs 无)         | 3.035(1.476–6.242)  | 0.03   | 0.551(0.225–1.349)  | 0.192  |
| 术后复发(无 vs 有)           | 7.488(2.960–18.943) | <0.001 | 8.323(3.077–22.514) | <0.001 |

本研究结果显示, Gal-1蛋白在GC组织中主要表达与肿瘤间质成分, 在肿瘤细胞中不表达或微弱表达. 这与Spano等<sup>[20]</sup>在肝癌中免疫组化的结果相一致. 为了进一步研究Gal-1对GC患者的影响, 收集患者临床病理参数以及生存情况和生存时间, 进行统计学分析后, 发现Gal-1表达跟浸润深度( $\chi^2 = 8.896$ ,  $P = 0.031$ )、淋巴结转移( $\chi^2 = 11.433$ ,  $P = 0.001$ )、远处转移( $\chi^2 = 5.126$ ,  $P = 0.024$ )以及TNM( $\chi^2 = 7.269$ ,  $P = 0.007$ )分期具有相关性, 单因素和多因素Cox回归显示Gal-1高表达(HR = 2.484, 95%CI = 1.323–4.667,  $P = 0.005$ )、肿瘤直径(HR = 1.828, 95%CI = 1.024–3.264,  $P = 0.041$ )、有远处转移(HR = 9.551, 95%CI = 3.902–23.379,  $P < 0.001$ )、术后复发(HR = 7.488, 95%CI = 3.077–22.514,  $P < 0.001$ )是GC患者不良OS的独立预测因子. 并且Gal-1高表达患者5年OS率为21.4%, 低表达组5年OS率为52.38%, 高表达Gal-1组OS率显著低于Gal-1低表达患者. 以上结果提示Gal-1可作为预测GC进展和预后的有效标记, 且Gal-1表达于晚期GC患者以及细胞恶性生物学行为较高的GC患者. 但其生物学作用及其可能涉及的分子通路具体作用机制还有待于进一步揭示.

#### 4 结论

总之, 间质中Gal-1表达可能参与了细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及免疫抑制等过程, 在GC的进展和转移中发挥了重要的作用. Gal-1的高表达与GC的恶性程度转移以及疾病进展程度显著相关, 可作为评价GC患者进展和预后的重要指标, 为早期预防和评估GC恶性肿瘤进展提供新的思路 and 理论依据.

#### 文章亮点

##### 实验背景

胃癌(gastric cancer, GC), 是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 发病率占世界恶性肿瘤第五位, 同时为第三大导致死亡的癌症相关恶性肿瘤. 因此, 探究其评估预后指标以及治疗靶点对GC患者预后至关重要.

##### 实验动机

目前, 半乳糖凝集素-1(Galectin-1, Gal-1)蛋白在组织的表达对于胃癌患者的进展以及预后相关性少有报道.

##### 实验目标

明确Gal-1在GC中的表达及对预后的影响, 为早期预防和评估GC恶性肿瘤进展提供新的思路 and 理论依据.

##### 实验方法

采用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)对84名不同GC患者的组织进行染色评估Gal-1的表达水平, 收集患者临床病理参数以及生存情况和生存时间, 统计学分析Gal-1与GC临床病理特征和预后的关系.

##### 实验结果

Gal-1在GC组织中间质成分中高表达, Gal-1的高表达与GC的恶性程度转移以及疾病进展程度显著相关且与GC预后负相关.

##### 实验结论

Gal-1在GC的进展和转移中发挥了重要的作用, 可作为

评价GC患者进展和预后的重要指标。

## 展望前景

Gal-1在GC中具有较大临床意义, 进一步揭示其生物学作用及其可能涉及的分子通路具体作用机制具有重大前景。

## 5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 2 Nie Y, Wu K, Yu J, Liang Q, Cai X, Shang Y, Zhou J, Pan K, Sun L, Fang J, Yuan Y, You W, Fan D. A global burden of gastric cancer: the major impact of China. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 651-661 [PMID: 28351219 DOI: 10.1080/17474124.2017.1312342]
- 3 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HL, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
- 4 Zhang Q, Ali M, Wang Y, Sun QN, Zhu XD, Tang D, Wang W, Zhang CY, Zhou HH, Wang DR. Galectin-1 binds GRP78 to promote the proliferation and metastasis of gastric cancer. *Int J Oncol* 2022; 61 [PMID: 36177897 DOI: 10.3892/ijo.2022.5431]
- 5 de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell* 2023; 41: 374-403 [PMID: 36917948 DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.016]
- 6 Shih TC, Liu R, Wu CT, Li X, Xiao W, Deng X, Kiss S, Wang T, Chen XJ, Carney R, Kung HJ, Duan Y, Ghosh PM, Lam KS. Targeting Galectin-1 Impairs Castration-Resistant Prostate Cancer Progression and Invasion. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 4319-4331 [PMID: 29666302 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0157]
- 7 Reynolds NM, Mohammadaliipour A, Hall CR, Asghari Adib A, Farnoud AM, Burdick MM. Galectin-1 Influences Breast Cancer Cell Adhesion to E-selectin Via Ligand Intermediaries. *Cell Mol Bioeng* 2018; 11: 37-52 [PMID: 31719877 DOI: 10.1007/s12195-017-0512-9]
- 8 Wu F, Yang J, Liu J, Wang Y, Mu J, Zeng Q, Deng S, Zhou H. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 218 [PMID: 34108441 DOI: 10.1038/s41392-021-00641-0]
- 9 Wu MH, Hong HC, Hong TM, Chiang WF, Jin YT, Chen YL. Targeting galectin-1 in carcinoma-associated fibroblasts inhibits oral squamous cell carcinoma metastasis by downregulating MCP-1/CCL2 expression. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1306-1316 [PMID: 21385934 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1824]
- 10 You X, Wu J, Zhao X, Jiang X, Tao W, Chen Z, Huang C, Zheng T, Shen X. Fibroblastic galectin-1-fostered invasion and metastasis are mediated by TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 18464-18481 [PMID: 34260413 DOI: 10.18632/aging.203295]
- 11 Zhang Z, Liang Z, Li D, Wang L, Chen Y, Liang Y, Jiao W, Niu H. Development of a CAFs-related gene signature to predict survival and drug response in bladder cancer. *Hum Cell* 2022; 35: 649-664 [PMID: 35044630 DOI: 10.1007/s13577-022-00673-w]
- 12 Leung Z, Ko FCF, Tey SK, Kwong EML, Mao X, Liu BHM, Ma APY, Fung YME, Che CM, Wong DKH, Lai CL, Ng IO, Yam JWP. Galectin-1 promotes hepatocellular carcinoma and the combined therapeutic effect of OTX008 galectin-1 inhibitor and sorafenib in tumor cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 423 [PMID: 31640796 DOI: 10.1186/s13046-019-1402-x]
- 13 Zhu P, Liu G, Wang X, Lu J, Zhou Y, Chen S, Gao Y, Wang C, Yu J, Sun Y, Zhou P. Transcription factor c-Jun modulates GLUT1 in glycolysis and breast cancer metastasis. *BMC Cancer* 2022; 22: 1283 [PMID: 36476606 DOI: 10.1186/s12885-022-10393-x]
- 14 Li J, Pan C, Boese AC, Kang J, Umamo AD, Magliocca KR, Yang W, Zhang Y, Lonial S, Jin L, Kang S. DGKA Provides Platinum Resistance in Ovarian Cancer Through Activation of c-JUN-WEE1 Signaling. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3843-3855 [PMID: 32341033 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3790]
- 15 Wu MH, Ying NW, Hong TM, Chiang WF, Lin YT, Chen YL. Galectin-1 induces vascular permeability through the neuropilin-1/vascular endothelial growth factor receptor-1 complex. *Angiogenesis* 2014; 17: 839-849 [PMID: 24719187 DOI: 10.1007/s10456-014-9431-8]
- 16 Tsai YT, Li CY, Huang YH, Chang TS, Lin CY, Chuang CH, Wang CY, Anuraga G, Chang TH, Shih TC, Lin ZY, Chen YL, Chung I, Lee KH, Chang CC, Sung SY, Yang KH, Tsui WL, Yap CV, Wu MH. Galectin-1 orchestrates an inflammatory tumor-stroma crosstalk in hepatoma by enhancing TNFR1 protein stability and signaling in carcinoma-associated fibroblasts. *Oncogene* 2022; 41: 3011-3023 [PMID: 35459781 DOI: 10.1038/s41388-022-02309-7]
- 17 Calon A, Espinet E, Palomo-Ponce S, Tauriello DV, Iglesias M, Céspedes MV, Sevillano M, Nadal C, Jung P, Zhang XH, Byrom D, Riera A, Rossell D, Mangués R, Massagué J, Sancho E, Batlle E. Dependency of colorectal cancer on a TGF- $\beta$ -driven program in stromal cells for metastasis initiation. *Cancer Cell* 2012; 22: 571-584 [PMID: 23153532 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.013]
- 18 Paz A, Haklai R, Elad-Sfadia G, Ballan E, Kloog Y. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation. *Oncogene* 2001; 20: 7486-7493 [PMID: 11709720 DOI: 10.1038/sj.onc.1204950]
- 19 Yazawa EM, Geddes-Sweeney JE, Cedeno-Laurent F, Walley KC, Barthel SR, Opperman MJ, Liang J, Lin JY, Schatton T, Laga AC, Mihm MC, Qureshi AA, Widlund HR, Murphy GF, Dimitroff CJ. Melanoma Cell Galectin-1 Ligands Functionally Correlate with Malignant Potential. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1849-1862 [PMID: 25756799 DOI: 10.1038/jid.2015.95]
- 20 Spano D, Russo R, Di Maso V, Rosso N, Terracciano LM, Roncalli M, Tomillo L, Capasso M, Tiribelli C, Iolascon A. Galectin-1 and its involvement in hepatocellular carcinoma aggressiveness. *Mol Med* 2010; 16: 102-115 [PMID: 20200618 DOI: 10.2119/molmed.2009.00119]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# CDH1基因对小鼠胃类器官生长和E-cadherin表达的作用机制

邵伟, 余友杰, 夏海娜, 郑优优, 孙展杭, 严皓哲

**邵伟, 郑优优, 严皓哲**, 舟山市普陀区人民医院消化内科 浙江省舟山市 316100

**余友杰**, 舟山市普陀区人民医院血液肿瘤科 浙江省舟山市 316100

**夏海娜**, 舟山市普陀区人民医院病理科 浙江省舟山市 316100

**孙展杭**, 舟山市普陀区人民医院浙江舟山消化病防治研究所 浙江省舟山市 316100

邵伟, 硕士, 研究方向为消化病学.

**基金项目**: 2021年度舟山市市级公益类计划项目, No. 2021C31081.

**作者贡献分布**: 实验设计为邵伟和余友杰; 实验实施为邵伟和余友杰与夏海娜; 郑优优、孙展杭进行实验评估; 邵伟执笔; 严皓哲审核.

**通讯作者**: 余友杰, 副高级, 316100, 浙江舟山普陀区东港文康街19号, 舟山市普陀区人民医院血液肿瘤科. 13515809725@163.com

**收稿日期**: 2023-11-16

**修回日期**: 2023-12-19

**接受日期**: 2024-01-26

**在线出版日期**: 2024-02-28

## Mechanism of action of CDH1 gene on gastric organoid growth and E-cadherin expression in mice

Wei Shao, You-Jie Yu, Hai-Na Xia, You-You Zheng, Zhan-Hang Sun, Hao-Zhe Yan

**Wei Shao, You-You Zheng, Hao-Zhe Yan**, Department of Gastroenterology, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

**You-Jie Yu**, Department of Hematology and Oncology, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

**Hai-Na Xia**, Department of Pathology, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

**Zhan-Hang Sun**, Institute of Digestive Disease Prevention and

Treatment, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

**Supported by**: 2021 Zhoushan Municipal Public Welfare Program Project, No. 2021C31081.

**Corresponding author**: You-Jie Yu, Deputy Senior, Department of Hematology and Oncology, Putuo District People's Hospital, No. 19 Wenkang Street, Donggang, Putuo District, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China. 13515809725@163.com

**Received**: 2023-11-16

**Revised**: 2023-12-19

**Accepted**: 2024-01-26

**Published online**: 2024-02-28

## Abstract BACKGROUND

The E-cadherin protein encoded by the CDH1 gene plays an important role in maintaining epithelial tissue integrity. Understanding the mechanism of the CDH1 gene on gastric organoid growth and E-cadherin expression is crucial for revealing the molecular basis of organ development. Therefore, it was assumed that the CDH1 gene participates in regulating the development and growth of gastric organoids by regulating the expression of E-cadherin.

## AIM

To investigate the mechanism of CDH1 gene on the growth of gastric organoids and E-cadherin expression in mice.

## METHODS

CRISPR/Cas9 gene knockout technique was used to obtain 10 CDH1<sup>-/-</sup> C57BL/6 mice, and 10 wild-type (WT) C57BL/6 mice were used as controls. Mouse gastric tissue was separated and cultured to obtain gastric organoids to observe the expression of E-cadherin in gastric organoids using immunofluorescence staining, compare the number and diameter of gastric organoids in mice, detect the cell



viability in gastric organoids using MTT, and detect the expression of E-cadherin protein and mRNA in gastric organs using Western blot and RT-PCR methods, respectively.

## RESULTS

Under the light microscope, it was observed that the gastric pylorus tissue of mice continued to grow and divide in the culture medium, forming a cystic structure within 24 h from day 0, and then undergoing a rapid growth. Organ like cells expanded into large three-dimensional spherical structures, and after the 5th day, they gradually sprouted and began to form stomach like organs, preliminarily indicating that gastric organoids were obtained. Immunofluorescence staining showed that E-cadherin was positively expressed in the gastric organs of WT C57BL/6 mice, further indicating the successful construction of gastric organoids. Compared with WT C57BL/6 mice, CDH1<sup>-/-</sup> C57BL/6 mice showed a significant decrease in the number, diameter, absorbance value, and relative expression of E-cadherin protein and mRNA in gastric organoids ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Knockout of the CDH1 gene can inhibit the growth and formation of gastric organoids and the expression of E-cadherin.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** CDH1; Gastric organs; Growth; E-Cadherin

**Citation:** Shao W, Yu YJ, Xia HN, Zheng YY, Sun ZH, Yan HZ. Mechanism of action of CDH1 gene on gastric organoid growth and E-cadherin expression in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(2): 141-147

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/141.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.141>

## 摘要

### 背景

CDH1基因编码的蛋白质E-cadherin在维持上皮组织完整性中发挥重要作用,了解CDH1基因对胃类器官生长和E-cadherin表达的作用机制对于揭示器官发育的分子基础至关重要。因此假设CDH1基因通过调控E-cadherin的表达参与调控胃类器官的发育和生长过程。

### 目的

探究钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)基因对小鼠胃类器官生长和E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达的作用机制。

### 方法

采用CRISPR/Cas9基因敲除技术获得CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6品系小鼠10只,及野生型(WT)C57BL/6品系小鼠10

只作为实验对照组。分离小鼠胃组织并培养胃类器官,免疫荧光染色观察胃类器官中E-cadherin表达,比较小鼠胃类器官数量和直径,MTT检测胃类器官细胞活力,蛋白质印迹法和RT-PCR法检测胃类器官中E-cadherin蛋白和mRNA表达。

## 结果

在光学显微镜下可见小鼠胃组织在培养基中不断生长与分裂,从第0 d开始组织在24 h内形成囊性结构,然后经历快速生长阶段。器官样细胞扩展为大的3D球形结构,到第5 d后逐渐出芽并开始形成胃类器官,提示胃类器官初步构建。免疫荧光染色结果显示,WT C57BL/6小鼠胃类器官中E-cadherin呈阳性表达,进一步提示胃类器官成功构建。和WT C57BL/6小鼠相比,CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠胃类器官数量、胃类器官直径、吸光度值及胃类器官中E-cadherin蛋白和E-cadherin mRNA相对表达量均明显减少( $P < 0.05$ )。

## 结论

CDH1基因敲除可抑制胃类器官生长形成及E-cadherin表达。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** CDH1; 胃类器官; 生长; E-cadherin

**核心提要:** 钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)基因敲除抑制了小鼠胃类器官的生长形成,并降低了E-钙黏蛋白的表达水平。这一发现揭示了CDH1基因在胃类器官发育过程中的重要作用,为了解器官发育的分子机制提供了重要线索。

**文献来源:** 邵伟, 余友杰, 夏海娜, 郑优优, 孙展杭, 严皓哲. CDH1基因对小鼠胃类器官生长和E-cadherin表达的作用机制. 世界华人消化杂志 2024; 32(2): 141-147

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/141.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.141>

## 0 引言

类器官是近年来新开发的三维细胞培养系统,由原代组织的成体干细胞或胚胎干细胞/诱导多能干细胞组成,细胞嵌入富含层黏连蛋白的细胞外基质中,可模仿天然的细胞外微环境<sup>[1]</sup>。类器官培养不仅比动物模型的操作简便,而且研究人员可直接进行动态监测并进行研究<sup>[2]</sup>。胃类器官是消化系统中一种重要的组成部分,因其能对胃干细胞驱动上皮细胞增殖和分化过程准确的表现出来,在癌症领域的研究中有重要的意义。过去研究发现<sup>[3]</sup>,胃类器官的生长和发育受到多种因素的调控。钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)是依赖性钙离子的细胞黏附分子之

一,也是编码E-钙黏蛋白(E-cadherin)的重要基因,在维持细胞间粘附和上皮细胞架构方面起重要作用<sup>[4]</sup>。有学者研究发现<sup>[5]</sup>,CDH1基因突变可能介导弥漫性胃癌的发生发展,可能是导致慢性胃癌的主要危险因素之一,而CDH1对胃类器官生长的作用机制尚不清楚。E-cadherin作为肿瘤抑制基因,沉默突变和E-cadherin表达下调可导致细胞显示出低分化、强侵袭性、丧失极性和间充质表型<sup>[6]</sup>。研究发现<sup>[7]</sup>,E-cadherin基因突变可介导弥漫性胃癌发生发展,且和患者生存预后密切相关。除此之外,在胃类器官中E-cadherin可作为一种形成标志。但CDH1对胃类器官生长和胃类器官中E-cadherin表达的作用尚未见相关报道。因此,本研究旨在探究CDH1对小鼠胃类器官生长和E-cadherin表达的机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物:采用CRISPR/Cas9基因敲除技术获得CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6品系小鼠10只(赛业生物科技有限公司),经PCR验证CDH1<sup>-/-</sup>小鼠基因型,选择6 wk-8 wk龄,体重20 g-22 g的野生型(WT)C57BL/6品系小鼠10只作为实验对照组。野生型C57BL/6购自北京华阜康生物科技有限公司,许可证号SCXK(京)2020-0004。将所有小鼠统一饲养在特定病原体(SPF)、且具有独立通气设备系统的小鼠笼中,维持室温恒定22 °C-26 °C,相对湿度40%-70%,光照12 h/黑暗12 h,自由饮食。此研究已通过伦理委员会批准(2021002KY)。

1.1.2 试剂和仪器:Advanced DMEM/F12(美国Corning公司);胃泌素1(Gastrin1,上海MedChemExpress公司);N2、B27、青链霉素(美国ThermoFisher公司);小鼠E-cadherin抗体(美国R&D公司);HRP标记的山羊抗兔IgG(北京百奥博莱科技有限公司);MTT检测试剂盒(上海泽叶科技有限公司);蛋白质印迹配胶试剂盒、蛋白提取试剂盒(杭州开泰生物技术有限公司);离心机(型号:Centra 3C,美国国际设备公司);il60型CO<sub>2</sub>培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);CKX-41型倒置显微镜(上海光学仪器六厂)。

### 1.2 方法

1.2.1 小鼠胃类器官培养:小鼠均禁食24 h后处死,解剖后获取全胃,使用剪刀将其与胃肠道的其余部分分离,后将胃放入10 cm的培养皿的盖子中,使用镊子轻轻按压胃组织,排出所有凝结的乳汁。使用一个新的无菌镊子,在4个分开的30 mm的细胞培养皿中洗涤胃组织4次,每个培养皿中含有100 L的PBS和庆大霉素50 g/mL,后将洗涤过的胃放入1.5 mL的Eppendorf管中,管中含有100 L的PBS和50 g/mL的龙胆紫。使用一把新的无菌剪刀,将

胃组织在Eppendorf管中剪碎成1 mm左右的组织块。将得到的组织块用5 mmol/L的EDTA冰上温和消化20 min-30 min,离心并弃掉上清液,用Matrigel包裹并重悬胃组织,接种于24孔板中。按照200个/孔的密度接种组织于24孔板中,其中Matrigel体积25 μL/孔。将24孔板置于5%CO<sub>2</sub>、37 °C培养箱中,20 min待Matrigel胶完全凝固后,将完全培养基加入到24孔板中,750 μL/孔,再次将孔板置于5%CO<sub>2</sub>、37 °C培养箱中培养,每天统一时间观察细胞的状态,2-3 d换液1次。当观察到小鼠的胃类器官的体积有明显变大时,且小鼠的胃类器官直径明显大于400 μm时,对小鼠的胃类器官进行传代。将胶原酶IV加入到孔板的每孔中,孵育孔板于37 °C环境中,10 min吹打细胞一次,并观察类器官形态变化,当发现多数的细胞均分散开,并形成5-10个细胞组成的粘连形成时消化细胞,离心机细胞后收集上清液,用Matrigel包裹胃组织并重悬,将组织接种于24孔板中,加入750 μL完全培养基/孔,将孔板置于5%CO<sub>2</sub>、37 °C的培养箱中继续培养。

1.2.2 免疫荧光染色:将小鼠的胃类器官置于4%甲醛溶液中固定,将流水冲洗组织后用乙醇脱水,用石蜡包埋组织,后用石蜡切片机切成组织薄片,厚度为4 μm,将组织切片用二甲苯脱蜡3次,10 min/次,将组织置于乙醇中水化,脱掉二甲苯后乙醇梯度脱水,将组织切片用高温高压抗原修复,后用3%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>冷却组织切片10 min,用PBS洗涤切片1次,在室温的环境中孵育一抗E-cadherin(1:200)2 h,后置于4 °C环境中,孵育切片过夜;加入荧光标记的二抗(1:200),在37 °C环境中孵育二抗30 min,核用DAPI染色,封片后将组织切片置于荧光显微镜下,观察组织中E-cadherin表达。

1.2.3 MTT检测细胞活力:将胃类器官溶解消化成单细胞,用Matrigel包裹细胞,以2000个细胞/孔的密度接种细胞于24孔板中,将500 μg/mL的MTT溶液加入到24孔板中,10 μL/孔,孵育孔板4 h;后将甲醛晶体置于100 μL DMSO中溶解,于490 nm处测定吸光度A<sub>490</sub>,计算胃类器官细胞活力。根据MTT试剂盒检查操作,分别于生长的第1 d、3 d、7 d时检测。

1.2.4 蛋白质印迹法检测细胞中E-cadherin蛋白表达:将胃类器官消化并制成单细胞悬液,用RIPA裂解细胞,并用BCA法测定细胞中总蛋白浓度。热水煮沸蛋白样品(终浓度为2 μg·mL<sup>-1</sup>)10 min,后于-20 °C冰箱中保存蛋白样品。去50 μg的蛋白样品,加入上样缓冲液混匀,于沸水中变性。将蛋白样品用SDS-PAGE分离后转移到PVDF膜上,用脱脂牛奶(5%)封闭1 h;用含1 mL/吐温的Tris缓冲盐溶液(TBST)洗膜,将膜与一抗(1:1000)在4 °C下孵育过夜,然后用清洗剂冲洗干净PVDF膜。将二抗(1:1000)加入膜中,在室温的环境中孵育二抗2 h。将ECL发光液加入



到细胞中显影曝光, 用Image Lab软件分析E-cadherin蛋白条带的灰度值。

**1.2.5 RT-PCR检测细胞中E-cadherin mRNA表达:** 将胃类器官消化并制成单细胞悬液, 将TRIzol裂解液加入到细胞中裂解, 按照试剂盒说明书提物组织或细胞中总RNA, 将组织或细胞中总RNA逆转录为cDNA。根据PCR试剂盒说明书操作, 配制10  $\mu$ L的反应体系(2 $\times$ SYBR mix 5  $\mu$ L、cDNA 0.4  $\mu$ L、上下游引物各0.4  $\mu$ L、参比染料罗丹明X0.4  $\mu$ L、DEPC水3.4  $\mu$ L)。实时荧光定量PCR反应程序为: 95  $^{\circ}$ C预变性30 s, (变性95  $^{\circ}$ C 5 s, 延伸60  $^{\circ}$ C 30 s) $\times$ 40个循环, 采用 $\beta$ -actin为内参, 用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算基因表达量水平。E-cadherin引物序列, 上游引物: 5'-TCACATCCTACACTGCCCAG-3', R: 5'-AGTGTCCCTGTTCCAGTAGC-3'; GAPDH引物序列, 上游引物: 5'-TCAAGAAGGTGGTGAAGCAGG-3', R: 5'-TCAAAGGTGGAGGAGTGGGT-3'。

**统计学处理** 实验数据采用Graphpad priam 8.0软件进行统计学分析。数据以均值 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示。不同组间数据采用重复测量方差和单因素方差(one-way ANOVA)分析, 各组间两两比较采用LSD-*t*检验, 实验结果以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 小鼠胃类器官构建** 在光学显微镜下可见, 培养基中小鼠胃部组织不断的进行生长与分裂, 从第0 d开始组织在24 h内形成囊性结构, 然后经历快速生长阶段。器官样细胞扩展为大的3D球形结构, 到第5 d后开始出芽并逐渐形成胃类器官(图1), 由此可见, 胃类器官初步构建。

**2.2 小鼠胃类器官特征** 免疫荧光染色检测E-cadherin阳性表达结果显示, CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠胃类器官结构中E-cadherin蛋白被完全染色, 而WT C57BL/6小鼠胃类器官中E-cadherin阳性表达增多(图2), E-cadherin可作为胃类器官成功构建的标志, 提示胃类器官成功构建。

**2.3 CDH1对小鼠类器官生长的影响** 和WT C57BL/6小鼠相比, CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠胃类器官数量、胃类器官直径均由明显减少( $P<0.05$ ); CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠胃类器官吸光度值低于WT C57BL/6小鼠, CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠细胞活性降低( $P<0.05$ ), 提示CDH1基因敲除可以抑制胃类器官生长(图3)。

**2.4 CDH1对小鼠胃类器官中E-cadherin表达的影响** 和WT C57BL/6小鼠相比, CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠胃类器官中E-cadherin蛋白和E-cadherin mRNA相对表达量明显减少( $P<0.05$ ), 提示CDH1基因敲除能抑制胃类器官中E-cadherin表达(图4)。

## 3 讨论

胃癌和消化性溃疡病是胃部常见疾病, 主要由慢性幽门

螺旋杆菌感染所致, 影响全世界约10%的人口生命健康<sup>[8]</sup>。胃是一个肌肉器官, 由贲门、胃底、胃体和胃窦四部分组成, 在食物储存和消化过程中起重要作用<sup>[9]</sup>。胃体是胃酸分泌和消化酶的主要部位, 胃窦在激素和粘液分泌中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。胃是在长期接触营养物质、毒素和细菌-RIA共同产生的一个有毒的环境, 为了确保胃黏膜的完整和功能性, 上皮细胞需要持续的自我更新。

随着类器官培养技术的发现, 为研究胃干细胞和胃上皮细胞损伤以及再生的模型提供了更理想的选择<sup>[11]</sup>。类器官是近年来新开发的一种从原代组织的成体干细胞(AdSCs)或胚胎干细胞(ESCs)/诱导多能干细胞(iPSCs)中获得的单位细胞培养系统, 由于细胞被嵌入在一个富含层黏连蛋白的细胞外基质中, 可模仿一个天然的细胞外微环境<sup>[12]</sup>。类器官不仅可表现出衍生器官的生理功能, 其培养物中的干细胞还具有出自自我更新和无限的增长能力, 因此在多种情况下能构成一个接近生理的细胞培养模型。目前类器官被广泛应用于模拟器官发生、感染、恶性肿瘤等研究<sup>[13]</sup>。尽管胃类器官的研究近年来取得了快速发展, 但国内对该领域的研究相对较少。因此, 研究CDH1在胃癌和癌前病变中的作用和机制, 利用胃类器官为研究对象, 是一个具有潜力的研究方向。

CDH1基因是位于染色体16q22.1上, 其与胃类器官疾病有密切的关联。研究发现<sup>[14]</sup>, CDH1基因的突变与家族性弥漫性胃癌的发生密切相关。CDH1基因的多态性和表达水平的变化也与其他胃类器官疾病, 如胃溃疡和胃息肉的发生和发展有关。研究发现<sup>[15]</sup>, CDH1基因通过调节信号通路的激活和抑制, 如Wnt和Src信号通路, 来调控细胞增殖和分化, 从而影响胃类器官的发育和生长。本研究结果显示, CDH1基因缺失可抑制胃类器官的生长。E-cadherin是依赖性粘附的钙黏蛋白家族成员之一, E-cadherin蛋白在上皮细胞中广泛存在, 具有多种生物学作用, 如维持细胞骨架、增加细胞流动性、参与细胞间质表型等。有研究表明, 侵袭和转移是E-cadherin在恶性肿瘤中最显著的生物学特征<sup>[16]</sup>。低表达E-cadherin可对肿瘤的侵袭、转移及对上皮间质转化发挥促进作用, 还能通过影响多种信号通路从而促进肿瘤细胞的增殖和转移。Tang等<sup>[17]</sup>研究表明, E-cadherin对维持Lgr5胃窦干细胞稳态方面起关键作用, 当E-cadherin的缺失时, Lgr5干细胞池会减少, 导致胃窦上皮的稳态受损以及以内胃类器官的生长受到限制。相关研究表明<sup>[18]</sup>, CDH1基因通过转录因子和调节子的结合, 直接或间接地调控E-cadherin的转录和翻译过程, 其对E-cadherin的表达也起着重要的调控作用。CDH1基因突变会导致E-cadherin的表达丧失, 进一步促进肿瘤的侵袭和转移。研究发现<sup>[19]</sup>, CDH1基因的突变或表达水平的异常会导致E-cadherin的表达下调, 从



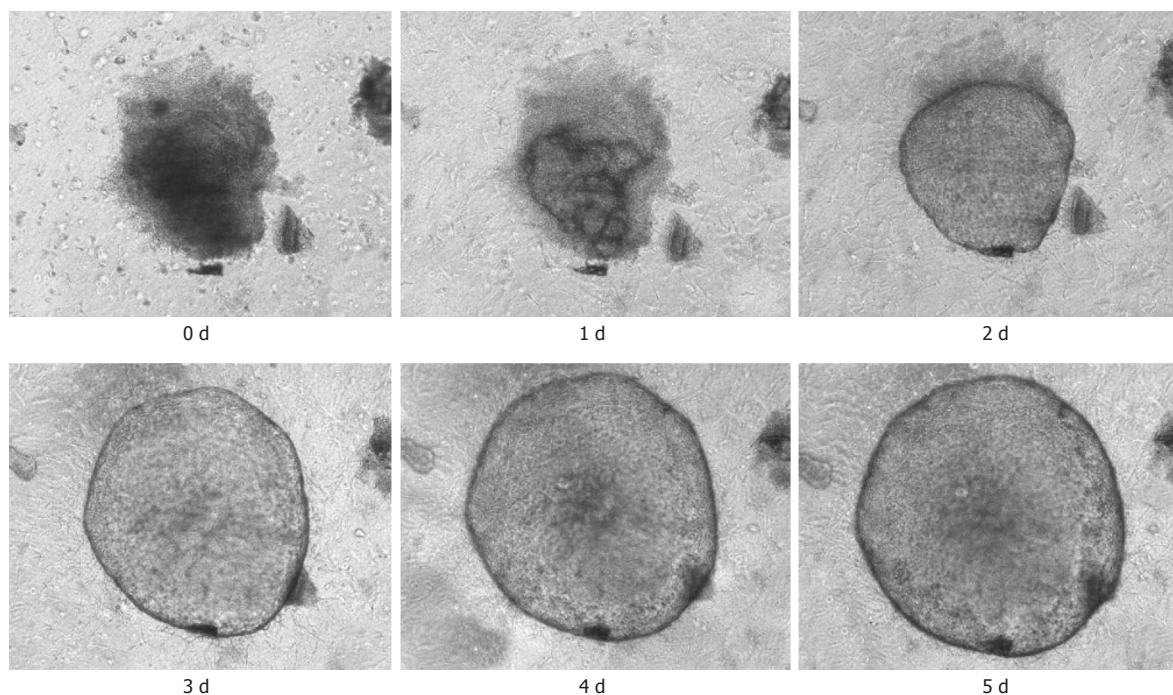


图 1 小鼠0 d-5 d胃类器官的生长情况.

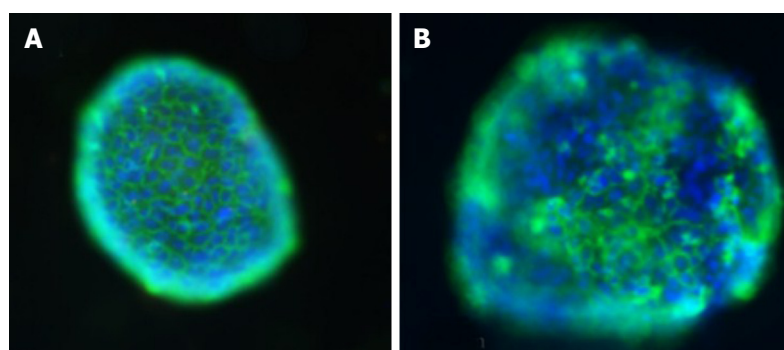


图 2 免疫荧光检测胃类器官中E-cadherin表达. A: CDH1<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠; B: WT C57BL/6小鼠. DAPI蓝色染色, E-cadherin绿色染色.

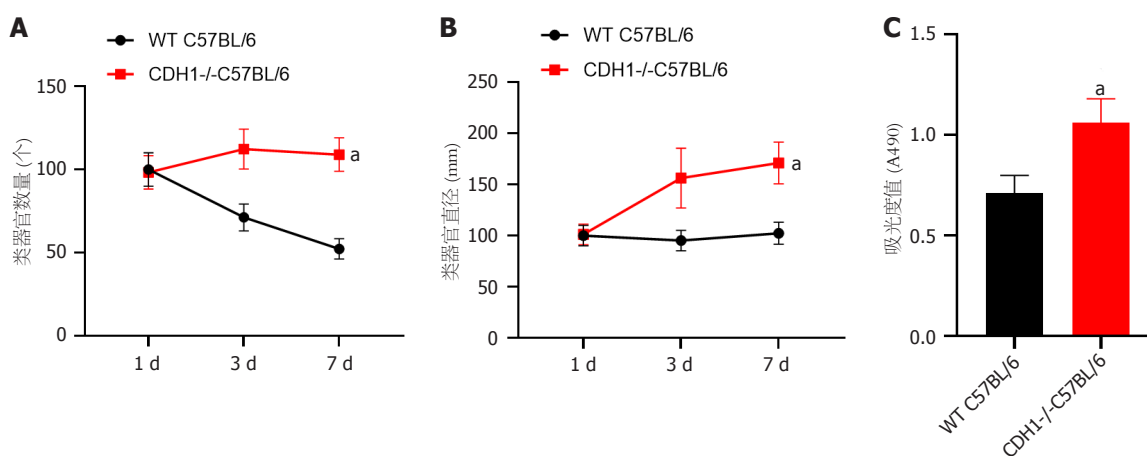


图 3 CDH1对小鼠类器官生长的影响. A: 小鼠胃类器官数量比较; B: 小鼠胃类器官直径比较; C: 胃类器官的吸光度值比较. CDH1: 钙黏蛋白1; E-cadherin: E-钙黏蛋白. 和WT C57BL/6相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

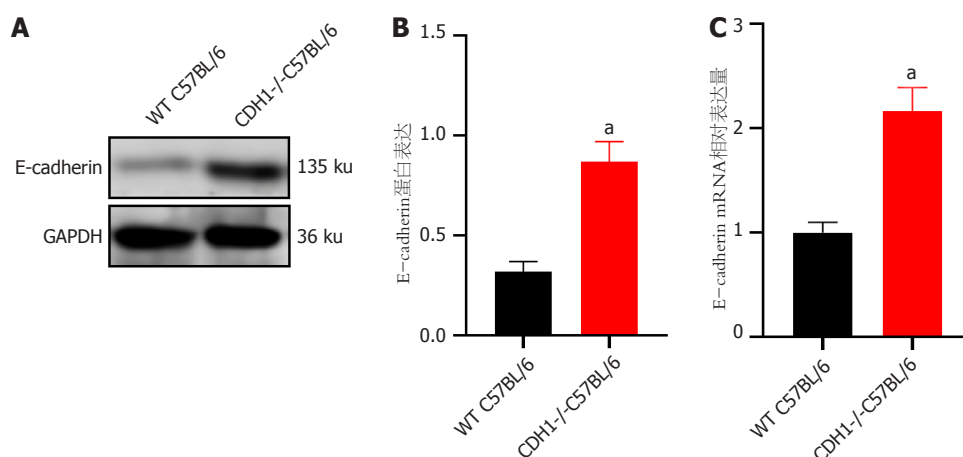


图 4 CDH1对小鼠胃类器官中E-cadherin表达的影响. A: 小鼠胃类器官中E-cadherin蛋白条带图; B: 小鼠胃类器官中E-cadherin蛋白表达比较; C: 小鼠胃类器官中E-cadherin mRNA相对量比较. CDH1: 钙黏蛋白1; E-cadherin: E-钙黏蛋白. 和WT C57BL/6相比,  $P < 0.05$ .

而影响胃类器官的形态和功能. 研究发现<sup>[20]</sup>, CDH1基因的缺失会导致小鼠除了胚胎期脐带等细胞外结构外, 几乎所有组织中E-cadherin的表达丧失, 这进一步导致上皮细胞分离、迁移和增殖的障碍, 从而影响胃类器官的正常发育和生长. 本研究结果显示, CDH1基因敲除小鼠胃类器官中E-cadherin表达明显受到抑制, 因此猜测, CDH1基因敲除抑制胃类器官生长可能和抑制E-cadherin表达有关, 但具体的作用机制还需进一步的探究.

#### 4 结论

综上所述, CDH1基因敲除可对胃类器官生长形成及E-cadherin表达发挥抑制作用. 但由于时间和成本等因素, 本研究仅得出结论可能和调控E-cadherin表达有关, 但具体的作用机制尚未完全明确, 使研究结果可能存在一定的局限性, 在今后的研究中会增加相关的实验研究, 探究CDH1对胃类器官生长的具体作用.

#### 文章亮点

##### 实验背景

钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)基因是一个编码E-钙黏蛋白(E-cadherin)的基因, 在细胞间黏附和维持组织形态中起着重要作用. CDH1基因突变与多种癌症相关, 其中包括胃癌. 了解CDH1基因在胃类器官发育和胃肿瘤形成中的作用机制对于深入了解胃类器官发育和肿瘤生物学, 并且为相关治疗策略的研究提供理论依据.

##### 实验动机

本篇论文的主题是探究CDH1基因敲除对胃类器官生长和形成的影响, 特别是E-cadherin的表达变化. 通过研究CDH1基因的功能, 在解决胃类器官发育和肿瘤形成的

关键问题上有重要意义, 并且对于进一步推动该领域的研究具有重要贡献.

##### 实验目标

本文目标是通过CDH1基因敲除模型, 探究CDH1基因对胃类器官发育的调控机制, 通过实验结果, 提出新的理论和见解, 为胃类器官发育和肿瘤研究提供新的思路和方向.

##### 实验方法

本篇论文采用基因敲除技术来模拟CDH1基因的缺失状态. 通过使用动物模型等实验手段, 观察CDH1基因敲除对胃类器官生长和形成的影响, 并通过蛋白质印迹等方法来分析E-cadherin的表达的变化. 这些研究方法具有特色和独创性, 可以为CDH1基因在胃类器官中的功能提供深入了解.

##### 实验结果

通过CDH1基因敲除实验, 发现CDH1基因敲除能够抑制胃类器官的生长和形成, 并导致E-cadherin的表达显著降低. 这为探究胃类器官发育和肿瘤形成提供了新的线索和理论基础.

##### 实验结论

本研究的新发现包括CDH1基因敲除能够抑制胃类器官生长和形成, 以及E-cadherin表达降低等. 通过对CDH1基因的功能研究, 我们提出了新的理论, 恰当归纳了相关知识, 并提出了独到的见解. 此外, 本研究还提出了一些假设和新的研究方法, 通过实验发现了一些新的现象, 并验证了相应的假设. 最后, 本研究对临床实践可能产生影响, 为胃肿瘤的治疗策略提供了新的方向和思路.

## 展望前景

本研究需要进一步探究CDH1基因调控胃类器官发育的详细机制, 并加强与其他信号通路的相互关系研究. 未来需探索CDH1基因的潜在调控机制、开发新的治疗策略以及进一步研究胃类器官发育和肿瘤形成的相关问题. 最佳的研究方法为使用更多的动物模型、组织工程技术和细胞培养实验等以获取更详尽的数据和更准确的结果.

## 5 参考文献

- 1 Tang XY, Wu S, Wang D, Chu C, Hong Y, Tao M, Hu H, Xu M, Guo X, Liu Y. Human organoids in basic research and clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 168 [PMID: 35610212 DOI: 10.1038/s41392-022-01024-9]
- 2 LeSavage BL, Suhar RA, Broguiere N, Lutolf MP, Heilshorn SC. Next-generation cancer organoids. *Nat Mater* 2022; 21: 143-159 [PMID: 34385685 DOI: 10.1038/s41563-021-01057-5]
- 3 de Jongh D, Massey EK; VANGUARD consortium, Bunnik EM. Organoids: a systematic review of ethical issues. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13: 337 [PMID: 35870991 DOI: 10.1186/s13287-022-02950-9]
- 4 Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of CDH1: A Review. *JAMA Surg* 2021; 156: 387-392 [PMID: 33404644 DOI: 10.1001/jamasurg.2020.6155]
- 5 Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PD, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32 [PMID: 26182300 DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168]
- 6 Minikes AM, Song Y, Feng Y, Yoon C, Yoon SS, Jiang X. E-cadherin is a biomarker for ferroptosis sensitivity in diffuse gastric cancer. *Oncogene* 2023; 42: 848-857 [PMID: 36717701 DOI: 10.1038/s41388-023-02599-5]
- 7 Wang Q, Qi C, Min P, Wang Y, Ye F, Xia T, Zhang Y, Du J. MICAL2 contributes to gastric cancer cell migration via Cdc42-dependent activation of E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Cell Commun Signal* 2022; 20: 136 [PMID: 36064550 DOI: 10.1186/s12964-022-00952-x]
- 8 Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, Malfertheiner P, McColl KE, Pritchard DM, Ruge M, Sonnenberg A, Sugano K, Tack J. The stomach in health and disease. *Gut* 2015; 64: 1650-1668 [PMID: 26342014 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307595]
- 9 Jiang H, Yu D, Yang P, Guo R, Kong M, Gao Y, Yu X, Lu X, Fan X. Revealing the transcriptional heterogeneity of organ-specific metastasis in human gastric cancer using single-cell RNA Sequencing. *Clin Transl Med* 2022; 12: e730 [PMID: 35184420 DOI: 10.1002/ctm2.730]
- 10 Lee M, Cho HJ, Park KS, Jung HY. ELK3 Controls Gastric Cancer Cell Migration and Invasion by Regulating ECM Remodeling-Related Genes. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35409069 DOI: 10.3390/ijms23073709]
- 11 Xu H, Jiao D, Liu A, Wu K. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 58 [PMID: 35551634 DOI: 10.1186/s13045-022-01278-4]
- 12 Dekkers JF, van Vliet EJ, Sachs N, Rosenbluth JM, Kopper O, Rebel HG, Wehrens EJ, Piani C, Visvader JE, Verissimo CS, Boj SF, Brugge JS, Clevers H, Rios AC. Long-term culture, genetic manipulation and xenotransplantation of human normal and breast cancer organoids. *Nat Protoc* 2021; 16: 1936-1965 [PMID: 33692550 DOI: 10.1038/s41596-020-00474-1]
- 13 Hendriks D, Artegiani B, Hu H, Chuva de Sousa Lopes S, Clevers H. Establishment of human fetal hepatocyte organoids and CRISPR-Cas9-based gene knockin and knockout in organoid cultures from human liver. *Nat Protoc* 2021; 16: 182-217 [PMID: 33247284 DOI: 10.1038/s41596-020-00411-2]
- 14 Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, Harris KL, Hoogerbrugge N, Oliveira C, van der Post RS, Arnold J, Benusiglio PR, Bisseling TM, Boussioutas A, Cats A, Charlton A, Schreiber KEC, Davis JL, Pietro MD, Fitzgerald RC, Ford JM, Gamet K, Gullo I, Hardwick RH, Huntsman DG, Kaurah P, Kupfer SS, Latchford A, Mansfield PF, Nakajima T, Parry S, Rossaak J, Sugimura H, Svrcek M, Tischkowitz M, Ushijima T, Yamada H, Yang HK, Claydon A, Figueiredo J, Paringatai K, Seruca R, Bougen-Zhukov N, Brew T, Busija S, Carneiro P, DeGregorio L, Fisher H, Gardner E, Godwin TD, Holm KN, Humar B, Lintott CJ, Monroe EC, Muller MD, Norero E, Nouri Y, Paredes J, Sanches JM, Schulpen E, Ribeiro AS, Sporle A, Whitworth J, Zhang L, Reeve AE, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020; 21: e386-e397 [PMID: 32758476 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9]
- 15 Seidlitz T, Merker SR, Rothe A, Zakrzewski F, von Neubeck C, Grützmann K, Sommer U, Schweitzer C, Schölch S, Uhlemann H, Gaebler AM, Werner K, Krause M, Baretton GB, Welsch T, Koo BK, Aust DE, Klink B, Weitz J, Stange DE. Human gastric cancer modelling using organoids. *Gut* 2019; 68: 207-217 [PMID: 29703791 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314549]
- 16 Venhuizen JH, Jacobs FJC, Span PN, Zegers MM. P120 and E-cadherin: Double-edged swords in tumor metastasis. *Semin Cancer Biol* 2020; 60: 107-120 [PMID: 31369816 DOI: 10.1016/j.semcancer]
- 17 Tang Y, Yang G, Zhang J, Li X, Zhang C, Wang Y, Xu J, Chen Y, Teng Y, Yang X. E-cadherin is Required for the Homeostasis of Lgr5(+) Gastric Antral Stem Cells. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 34-43 [PMID: 30662345 DOI: 10.7150/ijbs.28879]
- 18 Biswas P, Karim SN, Hossain AI, Roy S, Hossain SA, Saleh AF. E-cadherin Gene (CDH1) Expression in Low Grade Astrocytoma. *Mymensingh Med J* 2021; 30: 315-322 [PMID: 33830108]
- 19 Matheson J, Bühnenmann C, Carter EJ, Barnes D, Hoppe HJ, Hughes J, Cobbold S, Harper J, Morreau H, Surakhly M, Hassan AB. Epithelial-mesenchymal transition and nuclear  $\beta$ -catenin induced by conditional intestinal disruption of Cdh1 with Apc is E-cadherin EC1 domain dependent. *Oncotarget* 2016; 7: 69883-69902 [PMID: 27566565 DOI: 10.18632/oncotarget]
- 20 Gregory SN, Davis JL. CDH1 and hereditary diffuse gastric cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2023; 12: 25 [PMID: 37303221 DOI: 10.21037/cco-23-36]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





# 安胃汤抑制CAG大鼠PD-1/PD-L1信号轴免疫逃逸机制研究

陈丽, 宋泓燕, 谭程匀, 蒋娅影, 甘秀凤, 卜磊, 韦维, 林寿宁

陈丽, 宋泓燕, 谭程匀, 蒋娅影, 甘秀凤, 卜磊, 韦维, 广西中医药大学  
广西壮族自治区南宁市 530200

林寿宁, 广西中医药大学瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市  
530011

陈丽, 硕士研究生在读, 研究方向为方剂配伍规律及方证研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81960846.

作者贡献分布: 此课题由韦维、林寿宁设计; 研究过程由陈丽、宋泓燕、  
谭程匀、蒋娅影、甘秀凤、卜磊完成; 文章初稿写作由陈丽、宋泓燕完  
成; 修订由林寿宁、韦维、陈丽完成.

通讯作者: 韦维, 教授, 530200, 广西壮族自治区南宁市青秀区五合大道  
13号, 广西中医药大学仙葫校区教学实验实训中心. 511855223@qq.com

收稿日期: 2023-11-29

修回日期: 2024-01-08

接受日期: 2024-01-26

在线出版日期: 2024-02-28

## Mechanism for Anwei decoction to inhibit immune escape induced by programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1 axis in rats with chronic atrophic gastritis

Li Chen, Hong-Yan Song, Cheng-Yun Tan, Hua-Ying Jiang, Xiu-Feng Gan, Lei Bu, Wei Wei, Shou-Ning Lin

Li Chen, Hong-Yan Song, Cheng-Yun Tan, Hua-Ying Jiang, Xiu-Feng Gan, Lei Pu, Wei Wei, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Shou-Ning Lin, Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81960846.

Corresponding author: Wei Wei, Professor, Teaching Experiment

and Training Center, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Xianhu Campus, No. 13 Wuhe Avenue, Qingxiu District, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 511855223@qq.com

Received: 2023-11-29

Revised: 2024-01-08

Accepted: 2024-01-26

Published online: 2024-02-28

## Abstract BACKGROUND

Numerous studies suggest that immune escape plays an important role in tumor formation. Chronic atrophic gastritis (CAG) is a precancerous lesion of gastric cancer. Anwei decoction has been found to improve the clinical symptoms and pathological manifestations of CAG and reverse it, but whether this effect is related to the immune escape mechanism needs to be further investigated.

## AIM

To explore the relationship between the programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) axis and the curative effect of Anwei decoction in CAG rats from the perspective of cellular immune escape.

## METHODS

Rats with CAG induced by 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (MNNG) were treated with different doses of Anwei decoction and Vitacoenzyme tablets. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the effect of Anwei decoction on inflammatory cell infiltration and histomorphological changes in the gastric mucosa of CAG rats. Immunohistochemistry assay was used to detect the expression of PD-1 and PD-L1 in the gastric mucosa of CAG rats. The changes of serum CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell levels were detected by ELISA. The expression of PD-1 and PD-L1 mRNA and protein in the gastric mucosa of CAG rats was detected by qPCR and Western blot, respectively.

## RESULTS

Immunohistochemistry analysis showed that the expression level of PD-L1 in the high- and low-dose Anwei decoction groups was lower than that in the model group and the Vitacoenzyme group ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively). ELISA showed that compared with the model group, the level of CD4<sup>+</sup> T-cells and the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in the high-dose Anwei decoction group increased ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively), and the level of CD8<sup>+</sup> T-cells in all the Anwei decoction groups and Vitacoenzyme group decreased ( $P < 0.01$ ); compared with the Vitacoenzyme group, the expression of CD8<sup>+</sup> T-cells in the high-dose Anwei decoction group was decreased ( $P < 0.05$ ). qPCR results showed that compared with the model group, the expression level of PD-1 mRNA in high-dose Anwei decoction group and Vitacoenzyme group decreased ( $P < 0.01$ ), and the expression level of PD-L1 mRNA decreased in the high- and middle-dose Anwei decoction groups ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively). Western blot analysis showed that compared with the model group, the relative expression level of PD-1 and PD-L1 to actin in the high- and middle-dose Anwei decoction groups decreased ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively).

## CONCLUSION

The apparent anti-CAG effect of Anwei decoction may be related to the inhibition of immune escape induced by the PD-1/PD-L1 axis.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Anwei decoction; Chronic atrophic gastritis; PD-1/PD-L1; Immune escape

**Citation:** Chen L, Song HY, Tan CY, Jiang HY, Gan XF, Bu L, Wei W, Lin SN. Mechanism for Anwei decoction to inhibit immune escape induced by programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1 axis in rats with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 148-157  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/148.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.148>

## 摘要

### 背景

众多证据表明免疫逃逸在肿瘤形成过程中扮演重要角色, 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是胃癌的癌前疾病。安胃汤被发现可改善CAG临床症状及病理表现, 实现CAG的逆转, 该作用是否与免疫逃逸机制相关有待进一步研究。

### 目的

从细胞免疫逃逸角度, 探讨程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡受体配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)信号轴与安胃汤对CAG模型大鼠疗效之间的关系。

## 方法

采用1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine, MNNG)慢性萎缩性胃炎大鼠模型, 应用不同剂量安胃汤及维酶素片进行干预; HE染色观察安胃汤对CAG模型大鼠胃黏膜炎症细胞浸润及组织形态改变的影响; 免疫组化检测CAG模型大鼠胃黏膜组织PD-1、PD-L1蛋白表达; ELISA检测血清CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平变化; qPCR检测CAG模型大鼠胃黏膜PD-1mRNA、PD-L1mRNA表达; Western-blot检测CAG模型大鼠胃黏膜组织PD-1、PD-L1蛋白表达。

## 结果

免疫组化结果示: 与模型组和维酶素组比较, 安胃汤高、低剂量组PD-L1表达均较低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。ELISA实验结果示: 与模型组比较, 安胃汤高剂量组CD4<sup>+</sup>表达及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 安胃汤各组组和维酶素组CD8<sup>+</sup>表达降低( $P < 0.01$ ); 与维酶素组比较, 安胃汤高剂量组CD8<sup>+</sup>表达降低( $P < 0.05$ )。qPCR实验结果显示: 与模型组比较, 安胃汤高剂量组和维酶素组PD-1mRNA表达下降( $P < 0.01$ ), 安胃汤高、中剂量组PD-L1mRNA表达下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。Western-blot实验结果显示: 与模型组比较, 安胃汤高、中剂量组PD-1/Actin, PD-L1/Actin表达下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

## 结论

安胃汤抗CAG作用可能与抑制PD-1/PD-L1信号通路诱导的细胞免疫逃逸有关。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 安胃汤; 慢性萎缩性胃炎; PD-1/PD-L1; 免疫逃逸

**核心提要:** 安胃汤能改善慢性萎缩性胃炎模型大鼠的病理形态, 其作用可能与抑制程序性死亡受体-1/程序性死亡受体配体-1信号通路诱导的细胞免疫逃逸有关。

**文献来源:** 陈丽, 宋泓燕, 谭程匀, 蒋嫣影, 甘秀凤, 卜磊, 韦维, 林寿宁. 安胃汤抑制CAG大鼠PD-1/PD-L1信号轴免疫逃逸机制研究. *世界华人消化杂志* 2024; 32(2): 148-157

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/148.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.148>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是消化系统的常见病、难治病、多发病, 发病率与年龄相关<sup>[1]</sup>。“正常黏膜-浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌”这一病理过程称为Correa级联反应<sup>[2]</sup>, 是目前广泛被接受的胃癌发病模式, 其中肠上皮化生与异型

增生均为CAG的病理表现, 世界卫生组织于1978年将CAG列为癌前疾病。一项队列研究显示1/50的萎缩性胃炎、1/3的肠化生和1/19的异型增生患者会在20年内发展为胃癌<sup>[3]</sup>。2020年全球36种癌症发病率和死亡率调查结果表明: 胃癌是发病率排名第五, 死亡率排名第四的世界范围内的一种重要癌症, 其中东亚为胃癌高发区<sup>[4]</sup>。胃癌是我国常见的致死性恶性肿瘤, 早期胃癌5年生存率超90%, 进展期胃癌治疗后5年生存率低于30%, 但基于我国国情, 胃癌早诊率较低; 手术切除是目前胃癌治疗的主流手段, 据调查数据显示, 仍存在预后差、患者生存率低的缺点<sup>[5]</sup>。免疫逃逸是指肿瘤细胞通过对自身表面抗原的修饰及对肿瘤组织周围环境的改变来逃避机体免疫系统的识别与攻击<sup>[6]</sup>, 在肿瘤形成及免疫耐受过程中发挥重要作用, 与宿主免疫功能关系密切, 程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)、程序性死亡受体配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)做为免疫检查点在免疫逃逸中扮演重要角色。

为降低胃癌发病率和死亡率, 在癌前病变阶段使用药物尽早介入治疗防止癌前病变向胃癌发展显得尤为关键, 中医药提倡“未病先防, 既病防变”, 在CAG治疗上有较好疗效, 能实现癌前病变的逆转, 值得深度挖掘后推广。安胃汤是在全国名老中医林沛湘教授治疗慢性胃病验方基础上组方而成, 方中黄连、干姜为君, 师法仲景《伤寒论》半夏泻心汤之辛开苦降之意, 寒热并用, 合半夏入胃, 共奏和胃降逆、燥湿开结、通降气机之功; 百合、乌药为臣, 养津护胃、行气散寒; 白芍、炙甘草为佐, 酸甘化阴生津液、柔肝缓急止疼痛; 薏苡仁健脾除湿, 丹参、木香行气化瘀, 共为使药<sup>[7]</sup>。在科技部“十一五”农村适宜技术推广示范研究中, 将林沛湘教授治疗慢性胃炎及合并癌前病变经验推广应用研究筛选为卫生适宜技术在广西壮族自治区部分地区进行培训推广, 效果良好<sup>[8]</sup>。为进一步研究安胃汤治疗CAG作用机制, 本研究通过观察安胃汤干预对CAG模型大鼠PD-1/PD-L1通路关键因子PD-1、PD-L1、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>因子的影响, 分析安胃汤抗CAG, 逆转胃癌癌前状态的作用机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物: 84只体质量(140-170) g健康清洁级雄性Wistar大鼠, 动物生产许可证号: SCX(苏)2016-0010, 购自常州卡文斯实验动物有限公司, 使用标准鼠料及水饲养于室温为(23±2) °C, 相对湿度为(75±10)%环境中。研究通过广西中医药大学动物福利伦理委员会批准, 审查证明号: DW20191215-035。

1.1.2 药物: 安胃汤中药免煎颗粒(主要成分为半夏、黄连、干姜、百合、白芍、薏苡仁、乌药、丹参、炙甘草, 药物构成比为9:5:5:20:20:10:7:15:5)、维酶素片(产自北海阳光药业有限公司, 批号: 070318)均由广西中医药大学瑞康医院提供。

1.1.3 主要试剂与仪器: N-甲基-N-硝基-N-亚硝基(MNNG), 麦克林试剂有限公司; Trizol试剂, Invitrogen公司; 反转录试剂盒, 全式金公司; SYBR Green、7000型实时荧光定量PCR系统, ABI公司; TUNEL试剂盒、DAB显色剂, Servicebio公司; anti-PD-1、anti-PD-L1、anti-β-Actin内参抗体、BCA蛋白浓度测定试剂盒、HE染色套装, Solarbio公司; RIPA蛋白裂解液, 碧云天; DU2640型紫外分光光度计, Beckman公司; 3K220型低温高速离心机, Sigma公司; DF2C型恒压恒流电泳仪, 北京六一仪器厂。

### 1.2 方法

1.2.1 造模方法: 84只大鼠取14只做为正常组常规喂养, 剩余70只做为模型组参照文献<sup>[9]</sup>造模。模型组动物每日仅自由饮用150 μg/mL MNNG溶液联合饥饿失常喂养, 另配合每周灌胃45%食用乙醇1 mL/只, 持续造模14 wk。分别于8 wk、13 wk随机处死4只动物取材(正常组、模型组各2只)进行病理染色。病理染色确认造模成功后, 选择10只正常组大鼠及50只模型组大鼠进行分组给药实验。

1.2.2 分组及给药方法: 60只动物分为正常组、模型组、安胃汤高剂量组、安胃汤中剂量组、安胃汤低剂量组、维酶素组6组, 每组10只。14 wk开始, 正常组、模型组大鼠每天每只按10 mL/kg标准灌胃生理盐水; 安胃汤高、中、低剂量组每天每只分别予16 g/kg、8 g/kg、4 g/kg安胃汤混悬液灌胃; 维酶素组每天每只0.4 g/kg维酶素混悬液灌胃, 连续给药4 wk。

1.2.3 动物取材: 灌胃给药4 wk后(第18周末), 禁食动物12 h处死取胃黏膜组织、采血。部分胃黏膜组织-80 °C冻存; 部分4%多聚甲醛固定, 梯度乙醇脱水, 石蜡包埋保存。腹主动脉取血分离血清, -20 °C冻存。

1.2.4 HE染色观察胃黏膜病理学改变: 切取4 μm石蜡切片脱蜡至水, 依次入苏木素染液3-5 min、伊红染液5 min, 脱水封片进行显微镜镜检, 采集图像。

1.2.5 免疫组织化学法检测胃黏膜PD-1、PD-L1表达: 切取4 μm石蜡切片脱蜡至水, 修复后加入3%双氧水室温避光孵育25 min, 滴加3% BSA室温封闭30 min, 加入一抗、二抗, DAB显色, 细胞核复染, 脱水封片后显微镜镜检, 采集图像, 对光密度值进行半定量分析。

1.2.6 ELISA法检测血清CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>表达: 加入标准品工作液覆膜37 °C孵育90 min, 弃液甩干加入生物素化



抗体工作液混匀, 37 °C 孵育1 h, 洗板3次加酶结合工作液37 °C 孵育30 min, 弃液甩干洗板5次加底物覆膜37 °C 避光孵育15 min左右, 标志孔出现明显梯度终止反应, 立即用酶标仪在450 nm波长测量各孔光密度值。

**1.2.7 qPCR法检测胃黏膜PD-1mRNA、PD-L1mRNA表达:** 提取部分冻存胃组织, 采用Trizol总RNA试剂盒提取试剂盒提取胃组织总RNA, 检测RNA含浓度与纯度( $A_{260}/A_{280} = 1.8-2.0$ ); 采用cDNA合成试剂盒合成cDNA进行逆转录反应, 反应条件为: 25 °C 孵育10 min, 42 °C 孵育15 min, 85 °C 加热5 s灭活, -20 °C 保存; 进行PCR反应, 反应体系为20  $\mu$ L, 反应条件: 预变性94 °C 30 s, 变性94 °C 5 s, 退火61 °C 35 s共40个循环。PCR扩增后, 实时荧光定量PCR仪自动分析结果, 根据阴性对照调整阈值和基线以确定各个标本的Ct值, 并根据熔解曲线确定该Ct值是否有效。以GAPDH作为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算各组间mRNA表达水平差异, 实验重复3次。引物序列见表1。

**1.2.8 Western-blot法检测胃黏膜PD-1、PD-L1表达:** 提取部分胃组织加入含1mM PMSF的RIPA裂解液, 进行匀浆后冰上裂解30 min, 4 °C 12000 rpm离心10 min取上清, BCA蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度, 将制备好的目的蛋白进行SDS-PAGE电泳后转移到PVDF膜, 封闭2 h后加入一抗 $\beta$ -Actin、PD-1、PD-L1鼠单抗(1:3000)4 °C 孵育过夜, TBST洗涤3次后加入二抗羊抗鼠IgG-HRP(1:3000)室温轻摇1 h, TBST洗涤5次后进行显色、曝光、拍照。以 $\beta$ -Actin为内参, 测定目的蛋白及内参蛋白每个条带的灰度值。

**统计学处理** 所有数据使用SPSS 27.0进行统计分析, 结果以mean $\pm$ SD表示。数据呈正态分布且方差齐时, 多组间比较采用ANOVA单因素方差分析, 两两比较采用LSD检验; 数据呈非正态分布或方差不齐时使用K-W检验;  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 均视为差异具有统计学意义。柱状图使用GraphPad Prism 9绘制。

## 2 结果

**2.1 病理染色确认造模结果** 光镜下可见胃组织黏膜层变薄, 局部黏膜上皮细胞脱落, 胃小凹变浅, 黏膜肌层及黏膜下层结构紊乱, 充血, 局部黏膜下层水肿, 结缔组织排列疏松, 可见较多炎性细胞浸润, 肌层大量肌纤维细胞肿胀, 胞质疏松淡染, 验证造模成功。见图1。

**2.2 安胃汤对CAG模型大鼠胃黏膜病理形态的影响** 光镜下可见正常组胃固有层胃腺丰富, 主细胞、壁细胞形态结构正常, 未见明显炎症及水肿。模型组胃黏膜层底部胃腺数量减少, 黏膜下层重度水肿, 结缔组织排列疏松, 伴炎性细胞浸润。安胃汤高剂量组胃黏膜各层结构

清晰, 黏膜上皮完整, 胃腺排列紧密, 上皮细胞形态正常, 肌层结构完整, 肌纤维排列规则, 未见明显异常改变。安胃汤中、低剂量组和维酶素组可见黏膜层底部胃腺数量减少, 结缔组织增生, 组织少量出血, 炎症反应明显。见图2。结果表明高剂量安胃汤可修复胃黏膜的病理性损伤, 减轻炎症反应。

**2.3 安胃汤对CAG模型大鼠胃黏膜PD-1、PD-L1表达水平的影响** 正常组及安胃汤高、低剂量组与模型组比较, PD-L1表达降低( $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$ ), 差异有统计学意义。正常组及安胃汤高、低剂量组与维酶素组比较, PD-L1降低( $^dP < 0.01$ ), 差异有统计学意义。见图3-5。

**2.4 安胃汤对CAG模型大鼠血清CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>表达水平的影响** 正常组和安胃汤高剂量组与模型组比较, CD4<sup>+</sup>升高, CD8<sup>+</sup>表达降低, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高( $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$ ); 安胃汤中、低剂量组及维酶素组与模型组比较, CD8<sup>+</sup>表达降低( $^bP < 0.01$ )差异有统计学意义。正常组与维酶素组比较, CD4<sup>+</sup>升高, CD8<sup>+</sup>表达降低( $^dP < 0.01$ ), 差异有统计学意义。见图6。

**2.5 安胃汤对CAG模型大鼠胃黏膜PD-1mRNA、PD-L1mRNA表达水平的影响** 正常组、安胃汤高剂量组及维酶素组与模型组比较, PD-1mRNA表达下降( $^bP < 0.01$ ), 正常组及安胃汤高、中剂量组与模型组比较, PD-L1mRNA表达下降( $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$ ), 差异有统计学意义。见图7。

**2.6 安胃汤对CAG模型大鼠胃黏膜PD-1/Actin、PD-L1/Actin表达水平的影响** 正常组及安胃汤高、中剂量组与模型组比较, PD-1/Actin、PD-L1/Actin表达下降( $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$ ), 维酶素组与模型组比较, PD-1/Actin表达下降( $^aP < 0.05$ ); 正常组、安胃汤高剂量组与维酶素组比较, PD-L1/Actin表达较低( $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ), 差异有统计学意义。见图8和9。

## 3 讨论

CAG是指胃黏膜上皮遭受反复损害导致固有腺体萎缩, 伴或不伴肠上皮化生和(或)异型增生的一种慢性炎症性胃部疾病<sup>[10]</sup>。免疫编辑学说将肿瘤发展过程分为三个阶段: 清除期、平衡期、逃逸期, 肿瘤细胞在清除期未被完全终止, 进入平衡期后经过免疫相持, 发生免疫重塑, 免疫重塑后的肿瘤细胞避开机体免疫防御形成肿瘤, 即肿瘤细胞发生了免疫逃逸, 免疫逃逸是肿瘤细胞免疫重塑的结果<sup>[11]</sup>。CAG是胃癌公认的癌前病变, 该时期与肿瘤细胞发生免疫重塑及免疫逃逸密切相关, 在此阶段尽早干预有利于减少临床肿瘤的发生。

PD-1、PD-L1是常用的免疫检查点, PD-1可表达在活化的T细胞中, 通过抑制T细胞活化抑制人体免疫反应<sup>[12]</sup>,

表 1 PCR引物序列

| 引物名称  | 引物序列           |                             | 产物长度/bp |
|-------|----------------|-----------------------------|---------|
| GAPDH | Forward primer | 5'-GGAAAGCTGTGGCGTGAT-3'    | 155     |
|       | Reverse primer | 5'-TCCACAACGGATACATTGGG-3'  |         |
| PD-1  | Forward primer | 5'-AATACGCCACCATTGTCTT-3'   | 114     |
|       | Reverse primer | 5'-AGCAGTGTCCATCCTCAT-3'    |         |
| PD-L1 | Forward primer | 5'-AGGACCTGAAGCCTCAACACA-3' | 169     |
|       | Reverse primer | 5'-AATGTGATTGCTTGTAGTC-3'   |         |

GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; PD-1: 程序性死亡受体-1; PD-L1: 程序性死亡受体配体-1.

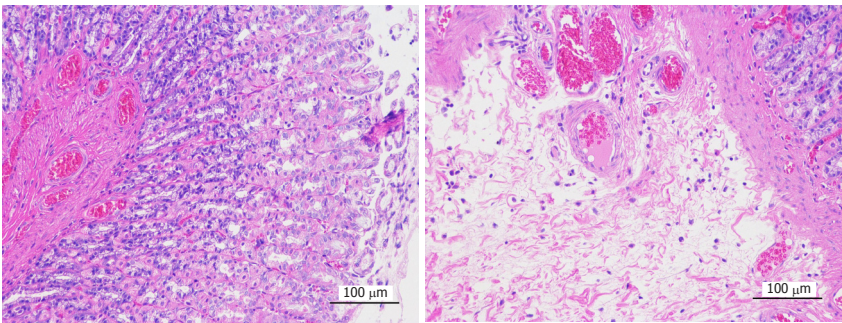


图 1 病理染色确认建模结果(H&E染色, × 200).

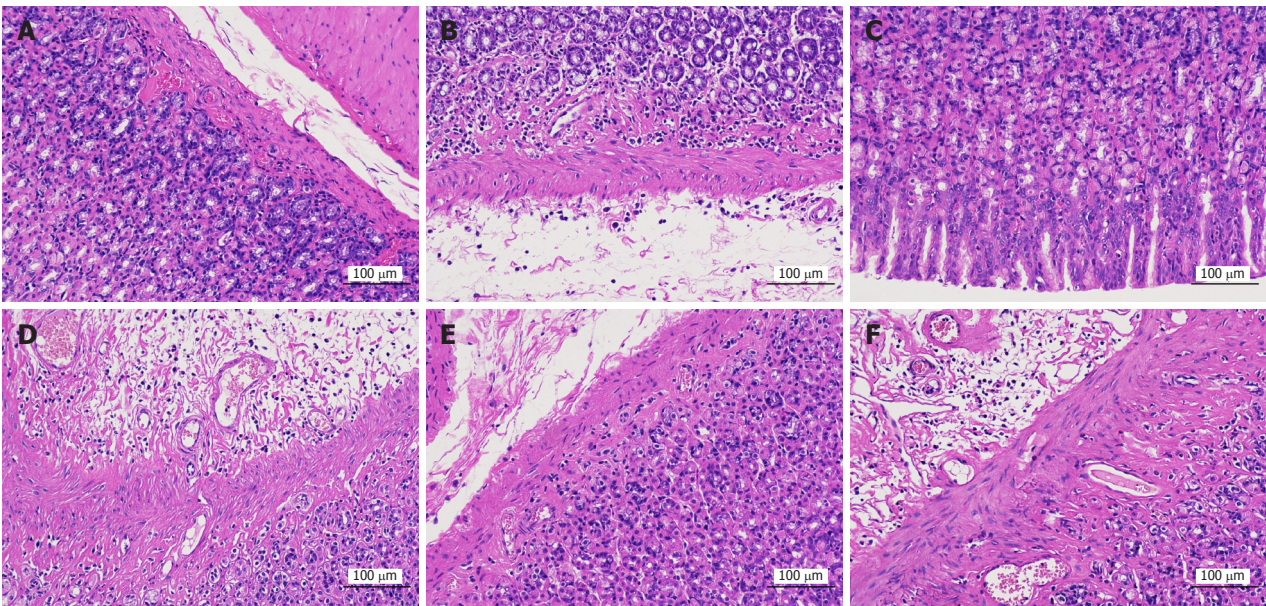


图 2 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜病理形态的影响(H&E染色, × 200). A: 正常组; B: 模型组; C: 安胃汤高剂量组; D: 安胃汤中剂量组; E: 安胃汤低剂量组; F: 维酶素组.

在胃癌患者CD8<sup>+</sup> T表面表达较常人高, 与胃癌分期正相关<sup>[13]</sup>. PD-L1属于B7家族, 与淋巴细胞凋亡及免疫抑制有关, 抗PD-L1可改善机体免疫抑制<sup>[14]</sup>. PD-L1是巨噬细胞在肿瘤组织中增殖、活化、抗肿瘤的负性信号分子<sup>[15]</sup>, 在肿瘤细胞中异常高表达, 被认为是促进肿瘤免疫逃逸的主要因素<sup>[12]</sup>. PD-L1与PD-1结合可引起T细胞凋亡、无

能、耗竭和免疫抑制因子表达升高<sup>[16]</sup>, 从而抑制T细胞活性并抑制抗肿瘤免疫, 是促进肿瘤细胞免疫逃逸的主要机制. PD-1/PD-L1通路在启动过程中即对T细胞发挥负调控作用, 阻断通路激活将改善免疫抑制状态, 促进T细胞发挥杀伤作用, 延缓肿瘤进展、改善预后<sup>[17]</sup>. T淋巴细胞是细胞免疫最重要的部分, 通过各种T淋巴细胞亚



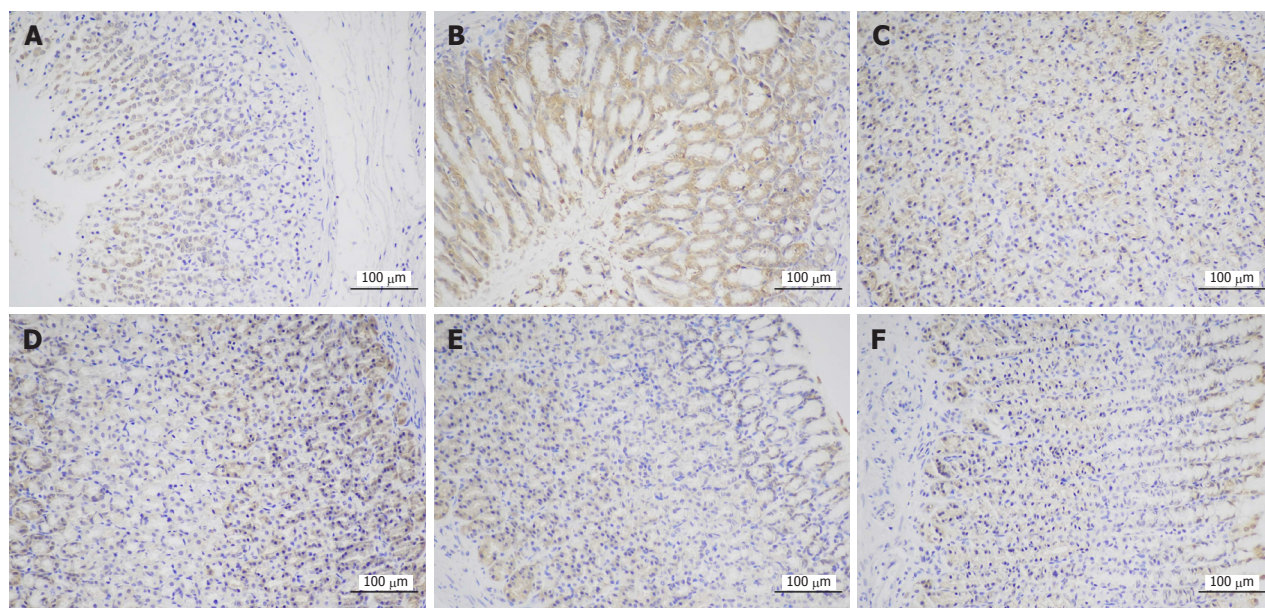


图 3 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜PD-1表达水平的影响(免疫组化,  $\times 200$ ). A: 正常组; B: 模型组; C: 安胃汤高剂量组; D: 安胃汤中剂量组; E: 安胃汤低剂量组; F: 维酶素组. PD-1: 程序性死亡受体-1.

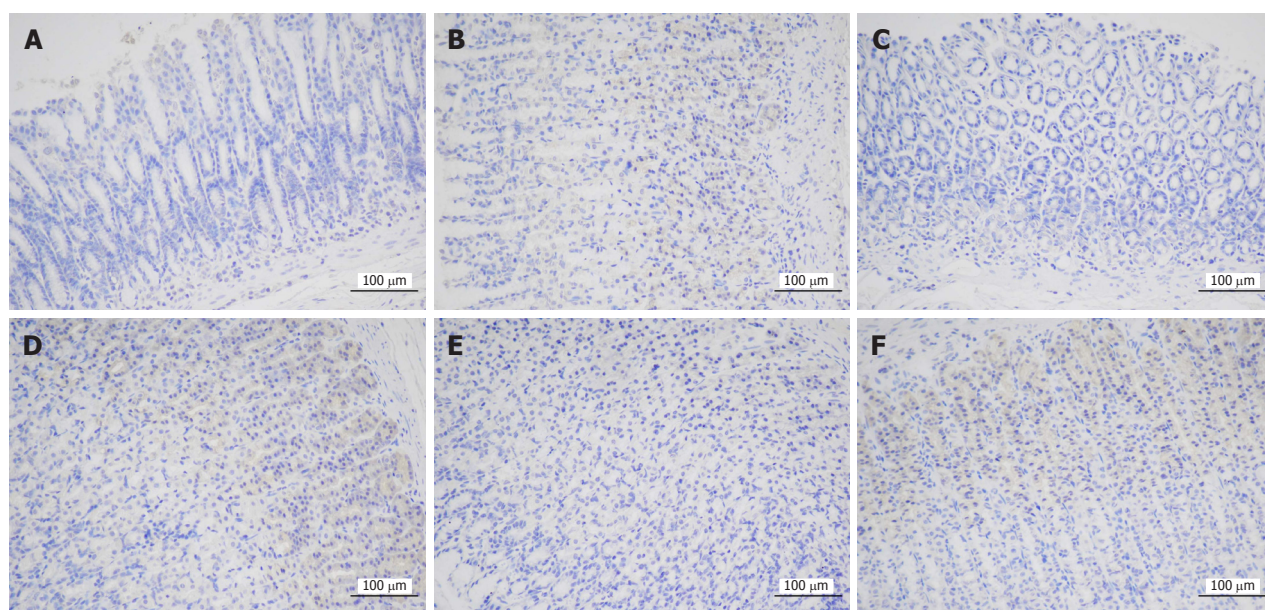


图 4 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜PD-L1表达水平的影响(免疫组化,  $\times 200$ ). A: 正常组; B: 模型组; C: 安胃汤高剂量组; D: 安胃汤中剂量组; E: 安胃汤低剂量组; F: 维酶素组. PD-L1: 程序性死亡受体配体-1.

群进行免疫调控, T淋巴细胞在免疫平衡期对肿瘤细胞发挥着有效的选择压力, 多种免疫系统不足以清除的异变肿瘤细胞产生, 当免疫功能受到抑制, 平衡被打破时, 肿瘤细胞将快速生长并进入逃逸期, 进一步抑制免疫系统<sup>[18]</sup>.  $CD4^+$  T细胞与 $CD8^+$  T细胞属于外周血T细胞亚群,  $CD8^+$  T细胞是主要的杀伤性T细胞, 同时也是抑制性T淋巴细胞, 其含量与免疫抑制正相关;  $CD4^+$  T细胞是主要的辅助性T细胞, 可协助B细胞分泌抗体和调节其它T细胞的免疫应答,  $CD4^+$ 含量及 $CD4^+/CD8^+$ 比值下降说明机

体处于免疫抑制状态<sup>[19]</sup>. 肿瘤微环境中 $CD8^+$  T的浸润程度与PD-L1、调节性T细胞的积累呈正相关<sup>[20]</sup>, 此时免疫抑制处于主导地位. 胃癌肿瘤微环境中 $CD8^+$  T细胞产生的 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )可上调PD-L1的表达,  $CD8^+$  T、IFN- $\gamma$ 水平与PD-L1表达呈显著正相关<sup>[21]</sup>, IFN- $\gamma$ 通过诱导PD-1/PD-L1通路进行信号转导使 $CD8^+$  T和 $CD4^+$  T细胞耗竭<sup>[22]</sup>, 从而促进免疫逃逸.  $CD8^+$  T上PD-1的表达与 $CD8^+$  T功能受损和 $CD4^+$  T计数降低相关<sup>[17]</sup>. 限制淋巴细胞功能, 抑制机体免疫应答是免疫逃逸的重要策略,



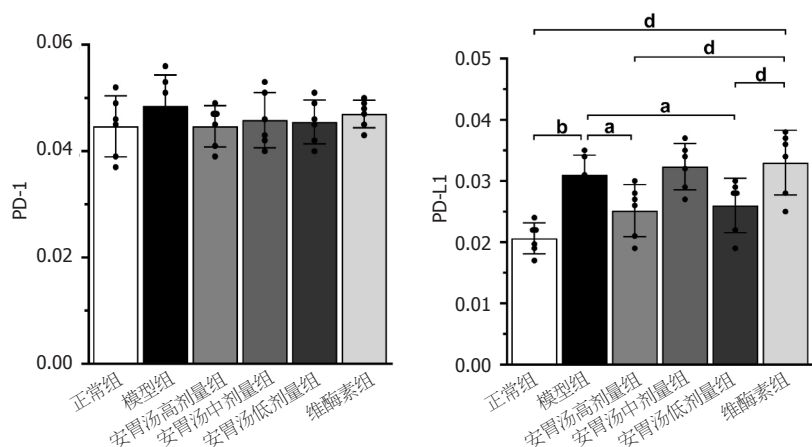


图 5 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜PD-1、PD-L1表达水平的影响. 免疫组化数据表示为mean  $\pm$  SD,  $n = 6$ , 与模型组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与维酶素组比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$ . PD-1: 程序性死亡受体-1; PD-L1: 程序性死亡受体配体-1.

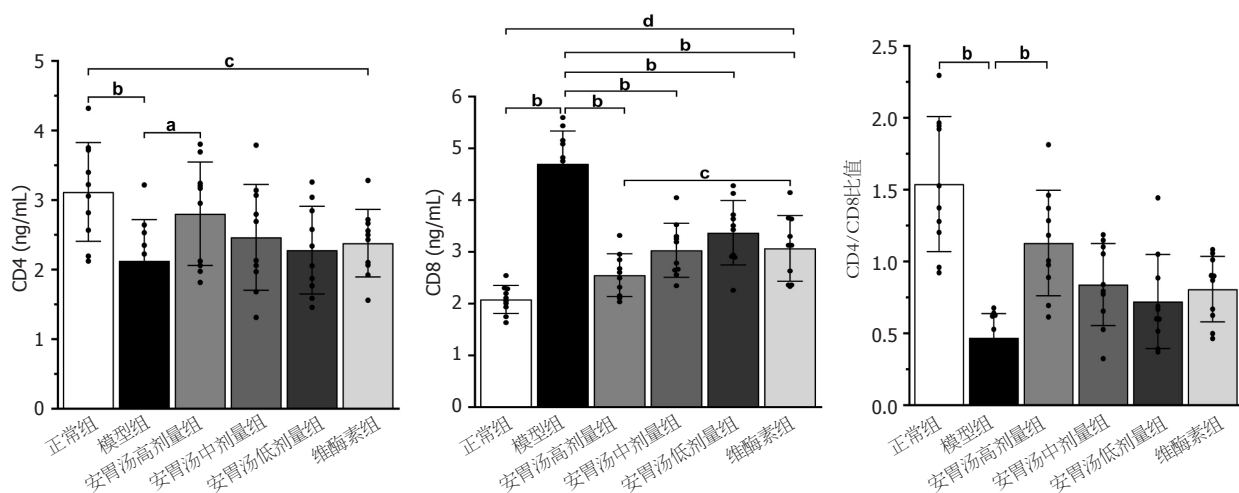


图 6 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠血清CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>表达水平的影响. ELISA数据表示为mean  $\pm$  SD,  $n = 10$ , 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与维酶素组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ . CD4<sup>+</sup>: 表面有CD4<sup>+</sup> T分子的T淋巴细胞; CD8<sup>+</sup>: 表面有CD8<sup>+</sup> T分子的T淋巴细胞.

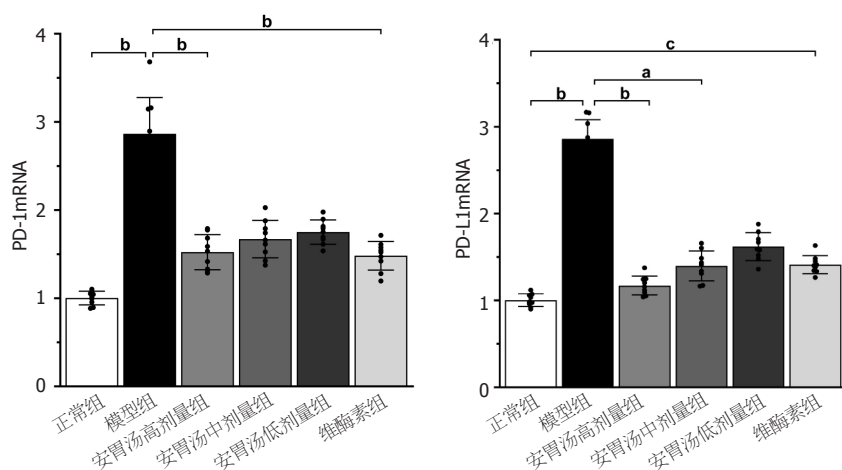


图 7 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜PD-1 mRNA、PD-L1 mRNA表达水平的影响. qPCR数据表示为mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ , 与模型组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与维酶素组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ . PD-1: 程序性死亡受体-1; PD-L1: 程序性死亡受体配体-1.

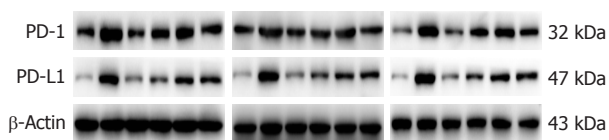


图 8 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜PD-1/Actin、PD-L1/Actin表达水平的影响WB条带. 条带为3次重复实验结果, 条带顺序从左到右依次为正常组; 模型组; 安胃汤高剂量组; 安胃汤中剂量组; 安胃汤低剂量组; 维酶素组. PD-1: 程序性死亡受体-1; PD-L1: 程序性死亡受体配体-1.

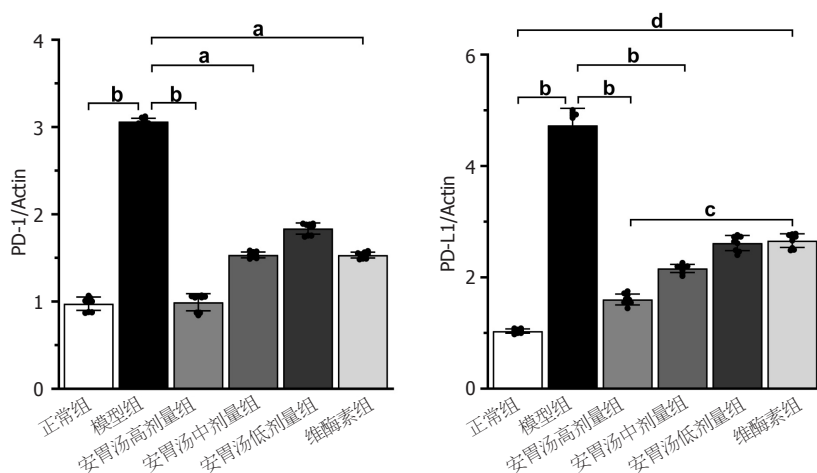


图 9 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜PD-1/Actin、PD-L1/Actin表达水平的影响. Western-blot数据表示为mean  $\pm$  SD,  $n = 10$ , 与模型组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与维酶素组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ . PD-1: 程序性死亡受体-1; PD-L1: 程序性死亡受体配体-1.

中药成分可通过保护淋巴细胞活性、加强抗肿瘤免疫反应抑制免疫逃逸<sup>[23]</sup>. CAG是“炎-癌转化”过程中的关键环节, 免疫力低下是其发病根本原因<sup>[24]</sup>, 大量研究表明中医药可通过修复胃黏膜组织、改善免疫功能防治甚至逆转CAG<sup>[25,26]</sup>. 炎症反应在慢性胃炎疾病进展过程中呈现先高后低, CAG时期炎症反应强烈, 胃癌时期炎症反应明显下降, 这可能与免疫功能受损致炎症反应减弱相关<sup>[27]</sup>.

项目组前期临床疗效观察研究显示<sup>[28]</sup>安胃汤可改善患者胃黏膜的炎症反应, 促进腺体再生, 增加微循环血流, 促进局部胃黏膜的修复; 安胃汤可以明显改善患者胃黏膜萎缩、肠化生及不典型增生, 促进细胞的迁移和损伤的修复<sup>[29]</sup>; 安胃汤能CAG患者的临床症状及降低复发率等<sup>[30]</sup>. 实验机理研究方面, 项目组研究发现, 安胃汤通过抑制JAK1/STAT3信号传导通路调节细胞凋亡<sup>[31]</sup>, 通过抑制PI3K/Akt信号通路的活性<sup>[32]</sup>, 促进CAG模型大鼠胃黏膜萎缩腺体上皮细胞凋亡, 促进腺体再生及胃黏膜修复; 通过上调CAG模型大鼠胃黏膜Fas、FasL蛋白的表达<sup>[33]</sup>, 下调Bcl-2蛋白的表达, 对大鼠胃黏膜细胞Fas/FasL信号传导通路的激活进行调控, 从而起到抗CAG的作用, 其作用机制是否与Fas/FasL-PI3K/Akt-STAT3 细胞信号传导通路下游PD-1/PD-L1信号通路免疫逃逸相关?越来越多的证据表明, PD-L1通过多种机

制进行调节, 包括基因组改变、表观遗传修饰、转录调节、microRNAs、翻译后修饰和DNA损伤信号传导, 以及调节癌症患者免疫抑制的PD-L1相互作用蛋白, 其中对PI3K/Akt-STAT3-PD-L1通路的异常活化/失活影响及PD-L1蛋白的翻译后修饰<sup>[34]</sup>. 有报道<sup>[35]</sup>重组人Tripartite基序蛋白28(TRIM28)通过增加PD-L1丰度促进胃癌细胞逃避免疫监视. 黄芪四君子汤调节T细胞PD1泛素化水平重塑肿瘤免疫微环境抑制胃癌增殖<sup>[36]</sup>. 本研究发现, 经安胃汤干预治疗后, 大鼠胃固有腺体数量减少、萎缩等CAG重要病理形态明显改善, 炎性细胞浸润减轻, 胃黏膜组织及功能得以修复; 高剂量安胃汤干预可升高大鼠血清中CD4<sup>+</sup>的表达, 降低血清中CD8<sup>+</sup>表达, 升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的比值水平, 提示机体免疫抑制状态扭转, 机体免疫应答增强; 安胃汤及维酶素片干预均可调低胃组织中PD-1、PD-L1基因和蛋白水平, 其中以高剂量安胃汤表现最佳, 且在降低PD-L1蛋白水平上, 安胃汤组总体表现优于维酶素组, 提示PD-1、PD-L1结合减少, PD-1/PD-L1轴介导的细胞免疫逃逸受到抑制.

#### 4 结论

综上, 安胃汤抗CAG作用可能与抑制PD-1/PD-L1信号通路诱导的细胞免疫逃逸有关. 由于胃黏膜发生癌变过程中各阶段病理状态差异, 错综复杂, 中药复方抑制PD-1/

PD-L1信号轴免疫逃逸抗CAG的机制仍需做进一步探讨。

## 文章亮点

### 实验背景

安胃汤为全国名老中医林沛湘治疗慢性胃炎临床验方, 多年临床经验显示安胃汤治疗慢性萎缩性胃炎疗效显著。现代药理研究证实安胃汤中的组成药物半夏、黄连及其有效成分均能改善慢性萎缩性胃炎模型动物炎症损伤, 被认为是防治慢性萎缩性胃炎的核心药物。前期研究发现, 安胃汤通过上调慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)模型大鼠胃黏膜Fas、FasL蛋白的表达, 对大鼠胃黏膜细胞Fas/FasL信号传导通路的激活进行调控, 从而起到抗CAG的作用。当前研究发现, 阻断程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡受体配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)信号通路, 抑制肿瘤细胞免疫逃逸是治疗胃癌的潜在靶点, 尽早使用药物干预治疗有利于实现CAG的逆转, 但安胃汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制是否与其调控PD-1/PD-L1信号通路相关, 还有待进一步研究。

### 实验动机

本实验从免疫逃逸角度出发, 探讨安胃汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制, 以期为临床更好地应用该方提供科学依据。

### 实验目标

本实验通过观察安胃汤对1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine, MNNG)溶液诱导形成的CAG模型大鼠中PD-1/PD-L1信号通路及相关因子的影响, 探究安胃汤治疗CAG的作用机制。

### 实验方法

本实验构建MNNG诱导的CAG大鼠模型, 并给予不同剂量的安胃汤治疗, 收集血清和胃黏膜组织, 通过HE染色、TUNEL、免疫组化、ELISA、PCR、Western-blot检测评估安胃汤对CAG大鼠胃黏膜细胞形态学、血清中CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平以及胃黏膜组织中PD-1/PD-L1信号通路相关基因、蛋白表达水平的影响。

### 实验结果

安胃汤能降低CAG模型大鼠血清中CD8<sup>+</sup>表达及胃组织中PD-1、PD-L1基因和蛋白水平, 升高大鼠血清中CD4<sup>+</sup>的表达, 升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的比值水平。

### 实验结论

安胃汤可能通过清除异变的CD8<sup>+</sup>T细胞, 增强机体免

疫应答和T细胞杀伤作用, 继而降低PD-1、PD-L1表达, 阻断因PD-1、PD-L1结合导致的T细胞耗竭, 从而改善CAG大鼠症状, 发挥治疗作用。

### 展望前景

本研究为安胃汤的临床应用提供了一定的实验依据。但由于胃黏膜癌变过程错综复杂、变化多端, 且中药复方的治疗作用存在多靶点、多层次、多水平的特点, 因此需要深入研究以进一步明确安胃汤做为中药复方发挥治疗作用的作用机制。

## 5 参考文献

- 1 赵兵, 崔一鸣, 陈璐, 赵晓丹, 王伟珍, 廉艳红, 程若东, 马尚清, 兰青, 周斌. 基于萎缩、肠化、异型增生严重程度影响因素的Logistic回归探讨慢性萎缩性胃炎的预防. 中华中医药杂志 2018; 33: 2145-2153
- 2 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]
- 3 Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015; 351: h3867 [PMID: 26215280 DOI: 10.1136/bmj.h3867]
- 4 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]
- 5 易颜琳, 张学云, 郑松柏. 我国胃癌流行病学变迁和启示. 胃肠病学 2021; 26: 489-493 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2021.08.009]
- 6 韩钦芮, 符秀琼, 禹志领, 孙学刚. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨. 中医杂志 2014; 55: 292-294+298 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.007]
- 7 林寿宁. 中国百年百名中医临床家丛书-林沛湘. 北京: 中国中医药出版社 2001
- 8 朱永革, 林寿宁, 廖冬燕, 韦维, 杨秀静. 林沛湘教授治疗慢性胃炎及合并癌前病变经验农村适宜技术推广绩效的评估. 中医中药 2013; 11: 658-659 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2013.20.068]
- 9 王四旺, 施新猷, 黄传贵, 谢艳华. 中药药效学研究及评价. 西安: 陕西科学技术出版社 2005: 1-963
- 10 李军祥, 陈喆, 吕宾, 王彦刚. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 121-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.03]
- 11 陈影, 葛海良. 肿瘤的免疫监视和免疫编辑. 现代免疫学 2005: 84-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-2478.2005.06.024]
- 12 Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, Wu X, Ma J, Zhou M, Li X, Li Y, Li G, Xiong W, Guo C, Zeng Z. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer* 2019; 18: 10 [PMID: 30646912 DOI: 10.1186/s12943-018-0928-4]
- 13 李超, 汪宏, 周勇. PD-1在胃癌患者CD8<sup>+</sup>T细胞表面的表达特点及临床意义. 胃肠病学和肝病杂志 2011; 20: 419-422 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2011.05.008]
- 14 Zhu CL, Xie J, Zhao ZZ, Li P, Liu Q, Guo Y, Meng Y, Wan XJ, Bian JJ, Deng XM, Wang JF. PD-L1 maintains neutrophil extracellular traps release by inhibiting neutrophil autophagy in endotoxin-induced lung injury. *Front Immunol* 2022; 13: 949217 [PMID: 36016930 DOI: 10.3389/fimmu.2022.949217]
- 15 Hartley GP, Chow L, Ammons DT, Wheat WH, Dow SW. Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Signaling Regulates Macrophage Proliferation and Activation. *Cancer Immunol Res*



- 2018; 6: 1260-1273 [PMID: 30012633 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0537]
- 16 Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med* 2016; 8: 328rv4 [PMID: 26936508 DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7118]
  - 17 Lee J, Ahn E, Kissick HT, Ahmed R. Reinvigorating Exhausted T Cells by Blockade of the PD-1 Pathway. *For Immunopathol Dis Therap* 2015; 6: 7-17 [PMID: 28286692 DOI: 10.1615/ForumImmunDisTher.2015014188]
  - 18 吴霞, 李大金. 肿瘤免疫编辑. 现代免疫学 2005; 25: 80-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-2478.2005.06.023]
  - 19 严健, 原永明, 张舒, 彭贤聪. CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义. 检验医学 2013; 28: 901-903 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2013.10.009]
  - 20 Spranger S, Spaepen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT, Gajewski TF. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med* 2013; 5: 200ra116 [PMID: 23986400 DOI: 10.1126/scitranslmed.3006504]
  - 21 Mimura K, Teh JL, Okayama H, Shiraishi K, Kua LF, Koh V, Smoot DT, Ashktorab H, Oike T, Suzuki Y, Fazreen Z, Asuncion BR, Shabbir A, Yong WP, So J, Soong R, Kono K. PD-L1 expression is mainly regulated by interferon gamma associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer. *Cancer Sci* 2018; 109: 43-53 [PMID: 29034543 DOI: 10.1111/cas.13424]
  - 22 Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity* 2019; 51: 27-41 [PMID: 31315034 DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.025]
  - 23 白遵光, 吕立国, 吴巧玲, 张娟, 王昭辉, 代睿欣, 陈志强. 参附注射液对前列腺癌PC-3细胞免疫逃逸的影响. 中药新药与临床药理 2016; 27: 16-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2016.01.004]
  - 24 游绍伟, 詹亚梅, 王文素, 何典城, 蓬兴柱, 王学勇. 基于“脾虚宛滞”探讨慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”与防治思路. 中国实验方剂学杂志 2023; 29: 188-195 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2022.02.424]
  - 25 潘华峰, 赵自明, 任金玲, 史亚飞. 胃癌消对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜上皮细胞肠上皮化生的影响. 中药新药与临床药理 2012; 23: 55-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2012.01.016]
  - 26 康宜兵, 吕永慧, 吴宇金, 丛龙铃, 廖媛, 杨洁, 陈文剑, 王学川, 曾会萍, 谢少玲. 健脾祛瘀解毒方治疗慢性胃炎伴胃黏膜低级别上皮内瘤变的临床研究. 中药新药与临床药理 2022; 33: 1428-1434 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.10.018]
  - 27 于春月, 李依聪, 苏泽琦, 刘凯歌, 曹雅蕾, 杜世豪, 李园, 陈艳, 庄园, 丁霞. 慢痞消对慢性萎缩性胃炎大鼠血清炎症指标IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 表达水平的影响. 中华中医药杂志 2019; 34: 1979-1983
  - 28 朱永革, 林寿宁, 黄适. 安胃汤治疗慢性萎缩性胃炎32例临床观察. 辽宁中医杂志 2005; 10: 49-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1719.2005.10.030]
  - 29 朱永革, 韦维, 林寿宁, 廖冬燕, 奚锦要. 安胃汤治疗慢性萎缩性胃炎的疗效及对EGFmRNA的影响. 广西中医药 2012; 35: 8-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-0719.2012.02.004]
  - 30 唐卉, 梅小平. 安胃汤治疗慢性萎缩性胃炎42例临床研究. 山西中医学院学 2017; 18: 48-49 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2017.02.019]
  - 31 韦维, 汪波, 万文雅, 庞旺风, 林寿宁, 朱永革, 韦德锋. 安胃汤干预慢性萎缩性胃炎大鼠JAK/STAT信号传导通路的作用机制. 中医药导报 2017; 23: 22-26 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.15.007]
  - 32 韦维, 林寿宁, 汪波, 万文雅, 庞旺风, 朱永革, 韦德锋. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠PI3K/Akt信号传导通路的影响. 辽宁中医杂志 2018; 45: 1088-1091 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.05.059]
  - 33 韦维, 林寿宁, 汪波, 万文雅, 庞旺风, 朱永革, 韦德锋. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠Fas、Fas-L表达的影响. 时珍国医国药 2017; 28: 1830-1833 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.08.013]
  - 34 Zhang J, Dang F, Ren J, Wei W. Biochemical Aspects of PD-L1 Regulation in Cancer Immunotherapy: (Trends in Biochemical Sciences 43, 1014-1032; 2018). *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 557 [PMID: 31036408 DOI: 10.1016/j.tibs.2019.03.004]
  - 35 Ma X, Jia S, Wang G, Liang M, Guo T, Du H, Li S, Li X, Huangfu L, Guo J, Xing X, Ji J. TRIM28 promotes the escape of gastric cancer cells from immune surveillance by increasing PD-L1 abundance. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 246 [PMID: 37357254 DOI: 10.1038/s41392-023-01450-3]
  - 36 谭倩影, 谢贵萍, 李响, 刘莲芳, 吴冠楠, 吴晓宇, 翟競. 黄芪四君子汤调节T细胞PD1泛素化水平重塑肿瘤免疫微环境抑制胃癌增殖的研究. 南京中医药大学学报 2023; 39: 629-636 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2023.0629]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# Meta分析评价钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张的疗效

吕永才, 姚燕华, 雷静静

吕永才, 镇宁布依族苗族自治县人民医院消化科 贵州省安顺市 561200

姚燕华, 镇宁布依族苗族自治县中医院超声科 贵州省安顺市 561200

雷静静, 贵州医科大学附属医院老年医学科 贵州省贵阳市 550004

吕永才, 硕士研究生, 从事消化疾病及内镜诊疗.

**作者贡献分布:** 该课题由吕永才设计; 论文检索与筛选由吕永才、姚燕华和雷静静完成; 论文写作及审校由吕永才完成.

**通讯作者:** 吕永才, 主治医师, 561200, 贵州省安顺市镇宁县环翠路35号, 镇宁县布依族苗族自治县人民医院消化科. 953321587@qq.com

收稿日期: 2023-12-04

修回日期: 2023-12-31

接受日期: 2024-02-06

在线出版日期: 2024-02-28

## Efficacy of clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection therapy for gastric varices: A Meta-analysis

Yong-Cai Lv, Yan-Hua Yao, Jing-Jing Lei

**Yong-Cai Lv**, Department of Gastroenterology, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County People's Hospital, Anshun 561200, Guizhou Province, China

**Yan-Hua Yao**, Department of Ultrasound, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County Traditional Chinese Hospital, Anshun 561200, Guizhou Province, China

**Jing-Jing Lei**, Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

**Corresponding author:** Yong-Cai Lv, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County People's Hospital, No. 35 Huancui Road, Anshun 561200, Guizhou Province, China. 953321587@qq.com

Received: 2023-12-04

Revised: 2023-12-31

Accepted: 2024-02-06

Published online: 2024-02-28

## Abstract BACKGROUND

Clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection is a new and simple technique for the treatment of gastric varices (GV). However, due to the lack of reliable evidence, its efficacy is unclear.

## AIM

To investigate the efficacy of clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of GV by a Meta-analysis.

## METHODS

A comprehensive search of several databases was conducted to identify studies evaluating clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection *vs* conventional endoscopic cyanoacrylate injection in the treatment of GV. The primary endpoints were rebleeding and efficacy, and the secondary endpoints were the occurrence of death and ectopic embolization.

## RESULTS

Sixteen retrospective studies involving 1700 patients were included in this Meta-analysis. There were 709 patients (42%) with shunt, and the clip-assisted group had 793 patients. The rates of rebleeding (odds ratio [OR] = 0.26, 95% confidence interval [CI]: 0.19-0.35,  $P < 0.001$ ) and death (OR = 0.50, 95%CI: 0.27-0.92,  $P < 0.05$ ) were significantly lower, and the efficacy (OR = 3.14, 95%CI: 2.13-4.63,  $P < 0.001$ ) was significantly better in the clip-assisted group. There was no difference in ectopic embolization (OR = 0.57, 95%CI: 0.18-1.80,  $P > 0.05$ ) between the two groups.

## CONCLUSION

Clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection is a simple and effective technique for the treatment of GV with/without

shunt. Adequately powered randomized clinical trials are warranted to confirm the findings of this study.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Clip; Cyanoacrylate; Gastric varices; Shunt; Meta-analysis

**Citation:** Lv YC, Yao YH, Lei JJ. Efficacy of clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection therapy for gastric varices: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 158-165  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/158.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.158>

## 摘要

### 背景

钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张(gastric varices, GV)是一种新的和简单的技术,但由于缺乏可靠的数据,其在GV治疗中的疗效尚未清楚。

### 目的

本文运用Meta分析评价钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV的疗效。

### 方法

检索国内外主要数据库中钛夹辅助内镜下组织胶注射 vs 内镜下直接组织胶注射治疗GV的研究。主要终点是评估两者之间的再出血性和有效性,次要终点是评价死亡和异位栓塞的发生。

### 结果

本Meta共纳入16项回顾性研究,一共1700人,其中报道有分流709(42%)人,钛夹组793人。钛夹组再出血(OR = 0.26, 95%CI: 0.19-0.35,  $P < 0.001$ )和死亡的发生降低(OR = 0.50, 95%CI: 0.27-0.92,  $P < 0.05$ ),有效性高(OR = 3.14, 95%CI: 2.13-4.63,  $P < 0.001$ );两组异位栓塞的发生(OR = 0.57, 95%CI: 0.18-1.80,  $P > 0.05$ )无差异性。

### 结论

钛夹辅助内镜下组织胶注射是GV伴/不伴分流的一种简单、安全有效的技术。进一步充分有力的随机对照实验需确认这些结果。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 钛夹; 组织胶; 胃静脉曲张; 分流; Meta分析

**核心提要:** 临床上,粗大的胃静脉曲张(gastric varices, GV)常有脾肾/胃肾分流,治疗仍棘手,直接内镜下组织胶注射可能出现异位栓塞,而超声内镜下组织胶注射和球囊导管逆行静脉栓塞术的复杂性和设备要求高,很多医院

难以复制。最近,钛夹辅助内镜下组织胶注射对GV伴分流的治疗表现出了疗效,但安全性不清。故本文行Meta分析评估钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV的疗效。

**文献来源:** 吕永才, 姚燕华, 雷静静. Meta分析评价钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张的疗效. *世界华人消化杂志* 2024; 32(2): 158-165

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/158.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.158>

## 0 引言

门静脉高压患者大约20%会出现胃静脉曲张(gastric varices, GV)<sup>[1]</sup>。GV出血的概率比食管静脉曲张低,但若发生,会比较致命<sup>[2]</sup>。因此,有效治疗GV对于减少或预防出血可起到积极作用。

内镜下组织胶注射是GV的一线治疗<sup>[3]</sup>。临床常用超声内镜引导下内镜下组织胶注射(endoscopic ultrasonography-endoscopic cyanoacrylate injection, EUS-ECI)、球囊导管逆行静脉栓塞术(balloon occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)和内镜下直接组织胶注射去治疗GV<sup>[3,4]</sup>。但介入或超声内镜下组织胶注射技术难度和设备要求高,很多医院难以复制;而内镜下直接组织胶注射治疗粗大的GV时,可能会发生异位栓塞<sup>[5]</sup>。最近,一种新的简单技术被应用于GV的治疗—钛夹辅助内镜下组织胶注射<sup>[6]</sup>。最初,该技术是通过钛夹阻断流入端血流来治疗粗大的GV伴分流的患者,避免发生异位栓塞<sup>[7]</sup>,并且通过隆起(流入端)和塌陷(流出端)的静脉血管,内镜下精准的组织胶注射得以实现<sup>[8]</sup>(图1)。当前,很多研究<sup>[6,9-11]</sup>证实钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV伴/不伴分流都具有一定优势。

然而,目前该治疗GV的结果仅限于小样本研究,且无Meta分析评估它的疗效,故本文笔者运用Meta分析评价它对GV治疗的疗效和安全性。

## 1 材料和方法

**1.1 材料使用** “钛夹”、“组织胶”、“胃静脉曲张”、“胃食管静脉曲张”、“clip”、“cyanoacrylate”、“gastric varices”和“gastroesophageal varices”这些中英文词组分别在中国知网、万方、维普、Cochrane Library、PubMed和EMBASE数据库中检索文献,检索时间从建库到2023-11-28。纳入研究中有关的参考文献也被手动筛查。没有语言限制。本Meta分析遵循PRISMA原则<sup>[12]</sup>。

**纳入标准:** 钛夹辅助内镜下组织胶注射 vs 无钛夹组织胶注射治疗GV的文献。排除标准: 综述、指南、横断面研究、病例报告和个案报道均被排除。

### 1.2 方法

**1.2.1 数据收集:** 两位作者(Lv YC和Yao HH)根据纳入



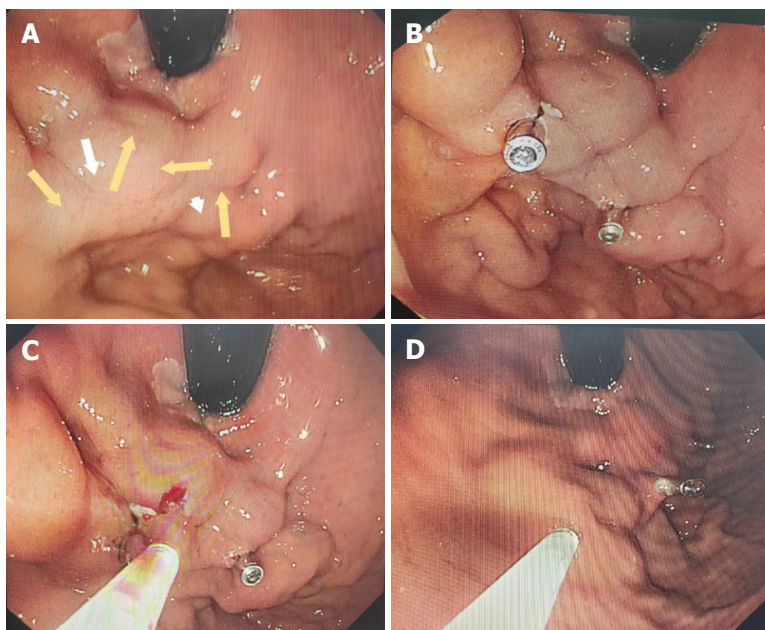


图1 钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张。A: 判断静脉曲张的流入端和流出端(黄色箭头), 夹子放置在静脉曲张的狭窄处(白色箭头); B: 两枚夹子放置后, 流入端隆起和流出端塌陷; C: 通过塌陷精准处理流出端; D: 通过隆起精准处理流入端。

和排除标准进行数据收集, 若存在争议, 第三个作者(Lei JJ)帮助解决。提取的数据有: (1)第一作者和发表年份; (2)钛夹组、无钛夹组、男女、病因及分流各自的样本量; (3)组织胶的联合剂; (4)GV的部位。

1.2.2 偏倚风险评估及质量评价: 使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评估研究质量<sup>[13]</sup>。该量表包括三个领域: 选择性、可比性和暴露, 其评判分数范围为0-9分, 根据得分将研究质量分为高(7-9分)、中(4-6分)和低(0-3分)。

1.2.3 定义: (1)有效性: 出血停止、曲张静脉缩小但<50%者/出血停止、曲张静脉缩小>50%或消失者, 有效性为纳入文章中随访时间最长的数据; (2)再出血: 随访期间出现呕血、黑便等消化道出血的临床表现; (3)异位栓塞: 术后出现呼吸困难、胸痛、肢体活动障碍等表现, 完善相关部位CT, 出现高密度影; (4)死亡: 因出血或治疗并发症所致。

**统计学处理** Meta分析使用RevMan5.3软件。数据合并使用Mantel-Haenszel检验。Q检验和 $I^2$ 检验用来检测异质性,  $I^2>50\%$ 或 $P<0.10$ 说明研究间有异质性存在<sup>[14]</sup>。使用留一分析和亚组分析寻找异质性。若异质性存在, 合并效应量使用随机效应模型, 反之用固定效应模型。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献筛查过程 总共检索到文献82篇, 排除重复文献35篇, 剩47篇; 阅读题目及摘要排除17篇, 详细阅读剩余30篇, 排除重复研究2篇<sup>[6,15]</sup>、学术会议1篇<sup>[16]</sup>、案例

报道3篇<sup>[17-19]</sup>、单臂研究报道6篇<sup>[5,8,20-23]</sup>、药物治疗为对照组1篇<sup>[24]</sup>和仅聚桂醇为治疗剂1篇<sup>[11]</sup>, 最后纳入16篇研究<sup>[9,25-39]</sup>(图2)。

2.2 纳入研究的特征 本次研究共纳入1700人, 男性1059人, 女性641人, 其中钛夹辅助内镜下组织胶注射组793人, 无钛夹组907人, 报道有分流709人(42%)。GV部位有胃食管静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)和孤立性胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV), 其中GOV又分为1型食管胃静脉曲张(GOV1)和2型食管胃静脉曲张(GOV2)<sup>[40]</sup>。肝硬化最常见的病因为肝炎944人, 其次为自身免疫性肝炎307人。纳入研究均为回顾性设计, 其中2篇为多中心<sup>[25,32]</sup>, 2篇为双中心<sup>[30,38]</sup>, 患者均来自我国。9篇(9/16 = 56%)研究<sup>[25-28,30,32,34,35,38]</sup>使用改良的新三明治法即聚桂醇+组织胶+聚桂醇进行治疗(表1)。

2.3 主要的结局指标: 再出血性和有效性 15篇研究报告再出血<sup>[9,25-38]</sup>, 钛夹组的再出血明显低于无钛夹组( $OR = 0.26$ , 95%CI: 0.19-0.35,  $P<0.001$ ), 研究间无异质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.72$ )(图3A)。10篇研究报告有效性<sup>[26,27,29,31-34,36,38,39]</sup>, 钛夹组的有效性明显高于无钛夹组( $OR = 3.14$ , 95%CI: 2.13-4.63,  $P<0.001$ ), 研究间也无异质性( $I^2 = 16\%$ ,  $P = 0.29$ )(图3B)。

2.4 次要的结局指标: 死亡和异位栓塞的发生 8篇研究报告死亡<sup>[9,25-27,30-32,35]</sup>, 钛夹组死亡发生低于无钛夹组( $OR = 0.50$ , 95%CI: 0.27-0.92,  $P<0.05$ ), 研究间无异质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.80$ )(图4A)。10篇研究报告异位栓塞<sup>[9,25-28,30,32,33,35,38]</sup>, 两者异位栓塞无差异( $OR = 0.57$ , 95%CI: 0.18-1.80,  $P<0.05$ ), 研究间也无异质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.88$ )(图

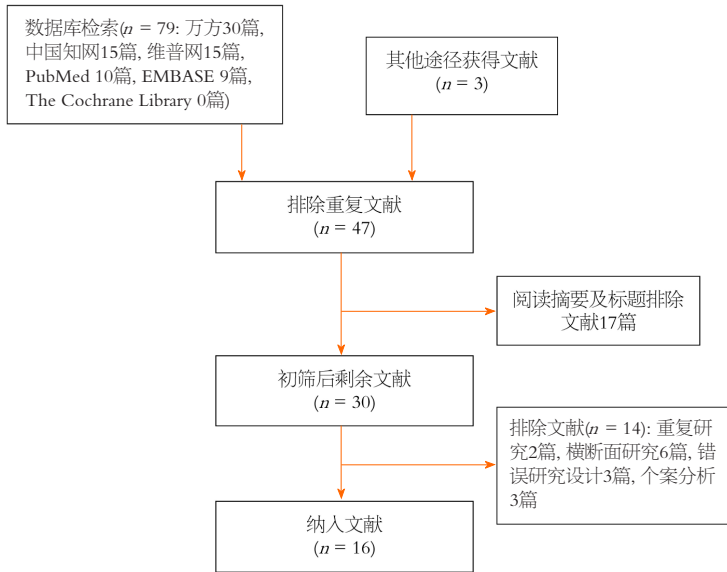


图 2 纳入研究流程图.

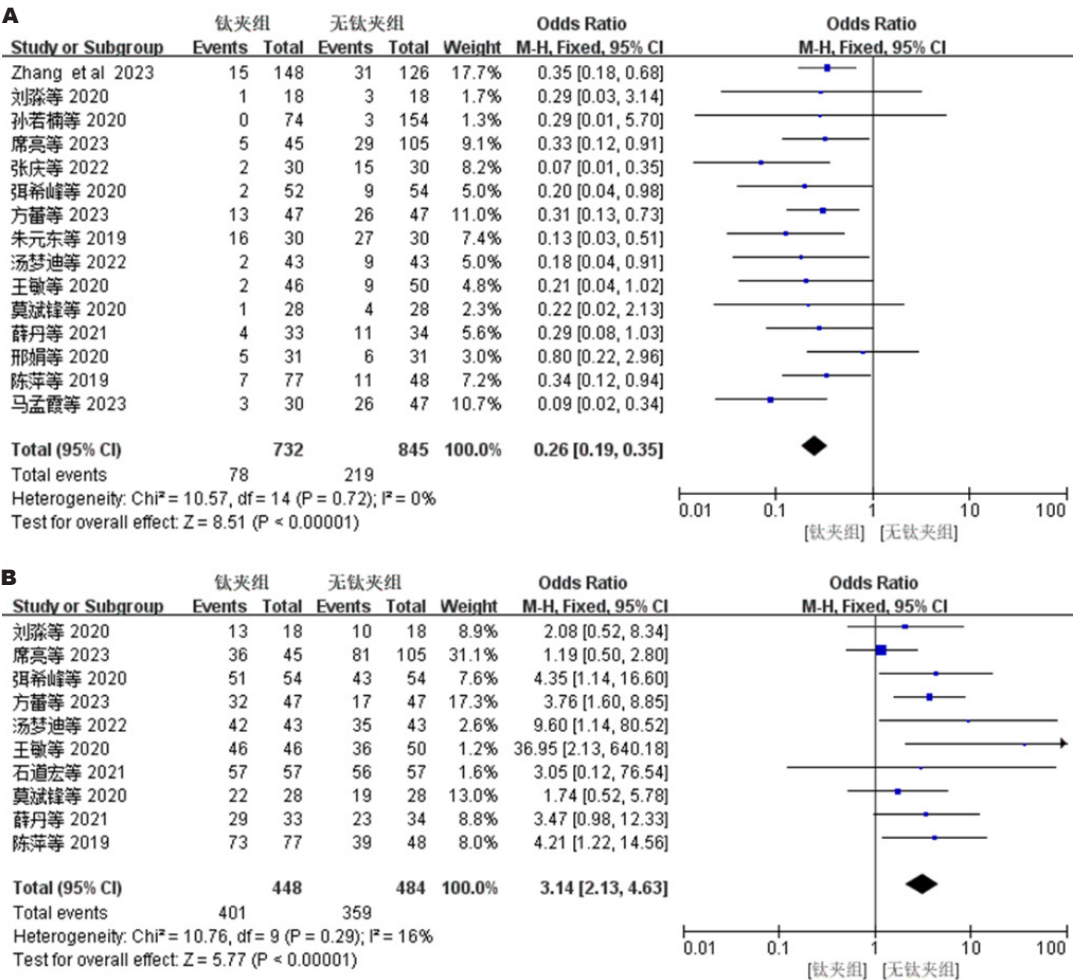


图 3 纳入研究中有有效性和再出血性的森林图. A: 有效性森林图; B: 再出血森林图.

4B).

2.5 纳入研究的质量 根据NOS评分, 4篇研究为低质量<sup>[27,31,33,36]</sup>, 9篇研究为中质量<sup>[9,26,28,29,32,34,35,37,39]</sup>, 3篇研究为高

质量<sup>[25,30,38]</sup>(表1).

2.6 异质性分析 各研究间合并效应量的结果均未发现异质的性( $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.10$ ; 图3和4), 故敏感性分析及亚

表 1 纳入研究的特征

|                                           | 男/女      | 研究设计      | 样本量 |      | 病毒/酒精/自身免疫力/其他 | 组织胶的联合剂        | GV部位           | 分流样本量    | NOS |
|-------------------------------------------|----------|-----------|-----|------|----------------|----------------|----------------|----------|-----|
|                                           |          |           | 钛夹组 | 无钛夹组 |                |                |                |          |     |
| 陈萍等 <sup>[26]</sup> , 2019                | 82/43    | 回顾性研究     | 77  | 48   | 86/30/0/9      | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | GOV1、GOV2      | —        | 4   |
| 朱元东等 <sup>[9]</sup> , 2019                | 38/22    | 回顾性研究     | 30  | 30   | 39/4/5/12      | 组织胶, 联合剂不详     | IGV1、GOV1、GOV2 | —        | 4   |
| 弭希峰等 <sup>[29]</sup> , 2020               | 72/36    | 回顾性研究     | 54  | 54   | 85/11/-/12     | 聚桂醇+组织胶+氯化钠    | IGV1、GOV2      | 108      | 4   |
| 王敏等 <sup>[32]</sup> , 2020                | 65/31    | 回顾性、多中心研究 | 46  | 50   | 61/24/-/11     | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | IGV1           | 59       | 7   |
| 孙若楠等 <sup>[30]</sup> , 2020               | 141/87   | 回顾性、双中心研究 | 74  | 154  | 114/40/19/55   | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | IGV1、GOV2      | 228      | 8   |
| 刘淼等 <sup>[38]</sup> , 2020                | 23/13    | 回顾性、双中心研究 | 18  | 18   | —              | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | IGV1、GOV1、GOV2 | —        | 8   |
| 薛丹等 <sup>[36]</sup> , 2021                | 34/33    | 回顾性研究     | 33  | 34   | 25/12/10/20    | 组织胶+氯化钠        | GOV1、GOV2      | 0        | 3   |
| 莫斌锋等 <sup>[34]</sup> , 2021               | 31/29    | 回顾性研究     | 30  | 30   | 37/13/10/0     | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | GOV2           | 30       | 4   |
| 邢娟等 <sup>[35]</sup> , 2021                | 39/23    | 回顾性研究     | 31  | 31   | 42/9/0/11      | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | GOV1、GOV2      | —        | 4   |
| 石道宏等 <sup>[39]</sup> , 2021               | 66/48    | 回顾性研究     | 57  | 57   | 82/16/0/16     | 聚桂醇+组织胶+空气和氯化钠 | IGV1、GOV2      | —        | 4   |
| 汤梦迪等 <sup>[31]</sup> , 2022               | 48/38    | 回顾性研究     | 43  | 43   | 43/0/34/9      | 聚桂醇+组织胶+高渗糖    | GOV2           | —        | 3   |
| 张庆等 <sup>[37]</sup> , 2022                | 37/23    | 回顾性研究     | 30  | 30   | 34/8/9/9       | 聚桂醇+组织胶+高渗糖    | IGV1、GOV1、GOV2 | —        | 4   |
| 马孟霞等 <sup>[28]</sup> , 2023               | 51/29    | 回顾性研究     | 30  | 50   | 43/-/-/37      | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | GOV1、GOV2      | —        | 4   |
| 方蕾等 <sup>[27]</sup> , 2023                | 59/35    | 回顾性研究     | 47  | 47   | —              | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | —              | —        | 3   |
| Zhang <i>et al</i> <sup>[25]</sup> , 2023 | 181/93   | 回顾性、多中心研究 | 148 | 126  | 157/52/-/65    | 聚桂醇+组织胶+聚桂醇    | IGV1、GOV2      | 274      | 4   |
| 席亮等 <sup>[33]</sup> , 2023                | 92/58    | 回顾性研究     | 45  | 105  | 96/4/9/41      | 碘化油+组织胶+碘化油    | IGV1、GOV1、GOV2 | 10       | 3   |
| 总合                                        | 1059/641 |           | 793 | 907  | 944/223/96/307 |                |                | 709(45%) |     |

—: 未报到; GV: 胃静脉曲张; NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表; GOV: 胃食管静脉曲张; IGV: 孤立性胃静脉曲张。

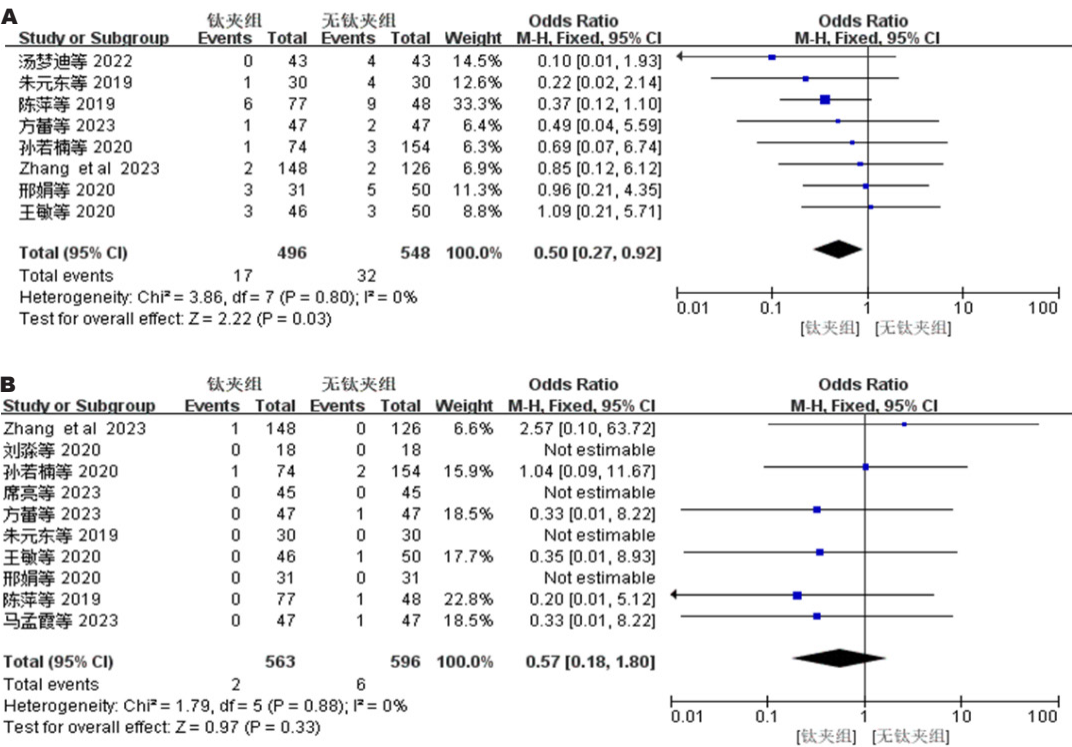


图 4 纳入研究中死亡和异位栓塞的森林图。A: 死亡森林图; B: 异位栓塞森林图。



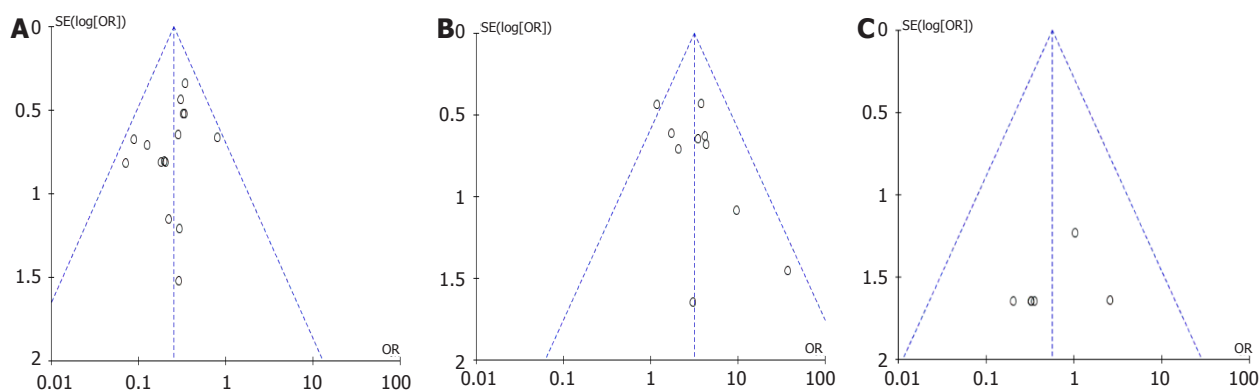


图5 发表偏倚漏斗图: A: 再出血漏斗图; B: 有效性漏斗图; C: 异位栓塞漏斗图。

组分析不需讨论, 也说明结果是稳定、可靠的, 且各研究间合并效应量采用固定效应模型。

2.7 发表偏倚 纳入的文献需 $\geq 10$ 篇才能做发表偏倚的评估, 而3个漏斗图(再出血、有效性和异位栓塞的研究)均表明纳入的研究对称分布, 不存在发表偏倚(图5)。

2.8 伦理 本文参与的患者来源于已发表的研究, 故无需伦理审查。

### 3 讨论

3.1 本文结果 本次Meta结果表明钛夹辅助内镜下组织胶注射 vs 无钛夹组织胶注射治疗GV的有效性高, 术后再出血、死亡降低, 异位栓塞无差异, 故钛夹辅助内镜下组织胶注射可作为GV伴或不伴分流者的治疗技术。当前, 这是第一个调查两者对GV术后安全性的Meta分析。

3.2 钛夹辅助内镜下组织胶注射是GV伴分流可选择的方法 本文GV部位有GOV1、GOV2和IGV1, 其中粗大GV常存在脾肾或胃肾分流, 尤其GOV2和IVG1<sup>[6,8]</sup>, EUS-ECI 和BRTO均是推荐的治疗技术<sup>[3,4]</sup>。但结合我国目前状况, 很多二级医院甚至部分三级医院超声内镜并未开展, 甚至无该设备, 介入中BRTO技术难度大, 学习曲线长, 故不易掌握, 这导致很多内镜医生对粗大GV束手无策。而钛夹治疗法只需金属夹夹住GV, 即可实施组织胶注射<sup>[5,8]</sup>。本研究共纳入16篇研究, 共1700人参与, IGV1和GOV2参与者超过1113( $>65\%$ )人, 与直接内镜下组织胶注射治疗比, 钛夹辅助组织胶注射治疗GV的有效性提高, 再出血及死亡降低, 表明其是治疗GV伴/不伴分流的一种简单、安全有效的技术。

3.3 如何避免钛夹辅助内镜下组织胶注射发生异位栓塞 本研究共1700人参与, 其中发生异位栓塞8人, 钛夹组2人, 无钛夹组6人, 两组异位栓塞发生率无显著差异。但本研究仅有709(45%)人报道存在分流, 故异位栓塞的发生率可能被低估。因此, 需要对GV存在分流的大样本研

究进一步讨论。而钛夹的机制为金属夹夹住GV的流出端, 以减缓或完全阻断GV的血流, 然后将组织胶注射到血管中, 组织胶在血液阴离子的作用下其瞬间产生聚合反应, 将血管固化、堵塞, 从而发挥止血效果<sup>[3,5,6]</sup>。笔者推断异位栓塞的发生可能是GV的血流未被阻断或未全部阻断导致, 故针对大的GV, 有学者报道尼龙绳结合钛夹能加强血流的阻断, 进一步降低异位栓塞的发生, 但这方面仅有个案报道<sup>[41]</sup>, 需要进一步研究去证实; 而笔者的经验若血管塌陷或隆起不明显, 可以增加夹子的使用, 异位栓塞的发生也可能降低。

3.4 钛夹辅助内镜下组织胶注射的止血机制 本文纳入15篇研究涉及再出血, 一共1577人参与, 其中钛夹组出血78人, 无钛夹组出血219人, 钛夹组出血者明显降低。笔者推断钛夹止血机制为: (1)钛夹阻断GV的流出端后, 静脉的隆起和塌陷实现组织胶的精准注射, 做到更好的血管封堵<sup>[5,8,32]</sup>; (2)GV的血流被阻断后, 组织胶更容易填充曲张的静脉, GV更容易消失<sup>[23,32]</sup>; (3)钛夹用于溃疡止血中时, 其脱落时间常为1-2周, 而在GV的治疗中, 钛夹脱落时间较长, 且有半年后不脱落情况, 故钛夹长时间停留除了起到排胶溃疡出血止血外, 可能还会阻断新生血管的形成<sup>[6,8]</sup>。

3.5 本文优点 本研究的优点: (1)该技术与《共识》推荐的EUS-ECI和BRTO相比, 操作简单, 且为三级手术, 利于二级医院开展; (2)避免额外的超声内镜、腹部CT检查, 减少医疗费用的支出; (3)减少介入及CT的放射, 减少病人和医生辐射风险。

3.6 本文局限性 本研究仍有很多局限性: (1)纳入的研究均为小样本量回顾性研究, 可能存在偏移; (2)由于纳入研究的患者均来自我国, 读者必须意识到结果可能存在地域性差异; (3)很多纳入研究的文章为低中质量, 可能影响结果可靠性; (4)缺乏钛夹与EUS-ECI、BRTO的对比研究; (5)组织胶的联合剂不同, 但本研究中56%的研究者为聚桂醇, 且越多的证据<sup>[42,43]</sup>表明相比于经典三

治法, 聚桂醇作为联合剂的新三明治法更有效; (6)肝硬化病因多样, 钛夹治疗不同病因是否存在差异性不可知; (7)因为随访数据的缺乏, 本研究不能评估该技术治疗GV远期的疗效。

#### 4 结论

综上所述, 本文表明钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV术后有效性、安全性高, 可作为GV的治疗方法。然而, 由于所包含研究的质量偏低和回顾性设计的原因, 读者应谨慎看待研究的结果。未来, 需要随机对照研究评估这些结果, 同时也需与EUS-ECI和BRTO技术进行比较。

#### 文章亮点

##### 实验背景

胃静脉曲张(gastric varices, GV)一旦发生出血, 死亡率较高, 且粗大GV常有脾肾/胃肾分流。因超声内镜下组织胶注射和球囊导管逆行静脉栓塞术很难被医院复制; 最近, 一项简单有效的技术—钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV伴或不伴分流表现出一定疗效。

##### 实验动机

钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV伴或不伴分流因缺乏多中心、大样本的研究, 故疗效不清。本研究首次运用Meta分析评估钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV伴或不伴分流的有效性和安全性。

##### 实验目标

通过Meta分析评估钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV伴或不伴分流的疗效。

##### 实验方法

通过在国内常见的文献数据库中检索相关文献, 根据文献纳入和排除标准, 对符合纳入的研究进行Meta分析。

##### 实验结果

本文对钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV的疗效进行了Meta分析, 纳入了16篇回顾性研究, 共1700人参与, 结果表明钛夹组的再出血和死亡的发生显著降低, 有效性明显提高, 而异位栓塞的发生无差异性。

##### 实验结论

钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗GV是一种简单、安全的技术。

##### 展望前景

未来, 进一步充分有力的随机对照实验仍需要来确认这

些结果, 同时也需与超声内镜下组织胶注射和球囊导管逆行静脉栓塞术技术进行比较。

#### 5 参考文献

- 1 Chandan S, Nguyen AK, Mohan BP, Deliwala S, Ramai D, Kassab LL, Muthusamy A, Facciorusso A, Kamal F, Bilal M, Samanta J, Adler DG. EUS-guided therapies for primary and secondary prophylaxis in gastric varices-An updated systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2023; 12: 351-361 [PMID: 37795350 DOI: 10.1097/eus.000000000000017]
- 2 Jamwal KD, Padhan RK, Sharma A, Sharma MK. Endoscopic ultrasound-guided coiling and glue is safe and superior to endoscopic glue injection in gastric varices with severe liver disease: a retrospective case control study. *Clin Endosc* 2023; 56: 65-74 [PMID: 36594180 DOI: 10.5946/ce.2021.119]
- 3 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张内镜诊断与治疗学组. 肝硬化门静脉高压消化道静脉曲张内镜下组织胶注射治疗专家共识(2022, 长沙). *中华消化内镜杂志* 2023; 40: 12-23 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20221016-00530]
- 4 Mansour D, Masson S, Shawcross DL, Douds AC, Bonner E, Corless L, Leithead JA, Hammond J, Heneghan MA, Rahim MN, Tripathi D, West R, Johnson J, Botterill G, Hollywood C, Ross V, Donnelly M, Compston JE, McPherson S, Grapes A. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis - part 1: compensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2023; 14: 453-461 [PMID: 37862444 DOI: 10.1136/flgastro-2023-102430]
- 5 马佳丽, 陈旭, 洪珊, 邓彩虹, 蒋煜, 胡居龙, 李坪. 金属夹联合组织胶注射治疗胃静脉曲张伴自发性门体分流的临床研究(含视频). *中华消化内镜杂志* 2020; 37: 111-114 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2020.02.007]
- 6 Zhang M, Li P, Mou H, Shi Y, Tuo B, Jin S, Sun R, Wang G, Ma J, Zhang C. Clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection for gastric varices with a gastrosplenic shunt: a multicenter study. *Endoscopy* 2019; 51: 936-940 [PMID: 31378856 DOI: 10.1055/a-0977-3022]
- 7 Tseng Y, Ma L, Luo T, Zeng X, Wei Y, Li L, Xu P, Chen S. Thromboembolic Events Secondary to Endoscopic Cyanoacrylate Injection: Can We Foresee Any Red Flags? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 1940592 [PMID: 29850452 DOI: 10.1155/2018/1940592]
- 8 许秋泳, 陈和清, 许耀斌, 黄文宝, 林淑惠, 许宝慧, 郑毅超, 赖亚栋. 内镜下钛夹辅助组织胶联合聚桂醇治疗合并胃肾或脾肾分流道的胃底静脉曲张. *中国内镜杂志* 2019; 25: 78-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2019.10.014]
- 9 朱元东, 施言, 谢欣城, 周丹, 李晓金, 指望, 朱群, 吴乾能, 章復龙, 方蕾, 陈玲玲. 内镜下钛夹联合组织胶治疗中重度胃底静脉曲张的临床效果. *中华临床医师杂志(电子版)* 2019; 13: 731-735 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.10.003]
- 10 文成丽, 何晓彬. 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4498-4504 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4498]
- 11 夏国盛, 周艺敏, 刘路, 刘九思, 杨银龙, 王国华. 金属钛夹限流联合硬化剂对肝硬化合并食管胃底静脉曲张出血患者的临床研究. *医学理论与实践* 2023; 36: 2751-2754 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2023.16.017]
- 12 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700 [PMID: 19622552 DOI: 10.1136/bmj.b2700]
- 13 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-605 [PMID: 20652370 DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z]

- 14 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560 [PMID: 12958120 DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557]
- 15 张明艳, 金苏云, 孙若楠, 王广川, 史永军, 冯华, 胡锦涛, 张春清. 钛夹辅助下内镜组织胶注射治疗胃静脉曲张. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2019; 9: 252-255 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.06.004]
- 16 彭利军, 郭安兵, 鲁临. 内镜下钛夹阻断肾分流道后组织胶注射治疗胃底孤立静脉曲张. *中华医学会第十七次全国消化系病学术会议暨2017中国消化病学大会论文集* 2017: 1696-1697
- 17 朱伟华, 蒋海根, 刘江. 金属夹在食管胃曲张静脉出血内镜治疗困难病例即时止血中的应用. *中华肝脏病杂志* 2020; 28: 266-268 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190801-00283-1]
- 18 Yu SY, Wang WH, Xu L. Clip-Assisted Endoscopic Cyanoacrylate Injection: A Novel Technique for Acute Gastroesophageal Variceal Bleeding. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2021 [PMID: 34748420 DOI: 10.1089/lap.2021.0377]
- 19 何搏. 钛夹辅助内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张临床应用初步体会. 山东大学 2019
- 20 梅长红, 李会贤, 王曦, 孔德润. 内镜下金属钛夹联合组织胶注射治疗胃底静脉曲张22例. *安徽医药* 2019; 23: 2420-2423 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.022]
- 21 许朝, 陈思, 王松, 王慧群, 贾勇, 肖梅. 辅助金属夹在内镜下组织胶注射治疗2型食管胃静脉曲张的胃底静脉曲张应用观察. *中国医学装备* 2020; 17: 99-102 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2020.09.023]
- 22 施言, 吴乾能, 谢欣城, 陈娟, 方蕾, 章復龙, 金指望, 朱元东. 内镜下钛夹联合组织胶治疗GOV2型胃底静脉曲张30例. *中国内镜杂志* 2017; 23: 88-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.12.018]
- 23 章復龙, 朱元东, 徐晶, 谢欣城, 吴乾能, 薛海华, 方蕾, 周丹金, 指望, 施言. 组织胶联合金属夹治疗孤立性胃底静脉曲张(IGV1型)21例疗效分析. *中国内镜杂志* 2017; 23: 100-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.07.021]
- 24 刘一曦, 叶秀芳, 朱伟科, 李诗海, 胡碧玲, 郑柳青. 内镜下组织胶注射联合止血夹治疗食管胃底曲张静脉破裂出血的临床研究. *中外医学研究* 2021; 19: 52-54 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.08.019]
- 25 Zhang M, Mou H, Wang G, Li P, Kong D, Li S, Feng Q, Sun R, Yan J, Huang G, Shi Y, Tuo B, Zhang C. Clinical outcomes of clip-assisted endoscopic cyanoacrylate injection versus conventional endoscopic cyanoacrylate injection in treating gastric varices with a gastroduodenal shunt. *Scand J Gastroenterol* 2023; 58: 1173-1179 [PMID: 37128690 DOI: 10.1080/00365521]
- 26 陈萍, 赵小勇, 王慧, 郑梦丹, 王清华. 止血夹联合组织胶治疗胃底静脉曲张破裂出血的预后. *中国老年学杂志* 2019; 39: 5988-5990 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.24.027]
- 27 方蕾, 朱元东, 章復龙, 周丹. 钛夹联合注射治疗门高压症食管胃底静脉曲张出血94例报告. *浙江创伤外科* 2023; 28: 1322-1324 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2023.07.037]
- 28 马孟霞, 陶中原, 郭顺红, 赵春萍, 李博文, 张沁源. 胃镜下金属钛夹联合医用胶治疗胃底静脉曲张疗效分析. *大理大学学报* 2023; 8: 34-37 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2266.2023.10.006]
- 29 弭希峰, 洪顺忠, 许婷婷, 林志金. 内镜下金属钛夹联合组织胶注射治疗胃底静脉曲张的临床效果及其对并发症发生率的影响. *中国现代医生* 2020; 58: 93-95, 99
- 30 孙若楠. 钛夹联合内镜下组织胶注射在胃静脉曲张治疗中的临床应用. 山东大学 2021
- 31 汤梦迪, 杨霞, 毛勇, 崔月萍, 胡梦婷. 辅助金属夹应用于内镜下组织胶注射治疗2型食管胃静脉曲张患者中的临床疗效及安全性. *检验医学与临床* 2022; 19: 200-202, 205 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.016]
- 32 王敏, 李会贤, 叶东. 钛夹联合组织黏合剂治疗胃静脉曲张的多中心临床研究. *中华全科医学* 2020; 18: 1290-1293, 1379 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001488]
- 33 席亮, 金星璞, 王小伟, 王云, 邱贺, 许君望. 内镜下金属钛夹联合组织胶注射治疗胃静脉曲张的疗效研究. *肝脏* 2023; 28: 912-915 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.08.009]
- 34 莫斌锋. 内镜下组织胶“三明治”联合钛夹治疗GOV2型胃底静脉曲张的应用观察. *新疆医科大学学报* 2021; 44: 60-64 [DOI: 10.3639/j.issn.1009-5551.2021.01.012]
- 35 邢娟, 王力. 评价内镜下钛夹联合组织胶治疗中重度胃底静脉曲张的临床价值. *中外医疗* 2021; 40: 70-72 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2021.12.070]
- 36 薛丹, 曹杰, 辛毅. 钛夹阻断术联合组织胶注射治疗食管胃底静脉曲张临床疗效研究. *创伤与急危重病医学* 2021; 9: 313-314 [DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2021.04.19]
- 37 张庆, 常东歌, 王丽红. 急诊内镜金属钛夹与聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化食管静脉曲张出血的临床效果比较. *河南医学研究* 2022; 31: 455-457 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2022.03.018]
- 38 刘森. 胃镜下金属钛夹联合组织胶“三明治”疗法治疗肝硬化胃底静脉曲张疗效的研究. *西南医科大学* 2020
- 39 石道宏, 余涛, 赵平. 胃镜下钛夹联合组织胶、聚桂醇注射治疗肝硬化胃底静脉曲张的临床效果. *临床医学研究与实践* 2021; 6: 56-59 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202132018]
- 40 Sarin SK, Mishra SR. Endoscopic therapy for gastric varices. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 263-279 [PMID: 20682234 DOI: 10.1016/j.cld.2010.03.007]
- 41 Mou H, Liu Q, Fan Y, Shi G, Wu H, Tuo B, Xie R. Nylon ring with titanium clip assists endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of GOV1-type gastric varices. *Endoscopy* 2023; 55: E578-E580 [PMID: 37011901 DOI: 10.1055/a-2011-5595]
- 42 尹竞, 苟园园, 夏佳薇, 周智航, 何松. 聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化胃静脉曲张的近期疗效. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 557-564 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i9.557]
- 43 张其良, 刘应莉, 王艳荣, 杨倩, 张秋璇. 聚桂醇改良“三明治”法治疗胃底静脉曲张疗效及安全性的Meta分析. *中华消化内镜杂志* 2022; 39: 399-404 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210201-00974]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





# PTCD引导下体外震波碎石联合ERCP治疗改道术后困难胆管结石2例

方梦蝶, 王月, 陈佳琦, 张筱凤

**方梦蝶, 陈佳琦**, 浙江中医药大学第四临床医学院 浙江省杭州市 310053

**王月**, 浙江大学 浙江省杭州市 310058

**张筱凤**, 杭州市第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 310003

方梦蝶, 在读硕士研究生, 主要研究胆胰相关疾病.

**作者贡献分布:** 方梦蝶负责论文的写作与修改; 王月负责病例资料的收集; 陈佳琦负责查找相关文献; 张筱凤负责指导论文的书写与修改.

**通讯作者:** 张筱凤, 主任医师, 310003, 浙江省杭州市上城区浣纱路261号, 杭州市第一人民医院消化内科. zxf837@tom.com

**收稿日期:** 2023-12-15

**修回日期:** 2024-01-16

**接受日期:** 2024-01-26

**在线出版日期:** 2024-02-28

**Extracorporeal shock wave lithotripsy combined with endoscopic retrograde cholangiopancreatography under guidance of percutaneous transhepatic cholangiography drainage to treat difficult bile duct stones in patients with surgically altered anatomy: Report of two cases**

Meng-Die Fang, Yue Wang, Jia-Qi Chen, Xiao-Feng Zhang

**Meng-Die Fang, Jia-Qi Chen**, The Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

**Yue Wang**, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang Province, China

**Xiao-Feng Zhang**, Department of Gastroenterology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Xiao-Feng Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, No. 261 Huansha Road, Shangcheng District, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China. zxf837@tom.com

**Received:** 2023-12-15

**Revised:** 2024-01-16

**Accepted:** 2024-01-26

**Published online:** 2024-02-28

## Abstract

### BACKGROUND

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is currently the conventional treatment for bile duct stones. However, for patients with surgically altered anatomy, the success rate of ERCP decreases due to changes in papilla position and difficulty in bile duct intubation. Thus, more appropriate treatment options need to be explored.

### CASE SUMMARY

This article reports two cases of difficult bile duct stones in patients with surgically altered anatomy. Due to the occupation of the bile duct by the stones and edema of the intestinal mucosa in the input loop, the first attempt of ERCP stone removal failed. Under the guidance of percutaneous transhepatic cholangiography drainage (PTCD), extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) combined with ERCP was performed, achieving good therapeutic effects.

### CONCLUSION

For some patients with difficult bile duct stones, after routine ERCP fails, PTCD can be used to relieve obstruction and provide sufficient drainage. After the general situation improves, ESWL combined with ERCP can be selected for stone removal, which can achieve good treatment results.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Difficult bile duct stones in patients with surgically altered anatomy; PTC; ESWL; ERCP

**Citation:** Fang MD, Wang Y, Chen JQ, Zhang XF. Extracorporeal shock wave lithotripsy combined with endoscopic retrograde cholangiopancreatography under guidance of percutaneous transhepatic cholangiography drainage to treat difficult bile duct stones in patients with surgically altered anatomy: Report of two cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(2): 166-170

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/166.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.166>

## 摘要

### 背景

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是目前治疗胆管结石的常规手段,但对于改道术后的患者,由于乳头位置改变、胆管插管困难等原因, ERCP成功率有所下降,需探索更为合适的治疗方案。

### 病例简介

本文报道2例改道术后的困难胆管结石,在经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangiography drainage, PTC)引导下进行体外震波碎石(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)联合ERCP治疗,取得良好的治疗效果。

### 结论

对于一些高龄、基础条件差的困难胆管结石患者,常规ERCP失败后可尝试使用PTCD解除梗阻、充分引流,待一般情况好转后,择期ESWL联合ERCP取石,可取得不错的治疗效果。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 改道术后困难胆管结石; 经皮肝穿刺胆道引流术; 体外震波碎石; 经内镜逆行胰胆管造影术

**核心提要:** 本文所报道2例困难胆管结石的病例,通过经皮肝穿刺胆道引流术引导下体外震波碎石联合经内镜逆行胰胆管造影术治疗,均取得良好的治疗效果。可为临床工作中治疗此类患者提供一定的参考意见。

**文献来源:** 方梦蝶, 王月, 陈佳琦, 张筱凤. PTC引导下体外震波碎石联合ERCP治疗改道术后困难胆管结石2例. *世界华人消化杂志* 2024; 32(2): 166-170

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/166.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.166>

## 0 引言

胆石症目前是我国高发的消化系统疾病,其主要内

科治疗手段为经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP),但部分结石因结石直径过大等原因,难以通过ERCP取出,被称为困难胆管结石。本文介绍了2例经经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangiography drainage, PTC)引导下体外震波碎石(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)联合ERCP治疗改道术后困难胆管结石,具有一定的参考意义。

## 1 病例简介

1.1 主诉 病例1: 反复发热半年余,皮肤巩膜黄染4月余。

病例2: 腹痛伴恶心呕吐半月。

1.2 现病史 病例1: 患者半年前无明显诱因出现发热,至外院就诊考虑胆总管结石,予对症治疗好转。4 mo前出现皮肤眼白发黄,为进一步治疗至我院就诊。

病例2: 患者半月前无明显诱因下出现腹痛,伴恶心呕吐,至外院就诊考虑肝门部胆管结石,予以对症治疗后略有好转,为进一步治疗至我院就诊。

1.3 既往史 病例1: 2000年行胆囊切除术,2022年因十二指肠肠狭窄行whipple术。

病例2: 16年前行胆肠吻合术。

1.4 个人史和家族史 无殊。

1.5 查体 病例1: 神志清,精神可,皮肤巩膜轻度黄染,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音,心律齐,未闻及明显杂音。腹软,右季肋区可见一长约15 cm的陈旧性疤痕,腹部无明显压痛及反跳痛,双下肢未见明显水肿。

病例2: 神志清,精神可,皮肤巩膜未见黄染,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音,心律齐,未闻及明显杂音。腹软,可见陈旧性疤痕,腹部无明显压痛及反跳痛,双下肢未见明显水肿。

1.6 实验室检查 病例1: 白细胞 $10.6 \times 10^9/L$ ,超敏C反应蛋白107.2 mg/L,降钙素原0.82 ng/mL,丙氨酸转氨酶102 U/L,门冬氨酸转氨酶94 U/L,总胆红素75.5  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素47.6  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素27.9  $\mu\text{mol/L}$ 。

病例2: 白细胞 $7.6 \times 10^9/L$ ,超敏C反应蛋白1.6 mg/L,丙氨酸转氨酶22 U/L,门冬氨酸转氨酶28 U/L,总胆红素18.5  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素4.9  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素13.6  $\mu\text{mol/L}$ ,白蛋白29 g/L。

1.7 影像学检查 病例1: 磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP): 胆总管上段见结节状低信号,大者约20 mm $\times$ 12 mm,肝门部及肝内胆管广泛扩张,管内信号均匀。胆囊未见显示。胰管显示无明显扩张(图1)。

病例2: 腹部CT: 胆囊多发结石、胆囊炎;肝内胆管多发结石伴肝内胆管扩张;肝门部可疑低密度灶(图2)。



图 1 病例1磁共振胰胆管成像示: 胆总管上段可见多发结石, 大者约20 mm × 12 mm, 肝门部及肝内胆管广泛扩张. 箭头: 胆总管结石.

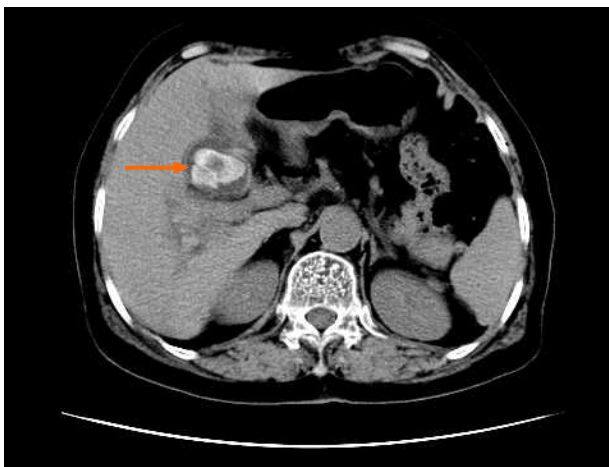


图 2 病例2腹部电子计算机断层扫描可见肝内胆管多发结石伴肝内胆管扩张. 箭头: 肝内胆管结石.

2 最终诊断

病例1: 胆总管结石伴胆管炎; 梗阻性黄疸; 肝内胆管扩张; 胆囊术后; whipple术.

病例2: 肝内胆管结石伴胆管炎; 胆囊结石伴胆囊炎; 胆道术后; 低蛋白血症.

3 治疗

病例1: 入院后行小肠镜ERCP, 沿输入袢进镜至胆肠吻合口, 见大量黄色结石及手术缝线, 用异物钳钳除黄色结石, 反复尝试胆管插管未能进入胆管, ERCP取石失败. 为消除黄疸, 患者行经皮肝穿刺胆道引流术治疗, 复查胆红素较前明显下降. 同时考虑患者一般条件较差, 带PTCD管于当地医院予抗感染、营养支持等对症治. 4 mo后患者再次返院治疗, 行体外震波碎石(图3), 术中通过PTCD管打入造影剂, X线下准确定位结石位置. 经2次碎石后, 达到完全碎石. 再次行ERCP, 距门齿80 cm见胆肠吻合口, PTCD管在位, 胆管插管成功后, 予网篮取石, 活检钳钳除部分胆肠吻合口缝线, 留置弯头鼻胆管, 并拔除PTCD管(图4). ERCP术后3d行鼻导管造影未见明显

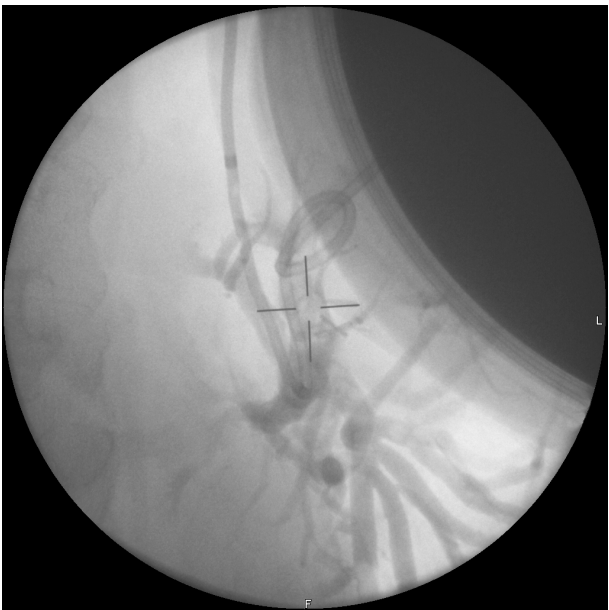


图 3 病例1体外震波碎石术中X线透视显影.

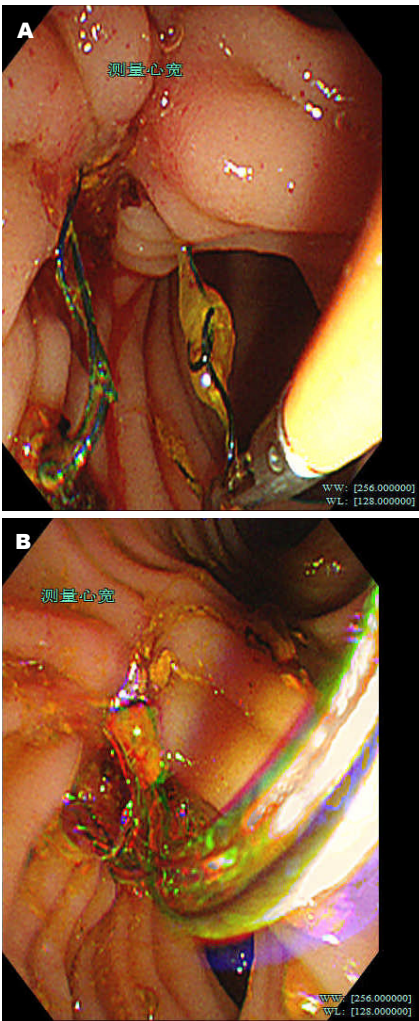


图 4 病例1ERCP: 十二指肠镜进镜, 至距门齿45 cm见胃肠吻合口, 距门齿80 cm见胆肠吻合口, 见PTCD管在位. A: 予活检钳钳出部分胆肠吻合口缝线; B: 用网篮取出多枚黄色结石及泥沙样结石. ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术; PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流术.



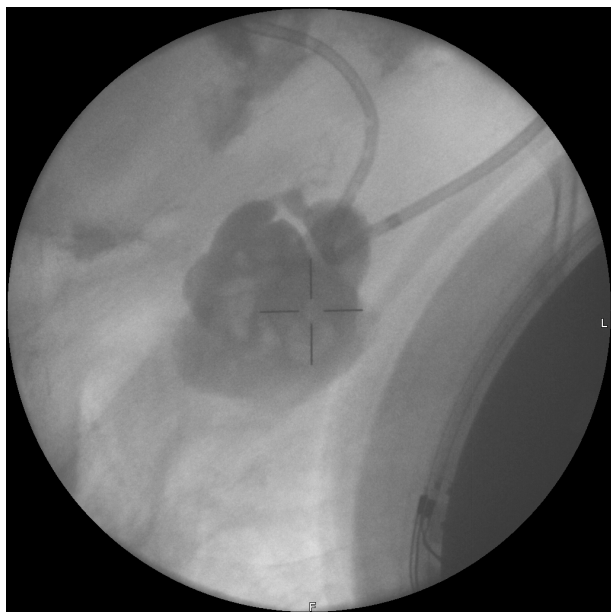


图 5 病例2体外震波碎石术中X线透视显影。



图 7 病例2ERCP术后复查鼻胆管造影未见明显异常。ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术。

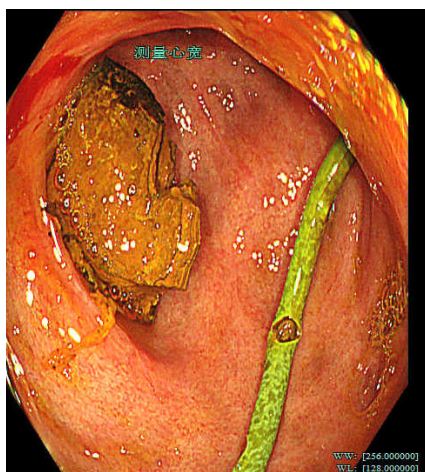


图 6 病例2小肠镜ERCP: 进镜约120 cm至胆肠吻合口, 远端可见多发黄褐色结石, 适用网篮、异物钳取出大量结石。ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术。

异常, 复查肝酶、胆红素未见明显异常。患者一般情况稳定, 顺利出院。

病例2: 排除相关禁忌, 行小肠镜ERCP, 术中可见输入袢肠道黏膜水肿, 反复尝试进镜失败。ERCP术后行右侧肝内胆管置管术。患者基础条件一般, 营养状况差, 带PTCD管于当地医院对症治疗。2 mo后患者再次返院治疗, 复查腹部CT, 肝内胆管结石较前有所减少。行体外震波碎石, 术中通过PTCD管打入造影剂, X线下准确定位结石位置(图5)。经3次碎石后, 大部分结石碎石成功。再次行ERCP, 肠道未见明显水肿, 顺利进镜, 可见PTCD管在位, 予网篮、异物钳取出大量结石(图6), 留置弯头鼻胆管, 拔除PTCD管。ERCP术后3 d行鼻导管造影未见明显异常(图7)。患者一般情况稳定, 顺利出院。

#### 4 结果和随访

2例患者出院1 mo后门诊复查腹部CT未见明显结石, 嘱定期消化内科门诊随访。

#### 5 讨论

胆石症是目前较为常见的消化道系统疾病, 在我国的发生率约为11%, 胆管结石占其中一部分<sup>[1]</sup>, 其主要发病原因可能与胆道感染、胆汁淤积等因素相关。目前通过内镜技术的不断发展, ERCP已经成为治疗胆管结石的首选方法。但仍有部分胆管结石由于各种原因无法通过常规内镜手段取出, 这部分结石被认为是困难胆管结石<sup>[2]</sup>。

困难胆管结石取石困难的原因主要分为两大类: 一类是结石本身特点: 结石直径过大( $>1.5$  cm)、结石质地坚硬、结石位于肝内胆管等; 另一类是解剖结构异常: 包括先天性结构异常, 如胆管扭曲、狭窄、Mirriz综合征等, 以及人为因素造成解剖结构改变, 最常见的是消化道改道术<sup>[3,4]</sup>。对于改道术后的病人, 常规ERCP将面临以下问题: 消化道结构重建, 进镜路线复杂; 输入肠袢过长, 常规十二指肠镜长度不足; 外科术后导致腹腔粘连, 造成肠道管腔扭曲成角<sup>[5-7]</sup>; 均可造成ERCP取石失败。本文所报道2例案例均属于消化道改道术后, 同时合并结石过大等原因, 多种因素导致首次ERCP取石失败。

对于ERCP失败, 且因包括高龄、基础条件差、或患者本人无再次手术意愿等各种原因无法选择外科手术的困难胆管结石患者, 如何加强引流、解除梗阻, 同时创造条件使结石更易取出是目前临床上所面临的困难。体外震波碎石是目前治疗困难胆管结石的常见手

段, 其利用电磁能量等产生的冲击波, 透过人体组织将质硬结石分解成细小碎块。但由于冲击波对人体正常组织也可产生损伤, 为提高碎石的安全性, 往往在术前置入鼻胆管, 并在术中通过鼻胆管注入造影剂帮助操作者在X线下精准定位结石<sup>[3,8]</sup>。但对于ERCP失败无法置入鼻胆管的患者, 如何安全有效碎石, 减少并发症的发生是临床上所需解决的问题。

PTCD可用于恶性梗阻性黄疸姑息性胆道减压治疗、良性胆道狭窄或急性胆管炎需要引流减压等, 也可用于ERCP失败后引流胆道改善患者因胆道梗阻引发的问题。本文所报道案例, 在ERCP失败后利用PTCD解除梗阻, 为后续治疗创造了条件, 同时在碎石术中采取通过PTCD管注入造影剂, 帮助胆管结石显影, 并精准识别和定位胆管结石, 提高了碎石手术的成功率和安全性。但在PTCD置管后, 必须等待窦道形成才可拔除引流管。在此期间, 患者需要带管生活, 这将会对生存质量造成一定程度的影响, 并且增加了感染的风险。但可通过与患者宣教正确使用和维护导管的方法, 减少相关不良事件的发生。

对于一些高龄、基础条件差或结石巨大堵塞胆管导致ERCP导丝无法进入的困难胆管结石患者, 常规ERCP失败后可尝试使用PTCD解除梗阻、充分引流, 待一般情况好转后, 择期ESWL联合ERCP取石。但目前此类困难胆管结石的病例相对数量较少, 本文所采用的治疗方案尚未在临床广泛开展, 后续可开展相关研究, 为临床工作进一步提供参考意见。

## 6 结论

PTCD引导下ESWL联合ERCP治疗改道术后困难胆管结石具有良好的治疗效果, 且并未发现明显不良事件, 可为困难胆管结石的治疗提供参考。

## 7 参考文献

- 1 张金旺. 胆石症的研究进展与认识. 继续医学教育 2019; 33: 47-50
- 2 Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 472-491 [PMID: 30943551 DOI: 10.1055/a-0862-0346]
- 3 冯拥璞, 高野, 辛磊, 李兆申. 困难胆总管结石的内镜治疗进展. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 229-232 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.051]
- 4 胡冰. 困难胆管结石的ERCP诊治. 外科理论与实践 2022; 27: 189-192 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2022.03.002]
- 5 Tringali A, Costa D, Fugazza A, Colombo M, Khalaf K, Repici A, Anderloni A. Endoscopic management of difficult common bile duct stones: Where are we now? A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 7597-7611 [PMID: 34908801 DOI: 10.3748/wjg.v27.i44.7597]
- 6 Kruttsi C, Kida M, Yamauchi H, Iwai T, Imaizumi H, Koizumi W. Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3313-3333 [PMID: 31341358 DOI: 10.3748/wjg.v25.i26.3313]
- 7 Wu WG, Gu J, Zhang WJ, Zhao MN, Zhuang M, Tao YJ, Liu YB, Wang XF. ERCP for patients who have undergone Billroth II gastroenterostomy and Braun anastomosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 607-610 [PMID: 24574733 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.607]
- 8 杨金波. 体外冲击波碎石联合内镜逆行胰胆管造影治疗胆总管结石的临床观察. 浙江创伤外科 2022; 27: 742-744

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 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 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, 月刊, 每月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文章, 促进胃肠病学和肝病事业的事业发展, 提高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、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

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

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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



## 2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A<sub>r</sub>* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

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

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

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

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

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

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

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



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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

#### 3 讨论

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



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

#### 4 参考文献

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

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

#### 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

